

Aggiornamento sulla salute ossea: il libro bianco dell'International Menopause Society (IMS)

^aT. J. de Villiers and ^bS. R. Goldstein

^aPast President of the International Menopause Society and Consultant, Department of Gynecology, Stellenbosch University and Mediclinic Panorama, Cape Town, South Africa

^bPresident of the International Menopause Society and Professor of Obstetrics and Gynecology, New York University, Grossman School of Medicine, New York, USA

CONTATTO

T. J. de Villiers, Stellenbosch University, Room 118, Mediclinic Panorama, Parow 7500, South Africa; Tobie@iafrica.com

PAROLE-CHIAVE: Osteoporosi; sarcopenia; fratture da fragilità; rischio di frattura; soglie di intervento; osteo-sarcopenia

Traduzione italiana a cura di Laura Cucinella & Rossella E. Nappi

UOSD Ostetricia e Ginecologia-PMA, IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia

Riassunto

L'osteoporosi e le fratture associate pongono una sfida considerevole al miglioramento degli obiettivi di salute globale. Aspetti clinici chiave includono la definizione di osteoporosi e fratture associate, la valutazione e la stratificazione del rischio di frattura, l'identificazione di valori soglia per l'inizio del trattamento e la scelta della terapia più appropriata in base all'integrazione dei suddetti fattori. Una corretta comprensione e applicazione di tali concetti è essenziale per arginare la crescente ondata di fratture patologiche associate all'invecchiamento della popolazione. Verranno discussi in dettaglio il ruolo di forza e performance muscolare, della sarcopenia e del concetto emergente di osteo-sarcopenia nel mantenimento della salute ossea.

Introduzione

Il Comitato direttivo dell'International Menopause Society (IMS) ha deciso di dedicare la Giornata Mondiale della Menopausa del 2021 alla salute ossea. L'osteoporosi e le fratture associate sono la più comune patologia cronica del metabolismo osseo e rappresentano una problematica significativa in termini di salute globale, determinando 8.9 milioni di fratture annualmente nel mondo [1]. Esistono differenze sostanziali a livello mondiale nell'incidenza di frattura dell'anca/di femore e di altre fratture osteoporotiche severe [2]. Le fratture associate ad osteoporosi determinano non solo un aumento della morbilità ma anche della mortalità [3]. Uno speciale della rivista *Climacteric*, che approfondirà in dettaglio tutti gli aspetti della salute ossea, sarà consultabile nei prossimi mesi. Nella prima parte del presente articolo verranno chiariti gli aspetti clinici principali dell'osteoporosi, tra cui definizione, valutazione e stratificazione del rischio di frattura, identificazione di valori soglia per l'inizio del trattamento e l'integrazione di questi fattori nella pratica clinica. La seconda parte è dedicata al ruolo di forza e performance muscolare nel mantenimento della salute ossea.

Definizione di Osteoporosi

Nei primi anni '90, l'osteoporosi veniva definita come una patologia scheletrica sistemica caratterizzata da bassa densità ossea e alterazioni della micro-architettura ossea, determinante un aumento del rischio di fragilità ossea e suscettibilità a fratture [4]. Tale definizione riconosceva come centrali i concetti di frattura e densità minerale ossea (BMD).

Fratture da fragilità

Le fratture da fragilità avvengono a seguito di una forza meccanica che, in condizioni normali, non causerebbe una frattura [5]. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha ulteriormente quantificato tale forza, come equivalente o inferiore a quella di una caduta dalla posizione eretta. Generalmente la presenza di fratture da fragilità coinvolgenti colonna, anca/femore, avambraccio o bacino è considerata sufficiente per porre diagnosi di osteoporosi e iniziare un trattamento, sebbene evidenze riguardanti altri siti di frattura siano mancanti. Il rischio di una successiva frattura osteoporotica è più elevato subito dopo la prima frattura, per poi diminuire progressivamente nel tempo [6]. Il rischio è particolarmente elevato nei primi due anni dopo la prima frattura [7]. Il rischio di fratture successive è inoltre aumentato per le fratture multiple.

In caso di fratture vertebrali asintomatiche, anche il grado della frattura (lieve, moderato o severo) si correla verosimilmente al rischio di successive fratture [8]. Questo può essere determinato mediante radiografia tradizionale o tramite valutazione delle fratture vertebrali (VFA, vertebral fracture assessment), una specifica funzione disponibile con i moderni macchinari per lo studio della

densitometria ossea (DEXA). Nonostante l'International Society of Clinical Densitometry riconosca specifiche indicazioni per l'utilizzo della VFA [9] (Tabella 1), si può affermare che, laddove disponibile, tale funzione aggiunga informazioni preziose per la valutazione di qualsiasi esame DEXA.

Tabella 1. Indicazioni per la valutazione delle fratture vertebrali (VFA) (International Society of Clinical Densitometry, 2019 [9]).

