

## Manifestazioni reumatologiche del diabete mellito

*Tra le possibili complicanze della malattia diabetica si osservano anche reumoartropatie, specie a carico di mano, spalla e rachide, oltre al coinvolgimento osseo nel piede diabetico e all'osteoporosi. Possono presentarsi precocemente nel decorso dell'alterata omeostasi glucidica, permettendo talora di svelarne l'esistenza*

L'incidenza e la prevalenza del diabete mellito (DM) di tipo 2 stanno aumentando in maniera esponenziale nel mondo industrializzato, ma ancor più nelle popolazioni dei Paesi in via di sviluppo che, subendo l'influsso di quelli economicamente più progrediti, stanno rapidamente modificando le proprie abitudini di vita.<sup>1</sup>

Ben note ai medici di medicina generale sono le possibili complicanze della malattia secondarie alla micro- e macroangiopatia (cardiopatia, vasculopatia, nefropatia, retinopatia, neuropatia); meno conosciute sono alcune patologie di interesse reumatologico che più frequentemente si osservano nei pazienti diabetici<sup>2,3</sup> e che talvolta possono determinare una severa limitazione funzionale.

Tra le reumoartropatie più comuni vanno annoverate quelle a carico della mano, della spalla e del rachide; frequente è il coinvolgimento osseo nel "piede diabetico" e possibile l'associazione tra DM e osteoporosi.

I meccanismi patogenetici attraverso i quali l'alterata omeostasi glucidica condiziona lo sviluppo delle reumoartropatie non sono ancora perfettamente chiariti.

Per alcune di queste (sindrome da ridotta mobilità articolare, spalla "gelata", tenosinovite dei flessori palmari) è probabile che siano coinvolti gli stessi meccanismi biochimici alla base della microangiopatia diabetica, in particolare l'aumentata glicosilazione non enzimatica del collagene con conseguente incremento dei legami crociati inter- e intra-molecola-

ri, l'aumentata resistenza alla collagenasi. Per altre condizioni (sindrome del tunnel carpale, neuroartropatia) è certamente importante il ruolo svolto da una preesistente neuropatia diabetica.

Riguardo all'iperostosi scheletrica idiopatica diffusa, la frequente osservazione nei pazienti diabetici di valori insulinemici elevati e secondari a una condizione di insulino-resistenza fa ipotizzare che vi sia un momento iniziale comune, cioè la ridotta sensibilità periferica all'insulina, che favorisce sia le alterazioni metaboliche che la patologia reumatica, quest'ultima determinata da una prolungata stimolazione insulinica sulle inserzioni ossee di tendini, legamenti e capsule articolari.<sup>2,3</sup>

### ■ Patologie della mano

Le più comuni patologie della mano riscontrabili nel paziente diabetico sono rappresentate dalla sindrome da ridotta mobilità articolare, dalla malattia di Dupuytren, dalla sindrome del tunnel carpale, dalla tenosinovite dei flessori delle dita, dal dito a "scatto".<sup>2,4</sup>

#### ► **Sindrome da ridotta mobilità articolare**

La sindrome da ridotta mobilità articolare (LJM - *limited joint mobility*), conosciuta anche come cheiroartropatia diabetica, si osserva in circa il 20-30% dei soggetti con DM tipo 1 e in percentuali maggiori nei diabetici di tipo 2.<sup>5,6</sup>

È caratterizzata dall'aspetto simil-

sclerodermico delle mani secondario all'ispessimento e all'indurimento della cute, cui consegue una limitata motilità articolare delle articolazioni metacarpo-falangee e interfalangee prossimali, che favorisce l'atteggiamento in lieve flessione delle dita. Tale quadro si instaura insidiosamente in assenza di una sintomatologia dolorosa.

L'esistenza di una contrattura in flessione delle dita può essere dimostrata ricercando il segno delle "mani oranti", che si caratterizza nell'incapacità del paziente a realizzare un contatto completo tra le superfici contrapposte delle palme delle mani con i polsi flessi al massimo.

Quantunque più raramente, una LJM delle dita può osservarsi anche in soggetti non diabetici, nei quali la prevalenza aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età.<sup>2</sup>

Alcuni autori hanno segnalato che la LJM nei diabetici correla con le complicanze di natura microangiopatica (nefropatia, retinopatia, neuropatia), tanto da rappresentare un marker di rischio di queste ultime.<sup>7,8</sup>

#### ► **Malattia di Dupuytren**

La malattia di Dupuytren si caratterizza per la comparsa di un ispessimento palpabile dell'aponeurosi palmare e di una retrazione della cute sovrastante, con conseguente progressiva flessione delle dita.

