

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA**

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE**

**E FARMACEUTICHE**



**SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN GERIATRIA**

**ANNO ACCADEMICO 2022-2023**

**TESI DI SPECIALITA'**

**ZOLEDRONATO vs DENOSUMAB: studio  
randomizzato e controllato in una popolazione di  
donne in età geriatrica con osteosarcopenia**

**RELATORE:**

*Chiar.mo Prof. Giusti Andrea*

*Chiar.ma Prof.ssa Monacelli Fiammetta*

**CANDIDATO:**

**Luca Brullo**

*Desidero innanzitutto ringraziare l'Egr. Prof. Giusti Andrea, relatore di questa tesi, per avermi trasmesso la passione e l'entusiasmo necessari per affrontare un tema così interessante e per avermi seguito con grande costanza e professionalità; rivolgo un ringraziamento particolare ai Professori e a tutti gli strutturati della Scuola di Specialità per avermi aiutato a crescere in questo percorso fino a farmi diventare il medico che sono adesso.*

*Ringrazio i miei compagni di corso per aver reso più leggere e divertenti ore e ore di lavoro e di studio intenso. Desidero ringraziare inoltre i miei amici storici Niccolò, Alessio e Stefano per essere sempre stati al mio fianco. Grazie di cuore anche a tutti gli altri colleghi che hanno affrontato e stanno affrontando le mie stesse difficoltà e con alcuni dei quali dall'inizio di questo percorso ho stretto una profonda e sincera amicizia.*

*Un ringraziamento speciale alla mia famiglia, in particolare ai miei genitori: è grazie al vostro impegno e supporto che oggi posso festeggiare il raggiungimento di questo traguardo, nella speranza di aver almeno in parte ripagato tutti gli sforzi compiuti per rendermi la persona che sono.*

*Voglio esprimere un'infinita gratitudine anche a mia nonna Franca che con il suo carisma mi ha trasmesso un'incredibile forza e voglio dire un profondo grazie a mia nonna Aida e a mio nonno Gian che non hanno mai smesso un secondo di dimostrarmi quanto affetto provassero nei miei confronti, nella speranza che da lassù possano godersi comunque questa giornata.*

*Infine alla mia fidanzata Laura, fondamentale punto di riferimento, va il mio più sentito ringraziamento per aver condiviso con me ogni attimo di questa magnifica avventura e per avermi insegnato il significato delle parole amore e famiglia. A lei dedico questo lavoro.*

## SOMMARIO

<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>5</b>
--------------------------	----------

### CAPITOLO I

#### Osteoporosi

<b>1. Introduzione, definizione e classificazione dell'osteoporosi.....</b>	<b>6</b>
1.1 Epidemiologia.....	7
1.2 Fattori di rischio e fisiopatologia.....	8
1.3 Sintomatologia.....	10
1.4 Diagnosi.....	10

### CAPITOLO II

#### Sarcopenia

<b>2. Introduzione, definizione e classificazione della sarcopenia.....</b>	<b>14</b>
2.1 Epidemiologia.....	15
2.2 Fattori di rischio e fisiopatologia.....	15
2.3 Sintomatologia.....	17
2.4 Diagnosi.....	17
2.5 Prognosi.....	19

### CAPITOLO III

#### Trattamento dell'osteoporosi nel paziente sarcopenico

<b>3. Cenni di terapia.....</b>	<b>20</b>
---------------------------------	-----------

## **CAPITOLO IV**

### **Studio randomizzato e controllato per valutare l'effetto del Denosumab su parametri di performance muscolare**

<b>4. Razionale dello studio.....</b>	<b>22</b>
4.1 Materiali metodi utilizzati.....	22
4.2 Risultati.....	27

## **CAPITOLO V**

### **Discussione**

<b>5. Conclusioni.....</b>	<b>32</b>
<b>6. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>34</b>

## INTRODUZIONE

L'osteoporosi è una malattia scheletrica sistemica caratterizzata dalla compromissione della resistenza ossea con conseguente aumento della predisposizione allo sviluppo di fratture. (1)

In particolare, le fratture di femore sono quelle su base osteoporotica gravate da un più elevato tasso di mortalità e di peggioramento della qualità della vita con un concomitante impatto economico sia in termini di costi diretti che indiretti. (2)

Tra i fattori di rischio al momento conosciuti, il ruolo più importante è svolto dall'età avanzata e dal sesso femminile ed è per questo motivo che, in linea con i cambiamenti demografici in corso, questa patologia e le fratture ad essa correlate stanno assumendo un'importanza sempre maggiore nella nostra società. (1)

La sarcopenia è una patologia del muscolo progressiva e generalizzata caratterizzata da una perdita di forza, tono e massa muscolare e associata ad una maggiore probabilità di esiti avversi, tra cui cadute, fratture, disabilità fisica e mortalità. (3)

La coesistenza di queste due condizioni è stata recentemente identificata in alcuni studi come una vera e propria sindrome, definita con il termine di "Osteosarcopenia", responsabile di un aumento del tasso di fratture, cadute, istituzionalizzazione e morte, soprattutto in età geriatrica. (4)

In considerazione del rilevante impatto di queste condizioni dal punto di vista clinico ed economico, risulta quindi fondamentale provare ad ampliarne le conoscenze, in modo da poter sviluppare in futuro strategie per la prevenzione e il trattamento delle stesse e delle loro complicanze.

# CAPITOLO I

## OSTEOPOROSI

### 1. Introduzione, definizione e classificazione dell'osteoporosi

L'osteoporosi è una malattia scheletrica sistemica caratterizzata dalla compromissione della resistenza ossea con conseguente aumento della predisposizione allo sviluppo di fratture sia spontanee che per traumi minimi. (1)

Può essere suddivisa principalmente in due forme, primaria e secondaria: la forma primaria comprende l'osteoporosi post-menopausale (tipo I), senile (tipo II) ed idiopatica (tipo III) ed è legata principalmente ad un quadro di aumentato riassorbimento osseo che comporta un'alterazione sia della densità minerale ossea che della microarchitettura dello scheletro (5); quella secondaria comprende forme legate a cause endocrine (ad es. ipogonadismo, iperparatiroidismo, ipertiroidismo, diabete mellito), gastroenteriche (malassorbimento, celiachia, MICI, interventi chirurgici come la gastrectomia, cirrosi biliare primitiva), sistemiche (artrite reumatoide, mieloma multiplo, mastocitosi, talassemia, neoplasie) e altre che accelerano la perdita di tessuto osseo (BPCO, insufficienza renale cronica, immobilizzazione prolungata, infezioni come l'HIV, l'abuso di alcool e forme iatrogene, per esempio da inibitori delle aromatasi e da corticosteroidi) ed è responsabile di meno del 5% di tutte le forme nelle donne e del 20% negli uomini. (Fig. 1) (6)

<b>Malattie Endocrine e Metaboliche</b> Iperparatiroidismo Ipogonadismo Tireotossicosi Ipercorticosurrenalismo Diabete Mellito Iperprolattinemia Deficit di GH Acromegalia	<b>Malattie Reumatiche</b> Artrite reumatoide LES Spondilite Anchilosante Artrite Psoriasica Sclerodermia
<b>Malattie ematologiche</b> Leucemie Mieloma multiplo Mastocitosi sistemica Talassemia	<b>Malattie Renali</b> Insufficienza Renale Cronica Ipercalciuria Idiopatica Acidosi Tubulare renale
<b>Malattie Gastrointestinali</b> Celiachia Gastrectomia e Bypass gastrico Malassorbimento intestinale Malattie infiammatorie intestinali Epatopatie Croniche Cirrosi biliare primitiva	<b>Altre malattie</b> Anoressia nervosa Fibrosi Cistica BPCO Malattia di Parkinson Sclerosi Multipla
<b>Malattie genetiche</b> Osteogenesi imperfetta Sindrome di Ehler-Danlos Malattia di Gaucher Glicogenosi Iposfosfatasi Emocromatosi Omocistinuria Fibrosi Cistica Sindrome di Marfan	<b>Da Farmaci</b> Glucocorticoidi L-Tiroxina a dosi soppressive Eparina e anticoagulanti orali (AVK) Anticonvulsivanti Inibitori dell'Aromatasi Antiandrogeni Antagonisti del GnRH Immunosoppressori Antiretrovirali Tiazolidinedioni Inibitori di Pompa Protonica (PPI) Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)
<b>Da Trapianto di organi</b>	

## 1.1 Epidemiologia

Secondo i dati ISTAT del 2020, la diagnosi di osteoporosi è stata fatta in media solo nell'8.1% della popolazione italiana affetta (13.5% delle femmine e 2.3% dei maschi) 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), sebbene si stima in realtà che in età geriatrica ben il 75% della popolazione sia affetto da un quadro di "fragilità ossea" (delle 5.000.000 di persone colpite da osteoporosi, l'80% sono donne in post-menopausa). Nel corso della vita, inoltre, circa il 40% della popolazione italiana incorre in una frattura di femore, vertebra o polso, specie dopo i 65 anni.

Numeri preoccupanti se si pensa che le fratture da fragilità hanno rilevanti conseguenze sia in termini di mortalità che di disabilità motoria, con conseguenti elevati costi socio-sanitari.

In particolare, la mortalità da frattura di femore è del 5% nel periodo immediatamente successivo all'evento, del 15% a 6 mesi e del 20%-25% a un anno. Nel 20% dei casi si incorre nella perdita definitiva della capacità di camminare autonomamente e solo nel 30-40% dei casi i soggetti tornano al grado di autonomia pre-frattura. (7)

Inoltre, dopo una frattura di femore da fragilità, circa il 15% dei soggetti incorrerà in una nuova frattura entro i 5 anni e avrà un rischio di frattura del femore controlaterale raddoppiato rispetto a quello della popolazione non fratturata. (8)

Allargando i dati all'Unione Europea (UE), si può notare come ci sia un grande divario tra il numero di donne trattate rispetto a quelle candidabili al trattamento in base al rischio di frattura: oltre il 57% delle donne ad alto rischio non riceve infatti un trattamento specifico per l'osso; nei pazienti già fratturati, invece, meno del 20% riceve una terapia. (9)

Nel 2010, utilizzando il criterio diagnostico dell'OMS, è stato stimato che 22 milioni di donne e 5.5 milioni di uomini nell'UE soffrissero di osteoporosi, con un numero di nuove fratture intorno a 3.5 milioni, di cui circa 610.000 fratture dell'anca, 520.000 fratture vertebrali, 560.000 fratture dell'avambraccio e 1.800.000 altre fratture (bacino, costola,