L'imaging della colonna in proiezione laterale con tecnica standard o densitometria è indicata: Quando il T score è < -1.0 deviazioni standard e almeno una delle seguenti condizioni è presente.

- Donne >70 anni o uomini >80 anni
 - Perdita di altezza anamnestica > 4 cm (>1.5 pollici)
 - Precedente frattura vertebrale riferita, ma non documentata
 - Terapia con glucocorticoidi a dosaggi ≥ 5 mg di prednisone/die o equivalente per almeno 3 mesi
-

In base alla storia personale di frattura, le linee guida elaborate dall'American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AAACE/ACE) individuano come pazienti ad elevato rischio di frattura coloro che hanno riportato una frattura recente (nei precedenti 12 mesi), una frattura in corso di terapia per l'osteoporosi, multiple fratture o fratture verificatesi durante l'assunzione di farmaci che possono danneggiare l'osso (come l'utilizzo prolungato di glucocorticoidi) [10]. La Società nordamericana di Endocrinologia (Endocrine Society) aggiunge a questo elenco la presenza in anamnesi di frattura severa [11].

Densità minerale ossea

La valutazione della BMD è stata possibile a partire dalla fine degli anni '80 grazie all'avvento della DEXA. Nel 1994 un gruppo di studio dell'OMS definì come criterio per l'osteoporosi un valore di BMD inferiore di almeno 2.5 deviazioni standard (DS) rispetto alla media della popolazione di giovani donne caucasiche. La definizione del valore soglia di T score ≤ -2.5 DS consisteva in una classificazione epidemiologica, ma comunque gli studi clinici controllati sull'efficacia di nuovi farmaci per la prevenzione di fratture utilizzarono come criterio di inclusione la presenza di T score ≤ -2.5 DS [12]. Poiché l'efficacia venne provata in questi pazienti, tale cut-off venne largamente accettato come criterio per l'inizio del trattamento ed è tuttora riportato dalla maggior parte delle linee guida. Le linee guida dell'AAACE/ACE considerano un T-score < -3.0 come indicativo di rischio fratturativo molto elevato.

Predizione del rischio di frattura nel tempo

Nonostante la maggior parte delle linee guida accetti come indicazione al trattamento i criteri diagnostici di anamnesi di frattura da fragilità o presenza di T-score ≤ -2.5 DS, essi escludono le pazienti con osteopenia (T-score $< -1.0 > -2.5$ DS). In realtà, la maggior parte delle fratture si verifica proprio nel gruppo di pazienti osteopeniche, il che indica un'elevata specificità, ma una bassa sensibilità del T-score se utilizzato come unico fattore di rischio.

La necessità di trattamento in questo gruppo di pazienti è meglio definita dalla probabilità di frattura nel tempo. Questa può essere ottenuta combinando il valore di BMD ottenuto con DEXA a livello del collo del femore con fattori di rischio anamnestici, quali basso indice di massa corporea (BMI), anamnesi familiare di frattura dell'anca/femore, anamnesi di artrite reumatoide, diabete mellito di tipo I, menopausa prematura, fumo, abuso di alcolici e stile di vita sedentario. Diversi modelli sono stati proposti al fine di integrare tali fattori in un rischio predittivo di frattura nel tempo, tra cui FRAX[®] [13] e Garvan (www.garvan.org.au). Per gli obiettivi di questo articolo, verrà discusso soltanto il modello FRAX. Il FRAX si basa sui dati riguardanti le fratture riportate in ampie coorti di pazienti, tra cui i gruppi placebo di molti studi randomizzati controllati sull'efficacia di nuove terapie specifiche per l'osso. Il modello FRAX è uno strumento disponibile online (www.shef.ac.uk/FRAX) attraverso il quale è possibile calcolare la probabilità di frattura dell'anca/femore o di altre fratture osteoporotiche maggiori (colonna, avambraccio, omero) a 10 anni. L'indice FRAX è stato validato in coorti indipendenti [14] e aggiustato in base all'epidemiologia di fratture e mortalità in diversi paesi [15]. Benché l'indice FRAX possa essere utilizzato in assenza di DEXA laddove non sia possibile eseguirla, in questo articolo ci si riferirà al FRAX completo di BMD del collo femorale misurata con DEXA. Ad oggi, software supplementari alla DEXA permettono di calcolare il punteggio osseo trabecolare (trabecular bone score, TBS) quale indice di robustezza ossea [16]. Quando disponibile, è raccomandato aggiustare l'indice FRAX in base al valore di TBS. Alcuni limiti del FRAX sono stati riconosciuti, come il fatto di non tenere conto nel calcolo del rischio dei seguenti fattori: BMD lombare, rischio di caduta, anamnesi di diabete mellito di tipo 2, quantificazione della terapia glucocorticoide. Alcuni aggiustamenti aritmetici sono stati proposti come compensazione [17,18].

