

1222 · 2022  
**800**  
ANNI



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di laurea MAGISTRALE A CICLO UNICO

in MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Geriatria

Direttore: Prof. Giuseppe Sergi

TESI DI LAUREA SPERIMENTALE:

“STUDIO DELL’OSTEOPOROSI E DELLA  
SARCOPENIA IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A  
TRAPIANTO DI POLMONE”

(STUDY OF OSTEOPOROSIS AND SARCOPENIA IN LUNG  
TRANSPLANT RECIPIENTS)

Relatore

Dott./Prof. Giuseppe Sergi

Correlatrice

Dott.sa Chiara Ceolin

Laureando/a: Vincenzo Colonna

Matricola: 1152802

Anno Accademico 2022/23



# Indice

<b>RIASSUNTO</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>7</b>
<b>1. INTRODUZIONE</b>	<b>9</b>
<b>1. Osteoporosi e Sarcopenia, definizioni e rapporti (due entità in stretta correlazione)</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Osteoporosi</b>	<b>10</b>
1.1.1 Fisiopatologia dell'osteoporosi	11
1.1.2 Dati epidemiologici dell'osteoporosi	12
1.1.3 Classificazione dell'osteoporosi	12
1.1.4 Fattori di rischio per lo sviluppo di fratture	14
1.1.5 Segni clinici dell'osteoporosi	15
1.1.6 Diagnosi dell'osteoporosi	17
1.1.7 Terapia dell'osteoporosi	22
<b>1.2 Sarcopenia</b>	<b>25</b>
1.2.1 Fisiopatologia della Sarcopenia	26
1.2.2 Epidemiologia della sarcopenia	27
1.2.3 Classificazione della sarcopenia	27
1.2.4 Segni clinici relativi alla sarcopenia	29
1.2.5 Diagnosi di sarcopenia	30
1.2.5.1 Algoritmo nella diagnosi di sarcopenia.	34
1.2.6 Terapia della sarcopenia	37
<b>1.3 Osteoporosi e sarcopenia, due entità tutt'altro che distinte</b>	<b>37</b>
1.3.1 Cross-talk muscolo-osso	37
1.3.1.1 Fattori muscolo-derivati che interagiscono con il tessuto osseo	39
1.3.1.2 Fattori osseo-derivati che interagiscono con il tessuto muscolare	40
1.3.2 Diagnosi dell'osteosarcopenia	40
1.3.3 Eziologia dell'osteosarcopenia	41
1.3.4 Correlazione tra osteosarcopenia ed insufficienza respiratoria cronica	42
1.3.4.1 Effetti dell'insufficienza respiratoria cronica sul tessuto osseo.	42
1.3.4.2 Effetti dell'insufficienza respiratoria cronica sul tessuto muscolare.	44
1.3.5 L'osteoporosi nel trapianto polmonare	44
1.3.5.1 Valutazione e trattamento dell'osteoporosi nel trapianto di polmone	48
1.3.6 La sarcopenia nel trapianto	50
1.3.6.1 La sarcopenia nel trapianto di polmone, valutazione e trattamento	51
1.3.7 Impatto dell'osteosarcopenia nel breve e lungo termine post-trapianto polmonare ed implicazioni sulla funzionalità respiratoria.	52
<b>2. PREMESSA E SCOPO DELLO STUDIO</b>	<b>55</b>
<b>3. MATERIALI E METODI</b>	<b>57</b>
3.1 Disegno dello Studio	57
3.2 Partecipanti	57
3.3 Raccolta dati	57

3.4 Analisi statistica	65
<b>4. RISULTATI</b>	<b>67</b>
4.1 Caratteristiche del campione	67
4.2 Prevalenza di osteopenia ed osteoporosi	71
4.2 Prevalenza di sarcopenia	73
4.3 Associazione tra osteoporosi, sarcopenia e funzione respiratoria	75
<b>5. DISCUSSIONE</b>	<b>78</b>
<b>6. CONCLUSIONI</b>	<b>82</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>83</b>

# RIASSUNTO

**Introduzione:** Nei pazienti con trapianto polmonare la prevalenza di osteoporosi, fratture da fragilità e ridotta massa e forza muscolare è elevata. La presenza di crolli vertebrali e di deficit della muscolatura possono influenzare la corretta espansione polmonare e quindi la performance respiratoria.

**Scopo dello studio:** Valutare la prevalenza e l'impatto sulla funzionalità respiratoria di osteoporosi, fratture da fragilità e sarcopenia in pazienti riceventi il trapianto polmonare.

**Metodi e materiali:** In un campione di 120 pazienti sottoposti a trapianto polmonare sono stati registrati dati anamnestici, parametri di laboratorio, dati di massa, forza e performance muscolare, valori di densità minerale ossea femorale e lombare e presenza di fratture vertebrali, e valori spirometrici di funzionalità respiratoria. È stata indagata la prevalenza di osteopenia, osteoporosi ed osteoporosi severa nonché di sarcopenia probabile, confermata e severa. Sono stati poi confrontati i valori di performance respiratoria tra i soggetti categorizzati per presenza e gravità di osteoporosi e sarcopenia.

**Risultati:** La condizione di alterata mineralizzazione ossea a partire dell'osteopenia era presente nel 71.7% dei casi. Dei soggetti con accertata osteoporosi il 41.2% presentava anche fratture vertebrali. La prevalenza maggiore di osteoporosi severa è stata trovata nel maschio affetto da BPCO. I pazienti sarcopenici erano il 15.8% del totale con una maggiore prevalenza maschile. L'osteoporosi severa si associava ad una riduzione significativa di VC%, FVC% e TLC% specialmente nei pazienti con più di 3 fratture vertebrali. Nel gruppo con sarcopenia sono stati riscontrati valori di VC%, FVC%, FEV1% e TLC% più bassi ( $p < 0,05$ ) rispetto a quelli registrati nei pazienti non sarcopenici, anche dopo aggiustamento per età, sesso, malattia respiratoria di base e tempo al trapianto. Sebbene il 73.7% dei pazienti sarcopenici mostrasse una condizione di osteoporosi, solo il 16.7% dei pazienti con osteoporosi ha dimostrato avere una condizione di sarcopenia.

**Conclusioni:** L'osteoporosi grave, ma soprattutto la sarcopenia, sono associate a ridotte performance respiratorie; pertanto, la diagnosi precoce e la prevenzione di queste condizioni già in fase pre-trapianto dovrebbero essere una priorità per preservare il funzionamento del nuovo polmone.

**Parole chiave:** Sarcopenia; osteoporosi; fratture vertebrali; fragilità; glucocorticoidi; TLC; FVC.

# ABSTRACT

**Introduction:** In lung transplant recipients, the prevalence of osteoporosis, fragility fractures, and reduced muscle mass and strength is high. The presence of vertebral collapses and muscle deficits may affect proper lung expansion and thus respiratory performance.

**Purpose of the study:** To evaluate the prevalence and impact on respiratory functioning of osteoporosis, fragility fractures, and sarcopenia in lung transplant recipients.

**Methods:** In a sample of 120 patients undergoing lung transplantation, anamnestic data, laboratory parameters, data on muscle mass, strength and performance, femoral and lumbar bone mineral density values, and presence of vertebral fractures, and spirometric values of respiratory function were recorded. The prevalence of osteopenia, osteoporosis, and severe osteoporosis as well as probable, confirmed and severe sarcopenia was investigated. Respiratory performance values were then compared among subjects categorized by the presence and severity of osteoporosis and sarcopenia.

**Results:** The condition of impaired bone mineralization from osteopenia was present in 71.7 % of cases. In the subjects with established osteoporosis, 41.2% also had vertebral fractures. The highest prevalence of severe osteoporosis was found in males with COPD. Sarcopenic patients were 15.8% of the total with a higher male prevalence. Severe osteoporosis was associated with a significant reduction in VC%, FVC%, and TLC%, especially in patients with more than 3 vertebral fractures. Lower VC%, FVC%, FEV1%, and TLC% were found in the group with sarcopenia ( $p < 0.05$ ) than in the non-sarcopenic patients even after adjustment for age, sex, baseline respiratory disease, and time to transplantation. Although 73.7% of sarcopenic patients showed a condition of osteoporosis, only 16.7% of patients with osteoporosis were shown to have a state of sarcopenia.

**Conclusion:** Severe osteoporosis, but especially sarcopenia, are associated with reduced respiratory performance; therefore, early diagnosis and prevention of these conditions as early as the pre-transplant stage should be a priority to preserve the functioning of the new lung.

**Key words:** Sarcopenia; osteoporosis; vertebral fractures; frailty; glucocorticoids; TLC; FVC.



# 1. INTRODUZIONE

Secondo la recente definizione dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) l'osteoporosi rappresenta una malattia caratterizzata dal progressivo deterioramento del tessuto osseo, accompagnata dall'alterazione della microarchitettura ossea e da una bassa densità minerale. Tutto ciò comporta una compromissione della resistenza ossea e un aumento del rischio di fratture (10).

L'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definisce la sarcopenia come una sindrome caratterizzata da una perdita progressiva e generalizzata di massa (quantità muscolare) e forza muscolare scheletrica (qualità muscolare) accompagnata ad una diminuzione della performance fisica. (10)

Sia il tessuto muscolare che il tessuto osseo condividono non solo una vicinanza a livello anatomico ma anche uno stretto legame a livello bioumorale. Per la prima volta nel 2017 Duque e colleghi hanno coniato il termine osteosarcopenia (2) con l'obiettivo di evidenziare l'intimo rapporto tra i due organi, definendo una nuova sindrome clinica caratterizzata dalla combinazione di una bassa densità ossea (osteopenia/osteoporosi) e di una bassa massa, forza e/o capacità funzionale muscolare (sarcopenia). (3) Entrambe le condizioni condividono fattori di rischio comuni (3, 6) e sono fortemente associate a fragilità, cadute, fratture, ricoveri e mortalità, oltre a causare un aumento della spesa sanitaria. (7, 4, 8)

Sia l'osteoporosi che la sarcopenia sono condizioni tipicamente associate all'invecchiamento. Tuttavia, sempre più studi riportano una elevata prevalenza di sarcopenia e osteoporosi (forme secondarie) anche nella popolazione generale. Di particolare rilievo risultano i disturbi relativi alla sfera endocrina ed infiammatoria come il diabete, l'artrite reumatoide e la cirrosi epatica, tuttavia, l'osteoporosi e la sarcopenia possono essere secondarie anche a condizioni di inattività fisica, di carenza cronica di vitamina D, alla malnutrizione, all'obesità e all'uso di farmaci come

chemioterapici, eparina, antiepilettici, inibitori dell'aromatasi, agonisti del GnRH, tiroxina e soprattutto glucocorticoidi. (115)

## **1. Osteoporosi e Sarcopenia, definizioni e rapporti**

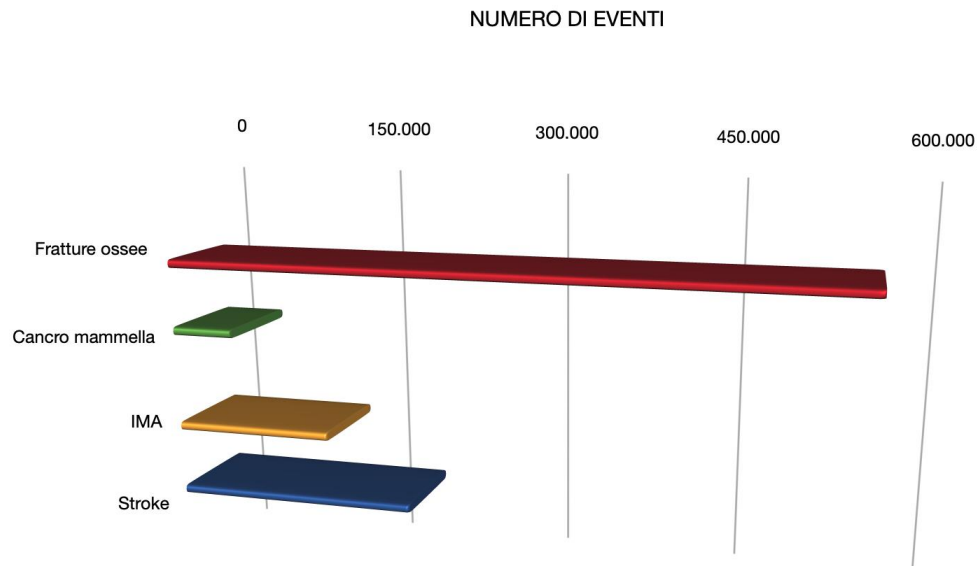
### **1.1 Osteoporosi**

L'Osteoporosi rappresenta la più comune forma di malattia ossea nell'essere umano.

Essa è caratterizzata da una diminuzione della massa ossea, dal deterioramento del tessuto osseo e dall'alterazione della microarchitettura ossea. Questo comporta sia una compromissione della resistenza ossea e sia l'aumento del rischio di fratture. (11)

La più importante complicanza dell'osteoporosi sono le fratture, le quali hanno importanti conseguenze sulla salute dell'individuo fino a quadri conclamati di disabilità (12, 14)

In figura 1. possiamo notare quanto, in Italia, questa condizione sia diffusa, specie se confrontata ad altri eventi patologici. (138)



**Figura 1:** Incidenza annua comparata di fratture da fragilità legate all'osteoporosi, cancro al seno invasivo nelle donne, nuovi ictus (stroke) e attacchi cardiaci (IMA), in Italia. (138)

### 1.1.1 Fisiopatologia dell'osteoporosi

Il tessuto osseo viene continuamente perso per riassorbimento e ricostruito per formazione. La massa ossea si modella (cresce e assume la sua forma definitiva) dalla nascita fino all'età adulta, raggiungendo il suo picco (definito picco di massa ossea, PBM) nella pubertà; fattori quali genetica, alimentazione, assetto ormonale, sesso e attività fisica influenzano un corretto PBM. (10)

Dai 50 anni in poi inizia una graduale ma continua perdita di massa ossea che caratterizza sia gli uomini che le donne. Le donne subiscono una perdita ossea più rapida soprattutto nei primi anni successivi alla menopausa, il che le espone a un rischio più precoce di fratture. Negli uomini, invece il declino della BMD risulta più lento e principalmente legato all'invecchiamento ma condizioni come l'ipogonadismo ne possono anticipare la comparsa. Gli uomini e le donne in peri-menopausa affetti da osteoporosi presentano più spesso cause secondarie che giustificano la precoce perdita di massa ossea (10) rispetto alle donne anziane dove sono principalmente la menopausa e l'avanzare dell'età a causare lo squilibrio tra i tassi di riassorbimento e

formazione (il riassorbimento diventa superiore all'apposizione ossea). Le singole placche trabecolari dell'osso vengono perse, lasciando una struttura architettonicamente indebolita con una massa significativamente ridotta; questo porta a un aumento del rischio di frattura, aggravato da altri declini della funzionalità associati all'invecchiamento. (11)

Le fratture si verificano spesso quando l'osso indebolito viene sovraccaricato, anche in presenza di sforzi di minima entità. (12)

Le fratture che si verificano spontaneamente o in seguito a traumi minori (ad esempio, cadute da un'altezza inferiore o uguale a quella della posizione eretta) sono chiamate fratture da fragilità e sono molto comuni nei soggetti osteoporotici. (18)

### **1.1.2 Dati epidemiologici dell'osteoporosi**

Attualmente si stima che più di 200 milioni di persone nel mondo soffrano di osteoporosi. È più comune nei caucasici (razza bianca), nelle persone anziane e nelle donne. Secondo statistiche della Fondazione Internazionale per l'Osteoporosi, in tutto il mondo, 1 donna su 3 di età superiore ai 50 anni e 1 uomo su 5 subiranno fratture osteoporotiche nel corso della loro vita. (12)

In Italia l'osteoporosi colpisce circa 5.000.000 di persone, di cui l'80% sono donne in post-menopausa. Secondo i dati ISTAT relativi all'anno 2020, l'8,1% della popolazione italiana (il 13,5% delle femmine e il 2,3% dei maschi) ha dichiarato di essere affetto da osteoporosi, con prevalenza che aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età, in particolare nelle donne dopo i 55 anni, fino a raggiungere il 32,2% oltre i 74 anni (il 47% delle femmine e il 10,3% dei maschi). (137)

### **1.1.3 Classificazione dell'osteoporosi**

L'osteoporosi può essere classificata in due gruppi principali in base ai fattori che influenzano il metabolismo osseo.

- Osteoporosi primaria:

Tipo I: Osteoporosi post-menopausale, dovuta alla mancanza di estrogeni, osso trabecolare il più affetto. (13)

Tipo II: Osteoporosi senile, correlata alla perdita della massa corticale e trabecolare dovuta all'invecchiamento. (13) (17)

- Osteoporosi secondaria (Tabella 1) (13) (141).

<b>Malattie Endocrine e Metaboliche</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Iperparatiroidismo</li><li>• Ipogonadismo</li><li>• Tireotossicosi</li><li>• Ipercorticosurrenalismo</li><li>• Diabete Mellito</li><li>• Iperprolattinemia</li><li>• Deficit di GH</li><li>• Acromegalia</li></ul>	<b>Malattie Reumatiche</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Artrite reumatoide</li><li>• LES</li><li>• Spondilite Anchilosante</li><li>• Artrite Psoriasica</li><li>• Sclerodermia</li></ul>
<b>Malattie ematologiche</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Leucemie</li><li>• Mieloma multiplo</li><li>• Mastocitosi sistemica</li><li>• Talassemia</li></ul>	<b>Malattie Renali</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Insufficienza Renale Cronica</li><li>• Ipercalciuria Idiopatica</li><li>• Acidosi Tubulare renale</li></ul>
<b>Malattie Gastrointestinali</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Celiachia</li><li>• Gastrectomia e Bypass gastrico</li><li>• Malassorbimento intestinale</li><li>• Malattie infiammatorie intestinali</li><li>• Epatopatie Croniche</li><li>• Cirrosi biliare primitiva</li></ul>	<b>Altre malattie</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anoressia nervosa</li><li>• Fibrosi Cistica</li><li>• BPCO</li><li>• Malattia di Parkinson</li><li>• Sclerosi Multipla</li></ul>
<b>Malattie genetiche</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Osteogenesi imperfetta</li><li>• Sindrome di Ehler-Danlos</li><li>• Malattia di Gaucher</li><li>• Glicogenosi</li><li>• Ipofosfatasia</li><li>• Emocromatosi</li><li>• Omocistinuria</li><li>• Fibrosi Cistica</li><li>• Sindrome di Marfan</li></ul>	<b>Da Farmaci</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Glucocorticoidi</li><li>• L-Tiroxina a dosi soppressive</li><li>• Eparina e anticoagulanti orali (AVK)</li><li>• Anticonvulsivanti</li><li>• Inibitori dell'Aromatasi</li><li>• Antiandrogeni</li><li>• Antagonisti del GnRH</li><li>• Immunosoppressori</li><li>• Antiretrovirali</li><li>• Tiazolinedioni</li><li>• Inibitori di Pompa Protonica (PPI)</li><li>• Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)</li></ul>
	<b>Da Trapianto di organi</b>

**Tabella 1.** Cause secondarie di osteoporosi (13,14) (141)

Oltre a patologie reumatologiche, endocrinologiche ed intestinali, altre cause secondarie di osteoporosi sono scorretti stili di vita come l'abuso di alcool, l'alto intake di sale, il fumo, l'immobilità, l'eccessiva magrezza, il basso intake di calcio, l'inadeguata attività fisica e l'eccesso di vitamina A e sia

patologie non facilmente categorizzabili come l'AIDS, lo scompenso cardiaco, la depressione, la sarcoidosi, l'amiloidosi, la scoliosi e la malattia dell'osso post-trapianto; (13,14)

Molte classi di farmaci sono state associate allo sviluppo dell'osteoporosi ma solo poche di esse hanno una accertata e dimostrata associazione con lo sviluppo della patologia. Oltre alla terapia steroidea ed immunosoppressiva, è ormai ben noto come gli inibitori dell'aromatasi e del GnRH, la levotiroxina, il pioglitazone e il rosiglitazone, gli anticonvulsivanti (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina) e l'eparina non frazionata siano associati ad un aumentato rischio di fratture da fragilità. Va segnalata inoltre un'associazione significativa con il rischio di fratture osteoporotiche maggiori in pazienti con età maggiore di 70 anni in terapia con SSRI e in pazienti in terapia attiva con PPI >12 mesi. (141)

#### **1.1.4 Fattori di rischio per lo sviluppo di fratture**

I fattori che aumentano il rischio di sviluppare osteoporosi e di conseguenza fratture possono agire sia andando a ridurre la densità minerale ossea (BMD) (141) sia possono agire in maniera indipendente da essa (fattori extra ossei) (22). Molti fattori di rischio agiscono con più meccanismi contemporaneamente, per cui l'identificazione di soggetti ad alto rischio di frattura in cui è appropriato un trattamento farmacologico specifico (soglia terapeutica) richiede la combinazione di BMD e fattori di rischio indipendenti. (141)

I fattori di rischio riconosciuti riguardano:

- L'Età del paziente (23)
- Un basso indice di massa corporea ( $BMI < 21 \text{ kg/m}^2$ ), fattore di rischio significativo per la frattura dell'anca (24).
- L'anamnesi di una precedente frattura osteoporotica è un altro importante fattore di rischio di ulteriori fratture e quasi raddoppia il rischio di fratture vertebrali (20).
- La Storia parentale di frattura dell'anca (25)

- Il Fumo (26)
- I Glucocorticoidi orali  $\geq 5$  mg/d di prednisone per  $> 3$  mesi (27)
- L'alcool: esiste una relazione dose-dipendente tra assunzione di alcol e rischio di frattura. L'assunzione giornaliera di 3 o più unità di alcol è associata al rischio di fratture (28).
- L'artrite reumatoide aumenta il rischio di fratture indipendentemente dalla BMD. (29).
- Le cadute sono un importante fattore di rischio per le fratture osteoporotiche.
- Il BMD (ogni riduzione di una SD della BMD aumenta il rischio di frattura di 1.5-3 volte.) (141)
- Immobilità;
- Comorbidità associate.

### **1.1.5 Segni clinici dell'osteoporosi**

Le fratture sono le principali sequele cliniche dell'osteoporosi, e sono associate ad elevati tassi di disabilità e mortalità.

Ad esempio, nei pazienti con fratture del femore l'incidenza di mortalità entro 1 anno si aggira attorno al 20% ed il loro rischio di fratture future aumenta di 2,5 volte rispetto alla popolazione normale. Inoltre, il carico assistenziale in questi pazienti aumenta notevolmente e fino al 50% dei pazienti con frattura di femore necessita di aiuto domiciliare a lungo termine. (11, 12)

La frattura vertebrale (VF) è la più comune frattura osteoporotica e un forte fattore di rischio di successive VF. Questo concetto è detto "cascata di frattura". La cascata di fratture è un evento clinico grave nei pazienti con fragilità ossea, che porta a continue lesioni ossee successive alla prima; infatti, quando si verifica una prima frattura, il rischio di recidiva è massimo nei primi mesi successivi. (139)

La figura 2 mostra il rischio relativo di nuove fratture in presenza di fratture anamnestiche di una precisa regione corporea. (142)

Frattura pregressa	Localizzazione fratture successive			
	Polso	Vertebre	Femore	Tutte
Polso	3.3	1.7	1.9	2.0
Vertebre	1.4	4.4	2.3	1.9
Femore		1.5	2.3	2.4
Tutte	1.9	2.0	2.0	2.0

**Figura 2.** Rischio relativo di nuove fratture in presenza di fratture anamnestiche (142)

Un'aumentata distanza occipite-parete causata dalla cifosi dorsale (gobba del decano) e la determinazione di una perdita di altezza storica (differenza tra l'altezza attuale e il picco di altezza all'età di 20 anni) di 4 cm o più e una perdita di altezza prospettica (differenza tra l'altezza attuale e una misurazione dell'altezza precedentemente documentata) di 2 cm o più sono importanti predittori di compressione vertebrale dovuta a fratture singole o multiple, tuttavia per una corretta diagnosi i criteri di Genant rappresentano un valido riferimento. Essi, infatti, valutano le deformità vertebrali in radiografia convenzionale o DEXA e sulla base di ciò definiscono il grado di frattura (lieve, moderata, severa). (140)

Le fratture vertebrali toraciche multiple possono causare una malattia polmonare restrittiva e problemi cardiaci secondari.

Le fratture lombari possono ridurre i volumi tra le costole e il bacino, alterare l'anatomia addominale, affollare gli organi interni, in particolare l'apparato gastrointestinale, causando disturbi gastrointestinali come sazietà precoce, riduzione dell'appetito, dolore addominale, costipazione e distensione; inoltre, il mal di schiena (acuto e cronico), la disabilità prolungata, la scarsa immagine di sé, l'isolamento sociale, la depressione e la restrizione posizionale sono altri problemi creati dalle fratture da compressione, oltre all'aumento della mortalità (21).