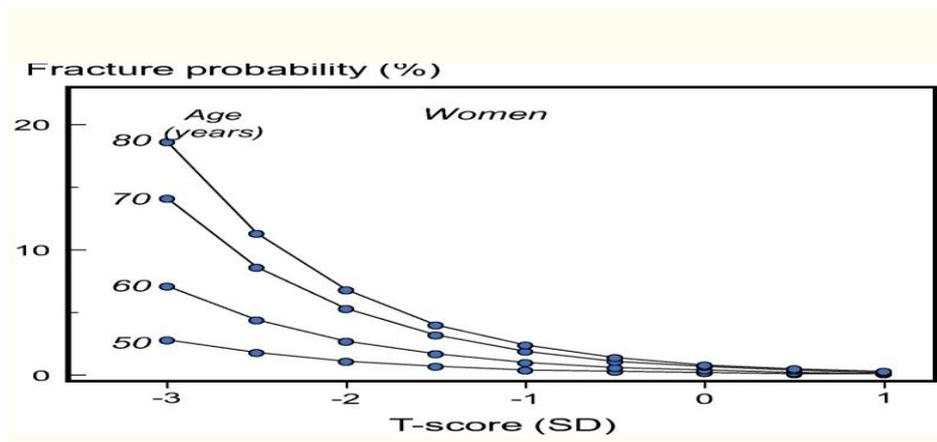
omero, tibia, perone, clavicola, scapola, sterno e altre fratture del femore), numero destinato a raggiungere i 4.5 milioni nel 2025, corrispondente a un aumento del 28%. (10)

In termini economici il carico sanitario totale, misurato in anni di vita aggiustati per la qualità persi (QALY), è stato stimato a 1.180.000 QALY per l'UE (nelle donne persi il doppio dei QALY rispetto agli uomini), numeri minori di quelli dell'osteoartrite, ma maggiori rispetto all'artrite reumatoide e alle malattie neoplastiche in qualsiasi sede, ad eccezione dei tumori polmonari. Nello specifico, assegnando a un QALY il valore di 2 x PIL, il valore totale dei QALY persi nel 2010 è stato stimato in 61.4 miliardi di euro. (11)

Il costo dell'osteoporosi nel 2010 è stato stimato a 37 miliardi di euro, di cui il 66% legato al trattamento delle fratture incidenti, il 29% alla cura e alla gestione nel lungo termine dei pazienti fratturati e il 5% alla prevenzione farmacologica; escludendo il costo della prevenzione farmacologica, le fratture dell'anca costituiscono il 54% dei costi, le "fratture di altre sedi" il 40% e quelle vertebrali e dell'avambraccio rispettivamente il 5 e l'1%. (10)

## 1.2 Fattori di rischio e fisiopatologia

Negli anni sono stati identificati diversi fattori di rischio per lo sviluppo dell'osteoporosi e delle fratture ad essa correlate: tra questi gioca un ruolo rilevante l'età avanzata, in quanto è stato dimostrato che, per qualsiasi valore di BMD, il rischio di fratture è molto più alto negli anziani che nei giovani (12); contestualmente, con un valore di BMD compatibile per osteoporosi (T-score < 0 = a -2.5 SD), la probabilità a 10 anni di frattura dell'anca varia notevolmente con l'età (Fig. 2). (13)



Tra i fattori di rischio non modificabili troviamo inoltre il sesso, l'etnia (caucasici ed asiatici) e i fattori demografici (per esempio paesi nordici), la familiarità per fratture da fragilità e la presenza di pregresse fratture osteoporotiche; tra quelli modificabili troviamo la perdita di peso e il basso indice di massa corporea, stili di vita inadeguati (fumo, alcool soprattutto se assunte > 3 unità/die, sedentarietà fino all'immobilizzazione prolungata / allettamento), cause di cadute (patologie neuromuscolari, cardiovascolari come aritmie, disturbi dell'equilibrio) e tutte le cause iatrogene e patologiche di osteoporosi secondaria. (14)

Dal punto di vista fisiopatologico, sappiamo che l'osso si trova costantemente all'interno di un processo noto come "rimodellamento", condizione caratterizzata da un riassorbimento osteoclastico della durata di circa 3 settimane a cui fa seguito l'apposizione ossea osteoblastica nell'arco di circa 3 mesi; questo processo, regolato da diversi fattori (PTH, vitamina D, calcitonina, estrogeni, citochine e fattori locali come prostaglandine), svolge un ruolo fondamentale sia dal punto di vista metabolico che dal punto di vista del rinnovamento del tessuto osseo e della riparazione di microdanni della struttura scheletrica.

Il picco di massa ossea viene raggiunto intorno ai 30 anni di età, dopodiché si assiste ad una fase di plateau di circa 10 anni, durante i quali neoformazione e riassorbimento ossei all'incirca si equivalgono. Successivamente inizia la progressiva perdita di massa ossea e, in particolare, ciò che avviene nelle donne in post-menopausa è una progressiva perdita della connettività trabecolare (20-25% nei primi 5 anni, poi circa l'1% per anno) ed una alterazione dell'orientamento trabecolare, legati ad una continua diminuzione della concentrazione estrogenica. (15)

Nel soggetto anziano, quindi, la riduzione dello spessore dell'osso corticale, del numero e delle dimensioni delle trabecole, è responsabile di un aumento della porosità ossea con una minore capacità di resistenza e forza dell'osso ed un conseguente aumento del rischio di fratture da fragilità, ossia lesioni che avvengono spontaneamente o per traumi di

intensità minore rispetto a quella richiesta per recare un danno in un osso sano. (16)

Nelle forme di osteoporosi secondaria si presume che l'aumento del rischio di frattura sia mediato da una riduzione della densità minerale ossea, sebbene esistano eccezioni come l'esposizione ai glucocorticoidi o a terapie ormonali, l'insufficienza renale, l'artrite reumatoide e il diabete mellito di tipo 2, per le quali sono stati identificati fattori di rischio indipendenti dalla BMD, in quanto il meccanismo principale sembra legato ad un'alterazione della qualità, più che della quantità, ossea; questo elemento, peraltro, è responsabile di una sottovalutazione del rischio di frattura utilizzando score come il FRAX Index. (17)

### **1.3 Sintomatologia**

I soggetti con osteoporosi sono sostanzialmente asintomatici fino a che non si verifichi un evento fratturativo. I siti più frequenti per fratture da fragilità sono il femore, il grande trocantere, le vertebre (fratture da compressione), il radio distale, l'omero prossimale e il bacino.

Per quanto riguarda le fratture del femore, tipico è l'atteggiamento dell'arto inferiore accorciato ed extraruotato, con sintomatologia algica associata. Le fratture vertebrali sono caratterizzate da un iniziale dolore acuto, in genere non irradiato, aggravato dal carico ed associato a dolorabilità alla palpazione dei punti spinali, il quale recede nell'arco di circa 7-10 giorni, sebbene talvolta persista per diverse settimane o mesi; se si verificano fratture toraciche multiple, il paziente può andare incontro a cifosi dorsale, accentuazione della lordosi cervicale e ad una sollecitazione anomala dei muscoli e dei legamenti spinali che comporta una lombalgia cronica. In questi casi inoltre si riduce la capacità di espansione polmonare con conseguente riduzione dei volumi e comparsa di dispnea, dolore toracico e addominalgia da compressione. (18)

### **1.4 Diagnosi**

La diagnosi di osteoporosi è basata sulla misurazione della densità minerale ossea (BMD) attraverso la DXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry), descritta in termini di T-score o Z-score: nello specifico il T-score rappresenta la misura di quanto il valore di densità minerale ossea del soggetto esaminato si discosta dal valore di BMD del

riferimento, che è la popolazione sana di 25-30 anni dello stesso sesso; lo Z-score, invece, è la misura di quanto il valore di densità minerale ossea del soggetto esaminato si discosta dal valore di BMD di un altro riferimento, che è la popolazione sana di uguale età e sesso e viene applicato soprattutto nella popolazione giovane (bambini e adolescenti), risultando utile anche nella valutazione dei pazienti affetti da osteoporosi secondaria.

Si parla di osteoporosi quando il valore di T-score, a livello del collo del femore (sede di riferimento principale) e/o vertebrale, è minore o uguale a -2.5 deviazioni standard (SD), di osteopenia tra -1 e -2.5 SD. (19)

Tuttavia, come abbiamo visto precedentemente, alcune condizioni patologiche si associano ad un'alterazione qualitativa più che quantitativa dell'osso, per cui con l'utilizzo della sola DXA questi quadri di osteoporosi possono rimanere misconosciuti.

Per questo motivo, l'iter diagnostico deve comprendere:

- 1) Anamnesi ed esame obiettivo: per identificare fattori di rischio (utile a tal proposito l'uso di score di predizione del rischio fratturativo come il FRAX Index e il DeFRA score). (20)
- 2) Indagini di laboratorio:
  - Esami sierologici di primo livello: emocromo, VES, calcemia, fosforemia, proteine totali + elettroforesi, fosfatasi alcalina totale, creatininemia, calciuria delle 24 ore. (6)
  - Esami sierologici di secondo livello: calcio ionizzato, TSH, PTH, 25-OH-Vitamina D, cortisolemia dopo test di soppressione con desametasone, testosterone libero, immunofissazione su siero e urine, Ab anti-transglutaminasi, turnover osseo come CTx e BALP, esami specifici per patologie associate (ad esempio triptasi, ferritina, percentuale di saturazione della transferrina, prolattina). (21)
- 3) Indagini strumentali:
  - DXA: da sempre considerata il gold-standard, raccomandata per donne > 65 anni, donne tra menopausa e 65 anni con fattori di rischio (per es. familiarità per osteoporosi, utilizzo di farmaci osteopenizzanti, fumo di tabacco, ridotto BMI), pazienti di

qualsiasi sesso con fratture da fragilità in anamnesi, pazienti con riscontro di ridotta BMD o riscontro incidentale di fratture vertebrali da fragilità a studi di imaging, pazienti ad alto rischio di osteoporosi secondaria. (18)

- Radiofrequency echographic multispectrometry (R.E.M.S.): introdotta nelle Linee Guida di recente, è una tecnica ecografica innovativa (per cui non utilizza radiazioni ionizzanti) in grado di analizzare l'osso sia quantitativamente che qualitativamente, attraverso la valutazione dell'attenuazione ossea degli ultrasuoni confrontata con specifiche curve di riferimento. Anche con questa metodica sono stati sviluppati algoritmi tramite i quali calcolare T-score e Z-score, i quali hanno dimostrato un'accuratezza comparabile a quella della DXA, con precisione e ripetibilità ancora maggiori, permettendo così il monitoraggio dell'efficacia terapeutica nel breve termine (12 mesi vs i 18-24 della DXA).