Valori soglia per l'intervento terapeutico

È fondamentale comprendere che l'indice FRAX è meramente una predizione del rischio futuro di frattura e, in quanto tale, non indica quando è necessario intraprendere il trattamento. Valori soglia di intervento basate sull'indice FRAX dovrebbero essere idealmente calcolati nei singoli paesi sulla base dell'epidemiologia locale, così come della disponibilità e del costo delle terapie, per definire quando l'intervento terapeutico diventa appropriato.

Soglie di intervento basate sul FRAX possono essere calcolate come valori fissi, valori aggiustati per età o modelli ibridi che utilizzano valori fissi e aggiustati per età.

Per quanto riguarda l'utilizzo di valori fissi, l'esempio più popolare viene dagli USA, dove il limite di intervento è definito da un rischio di frattura osteoporotica maggiore superiore al 10% o di frattura dell'anca/femore superiore al 3% a 10 anni. Questo modello è ad oggi ancora proposto, pur basandosi su dati di farmaco-economia del 2005 [19]. Tali valori fissi sono stati adottati da molti altri paesi, senza però tenere conto dell'economia sanitaria locale. Le linee guida AACE/ACE identificano un rischio molto elevato quando il rischio a 10 anni, calcolato tramite l'indice FRAX, supera il 30% per le fratture osteoporotiche maggiori e il 4,5% per la frattura dell'anca/femore.

La soglia di intervento aggiustata per età consiste nel rischio equivalente a quello di una precedente frattura in una donna della stessa età e BMI nella media. In Inghilterra (UK), la National Osteoporosis Guideline ha definito valori soglia di intervento aggiustati per età, che hanno mostrato un rapporto costo-beneficio favorevole con l'utilizzo del farmaco generico alendronato [20]. Tali valori sono paese-specifici per via delle differenze in termini di costi terapeutici e rischio di frattura nella popolazione e dovrebbero essere calcolati individualmente.

I modelli ibridi compensano possibili disparità terapeutiche, con le fasce più giovani a rischio di ricevere trattamenti anche quando non appropriati e i più anziani senza storia di frattura a rischio di non essere trattati quando indicato. In UK, valori soglia aggiustati per età vengono utilizzati fino ai 70 anni di età, in seguito si adottano valori fissi [21].

L'International Osteoporosis Foundation e l'European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis definiscono un rischio come elevato quando la probabilità di frattura supera il valore soglia di intervento paese-specifico, un rischio molto elevato se la probabilità di frattura risulta oltre la soglia superiore di valutazione del rischio calcolato con l'indice FRAX [22].

Stratificazione del rischio

Raccomandazioni recenti definiscono ulteriormente i concetti di rischio basso, alto e molto alto [9, 10, 22]. I farmaci anti-riassorbitivi, come i bifosfonati, sono stati a lungo considerati il trattamento di prima linea. Studi recenti hanno evidenziato la superiorità della terapia anabolica come prima linea nei pazienti a rischio molto alto di frattura (vedi successiva discussione). Considerato l'elevato costo della terapia anabolica, la corretta identificazione dei pazienti a rischio molto elevato risulta una priorità [23]. Come appare evidente dai precedenti paragrafi, non esiste una definizione univoca di stratificazione del rischio fratturativo.

La Tabella 2 riassume i concetti finora discussi nell'ottica di fornire una guida pratica, che tuttavia va individualizzata da paese a paese. È necessario sottolineare che i valori soglia fissi illustrati nella Tabella 2 sono basati sulle raccomandazioni degli USA. È fondamentale l'impegno di ogni paese per definire valori paese-specifici.

Strategie per la prevenzione delle fratture

La prevenzione delle fratture rappresenta l'obiettivo principale degli interventi volti al mantenimento della salute ossea e le strategie per attuarla sono pertanto prioritarie. Tali strategie verranno discusse di seguito. Maggiori informazioni sui differenti approcci possono essere reperite nelle referenze; i lettori sono inoltre invitati ad informarsi sui servizi paese-specifici. Ulteriori dettagli seguiranno nello speciale sulla salute ossea che verrà pubblicato su *Climacteric*.

Modificazioni dello stile di vita

Tutte le donne in menopausa, non soltanto quelle a rischio di frattura, dovrebbero ricevere un'educazione su un uno stile di vita che promuova la salute ossea. Ciò include ottimizzare lo stato del calcio e della vitamina D, promuovere un'attività fisica appropriata, sospendere l'abitudine al fumo e l'abuso di alcolici, evitare l'utilizzo di farmaci con tossicità ossea. È necessario inoltre sottolineare l'importanza di attività che promuovano l'equilibrio, di rivalutare terapie che possono aumentare il rischio di caduta, come per esempio gli ansiolitici ed i sedativi, e di promuovere percorsi dedicati disponibili localmente, come per esempio i *fracture liason service*.