### 1.1.6 Diagnosi dell'osteoporosi

La diagnosi di osteoporosi e la valutazione del rischio di fratture da fragilità si basano sull'anamnesi, l'esame obiettivo, gli esami di laboratorio e gli esami strumentali. L'*anamnesi* prevede la raccolta di informazioni sulla storia clinica del paziente e la corretta valutazione dei fattori di rischio. Di particolare importanza è il riscontro anamnestico di pregresse fratture da fragilità e la familiarità per fratture. Le fratture di femore nei genitori aumentano significativamente soprattutto il rischio di fratture del femore e, anche se in misura minore, di tutte le fratture osteoporotiche. Infine, vanno attentamente indagate la presenza di comorbidità, l'assunzione di farmaci che possano interferire con il metabolismo osseo e, nelle donne, l'anamnesi ginecologica e l'età della menopausa.

*L'esame obiettivo* deve valutare la postura del paziente ed in particolare se si è verificato un aumento della cifosi dorsale e/o una riduzione dell'altezza che potrebbero indicare la presenza di uno o più cedimenti vertebrali. (141) La *diagnosi strumentale* comprende la valutazione della BMD mediante la metodica DEXA, la Quantitative Computerized Tomography (QCT), l'indagine ultrasonografica (QUS) e la radiologia convenzionale, limitatamente alla diagnosi di fratture. In alcuni casi selezionati è possibile utilizzare la tomografia computerizzata o la risonanza magnetica spinale.

La densità minerale ossea viene misurata mediante la doppia assorbimetria a raggi X (DEXA); è l'espressione effettiva dell'osso in termini assoluti di grammi di minerale (principalmente, come g/cm<sup>2</sup> di calcio) per centimetro quadrato dell'osso scansionato. Le misurazioni della BMD dell'anca e della colonna vertebrale sono utilizzate non solo per confermare la diagnosi di osteoporosi ma anche per prevedere il rischio di fratture future e monitorare i pazienti. Questa metodica risulta imprescindibile per poter effettuare diagnosi.

I due punteggi utilizzati per la misurazione della BMD sono il T-score e lo Z-score. Il T-Score rappresenta la differenza tra la BMD del paziente e la BMD media di giovani di età compresa tra 20 e 29 anni (divisa per la

deviazione standard (SD) della popolazione di riferimento). Lo Z-score invece, è un punteggio che confronta i diversi valori di BMD (Bone mass density) in una particolare popolazione di riferimento adulta abbinata per età, sesso ed etnia. (9)

L'OMS definisce l'osteopenia e l'osteoporosi attraverso un T-score uguale o minore a -1 SD o -2.5 SD rispettivamente. L'osteoporosi è definita severa se assieme ad un T-score inferiore a -2,5 SD c'è la contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità. (3) Tuttavia, nelle donne in premenopausa, negli uomini < 50 anni e nei bambini, la Società Internazionale della Densitometria Clinica (ISCD) suggerisce l'uso dello Z-score. I punteggi Z di -2,0 o inferiori sono definiti come "bassa densità minerale ossea per l'età cronologica" o "al di sotto dell'intervallo previsto per l'età" e quelli superiori a -2,0 sono definiti come "all'interno dell'intervallo previsto per l'età". (9)

La Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) suggerisce la misurazione della BMD a tutte le donne con età maggiore ai 65 anni o a donne più giovani il cui rischio di frattura è uguale o limitatamente alle donne in menopausa, in presenza di almeno 3 o più dei seguenti fattori di rischio minori:

1. Età superiore ai 65 anni;
2. Anamnesi familiare per severa osteoporosi;
3. Periodi superiori ai 6 mesi di amenorrea pre-menopausale;
4. Inadeguato apporto di calcio (<1200 mg/die);
5. Fumo >20 sigarette/die;
6. Abuso alcolico (>60 g/die di alcool). (141)

La misurazione nelle donne giovani è indicata, indipendentemente dalla presenza o meno di fattori minori, se presentano i seguenti fattori di rischio:

1. Precedente frattura da fragilità causata da un trauma minimo;
2. Anamnesi familiare materna di frattura osteoporotica in età inferiore ai 75 anni;
3. Menopausa precoce (età < 45 anni);

4. BMI < 19 kg/m<sup>2</sup>;
5. Uso prolungato di glucocorticoidi (almeno 3 mesi di terapia cumulativa nell'anno precedente a una dose equivalente di prednisone pari a 7,5 mg).

Negli uomini invece la misurazione della BMD è indicata a qualunque età se presenta un fattore di rischio maggiore come:

1. Una frattura da fragilità;
2. Terapia steroidea protratta;

Oppure in presenza di 3 o più dei seguenti fattori di rischio minori per gli uomini di età superiore ai 60 anni:

1. Anamnesi familiare per severa osteoporosi;
2. Magrezza (BMI < 19 kg/m<sup>2</sup>);
3. Inadeguato apporto di calcio (<1200 mg/die);
4. Fumo > 20 sigarette/die;
5. Abuso alcolico (> 60 g/die di alcool). (141)

Altri strumenti utili nella diagnosi di osteoporosi:

a) *FRAX: Fracture Risk Assessment Tool Model*

Algoritmo di recente sviluppo utilizzato nella previsione del rischio di fratture a 10 anni in individui con importanti fattori di rischio di frattura, in aggiunta o meno al valore di BMD. I fattori di rischio utilizzati dal FRAX sono l'età, il sesso, fratture osteoporotiche pregresse, il BMD del collo del femore, BMI (< 21 kg/m<sup>2</sup>), Glucocorticoidi orali (≥ 5 mg/d di prednisone per >3 mesi), artrite reumatoide, storia familiare di fratture all'anca, cause secondarie di osteoporosi (DM1, menopausa precoce < 40 anni), fumo (attuale o pregresso) e assunzione di alcool (3 o + unità alcoliche al giorno).

(9) Tuttavia, il FRAX presenta dei limiti intrinseci dovuti soprattutto all'utilizzo di variabili dicotomiche. Per migliorare l'accuratezza del FRAX® in Italia ne è stata ricavata una versione definita "Derived Fracture Risk Assessment" o DeFRA, che fornisce una stima del rischio analoga al FRAX sulla base delle sole variabili continue (età, BMI, BMD), ma più

accurata in quanto va a valutare altri fattori di rischio clinici in maniera più dettagliata (es. sede e numero delle pregresse fratture) e completa (es. altri farmaci osteopenizzanti, altre comorbilità, BMD vertebrale e non solo femorale).

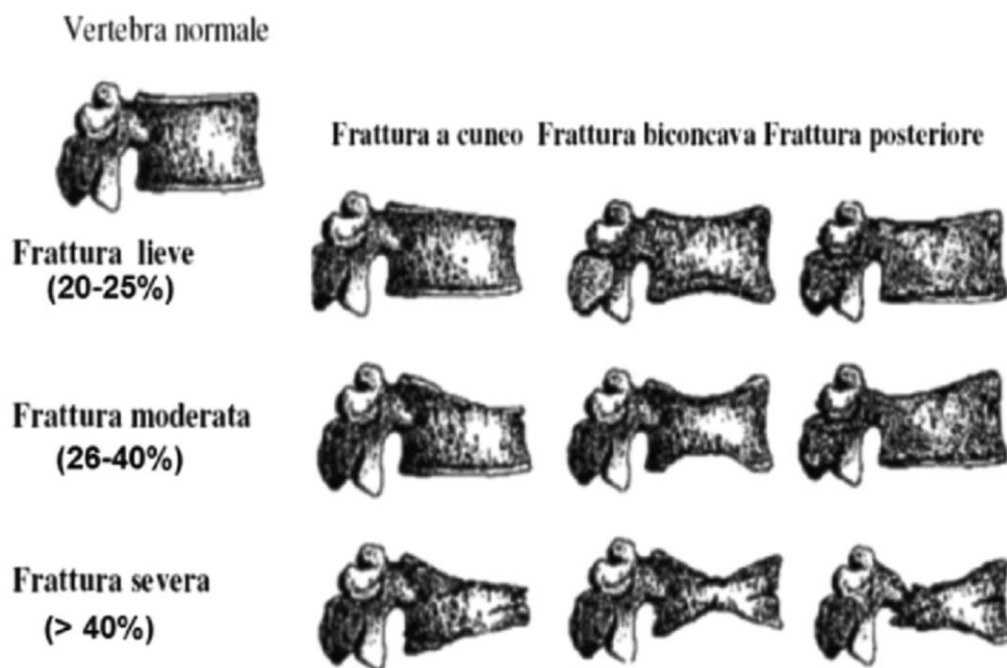
b) *Vertebral imaging (Vertebral fracture assessment):*

L'imaging vertebrale può essere eseguito con una radiografia laterale della colonna vertebrale toracica e lombare o con la valutazione laterale delle fratture vertebrali (VFA) disponibile sulla maggior parte delle macchine DXA. (14)

Indicazioni per l'imaging vertebrale:

- Donne di età  $\geq 70$  anni o uomini di età  $\geq 80$  anni;
- Differenza tra l'altezza attuale e il picco di altezza all'età di 20 anni (perdita storica di altezza)  $\geq 4$  cm ( $>1,5$  pollici);
- Frattura vertebrale pregressa autodichiarata ma non documentata;
- Perdita prospettica di altezza (differenza tra l'altezza attuale e una misurazione dell'altezza precedentemente documentata) pari o superiore a 2 cm (0,8 pollici);
- Trattamento glucocorticoide recente o in corso a lungo termine (terapia glucocorticoide equivalente a  $\geq 5$  mg di prednisone o equivalente al giorno per  $\geq 3$  mesi). (14)

Nell'analisi dell'imaging vertebrale risulta essere imprescindibile l'utilizzo dei criteri di Genant. Le fratture vertebrali, infatti, sono classificate secondo lo schema di Genant, il quale valuta la riduzione in percentuale dell'altezza del corpo vertebrale in sede anteriore, media o posteriore classificandole in lievi (20-25%), moderate (26-40%) e severe ( $>40\%$ ), inoltre a seconda dell'altezza vertebrale che viene a essere ridotta, si identificano 3 tipi di fratture vertebrali: a cuneo anteriore, biconcava e collasso totale. (Figura 3). La valutazione attraverso i criteri di Genant è un metodo visivo semi-quantitativo (SQ) poiché si basa sulla gradazione visiva della frattura vertebrale osteoporotica per la diagnosi differenziale delle deformità vertebrali. (140)



**Figura 3.** Classificazione di Genant delle fratture vertebrali su base osteoporotica.

La *morfometria vertebrale* invece è un metodo quantitativo usato per la diagnosi delle fratture vertebrali ed è basato sulla misura diretta delle altezze vertebrali. Esso viene effettuato sulle immagini del rachide dorso-lombare in proiezione laterale acquisite con la radiologia convenzionale (MRX) oppure con la metodica DEXA (MXA). (141)

*c) Marker biochimici di turn-over osseo (BTM)*

I marcatori biochimici del rimodellamento osseo comprendono marcatori di riassorbimento, ossia il telopeptide C-terminale sierico del collagene di tipo-I (s-CTX) e l'N-telopeptide urinario (NTX), e marcatori di formazione ossea, come il pro-peptide N-terminale sierico del pro-collagene di tipo-I (s-PINP). Essi potrebbero fornire informazioni sul rischio di frattura indipendentemente dalla BMD e prevedere la rapidità della perdita ossea nei pazienti non trattati. Attualmente non trovano indicazione nella valutazione routinaria dei singoli pazienti poiché la variabilità analitica e biologica è ampia. (30)

d) *Esami di laboratorio: (31)*

#### **Esami di primo Livello**

- VES
- Emocromo
- Proteine totali + Elettroforesi proteica
- Calcemia <sup>(1)</sup>
- Fosforemia
- Fosfatasi alcalina totale
- Creatininemia
- Calciuria delle 24h

#### **Esami di secondo Livello**

- Calcio ionizzato
- Ormone Tireotropo (TSH)
- Paratormone (PTH)
- 25-OH-vitamina D
- Cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametasone
- Free Androgen Index (nei maschi)
- Immunofissazione sierica ed urinaria
- Anticorpi antitransglutaminasi
- Esami specifici per patologie associate (es: ferritina e % di saturazione della transferrina, triptasi, ecc.)

Se gli esami di primo livello risultano normali, possiamo escludere nel 90% dei casi altre malattie metaboliche dello scheletro o forme di osteoporosi secondaria.

Gli esami di II° livello sono fondamentali per individuare forme secondarie di osteoporosi e la loro scelta deve essere basata sulla valutazione anamnestica e clinica dei singoli pazienti. (141)

#### **1.1.7 Terapia dell'osteoporosi**

L'osteoporosi è una condizione preventivabile e trattabile.

Diversi interventi, tra cui un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D, sono aspetti fondamentali per qualsiasi programma di prevenzione e trattamento dell'osteoporosi.

Questi accorgimenti comprendono anche esercizi regolari di sostegno del peso e di rafforzamento muscolare che dovrebbero essere continuati per tutta la vita, l'attuazione di accorgimenti volti alla prevenzione delle cadute, specie nell'anziano, la cessazione dell'uso di tabacco e dell'assunzione eccessiva di alcol e caffè'.

La quantità di calcio totale assunta al giorno non dovrebbe superare i 1200-1500 mg/giorno e per un assorbimento ottimale, la quantità deve essere < 500-600 mg per dose. (32,33)

La vitamina D è necessaria per l'assorbimento del calcio, la salute delle ossa, le prestazioni muscolari e l'equilibrio. Lo IOM raccomanda una dose di 600 UI/die fino all'età di 70 anni negli adulti e di 800 UI/die successivamente (34-36). Molti pazienti affetti da osteoporosi necessitano di una quantità maggiore rispetto alla raccomandazione generale, all'incirca di 800-1000 UI/giorno. Il limite massimo di sicurezza per l'assunzione di V-D per la popolazione adulta generale è stato aumentato a 4000 UI/giorno nel 2010. Il livello sanguigno sufficiente di V-D raccomandato è approssimativamente attorno a 30 ng/mL (75 nmol/L).

Tutti i pazienti osteoporotici devono essere valutati per le cause secondarie di osteoporosi prima di iniziare il trattamento e devono essere sottoposti a misurazioni della BMD mediante DXA.

Per il trattamento farmacologico particolare attenzione deve essere posta a donne in fase post-menopausale, uomini  $\geq 50$  anni, e soggetti con fattori di rischio specifici come:

- Frattura dell'anca o vertebrale (clinicamente evidente o riscontrata con la diagnostica per immagini vertebrale);
- Fratture al collo del femore, all'anca o alla colonna vertebrale lombare con un T-score  $\leq -2,5$ ;

- Bassa massa ossea (T-score tra -1.0 e -2.5 al collo del femore o alla colonna lombare);
- Probabilità a 10 anni di una frattura dell'anca  $\geq 3\%$  o probabilità a 10 anni di una frattura maggiore legata all'osteoporosi  $\geq 20\%$ .

La maggior parte delle terapie attuali per la prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture è finalizzata alla riduzione del riassorbimento osseo ed è nota come agenti anti-riassorbitivi. Essi comprendono terapia ormonale sostitutiva (TOS) attraverso gli estrogeni con o senza progesterone in associazione, i bisfosfonati (BP) come l'alendronato, il risendronato, l'ibandronato e l'acido zoledronico, i modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM) come il raloxifene e infine il denosumab (anticorpo monoclonale umano contro l'attivatore del recettore del ligando NF- $\kappa$ B detto RANKL). Tuttavia, tutte le terapie anti-riassorbitive non stimolano la formazione ossea come invece fanno gli agenti anabolizzanti che attualmente sono utilizzati come trattamento di 2nd linea. Gli agenti anabolizzanti a disposizione in Italia sono il ranelato di stronzio (SR) ed il teriparatide, un frammento umano ricombinante dell'ormone PTH (recombinant human PTH 1-34). Il teriparatide aumenta la neoformazione ossea con un effetto più marcato durante i primi 12 mesi di trattamento, stimolando in bassa misura anche il riassorbimento osseo. Sono particolarmente utili per chi ha osteoporosi grave o conclamata. (141)

Purtroppo, l'aderenza e la persistenza per quasi tutte le terapie dell'osteoporosi non sono ottimali fatta eccezione per il denosumab. Secondo uno studio osservazionale condotto in Repubblica ceca su un campione di circa 8000 donne in terapia con denosumab, il 93,8% delle pazienti è stato identificato come aderente mentre il 6,2% è risultato non compliant. La persistenza ad un anno, tuttavia, è calata al 59,1% e dopo 24 mesi al 34,8%. (143)

Le indicazioni maggiori all'uso della terapia farmacologica riguardano l'osteoporosi indotta dai glucocorticoidi o da inibitori ormonali (analoghi del GnRH, antiandrogeni o inibitori delle aromatasi), l'osteoporosi conclamata



nella donna in fase post-menopausale, pazienti con una storia di fratture osteoporotiche e pazienti che hanno fallito o sono intolleranti ad altre terapie per l'osteoporosi disponibili. (12)

La loro rimborsabilità da parte del SSN è regolata dalla Nota 79 (Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie generale n.115 del 20-05-2015) e per alcuni di essi (Denosumab, Ranelato di Stronzio e Teriparatide) è necessario il Piano Terapeutico rilasciato da medici specialisti autorizzati. (141)

Le metodiche chirurgiche attualmente proponibili per stabilizzare o ridurre-stabilizzare le fratture vertebrali refrattarie ad interventi conservativi come la terapia antalgica, il riposo e la correzione tramite busti, sono:

- La *vertebroplastica*, in cui il cemento viene iniettato ad alta pressione con maggior rischio di fuoriuscita e di embolia polmonare;
- La *cifoplastica*, in cui il cemento viene introdotto a bassa pressione con minor rischio di fuoriuscita previa l'introduzione di un palloncino che viene successivamente gonfiato all'interno del corpo vertebrale consentendo spesso una parziale riduzione della deformità. (141)

## **1.2 Sarcopenia**

Il termine sarcopenia, dal greco "sarx" o carne, polpa + "penia" o perdita, inizialmente fu coniato da Rosenberg, volendo rappresentare la perdita di massa muscolare legata all'età nel suo concetto originale (34).

L'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) ha definito la sarcopenia come una sindrome caratterizzata da una perdita progressiva e generalizzata di massa (quantità muscolare) e forza muscolare scheletrica (qualità muscolare) accompagnata ad una diminuzione della performance fisica. (10)

Se non trattata, questa condizione comporta un elevato onere economico, personale e sociale (36). In termini di salute umana, la sarcopenia aumenta il rischio di cadute e fratture (37, 38); compromette la capacità di svolgere le attività della vita quotidiana (39); è associata a malattie cardiache (40),

respiratorie (41) e cognitive (42); porta a disturbi della mobilità (35); contribuisce alla riduzione della qualità della vita (43), alla perdita di indipendenza o alla necessità di un ricovero in strutture di assistenza a lungo termine (44-46) e alla morte (47); inoltre, la presenza di sarcopenia aumenta il rischio di ricovero in ospedale e incrementa i costi di assistenza durante il ricovero (48). Nel 2018, in seguito ad un nuovo incontro della EWGSOP è stato definito che la forza muscolare è un migliore sistema predittivo rispetto alla massa muscolare nel prevedere gli esiti avversi legati alla sarcopenia.

Anche la qualità muscolare intesa come micro e macro-architettura muscolare è compromessa nella sarcopenia. (10)

Recenti scoperte suggeriscono che molteplici fattori, tra cui l'immobilità, la malnutrizione, il basso apporto proteico, i cambiamenti negli ormoni e nel metabolismo, l'infiammazione sistemica e l'invecchiamento neuromuscolare, influenzino la sarcopenia. (50)

### **1.2.1 Fisiopatologia della Sarcopenia**

I meccanismi fisiopatologici alla base della sarcopenia non sono ancora del tutto chiariti; tuttavia, recenti studi hanno suggerito un potenziale ruolo sia dello stato infiammatorio cronico sia di fattori legati allo stile di vita. (51, 52).

L'aumento di cellule natural killer (53), fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleuchina-6 (IL-6), interleuchina-1 (IL-1) e proteina C-reattiva (CRP) dovuto a quadri infiammatori (54-56) sembra attivi il sistema ubiquitina-proteasi (57,58). Si ritiene che questa alterata attivazione della via di segnalazione cellulare promuova lo stato infiammatorio indipendentemente dal danno tissutale o dall'esposizione antigenica, contribuendo ulteriormente a una delle basi patogenetiche alla base della sarcopenia (59-61), tuttavia non risulta ancora molto chiaro il suo ruolo effettivo nella determinazione della sarcopenia.

### 1.2.2 Epidemiologia della sarcopenia

Attualmente circa 50 milioni di persone nel mondo sono affette da sarcopenia, ma si stima che la sarcopenia colpirà oltre 200 milioni di persone entro il 2050 (42).

In termini di epidemiologia e prevalenza della sarcopenia, secondo Baumgartner et al., è stato riportato che la prevalenza variava dal 13 al 24% nelle persone di età compresa tra 65 e 70 anni e superava il 50% per coloro che avevano più di 80 anni (39).

### 1.2.3 Classificazione della sarcopenia

PRIMARIA	Sarcopenia senza altre cause evidenti se non l'invecchiamento fisiologico.
SECONDARIA	Sarcopenia correlata ad una o più cause tipicamente sistemiche.
ACUTA	Sarcopenia che dura meno di < 6 mesi.
CRONICA	Sarcopenia che dura da $\geq$ 6 mesi.
PRE-SARCOPENIA	Condizione caratterizzata da una bassa massa muscolare non accompagnata ad una bassa forza muscolare o bassa performance fisica.
SARCOPENIA	Condizione caratterizzata da una bassa massa muscolare accompagnata da una bassa forza muscolare o da una bassa performance fisica.
SARCOPENIA GRAVE	Condizione caratterizzata da una bassa massa muscolare accompagnata da una bassa forza muscolare e da una bassa performance fisica.

L'EWGSOP suddivide la sarcopenia in primaria (o legata all'età) quando non sono evidenti altre cause se non l'invecchiamento stesso, e secondaria quando sono evidenti una o più cause (10). L'eziologia della sarcopenia è

multifattoriale e non sempre è possibile identificarne e caratterizzarne la singola causa.

Principalmente le cause secondarie riguardano condizioni di malattie sistemiche, in particolare malattia in grado di provocare processi infiammatori, come ad esempio una neoplasia o un'insufficienza d'organo, tutte condizioni con un elevato fabbisogno di nutrienti. Anche l'inattività fisica contribuisce allo sviluppo della sarcopenia, sia a causa di uno stile di vita sedentario, sia per l'immobilità o la disabilità legate alla malattia (65,72,73). Inoltre, la sarcopenia può svilupparsi come risultato di una assunzione inadeguata di energia o proteine, dovuta ad anoressia, malassorbimento, accesso limitato a cibi sani o capacità limitata di mangiare. Un'altra condizione che si associa alla sarcopenia secondaria è l'obesità. L'obesità sarcopenica è una condizione di ridotta massa magra nel contesto di un eccesso di adiposità (66). L'obesità aggrava la sarcopenia, aumenta l'infiltrazione di grasso nel muscolo, riduce la funzione fisica e aumenta il rischio di mortalità (68-71).

L'EWGSOP2 ha recentemente identificato le sottocategorie di sarcopenia come acuta e cronica. La sarcopenia che dura da meno di 6 mesi è considerata una condizione acuta, mentre la sarcopenia che dura da  $\geq 6$  mesi è considerata una condizione cronica. (10)

L'EWGSOP inoltre suggerisce una stadiazione di tipo concettuale come sarcopenia grave, sarcopenia e pre-sarcopenia.

La sarcopenia grave è lo stadio in cui si osservano tutti e tre i criteri (bassa massa muscolare, bassa forza muscolare e bassa prestazione fisica).

Lo stadio di sarcopenia è definito come bassa massa muscolare, accompagnata da bassa forza muscolare o bassa prestazione fisica.

Lo stadio di pre-sarcopenia è caratterizzato da bassa massa muscolare senza bassa forza muscolare o bassa prestazione fisica. (10)

### 1.2.4 Segni clinici relativi alla sarcopenia

Nella pratica clinica, la ricerca del caso può iniziare quando un paziente riferisce sintomi o segni di sarcopenia come possono essere le cadute, la sensazione di debolezza, la lentezza nella deambulazione, la difficoltà ad alzarsi dalla sedia o perdita di peso/depauperamento muscolare.