Rappresenta uno strumento affidabile nella diagnosi precoce e nel monitoraggio nel breve e nel lungo termine, per cui potrebbe in futuro rappresentare il nuovo gold-standard diagnostico. (22)

4) Altre indagini strumentali disponibili:

- QUS (Quantitative Ultrasound): valuta l'aspetto qualitativo dell'osso, può essere usata su vari siti (in particolare calcagno e radio) e ha rappresentato in passato e prima dell'avvento della REMS un'utile alternativa, usata insieme a parametri di valutazione del rischio fratturativo, qualora la DXA non fosse disponibile o fosse controindicata. (23)

- TBS (Trabecular Bone Score): parametro ricavabile dalla DXA che valuta l'aspetto qualitativo dell'osso, normale se  $\geq 1.35$ , parzialmente alterato se tra 1.2-1.35, alterato se  $< 1.2$ ; è indicato, in associazione alla misurazione della BMD e all'utilizzo del FRAX Index, nei maschi  $> 70$  anni e nelle donne  $> 65$  anni (prima se sono presenti fattori di rischio), soprattutto come valutazione basale mentre non è ancora stato validato come indagine di monitoraggio dell'efficacia delle terapie. (24)

- RX standard: mostra una riduzione della radiodensità ossea quando la perdita di BMD è  $> 30\%$ ; utile per l'identificazione di fratture da fragilità. (18); imaging di II livello (RM e TC).
- Morfometria vertebrale (MXA): si può ottenere tramite sia DXA che RX standard, misura le altezze dei singoli corpi vertebrali identificando nuove fratture qualora tali altezze risultino ridotte di almeno il 20%. (25)
- Microindentation: metodica in vivo che prevede l'inserimento di un ago nell'osso corticale a livello del piatto tibiale, misurando il traumatismo osseo prodotto e quindi valutando l'aspetto qualitativo dello scheletro; potrebbe essere molto utile nelle forme di osteoporosi secondaria in cui l'alto rischio fratturativo non è identificato da un'alterazione della BMD, tuttavia è poco diffusa in Italia. (26)
- Lunghezza dell'asse femorale (HAL): misura, ottenibile da scansioni DXA, della distanza tra la base del grande trocantere e il bordo pelvico interno, poco diffusa perché richiede operatori esperti. (27)

## CAPITOLO II

### SARCOPENIA

#### 2. Introduzione, definizione e classificazione della sarcopenia

La sarcopenia è una patologia del muscolo caratterizzata dalla perdita di forza, tono e massa muscolare al di sotto delle 2 deviazioni standard (DS) rispetto alla media delle persone sane ed associata ad una maggiore probabilità di eventi avversi, tra cui cadute, fratture, disabilità fisica e mortalità. (3)

Nel 2010 il gruppo di lavoro europeo sulla sarcopenia negli anziani (EWGSOP) ha pubblicato una prima definizione della patologia, successivamente revisionata nel 2018, che ha permesso al mondo di venire a conoscenza di questa condizione e che ha portato negli anni successivi a numerosi studi a riguardo. Ad oggi sono stati sviluppati infatti diversi criteri diagnostici e diverse definizioni della stessa e così possiamo parlare anche, per esempio, di "Sarcopenia a mobilità ridotta" quando una persona con riduzione della massa muscolare (massa appendicolare magra corretta per l'altezza al quadrato di 2 o più DS al di sotto della media delle persone sane tra i 20 ei 30 anni dello stesso gruppo etnico) presenta una velocità di deambulazione  $< 0,8$  m/s o percorre meno di 400 m durante una camminata di 6 minuti, in cui tale limitazione non sia legata a malattie specifiche altrimenti definite del muscolo, malattie vascolari periferiche, del SNC o del SNP. (28)

La sarcopenia ha assunto un ruolo così rilevante nel tempo che nel 2016 è stata ufficialmente inserita tra le patologie muscolari dell'ICD-10-CM; si distinguono una forma primitiva, età-relata, in cui non è identificabile alcuna causa al di là dell'invecchiamento, e una forma secondaria, correlata ad attività motoria, nutrizione o malattia, in cui la causa principale è imputabile a condizioni quali l'immobilizzazione prolungata e lo stile di vita sedentario, la malnutrizione e/o patologie croniche responsabili di stress ossidativo e basso grado di infiammazione cronica (es., artrite reumatoide, talassemia major, HIV) (29). Può essere inoltre classificata in forma acuta, se della durata di meno di 6 mesi, o cronica, se persiste per un tempo maggiore di 6 mesi (3).

## **2.1 Epidemiologia**

La sarcopenia è una condizione clinica molto frequente nella popolazione anziana, con una prevalenza variabile a seconda dei criteri diagnostici utilizzati (circa 10-25% sopra i 60 anni), ma comunque maggiore nei maschi, specie se istituzionalizzati e con ridotto BMI. (30)

È peraltro caratterizzata da importanti conseguenze sia in termini clinici che di costi, diretti e indiretti. E' stato recentemente dimostrato infatti che una diminuzione della forza muscolare è associata ad un aumentato rischio di istituzionalizzazione, morbilità, fratture e decadimento cognitivo, così come sono stati riscontrati legami con lo sviluppo di sindrome metabolica, alterazione della tolleranza al glucosio ed elevata mortalità (1.5 volte maggiore rispetto a soggetti con forza muscolare discretamente conservata); inoltre la diminuzione della massa muscolare è associata ad un maggiore rischio di disabilità, mentre la ridotta performance muscolare ha un ruolo maggiormente predittivo in termini di mortalità (gli uomini di età compresa tra 75 e 84 anni hanno una sopravvivenza mediana complessiva a 5 anni del 74%, percentuale che si abbassa al 60% in quelli con velocità del passo inferiore a 0.4 m/s ed aumenta al 93% in quelli con velocità del passo superiore o uguale a 1.4 m/s). (31)

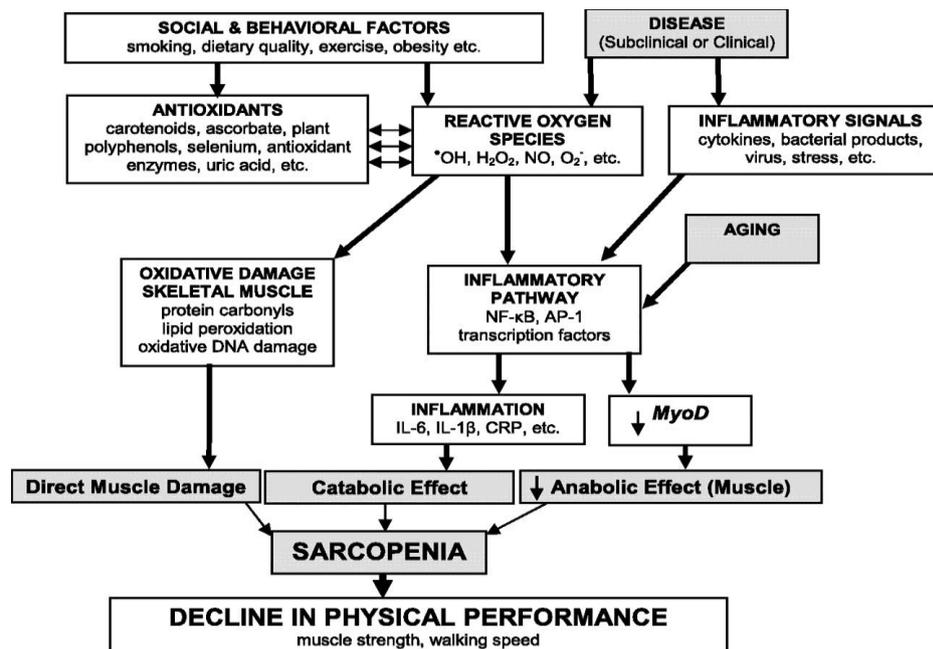
Per quanto concerne l'aspetto economico, invece, i dati degli Stati Uniti dimostrano che i costi per la sarcopenia nell'anno 2000 sono stati di circa 18.5 miliardi di dollari, pari a circa l'1.5% della spesa totale in ambito sanitario per quell'anno; è stato stimato inoltre che ridurre la prevalenza della sarcopenia del 10% potrebbe comportare un risparmio di 1.1 miliardi di dollari all'anno. (32)

## **2.2 Fattori di rischio e fisiopatologia**

La massa e la forza muscolare aumentano con la crescita fino alla prima età adulta, raggiungendo il picco intorno ai 40 anni, si mantengono quindi nella "mezza età" per poi diminuire con l'invecchiamento: dopo i 50 anni, infatti, a livello degli arti inferiori si verifica una perdita di massa muscolare pari all'1-2% all'anno e di forza pari all'1.5-5% all'anno.

Questo avviene perché il trofismo muscolare è normalmente garantito dall'equilibrio tra stimoli anabolici (insulina, IGFs, esercizio fisico, aminoacidi, testosterone, adrenalina, GH) e catabolici (cortisolo, catecolamine, glucagone, citochine, esercizio intenso), ma con l'avanzare dell'età, specie se sono presenti concomitanti fattori di rischio, lo stato catabolico tende a prevalere. (3)

Tra i fattori che contribuiscono allo sviluppo della sarcopenia, fondamentale è il ruolo giocato dalla "immunoendocrinosenescenza", condizione caratterizzata da una riduzione dei livelli degli ormoni sessuali, dell'ormone della crescita e di IGF-1, da un'aumentata produzione di citochine pro-infiammatorie come IL-1, IL-6 e TNF-alfa e da un'alterazione dello stato ossido-riduttivo cellulare: questi elementi, associati a particolari fattori di rischio come cambiamenti neuromuscolari età-relati, specifiche patologie, inattività fisica, malnutrizione e alcuni farmaci (ad esempio statine, sulfaniluree e glinidi), comportano un danno muscolare primitivo associato ad una riduzione della capacità riparativa neuromuscolare. Il muscolo va infatti incontro ad una progressiva perdita di fibre rapide (sostituite da fibre lente ad opera dei neuroni motori adiacenti) e ad una riduzione del diametro delle fibre muscolari: questo meccanismo è responsabile, dal punto di vista clinico, di una riduzione della forza muscolare, della coordinazione dei movimenti e della velocità del cammino (Fig. 3) (33).



### 2.3 Sintomatologia

Dal punto di vista clinico, la sarcopenia non si manifesta esclusivamente con una perdita di forza muscolare, ma anche con una serie di eventi più o meno gravi, in quanto è responsabile di:

- Instabilità posturale con aumentato rischio di cadute e di conseguenti fratture, determinate anche dal peggioramento associato del trofismo osseo e dalla minore protezione ossea da parte del muscolo durante l'evento (34);
- Alterazione della termoregolazione, caratterizzata dalla necessità di un aumento della gittata cardiaca per mantenere la perfusione cutanea e muscolare in ambienti caldi e da una maggiore dipendenza dalla vasocostrizione periferica per ridurre le perdite di calore in ambienti freddi (35);
- Modificazione dell'omeostasi glucidica e minore produzione energetica basale, con accumulo di grasso intramuscolare, aumento dell'insulino-resistenza e maggiore rischio di incorrere in obesità sarcopenica e sindrome metabolica. (36)

Le conseguenze di questi eventi sono l'aumento di mortalità e di incidenza di infezioni, disabilità e istituzionalizzazione in un contesto generali di fragilità. (3)

### 2.4 Diagnosi

La prima definizione di sarcopenia elaborata dall'*European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) prevedeva la presenza di tre criteri:

- Ridotta massa muscolare (valutata con DXA o con BIA)
- Ridotta forza muscolare (tramite la prova *handgrip strenght*)
- Ridotta performance muscolare (al test di velocità del cammino o al SPPB)

Si parlava di “pre-sarcopenia” se veniva soddisfatto solo il primo criterio, “sarcopenia” se presenti il primo criterio ed uno dei due successivi, “sarcopenia grave” se presenti tutti e tre contemporaneamente (37).