Trattamento anti-riassorbitivo

La maggior parte delle linee guida raccomanda l'uso di un farmaco anti-riassorbitivo in monoterapia in tutte le pazienti a rischio di frattura, indipendentemente dalla stratificazione del rischio.

Tabella 2. Una guida alla stratificazione del rischio fratturativo

Basso rischio di frattura (devono verificarsi tutte le condizioni)

- Assenza di fratture da fragilità
- T -score < -1 e > -2.5 deviazioni standard ottenuto da DXA
- Probabilità di frattura a 10 anni secondo FRAX (aggiustato per punteggio di osso trabecolare):
 - Qualsiasi frattura osteoporotica severa: $< 20\%$
 - Frattura dell'anca/femore: $< 3\%$
 - Oppure inferiore alla soglia di intervento specifica per area geografica

Alto rischio di frattura (qualsiasi delle seguenti)

- Presenza di fratture da fragilità
- T -score ≤ -2.5 deviazioni standard ottenuto da DXA
- Probabilità di frattura a 10 anni secondo FRAX (aggiustato per punteggio di osso trabecolare):
 - Qualsiasi frattura osteoporotica severa: $>20\%$
 - Frattura dell'anca/femore: $> 3\%$
 - Oppure superiore alla soglia di intervento specifica per area geografica

Rischio di frattura molto alto (qualsiasi delle seguenti)

- Frattura recente
 - Fratture multiple
 - Frattura severa
 - Frattura in corso di trattamento
 - Frattura in corso di terapia con tossicità ossea come corticosteroidi
 - T -score ≤ -3.0 deviazioni standard
 - Probabilità di frattura a 10 anni secondo FRAX (aggiustato per punteggio di osso trabecolare):
 - Qualsiasi frattura osteoporotica severa: $>30\%$
 - Frattura dell'anca/femore: $> 4.5\%$
 - Oppure superiore alla soglia dell'alto rischio specifica per area geografica
 - Altri fattori, come per esempio un elevato rischio di caduta
-

Bifosfonati

I bifosfonati rimangono il trattamento anti-riassorbitivo più comunemente prescritto. I bifosfonati includono alendronato, risendronato e ibandronato somministrati per via orale e ibandronato e acido zoledronico per via endovenosa. Il rapporto rischio/beneficio rimane complessivamente favorevole per i bifosfonati, nonostante la preoccupazione per il rischio di osteonecrosi mascellare e di frattura di femore atipica [24]. È raccomandata la valutazione di sospendere la terapia dopo 5 anni di alendronato orale o 3 anni di terapia endovenosa, tenendo conto della risposta al trattamento e dei rimanenti fattori di rischio di frattura.

Terapia ormonale della menopausa

La raccomandazione dell'IMS è di prendere in considerazione la terapia ormonale della menopausa (MHT) nelle donne a rischio di frattura che abbiano meno di 60 anni o siano in menopausa da meno di 10 anni [25]. Tale raccomandazione si basa sull'evidenza di una riduzione del rischio di tutte le fratture nello studio Women's Health Initiative, con un rapporto rischio/beneficio favorevole nelle pazienti più giovani [26].

L'US Endocrine Society concorda con questa indicazione, ma aggiunge i seguenti criteri: donne a basso rischio di trombosi venosa profonda; donne in cui non risulta appropriata una terapia con bifosfonati o denosumab; donne con sintomatologia vasomotoria fastidiosa [11]. Una volta iniziata la MHT, non ci sono limiti prefissati in termini di durata fin tanto che persiste l'indicazione al trattamento.

Modulatori selettivi del recettore estrogenico

Modulatori selettivi del recettore estrogenico, quali raloxifene e bazedoxifene, sono indicati nelle donne a rischio di frattura vertebrale e neoplasia mammaria [27].

Denosumab

Denosumab rappresenta un'alternativa alla terapia con bifosfonati. Consiste in un anticorpo monoclonale umano diretto contro la proteina RANKL, che interferisce con il legame della stessa con gli osteoclasti ed i loro precursori, inibendo il riassorbimento osseo e preservando la massa ossea [28]. I bifosfonati determinano un aumento della BMD limitato ai primi tre anni di trattamento. Denosumab, invece, continua ad incrementare la BMD oltre i tre anni di terapia. In un follow-up di 10 anni, l'effetto protettivo sul rischio di frattura veniva mantenuto nel tempo [29]. Contrariamente ai bifosfonati, denosumab non è escreto dal rene, pertanto non vi sono limitazioni in presenza di insufficienza renale. La sospensione di denosumab si associa a un effetto "rimbalzo" con perdita di densità ossea associata ad aumentato rischio di fratture vertebrali, che può essere contrastato iniziando precocemente un'altra terapia anti-riassorbitiva [30]. Ciò può essere spiegato dal fatto che gli anticorpi monoclonali in circolo declinano rapidamente dopo 6 mesi dalla somministrazione, mentre i bifosfonati integrati nella struttura ossea rimangono metabolicamente attivi per molto più tempo. Denosumab viene amministrato semestralmente come iniezione sottocutanea al dosaggio di 60 mg.