Il questionario SARC-F è un modo per ottenere dai pazienti auto-segnalazioni sui segni caratteristici della sarcopenia. Il SARC-F può essere facilmente utilizzato nelle comunità sanitarie e in altri contesti clinici. Il SARC-F è un questionario a 5 voci che viene auto-segnalato dai pazienti come screening del rischio di sarcopenia (75). Il punteggio varia da un minimo di 0 a un massimo di 10 punti. Le risposte si basano sulla percezione da parte del paziente delle proprie limitazioni in termini di forza, capacità di camminare, alzarsi da una sedia, salire le scale ed esperienze di cadute. (74)

**QUESTIONARIO SARC-F PER LA SARCOPENIA**

<b>Fattore valutato</b>	<b>Domanda</b>	<b>Punteggio</b>
<b>Forza</b>	<b>Quanta difficoltà ha nel sollevare o trasportare 5 chili?</b>	<b>Nessuna = 0 Un po = 1 Molta o impossibilitato = 2</b>
<b>Assistenza nel camminare</b>	<b>Quanta difficoltà hai nel camminare per la stanza ?</b>	<b>Nessuna = 0 Un po = 1 Molta o impossibilitato o con aiuto = 2</b>
<b>Alzarsi dalla sedia</b>	<b>Quanta difficoltà hai nel passare dalla sedia al letto ?</b>	<b>Nessuna = 0 Un po = 1 Molta o solo con aiuto = 2</b>
<b>Salire le scale</b>	<b>Quanta difficoltà hai nel salire 10 scale ?</b>	<b>Nessuna = 0 Un po = 1 Molta o impossibilitato = 2</b>
<b>Cadute</b>	<b>Quante volte sei caduto nell'ultimo anno ?</b>	<b>Nessuna = 0 Da 1 a 3 volte = 1 da 4 in su = 2</b>

**Tabella 2.** Questionario SARC-F (74)

### 1.2.5 Diagnosi di sarcopenia

Oggi è disponibile un'ampia gamma di test e strumenti per la caratterizzazione della sarcopenia nella pratica e nella ricerca. La scelta dello strumento può dipendere dal paziente (disabilità, mobilità), dall'accesso alle risorse tecniche nel contesto sanitario in cui viene effettuato il test (comunità, clinica, ospedale o centro di ricerca) o dallo scopo del test (monitoraggio della progressione o monitoraggio della riabilitazione e del recupero). (10)

#### MISURAZIONE DEI PARAMETRI RELATIVI ALLA SARCOPENIA

##### *a) Muscle strength*

La forza muscolare può essere valutata attraverso *l'hand-grip test* e/o con il *chair stand test*.

*Hand-grip test*: semplice e poco costoso. Una bassa forza di presa è un potente predittore di esiti sfavorevoli per il paziente, come degenze ospedaliere più lunghe, maggiori limitazioni funzionali, scarsa qualità di vita correlata alla salute e morte (76, 77). La forza della presa è moderatamente correlata con la forza di altri compartimenti corporei; quindi, funge da surrogato affidabile per misure più complesse della forza di braccia e gambe. Il cut-off attuale della forza di presa è < 27 kg per gli uomini e < 16 kg per le donne.

Il test è composto da due momenti diversi: il primo consiste nel misurare la forza massima con il braccio dominante (generalmente 2 volte), il secondo è chiamato test di resistenza e consiste nel mantenere la forza fino a quando il paziente è in grado di farlo. (78)

*Chair stand test*: chiamato anche test di sollevamento dalla sedia, può essere utilizzato come indicatore della forza dei muscoli delle gambe (gruppo muscolare dei quadricipiti). Il test misura il tempo necessario a un paziente per alzarsi cinque volte da una posizione seduta senza usare le braccia;

Il test è considerato positivo se il tempo è superiore a 15s. (10)

*b) Muscle quantity*

La quantità muscolare può essere indicata come massa muscolare scheletrica totale del corpo (SMM), o come massa muscolare scheletrica appendicolare (ASM) o ancora come area della sezione trasversale muscolare di specifici gruppi muscolari o sedi corporee.

La quantità o la massa muscolare può essere stimata con diverse tecniche ed esistono vari metodi per aggiustare il risultato in base all'altezza o al BMI (79, 80, 81).

- La risonanza magnetica (RM) e la tomografia computerizzata (TC) sono considerate gold standard per la valutazione non invasiva della quantità/massa muscolare, ma questi strumenti richiedono costi elevati per le apparecchiature e la necessità di personale altamente qualificato per il loro utilizzo (82), pertanto non sono di uso comune.

- La densitometria a doppio raggio di azione (DEXA) è uno strumento più diffuso e non invasivo per determinare la quantità di massa muscolare sia di tessuto magro totale e sia di massa muscolare scheletrica appendicolare. Essendo la massa muscolare strettamente correlata alle dimensioni del corpo, quando si quantifica la massa muscolare, il livello assoluto di SMM o ASMM può essere aggiustato utilizzando il rapporto con l'altezza al quadrato ( $ASMM/h^2$ ), con il peso ( $ASMM/peso$ ) o con l'indice di massa corporea ( $ASMM/BMI$ ) (84). La DEXA risulta essere il metodo più affidabile per valutare la massa muscolare (massa magra corporea totale o massa appendicolare scheletrica) perché semplice e sicuro, la dose di radiazione richiesta è minima e le misurazioni ottenute sono generalmente più precise di quelli ottenibili con altre tecniche. (192,193) La DEXA è in grado di fornire una buona stima della ASMM ma è uno strumento non è ancora facilmente utilizzabile per l'uso in comunità ed inoltre le misurazioni con

DEXA sono facilmente influenzate anche dallo stato di idratazione del paziente.

- L'analisi dell'impedenza bioelettrica (BIA) è stata studiata per stimare la SMM o la ASMM. L'apparecchiatura BIA non misura direttamente la massa muscolare, ma ricava una stima della massa muscolare in base alla conduttività elettrica dell'intero corpo. La BIA utilizza un'equazione di conversione calibrata (*Sergi equation*) con un riferimento di massa magra, misurata con la DEXA, in una popolazione specifica (85 – 88). Poiché le stime della massa muscolare differiscono quando si utilizzano marche di strumenti e popolazioni di riferimento diverse, si consiglia di utilizzare le misure grezze prodotte dai diversi dispositivi insieme all'equazione di Sergi con convalida incrociata per la standardizzazione (87). Le determinazioni della massa muscolare basate sulla BIA possono essere preferibili alla DEXA per la sua maggiore disponibilità, economicità e portabilità.

L'antropometria non è una buona misura della massa muscolare (89).

### c) *Physical performance*

La prestazione fisica è stata definita come una misura oggettiva della locomozione dell'intero corpo. Si tratta di un concetto multidimensionale che non coinvolge solo i muscoli ma anche la funzione nervosa centrale e periferica, compreso l'equilibrio (90). Le prestazioni fisiche possono essere misurate, tra l'altro, con *la gait speed*, la *Short Physical Performance Battery (SPPB)* e il *Timed-Up and Go test (TUG)*.

- *Gait speed* (velocità dell'andatura): test rapido, sicuro e altamente affidabile per la sarcopenia, ampiamente utilizzata nella pratica (92). È stato dimostrato che la velocità di deambulazione è in grado di predire gli esiti negativi correlati alla sarcopenia: disabilità, deterioramento cognitivo, necessità di istituzionalizzazione, cadute e mortalità (93-96). Uno dei più usati è il test della velocità di deambulazione abituale di 4 metri, con velocità misurata



manualmente con un cronometro o strumentalmente con un dispositivo elettronico per misurare il tempo di deambulazione (97,98). Per semplicità, l'EWGSOP2 consiglia un unico cut-off di velocità  $\leq 0,8$  m/s come indicatore di sarcopenia grave.

- *SPPB*: test composto che comprende il *gait speed test*, un test dell'equilibrio e il *chair stand test* [88]. Il punteggio massimo è di 12 punti e un punteggio  $\leq 8$  punti indica una scarsa performance fisica (82,99).

- *TUG* valuta la funzione fisica. Per il test TUG, ai soggetti viene chiesto di alzarsi da una sedia, camminare fino a 3 m di distanza, girarsi, tornare indietro e sedersi di nuovo (100).

- Il test del cammino di 400 m valuta la capacità di camminare e la resistenza. Per questo test, ai partecipanti viene chiesto di completare 20 giri di 20 m, ogni giro il più velocemente possibile, e sono consentite fino a due soste di riposo durante il test.

Ognuno di questi test di prestazione fisica (velocità del cammino, SPPB, TUG, 400 m di cammino) può essere eseguito nella maggior parte dei contesti clinici. Di recente sono disponibili nuovi test e strumenti alternativi per lo più di uso ancora prettamente scientifico e di ricerca. Tra questi: l'imaging della terza vertebra lombare mediante tomografia computerizzata, la misurazione del muscolo medio della coscia, la misurazione del muscolo Psoas con tomografia computerizzata, il test di diluizione della creatina, la valutazione ecografica del muscolo, biomarcatori specifici o pannelli di biomarcatori o il questionario SarQoL. (101)

#### **1.2.5.1 Algoritmo nella diagnosi di sarcopenia.**

Per lo screening e la diagnosi della sarcopenia, l'EWGSOP raccomanda l'uso di un algoritmo, da utilizzare sia nelle pratiche cliniche e sia negli studi di ricerca, basato essenzialmente sulla ricerca-valutazione-conferma-severità

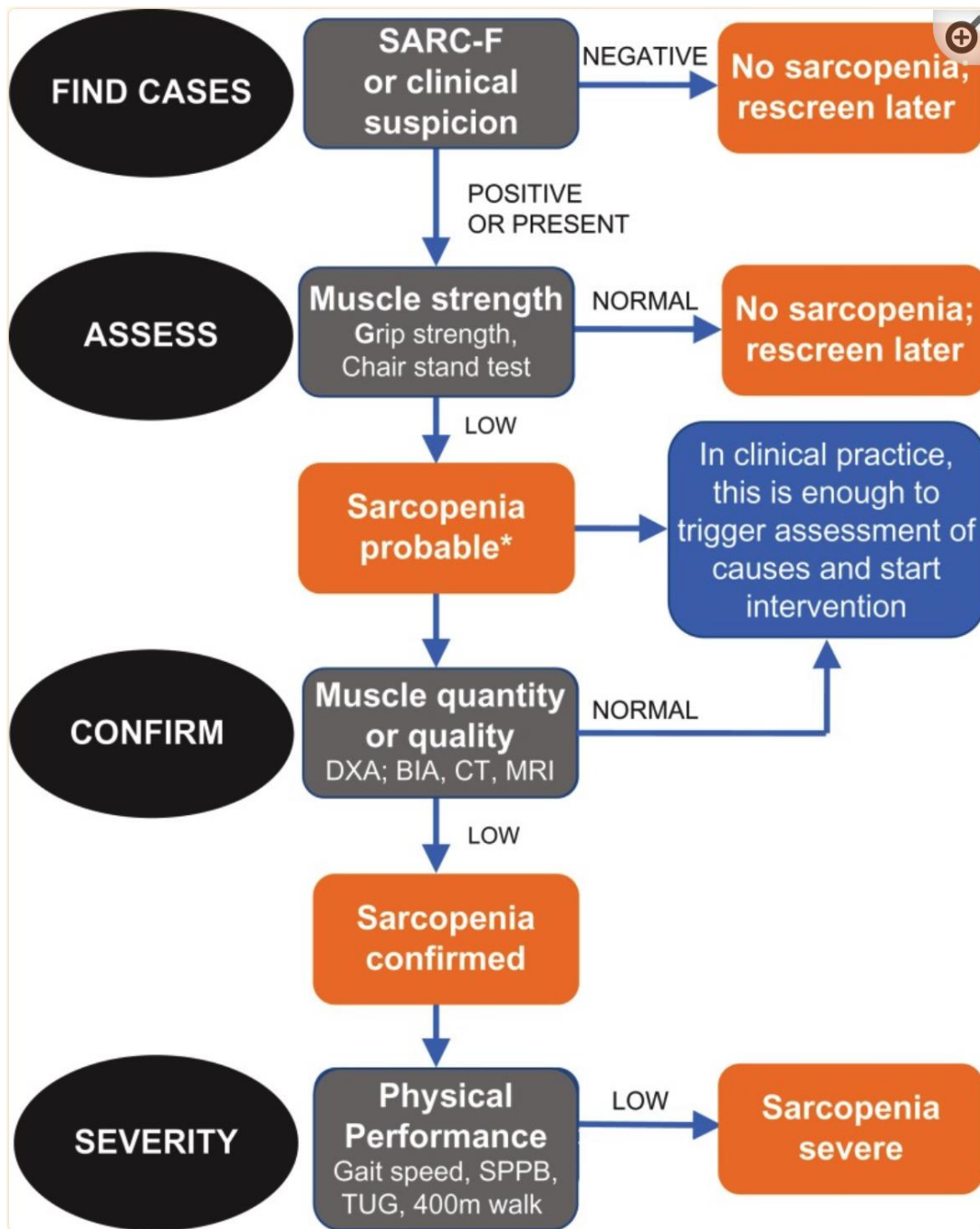
della sarcopenia (F-A-C-S; Figura2) attraverso gli strumenti analizzati precedentemente.

*Find a case:* Per identificare i soggetti a rischio di sarcopenia, l'EWGSOP consiglia di utilizzare il questionario SARC-F per individuare i sintomi associati alla sarcopenia.

*Assess:* Per valutare l'evidenza della sarcopenia, l'EWGSOP raccomanda l'uso del grip test o lo chair stand test, con punti di cut-off specifici per ciascun test. In casi particolari e per studi di ricerca, è possibile utilizzare altri metodi di misurazione della forza (flessione/estensione del ginocchio).

*Confirm:* Per confermare la sarcopenia attraverso la rilevazione di una bassa quantità e qualità muscolare, si consiglia l'uso della DEXA nella pratica clinica e di DEXA, BIA, TC o RM negli studi di ricerca.

*Severity:* La gravità può essere valutata attraverso misure di performance; si possono utilizzare la velocità di deambulazione, l'SPPB, il TUG e il test del cammino sui 400 metri. (10)



**Figura 4.** Algoritmo EWGSOP2 per l'individuazione dei casi, la diagnosi e la quantificazione della gravità di sarcopenia nella pratica. \*Considerare altre ragioni per la scarsa forza muscolare (ad es. depressione, ictus, disturbi dell'equilibrio, disturbi vascolari periferici). (10)

### **1.2.6 Terapia della sarcopenia**

Attualmente l'esercizio di resistenza è il trattamento principale per la sarcopenia. L'integrazione con aminoacidi essenziali, creatina e vitamina D può potenziare l'effetto dell'esercizio di resistenza. Gli effetti del testosterone sul muscolo includono un aumento della potenza e della funzione muscolare. Attualmente, gli effetti collaterali del testosterone, sebbene minimi negli studi controllati con placebo, rimangono una possibile limitazione al suo utilizzo. Nessun altro farmaco in fase di sviluppo ha dimostrato di essere più potente del testosterone. (91)

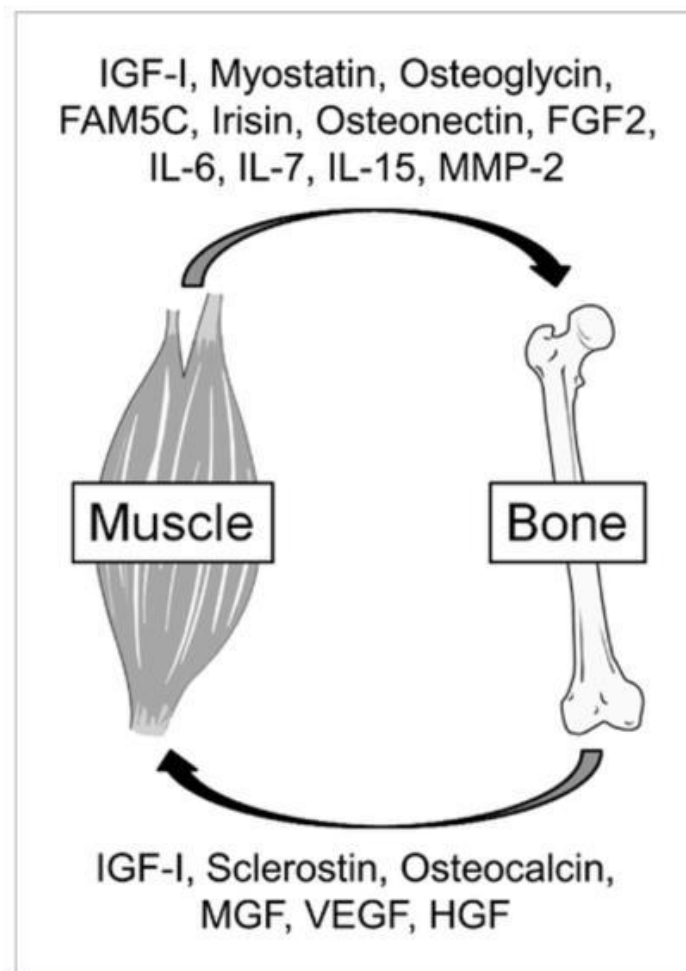
## **1.3 Osteoporosi e sarcopenia, due entità tutt'altro che distinte**

### **1.3.1 Cross-talk muscolo-osso**

Spesso la perdita di massa muscolare e ossea coincide: l'apparato muscolare e quello scheletrico rilasciano continuamente fattori bioumoriali in grado di modulare reciprocamente il loro sviluppo e trofismo (113), favorendo così una intercomunicazione tra i due sistemi complice nello sviluppo di osteosarcopenia (103, 104, 105)

Tra i fattori umorali ricordiamo: fattore di crescita insulinico di tipo 1 (IGF-I), miostatina, osteoglicina, FAM5C, irisina, osteonectina, FGF2 e FGF21, TGF- $\beta$ , proteina follistatina-like 1, IL-6, IL-7, IL-15 e MMP-2, tutti di rilascio muscolare. (112)

Dall'altra parte, l'osso produce molecole che fungono da anabolizzanti sul tessuto muscolare, tra i quali osteocalcina, sclerostina, MGF, VEGF, HGF ed il fattore di crescita insulinico di tipo 1 (IGF-I). (113)



**Figura 5.** Fattori umorali che contribuiscono al cross-talk tra muscolo e osso (113)

Un elemento concreto dove il cross-talk osso-muscolare risulta presente riguarda l'attività fisica. L'esercizio fisico provoca un aumento di vari fattori che fungono da anaboliti sia per il muscolo e sia per l'osso (108). Questi fattori includono osteoglicina, irisina, osteonectina, fattore di crescita dei fibroblasti (FGF) 2, IL-6, IL-15, IGF-I e osteoattivina. (116)

Anche la giusta alimentazione costituisce un fattore importante nella corretta comunicazione tra i due apparati. Ad esempio, gli amminoacidi, soprattutto quelli a catena ramificata come la leucina e l'isoleucina, risultano essenziali nella regolazione della sintesi proteica intra-cellulare e dei fattori di crescita poiché stimolano il rilascio di IGF-I il quale presenta azione duplice sia sul muscolo che sull'osso, inoltre facilitano l'assorbimento di calcio e l'inibizione del rilascio del PTH. (109) La vitamina D attiva, in aggiunta,

promuove il differenziamento delle cellule miogeniche attraverso l'aumento dei livelli di espressione del fattore di crescita insulino-simile (IGF)-II e della follistatina e la diminuzione dei livelli di miostatina e IGF-I. (114)

#### **1.3.1.1 Fattori muscolo-derivati che interagiscono con il tessuto osseo**

- *Osteoglycin*: Piccolo proteoglicano ricco di leucina. E esso stimola la differenziazione tardiva degli osteoblasti, con effetto anabolico sull'osso. (123)

- *FAM5C*: fattore anabolizzante correlato alla proliferazione e migrazione cellulare e all'aterosclerosi. (124)

- *Myostatin*: Membro della superfamiglia delle TGF-beta, espresso principalmente nel muscolo scheletrico. La miostatina è un regolatore negativo chiave del muscolo scheletrico (125) dal momento che la sua sovra-espressione sembra indurre atrofia. (127) La sovra-espressione di miostatina sembrerebbe promuovere un aumento dei markers correlati all'osteoclastogenesi tra cui c-Src, MMP-9, CTR, CK e NFATc1. In particolare, la miostatina aumenterebbe la fosforilazione di Smad2, fattore importante nell'attivazione delle vie NF- $\kappa$ B e MAPK che avvierebbero il processo di osteoclastogenesi. (144)

- *Irsin*: Fattore capace di aumentare la differenziazione delle cellule stromali del midollo osseo in osteoblasti (128) attraverso la via Wnt/ $\beta$ -catenina, ed inibire la differenziazione degli osteoclasti attraverso la soppressione di RANKL/NFATc1 (129).

- *Osteonectin*: Una delle glicoproteine non collagenosiche più abbondanti della matrice extra-cellulare con azione anabolica sull'osso. (131)

- *FGF2*: fattore di crescita fibroblastico che facilita la formazione ossea attraverso la modulazione della via di segnalazione Wnt/ $\beta$ -catenina.

### 1.3.1.2 Fattori osseo-derivati che interagiscono con il tessuto muscolare

- *Osteocalcin*: Proteina umorale rilasciata dagli osteociti, con un probabile effetto anabolico sul muscolo (i topi carenti di osteocalcina hanno diminuite massa e funzione muscolare). L'effetto dell'osteocalcina sul muscolo potrebbe essere mediato dalla regolazione della secrezione di insulina nelle cellule  $\beta$  e di testosterone nelle cellule di Leydig. (113)

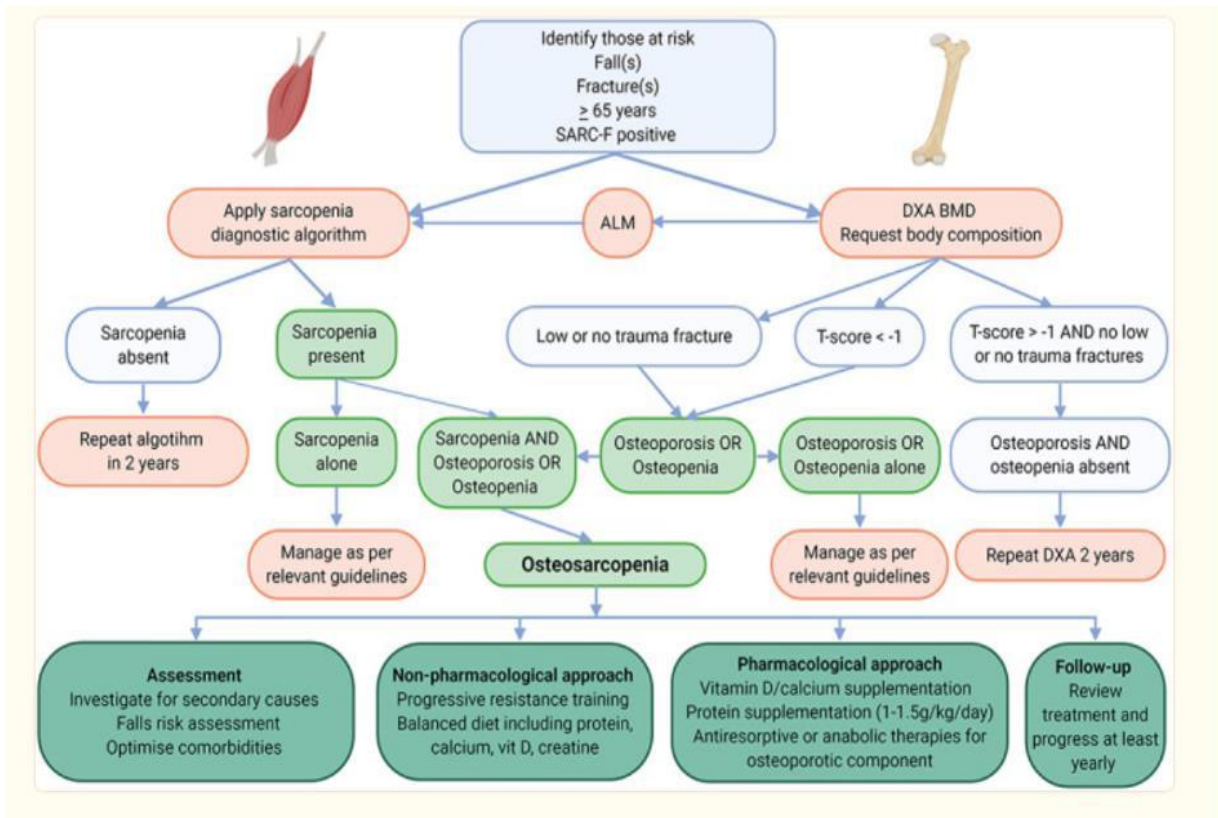
- *Sclerostin*: La sclerostina è una glicoproteina secreta principalmente dagli osteociti e agisce come antagonista della formazione ossea attraverso la via di segnalazione canonica Wnt/ $\beta$ -catenina. Krause et al. hanno rivelato che i topi con deficit di sclerostina mostravano un volume osseo trabecolare maggiore e una massa muscolare inferiore rispetto ai topi wild-type, suggerendo che la carenza di sclerostina a lungo termine può avere effetti deleteri sul muscolo. (134)

- *FGF23*: Fattore di crescita fibroepiteliale, prodotto prevalentemente negli osteociti. Le funzioni fisiologiche primarie di FGF23 sembrano essere la regolazione del metabolismo del fosforo attraverso la down-regulation dell'espressione dei co-trasportatori sodio-fosfato e la regolazione della vitamina D  $1\alpha$ -idrossilasi nel tubulo prossimale renale, tuttavia, gli effetti di FGF23 sul muscolo scheletrico rimangono sconosciuti. (132)

### 1.3.2 Diagnosi dell'osteosarcopenia

Esistono forti raccomandazioni per la ricerca attiva di casi sia di osteoporosi/osteopenia che di sarcopenia. (9) L'identificazione di una delle due condizioni dovrebbe indurre a indagare sull'osteosarcopenia, dato l'alto tasso di co-occorrenza delle singole condizioni. La valutazione dell'osteosarcopenia prevede un'anamnesi approfondita (che includa l'anamnesi medica, sociale, delle cadute, delle fratture e dei farmaci), l'identificazione dei fattori di rischio, le valutazioni fisiche e le indagini mirate. (106)

L'algoritmo sottostante rappresenta un supporto utile sia in fase di diagnosi che in fase di gestione del paziente osteosarcopenico.