Tuttavia, negli anni successivi, ci si rese conto che fosse la funzione muscolare, più che la massa, ad avere maggiore rilevanza dal punto di

vista sia clinico che prognostico e così, nel 2018, la EWGSOP decise di revisionare i criteri diagnostici.

Si può quindi parlare oggi di “probabile sarcopenia” in caso di ridotta forza muscolare (valutata con l’*handgrip strenght* o con *chair stand test*), “sarcopenia” se il paziente presenta, oltre ad una riduzione della forza, anche una riduzione della quantità o qualità della massa muscolare (valutate con DXA o BIA) e, infine, di “sarcopenia grave” se ai due criteri precedenti si associa l’alterazione della performance fisica (misurata con TUG, SPPB o test di velocità del cammino).

Nella pratica clinica la flow-chart prevede la somministrazione di un test di screening per l’identificazione dei pazienti a rischio (SARC-F: elevato rischio di sarcopenia per punteggio superiore a 4); in tali soggetti si deve procedere alla misurazione della forza muscolare tramite i due test sopra citati e, una volta certificato lo status di “probabile sarcopenia”, effettuare la valutazione della quantità e qualità della massa muscolare.

Per questo passaggio, oltre alla DXA e alla BIA, come indagini di secondo livello possono essere utilizzate anche l’ecografia muscolare (basso costo e possibilità di misurare gruppi muscolari specifici, ma con il limite di non poter valutare la massa dell’intero organismo e della necessità di operatori specializzati), la RM e la TC (ottime metodiche anche per la valutazione della qualità muscolare, ma con costi elevati e con significativo *time-consuming*).

Stabilita la diagnosi di “sarcopenia” si dovrà quindi valutare la gravità della patologia tramite il Time Up and Go (alzarsi da una sedia di circa 40 cm di altezza e dotata di braccioli, percorrere tre metri, girarsi, tornare alla sedia e sedersi; valore di normalità < 10 secondi, borderline tra 10 e 20, alterato se > 20 secondi) o la Short Physical Performance Battery (unisce il test della sedia a quello della marcia e alla valutazione dell’equilibrio, il punteggio risulta alterato se < o = a 8). (3)

Esistono inoltre i criteri diagnostici proposti dalla FNIH (Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium) nel Sarcopenia Project che, dopo una vasta analisi su 26000 pazienti, ha fornito i valori cut-off sesso-specifici di massa e forza muscolare necessari per predire future disabilità, in particolare:

- *Handgrip strenght* < 26 kg negli uomini e < 16 nella donna (< 1 e < 0.56 rispettivamente se il parametro viene corretto per BMI) per quanto riguarda la forza muscolare.
- *Appendicular lean mass* < 19.75 kg negli uomini e < 15.02 nelle donne (< 0.789 e < 0.512 rispettivamente se corretto per BMI) per quanto riguarda la massa muscolare. (38)

## 2.5 Prognosi

La sarcopenia si associa a diverse condizioni patologiche che aumentano sensibilmente la morbilità e la mortalità del soggetto affetto. In molti pazienti anziani si può infatti evidenziare, per esempio, un quadro di obesità sarcopenica, caratterizzata da un aumento notevole della massa grassa a scapito di quella magra, così come è frequente l'associazione tra sarcopenia e fragilità, basti pensare al fatto che nel fenotipo fisico di fragilità secondo Fried sono inclusi la ridotta forza di prensione, la ridotta velocità di cammino e la perdita peso, quest'ultima fattore eziologico importante nello sviluppo della sarcopenia.

Altre associazioni ormai note sono con la malnutrizione, intesa sia come aumento del fabbisogno che come carenza di uno o più nutrienti, e con l'aumento del rischio di fratture, anche per la minore protezione garantita dal muscolo all'osso nel contesto di un trauma. (3)

## CAPITOLO III

### OSTEOSARCOPENIA

#### **3.     Trattamento dell'osteoporosi nel paziente sarcopenico**

L'osteosarcopenia è una condizione clinica patologica caratterizzata dall'associazione di perdita di forza e massa muscolare e ossea che aumenta sensibilmente il rischio di eventi avversi come le cadute e le fratture da fragilità (39).

Parlando delle due entità cliniche separatamente, le evidenze mostrano che, per quanto concerne la sarcopenia, la terapia si deve basare sull'integrazione di vitamina D (qualora carente), sulla dieta, in particolare basata su restrizione calorica e rimodulazione dell'apporto proteico (1-1.2 g/kg al giorno, 0.6-0.8 g/kg se filtrato glomerulare < 30 ml/min) e, in seconda battuta, sull'esercizio fisico (ponderato sulle caratteristiche del paziente, possono comunque essere sufficienti allenamenti di resistenza di entità lieve-moderata per 2-3 volte a settimana); risultano attualmente in studio farmaci che fanno parte degli inibitori di signaling, come gli anticorpi anti-miostatina/activina, mentre ad uso off-label i SARMs (modulatori dei recettori androgenici). (40)

Nel contesto dell'osteoporosi, il trattamento si basa su quattro tipologie di intervento:

- Correzione dei deficit, in particolare di calcio e vitamina D; meno usati la TOS e i SERMs
- Inibitori del riassorbimento osseo (bifosfonati che riducono il turnover osseo diminuendo l'attività sia osteoclastica che osteoblastica; Denosumab, inibitore del RANKL, il più potente anti-riassorbitivo, ma di seconda linea ad eccezione di casi quali terapia con inibitori ormonali e insufficienza renale; calcitonina tolta dalle linee guida nel 2020)
- Anabolici (Teriparatide), aumentano la BMD tramite la stimolazione dell'attività osteoblastica, effetto perso dopo il cosiddetto "periodo finestra" di 1-2 anni per la stimolazione riflessa dell'attività osteoclastica. (41)
- Recentemente è stata approvata un'ulteriore linea di trattamento, destinata a divenire la strategia principale per fronteggiare

l'osteoporosi: si tratta del Romosozumab, inibitore della sclerostina, in grado di “disaccoppiare” osteoblasti ed osteoclasti (a favore dei primi), aumentando l'apposizione di tessuto osseo neoformato senza incappare nella cosiddetta finestra terapeutica (42) e mostrando un potenziale persino maggiore del Denosumab. (43)

Parlando invece della osteosarcopenia, sappiamo che le terapie utilizzate per l'osteoporosi non hanno dimostrato la stessa efficacia nel trattamento della sarcopenia; tuttavia, il Denosumab, agendo come inibitore del RANKL, espresso anche a livello del muscolo scheletrico, è in grado di migliorare la forza e la sensibilità muscolare all'insulina, con un conseguente aumento della massa magra appendicolare e della forza di prensione (44). Inoltre, in un'analisi post-hoc dello studio FREEDOM, la terapia con Denosumab ha dimostrato di ridurre il rischio di caduta nel confronto con il placebo (45).

Per questo motivo è stato recentemente svolto uno studio di confronto tra bifosfonati (in particolare alendronato) e denosumab in una coorte di pazienti fratturati di femore con osteosarcopenia: i risultati hanno evidenziato, ad un anno dall'evento fratturativo, un miglioramento della quantità e della qualità ossea maggiore ma non statisticamente significativo per il bifosfonato, mentre a livello muscolare è l'inibitore di RANKL ad aver avuto il trend di miglioramento più importante, a testimonianza di come questo farmaco possa essere utilizzato efficacemente nel paziente affetto da osteosarcopenia. (39)

Al trattamento farmacologico è comunque necessario associare quello non farmacologico, basato su esercizio fisico sia aerobico che di resistenza almeno 2-3 volte a settimana (46) e adeguata nutrizione: quest'ultima deve comprendere un introito di proteine di 1.2– 1,5 g/kg/giorno (0.8-1 g/kg in caso di insufficienza renale), vitamina D (800– 1.000 UI/giorno) e calcio (1.300 mg/giorno).

Questi pazienti necessitano di un follow-up piuttosto rigoroso con almeno 2 visite l'anno che vadano a rivalutare in maniera sistematica e standardizzata il rischio di cadute e di fratture, l'impatto sulla qualità della vita e la risposta al trattamento. (47)

## CAPITOLO IV

### **Studio randomizzato e controllato per valutare l'effetto del Denosumab su parametri di performance muscolare**

#### **4. Razionale dello studio**

Questo è uno studio randomizzato testa a testa in singolo cieco che ha lo scopo di andare a confrontare i farmaci Zoledronato e Denosumab in pazienti di sesso femminile over 65 con storia recente di frattura da fragilità e di cadute.

L'outcome primario è valutare l'efficacia dei due farmaci su forza e performance muscolare; l'obiettivo secondario quello di confrontare gli effetti farmacologici sulla BMD dei pazienti.

#### **4.1 Materiali e metodi**

Sono state arruolate 13 donne afferite, nel periodo compreso tra Maggio 2022 e Novembre 2023, presso la SSD Malattie del Metabolismo Osseo e Prevenzione delle Fratture nell'Anziano (Dipartimento delle Specialità Mediche, ASL3), le quali sono state valutate al tempo 0 (basale) e al tempo 1 (dopo 12 mesi).

##### Criteri di inclusione nello studio:

- Donne in post-menopausa (PM) di età superiore a 65 anni
- T-score  $< -3.0 + 1$  fattore di rischio per fratture da fragilità oppure almeno 1 frattura vertebrale/femorale
- Storia clinica di cadute ( $>2$ ) nei 12 mesi precedenti (criterio di accesso all'ambulatorio cadute)
- 25-OHD  $> 20$  ng/ml

##### Criteri di esclusione dallo studio:

- Osteoporosi secondaria
- Parkinson o deterioramento cognitivo accertato
- Insufficienza renale cronica

Alla prima visita sono stati raccolti i dati antropometrici (peso, altezza, BMI), l'anamnesi (fisiologica, patologica remota e prossima, familiarità per fratture, numero di cadute pregresse, numero di farmaci assunti), gli esami ematochimici (in particolare creatinina, ionogramma con calcio e fosforo, vitamina D, paratormone, fosfatasi alcalina ossea, CTX) e il

risultato della valutazione della densità minerale ossea mediante MOC-DXA (eseguita tramite densitometro Hologic) ed è stata eseguita la valutazione del programma cadute.