Terapie anaboliche per l'osso

La terapia anabolica (cioè che stimola la formazione di nuovo tessuto osseo) veniva in passato considerata di seconda linea e riservata ai casi di fallimento della terapia anti-riassorbitiva. Ciò era dovuto in parte all'elevato costo associato alla terapia con teriparatide, in parte ai timori legati al rischio di osteosarcoma osservato nei modelli murini, ma mai confermato nella pratica per una durata di trattamento entro i 24 mesi [31]. Due studi clinici recenti hanno richiamato ad un approccio più aggressivo che preveda l'uso della terapia anabolica come trattamento di prima linea. Nello studio VERtebral Fracture Treatment Comparisons in Osteoporotic Women (*VERO*), donne in postmenopausa con osteoporosi severa sono state trattate con l'agente anabolico teriparatide (analogo dell'ormone paratiroideo) o risendronato [32]. Dopo 24 mesi, le donne trattate con teriparatide avevano un rischio inferiore di frattura vertebrale e di qualsiasi frattura clinicamente evidente, con un trend in riduzione non statisticamente significativo per le fratture non vertebrali. Nello studio Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk (*ARCH*),

donne in postmenopausa con osteoporosi severa hanno ricevuto 12 mesi di trattamento con romosozumab (un nuovo anticorpo monoclonale che inibisce la sclerostina) seguiti da 12 mesi di alendronato; questo gruppo è stato confrontato con donne in terapia con alendronato per 24 mesi. Le pazienti trattate con romosozumab avevano un rischio significativamente ridotto di frattura vertebrale, frattura dell'anca/femore, frattura non-vertebrale e frattura clinicamente evidente [33]. Un altro agente anabolico, l'abaloparatide (analogo del peptide correlato al paratormone) non è ancora stato valutato in studi di comparazione con terapie anti-riassorbitive. Secondo le raccomandazioni dell'International Osteoporosis Foundation/European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (IOF/ESCEO) [22] e della US Endocrine Society [11] nelle donne in postmenopausa a rischio di frattura molto elevato è possibile considerare il trattamento anabolico, seguito da una terapia che inibisca il riassorbimento osseo. Ciò implica 12 mesi di terapia con romosozumab o 24 mesi di teriparatide o abaloparatide, seguiti da un farmaco anti-riassorbitivo.

Riassunto

Per un'adeguata strategia volta a diminuire le fratture associate all'osteoporosi, è necessario conoscere la definizione di osteoporosi, la predizione e la stratificazione del rischio fratturativo, i valori soglia per l'inizio del trattamento e le opzioni terapeutiche più appropriate (Tabella 3). Tutte le società scientifiche dovrebbero elaborare soglie per il trattamento basate su fattori della propria realtà nazionale piuttosto che adottare valori standard proposti da altri paesi.

Tabella 3. Riassunto dei trattamenti suggeriti dalle linee guida in base al rischio fratturativo.

Basso rischio di frattura

Ottimizzazione dello stato del calcio e della vitamina D
Stile di vita adeguato per la salute ossea

Alto rischio di frattura

Ottimizzazione dello stato del calcio e della vitamina D
Stile di vita adeguato per la salute ossea
Prevenzione delle cadute
Inizio della terapia anti-riassorbitiva

Rischio di frattura molto elevato

Ottimizzazione dello stato del calcio e della vitamina D
Stile di vita adeguato per la salute ossea
Prevenzione delle cadute
Possibile utilizzo di trattamento anabolico per 12-18 mesi, seguito da terapia anti-riassorbitiva

Quale ruolo ricopre il muscolo nella salute ossea?

Osteoporosi e osteopenia sono condizioni ben definite, come discusso nella prima parte di questo articolo, associate a rischio di frattura. Secondo una recente revisione della letteratura pubblicata su Pubmed, il primo articolo pubblicato con 'osteoporosi' come parola chiave risale al 1894; al maggio 2020, sono stati pubblicati 93,335 articoli con questa parola chiave. Il termine 'osteoporosi' fu coniato

da un patologo francese, Jean Lobstein, negli anni 20 dell'800 in relazione all'osteite (infiammazione del tessuto osseo). Deriva dal greco *osteon* (osso), a cui aggiunse la parola *poros* (piccolo buco). Quindi, osteoporosi significa 'osso poroso', una condizione che Lobstein osservò nei suoi pazienti [34].