**Figura 6.** Algoritmo raccomandato nella valutazione e nella gestione degli anziani a rischio di osteosarcopenia. (102)

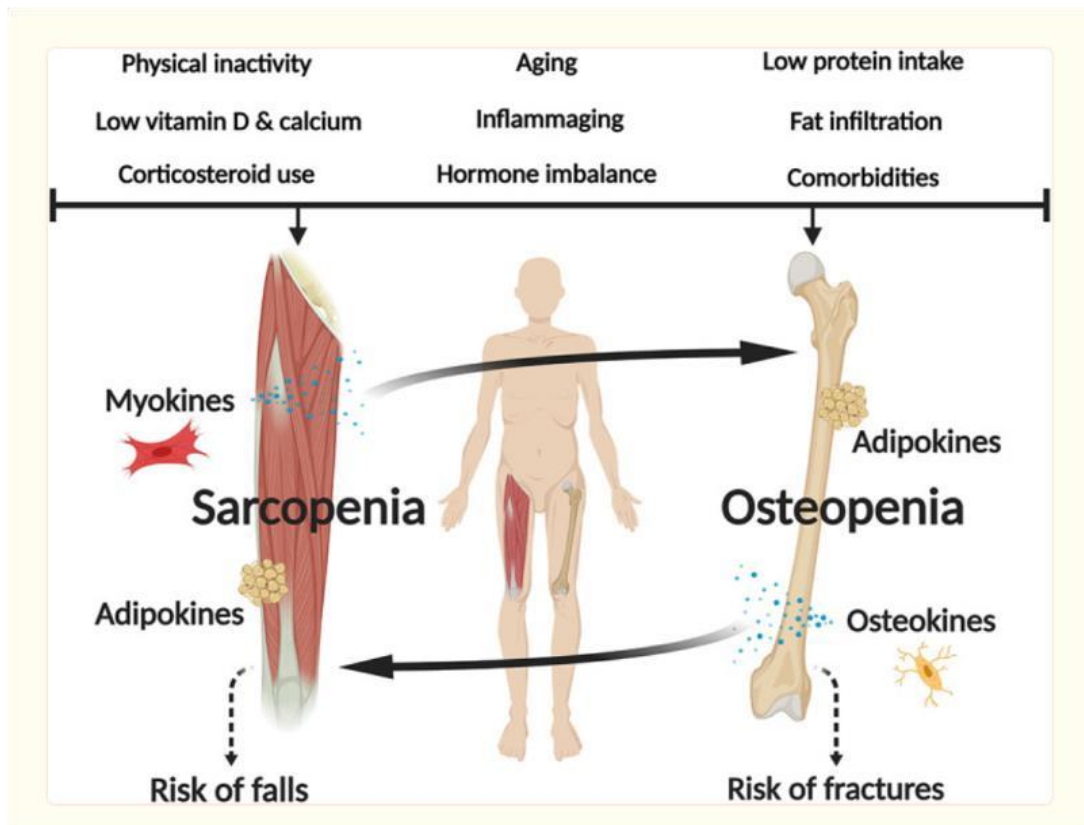
### 1.3.3 Eziologia dell'osteosarcopenia

L'osteosarcopenia è una patologia tipica dell'invecchiamento, ma recenti studi hanno osservato una crescente prevalenza anche nella popolazione generale. In particolare, il rischio aumenta in presenza di disturbi della sfera endocrina (DM2, ipogonadismo, menopausa precoce, disturbi tiroidei, ipercalcemia, malattia di Paget ed eccesso di cortisolo), e malattie infiammatorie croniche (artrite reumatoide, organi failure, cirrosi).

L'osteosarcopenia inoltre può essere secondaria a difetti genetici (1), a fattori legati allo stile di vita (inattività fisica, carenza cronica di Vitamina D, malnutrizione, obesità), oltre che legata all'insufficienza respiratoria cronica, al trapianto d'organo (148) e all'uso di farmaci come chemioterapici, eparina,



antiepilettici, inibitori dell'aromatasi, agonisti del GnRH e all'eccesso di tiroxina ed i glucocorticoidi. (115)



**Figura 7** Fattori di rischio, cross-talk tra muscolo e osso (miochine, osteochine e adipochine) e la fisiopatologia dell'osteosarcopenia. (102)

### 1.3.4 Correlazione tra osteosarcopenia ed insufficienza respiratoria cronica

#### 1.3.4.1 Effetti dell'insufficienza respiratoria cronica sul tessuto osseo.

I disturbi del metabolismo osseo rappresentano un reperto comune nelle condizioni di insufficienza respiratoria cronica, caratteristica di molte patologie respiratorie come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), l'ipertensione polmonare primitiva, la fibrosi polmonare idiopatica, l'asma, la polmonite da COVID-19, la tubercolosi e la fibrosi cistica. (145) Recenti studi hanno osservato come in queste patologie, condizioni di ipossia cronica, correlata alla disfunzione relativa alla corretta ventilazione polmonare, possano portare ad una diminuzione dell'apposizione ossea

(confermata tramite la diminuzione di marker di formazione ossea quali B-ALP o collagene di tipo I) (146) accompagnata ad un aumento dell'attivazione osteoclastica e quindi del riassorbimento (dimostrato da un aumento delle citochine pro-infiammatorie come l'IL-6) (146,147). In condizioni di ipossia cronica, contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare, si assiste alla inibizione dell'attività degli osteoclasti e/o la stimolazione degli osteoblasti. (148)

La BPCO (broncopneumopatia cronico ostruttiva) tra le malattie respiratorie è quella più frequentemente associata all'osteoporosi. Si stima che circa il 50-70% dei pazienti sviluppino una forma di osteopenia o osteoporosi (149), e circa 1 su 4 possa andare incontro allo sviluppo di fratture vertebrali, le quali si aggiungono al già compromesso quadro respiratorio del paziente affetto da BPCO. (150) Nella BPCO l'ipossia cronica accompagnata a condizioni di malnutrizione e uso di terapia glucocorticoidea sono ritenuti fattori scatenanti della diminuzione della densità minerale ossea (151), tuttavia altri studi hanno dimostrato che l'osteoporosi possa svilupparsi anche indipendentemente dall'utilizzo di steroidi. (152, 180) La BMD non è considerata un buon predittore di fratture vertebrali dal momento che solo il 49% dei pazienti con fratture ha mostrato avere una condizione di osteoporosi accertata ( $T \leq -2.5$ ) (184). Nei pazienti con BPCO l'aumentato stress ossidativo induce l'attivazione dell'osteoclastogenesi tramite l'aumento dei mediatori di infiammazione come IL-2, IFN- $\gamma$  e IL-6. Inoltre, l'elevata espressione di IL-6 porta alla disfunzione dell'asse muscolo-osso inibendo la secrezione di irisina dal muscolo, positiva per la formazione ossea. (153)

Nei pazienti affetti da fibrosi cistica, condizioni simultanee di malnutrizione, infiammazione cronica, malassorbimento di vitamina D e calcio, ipogonadismo, e inattività fisica contribuiscono al mancato raggiungimento del picco di massa ossea, con conseguente compromissione del metabolismo osseo. (156)

#### **1.3.4.2 Effetti dell'insufficienza respiratoria cronica sul tessuto muscolare.**

Nel metabolismo muscolare, l'ipossia sviluppata dai pazienti affetti da insufficienza respiratoria cronica, sembrerebbe assumere un ruolo più marginale nella determinazione della sarcopenia. Un esperimento condotto in vitro su cellule muscolari ingegnerizzate coltivate per 24 ore in O<sub>2</sub> a diverse concentrazioni di ossigeno (1%, 5%, 10%, 15% e 21%) ha dimostrato che l'atrofia dei miotubi avveniva solamente a concentrazioni inferiori al 10%. (158) Si ipotizza dunque che in condizioni di insufficienza respiratoria cronica oltre all'ipossia, vi siano altri fattori coinvolti nel peggioramento delle prestazioni muscolari come ad esempio, l'inattività fisica, l'infiammazione e l'uso di glucocorticoidi. (158)

I pazienti con BPCO subiscono una perdita di forza muscolare fino al 50% rispetto ai soggetti sani di pari età (159) e durante le esacerbazioni acute dei sintomi della BPCO è noto che la forza muscolare diminuisce ulteriormente. Circa 1 su 4-5 pazienti affetti da BPCO soffre di sarcopenia (157,160). Nei pazienti affetti da BPCO, la bassa massa muscolare, e la perdita di forza muscolare è stata collegata all'eccesso di degradazione delle proteine da parte del sistema ubiquitina-proteasoma. (173) Anche persone affette da malattie polmonari interstiziali (161) e fibrosi cistica (FC) hanno dimostrato una diminuzione della massa magra, in particolare in quest'ultime la bassa massa muscolare magra (lean body mass) era associata alla perdita della massa muscolare diaframmatica e dunque alla compromissione della funzione muscolare inspiratoria. (162)

#### **1.3.5 L'osteoporosi nel trapianto polmonare**

Le anomalie del metabolismo osseo dopo il trapianto sono molto simili, indipendentemente dal tipo di organo, dalla malattia ossea preesistente e dal trattamento precedente (182), tuttavia l'incidenza più elevata di osteoporosi e fratture è stata registrata nei riceventi di trapianto di polmone. (164) I due

principali fattori che contribuiscono ad aumentare il tasso di perdita ossea e di fratture nei riceventi di trapianto sono la malattia ossea pre-trapianto e l'esposizione post-trapianto a glucocorticoidi ed immunosoppressori ad alte dosi come gli inibitori della calcineurina, gli inibitori selettivi di mTOR (mammalian target of rapamycin), il micofenolato mofetile o l'azatioprina. Alcuni dei fattori non modificabili associati a un aumento del rischio di osteoporosi post-trapianto sono l'età avanzata, la razza caucasica, il sesso femminile e soprattutto il periodo post-menopausale. (163)

#### OSTEOPOROSI IN FASE PRE-TRAPIANTO

Secondo uno studio prospettico condotto nel 2000, il 32% dei pazienti candidati al trapianto presentava una condizione di osteoporosi a livello della colonna lombare ed il 54% al livello femorale. (168) Non è risultato raro, infatti, trovare fratture ossee in candidati al trapianto polmonare specie in coloro affetti da enfisema polmonare (29%) o fibrosi cistica (25%). Si ipotizza dunque che tra i candidati al trapianto di polmone, il trattamento cronico con glucocorticoidi ed il fumo contribuiscano prematuramente alla malattia ossea e, in particolare nei pazienti con fibrosi cistica, la carenza di vitamina D dovuta al malassorbimento intestinale e all'ipogonadismo svolgono un ruolo fondamentale nella determinazione dell'osteomalacia. (167) I fattori di rischio aggiuntivi pre-trapianto per le fratture includono il sesso femminile, la bassa BMD e l'età. (170)

La BMD pre-trapianto è il principale fattore predittivo dello sviluppo di osteopenia o osteoporosi dopo il trapianto. (181)

#### OSTEOPOROSI IN FASE POST-TRAPIANTO

Gli effetti post-trapianto della terapia corticosteroidica sul tessuto osseo sono generalmente noti; i glucocorticoidi, infatti, agiscono sia in maniera diretta sulle cellule ossee portando ad una diminuzione della proliferazione e della differenziazione degli osteoblasti, all'aumento dell'apoptosi di osteoblasti e

osteociti e all'aumento della differenziazione, attivazione e sopravvivenza degli osteoclasti attraverso il potenziamento dell'attività di RANKL, (113) sia indirettamente attraverso la diminuzione dell'assorbimento intestinale di calcio e ad un aumento della perdita di calcio da parte dei reni, con conseguente iperparatiroidismo secondario e aumento della perdita ossea. I corticosteroidi (CS) inducono anche ipogonadismo attraverso la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi portando ad un aumento del riassorbimento osseo. Inoltre, i CS aumentano il rischio di fratture inducendo una grave miopatia che porta a un aumento del rischio di cadute ed inoltre riducono la produzione di osteocalcina da parte degli osteoblasti. (165)

Gli effetti solitari degli altri immunosoppressori, come il tacrolimus o la ciclosporina, sullo scheletro umano non sono del tutto chiari, poiché i pazienti trattati con queste classi di farmaci sono quasi sempre trattati contemporaneamente con CS, tuttavia si ipotizza che essi abbiano sia un effetto diretto sul riassorbimento osseo e sia un effetto indiretto di tipo nefrotossico che comporta una ridotta idrossilazione della 25 idrossi-vitamina D in posizione 1, e conseguente ridotto trasporto intestinale di calcio. Tutto ciò porta all'instaurarsi di una condizione di iperparatiroidismo secondario, la quale conduce all'aumento dell'attività osteoclastica. Questo gioca un ruolo cruciale soprattutto nel periodo di elevato turnover immediatamente successivo al trapianto e in questo contesto la situazione può essere aggravata da bassi livelli di vitamina D, spesso osservati nei pazienti in attesa di trapianto. (165, 166, 167)

Un ampio studio di coorte del 2014 ha dimostrato che il rischio di osteoporosi dopo trapianto di organi solidi (SOT) e di fratture da fragilità ad esso correlate era circa rispettivamente 5 e 6 volte superiore rispetto ai controlli abbinati per età e sesso, specie nei pazienti di sesso maschile e nei pazienti di età pari o inferiore a 50 anni. (164)

La perdita di massa ossea risulta maggiore durante i primi 3 - 6 mesi post-trapianto, grazie all'uso di dosi più elevate di glucocorticoidi (GC), con una perdita della BMD che si aggira attorno al 4% soprattutto a livello della colonna lombare, un sito ricco di osso trabecolare, il quale risulta il più vulnerabile alla terapia. Nei primi mesi post trapianto si verifica pertanto il disaccoppiamento del riassorbimento e della formazione ossea, di conseguenza la perdita ossea è rapida e i tassi di frattura sono elevati soprattutto in quei pazienti con i marcatori del turnover osseo, sia di formazione che di riassorbimento significativamente elevati (dal 15% al 37%). (169) Ciò che allarma è che questo tasso di fratture molto elevato si verifica nonostante l'istituzione precoce di terapie farmacologiche per prevenire l'osteoporosi. (170)

Tipicamente, dosi elevate di prednisone o metil-prednisolone (es. 0.5 mg/kg/die) vengono prescritte solamente subito dopo il trapianto, con successiva riduzione già nell'arco dei primi 3-12 mesi. Quando i livelli di prednisone somministrati raggiungono i 0.075 - 0.1 mg/kg/die, la funzione degli osteoblasti inizia a riprendersi e si verifica un rialzo dei marcatori di formazione ossea. La BMD specie a livello lombare tende ad aumentare ma il riassorbimento osseo rimane tuttavia elevato, in parte a causa della persistenza degli effetti avversi degli altri immunosoppressori. In caso di episodi di rigetto che richiedono il trattamento endovena con metil-prednisolone (1g al giorno per 3 giorni consecutivi) e un aumento successivo della dose degli steroidi per via orale, la BMD tende nuovamente a calare.

Altri fattori che contribuiscono alla riduzione della massa ossea, oltre alla terapia immunosoppressiva, sono l'iperparatiroidismo secondario, l'ipofosfatemia, la carenza di vitamina D e l'immobilità che si verifica soprattutto nei mesi antecedenti al trapianto e in quelli immediatamente successivi all'intervento. (166)

È interessante notare che la perdita ossea precoce non è stata rilevata in donne in terapia estrogenica sostitutiva somministrata subito dopo il trapianto, nonostante la somministrazione di un'elevata dose cumulativa di corticosteroidi (9.900 mg di prednisone equivalente). Tra 6 mesi e 1 anno dopo il trapianto, la massa ossea era apparentemente stabile, o addirittura migliorata, in tutti i siti. (169)

#### **1.3.5.1 Valutazione e trattamento dell'osteoporosi nel trapianto di polmone.**

Poiché i candidati al trapianto hanno una maggiore incidenza di malattie ossee rispetto alla popolazione generale, questi pazienti dovrebbero essere valutati e gestiti in modo appropriato prima del trapianto.

Tutti i candidati al trapianto andrebbero sottoposti ai seguenti esami di valutazione:

- Scansione DXA per valutare la presenza di osteoporosi o osteopenia;
- Radiografie della colonna vertebrale toracica e lombare o valutazione delle fratture vertebrali (VFA) mediante scansione DXA per verificare la presenza di fratture vertebrali;
- Screening della carenza di vitamina D e di altre cause secondarie di osteoporosi, come l'iper-paratiroidismo, l'abuso di alcool, il fumo cronico, l'ipogonadismo e l'uso di farmaci dannosi come l'eparina e i diuretici dell'ansa.

Le indagini strumentali accompagnate alla valutazione del metabolismo fosfo-calcio dovrebbero essere continuate almeno per 12 mesi post-trapianto. (167)

La gestione dell'osteoporosi da trapianto comprende le seguenti strategie:

- Terapia preventiva farmacologica:

Tutti i soggetti candidati al trapianto polmonare dovrebbero avere una corretta integrazione di calcio (1000-1500 mg/die assunti con la dieta o con integratori) e vitamina D. (175,176)

- Trattamento dell'osteoporosi conclamata:

Il trattamento dell'osteoporosi diagnosticata nel periodo post-trapianto comprende la correzione delle cause secondarie di osteoporosi e l'inizio della terapia farmacologica. Il farmaco iniziale preferito è la terapia con bisfosfonati, la quale preserva o incrementa il ripristino della BMD con una riduzione del tasso di insorgenza di nuove fratture al 3-4%. (175-176)

Il denosumab può essere una terapia alternativa da utilizzare nei pazienti con scarsa funzionalità renale (GFR <30 mL/min). La teriparatide è un altro farmaco che può essere utilizzato nei pazienti con scarsa funzionalità renale in cui i bisfosfonati sono controindicati. Gli effetti anabolici della teriparatide sono particolarmente utili nei pazienti con un basso turnover osseo, come nel caso della malattia ossea adinamica.

- Trattamento delle cause secondarie dell'osteoporosi:

Tutte le cause secondarie dell'osteoporosi devono essere identificate e trattate. Alcune delle cause comuni sono l'iperparatiroidismo, la carenza di vitamina D, l'ipogonadismo e l'esposizione al CS. Un'adeguata integrazione di calcio e vitamina D è indispensabile per tutti i pazienti trapiantati prima e dopo il trapianto. Sono fondamentali anche modifiche appropriate dello stile di vita, come la cessazione del fumo e dell'alcol, il miglioramento dello stato nutrizionale e l'aumento della mobilità. I pazienti devono ricevere la dose più bassa di CS necessaria ad evitare il rigetto. (167)

### **1.3.6 La sarcopenia nel trapianto**

La fisiopatologia della sarcopenia nei pazienti sottoposti a trapianto di polmone è complessa e multifattoriale, e ad oggi i meccanismi alla base della perdita di forza e funzione del muscolo nei trapiantati rimangono ancora poco



noti. La sarcopenia peri-operatoria è associata a una minore sopravvivenza, a un aumento della mortalità in lista d'attesa e ad una maggiore durata della degenza.

Tra i fattori di rischio nell'immediato post-trapianto troviamo l'immobilità, la malnutrizione calorica-proteica e la carenza di vitamina D, (91) mentre a lungo termine, le terapie immunosoppressive costituiscono un elemento preponderante alla genesi dell'atrofia muscolare e perdita di forza. La terapia a base di glucocorticoidi aumenta la degradazione delle proteine e ne diminuisce la sintesi.

La proteolisi è innescata principalmente dall'attivazione della via proteasoma/ubiquitina e dei sistemi lisosomiali tramite l'aumento di espressione di diversi Atrogeni ("geni coinvolti nell'atrofia"), come FOXO, Atrogin-1 e MuRF-1, i quali parallelamente portano a una riduzione dello sviluppo di osteoblasti e osteoclasti determinando un osso ipodinamico. Si ritiene, invece, che l'effetto inibitorio della terapia GC sulla sintesi proteica muscolare derivi principalmente dall'inibizione della via mTOR/S6 chinasi 1. Questi cambiamenti nel turnover proteico muscolare potrebbero essere spiegati da variazioni nella produzione muscolare di due fattori di crescita, ovvero il fattore di crescita insulino-simile (IGF)-I, un fattore di crescita anabolico sia muscolare che osseo, e la miostatina, anch'esso un fattore di crescita catabolico muscolare. (171)

## LA SARCOPENIA IN FASE PRE-TRAPIANTO

La sarcopenia è prevalente nei candidati al trapianto di polmone, ed è associata a una maggiore fragilità, ad una peggiore qualità di vita oltre che ad una minore capacità di attività fisica.

Secondo uno studio del 2015 condotto da Rozenberg e al., il 50% candidati di trapianto polmonare testati presentavano almeno 2 dei 3 elementi di sarcopenia (massa, forza e funzione). Non c'erano differenze di età, sesso o malattia polmonare, tra i pazienti con o senza sarcopenia. I pazienti

sarcopenici avevano un indice di massa corporea più basso, una maggiore fragilità e peggiori punteggi HRQL (health related quality of life) inoltre la distanza di cammino di sei minuti era più bassa nei partecipanti sarcopenici. (174)

## LA SARCOPENIA IN FASE POST-TRAPIANTO

La disfunzione muscolare scheletrica è stata osservata sia nel periodo pre-trapianto e sia in quello post-trapianto ed è stata suggerita come un potenziale fattore di rischio per la morbilità nel trapianto di polmone e potrebbe rivelarsi un importante fattore di rischio modificabile per ottimizzare gli esiti del trapianto.

Una systematic review condotta su 18 articoli ha analizzato un totale di 694 pazienti trapiantati di polmone, in cui veniva analizzata la massa grassa e la massa magra con diversi sistemi di misurazione. La massa grassa e la forza dei quadricipiti si riducevano sia nel periodo precedente che in quello successivo al trapianto, con miglioramenti significativi della forza dei quadricipiti osservati dopo 3 mesi dal trapianto con l'allenamento di routine e/o con il recupero naturale. (172)

### **1.3.6.1 La sarcopenia nel trapianto di polmone, valutazione e trattamento.**

Nel trapianto polmonare, la valutazione della sarcopenia dovrebbe essere eseguita preventivamente insieme alla valutazione ossea, e dovrebbe andare ad analizzare sia la massa muscolare, sia la forza muscolare e sia la performance fisica, in accordo alle più recenti linee guida varate dalla EWGSOP2. (9)

Alcune tecniche disponibili sono la bioimpedenziometria (BIA), l'area della sezione trasversale del quadricipite, la risonanza magnetica e la tomografia computerizzata. (79-84) Meno preciso è considerare la somma delle pliche cutanee delle regioni bicipite, tricipite, sovra-iliaca e sottoscapolare. (177)

Nella misurazione della forza muscolare, l'esame con dinamometro computerizzato è sicuramente il più utilizzato. (76,77)

La performance fisica in questi pazienti può essere valutata tramite Short Physical Performance Battery (SPPB). (88)

L'esercizio di resistenza nel periodo post-trapianto aiuta a limitare la perdita di forza muscolare. Ad esempio, Maury et al. hanno riscontrato in pazienti complianti un aumento della forza dei quadricipiti che variava dal 35% al 48% rispetto ai valori del periodo immediatamente successivo al trapianto prima della riabilitazione. (178)

Inoltre, è noto come un aumento dell'intake proteico e l'integrazione di vitamina D possano aumentare la massa e forza muscolare e, in misura minore, la funzione. (91)

I pazienti sottoposti a trapianto di polmone tendono a riacquistare peso e massa grassa naturalmente nella maggior parte dei casi entro 2 anni dal trapianto. (179)

### **1.3.7 Impatto dell'osteosarcopenia nel breve e lungo termine post-trapianto polmonare ed implicazioni sulla funzionalità respiratoria.**

Sia l'osteoporosi che la sarcopenia sono condizioni associate ad un maggior rischio di fratture, cadute e disabilità fisica, le quali risultano avere un forte impatto sia sulla sopravvivenza e sia sulla qualità della vita (9) Sebbene siano stati condotti pochi studi a riguardo, sempre più evidente risulta, in questi pazienti, la compromissione della funzionalità respiratoria, soprattutto nel momento in cui andiamo ad analizzare i pazienti sottoposti a trapianto polmonare.