Quest'ultima comprende una serie di test di valutazione delle autonomie del paziente, del dolore, della paura di cadere, della forza e della performance muscolare, in particolare:

- **Autonomie nelle attività di base e strumentali della vita quotidiana (ADL, IADL):** la scala ADL, proposta per la prima volta da Sidney Katz, comprende 6 items che esplorano la capacità dell'individuo di compiere o meno, in autonomia o con assistenza, le attività basilari della vita quotidiana, ossia igiene personale, vestizione, gestione della continenza e utilizzo dei servizi igienici, deambulazione ed alimentazione. Il punteggio va da 0 (non autosufficiente) a 6 (totalmente autonomo), nello specifico si parla di “non autosufficienza” per punteggi tra 0-2, “parziale autosufficienza” tra 3-4, “completa autosufficienza” tra 5-6. (48)  
La scala IADL comprende 8 items che riguardano attività non basilari per la sopravvivenza, ma che permettono al soggetto di vivere in condizione di autonomia o indipendenza all'interno di una società, ossia usare il telefono, fare la spesa, preparare i pasti, gestire il denaro, utilizzare mezzi di trasporto, assumere la terapia, fare il bucato e le pulizie di casa. Il punteggio va da 0 (completa dipendenza) a 8 (totale autonomia), in particolare si parla di “non autosufficienza” tra 0-3, “parziale autosufficienza” tra 4-6, “totale autosufficienza” tra 7-8. (49)
- **VAS (Visual Analogue Scale):** valuta l'intensità del dolore in modo rapido, semplice e riproducibile; su un foglio di carta è rappresentata una linea orizzontale o verticale di 10 cm, delimitata da due “descrittori verbali” (nessun dolore e massimo dolore), su cui il paziente deve segnare un punto corrispondente alla quantità di dolore provata in quell'istante o nell'arco delle ultime 24 ore. Più il segno è vicino al secondo descrittore verbale, maggiore è l'intensità del dolore provato. (50)

- **Falls Efficacy Scale-International (FES-I):** questa scala, sviluppata nel progetto “*Prevention of Falls Network Europe (ProFaNE)*” dal 2003 al 2006, valuta la paura di cadere o la preoccupazione del paziente a svolgere 16 attività della vita quotidiana (7 nella versione short), dando a ciascuna un punteggio che va da 1 (“nessuna paura”) a 4 (“mi preoccupa molto”); il punteggio totale va quindi da 16 a 64 e i cut-off indicano una preoccupazione bassa tra 16-19, moderata tra 20-27 ed elevata tra 28-64. Le attività esplorate sono: fare le pulizie di casa, vestirsi o spogliarsi, preparare un pasto semplice, lavarsi, andare in un negozio, sedersi o alzarsi da una sedia, salire o scendere le scale, camminare fuori casa, prendere un oggetto posto sopra la testa o a terra, rispondere al telefono in tempo, camminare su una superficie scivolosa, far visita a parenti o amici, camminare in luoghi affollati, camminare su superfici irregolari, camminare in salita o in discesa, uscire per eventi sociali. (51)
- **Test del cammino (walking speed):** test che misura la performance del paziente analizzando la velocità del passo come “tempo in secondi impiegato per compiere 4 metri a passo abituale”, considerando come anormale una velocità inferiore a 0.8 metri al secondo; in particolare vengono dati 0 punti per test non eseguito, 1 punto per tempo impiegato > 8.70 secondi, 2 punti tra 6.21-8.70 secondi, 3 punti tra 4.82-6.20 secondi e 4 punti se eseguito in meno di 4.82 secondi. (52)
- **Chair Standing Test:** valuta la forza muscolare misurando il tempo in secondi che il paziente impiega per alzarsi e sedersi da una sedia per un totale di 5 volte tenendo le braccia incrociate; vengono dati 0 punti se il test non viene eseguito o vengono impiegati più di 60 secondi; 1 punto per tempo > 16.7 secondi; 2 punti tra 13.7 e 16.69 secondi; 3 punti tra 11.2 e 13.69 secondi; 4 punti per < 11.19 secondi. (53)
- **Balance test:** indaga la capacità del paziente di mantenere l’equilibrio a piedi uniti (1 punto se resiste almeno 10 secondi, 0 se non la mantiene), in semi-tandem (1 punto se resiste almeno 10

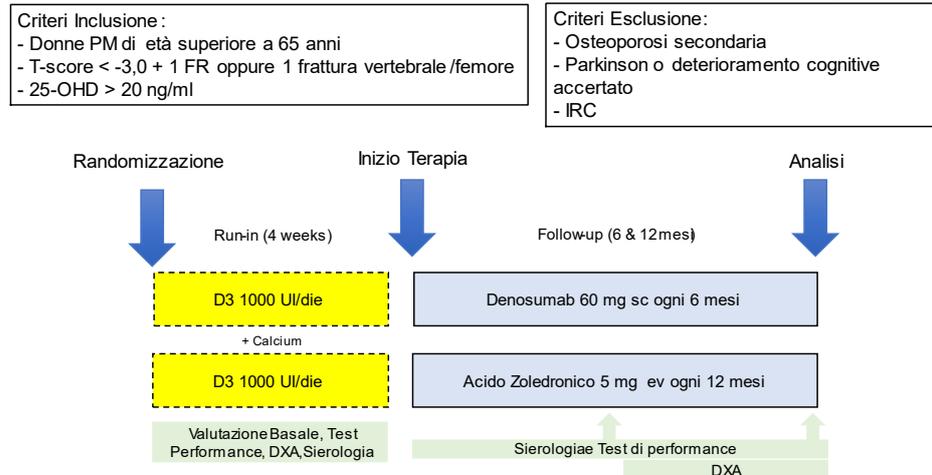
secondi, 0 se non la mantiene) e in tandem (2 punti se resiste almeno 10 secondi, 1 punti tra 3 e 9.99 secondi, 0 punti se < 3 secondi).

- **Short physical performance battery (SPPB):** questo test elaborato nel 1994 da Guralnik raggruppa le tre prove precedenti (walking speed, chair standing test e balance test) sommandone i punteggi totali per valutare la performance muscolare del soggetto, considerano anormale un punteggio < o uguale a 8. (54)
- **Time Up and Go (TUG):** valuta la performance muscolare calcolando il tempo impiegato da un paziente per alzarsi da una sedia di circa 40 cm di altezza e dotata di braccioli, camminare per tre metri, girarsi, tornare alla sedia e sedersi, se possibile senza l'aiuto delle mani; abbiamo considerato normale (1 punto) se impiegati meno di 12 secondi, anormale (0 punti) per tempi superiori. (55)
- **Handgrip strenght:** valuta la forza di presa della mano, misurata in chilogrammi, tramite dinamometro che il paziente impugna in posizione seduta e con il braccio appoggiato al bracciolo della sedia; si chiede al soggetto di tirare la leva con la maggiore forza possibile e si fa ripetere il movimento per tre volte per lato, con periodo di pausa tra un'esecuzione e l'altra. Viene considerata la misurazione più elevata, corretta per BMI e sesso (per esempio secondi i criteri FNIH della sarcopenia si considera patologico un punteggio < 26 kg nell'uomo e 16 nella donna, rispettivamente < 1 e < 0.56 se corretto anche per BMI). (38)

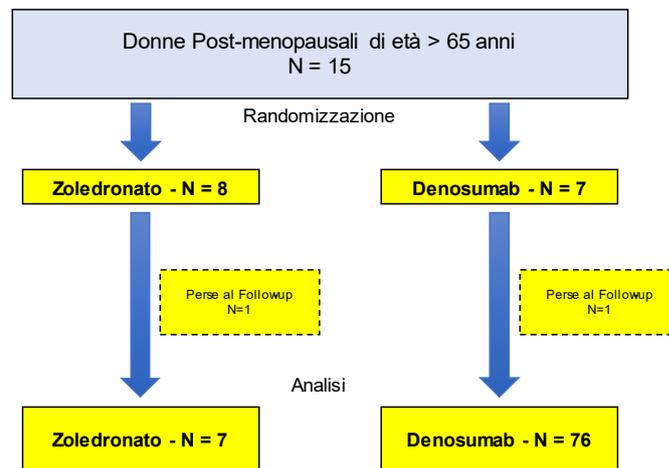
E' stata quindi effettuata la randomizzazione e i pazienti di entrambi i gruppi sono stati avviati (4 settimane prima dell'inizio della terapia) a integrazione con colecalciferolo 1000 U/die + calcio per os, dopodiché hanno iniziato terapia con Zoledronato 5 mg ev 1 volta ogni 12 mesi o Denosumab 60 mg 1 fiala sottocute ogni 6 mesi.

A sei mesi di distanza i pazienti sono stati rivalutati dal punto di vista clinico-laboratoristico con esami ematici e visita medica, mentre la ripetizione dei test di performance fisica e della MOC-DXA sono stati programmati a distanza di 12 mesi dall'inizio del trattamento.

## Disegno dello Studio



## Flow-diagram e disposizione pazienti



Le variabili sono state descritte come media +/- errore standard o come numero e percentuale. È stata calcolata la variazione percentuale ed assoluta delle variabili outcomes considerate. Le caratteristiche dei due gruppi sono state confrontate usando il test di Mann-Whitney per i campioni indipendenti, ANOVA per le variabili continue e il chi-square e il Fisher exact test per le variabili categoriali.

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando SPSS per Mac (ver 20.0).

## 4.2 Risultati

### Statistiche del gruppo al tempo 0:

T0	ZOL	DMAB	
	Media (errore standard)		<i>P</i> value
N° pazienti trattati	7	6	
Età media	77.3 (3.26)	76.06 (3.28)	0.795
Menarca (anni)	13.14 (0.508)	12.67 (0.211)	0.433
Menopausa (anni)	48.29 (1.190)	50 (2.066)	0.471
BMI	22.24 (1.30)	21.08 (1.47)	0.567
N° farmaci	5.71 (1.128)	6.33 (1.626)	0.755
N° patologie croniche	4.71 (0.808)	6 (0.632)	0.248
N° fattori di rischio caduta	2.71 (0.184)	3.07 (0.211)	0.187
Test del cammino	3.62 (0.313)	3.77 (0.271)	0.725
Chair Standing Test	11.54 (0.963)	11.47 (2.40)	0.977
SPPB	9.71 (1.107)	10.67 (0.843)	0.519
TUG	7.49 (0.900)	9.93 (0.432)	0.984
Hand grip	8.86 (1.122)	7.50 (2.742)	0.637
FES-I	17.29 (0.644)	19.17 (0.477)	0.087
T-score LS	-2.91 (0.361)	-3.11 (0.623)	0.776
T-score FN	-2.91 (0.135)	-3.050 (0.250)	0.629
T-score TH	-2.21 (0.253)	-2.83 (0.240)	0.108

Tab. 1. Caratteristiche della popolazione nello studio

I due gruppi sono risultati sovrapponibili rispetto alle principali caratteristiche basali considerate.