Sarcopenia è una condizione caratterizzata da perdita di massa e performance muscolare [35]. La radice greca della parola si ritrova in *sarx* (carne) e *penia* (mancanza) e il termine fu coniato da Rosenberg nel 1989 [36]. La stessa revisione su Pubmed identifica il primo articolo con 'sarcopenia' come parola chiave nel 1993, con un totale al Maggio 2020 di 12,068 articoli.

Il termine sarcopenia indica una sindrome caratterizzata da progressiva e generalizzata perdita di forza e massa muscolare, associata al rischio di esiti avversi quali disabilità fisica, scarsa qualità della vita e persino exitus [37]. I muscoli rappresentano il 60% del contenuto proteico del corpo umano. La massa muscolare diminuisce con l'età, benché pazienti giovani malnutriti, cachettici o con malattie infiammatorie siano predisposti a questa condizione [38]. Tuttavia, diversamente dall'osteoporosi, che è definita sulla base di specifici valori di DXA, non esiste una definizione universalmente accettata di sarcopenia, così come non ci sono criteri diagnostici o linee guida riguardo al trattamento. Nel 2016 nell'ICD-10-CM, la sarcopenia è stata riconosciuta come patologia a se stante [39]. Per cercare di capire meglio questa condizione, può essere utile considerare le conclusioni di vari gruppi di lavoro:

- Originariamente il gruppo dell'European Society for Clinical Nutrition and Metabolism definì sarcopenia il riscontro di ridotta massa e forza muscolare, che raccomandò di valutare attraverso la velocità di camminata [40].
- Il gruppo di lavoro internazionale sulla sarcopenia concordò sulla definizione, aggiungendo che la perdita di massa muscolare può associarsi o meno ad un aumento di massa grassa [41].
- Il gruppo di lavoro europeo sulla sarcopenia negli anziani (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) separò il concetto di forza da quello di performance muscolare (**Tabella 4**). Inoltre, definì pre-sarcopenia una ridotta massa muscolare senza impatto su forza e performance muscolare, sarcopenia una ridotta massa muscolare associata a diminuita forza o performance e sarcopenia severa quando tutti e tre i criteri sono presenti [42].

Tabella 4. Definizione e diagnosi di sarcopenia (European Working Group on Sarcopenia in Older People [42]).

<i>Classificazione</i>	<i>Massa muscolare</i>	<i>Forza muscolare</i>	<i>Performance muscolare</i>
Pre-sarcopenia	Ridotta	Nei limiti di normalità	Nei limiti di normalità
Sarcopenia	Ridotta	Uno di questi criteri classificati come ridotti	
Sarcopenia severa	Ridotta	Ridotta	Ridotta

È importante notare che fragilità (il cui approfondimento non rientra negli scopi di questa revisione) e sarcopenia sono condizioni che si sovrappongono, ma la prima si caratterizza per un deficit multi-sistemico, anche a livello psicologico, cognitivo o sociale, oltre che relativo alle limitazioni fisiche [43]. Nel 2019, l'EWGSOP ha revisionato il proprio consenso riguardo la diagnosi [44]. Attualmente

si raccomanda di considerare il riscontro di ridotta forza muscolare come criterio primario per la diagnosi di sarcopenia e stima più affidabile di performance muscolare. Pertanto la definizione pratica di sarcopenia è considerarla probabile in presenza di ridotta forza muscolare, mentre si considera confermata in presenza di ridotta massa o qualità muscolare. Se i due precedenti criteri si associano a ridotta performance muscolare, la sarcopenia è definita severa.

Strumenti clinici per la valutazione della sarcopenia

Non esiste una metodologia universalmente accettata per la misurazione di forza muscolare, massa muscolare o performance fisica. Una revisione approfondita va oltre lo scopo di questo lavoro, tuttavia i seguenti sono strumenti clinici semplici, ma efficaci:

- Forza di presa della mano: si tratta di un parametro semplice da misurare ed economico. Quando bassa, è indice di ridotta forza dei muscoli delle estremità. È misurata tramite un dinamometro manipolabile e viene aggiustata per genere e BMI. Per donne con BMI ≤ 23 , 23.1–26, 26.1–29 o > 29 kg/m², i cut-off espressi in kg sotto ai quali la forza di presa della mano è considerata patologica sono: ≤ 17 , ≤ 17.3 , ≤ 18 e ≤ 21 kg, rispettivamente [44].
- La velocità di camminata è probabilmente la misura più semplice di performance fisica ed è abitualmente misurata su 4-6 m di distanza. Una velocità ≤ 0.8 m/s è considerata patologica [44].
- Non è semplice misurare la massa muscolare clinicamente. Nonostante la risonanza magnetica e la tomografia computerizzata siano considerate il gold standard, queste tecniche non vengono regolarmente impiegate nella pratica clinica. Speciali software applicati alla DEXA sono generalmente più facilmente disponibili. L'analisi impedenziometrica bioelettrica rappresenta una tecnica economica e versatile, ma sono necessari ulteriori studi, che prendano in considerazione soprattutto discrepanze dovute a età, etnia e persino a stato di idratazione [44]. Tuttavia, la massa muscolare correla con le dimensioni corporee. Non vi è consenso riguardo al fatto che misurazioni antropometriche possano essere utilizzate come surrogato della massa muscolare. È stato dimostrato che la circonferenza del polpaccio predice la performance e la sopravvivenza nei pazienti più anziani (cut-off <31 cm) [44]. Pertanto, il gruppo di lavoro EWGSOP suggerisce che la circonferenza del polpaccio possa essere utilizzata come stima nei pazienti più anziani, laddove non sia possibile utilizzare altre metodologie, per misurare la massa muscolare [44].