Rispetto a quanto osservato nei pazienti non diabetici, nei quali la malattia favorisce prevalentemente una flessione del IV e V dito, nel diabete mellito è più frequente il coinvolgi-

mento del III e IV dito e la malattia è spesso bilaterale.<sup>9</sup> Raramente la flessione delle dita è così grave da richiedere l'intervento chirurgico.

La prevalenza della malattia di Dupuytren nei pazienti con diabete mellito è compresa tra il 20% e il 63%, a fronte del 13% riscontrato nella popolazione non diabetica.<sup>10</sup>

#### ► **Sindrome del tunnel carpale**

La sindrome del tunnel carpale è la più comune neuropatia da compressione e interessa il nervo mediano in corrispondenza del canale del carpo. Nei soggetti con diabete mellito si osserva con frequenza aumentata, specie in presenza di polineuropatia, facendo supporre un ruolo favorente di quest'ultima.<sup>11</sup> In presenza di una sindrome del tunnel carpale apparentemente idiopatica, la ricerca di un'alterazione del metabolismo glucidico si rileva peraltro di scarsa utilità, risultando frequentemente negativa.<sup>12</sup>

#### ► **Tenosinovite dei flessori delle dita**

La tenosinovite dei flessori delle dita (TFD) dimostra una predilezione per i pazienti con diabete mellito, del quale può rappresentare la manifestazione inaugurale. È stato infatti segnalato che più di un quinto dei soggetti con una TFD apparentemente "isolata", non associata cioè a un reumatismo infiammatorio, presenta una curva da carico di glucosio patologica.<sup>13</sup> La sua prevalenza è dell'11% nei pazienti diabetici (mentre nella popolazione generale è inferiore all'1%) ed è correlata alla durata della malattia.<sup>14</sup>

La tenosinovite dei flessori delle dita si manifesta di norma bilateralmente con rigidità mattutina dolorosa delle mani, difficoltà a estendere e flettere completamente le dita, sensazione di mani gonfie.

#### ► **Dito "a scatto"**

Il dito "a scatto" si caratterizza per la comparsa di un blocco dell'estensione del dito, che si vince forzando il movimento. Il cedimento improvviso della resistenza al movimento (scatto) in alcuni pazienti si associa a una sensazione dolorosa localizzata a livello dell'articolazione metacarpo-falangea. Nella popolazione generale il dito "a

scatto" si manifesta verso la V-VI decade di vita e spesso in soggetti che svolgono attività che comportano movimenti ripetitivi con le dita. Nei diabetici l'età di esordio è più precoce e, di regola, manca il fattore occupazionale.

Alcuni aspetti del quadro clinico si dimostrano simili a quelli dei soggetti non diabetici: impegno monolaterale, predilezione per il I, III e IV dito. Nei diabetici, peraltro, si registra con maggiore frequenza il coinvolgimento contemporaneo di più dita.<sup>15</sup>

#### ■ **Patologia della spalla**

La spalla "gelata", chiamata anche capsulite adesiva, rappresenta una variante della periartropatia della spalla.

Si manifesta con una sintomatologia dolorosa, specie notturna, che si risolve nell'arco di alcune settimane, lasciando posto a una notevole limitazione dei movimenti della spalla. Di norma, dopo alcuni mesi, si verifica la spontanea ripresa della mobilità articolare, benché in molti pazienti persista una incompleta *restitutio ad integrum*.

Nella popolazione diabetica viene riportata una prevalenza 4-5 volte superiore a quella della popolazione generale.<sup>16</sup> D'altra parte, in circa un quarto dei soggetti con spalla "gelata" è dimostrabile un DM, oppure una ridotta tolleranza glucidica, che non raramente il paziente ignora.<sup>17</sup> Secondo alcuni autori, nei diabetici la spalla "gelata" presenterebbe caratteristiche diverse da quelle classicamente osservabili in questa patologia: età di esordio più precoce, frequente impegno bilaterale e prognosi peggiore.<sup>18</sup> Peraltro, in uno studio longitudinale non sono emerse differenze significative nella storia naturale della patologia nei soggetti diabetici.<sup>19</sup>

#### ■ **Patologia della colonna vertebrale**

La patologia rachidea, di non rara osservazione nei pazienti diabetici, è rappresentata dall'iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (*diffuse idiopathic skeletal hyperostosis* o DISH), che

si caratterizza per la formazione di tessuto osseo in corrispondenza delle inserzioni sull'osso di legamenti, tendini e capsule articolari (entesi).<sup>20</sup>

La DISH si osserva nei soggetti adulti, in prevalenza maschi (rapporto maschi-femmine 2:1) e aumenta di frequenza con l'età. Infatti, è molto rara prima dei 45 anni, mentre l'età media di insorgenza è in generale intorno ai 65 anni.