Il confronto tra variabili categoriche non ha mostrato differenze statisticamente significative tra le variabili dicotomiche analizzate, come mostrato nella seguente tabella:

Caratteristiche	Totale, n=13	ZOL, n=7	DMAB, n=6	<i>p</i> value
Familiarità fratture				>0.999
SI, n (%)	5 (38.46)	3 (42.86)	2 (33.33)	
NO, n (%)	8 (61.54)	4 (57.14)	4 (66.67)	
Fumo				>0.999
SI, n (%)	2 (15.38)	1 (14.28)	1 (16.66)	
NO, n (%)	11 (84.62)	6 (85.72)	5 (83.34)	
Cadute pregresse				0.592
SI, n (%)	5 (38.46)	2 (28.57)	3 (50.00)	
NO, n (%)	8 (61.54)	5 (71.43)	3 (50.00)	
Osteoporosi				>0.999
SI, n (%)	12 (92.30)	6 (85.72)	6 (100)	
NO, n (%)	1 (7.70)	1 (14.28)	0	
Fratture MOF				0.286
SI, n (%)	6 (46.15)	2 (28.57)	4 (66.67)	
NO, n (%)	7 (53.85)	5 (71.43)	2 (33.33)	
Femore/vertebre				0.462
SI, n (%)	2 (15.38)	2 (28.57)	0	
NO, n (%)	11 (84.62)	5 (71.43)	6 (100)	

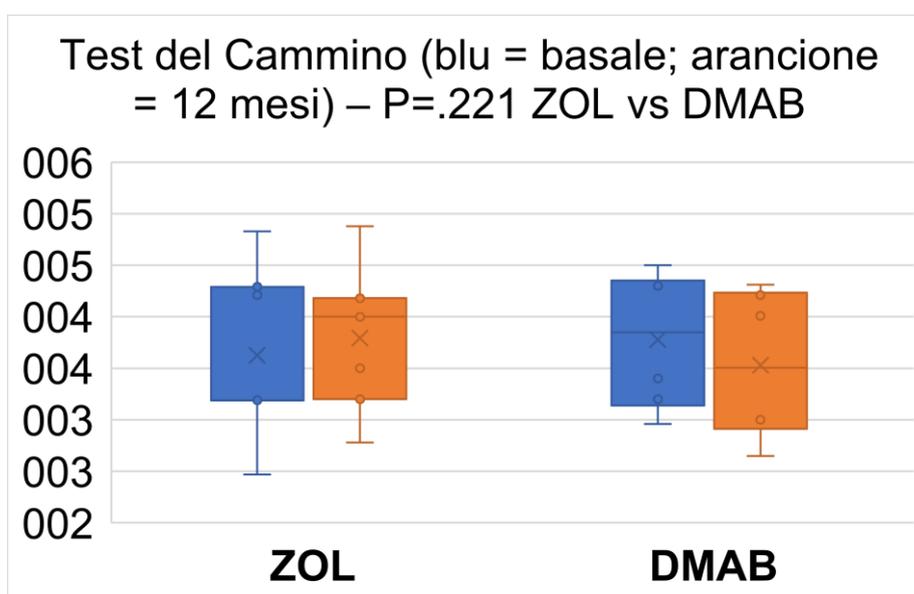
Tab. 2. Confronto tra variabili categoriche dei due gruppi di studio

Siamo andati quindi a calcolare la variazione percentuale media degli endpoints principali dopo 6 (CTX) o 12 mesi di terapia con ZOL o DMAB:

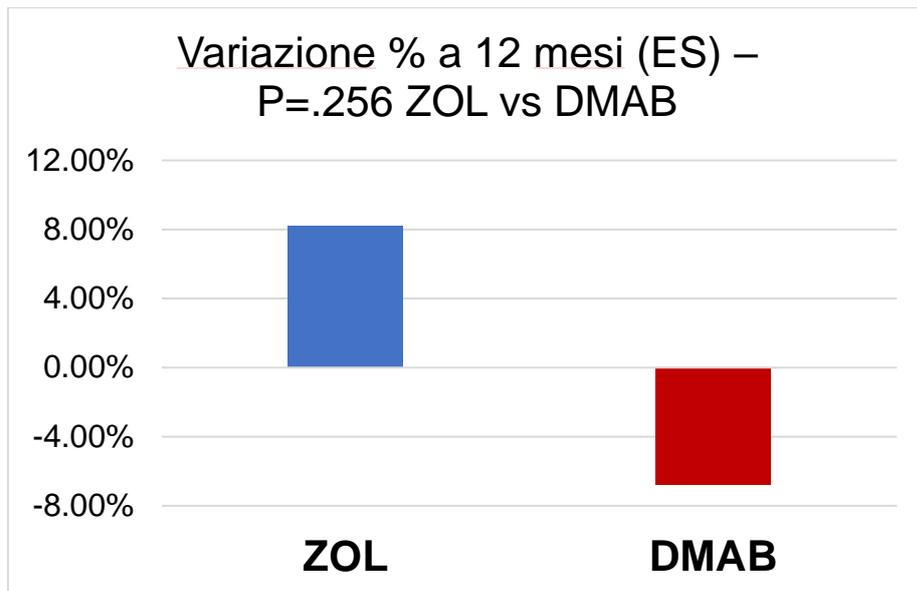
Variabile Endpoint	ZOL	DMAB	P
	% Media (errore standard)		
Test Cammino	8,1% (10,4)	-6,8% (2,8)	.256
Chair Standing	0,1% (11,2)	-1,7% (19,1)	.992
<b>TUG</b>	<b>11,3% (7,9)</b>	<b>-17,8% (6,5)</b>	<b>.018</b>
<b>Hand Grip</b>	<b>0,1% (3,9)</b>	<b>57% (21,5)</b>	<b>.016</b>
IADL	-2,0% (2,0)	0,0% (0,0)	.356
FES-I	-2,1% (3,1)	-2,6% (1,1)	.895
BMD-LS	5,7% (2,9)	8,6% (3,7)	.554
BMD-FN	2,7% (0,8)	5,5% (5,9)	.618
BMD-TH	0,1% (2,2)	3,7% (2,4)	.300
<b>Beta-CTX*</b>	<b>-72,4% (5,9)</b>	<b>-87,6 (2,0)</b>	<b>.043</b>

Tab. 3. Confronto efficacia ZOL e DMAB al T1

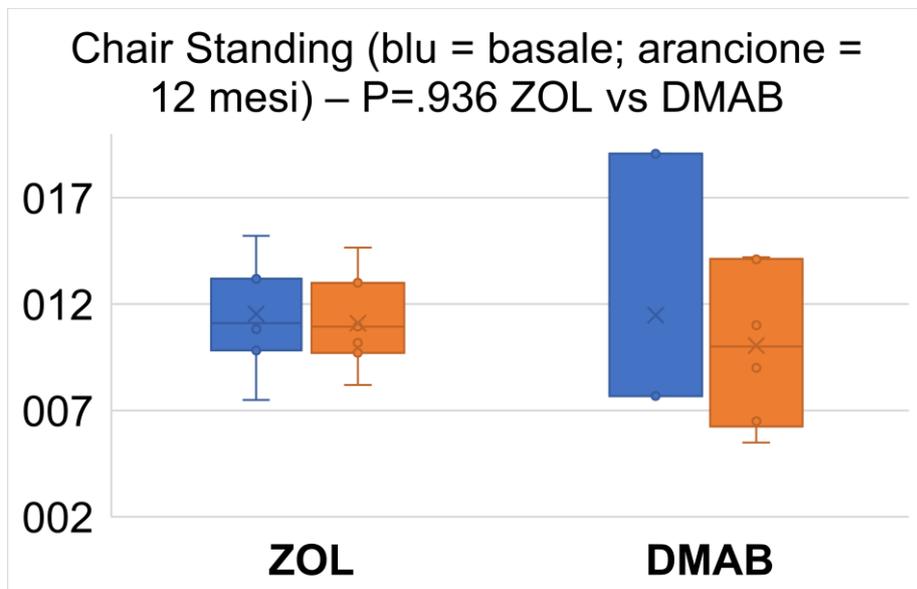
I risultati hanno evidenziato un miglioramento statisticamente significativo a favore del Denosumab nelle performance fisiche (TUG, hand grip) e nella riduzione dei valori laboratoristici del beta-CTX. Anche negli altri parametri il Denosumab si è dimostrato superiore, senza raggiungere tuttavia la significatività statistica.



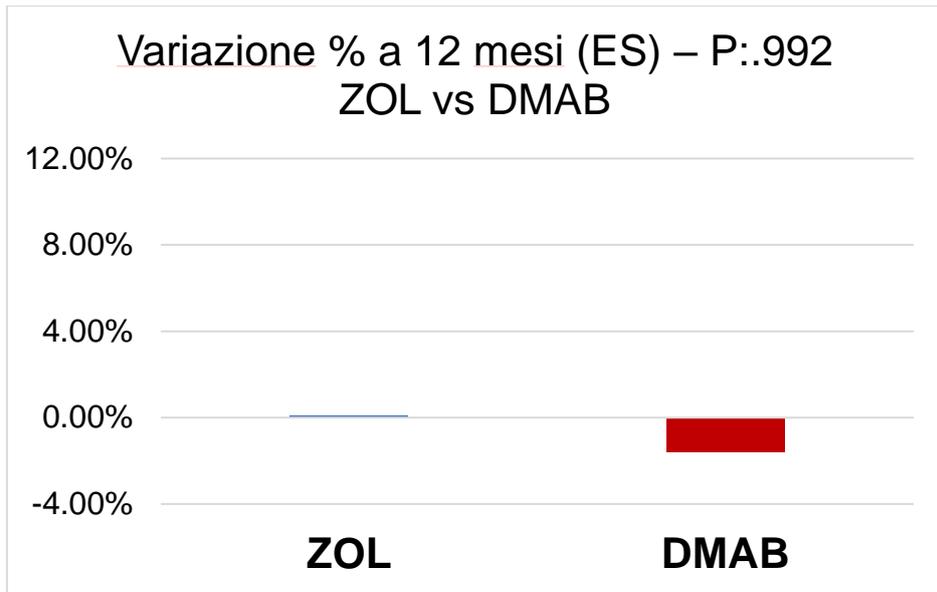
Test del cammino al basale e dopo 12 mesi di terapia con DMAB o ZOL.