Osteo-sarcopenia

Il termine osteo-sarcopenia identifica la presenza concomitante di osteoporosi/osteopenia e sarcopenia [45]. Questa nuova sindrome si associa ad una maggiore disabilità e ad un aumentato rischio di frattura o caduta rispetto alle singole componenti ossea o muscolare [46]. Esistono crescenti evidenze della stretta interazione tra tessuto osseo e tessuto muscolare [47]. Una ricerca su Pubmed utilizzando il termine 'osteo-sarcopenia' come parola chiave, identifica la prima citazione nel 2014, con un totale di 126 articoli al Maggio 2021. Il significato clinico della combinazione osteoporosi/osteopenia con sarcopenia è ben illustrato da uno studio trasversale che ha analizzato 253 partecipanti [48]. Di questi, il 77% erano donne, con un'età media di 78 anni, candidate ad una valutazione del rischio di caduta e frattura. Il valore di T-score veniva misurato con la DEXA. Venivano inoltre misurate le varie componenti della sarcopenia. Le cadute nell'anno precedente erano riferite dalle pazienti ed il 42% di queste riportavano una caduta e il 54% più di una caduta. Le pazienti

con osteo-sarcopenia avevano un aumento statisticamente significativo del rischio di caduta di circa 3 volte e un aumento del rischio di frattura di circa 4 volte, rispetto alle pazienti con osteopenia o osteoporosi isolate. Un altro aspetto importante che emergeva era il fatto che, nonostante il noto legame tra osteoporosi, fratture ed esito clinico sfavorevole, non si osservavano differenze in termini di tassi di frattura tra le pazienti osteopeniche e osteoporotiche. Altri studi hanno evidenziato discrepanze tra incidenza di fratture e BMD, con le pazienti osteopeniche più anziane a rischio di frattura simile o, in alcuni casi, più elevato delle pazienti con diagnosi di osteoporosi [49]. Pertanto, sembra che l'utilizzo di T-score che includano le categorie di osteopenia e osteoporosi in un'unica categoria osteo-sarcopenia possa essere sufficiente ad identificare le pazienti a maggior rischio di frattura.

Appare prevedibile che l'osteosarcopenia acquisti importanza clinica in quelle condizioni correlate ad invecchiamento e patologie croniche, come conseguenza dell'immunosenescenza associata ad uno stile di vita sedentario, obesità ed infiltrazione adiposa del tessuto muscolare e osseo [50].

Riassunto

È necessario che i medici siano consapevoli dell'aumentato rischio di frattura associato all'osteosarcopenia. Oltre alla misurazione della BMD, dovrebbe essere considerata la valutazione della massa muscolare tramite DEXA, analisi dell'impedenza bioelettrica, misurazione della circonferenza del polpaccio, valutazione della forza muscolare tramite test della presa di mano e stima della performance tramite valutazione della velocità di camminata. Una valutazione geriatrica accurata dovrebbe includere storia medica, misurazione della forza muscolare e revisione dei farmaci concomitanti. Il trattamento consiste in esercizi di equilibrio e di resistenza. È raccomandata un'attenzione nutrizionale in termini di introito proteico, vitamina D e calcio. Per quanto riguarda l'utilizzo di terapie anti-fratturative, in presenza di sarcopenia le pazienti a basso rischio di frattura dovrebbero essere considerate ad alto rischio e le pazienti ad alto rischio dovrebbero essere considerate a rischio molto elevato. La diagnosi e il trattamento dell'osteosarcopenia dovrebbero rientrare di routine nella pratica clinica.