In pazienti osteoporotici, la frattura da compressione vertebrale è la complicanza più comune. Il collasso progressivo del corpo vertebrale

osteoporotico fratturato determina generalmente un aumento dell'angolo cifotico dorsale (normalmente compreso tra 20 e 45 gradi), che a sua volta può risultare in una restrizione della funzione polmonare. (183) Di fatto l'aumento dell'angolo cifotico toracico influenza il declino della capacità inspiratoria e della capacità Vitale (VC) andando a definire un quadro di malattia polmonare di tipo restrittivo (187).

La funzione muscolare, dal canto suo, risulta fondamentale per una corretta escursione della gabbia toracica; pertanto, condizioni di sarcopenia potrebbero essere associate ad una riduzione della performance respiratoria. (186)

La corretta escursione polmonare, che potrebbe essere inficiata sia dal dolore toracico che da condizioni di sarcopenia, risulta fondamentale per facilitare il riassorbimento di essudato pleurico infiammatorio post-chirurgico ed accelerare in questo modo la rimozione del drenaggio toracico e la degenza ospedaliera. Sia il tempo di degenza che il tempo di drenaggio sono due fattori di rischio per le infezioni nosocomiali, le quali metterebbero a serio rischio l'innesto stesso. (185)

Alla luce di ciò si ritiene determinante e fortemente raccomandabile la corretta valutazione preoperatoria della condizione ossea e muscolare del candidato ai fini di limitare e curare le complicanze ad esse associate.



## **2. PREMESSA E SCOPO DELLO STUDIO**

Ad oggi, l'uso dei glucocorticoidi risulta essenziale ed ancora insostituibile nei pazienti sottoposti a trapianto ai fini di inibire la risposta del sistema immunitario nei confronti del nuovo organo; tuttavia, le conseguenze del loro utilizzo nel breve e lungo periodo permangono, specie a carico della salute di osso e muscolo.

Per questo, e in ragione della patologia respiratoria di base, che spesso si unisce a condizioni di insufficienza respiratoria cronica, stati infiammatori persistenti ed inattività fisica, nel paziente con trapianto polmonare l'osteoporosi e la sarcopenia risultano essere condizioni molto rilevante e frequenti. Ipotesi di questo lavoro è che osteoporosi e sarcopenia, alterando la dinamica respiratoria, per esempio attraverso la deformità della gabbia toracica, possano influenzare negativamente sia la performance sia il successo nel lungo periodo del nuovo polmone. Scopo dello studio è dunque quello di valutare la prevalenza di osteoporosi, crolli vertebrali e sarcopenia (secondo le più recenti linee guida) in un campione di soggetti sottoposti a trapianto polmonare e verificare l'impatto di queste condizioni sulla funzionalità respiratoria.



## **3. MATERIALI E METODI**

### **3.1 Disegno dello Studio**

Studio osservazionale di coorte retrospettivo condotto su 120 pazienti sottoposti a trapianto di polmone presso l'Unità di Chirurgia Toracica del Dipartimento di Scienze Cardiache, Toraciche e Vascolari e Sanità Pubblica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova (Italia).

### **3.2 Partecipanti**

#### **Criteri di inclusione:**

- Età > 22 anni;
- Soggetti sottoposti a trapianto polmonare, singolo o doppio;
- Consenso informato acquisito;
- Capacità di eseguire i test di performance fisica e prove spirometriche.

#### **Criteri di esclusione:**

- Patologia neoplastica attiva (screening positivo negli ultimi 5 anni per pregresse neoplasie);
- Pazienti sottoposti a trapianto cuore/polmone;
- Pazienti clinicamente instabili (febbre, peggioramento dei sintomi respiratori, cambiamento della terapia abituale o ospedalizzazione per problematiche respiratorie nei 30 giorni precedenti la valutazione);
- Pazienti che avevano eseguito il trapianto in un periodo inferiore a tre mesi.

### **3.3 Raccolta dati**

Di ogni paziente reclutato sono state registrate le seguenti informazioni:



- *Valutazione delle caratteristiche del paziente:*

Di ogni paziente sono state raccolte informazioni circa la data del trapianto, il tipo di trapianto, la presenza di rigetto, la presenza di dolore a livello lombare, l'anamnesi patologica prossima e remota, fisiologica, sociale e farmacologica con particolare attenzione all'uso cronico di farmaci che influenzano il metabolismo osseo (ad es. prednisone, tiroxina, immunosoppressori, FANS, inibitori della pompa protonica-PPI, diuretici, vitamina D e calcio) da parte di un personale medico qualificato. Sono state inoltre valutate abitudini voluttuarie come il consumo di alcool, caffè e di fumo, presenza di allergie specifiche, anamnesi lavorativa, presenza di diabete, iper-paratiroidismo, nefrolitiasi, gravi malattie croniche gastrointestinali o epatiche, connettiviti e tumori; precedenti fratture da fragilità; solo per le donne, età del menarca ed età menopausale, numero di gravidanze e di aborti e mesi di allattamento. Per ogni paziente sono stati raccolti dati sulla malattia respiratoria di base che ha portato al trapianto. Le malattie polmonari primarie che hanno portato al trapianto sono state suddivise in cinque gruppi in base alle caratteristiche fisiopatologiche e cliniche: FC (che comprende anche le bronchiectasie), malattie ostruttive (BPCO ed enfisema), malattie restrittive (fibrosi polmonare e malattie polmonari interstiziali), malattie vascolari (ipertensione polmonare primaria-PPH) e altre malattie (ad esempio, sarcoidosi).

a) *Valutazione funzionale*

Basata sulla valutazione dell'autonomia nelle attività della vita quotidiana (Activities of Daily Living – ADL) (191) e nelle attività strumentali della vita quotidiana (Instrumental Activities Daily Living - IADL). (192)

L'indice delle attività della vita quotidiana (ADL) comprende sei funzioni umane di base: lavarsi, vestirsi, andare in bagno, trasferirsi, mantenere la continenza e alimentarsi. Fornisce un metodo oggettivo per classificare

gruppi eterogenei di persone con malattie croniche, disabilità e handicap e per descrivere i loro bisogni e risultati in termini di salute. (191)

Le IADL valutano attività come la capacità di usare il cellulare, fare acquisti, preparazione del cibo, governo della casa, fare il bucato, mezzi di trasporto, responsabilità nell'uso di medicinali e capacità di maneggiare il denaro. (192)

Per le IADL, dato il ruolo tradizionalmente diverso dei generi nelle famiglie italiane tre attività (preparare i pasti, fare i lavori domestici e fare il bucato) non sono stati applicati agli uomini. Per rendere confrontabili i valori, i punteggi IADL sono stati calcolati come percentuali del valore massimo.

#### b) Comorbidità e indicatori di gravità della malattia

Il grado di comorbidità è stato valutato utilizzando la Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), uno strumento breve, completo e affidabile per la valutazione delle menomazioni fisiche. Il formato della scala prevede 13 aree di morbidità relativamente indipendenti raggruppate in sistemi corporei. Le valutazioni sono effettuate su una scala a 5 punti di "grado di gravità", che va da "nessuno" a "estremamente grave". L'indice di comorbidità (CIRS-CI) è dato dal numero di condizioni con punteggio  $\geq 3$ . L'indice di gravità (CIRS-SI) è la media dei punteggi di gravità per ciascuno dei 13 apparati. (190)

#### c) Misure antropometriche

Il peso corporeo e l'altezza dei partecipanti sono stati misurati con i partecipanti che indossavano abiti leggeri da interni e senza scarpe mediante bilancia e stadiometro (Seca - Germany) e l'indice di massa corporea (BMI) è stato calcolato come rapporto tra peso e altezza al quadrato ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Peso e altezza sono stati approssimati a 0.1 Kg e 0.1 cm.

Inoltre, sono state misurate le circonferenze di petto, fianchi, polpaccio, vita, coscia, braccio attraverso un metro da sarta.

*- Valutazione della composizione ossea e corporea di ogni paziente*

a) DEXA (Densitometria a doppio raggio di azione):

Per ogni paziente è stata eseguita la misurazione della densità minerale ossea (BMD), mediante densitometria a doppio raggio di azione (Dual Energy X-ray Absorptiometry - DEXA) (Hologic QDR 4500W, Inc.), acquisendo le proiezioni della regione femorale prossimale sinistra (o destra) e del rachide lombare L1-L4. Successivamente, tramite scansione di tutto il corpo, è stata misurata la composizione corporea. Con tale metodica sono state misurate la massa magra (Fat-free mass - FFM), la massa grassa (Fat mass - FM) e la Massa Muscolare Appendicolare Scheletrica (ASMM). L'Indice di Massa Muscolare Appendicolare Scheletrica (ASMMI) è stato ottenuto dividendo l'ASMM per l'altezza in metri al quadrato.

b) RADIOGRAFIE DEL RACHIDE:

Per ogni paziente è stata indagata la presenza di fratture vertebrali attraverso lettura di radiografie in proiezione antero-posteriore e laterale, analizzando i rapporti tra le altezze vertebrali anteriore (Ha), media (Hm) e posteriore (Hp) per ciascuna vertebra considerata. Attraverso il metodo semiquantitativo di Genant (140) le fratture vertebrali radiologicamente documentate sono state definite come riduzioni maggiori del 20% nell'altezza vertebrale anteriore, media o posteriore e sono state classificate secondo la gravità in lieve (20-25%), moderata (26-40%) e severa (>40%). Sono state inoltre definite come fratture vertebrali note le fratture vertebrali riportate in anamnesi o evidenziate alla lettura di precedenti lastre e confermate alla lettura radiografica, e fratture vertebrali non note quelle riscontrate per la prima volta alla lettura radiografica ambulatoriale.

- *Valutazione della forza muscolare e performance funzionale*

a) HAND GRIP STRENGTH TEST:

È stata presa in considerazione la forza degli arti superiori, valutata attraverso un dinamometro elettronico DynEx (Ohio, USA) da personale medico

qualificato. La misurazione della forza è stata effettuata attraverso la presa dello strumento da parte della mano dominante. I pazienti erano seduti su una sedia standard con l'arto dominante appoggiato in modo neutro con il gomito flesso a 90 ° sul tavolo, con avambraccio e polso in posizione naturale. È stato chiesto loro di impugnare il dinamometro, stringendo fino alla loro forza massima in risposta a un comando vocale, senza alcun movimento brusco.

b) SPPB (Short Physical Performance Battery):

La performance funzionale è stata indagata tramite Short Physical Performance Battery, che consiste in 3 test oggettivi di funzionalità fisica: equilibrio in piedi in posizioni sempre più impegnative (a piedi paralleli, in semi-tandem e in tandem) con cut-off a 10 secondi, sit-stend test (5 ripetizioni dell'alzata dalla sedia con le mani incrociate sul petto il più rapidamente possibile) e la velocità del cammino calcolata come la migliore prestazione ottenuta in due passeggiate al ritmo abituale del soggetto lungo un corridoio lungo 4 metri. Ogni test è stato valutato da 0 (peggiore) a 4 (migliore), i punteggi di tutti e tre i test sono stati sommati per ottenere un punteggio composito da 0 a 12. I punteggi più alti riflettono una migliore funzione fisica. (195)

- *Valutazione della funzionalità respiratoria*

SPIROMETRIA: La spirometria è stata eseguita con uno spirometro Pony FX (Cosmed Ltd., Italia) calibrato secondo le istruzioni tecniche del produttore e somministrato dal team dell'Unità di Fisiopatologia Respiratoria. Sono state eseguite 3 prove per paziente. Delle tre prove spirometriche effettuate è stata considerata la migliore. I parametri spirometrici esaminati sono stati: Volume Corrente (VC), Capacità Vitale Forzata (FVC), Volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1) Capacità Polmonare Totale (TLC), Indice di Tiffeneau (FEV1/FVC), picco di flusso espiratorio (PEF), flusso espiratorio forzato tra il 25% e il 75% di FVC (FEF25-75%), capacità inspiratoria (IC), volume inspiratorio forzato nel primo secondo (FIV1),

volume residuo (RV), capacità residua funzionale (FRC), volume di riserva espiratoria (ERV). I valori sono stati normalizzati per età, sesso, peso, altezza ed etnia secondo i valori spirometrici di riferimento internazionali ed espressi come percentuale del predetto (% pred).

- *Valutazione dei parametri bioumorali*

Per ciascun paziente sono stati registrati esami come emogas analisi, emocromo, funzionalità renale, funzionalità epatica e tiroidea, protidogramma, calcemia, fosforemia, paratormone (PTH), 25-idrossi-vitamina D, CTX (Telo peptide C-Terminale del Collagene di Tipo 1), fosfatasi alcalina totale e ossea, calciuria e fosfaturia delle 24 ore.

- *Valutazione della spesa energetica settimanale*

Basandosi sul modello del Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire (196) e facendo riferimento alle più aggiornate tabelle di calcolo dell'equivalente metabolica (MET), (197) per ogni attività è stata calcolata l'indice di attività metabolica, espressa in chilocalorie per settimana (total activity metabolic index – AMI). L'AMI della singola attività è stata calcolata attraverso il prodotto del singolo valore MET differente per ogni attività per il numero di mesi all'anno, per il numero di giorni al mese per il numero di minuti spesi per ogni singola attività il tutto diviso per 52 (numero di settimane all'anno).

Infine, l'AMI totale è stato calcolato sommando i punteggi dei singoli indici di attività metabolica ottenendo così il valore delle chilocalorie complessive settimanali spese da ogni singolo soggetto. Vedi Tabella 3.

Esempio della tabella utilizzata per indagare il dispendio energetico secondo *Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire*

$$\text{Calcolo AMI} = \frac{[\text{intensity code (valore di MET)} \times \text{duration (in minuti)} \times \text{times/month} \times \text{number month/year}]}{52}$$

Legenda:  
■ MET < 4: attività a bassa intensità    ■ MET 4.5-5.5: attività a moderata intensità    ■ MET >6: attività a elevata intensità

Riguardo le attività fisiche qui sotto riportate, indichi quali delle seguenti svolge segnandola con una crocetta a fianco. Di quelle che svolge segnali per ognuna i mesi durante i quali la svolge, quante volte al mese e quanto dura mediamente tale attività.

Attività tempo libero		Esegue questa attività	Mesi di attività (M)												Media num. sessioni/mese (N)	Media durata/ sessione (T)		AMI: (MET x T x M x N)/52		
Cod.	MET	Tipo	Si	No	G	F	M	A	M	G	L	A	S	O	N	D	h	m		
05040	2,5	Pulizie domestiche: spolverare, sistemare, cambio biancheria, spazzare il pavimento..																		
05035	3,3	Attività di cucina (es. cucinare, lavare i piatti)																		
05060	2,3	Fare la spesa con o senza un carrello, in piedi o muovendosi																		
05070	1,8	Stirare																		
05095	2,3	Fare il bucato																		
05020	3,5	Pulizie, grandi o maggiori (es. lavare auto, lavare vetri, lavare il garage)																		
05160	2,0	Lavori di manutenzione																		
08009	3,3	Trasportare, caricare o accatastare la legna, caricare/scaricare o trasportare il legname																		
08095	5,5	Tosare il prato, generale																		
08245	3,8	Giardinaggio, generale, sforzo moderato																		
05197	2,3	Accudire gli animali domestici, generale																		
01015	7,5	Ciclismo, generale																		
01030	8,0	Ciclismo, sforzo moderato																		
12020	7,0	Jogging, generale																		
15610	7,0	Calcio, generale																		
15055	6,5	Basket, generale																		
15710	4,0	Pallavolo																		
15675	7,3	Tennis, generale																		
17160	3,5	Camminata per piacere																		
17190	3,5	Camminata, ritmo moderato																		
02060	5,5	Palestra																		
19075	7,0	Sci																		
18250	9,5	Nuoto, generale																		
09106	3,5	Turismo/viaggi/vacanze,attività connesse alle escursioni a piedi																		

Total AMI = AMI 1 + AMI 2.... = \_\_\_\_\_ kcal settimanali spese

**Tabella 3.** Tabella utilizzata per indagare il dispendio energetico secondo Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire.

- *Valutazione della fragilità*

La valutazione della fragilità è stata analizzata tramite il LINDA FRIED score, basato sull'analisi di 5 parametri: *perdita di peso*, *esauribilità*, *livello di attività fisica*, *tempo di cammino* e *la forza di presa*. (Tabella 4) (198)

## LINDA FRIED SCORE

PARAMETRO ANALIZZATO		RISPOSTA
1. Perdita di Peso	Nell'ultimo anno hai perso involontariamente piu' di 4 - 5 kg ?	NO = 0 punti SI = 1 punto
2. Esauribilita`	Quante volte nell'ultima settimana sentivi che tutto ciò che facevi era uno sforzo e facevi fatica ad andare avanti? 1 giorno = 0 1 - 2 giorni = 1 3 - 4 giorni = 2 > 4 giorni = 3	0 o 1 = 0 punti 2 o 3 = 1 punto
3. Attività fisica	Uomini cut-off $\geq$ 383 Kcal/settimana Donne cut-off $\geq$ 270 Kcal/settimana	$\geq$ 383/270 = 0 punti < 383 / 270 = 1 punto
4. Velocità di cammino 4m	I valori analizzati sono dipendenti dal sesso e dall'altezza: Uomini $\leq$ 173cm = Cut-off $\geq$ 7s Uomini $>$ 173cm = Cut-off $\geq$ 6s Donne $\leq$ 159cm = Cut-off $\geq$ 7s Donne $>$ 159cm = Cut-off $\geq$ 6s	Range a seconda dell'altezza $\geq$ 7 / 6 s = 1 punto < 7 / 6 s = 0 punti
5. Forza di presa (hand grip test)	I valori analizzati sono dipendenti dal sesso e dal BMI : Uomini $\leq$ 24 BMI $\rightarrow$ Cut-off $\leq$ 29;    Donne $\leq$ 23 BMI $\rightarrow$ Cut-off $\leq$ 17; Uomini = 24.1 - 28 BMI $\rightarrow$ Cut-off $\leq$ 30;    Donne = 23.1 - 26 BMI $\rightarrow$ Cut-off $\leq$ 17.3; Uomini $>$ 28 BMI $\rightarrow$ Cut-off $\leq$ 32;    Donne = 26.1 - 29 BMI $\rightarrow$ Cut-off $\leq$ 18; Donne $>$ 29 BMI $\rightarrow$ Cut-off $\leq$ 21;	Range a seconda del BMI U < 29 - 32 kg = 1 punto U > 29 - 32 kg = 0 punti D < 17 - 21 Kg = 1 punto D > 17 - 21 Kg = 0 punti

**Tabella 4.** LINDA FRIED score.

- *Valutazione dell'osteoporosi e della sarcopenia*

Per la valutazione della densità minerale ossea si è analizzato il campione attraverso l'utilizzo di due differenti score. Nei pazienti maschi under 50 e donne non in menopausa si è utilizzato lo Z-score, mentre per i maschi over 50 e donne in menopausa si è usato il T-score.

Sulla base dei valori di Z-score lombare e femorale e della presenza di fratture di fragilità, sono state definite tre differenti condizioni. I pazienti con uno Z-score  $>$  -2.0 sono stati classificati come pazienti con mineralizzazione ossea normale per età, i pazienti con Z-score  $\leq$  -2.0 sono stati classificati come aventi mineralizzazione ossea sotto il range atteso per età, ed infine i casi in cui lo Z-score era inferiore a -2.0 con l'aggiunta di crolli vertebrali, sono stati classificati come pazienti affetti da osteoporosi severa. Sulla base, invece, dei valori di T-score lombare e femorale e della presenza di fratture di fragilità, sono state definite quattro diverse condizioni in riferimento alla definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e

dell'International Osteoporosis Foundation: densità minerale ossea normale (T-score  $\geq -1.0$ ); osteopenia ( $-1 < \text{T-score} > -2.5$ ); osteoporosi (T-score  $\leq -2.5$ ); osteoporosi grave (T-score  $\leq -2.5$  e contemporanea presenza di una o più fratture di fragilità) (11).

Sulla base dei valori di forza, massa e performance muscolare, la diagnosi di sarcopenia è stata effettuata secondo i criteri della European Consensus del 2019 (EWGSOP2). (9) Misurando la forza dell'arto superiore tramite hand-grip test, valori inferiori a 16 kg per le donne e a 27 kg per gli uomini alla massima forza di presa della mano mostravano una probabile sarcopenia, che veniva confermata se i valori di ASMMI calcolati tramite DEXA erano inferiori a 5,5 kg/h<sup>2</sup> per le donne e a 7,0 kg/h<sup>2</sup> per gli uomini. La sarcopenia è stata definita grave se sono stati riscontrati anche valori di SPPB inferiori o uguali a 8. (9)

### **3.4 Analisi statistica**

Le caratteristiche del campione studiato sono state espresse come media $\pm$ deviazione standard per le variabili quantitative continue con distribuzione normale e come mediana (25°-75° percentile) per quelle con distribuzione non normale. La normalità delle distribuzioni delle variabili quantitative continue è stata verificata con il test di Shapiro-Wilk. Le variabili categoriche sono state espresse come numero e percentuale. Le caratteristiche dei partecipanti allo studio e i risultati dei test sono stati confrontati in base al sesso e alla presenza di osteoporosi e sarcopenia con i test di Mann-Whitney e Kruskal-Wallis per le variabili quantitative e con il test del Chi-quadro per le variabili categoriche.

L'associazione tra la spesa energetica settimanale e la presenza di sarcopenia è stata studiata utilizzando un modello lineare generalizzato, aggiustato per età e sesso. Le associazioni tra la presenza di osteoporosi (BMD normale/osteopenia, osteoporosi e osteoporosi grave) e sarcopenia (sarcopenia probabile o certa), variabili indipendenti, con i parametri



spirometrici quali VC%, FVC%, FEV1% e TLC% (variabili dipendenti), sono state valutate mediante modello lineare generalizzato, aggiustato per età, sesso, malattia respiratoria di base e tempo al trapianto. La forza delle associazioni stimate è stata espressa come coefficiente  $\beta$  e intervallo di confidenza al 95% (95% CI).