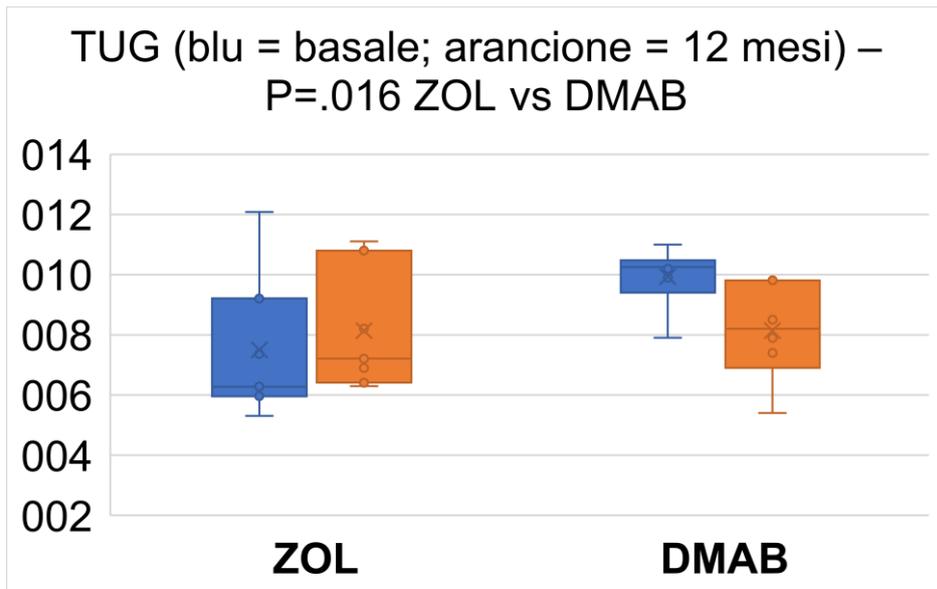
Variazione media % del test del cammino dopo 12 mesi di terapia con DMAB o ZOL



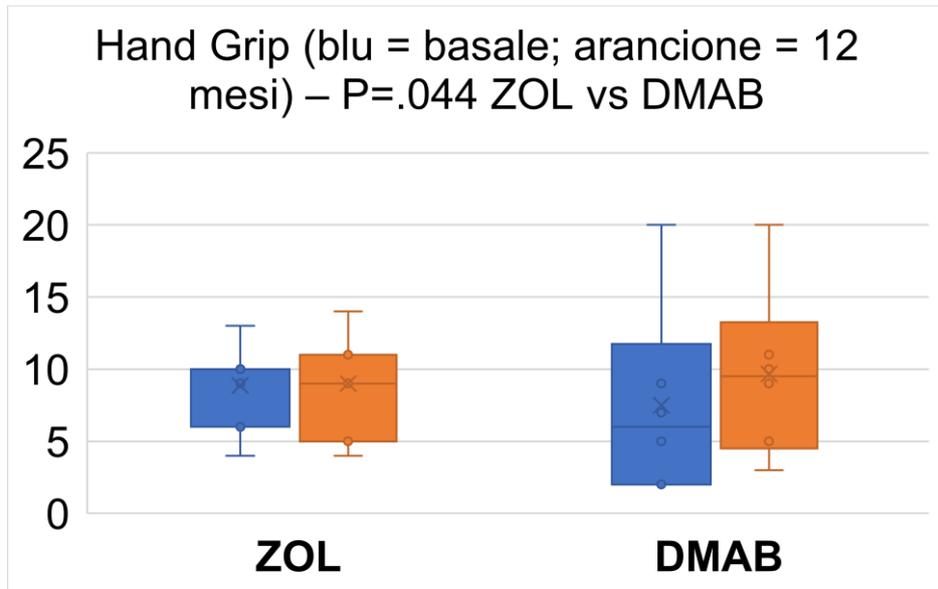
Chair Standing Test al basale e dopo 12 mesi di terapia con DMAB o ZOL



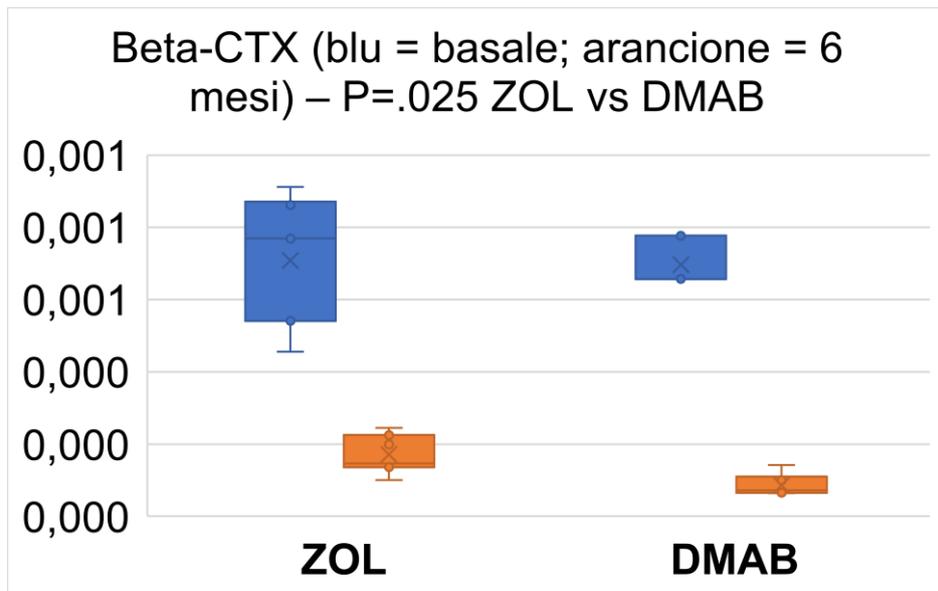
Variazione media % del Chair Standing Test dopo 12 mesi di terapia con DMAB o ZOL



TUG al basale e dopo 12 mesi di terapia con DMAB o ZOL



Hand Grip al basale e dopo 12 mesi di terapia con DMAB o ZOL



CTX al basale e dopo 6 mesi di terapia con DMAB o ZOL

## CAPITOLO V

### Discussione

#### 5. Conclusioni

Sebbene l'osteosarcopenia sia una condizione patologica associata ad un aumentato rischio di fratture da fragilità ed eventi avversi, non ci sono attualmente evidenze su quale sia l'approccio terapeutico migliore e la disponibilità di dati di efficacia dei farmaci anti-osteoporotici sul muscolo scheletrico è scarsa, specie nei pazienti anziani fragili.

Il nostro obiettivo è stato quello di valutare, in una popolazione di donne anziane affette da osteosarcopenia, quale potesse essere la strategia farmacologica migliore tra i bifosfonati, caposaldo da diversi anni del trattamento dell'osteoporosi, e l'inibitore del RANKL: il confronto di efficacia tra Zoledronato e Denosumab ha dimostrato, già a 6-12 mesi, un miglioramento delle performance muscolari e una riduzione dei valori laboratoristici di beta-CTX maggiori nei pazienti inclusi nel secondo gruppo; anche negli altri parametri valutati il Denosumab si è dimostrato superiore, seppur non raggiungendo la significatività statistica.

Questi risultati sono in linea con i dati di letteratura disponibili: infatti in un precedente studio del 2021, pubblicato dal gruppo di Miedany, il Denosumab aveva dimostrato di migliorare la BMD, la massa, la forza e la performance muscolari in misura maggiore rispetto ad Alendronato e Zoledronato in paziente affetti da osteoporosi senile / post-menopausale e sarcopenia. (56)

I punti di forza dello studio sono la valutazione longitudinale dei parametri osteometabolici e di sarcopenia in pazienti anziane con osteoporosi e il fatto che il progetto risulti tuttora in corso, con la possibilità di poter definire le traiettorie di efficacia dei due farmaci a lungo termine.

I principali limiti dello studio sono invece l'esiguità del campione analizzato, l'attuale ristretto tempo di osservazione che non permette di avere dati sul medio-lungo termine, la natura monocentrica che può causare bias di selezione e la possibile presenza di approcci non farmacologici nelle popolazioni analizzate che rendano i dati ottenuti meno attendibili.

Per questi motivi, nonostante i risultati preliminari mostrino una maggiore efficacia a breve termine dell'inibitore del RANKL nella popolazione analizzata, non possiamo al momento affermare con certezza quale sia la migliore strategia terapeutica nel trattamento dell'osteosarcopenia a lungo termine e sono necessari ulteriori studi per confermare i dati ottenuti e per dimostrarne l'applicabilità in una popolazione più ampia.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Aspray, T.J., & Hill, T.R. *Osteoporosis and the Ageing Skeleton*, Chapter of Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part II Clinical Science. 2019; 91:453-476. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2\_16. PMID: 30888662.
- (2) Dontas, I.A., & Yiannakopoulos C.K. *Risk factors and prevention of osteoporosis-related fractures*, J Musculoskelet Neuronal Interact. 2007 Jul-Sep;7(3):268-72. PMID: 17947811.
- (3) Cruz-Jentoft A.J. et al. *Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis*, Age and Ageing Oxford Journal. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: Age Ageing. 2019 Jul 1;48(4):601. PMID: 30312372; PMCID: PMC6322506.
- (4) Clynes M.A., et al. *Osteosarcopenia: where osteoporosis and sarcopenia collide*, Rheumatology (Oxford). 2021 Feb 1;60(2):529-537. doi: 10.1093/rheumatology/keaa755. PMID: 33276373.
- (5) Glaser D.L., & Kaplan F.S., *Osteoporosis. Definition and clinical presentation*, Spine (Phila Pa 1976). 1997 Dec 15;22(24 Suppl):12S-16S. doi: 10.1097/00007632-199712151-00003. PMID: 9431639.
- (6) Kanis J.A., et al., European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO), *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*, Osteoporos Int. 2008 Apr;19(4):399-428. doi: 10.1007/s00198-008-0560-z. Epub 2008 Feb 12. Erratum in: Osteoporos Int. 2008 Jul;19(7): 1103-4. PMID: 18266020; PMCID: PMC2613968.
- (7) ISTAT, *Osteoporosi – La salute nelle donne*, Roma 2020
- (8) Kanis J.A., et al., Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. Osteoporos Int. 2019 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5. Epub 2018 Oct 15. Erratum in: Osteoporos Int. 2020 Jan;31(1):209. Erratum in: Osteoporos Int. 2020 Apr;31(4):801. PMID: 30324412; PMCID: PMC7026233.