Approssimativamente il 10% dei maschi e l'8% delle femmine di età superiore a 65 anni è affetto da DISH, con una frequenza maggiore al rilievo autoptico rispetto agli studi di popolazione.

La DISH è associata in maniera significativa al diabete mellito di tipo 2.<sup>21,22</sup> Dal 17% al 60% dei soggetti con DISH presenta un'intolleranza ai carboidrati, mentre la prevalenza della patologia nei diabetici di tipo 2 oscilla tra il 13% e il 50%.

L'insulina è un potente fattore di crescita osseo e uno stato di iperinsulinemia protratto nel tempo, come frequentemente si osserva nei soggetti con DM tipo 2, si ipotizza possa rappresentare uno stimolo alla neoformazione ossea.

L'espressione della malattia è essenzialmente radiologica. Le alterazioni più tipiche sono localizzate a livello del rachide dorsale, ma tutti i segmenti della colonna vertebrale possono essere interessati. Inoltre, si osserva frequentemente in associazione un'entesopatia ossificante periferica. La lesione caratteristica della DISH è rappresentata dall'ossificazione a banda lungo il margine anteriore-laterale destro dei corpi vertebrali del rachide dorsale, predominante tra D7 e D11, in assenza di patologia discale degenerativa e di segni radiografici di infiammazione delle articolazioni sacro-iliache e delle faccette articolari vertebrali.<sup>23</sup>

Per quanto attiene alle manifestazioni cliniche, la DISH può essere considerata una patologia benigna e spesso asintomatica. Tuttavia, il coinvolgimento del rachide può essere causa di rigidità e di dolore. Inoltre, sono possibili complicanze neurologiche da compressione, rappresentate da radicolopatie (cervico-brachialgia,

cruralgia, sciatalgia) e da mielopatia cervicale.<sup>24</sup>

Inoltre, sono segnalati casi di disfgia da compressione esterna dell'esofago da parte di una voluminosa neoforazione ossea situata al davanti dei corpi vertebrali cervicali.<sup>25</sup>

### ■ Osteoartropatia diabetica

L'osteoartropatia diabetica è caratterizzata da lesioni osteolitiche che coinvolgono principalmente le ossa dei piedi.

L'osteoartropatia diabetica si manifesta nello 0.1-0.4% dei pazienti diabetici, in particolare nei soggetti con notevole anzianità di malattia. Si osserva più frequentemente tra i pazienti di ambo i sessi e di età compresa tra 50 e 70 anni.<sup>26</sup>

Le lesioni ossee si manifestano principalmente in quei pazienti nei quali tentativi di controllo con farmaci ipoglicemizzanti orali nel mese precedente lo sviluppo delle alterazioni osteolitiche fallisce e si rende necessario il trattamento con insulina.

Il piede neuropatico è determinato dalla compromissione del sistema nervoso somatico e autonomo determinata dalla polineuropatia diabetica simmetrica distale, che favorisce alterazioni della sensibilità nocicettiva e propriocettiva e anche dell'innervazione vegetativa che regola gli automatismi vascolari del piede.<sup>3</sup>

Come conseguenza si stabiliscono una serie di alterazioni caratterizzate soprattutto dalla deformazione del piede, in particolare sotto carico, con anomala distribuzione del carico plantare e traumatizzazione delle zone sottoposte a maggiore pressione, fino alla comparsa della classica ulcera plantare.

Inoltre, la perdita della sensibilità tattile, termica e dolorifica favorisce il perpetuarsi del traumatismo senza che vengano messi in atto i comuni meccanismi di difesa (modifica della posizione del piede durante la deambulazione, immediato avvertimento del dolore o di un abnorme stimolo termico, ecc).<sup>27</sup>

Le alterazioni del microcircolo concorrono a complicare il quadro del piede diabetico e, unitamente al dan-

no neurologico, facilitano la comparsa di infezioni sovrapposte. L'esame radiografico evidenzia profonde alterazioni osteo-articolari (osteoporosi diffusa, microfratture, lussazioni tarso-metatarsali) fino al cedimento e all'inversione della volta plantare. Coesiste spesso un progressivo riassorbimento della matrice ossea, che può condurre a un assottigliamento e accorciamento del piede.

### ■ Osteoporosi e diabete mellito

Da tempo viene segnalata l'associazione di una ridotta densità ossea in pazienti con diabete mellito di lunga durata. Tuttavia, ancor oggi si discute se l'osteoporosi rappresenti una vera complicanza della malattia diabetica e non piuttosto un'associazione casuale tra due comuni patologie. In particolare, vi sono dubbi riguardo alla presenza della patologia ossea nell'ampia popolazione di diabetici di tipo 2.