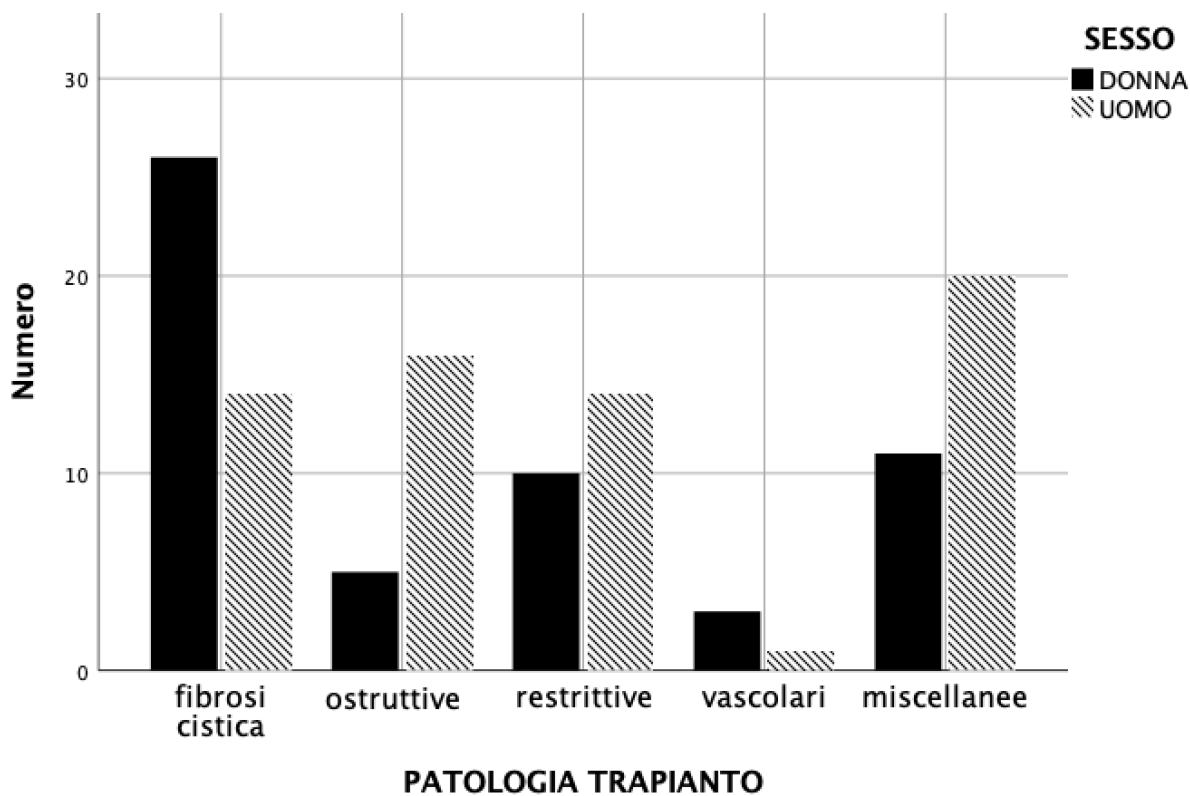
I test statistici eseguiti sono stati considerati significativi con un  $p < 0,05$ . Tutte le analisi sono state eseguite con lo Statistical Package of Social Science versione 29.0 (SPSS, Armonk, NY: IBM Corp)

## 4. RISULTATI

### 4.1 Caratteristiche del campione

La tabella 6 (pag.70) mostra le caratteristiche del campione totale e diviso per genere. Su 120 soggetti, 55 (45%) erano donne e 65 (55%) uomini. L'età media era di  $48.49 \pm 13.87$  anni, le donne erano significativamente più giovani degli uomini ( $p = 0.001$ ).

Nell'analisi delle patologie primarie che hanno portato al trapianto il campione è risultato essere così distribuito: fibrosi cistica (FC) 33.3%, patologie miscellanee 25.8%, patologie restrittive (fibrosi polmonari e pneumopatie interstiziali) 20%, patologie ostruttive (broncopneumopatia cronica ostruttiva – BPCO) 17.5% e vascolari (ipertensione polmonare primitiva IPP) 3.3%. (Figura 8). La prevalenza delle donne era maggiore nei pazienti con FC ed erano la quasi totalità delle IPP ( $p = 0.02$ ), mentre gli uomini erano più frequentemente affetti da patologie ostruttive ( $p = 0.045$ ). I soggetti con fibrosi cistica erano significativamente più giovani ( $p < 0.001$ ) rispetto alle altre categorie di pazienti.



**Figura 8.** Numero di pazienti per patologia respiratoria divisi per genere;

Solo tre soggetti del nostro campione aveva subito un trapianto di polmone singolo, mentre gli altri sono stati sottoposti a un trapianto polmonare bilaterale.

La mediana del tempo trascorso dal trapianto alla nostra valutazione era di 19.0 mesi (5.0 – 57.75), non differiva per genere ( $p=0.162$ ), mentre era significativamente più bassa nei soggetti con patologie restrittive e vascolari. Sul campione totale, il 43.3% dei soggetti è stato valutato entro un anno dal trapianto, il 18.3% tra i 2 e 3 anni dal trapianto, il 11.6% tra i 3 e 5 anni e il 24.1% a più di 5 anni dal trapianto (distanza massima 22 anni).

Non c'era differenza significativa tra pazienti divisi per genere rispetto al numero di farmaci assunti quotidianamente ( $15.2\pm 3.6$ ) all'indice di comorbilità ( $4.4\pm 1.5$ ) e severità ( $1.9\pm 0.3$ ) della CIRS, mentre una leggera significatività era stata riscontrata tra le diverse patologie di base ed il numero di farmaci soprattutto in quelli con CF. ( $p=0.048$ ).

Un solo soggetto del campione non assumeva la terapia immunosoppressiva, 8 assumevano solo un agente immunosoppressivo; il resto del campione assumeva una duplice terapia a base di immunosoppressori tra cui: ciclosporina (37.8%), tacrolimus (62.2%), azatioprina (1.8%), everolimus (18.9%) e micofenolato (79.3%). La mediana dei mesi di assunzione di terapia corticosteroidica (prednisone) continuativa era 12.0 (3.0 – 45.0), senza differenze significative per genere o patologia di base, ma con tendenza ad essere più alta nei soggetti con FC ( $p = 0.02$ ).

Nel nostro campione 40 soggetti (49.2%) avevano avuto un singolo episodio di rigetto, 18 (15.0%) due episodi. Non vi erano differenze per frequenza di rigetto né tra genere né tra i gruppi suddivisi per patologia di base.

Considerando la funzionalità respiratoria e facendo riferimento ai valori percentuali sul predetto dei principali parametri spirometrici, gli uomini avevano valori più bassi con riscontro di significatività per i valori di VC%, FVC%, e TLC%. Confrontando i gruppi per patologia di base, i soggetti con patologie vascolari avevano valori di TLC% peggiori ( $p < 0.001$ ). Considerando le patologie di base, non sono state riscontrate differenze significative per i valori di hand grip, mentre l'SPPB è risultato essere più basso nei pazienti con patologie vascolari ( $p < 0.001$ ) e la spesa energetica settimanale in quelli con patologia ostruttiva ( $p = 0.026$ ).

Circa il 50% dei pazienti aveva la vitamina D inferiore a 50 nmol/L, 20 pazienti hanno presentato ipocalcemia (valori inferiori a 2.2 mmol/L) mentre 82 pazienti hanno dimostrato livelli di ipocalciuria ( $< 2.5$  mmol/24h). Il 31.6% risultava avere un trattamento osteoporotico pregresso o essere sotto trattamento con la maggioranza dei casi sotto terapia con bisfosfonati.

**Tabella 6.** Caratteristiche descrittive del campione totale e diviso per genere.

	<b>Totali (n = 120)</b>	<b>Donne (n = 55)</b>	<b>Uomini (n = 65)</b>	<b>P-value</b>
<b>Età (anni)</b>	48.49 (13.87)	43.87 (15.15)	52.40 (11.42)	<b>0.001</b>
<b>Patologia di base</b>				<b>0.009</b>
<b>FIBROSI CISTICA (%)</b>	40 (33.3%)	26 (47.3%)	14 (21.5%)	
<b>MISCELLANEE (%)</b>	31 (25.8%)	11 (20.0%)	20 (30.8%)	
<b>PATOLOGIE (%) OSTRUTTIVE</b>	21 (17.5%)	5 (9.1%)	16 (24.6%)	
<b>PATOLOGIE (%) RESTRITTIVE</b>	24 (20.0%)	10 (18.2%)	14 (21.5%)	
<b>PATOLOGIE (%) VASCOLARI</b>	4 (3.3%)	3 (5.5%)	1 (1.5%)	
<b>Tempo trascorso dal trapianto (mesi)</b>	19 (5.0 – 57.7)	18 (5.0 – 78.0)	19 (4.0 – 46.5)	0.162
<b>Farmaci totali assunti</b>	15.2 (3.67)	14.73 (3.75)	15.60 (3.58)	0.196
<b>Tempo terapia cortisonica (mesi)</b>	12 (3.0 – 45.0)	13.00 (3.0 – 48.5)	12.0 (3.0 – 40.5)	0.678
<b>CIRS-CI</b>	4.4 (1.5)	4.3 (1.4)	4.5 (1.6)	0.437
<b>CIRS-SI</b>	1.9 (0.3)	1.9 (0.2)	1.9 (0.3)	0.438
<b>VC (% pred)</b>	76.7 (20.8)	82.9 (20.4)	71.6 (20.0)	<b>0.004</b>
<b>FVC (% pred)</b>	76.6 (20.8)	81.0 (19.3)	72.9 (21.4)	<b>0.038</b>
<b>FEV1 (% pred)</b>	77.4 (22.3)	81.0 (20.5)	74.3 (23.5)	0.104
<b>TLC (% pred)</b>	76.2 (17.3)	83.4 (14.9)	70.3 (17.1)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23.0 (4.1)	21.6 (3.5)	24.3 (4.3)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>ASMM (kg)</b>	18.4 (15.0 – 22.1)	14.9 (13.3 – 17.2)	21.4 (18.9 – 24.1)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>ASMMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	6.5 (1.8)	5.8 (0.9)	7.2 (1.0)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Kcal/sett</b>	5632.0 (4801.5)	6586.3 (4531.8)	4968.5 (4954.3)	<b>0.007</b>
<b>SPPB</b>	9 (7.0 – 11.0)	10.0 (8.0 – 11.0)	9.0 (7.0 – 10.0)	<b>0.007</b>
<b>Hand grip (kg)</b>	26.9 (9.8)	21.6 (6.1)	31.6 (10.0)	<b>&lt; 0.001</b>

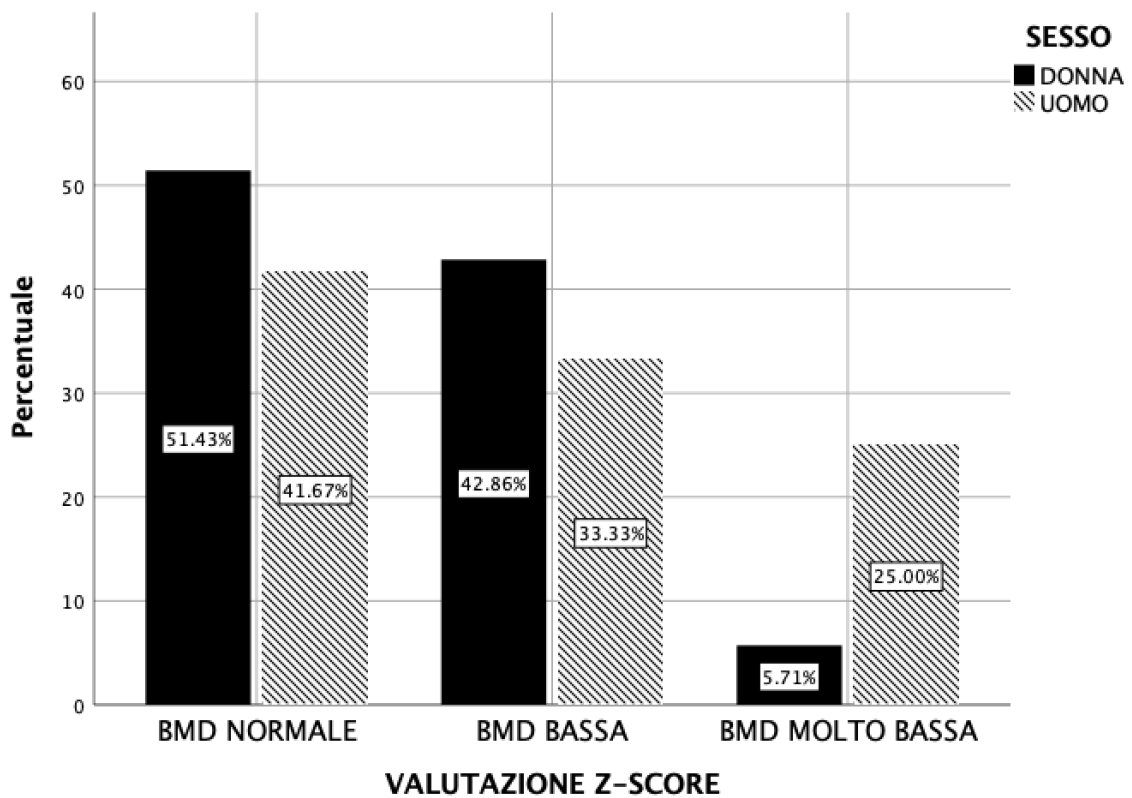
*Le caratteristiche del campione sono state espresse come media (deviazione standard) per le variabili a distribuzione normale, come mediana (25°-75°) per quelle a distribuzione non normale.*

*Abbreviazioni: CIRS-CI, Cumulative Illness Rating Scale – Indice di comorbidità; CIRS-SI, Cumulative Illness Rating Scale – Indice di severità. Valori percentuali del predetto di: VC, Volume Corrente; FVC, Capacità Vitale Forzata; FEV1 Volume espiratorio forzato in 1 secondo; TLC, Capacità Polmonare Totale. Kcal/sett, Spesa energetica settimanale; BMI Body Mass Index; ASMM, Appendicular Muscle Skeletal Mass; ASMMI Appendicular Muscle Skeletal Mass Index; SPPB, Short Physical Performance Battery; HGS, Hand Grip Strength Test.*

## **4.2 Prevalenza di osteopenia ed osteoporosi**

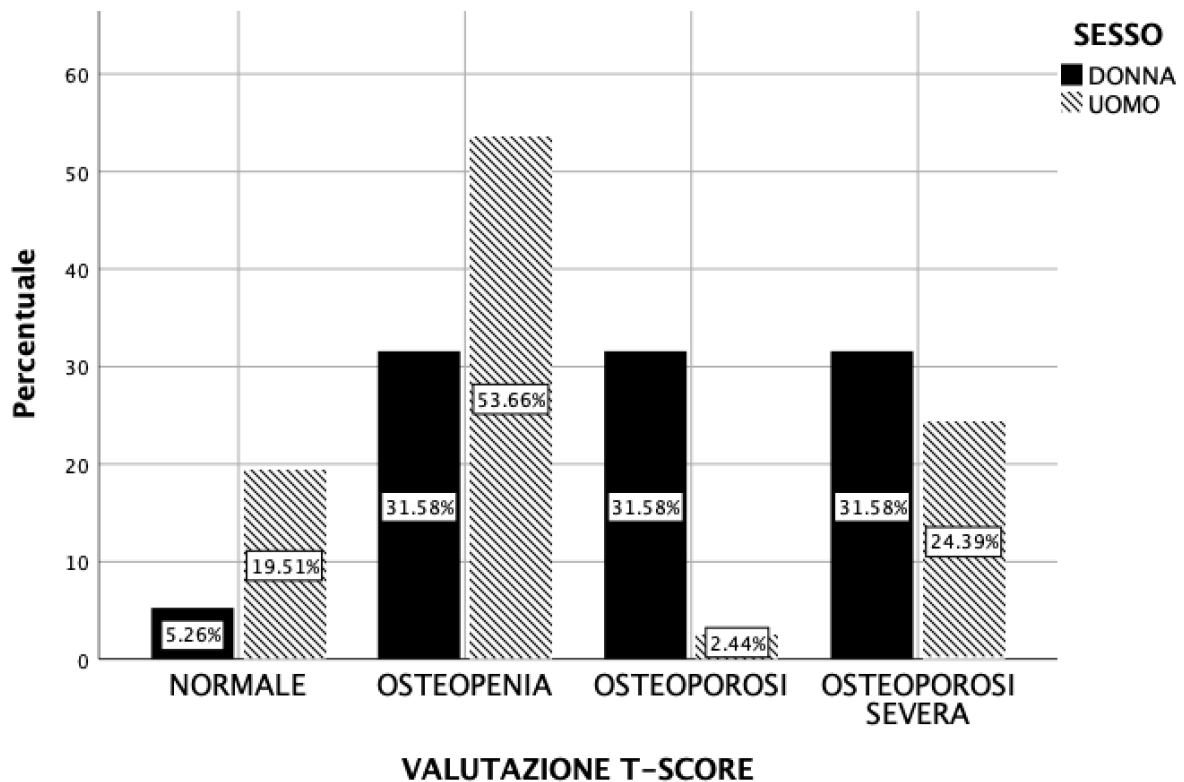
Il 50% del nostro campione è stato valutato tramite l'utilizzo dello Z-score, con prevalenza a favore del sesso femminile.

Il 51.4% delle donne e il 41.7% degli uomini presentava normale mineralizzazione ossea (Figura 9); il riscontro di crolli vertebrali era nettamente superiore nel genere maschile (25% vs 5.7%,  $p = 0.108$ )



**Figura 9.** Percentuale di pazienti valutati tramite Z-score con normale mineralizzazione ossea ( $> -2.0$ ), bassa mineralizzazione ossea ( $\leq -2.0$ ) e mineralizzazione ossea molto bassa ( $\leq -2.0$  + crolli vertebrali), divisi per genere.

Nella valutazione dei pazienti con T-score, circa il 90% delle donne in menopausa era affetta da un'alterata mineralizzazione ossea presentando almeno una condizione di osteopenia.



**Figura 10.** Percentuale di pazienti valutati tramite T-score secondo la definizione dell'OMS e ripartiti secondo normale mineralizzazione ossea, osteopenia, osteoporosi ed osteoporosi severa, divisi per genere.

In termini di prevalenza delle varie classi di osteoporosi, non c'erano significative differenze tra i giovani e i pazienti in menopausa/over 50.

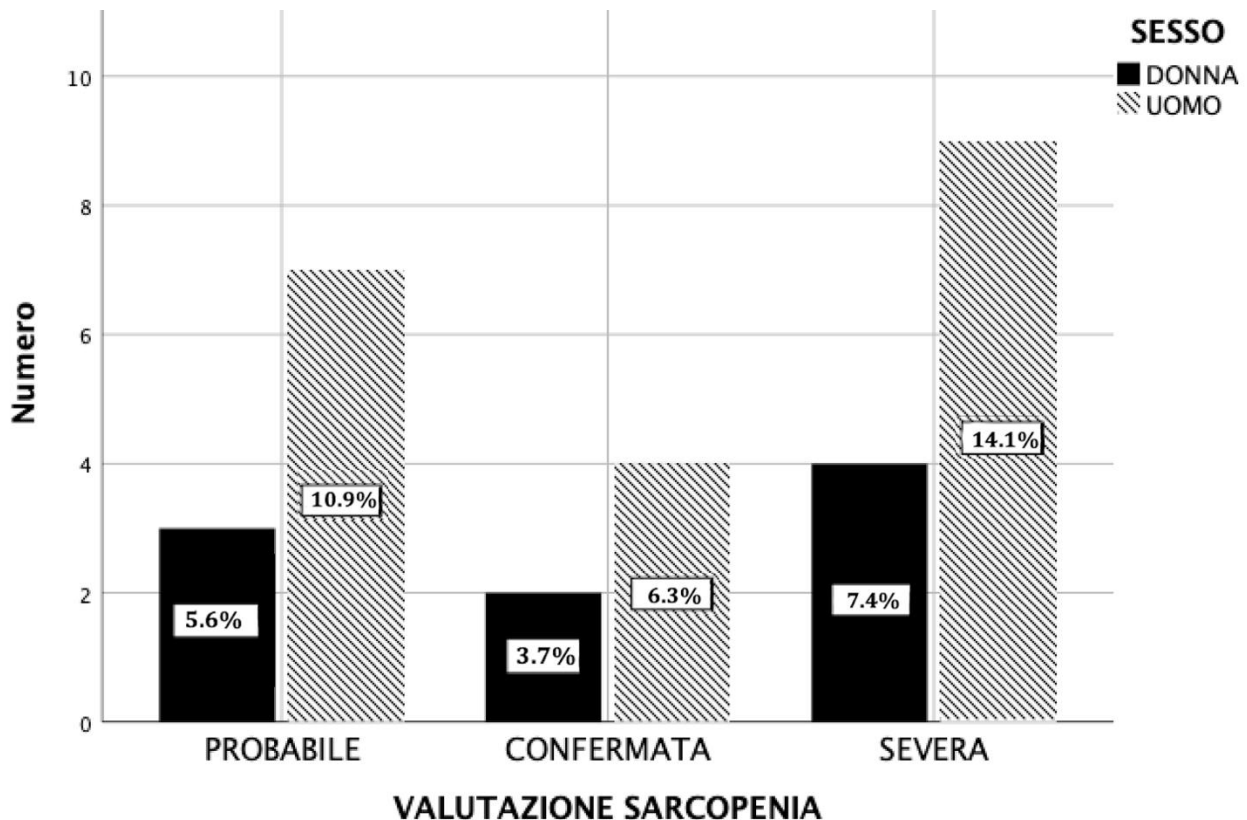
Confrontando il campione in base alla presenza e alla gravità dell'osteoporosi, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nei valori della performance fisica (SPPB) e del dispendio energetico settimanale, anche se i soggetti con osteoporosi grave hanno un dispendio energetico inferiore (dati non mostrati).

#### 4.2 Prevalenza di sarcopenia

Su un totale di 120 soggetti, 29 (24,6%) avevano una sarcopenia probabile la quale è stata confermata poi in 19 pazienti (15,8%), prevalentemente uomini



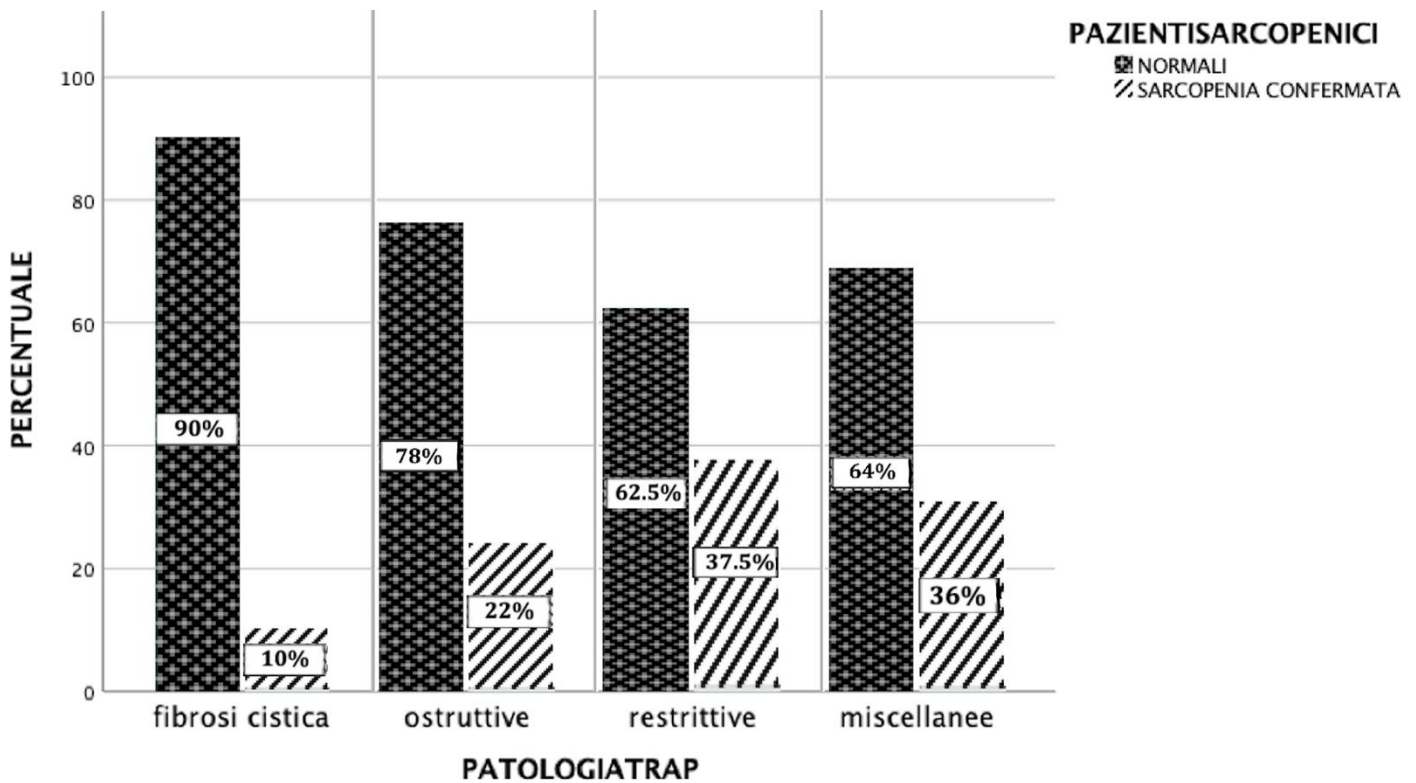
( $p=0.37$ ); 13 di essi avevano una sarcopenia severa. La figura 11 riporta la prevalenza di sarcopenia divisa per sesso.



**Figura 11** Prevalenza di sarcopenia probabile, sarcopenia confermata e sarcopenia severa divisa per sesso.

Considerando il dispendio energetico settimanale consumato per l'attività quotidiana e fisica, i soggetti con sarcopenia presentavano valori medi inferiori rispetto alle loro controparti più sane (3653.4 vs 6037,  $p=0.03$ ). Ciò è stato confermato anche considerando la forza muscolare, i valori di massa (ASMMI) e le prestazioni muscolari (SPPB), tuttavia dopo aggiustamento per età l'associazione non manteneva la significatività statistica ( $\beta= 2119.7$ ; 95% IC: -180.6-4420,  $p=0.071$ ).