- (9) Kanis J.A., Svedbom A., Harvey N., & McCloskey E.V. *The osteoporosis treatment gap*, J Bone Miner Res. 2014 Sep;29(9):1926-8. doi: 10.1002/jbmr.2301. PMID: 24956507.
- (10) Hernlund E., et al., *Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA)*. Arch Osteoporos. 2013;8(1):136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24113837; PMCID: PMC3880487.
- (11) Johnell O., Kanis J.A., *An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures*, Osteoporos Int. 2006 Dec;17(12):1726-33. doi: 10.1007/s00198-006-0172-4. Epub 2006 Sep 16. PMID: 16983459.
- (12) Hui S.L., Slemenda C.W., & Johnston C.C. Jr., *Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study*, J Clin Invest. 1988 Jun;81(6):1804-9. doi: 10.1172/JCI113523. PMID: 3384952; PMCID: PMC442628.
- (13) Kanis J.A., et al. *Ten years probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds*, Osteoporos Int. 2001 Dec;12(12):989-95. doi: 10.1007/s001980170006. PMID: 11846333.
- (14) Dontas I.A., Yiannakopoulos C.K.. *Risk factors and prevention of osteoporosis-related fractures*, J Musculoskelet Neuronal Interact. 2007 Jul-Sep;7(3):268-72. PMID: 17947811.
- (15) Akhter M.P., Lappe J.M., Davies K.M., Recker R.R., *Transmenopausal changes in the trabecular bone structure*, Bone. 2007 Jul;41(1):111-6. doi: 10.1016/j.bone.2007.03.019. Epub 2007 Apr 10. PMID: 17499038.
- (16) Armas L.A., Recker R.R., *Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights*, Endocrinol Metab Clin North Am. 2012 Sep;41(3):475-86. doi: 10.1016/j.ecl.2012.04.006. Epub 2012 Jun 9. PMID: 22877425.
- (17) Schwartz A.V., et al.; Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group; Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Research Group, *Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2*

- diabetes.*, JAMA. 2011 Jun 1;305(21):2184-92. doi: 10.1001/jama.2011.715. PMID: 21632482; PMCID: PMC3287389.
- (18) Porter M.D, et al. *MERCK Manual 20<sup>th</sup> edition, Chapter of Musculoskeletal disorders: osteoporosis*, Kenilworth (2020).
- (19) Kanis J.A., et al., *A reference standard for the description of osteoporosis*, Bone 2008 Mar;42(3):467-75. doi: 10.1016/j.bone.2007.11.001. Epub 2007 Nov 17. PMID: 18180210.
- (20) Pedrazzoni M., et al., *Assessment of the 10-year risk of fracture in Italian postmenopausal women using FRAX®: a north Italian multicenter study*, J Endocrinol Invest. 2011 Dec;34(11):e386-91. doi: 10.3275/7862. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21750394.
- (21) Rossini M, et al., *Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis*, Reumatismo. 2016 Jun 23;68(1):1-39. doi: 10.4081/reumatismo.2016.870. PMID: 27339372.
- (22) Di Paola M., et al., *Radiofrequency echographic multispectrometry compared with dual X-ray absorptiometry for osteoporosis diagnosis on lumbar spine and femoral neck*, Osteoporos Int. 2019 Feb;30(2):391-402. doi: 10.1007/s00198-018-4686-3. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30178159.
- (23) Hans D., et al., *Quantitative Ultrasound (QUS) in the Management of Osteoporosis and Assessment of Fracture Risk: An Update*, Adv Exp Med Biol. 2022;1364:7-34. doi: 10.1007/978-3-030-91979-5\_2. PMID: 35508869.
- (24) Harvey N.C., et al., *Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice*, Bone. 2015 Sep;78:216-24. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.016. Epub 2015 May 16. PMID: 25988660; PMCID: PMC4538791.
- (25) Diacinti D., Guglielmi G., *Vertebral morphometry*, Radiol Clin North Am. 2010 May;48(3):561-75. doi: 10.1016/j.rcl.2010.02.018. PMID: 20609892.
- (26) Ovejero Crespo D., *Microindentation: A New Technique for Bone Quality Assessment.*, Adv Ther. 2020 May;37(Suppl 2):47-54. doi: 10.1007/s12325-019-01175-2. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32236866.

- (27) Edmondson C.P., Schwartz E.N., *Non-BMD DXA measurements of the hip*, Bone. 2017 Nov;104:73-83. doi: 10.1016/j.bone.2017.03.050. Epub 2017 May 2. PMID: 28476576.
- (28) Morley J.E., et al., Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders Trialist Workshop. *Sarcopenia with limited mobility: an international consensus*, J Am Med Dir Assoc. 2011 Jul;12(6):403-9. doi: 10.1016/j.jamda.2011.04.014. PMID: 21640657; PMCID: PMC5100674.
- (29) Fielding R.A., et al., *Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia*, J Am Med Dir Assoc. 2011 May;12(4):249-56. doi: 10.1016/j.jamda.2011.01.003. Epub 2011 Mar 4. PMID: 21527165; PMCID: PMC3377163.
- (30) Beaudart C., et al., *Estimation of sarcopenia prevalence using various assessment tools*, Exp Gerontol. 2015 Jan;61:31-7. doi: 10.1016/j.exger.2014.11.014. Epub 2014 Nov 20. PMID: 25449859.
- (31) Dodds R.M., Roberts H.C., Cooper C., Sayer A.A., *The Epidemiology of Sarcopenia*, J Clin Densitom. 2015 Oct-Dec;18(4):461-6. doi: 10.1016/j.jocd.2015.04.012. Epub 2015 Jun 12. PMID: 26073423; PMCID: PMC4629409.
- (32) Janssen I., Shepard D.S., Katzmarzyk P.T., Roubenoff R., *The healthcare costs of sarcopenia in the United States.*, J Am Geriatr Soc. 2004 Jan;52(1):80-5. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52014.x. PMID: 14687319.
- (33) Ershler W.B. *A gripping reality: oxidative stress, inflammation, and the pathway to frailty*. J Appl Physiol. 2007 Jul;103(1):3-5. doi: 10.1152/jappphysiol.00375.2007. Epub 2007 Apr 12. PMID: 17431088.
- (34) Yeung S.S.Y., Reijnierse E.M., Pham V.K., Trappenburg M.C., Lim W.K., Meskers C.G.M., Maier A.B., *Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis*, J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019 Jun;10(3):485-500. doi: 10.1002/jcsm.12411. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30993881; PMCID: PMC6596401.
- (35) Kenney W.L., Buskirk E.R., *Functional consequences of sarcopenia: effects on thermoregulation*, J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1995 Nov;50 Spec No:78-85. doi: 10.1093/gerona/50a.special\_issue.78. PMID: 7493224.

- (36) Nishikawa H., Asai A., Fukunishi S., Nishiguchi S., Higuchi K., *Metabolic Syndrome and Sarcopenia.*, *Nutrients*. 2021 Oct 7;13(10):3519. doi: 10.3390/nu13103519. PMID: 34684520; PMCID: PMC8541622.
- (37) Cruz-Jentoft A.J., et al.; European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People.*, *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034. PMID: 20392703; PMCID: PMC2886201.
- (38) Studenski S.A., et al., *The FNHIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates.* *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 May;69(5):547-58. doi: 10.1093/gerona/glu010. PMID: 24737557; PMCID: PMC3991146.
- (39) Pizzonia M. et al, *Osteosarcopenia in Very Old Age Adults After Hip Fracture: A Real-World Therapeutic Standpoint*, *Frontiers in Medicine*. 2021 PMID: 34095158 PMCID: PMC8172785 DOI: 10.3389/fmed.2021.612506
- (40) Cho M.R., Lee S., Song S.K., *A Review of Sarcopenia Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Future Direction.* *J Korean Med Sci*. 2022 May 9;37(18):e146. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e146. PMID: 35535373; PMCID: PMC9091430.
- (41) Camacho P.M., et al., *American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update.* *Endocr Pract*. 2020 May;26(Suppl 1):1-46. doi: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL. PMID: 32427503.
- (42) Singh S., et al., *A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis.* *Osteoporos Int*. 2022 Jan;33(1):1-12. doi: 10.1007/s00198-021-06095-y. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34432115; PMCID: PMC9003152.
- (43) Kobayakawa T., et al., *Denosumab versus romosozumab for postmenopausal osteoporosis treatment.* *Sci Rep*. 2021 Jun 3;11(1):11801. doi: 10.1038/s41598-021-91248-6. PMID: 34083636; PMCID: PMC8175428.
- (44) Bonnet N., et al., *RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass.* *J Clin Invest*. 2019 May

23;129(8):3214-3223. doi: 10.1172/JCI125915. Erratum in: J Clin Invest. 2020 Jun 1;130(6):3329. Erratum in: J Clin Invest. 2023 Feb 15;133(4): PMID: 31120440; PMCID: PMC6668701.

(45) Chotiyarnwong P., et al., *A Pooled Analysis of Fall Incidence From Placebo-Controlled Trials of Denosumab*. J Bone Miner Res. 2020 Jun;35(6):1014-1021. doi: 10.1002/jbmr.3972. Epub 2020 Apr 2. PMID: 31999376; PMCID: PMC9328365.

(46) Watson SL., et al., *High-Intensity Resistance and Impact Training Improves Bone Mineral Density and Physical Function in Postmenopausal Women With Osteopenia and Osteoporosis: The LIFTMOR Randomized Controlled Trial*. J Bone Miner Res. 2018 Feb;33(2):211-220. doi: 10.1002/jbmr.3284. Epub 2017 Oct 4. Erratum in: J Bone Miner Res. 2019 Mar;34(3):572. PMID: 28975661.

(47) Kirk B., Zanker J., Duque G., *Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment-facts and numbers*. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020 Jun;11(3):609-618. doi: 10.1002/jcsm.12567. Epub 2020 Mar 22. PMID: 32202056; PMCID: PMC7296259.

(48) Katz S., *Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living.*, J Am Geriatr Soc. 1983 Dec;31(12):721-7. doi: 10.1111/j.1532-5415.1983.tb03391.x. PMID: 6418786.

(49) Lawton M.P., Brody E.M., *Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living.*, Gerontologist. 1969 Autumn;9(3):179-86. PMID: 5349366..

(50) Bijur P.E., Silver W., Gallagher E.J., *Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain.*, Acad Emerg Med. 2001 Dec;8(12):1153-7. doi: 10.1111/j.1553-2712.2001.tb01132.x. PMID: 11733293.

(51) Yardley L., Beyer N., Hauer K., Kempen G., Piot-Ziegler C., Todd C., *Development and initial validation of the Falls Efficacy Scale-International (FES-I).*, Age Ageing. 2005 Nov;34(6):614-9. doi: 10.1093/ageing/afi196. PMID: 16267188.

- (52) Mehmet H., Robinson S.R., Yang A.W.H., *Assessment of Gait Speed in Older Adults.*, J Geriatr Phys Ther. 2020 Jan/Mar;43(1):42-52. doi: 10.1519/JPT.000000000000224. PMID: 30720555.
- (53) Pinheiro P.A., et al., *"Chair Stand Test" as Simple Tool for Sarcopenia Screening in Elderly Women.*, J Nutr Health Aging. 2016 Jan;20(1):56-9. doi: 10.1007/s12603-016-0676-3. PMID: 26728934.
- (54) Guralnik J.M., et al., *A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission.*, J Gerontol. 1994 Mar;49(2):M85-94. doi: 10.1093/geronj/49.2.m85. PMID: 8126356.
- (55) Podsiadlo D., Richardson S., *The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons.*, J Am Geriatr Soc. 1991 Feb;39(2):142-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x. PMID: 1991946.
- (56) Miedany Y.E., et al. Egyptian Academy of Bone Health, *Metabolic Bone Diseases, Is there a potential dual effect of denosumab for treatment of osteoporosis and sarcopenia?*, Clin Rheumatol. 2021 Oct;40(10):4225-4232. doi: 10.1007/s10067-021-05757-w. Epub 2021 May 19. PMID: 34008069.