Per i pazienti con diabete mellito di tipo 1 la maggior parte degli autori è d'accordo nel riferire una riduzione della densità ossea che coinvolge principalmente la componente trabecolare, senza significative differenze di sesso, con una frequenza di circa il 50% di tutti i pazienti e che correla frequentemente con un cattivo controllo metabolico, oltre che con una maggiore durata di malattia.<sup>28</sup>

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 non sembra esservi un grado di osteoporosi significativamente diverso da quello riscontrato nella popolazione generale.<sup>29</sup>

Infatti, poiché l'insulina costituisce uno stimolo alla neoforazione ossea, l'iperinsulinemia che frequentemente si osserva in questi pazienti, correlata a una insulino-resistenza, spiega l'aumento della massa ossea rilevata con le tecniche di misurazione della densità ossea osservato in questi soggetti.<sup>30</sup>

### ■ Osteoartrosi e diabete mellito

Nel diabete mellito di tipo 2 la frequenza dell'osteoartrosi sia delle piccole sia delle grandi articolazioni viene segnalata aumentata. In un ampio

studio che ha coinvolto pazienti affetti da osteoartrosi i valori medi di glicemia a digiuno erano significativamente più alti rispetto ai soggetti di controllo; tuttavia, un DM di lunga durata è stato osservato soltanto nel 5.5% dei casi.<sup>31</sup>

### ■ Conclusioni

L'incidenza e la prevalenza del diabete mellito sono in costante aumento nella popolazione generale e, pertanto, anche le patologie dell'apparato muscolo-scheletrico saranno più frequentemente osservate dai medici di medicina generale nei pazienti diabetici.

Sul versante clinico va posto in risalto l'importante ruolo svolto da quelle reumoartropatie (tenosinovite dei flessori palmari, spalla "gelata", iperostosi scheletrica idiopatica diffusa in fase iniziale, ecc) che, potendosi presentare precocemente nel decorso dell'alterata omeostasi glucidica, permettono talora di svelarne l'esistenza.

### BIBLIOGRAFIA

1. King H et al. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
2. Spini F, Di Giacinto G. *Diabete* 1992; 4: 192-8.
3. Di Benedetto A, Cucinotta D. *Reumatismo* 1997; 49: 51-4.
4. Schiavon F et al. *Reumatismo* 2004; 56: 139-42.
5. Fitzcharles MA et al. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 251-5.
6. Renard E et al. *Diabetes Metab* 1994; 20: 513-21.
7. Rosebloom AL et al. *N Engl J Med* 1981; 305: 191-2.
8. Starkman HS et al. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 130.
9. Noble J et al. *J Bone J Surg* 1984; 66: 322-5.
10. Gamstedt A. *Prog Diabetes* 1993; 4: 1-6.
11. Comi G et al. *Acta Diabetol Lat* 1985; 22: 259-61.
12. Pal B et al. *Br J Rheumatol* 1986; 25: 412-3.
13. Leden I et al. *Scand J Rheumatol* 1985; 14: 293-7.
14. Leden I et al. *Scand J Rheumatol* 1983; 12: 260-2.
15. Yosipovitch G et al. *J Rheumatol* 1990; 951: 17-8.
16. Baslund B et al. *Scand J Rheumatol* 1990; 19: 321-2.
17. Smith LL et al. *Br J Sport Med* 2003; 37: 30-5.
18. Fisher L et al. *Br J Rheumatol* 1986; 25: 141-3.
19. Morén-Hybbinette I et al. *Acta Med Scand* 1987; 221: 73-4.
20. Colina M et al. *Reumatismo* 2006; 58: 104-11.
21. Sencan D et al. *Rheumatol Int* 2005; 25: 518-21.
22. Jacobs-Kosmin D et al. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 64-9.
23. Resnick D et al. *Radiology* 1975; 115: 513-24.
24. Arlet J et al. *Rev Med Int* 1985; 6: 553-9.
25. Di Giacinto G. *M.D. Medicinae Doctor* 2007; 35: 20-3.
26. Forgács SS. *Diabetes mellitus*. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *London, Mosby*; 1998: 23.1-5.
27. Vannini P. *Il Diabete* 1992; 4: 1-4.
28. Filippini P et al. *Il Diabete* 1993; 6: 132-4.
29. Isaia GC et al. *Giorn Ital Diabetol* 1990; 10: 283-5.
30. Weinstock R et al. *J Bone Min Res* 1989; 4: 97-101.
31. Cimmino M et al. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 39: 477-82.