Nella figura 12 si osserva la differenza di prevalenza tra pazienti normali e pazienti sarcopenici nelle varie patologie respiratorie che hanno portato al trapianto. Nella CF solo il 10% dei pazienti presenta valori di sarcopenia contro circa il 37.5% delle patologie restrittive. ( $p=0.045$ )



**Figura 12.** Prevalenza di sarcopenia nelle varie patologie respiratorie.

#### 4.3 Associazione tra osteoporosi, sarcopenia e funzione respiratoria

La Tabella 7 mostra i parametri spirometrici suddivisi in base alla presenza di osteoporosi. Come mostrato, le misure respiratorie tendevano a essere più basse nei pazienti con osteoporosi grave rispetto alle loro controparti più sane, ma non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i gruppi, anche dopo l'aggiustamento per età, sesso, malattia respiratoria sottostante e tempo al trapianto.

	<b>Normale BMD/osteopenia (n=75)</b>	<b>Osteoporosi (n=20)</b>	<b>Osteoporosi Severa (n=24)</b>	<b>p-value</b>	<b>Adjusted p-value</b>
<b>VC (% pred)</b>	79.56±18.80	74.11±27.47	69.33±19.83	0.10	0.11
<b>FVC (% pred)</b>	79.53±19.06	75.06±26.67	68.79±19.92	0.09	0.1
<b>FEV1 (% pred)</b>	80.92±20.26	72.00±26.48	70.42±23.12	0.07	0.1
<b>TLC (% pred)</b>	77.95±18.03	77.93±16.55	70.17±16.51	0.158	0.17

**Tabella 7. Parametri spirometrici nel campione totale e suddivisi in base alla presenza di osteoporosi (BMD normale/osteopenia, osteoporosi e osteoporosi con crollo vertebrale)**

*Note: I numeri rappresentano la mediana (intervallo interquartile). Il valore p aggiustato è stato aggiustato per età, malattia di base, sesso, grado di osteoporosi e tempo al trapianto in un modello lineare generalizzato.*

*Abbreviazioni: VC = capacità vitale; FVC = capacità vitale forzata; FEV1% = FEV1 previsto (volume espiratorio forzato in un secondo); TLC = capacità polmonare totale; BMD = densità minerale ossea.*

La Tabella 8 mostra i parametri spirometrici suddivisi in base alla presenza di sarcopenia. Dopo l'aggiustamento per età, sesso, malattia respiratoria di base e tempo al trapianto, la sarcopenia risultava associata a valori di VC%, FVC%, FEV1% e TLC% più bassi ( $p < 0,05$ ) Infine, non sono state riscontrate differenze significative nel confronto delle prestazioni respiratorie tra gli individui in base ai valori di massa muscolare.

	<b>Normale (n=101)</b>	<b>Sarcopenia (n=19)</b>	<b>p-value</b>	<b>Adjusted p-value</b>
<b>VC (% pred)</b>	79.38±20.65	62.00±15.74	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.004</b>
<b>FVC (% pred)</b>	79.15±20.24	61.19±17.96	<b>0.001</b>	<b>0.01</b>
<b>FEV1 (% pred)</b>	79.32±21.81	66.72±22.65	<b>0.03</b>	<b>0.04</b>
<b>TLC (% pred)</b>	79.31±14.47	64.94±11.45	<b>0.002</b>	<b>0.03</b>

**Tabella 8. Parametri spirometrici nel campione totale e suddiviso in base alla presenza di sarcopenia**

*Note: I numeri rappresentano la mediana (intervallo interquartile). Il valore p aggiustato è stato aggiustato per età, malattia di base, sesso, grado di osteoporosi e tempo al trapianto in un modello lineare generalizzato.*

*Abbreviazioni: VC = capacità vitale; FVC = capacità vitale forzata; FEV1% = FEV1 previsto (volume espiratorio forzato in un secondo); TLC = capacità polmonare totale; BMD = densità minerale ossea.*

Nel nostro campione di 120 pazienti, 14 erano affetti sia da osteoporosi che da sarcopenia. Sebbene il 73.7% dei pazienti sarcopenici mostrasse una condizione di osteoporosi, solo il 16.7% dei pazienti con osteoporosi ha mostrato avere una condizione di sarcopenia.

## 5. DISCUSSIONE

Il nostro studio dimostra che la sarcopenia, ancor di più dell'osteoporosi severa, determina una riduzione significativa dei volumi polmonari respiratori sia dinamici che statici.

All'interno del nostro campione, solo il 28.3% dei pazienti aveva una densità minerale ossea adeguata; circa il 13% aveva almeno una frattura vertebrale, a conferma di come questi pazienti siano particolarmente esposti al rischio di fragilità ossea.

Contrariamente a quanto atteso vista l'elevata prevalenza di osteoporosi nei pazienti di sesso femminile, l'incidenza di fratture vertebrali era tendenzialmente maggiore negli uomini sebbene la differenza non fosse statisticamente significativa. ( $p=0.094$ ). Questo potrebbe essere in parte legato al fatto che nel nostro campione gli uomini i maschi fossero significativamente più anziani delle donne, essendo l'età strettamente correlata alla BMD. (201) Inoltre, molti dei pazienti con osteoporosi severa erano uomini con patologie di tipo ostruttivo (BPCO). I nostri risultati sono in linea con quanto già riportato da altri studi, dove condizioni di ipossia cronica, malnutrizione, uso di terapia glucocorticoidea, aumento di stress ossidativo ed una maggiore età al tempo del trapianto sono stati ritenuti fattori scatenanti della diminuzione della densità minerale ossea in questi soggetti (151-153).

Nonostante sia nota l'associazione tra l'utilizzo di GC, farmaci immunosoppressori e diminuzione della densità minerale ossea (113,151), (170,176), il nostro studio non ha dimostrato una diminuzione significativa di BMD consensuale alla dose e al tempo di utilizzo della terapia corticosteroidea, considerando anche i boli per il trattamento dei rigetti, e immunosoppressiva. Questo è probabilmente legato alla difficoltà avuta nel tracciare il tempo totale di terapia corticosteroidea di tutti i pazienti, perché spesso venivano valutati da altri centri durante i lunghi anni di trattamento.

Per quanto riguarda la terapia per l'osteoporosi, nel nostro campione, nonostante il 79.1% assumesse vitamina D ed il 54.1% avesse anche una integrazione di calcio, i livelli plasmatici di vitamina D sono risultati sotto la soglia dei 50nmol/L nel 50% dei casi. Data la complessità dei pazienti sottoposti a trapianto polmonare, molto spesso in cura poli-farmacologica per via del difficile quadro pluri-patologico, e la necessità di trattare contemporaneamente più complicanze, la terapia ossea in questi pazienti spesso risulta insufficiente, inadeguata ed inefficace. Circa il 21% dei pazienti era in terapia con farmaci anti-riassorbitivi, specialmente bisfosfonati; tuttavia, nei pazienti senza terapia circa il 31.7% avrebbe beneficiato di una terapia anti-riassorbitiva. Precedentemente, è stato riportato che la terapia con bisfosfonati soprattutto a base di alendronato e risendronato preserva o incrementa i valori di BMD, con una riduzione del tasso di insorgenza di nuove fratture al 3-4%. (175-176) Il Denosumab, (anticorpo monoclonale umano contro RANKL, attivatore del recettore del ligando NF- $\kappa$ B) così come il Teriparatide (PTH ricombinante) possono essere una terapia alternativa da utilizzare nei pazienti con scarsa funzionalità renale (GFR <30 mL/min) e laddove i bisfosfonati sono controindicati. La terapia con il Denosumab ha riscontrato un aumento dell'aderenza rispetto alla terapia classica con i bisfosfonati per via di una minore comparsa di effetti avversi (143) ed una maggiore superiorità rispetto al risendronato in termini di aumento della BMD a livello lombare; tuttavia, gli elevati costi ne limitano il loro utilizzo solo ai casi strettamente necessari. (202)

Circa il 24.6% dei pazienti del nostro campione rispettava almeno 1 dei 3 criteri della EWGSOP2 per la diagnosi di sarcopenia, e il 15.8% dei soggetti aveva una diagnosi confermata, specie uomini. Tale differenza di genere è in contrasto con lo studio di Nikkuni et al., in cui veniva riportata una più alta prevalenza di sarcopenia nelle donne nel post-trapianto (203); questo è probabilmente legato al fatto che gli uomini nel nostro campione avevano un'età statisticamente maggiore rispetto alle donne (204). I pazienti sarcopenici avevano un'età mediamente più alta rispetto ai non sarcopenici,

a conferma di come questa patologia sia strettamente correlata all'invecchiamento. Inoltre, sebbene non significativa, abbiamo osservato maggiori tassi di sarcopenia nei pazienti affetti da BPCO; Buyn et. al (160) confermavano una associazione positiva tra BPCO e sarcopenia, dove l'uso di glucocorticoidi e l'infiammazione sistemica sottintendono al meccanismo della sarcopenia (157). I nostri risultati potrebbero in parte essere spiegati dalla bassa numerosità campionaria.

Risulta quindi fondamentale la precoce diagnosi di sarcopenia nei pazienti candidati al trapianto (174) ai fini di agire preventivamente e limitare l'effetto deleterio del trapianto stesso sul muscolo. Nei pazienti con bassa funzione, massa e performance fisica l'esercizio di resistenza nel periodo post-trapianto potrebbe aiutare a limitare la perdita di forza muscolare. Ad esempio, Maury et al. hanno riscontrato in pazienti complianti all'esercizio un aumento della forza dei quadricipiti rispetto ai valori del periodo immediatamente successivo al trapianto prima della riabilitazione. (178)

Inoltre, l'integrazione con aminoacidi essenziali come leucina, isoleucina e valina, creatina e vitamina D ed un corretto introito calorico potrebbero potenziare l'effetto dell'esercizio di resistenza. (91) Per quanto riguarda la funzione respiratoria, dal nostro studio non sono emerse associazioni statisticamente significative fra l'osteoporosi, anche in forma severa, e i volumi polmonari quali VC%, TLC%, FVC% e FEV1% dopo aggiustamento per età, sesso, e patologia di base. Nonostante questo, i volumi polmonari tendevano ad essere più bassi nei pazienti affetti da osteoporosi severa. È possibile che i crolli vertebrali alterino la morfologia della gabbia toracica, compromettendo la sua espansione e la quantità della dinamica respiratoria, complice anche il dolore da esse provocato. Dati in letteratura confermano un modesto declino della VC% in associazione al grado di deformità cifotica e al numero di fratture vertebrali toraciche derivanti dall'osteoporosi della colonna spinale (188).

Contrariamente all'osteoporosi, la sarcopenia ha mostrato provocare una riduzione significativa di tutti i volumi polmonari statici e anche dinamici,

anche dopo aggiustamento per età, sesso, patologia di base e tempo al trapianto. Analogamente, lo studio di Y. Nashimura et al. sosteneva che nei pazienti con una bassa massa magra affetti da BPCO, la forza dei muscoli respiratori fosse significativamente più bassa, con riduzione dei volumi polmonari specie per quanto riguarda VC% (208), mentre Feng et al., avevano riportato come la massa magra fosse positivamente correlata alla funzione respiratoria, soprattutto per FVC e FEV1, in adulti sani. (209)

La funzione muscolare, dunque, risulta fondamentale per una corretta escursione della gabbia toracica; pertanto, condizioni di sarcopenia potrebbero essere associate ad una riduzione della performance respiratoria e ad un minor tasso di sopravvivenza post-trapianto (186)

Tra i limiti del nostro studio vi è l'eterogeneità dei soggetti in termini di età, patologia di base e tempo trascorso dal trapianto i quali possono influire in maniera differente sia su massa ossea e sia su massa muscolare. Inoltre, non è stato possibile eseguire un confronto nel tempo tra i vari pazienti poiché non avevamo a disposizione i dati densitometrici e spirometrici dei pazienti prima del trapianto.

Allo stesso tempo i punti di forza sono stati la possibilità di poter valutare in modo completo la malattia ossea, trattandola con terapia adeguata, e la valutazione dello stato sarcopenico seguendo le più recenti indicazioni dell'EWGSOP2 e quindi il poter indirizzare i vari pazienti ad un centro specializzato per il trattamento della patologia.



## 6. CONCLUSIONI

Il nostro studio conferma l'elevata prevalenza di osteoporosi e osteoporosi severa nei riceventi di trapianto polmonare; inoltre, dimostra che la sarcopenia, in misura maggiore dell'osteoporosi grave, determina una riduzione significativa della funzionalità respiratoria.

Risulta di fondamentale importanza, dunque, preservare sia il tessuto osseo e sia il mantice muscolare respiratorio ai fini di incrementare e salvaguardare la funzionalità respiratoria e migliorare la qualità di vita di questi pazienti, aumentando le chance di sopravvivenza e di buona riuscita del trapianto stesso.

Ulteriori studi sono necessari per approfondire l'impatto dell'osteosarcopenia sui pazienti già sottoposti a trapianto di polmone in termini di qualità di vita, complicanze e sopravvivenza.

## **Bibliografia**

- (1) Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporosis Int* 2017; 28:2781–2790.
- (2) Kirk B, Al Saedi A, Duque G. Osteosarcopenia: a case of geroscience. *Aging Med* 2019; 00:1–10.
- (3) Greco EA, Pietschmann P, Migliaccio S. Osteoporosis and sarcopenia increase frailty syndrome in the elderly. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10.
- (4) Gender specific age-related changes in bone density, muscle strength and functional performance in the elderly: a-10-year prospective population-based study. *BMC Geriatr* 2013; 13:71.
- (5) Janssen I, Heymsfield SB, Wang Z, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* 2000;89:81–88.
- (6) Sepúlveda-Loyola W, Phu S, Bani Hassan E, Brennan-Olsen SL, Zanker J, Vogrin S, et al. The joint occurrence of osteoporosis and sarcopenia

- (osteosarcopenia): definitions and characteristics. *J Am Med Dir Assoc* 2019;21:220–225.
- (7) Yoo JI, Kim H, Ha YC, Kwon HB, Koo KH. Osteosarcopenia in patients with hip fracture is related with high mortality. *J Korean Med Sci* 2018;33: 10.3346/jkms.2018.33.e27.
- (8) Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield; UK: 2007. 2007. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level.
- (9) Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16–31
- (10) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785–95.
- (11) Sözen, T., Özışık, L., & Başaran, N. Ç. (2017). An overview and management of osteoporosis. *European Journal of Rheumatology*, 4(1), 46–56.

- (12) Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract.* 2010;16(Suppl 3):1–37.
- (13) Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25:2359–81.
- (14) Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone.* 2006;38(Suppl 1):S4–9.
- (15) Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, Offord KP, Dunn WL, Mazess RB, et al. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J Clin Invest.* 1982;70:716–23.
- (16) Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 2000;15:710–20.

- (17) Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ*. 2010;182:1864–73.
- (18) Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Stone KL, Cauley JA, et al. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:744–51.
- (19) Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35:375–82.
- (20) Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, Lee K. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2006;17:290–6.
- (21) Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007;18:1033–46.

- (22) D'Amelio P, Isaia GC. Male Osteoporosis in the Elderly. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:907689.
- (23) De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16:1330–8.
- (24) Fox KM, Cummings SR, Powell-Threets K, Stone K. Family history and risk of osteoporotic fracture. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporos Int.* 1998;8:557–62.
- (25) Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16:155–62.
- (26) Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, Davis S, Lloyd-Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess.* 2007;11:1–231
- (27) Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 2005;16:737–42.

- (28) Sarkis KS, Salvador MB, Pinheiro MM, Silva RG, Zerbini CA, Martini LA. Association between osteoporosis and rheumatoid arthritis in women: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2009;127:216–22.
- (29) Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011;22:391–420.
- (30) Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4431–7.
- (31) Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
- (32) Moyer VA. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013;158:691–6.

- (33) Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997;127:990S–1.
- (34) Morley JE. Sarcopenia in the elderly. *Fam Pract.* 2012;29(Suppl 1):i44–8.
- (35) Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit O, Lee JS, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Limpawattana P, Lin CS, Peng LN, Satake S, Suzuki T, Won CW, Wu CH, Wu SN, Zhang T, Zeng P, Akishita M, Arai H. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15:95–101.
- (36) Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, Abellan van Kan G, Andrieu S, Bauer J, Breuille D, Cederholm T, Chandler J, De Meynard C, Donini L, Harris T, Kannt A, Keime Guibert F, Onder G, Papanicolaou D, Rolland Y, Rooks D, Sieber C, Souhami E, Verlaan S, Zamboni M. 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;12:249–56.



- (37) Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, Ferrucci L, Guralnik JM, Fragala MS, Kenny AM, Kiel DP, Kritchevsky SB, Shardell MD, Dam TT, Vassileva MT. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:547–58.
- (38) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147:755–63.
- (39) Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:889–96.
- (40) Yuki A, Ando F, Shimokata H. Transdisciplinary approach for sarcopenia. Sarcopenia: definition and the criteria for Asian elderly people. *Clin Calcium*. 2014;24:1441–8.
- (41) Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11:177–80.

- (42) Sehl ME, Yates FE. Kinetics of human aging: I. Rates of senescence between ages 30 and 70 years in healthy people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:198–208.
- (43) Von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1:129–33.
- (44) Doherty TJ. Invited review: aging and sarcopenia. *J Appl Physiol*. 2003;95:1717–27.
- (45) Murray MP, Duthie EH, Jr, Gambert SR, Sepic SB, Mollinger LA. Age-related differences in knee muscle strength in normal women. *J Gerontol*. 1985;40:275–80.
- (46) Murray MP, Gardner GM, Mollinger LA, Sepic SB. Strength of isometric and isokinetic contractions: knee muscles of men aged 20 to 86. *Phys Ther*. 1980;60:412–9.
- (47) Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Sarcopenia in the elderly: diagnosis, physiopathology and treatment. *Maturitas*. 2012;71:109–14.

- (48) Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention and assessment. *Osteoporosis Int.* 2010;21:543–59.
- (49) Evans WJ, Campbell WW. Sarcopenia and age-related changes in body composition and functional capacity. *J Nutr.* 1993;123:465–8.
- (50) Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Sarcopenia in the elderly: diagnosis, physiopathology and treatment. *Maturitas.* 2012;71:109–14.
- (51) Yakabe M, Ogawa S, Akishita M. Clinical manifestations and pathophysiology of sarcopenia. *RNA and Transcription.* 2015;1:10–7.
- (52) Sansoni P, Vescovini R, Fagnoni F, Biasini C, Zanni F, Zanlari L, Telera A, Lucchini G, Passeri G, Monti D, Franceschi C, Passeri M. The immune system in extreme longevity. *Exp Gerontol.* 2008;43:61–5.
- (53) Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:S4–9.

- (54) Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;6:575–84.
- (55) Thomas DR. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med.* 2010;26:331–46.
- (56) Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Eng J Med.* 1996;335:1897–905.
- (57) Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, Tracy RP, Corti MC, Cohen HJ, Penninx B, Pahor M, Wallace R, Havlik RJ. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:639–46.
- (58) Toth MJ, Ades PA, Tischler MD, Tracy RP, LeWinter MM. Immune activation is associated with reduced skeletal muscle mass and physical function in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2006;109:179–87.
- (59) Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, Nevitt M, Harris TB. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in

- elderly men and women: the Health ABC study. *J Gerontol.* 2002;57A:M326–32.
- (60) Curtis E, Litwic A, Cooper C, Dennison E. Determinants of muscle and bone aging. *J Cell Physiol.* 2015;230:2618–25.
- (61) Lang CH, Frost RA, Vary TC. Regulation of muscle protein synthesis during sepsis and inflammation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293:e453–9.
- (62) Frost RA, Lang CH. Protein kinase B/Akt: a nexus of growth factor and cytokine signalling determining muscle mass. *J Appl Physiol.* 2007;103:378–87.
- (63) Haran PH, Rivas DA, Fielding RA. Role and potential mechanisms of anabolic resistance in sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2012;3:157–62.
- (64) Vellas B, Fielding RA, Bens C et al.. Implications of ICD-10 for sarcopenia clinical practice and clinical trials: report by the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force. *J Frailty Aging* 2018; 7: 2–9.

- (65) Mijnaerends DM, Koster A, Schols JM et al.. Physical activity and incidence of sarcopenia: the population-based AGES-Reykjavik Study. *Age Ageing* 2016; 45: 614–20.
- (66) Prado CM, Wells JC, Smith SR et al.. Sarcopenic obesity: a critical appraisal of the current evidence. *Clin Nutr* 2012; 31: 583–601.
- (67) Johnson Stoklossa CA, Sharma AM, Forhan M et al.. Prevalence of sarcopenic obesity in adults with class II/III obesity using different diagnostic criteria. *J Nutr Metab* 2017; 2017: 7307618.
- (68) Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev* 2017; 35: 200–21.
- (69) Barbat-Artigas S, Pion CH, Leduc-Gaudet JP et al.. Exploring the role of muscle mass, obesity, and age in the relationship between muscle quality and physical function. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 303.e13–20.
- (70) Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int* 2016; 16: 155–66.

- (71) Newman AB, Haggerty CL, Goodpaster B et al.. Strength and muscle quality in a well-functioning cohort of older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 323–30.
- (72) 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: 154–9.
- (73) Cederholm T, Barazzoni R, Austin P et al.. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017; 36: 49–64.
- (74) Churilov, I., Churilov, L., Proctor, M., Galligan, A., Murphy, D., Westcott, M., MacIsaac, R., & Ekinici, E. (2019). The association between SARC-F status and quality of life in High Risk Foot Clinic patients. *JCSM Clinical Reports*, 4.
- (75) Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM et al.. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; 7: 28–36.

- (76) Ibrahim K, May C, Patel HP et al.. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRImP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud* 2016; 2: 27.
- (77) Leong DP, Teo KK, Rangarajan S et al.. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet* 2015; 386: 266–73.
- (78) Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ et al.. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardized approach. *Age Ageing* 2011; 40: 423–9.
- (79) Maden-Wilkinson TM, Degens H, Jones DA et al.. Comparison of MRI and DXA to measure muscle size and age-related atrophy in thigh muscles. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2013; 13: 320–8.
- (80) Cooper C, Fielding R, Visser M et al.. Tools in the assessment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int* 2013; 93: 201–10.
- (81) Cawthon PM, Peters KW, Shardell MD et al.. Cutpoints for low appendicular lean mass that identify older adults with clinically significant weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69: 567–75.



- (82) Beudart C, McCloskey E, Bruyere O et al.. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr* 2016; 16: 170.
- (83) Buckinx F, Landi F, Cesari M et al.. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9: 269–78.
- (84) Kim KM, Jang HC, Lim S. Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. *Korean J Intern Med* 2016; 31: 643–50.
- (85) Yamada Y, Nishizawa M, Uchiyama T et al.. Developing and validating an age-independent equation using multi-frequency bioelectrical impedance analysis for estimation of appendicular skeletal muscle mass and establishing a cutoff for sarcopenia. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14 10.3390/ijerph14070809.
- (86) Kyle UG, Genton L, Hans D et al.. Validation of a bioelectrical impedance analysis equation to predict appendicular skeletal muscle mass (ASMM). *Clin Nutr* 2003; 22: 537–43.
- (87) Sergi G, De Rui M., Veronese N. et al.. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults. *Clin Nutr* 2015; 34: 667–73.

- (88) Gonzalez MC, Heymsfield SB. Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating? *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8: 187–89.
- (89) Tosato M, Marzetti E, Cesari M et al.. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29: 19–27.
- (90) Beudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft A et al.. Assessment of muscle function and physical performance in daily clinical practice.
- (91) Morley, J. E. (2016). Pharmacologic Options for the Treatment of Sarcopenia. *Calcified Tissue International*, 98(4), 319–333.
- (92) Bruyere O, Beudart C, Reginster J-V et al.. Assessment of muscle mass, muscle strength and physical performance in clinical practice: an international survey. *Eur Geriatr Med* 2016; 7: 243–46.
- (93) Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S et al.. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 881–9.

- (94) Peel NM, Kuys SS, Klein K. Gait speed as a measure in geriatric assessment in clinical settings: a systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68: 39–46.
- (95) Studenski S, Perera S, Patel K et al.. Gait speed and survival in older adults. *JAMA* 2011; 305: 50–8.
- (96) Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF et al.. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M221–31.
- (97) Maggio M, Ceda GP, Ticinesi A et al.. Instrumental and non-instrumental evaluation of 4-meter walking speed in older individuals. *PLoS One* 2016; 11: e0153583.
- (98) Rydwik E, Bergland A, Forsen L et al.. Investigation into the reliability and validity of the measurement of elderly people's clinical walking speed: a systematic review. *Physiother Theory Pract* 2012; 28: 238–56.