Bibliografia

1. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17:1726–1733.
2. Kanis, J.A, Odén A, McCloskey EV, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* 2012;23:2239–2256.
3. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA.* 2009;301:513–521.
4. Consensus development conference: Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *JAMA.* 1991;90:107–110.
5. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int.* 2001;12:417–427.
6. Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. *Osteoporos Int.* 2019;30:79–92.
7. Kanis JA, Johansson H, Odén A, et al. Characteristics of recurrent fractures. *Osteoporos Int.* 2018;29:1747–1757.
8. Johansson L, Sundh D, Magnusson P, et al. Grade 1 vertebral fractures identified by densitometric lateral spine imaging predict incident major osteoporotic fracture independently of clinical risk factors and bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res.* 2020;35:1942–1951.
9. Adult Official Positions of the ISCD as updated in 2019. www.iscd.org. Last assessed July 2021.
10. Camacho P, Petak SM, Brinkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2020 update. *Endocr Pract.* 2020;26(Suppl 1).
11. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:1595–1622.
12. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998;280:2077–2082.
13. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):118.
14. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, et al. Advisory Board of the National Osteoporosis Guideline Group. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX. *Arch Osteoporos.* 2016;11:25.
15. Clark P, Denova-Gutiérrez E, Zerbini C, et al. FRAX-based intervention and assessment thresholds in several Latin American countries. *Osteoporos Int.* 2018;29:707–715.
16. Silva B, Leslie W. Trabecular bone score: A new DXA-derived measurement for FRAX risk assessment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46:153–180.
17. Masud T, Binkley N, Boonen S, et al. Official Positions for FRAX^(R) clinical regarding falls and frailty: can falls and frailty be used in FRAX^(R)? From Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX^(R). *J Clin Densitom.* 2011;14:194–204.

18. Leslie WD, Johansson H, McCloskey EV, et al. Comparison of methods for improving fracture risk assessment in diabetes: The Manitoba BMD Registry. *J Bone Miner Res.* 2018;33:1923–1930.
19. NATAP. Clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis (National Osteoporosis Foundation Guidelines). Available at: www.natap.org/2008/HIV/070708_01.htm [Internet]. Accessed May 2021.
20. Kanis JA, Johansson H, Strom O, et al. The National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX[®] – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:1395–1408.
21. McCloskey E, Kanis JA, Johansson H, et al. FRAX-based assessment and intervention thresholds--an exploration of thresholds in women aged 50 years and older in the UK. *Osteoporos Int.* 2015;26:2091–2099.
22. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31:1–12.
23. Comston JE, Drake MT. Defining very high fracture risk: is FRAX fit for purpose? *J Bone Miner Res.* 2020;35:1399–1403.
24. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30:3–44.
25. Baber RJ, Panay N, Fenton A and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19:109–150.
26. De Villiers TJ. The role of menopausal hormone therapy in the management of osteoporosis. *Climacteric.* 2015;18:19–21.
27. De Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int.* 2011;22:567–576.
28. Pang KL, Low NY, Chin KY. A review on the role of denosumab in fracture prevention. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:4029–4051.
29. Bone HG, Wagman RG, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:513–523.
30. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post-hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res.* 2018;33:190–198.
31. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;374:254–262.
32. Kendler DL, Marin F, Zerbinì CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO); a multicentre double-blind, double-dummy randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391:230–240.
33. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377:1417–1427.
34. Schapira D, Schapira C. Osteoporosis: The evolution of a scientific term. *Osteoporos Int.* 1992;2:164–167.

35. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, et al. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11:177–180.
36. Rosenberg I. Summary comments: Epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr.* 1989;50:1231–1233.
37. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:1059–1064.
38. Schneider SM, Al-Jaouni R, Filippi J, et al. Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:1562–1568.
39. Anker SD, Morley JE, von Haehling S, et al. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2026;7(5):512–514.
40. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by special interest groups (SIG) 'cachexia-anorexia in chronic wasting diseases' and 'nutrition in geriatrics'. *Clin Nutr.* 2010;29:154–159.
41. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: An undiagnosed condition in older adults--Current consensus definition: Prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12:249–256.
42. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis--report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39:412–423.
43. Rizzoli R, Reginster JY, Arnal JF, et al. Quality of life in sarcopenia and frailty. *Calcif Tissue Int.* 2013;93:101–120.
44. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48:16–31.
45. Brinkley N, Buehring B. Beyond FRAX: It's time to consider 'sarco-osteopenia'. *J Clin Densitom.* 2009;12:413–416.
46. Drey M, Sieber CC, Bertsch T, et al; FiAT Intervention Group. Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28:895–899.
47. Hassan EB, Duque G. Osteosarcopenia: A new geriatric syndrome. *Aust Fam Physician.* 2017;46:849–853.
48. Sepúlveda-Loyola W, Phu S, Bani Hassan E, et al. The joint occurrence of osteoporosis and sarcopenia (osteosarcopenia): Definitions and characteristics. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21:220–225.
49. Kopperdahl DL, Aspelund T, Hoffmann PF, et al. Assessment of incident spine and hip fractures in women and men using finite element analysis of CT scans. *J Bone Miner Res.* 2014;29:570–580.
50. Kirk B, Miller S, Zanker J, et al. A clinical guide to the pathophysiology, diagnosis and treatment of osteosarcopenia. *Maturitas.* 2020;140:27–33.