- (99) 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: 412–23.
- (100) Podsiadlo D, Richardson S. The timed ‘Up & Go’: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 142–8.
- (101) Beaudart C, Biver E, Reginster JY et al.. Validation of the SarQoL(R), a specific health-related quality of life questionnaire for Sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8: 238–44.
- (102) Kirk, B., Zanker, J., & Duque, G. (2020). Osteosarcopenia: Epidemiology, diagnosis, and treatment—facts and numbers. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 11(3), 609–618.
- (103) Nielsen BR, Abdulla J, Andersen HE, Schwarz P, Suetta C. Sarcopenia and osteoporosis in older people: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med* 2018; 9:419–434.
- (104) Sjöblom S, Suuronen J, Rikkonen T, Honkanen R, Kröger H, Sirola J. Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia. *Maturitas* 2013;75:175–180.

- (105) Scott D, Johansson J, McMillan LB, Ebeling PR, Nordstrom P, Nordstrom A. Associations of sarcopenia and its components with bone structure and incident falls in Swedish older adults. *Calcif Tissue Int* 2019;105:26.
- (106) Zanker J., & Duque G. Osteosarcopenia: the path beyond controversy. *Curr Osteoporos Rep* 2020.
- (107) Kirk B, Phu S, Debruin DA, Hayes A, Duque G. Aging Muscle and Sarcopenia. *Ref Modul Biomed Sci*2019;
- (108) Daly RM, Gianoudis J, Kersh ME, Bailey CA, Ebeling PR, Krug R, et al. Effects of a 12-month supervised, community-based, multimodal exercise program followed by a 6-month research-to-practice transition on bone mineral density, trabecular microarchitecture, and physical function in older adults: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2019; jbmr.3865.
- (109) Dolan E, Sale C. Protein and bone health across the lifespan. *Proc Nutr Soc* 2019; **78**: 45– 55.

- (110) Bikle DD, Tahimic C, Chang W, Wang Y, Philippou A, Barton ER. Role of IGF-I signaling in muscle bone interactions. *Bone* 2015; **80**: 79– 88.
- (111) Al Saedi A, Hassan EB, Duque G. The diagnostic role of fat in osteosarcopenia. *J Lab Precis Med* 2019; **4**: 7– 7.
- (112) Al Saedi A, Goodman CE, Myers D, Hayes A, Duque G. Rapamycin affects palmitate-induced lipotoxicity in osteoblasts by modulating apoptosis and autophagy. *J Gerontol Ser A* 2019; **75**: 58– 63.
- (113) Kawao, N., & Kaji, H. (2015). Interactions Between Muscle Tissues and Bone Metabolism. *Journal of Cellular Biochemistry*, 116(5), 687– 695.
- (114) Garcia LA, King KK, Ferrini MG, Norris KC, Artaza JN. 2011. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> stimulates myogenic differentiation by inhibiting cell proliferation and modulating the expression of promyogenic growth factors and myostatin in C2C12 skeletal muscle cells. *Endocrinology* **152**:2976–2986.

- (115) Tanaka K, Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Kaji H, Sugimoto T. 2014. Active vitamin D possesses beneficial effects on the interaction between muscle and bone. *Biochem Biophys Res Commun* **450**:482–487
- (116) Juffer P, Jaspers RT, Lips P, Bakker AD, Klein-Nulend J. 2012. Expression of muscle anabolic and metabolic factors in mechanically loaded MLO-Y4 osteocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **302**: E389– E395.
- (117) P. Vestergaard Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis *Osteoporos. Int.*, 18 (2007), pp. 427-444.
- (118) N. Ogawa, T. Yamaguchi, S. Yano, et al. The combination of high glucose and advanced glycation end-products (AGEs) inhibits the mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells through glucose-induced increase in the receptor for AGEs *Horm. Metab. Res.*, 39 (2007), pp. 871-875.
- (119) K. Okazaki, T. Yamaguchi, K. Tanaka, et al. Advanced glycation end products (AGEs), but not high glucose, inhibit the osteoblastic differentiation of mouse stromal ST2 cells through the suppression of osterix expression, and inhibit cell growth and increasing cell apoptosis

Calcif. Tissue Int., 91 (2012), pp. 286-296

- (120) K. Tanaka, T. Yamaguchi, H. Kaji, et al. Advanced glycation end products suppress osteoblastic differentiation of stromal cells by activating endoplasmic reticulum stress Biochem. Biophys. Res. Commun., 438 (2013), pp. 463-467
- (121) M. Yamamoto, T. Yamaguchi, M. Yamauchi, et al. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes J. Clin. Endocrinol. Metab., 93 (2008), pp. 1013-1019.
- (122) M. Dalal, L. Ferrucci, K. Sun, et al. Elevated serum advanced glycation end products and poor grip strength in older community-dwelling women. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci., 64 (2009), pp. 132-137.
- (123) K. Sun, R.D. Semba, L.P. Fried, et al. Elevated serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, predicts severe walking disability in older women: the women's health and aging study I J. Aging Res. (2012).



- (124) Tanaka K, Matsumoto E, Higashimaki Y, Katagiri T, Sugimoto T, Seino S, Kaji H. 2012b. Role of osteoglycin in the linkage between muscle and bone. *J Biol Chem* 287: 11616– 11628.
- (125) Tanaka K, Matsumoto E, Higashimaki Y, Sugimoto T, Seino S, Kaji H. 2012c. FAM5C is a soluble osteoblast differentiation factor linking muscle to bone. *Biochem Biophys Res Commun* 418: 134– 139.
- (126) Kim JS, Cross JM, Bamman MM. 2005. Impact of resistance loading on myostatin expression and cell cycle regulation in young and older men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288: E1110– E1119.
- (127) McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. 1997. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- $\beta$  superfamily member. *Nature* 387: 83– 90.
- (128) Zimmers TA, Davies MV, Koniaris LG, Haynes P, Esquela AF, Tomkinson KN, McPherron AC, Wolfman NM, Lee SJ. 2002. Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. *Science* 296:1486- 1488.
- (129) Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, Oranger A, Mori G, Brunetti G, Colucci S, Cinti S, Grano M. 2014. Irisin enhances osteoblast

differentiation in vitro. *Int J Endocrinol* 2014: 902186.

- (130) Zhang J, Cheng J, Tu Q, Chen JJ. 2013. Effects of irisin on bone metabolism and its signal mechanism. *J Bone Miner Res* 28: S127.
- (131) Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, Tsoukas MA, Geladari EV, Huh JY, Dincer F, Davis CR, Crowell JA, Mantzoros CS. 2013. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 4899– 4907.
- (132) Aoi W, Naito Y, Takagi T, Tanimura Y, Takanami Y, Kawai Y, Sakuma K, Hang LP, Mizushima K, Hirai Y, Koyama R, Wada S, Higashi A, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. 2013. A novel myokine, secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), suppresses colon tumorigenesis via regular exercise. *Gut* 62: 882– 889.
- (133) Xiao L, Ueno D, Catros S, Homer-Bouthiette C, Charles L, Kuhn L, Hurley MM. 2014. Fibroblast growth factor-2 isoform (low molecular weight/18 kDa) overexpression in preosteoblast cells promotes bone regeneration in critical size calvarial defects in male mice. *Endocrinology* 155: 965– 974.

- (134) Mera P, Laue K, Karsenty G. 2014. Osteocalcin regulates muscle function and mass. *J Bone Miner Res* 29: S50.
- (135) Krause A, Speacht T, Govey P, Zhang Y, Steiner J, Lang C, Donahue H. 2014. Sarcopenia and increased body fat in sclerostin deficient mice. *J Bone Miner Res* 29: S8– S9.
- (136) Trierweiler, H., Kisielewicz, G., Hoffmann Jonasson, T., Rasmussen Petherle, R., Aguiar Moreira, C., & Zeghibi Cochenski Borba, V. (2018). Sarcopenia: A chronic complication of type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 10(1), 25.
- (137) Cavalli, L., Guazzini, A., Cianferotti, L., Parri, S., Cavalli, T., Metozzi, A., Giusti, F., Fossi, C., Black, D. M., & Brandi, M. L. (2016). Prevalence of osteoporosis in the Italian population and main risk factors: Results of BoneTour Campaign. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 17, 396.
- (138) Dati di archivio. 2018. Fragility Fractures in Italy. Burden, management, and opportunities: EU6 Summary Final Report 2018-06-26.

- (139) Che H, Breuil V, Cortet B, Paccou J, Thomas T, Chapuis L, Debiais F, Mehsen-Cetre N, Javier RM, Loiseau Peres S, Roux C, Briot K. Vertebral fractures cascade: potential causes and risk factors. *Osteoporos Int.* 2019 Mar;30(3):555-563. PMID: 30519756.
- (140) Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993 Sep;8(9):1137-48. PMID: 8237484.
- (141) Nuti, R., Brandi, M. L., Checchia, G., Di Munno, O., Dominguez, L., Falaschi, P., Fiore, C. E., Iolascon, G., Maggi, S., Michieli, R., Migliaccio, S., Minisola, S., Rossini, M., Sessa, G., Tarantino, U., Toselli, A., & Isaia, G. C. (2019). Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Internal and Emergency Medicine*, 14(1), 85–102.
- (142) Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000 Apr;15(4):721-39. PMID: 10780864.
- (143) Fuksa L, Vytrisalova M. Adherence to denosumab in the treatment of osteoporosis and its utilization in the Czech Republic. *Curr Med Res*

Opin. 2015;31(9):1645-53.doi: 10.1185/03007995.2015.1065241. Epub  
2015 Aug 20. PMID: 26121231.

- (144) Zhi, X., Chen, Q., Song, S., Gu, Z., Wei, W., Chen, H., Chen, X., Weng, W., Zhou, Q., Cui, J., & Cao, L.(2020). Myostatin Promotes Osteoclastogenesis by Regulating Ccdc50 Gene Expression and RANKL-Induced NF- $\kappa$ B and MAPK Pathways. *Frontiers in Pharmacology, 11*.
- (145) Ma Y, Qiu S, Zhou R. Osteoporosis in Patients With Respiratory Diseases. *Front Physiol.* 2022 Jul 12;13:939253.
- (146) Arnett T.R., Gibbons D.C., Utting J.C., Orriss I.R., Hoebertz A., Rosendaal M., Meghji S. Hypoxia is a major stimulator of osteoclast formation and bone resorption. *J. Cell Physiol.* 2003;196:2–8. doi: 10.1002/jcp.10321.
- (147) Orriss I.R., Knight G.E., Utting J.C., Taylor S.E., Burnstock G., Arnett T.R. Hypoxia stimulates vesicular ATP release from rat osteoblasts. *J. Cell Physiol.* 2009;220:155–162.
- (148) Camacho-Cardenosa M, Camacho-Cardenosa A, Timón R, Olcina G, Tomas-Carus P, Brazo-Sayavera J. Can Hypoxic Conditioning Improve

Bone Metabolism? A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 May 21;16(10):1799

(149) Pobeha P., Lazúrová I., Tkáčová R. (2010). Osteoporosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Vnitr Lek*. 56, 1142–1149.

(150) Kakoullis L., Sampsonas F., Karamouzos V., Kyriakou G., Parperis K., Papachristodoulou E., et al. (2022). The Impact of Osteoporosis and Vertebral Compression Fractures on Mortality and Association with Pulmonary Function in COPD: A Meta-Analysis. *Jt. Bone Spine* 89, 105249.

(151) Caramori G., Ruggeri P., Arpinelli F., Salvi L., Girbino G. (2019). Long-term Use of Inhaled Glucocorticoids in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Risk of Bone Fractures: a Narrative Review of the Literature. *Copd* 14, 1085–1097.

(152) Kulak, C.A., Borba, V.C., Jorgetti, V., dos Reis, L.M., Liu, X.S., Kimmel, D.B. & Bilezikian, J. P. (2010). Skeletal microstructural abnormalities in postmenopausal women with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(9), 1931-1940.

- (153) Stanojkovic I, Kotur-Stevuljevic J., Spasic S., Milenkovic B., Vujic T., Stefanovic A., et al. (2013). Relationship between Bone Resorption, Oxidative Stress and Inflammation in Severe COPD Exacerbation. *Clin. Biochem.* 46, 1678–1682. 10.1016/j.clinbiochem.2013.08.003.
- (154) Tschopp, O., Schmid, C., Speich, R., Seifert, B., Russi, E. W., & Boehler, A.(2006). Pretransplantation bone disease in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest*, 129(4),1002-1008.
- (155) Caplan-Shaw CE, Arcasoy SM, Shane E, Lederer DJ, Wilt JS, O'Shea MK, Adesso V, Sonett JR, Kawut SM. Osteoporosis in diffuse parenchymal lung disease. *Chest*. 2006 Jan;129(1):140-6. doi: 10.1378/chest.129.1.140. Erratum in: *Chest*. 2006 Mar;129(3):831. PMID: 16424424.
- (156) Cairoli E, Eller-Vainicher C, Morlacchi LC, Tarsia P, Rossetti V, Pappalettera M, Arosio M, Chiodini I, Blasi F. Bone involvement in young adults with cystic fibrosis awaiting lung transplantation for end-stage respiratory failure. *Osteoporos Int*. 2019 Jun;30(6):1255-1263.
- (157) Gayan-Ramirez G, Decramer M. Mechanisms of striated muscle dysfunction during acute exacerbations of COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2013 May;114(9):1291-9. PMID: 23372146.

- (158) Martin, N. R. W., Aguilar-Agon, K., Robinson, G. P., Player, D. J., Turner, M. C., Myers, S. D., & Lewis, M. P. (2017). Hypoxia Impairs Muscle Function and Reduces Myotube Size in Tissue Engineered Skeletal Muscle. *Journal of Cellular Biochemistry*, 118(9), 2599–2605.
- (159) Mador MJ, Bozkanat E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2001;2(4):216-24. PMID: 11686887; PMCID: PMC59579.
- (160) Byun, M. K., Cho, E. N., Chang, J., Ahn, C. M., & Kim, H. J. (2017). Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 12, 669.
- (161) Hoang, V., Li, G. W., Kao, C. C., Dronavalli, G., & Parulekar, A. D. (2017). Determinants of pre-transplantation pectoralis muscle area (PMA) and post-transplantation change in PMA in lung transplant recipients. *Clinical transplantation*, 31(3), e12897.
- (162) Calella, P., Valerio, G., Brodlie, M., Donini, L. M., & Siervo, M. (2018). Cystic fibrosis, body composition, and health outcomes: a systematic review. *Nutrition*, 55, 131-139.



- (163) Bjøro K, Brandsæter B, Wiencke K, Bjøro T, Godang K, Bollerslev J, Schrumpf E. Secondary Osteoporosis in Liver Transplant Recipients: a Longitudinal Study in Patients With and Without Cholestatic Liver Disease. *Scand J Gastroenterol.* 2003 Mar;38(3):320-327.
- (164) Yu TM, Lin CL, Chang SN, Sung FC, Huang ST, Kao CH. Osteoporosis and fractures after solid organ transplantation: a nationwide population-based cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2014 Jul;89(7):888-95.
- (165) Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med.* 1998 Aug 01;129(3):229-40.
- (166) Stein, E., Ebeling, P., & Shane, E. (2007, December). Post-Transplantation Osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.*
- (167) Chandran, C., & Anastasopoulou, C. (2022). Transplantation Osteoporosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- (168) Avrum Spira, Carlos Gutierrez, Cecilia Chaparro, Michael A. Hutcheon, Charles K.N. Chan, Osteoporosis and Lung Transplantation:

A Prospective Study, *Chest*, Volume 117, Issue 2, 2000, Pages 476-481,  
ISSN 0012-3692.

(169) Ferrari,S.L.,Nicod,L.P.,Hamacher,J.,Spiliopoulos,A.,Slosman,D.O.,  
Rochat,T.&Rizzoli, R. (1996). Osteoporosis in patients undergoing lung  
transplantation. *European Respiratory Journal*, 9(11), 2378-2382.

(170) Shane, E., Papadopoulos, A., Staron, R. B., Addesso, V., Donovan,  
D., McGregor, C., & Schulman, L. L. (1999). BONE LOSS AND  
FRACTURE AFTER LUNG TRANSPLANTATION1. *Transplantation*,  
68(2), 220.

(171) Schakman O, Kalista S, Barbé C, Loumaye A, Thissen JP.  
Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell  
Biol.* 2013 Oct;45(10):2163-72.

(172) Rozenberg, D., Mathur, S., Wickerson, L., Chowdhury, N. A., &  
Singer, L.G. (2015). Evaluation of Sarcopenia in Lung Transplant  
Candidates. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 34(4),  
S251.)

- (173) P.J. Plant, D. Brooks, M. Faughnan, *et al.* Cellular markers of muscle atrophy in chronic obstructive pulmonary disease *Am J Respir Cell Molec Biol*, 42 (2010), pp. 461-471
- (174) Rozenberg, D., Mathur, S., Wickerson, L., Chowdhury, N. A., & Singer, L. G. (2015). Evaluation of Sarcopenia in Lung Transplant Candidates. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 34(4), S251.
- (175) Trombetti, A., Gerbase, M.W., Spiliopoulos, A., Slosman, D.O., Nicod, L.P., & Rizzoli, R. (2000). Bone mineral density in lung-transplant recipients before and after graft: prevention of lumbar spine post-transplantation-accelerated bone loss by pamidronate. *The Journal of heart and lung transplantation*, 19(8), 736-743.
- (176) Cahill, B.C., O'Rourke, M.K., Parker, S., Stringham, J.C., Karwande, S.V., & Knecht, T.P. (2001). Prevention of bone loss and fracture after lung transplantation: a pilot study. *Transplantation*, 72(7), 1251-1255.
- (177) L.C. Lands, A.A. Smountas, G. Mesiano, *et al.* Maximal exercise capacity and peripheral skeletal muscle function following lung transplantation *J Heart Lung Transplant*, 18 (1999), pp. 113-120.

- (178) G. Maury, D. Langer, G. Verleden, et al. Skeletal muscle force and functional exercise tolerance before and after lung transplantation: a cohort study *Am J Transplant*, 8 (2008), pp. 1275-1281.
- (179) U.G. Kyle, L. Nicod, J.A. Romand, D.O. Slosman, A. Spiliopoulos, C. Pichard Four-year follow-up of body composition in lung transplant patients *Transplantation*, 75 (2003), pp. 821-828.
- (180) Franco CB, Paz-Filho G, Gomes PE, Nascimento VB, Kulak CA, Boguszewski CL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. *Osteoporos Int*. 2009;20(11):1881-7.
- (181) Wang TK, O'Sullivan S, Gamble GD, Ruygrok PN. Bone density in heart or lung transplant recipients--a longitudinal study. *Transplant Proc*. 2013;45(6):2357-65.
- (182) Kulak, C. A. M., Borba, V. Z. C., Kulak Júnior, J., & Custódio, M. R. (2014). Bone disease after transplantation: Osteoporosis and fractures risk. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58, 484–492.

- (183) Yang HL, Zhao L, Liu J, et al. Changes of pulmonary function for patients with osteoporotic vertebral compression fractures after kyphoplasty. *J Spinal Disord Tech* 2007 20:221–5.
- (184) Watanabe R, Shiraki M, Saito M, Okazaki R, Inoue D. Restrictive pulmonary dysfunction is associated with vertebral fractures and bone loss in elderly postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2018 29:625–33.
- (185) Xu J, Zheng B, Zhang S, Zeng T, Chen H, Zheng W, Chen C. Effects of preoperative sarcopenia on postoperative complications of minimally invasive oesophagectomy for oesophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis.* 2019 Jun;11(6):2535-2545.
- (186) Hsu, J., Krishnan, A., Lin, C. T., Shah, P. D., Broderick, S. R., Higgins, R. S. D., Bush, E. L. (2019). Sarcopenia of the Psoas Muscles Is Associated With Poor Outcomes Following Lung Transplantation. *Annals of Thoracic Surgery*, 107(4), 1082–1088.
- (187) Lombardi I Jr, Oliveira LM, Mayer AF, Jardim JR, Natour J. Evaluation of pulmonary function and quality of life in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005 16:1247–53.

- (188) Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 1998 8:261–7.
- (189) Anastasilakis, A. D., Tsourdi, E., Makras, P., Polyzos, S. A., Meier, C., McCloskey, E. V., ... & Zillikens, M. C. (2019). Bone disease following solid organ transplantation: A narrative review and recommendations for management from The European Calcified Tissue Society. *Bone*, 127, 401-418.
- (190) Linn, B. S., LINN, M. W., & Gurel, L. E. E. (1968). Cumulative illness rating scale. *Journal of the American Geriatrics Society*, 16(5), 622-626.
- (191) Katz, S., Ford, A.B., Moskowitz, R.W., Jackson, B.A., & Jaffe, M.W. (1963). Studies of illness in the aged: the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *Jama*, 185(12), 914-919.
- (192) Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9(3), 179–186.

- (193) Laskey, M. A. (1996). Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Nutrition*, 12(1), 45-51. 194. Baumgartner, R.N., Koehler, K.M., Gallagher, D., Romero, L., Heymsfield, S.B., Ross, R.R., ... & Lindeman, R. D. (1998). Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *American journal of epidemiology*, 147(8), 755-763.
- (194) Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: Association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *Journals Gerontol.* 1994;
- (195) Scherr, D. G. B. P. A., & Wallace, R. B. (1994). A Short Physical Performance Battery Assessing Lower Extremity Function: Association With Self-Reported Disability and Prediction. *Journal of Gerontology*, 49, 2.
- (196) Barabasz, M., Lwow, F., & Zadarko, E. (2015). Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in medical practice and health promotion. *Fizjoterapia*, 23(2), 34.
- (197) Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Herrmann, S. D., Meckes, N., Bassett Jr, D. R., Tudor-Locke, C., ... & Leon, A. S. (2011). 2011

Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Medicine & science in sports & exercise*, 43(8),1575-1581.

(198) Op het Veld LP, van Rossum E, Kempen GI, de Vet HC, Hajema K, Beurskens AJ. Fried phenotype of frailty: cross-sectional comparison of three frailty stages on various health domains. *BMC Geriatr*. 2015 Jul 9;15:77. PMID: 26155837; PMCID: PMC4496916.

(199) Wang TKM, O'Sullivan S, Gamble GD, Ruygrok PN. Bone density in heart or lung transplant recipients-A longitudinal study. *Transplant Proc [Internet]*. 2013;45(6):2357-65.

(200) Balci MK, Ari E, Vayvada M, Salturk C, Asicioglu E, Yeginsu A, et al. Osteoporosis in Lung Transplantation Candidates: Association With 6-minute Walking Test and Body Mass Index. *Transplant Proc*.

(201) Bonnick, S. L. (2006). Osteoporosis in men and women. *Clinical cornerstone*, 8(1), 28-39.

(202) Saag, K. G., Pannacciulli, N., Geusens, P., Adachi, J. D., Messina, O. D., Morales-Torres, J., ... & Lems, W. F. (2019). Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: final results of a



twenty-four-month randomized, double-blind, double-dummy trial.

Arthritis & Rheumatology, 71(7),1174-1184.

(203) Nikkuni, E., Hirama, T., Hayasaka, K. et al. Recovery of physical function in lung transplant recipients with sarcopenia. BMC Pulm Med 21, 124 (2021).

(204) Volpi E, Nazemi R, Fujita S. Muscle tissue changes with aging. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2004 Jul;7(4):405-10. PMID: 15192443;

(205) Wong, L., Kent, A.B., Lee, D. et al. Low muscle mass and early hospital readmission post-kidney transplantation. Int Urol Nephrol 54, 1977–1986 (2022).

(206) Erik H. Ander, Abul Kashem, Huaqing Zhao, Kelly Montgomery, Gengo Sunagawa, Roh Yanagida, Norihisa Shigemura, Yoshiya Toyoda, Lung Transplant Type and Donor Age in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Single Center Study, Journal of Surgical Research, Volume 271, 2022.

(207) Gutierrez-Arias R, Martinez-Zapata MJ, Gaete-Mahn MC, Osorio D, Bustos L, Melo Tanner J, Hidalgo R, Seron P. Exercise training for

adult lung transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Jul 20;7(7):CD012307. PMID: 34282853;

(208) Yoshihiro Nishimura, Masaharu Tsutsumi, Hiroyuki Nakata, Tohru Tsunenari, Hitoshi Maeda, Mitsuhiro Yokoyama, Relationship Between Respiratory Muscle Strength and Lean Body Mass in Men With COPD, *Chest.*

(209) Feng, K., Chen, L., Zu, S. Y., Han, S. M., & Zhu, G. J. (2010). Fat mass and fat free mass on ventilatory function in adults. *Sheng li xue bao* 62(2), 122-128.

(210) Lippi, Lorenzo, Arianna Folli, Claudio Curci, Francesco D'Abrosca, Stefano Moalli, Kamal Mezian, Alessandro de Sire, and Marco Invernizzi. 2022. "Osteosarcopenia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Which Pathophysiologic Implications for Rehabilitation?" *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19.