



Umberto Tarantino<sup>1</sup> (foto)

Jacopo Baldi<sup>2</sup>

Eleonora Piccirilli<sup>2</sup>

Manuel Scimeca<sup>3</sup>

Elena Gasbarra<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Università di Roma "Tor Vergata", Roma; <sup>2</sup> Scuola di Specializzazione Ortopedia e Traumatologia, Università di Roma "Tor Vergata", Roma; <sup>3</sup> Agenzia Spaziale Italiana, Centro di Biomedicina Spaziale, "Multidisciplinary study of the effects of microgravity in bone cells", Roma

## Interazioni tra osso e muscolo nella fragilità scheletrica

### *Muscle-bone connection in age-related fragility*

#### Riassunto

La sarcopenia è una condizione patologica in cui la riduzione della massa e della forza muscolare e l'alterazione della qualità e della performance fisica possono essere predittive di un aumentato rischio di cadute e conseguentemente di fratture da fragilità negli anziani. Per connotare meglio il complesso processo di degenerazione del sistema muscolo-scheletrico del paziente anziano è necessario un modello clinico di valutazione multimodale che tenga conto della complessità del paziente anziano fragile. Il trofismo muscolare rappresenta lo stimolo fondamentale per il rimodellamento meccanico delle strutture scheletriche ed il suo fallimento è il primo responsabile del deterioramento della qualità ossea cui consegue un aumento dell'incidenza di fratture da fragilità nei pazienti anziani. Osteoporosi e sarcopenia risultano quindi connesse sotto numerosi aspetti, dalla scienza di base alla clinica: la conoscenza dei meccanismi fisiopatologici che sottendono allo sviluppo di queste complesse patologie muscolo scheletriche è essenziale per la pianificazione di una strategia terapeutica personalizzata, prima e dopo una eventuale procedura chirurgica.

**Parole chiave:** sarcopenia, osteoporosi, fratture da fragilità

#### Summary

*Sarcopenia is a pathological condition in which the alteration of the quality of physical performance and reduced muscle mass may be predictive of an increased risk of falls and consequently of fragility fractures in the elderly. To characterize the degeneration process of musculoskeletal system in elderly patient, we need a multimodal clinical evaluation, taking into account the complexity of the frail patient. Muscle quality is essential to the mechanical remodeling of skeletal structures and its failure is primarily responsible for the deterioration of bone quality which results in an increased incidence of fragility fractures in the elderly. Osteoporosis and sarcopenia are connected in many ways, from basic science to the bedside: the knowledge of the pathophysiological mechanisms underlying the development of these complex musculoskeletal disorders is essential for the planning of a personalized therapeutic strategy before and after any surgical procedure.*

**Key words:** sarcopenia, osteoporosis, fragility fractures

#### Indirizzo per la corrispondenza:

##### Umberto Tarantino

Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Università di Roma "Tor Vergata", Fondazione Policlinico "Tor Vergata", viale Oxford, 81  
00133 Roma

**E-mail:** [umberto.tarantino@uniroma2.it](mailto:umberto.tarantino@uniroma2.it)

## Introduzione

Il tessuto osseo e quello muscolare condividono un comune destino durante tutta la vita di un individuo non solo da un punto di vista funzionale ma anche da un punto di vista morfologico e strutturale<sup>1</sup>. Descritta da Rosenberg nel 1989 come una riduzione in termini di massa muscolare, oggi sappiamo che la sarcopenia si connota anche per una riduzione della forza e della resistenza muscolare da cui dipende una progressiva perdita di autonomia nelle comuni attività della vita quotidiana e un aumento del rischio di cadute. Il muscolo di un paziente sarco-

penico subisce una riduzione della forza muscolare pari a circa il 75%, una riduzione della potenza muscolare del 40% e una diminuzione della resistenza pari al 65%. Da un punto di vista morfologico il tessuto muscolare dei pazienti sarcopenici presenta innanzitutto gravi alterazioni nel turnover cellulare, in parte dipendenti da un aumento dello stress ossidativo, da cui dipendono peculiari alterazioni mitocondriali, vacuolizzazione cellulare, nei processi (Fig. 1). Un'altra tipica dal tessuto del paziente sarcopenico è rappresentata dalla riduzione del numero delle cellule satelliti a cui consegue una significativa perdita del potere rigenerativo muscolare (Fig. 1). Il processo di invecchiamento cui è soggetto il muscolo inizia con la progressiva denervazione delle singole unità motorie a cui fa seguito la sostanziale riduzione delle fibre muscolari a contrazione rapida di Tipo II<sup>2</sup>; mentre una parte delle unità motorie perse verranno rimpiazzate da fibre muscolari a contrazione lenta di Tipo I, la maggior parte delle fibre di Tipo II verranno rimpiazzate da tessuto adiposo (Fig. 1). Dalla letteratura sappiamo che nell'uomo si realizza una riduzione del numero delle fibre muscolari pari quasi al 50% dopo gli 80 anni. Mentre rimane ancora controverso il ruolo dell'influenza ormonale sul tono muscolare, sappiamo che una scarsa attività fisica, un'alterazione del metabolismo lipidico e una riduzione dell'*intake* proteico derivante dall'alimentazione condizionano negativamente il trofismo delle masse muscolari. La letteratura sostiene che lo stile di vita, le situazioni ambientali e le mutazioni epigenetiche, associate a fattori modificabili come l'attività o la performance fisica e immutabili come l'età contribuiscano nell'insieme a determinare il patrimonio muscolo-scheletrico di ciascun individuo. È noto come un basso apporto di vitamina D, di proteine e di nutrienti con proprietà antiossidanti come i carotenoidi, il selenio, le vitamine E e C sono strettamente correlati alla sarcopenia e, più in generale, a quella condizione di fragilità tipica dell'anziano. Un buono *status* nutrizionale incide positivamente sull'equilibrio muscolo scheletrico. In quest'ambito, il ruolo della vitamina D rimane ancora oggi oggetto di numerosi studi e controversie. Il dibattito è attualmente motivato dalla mancanza di univoche evidenze scientifiche riguardo il meccanismo d'azione e la distribuzione tissutale del recettore VDR (Vitamin D Receptor), specifico per la 25(OH)D. Per quanto concerne il ruolo della 25(OH)D a livello del tessuto muscolare, recenti trial clinici hanno dimostrato come una condizione di ipovitaminosi D duratura (< 50 nmol/L) possa contribuire a ridurre la performance muscolare, influenzando negativamente l'equilibrio, la forza muscolare ed il tono posturale con un aumentato rischio di cadute<sup>3</sup>. D'altro canto, è stato riportato come una supplementazione di vitamina D in grado di ripristinare i valori sierici fino a 60 nmol/L determini una riduzione del rischio di cadute

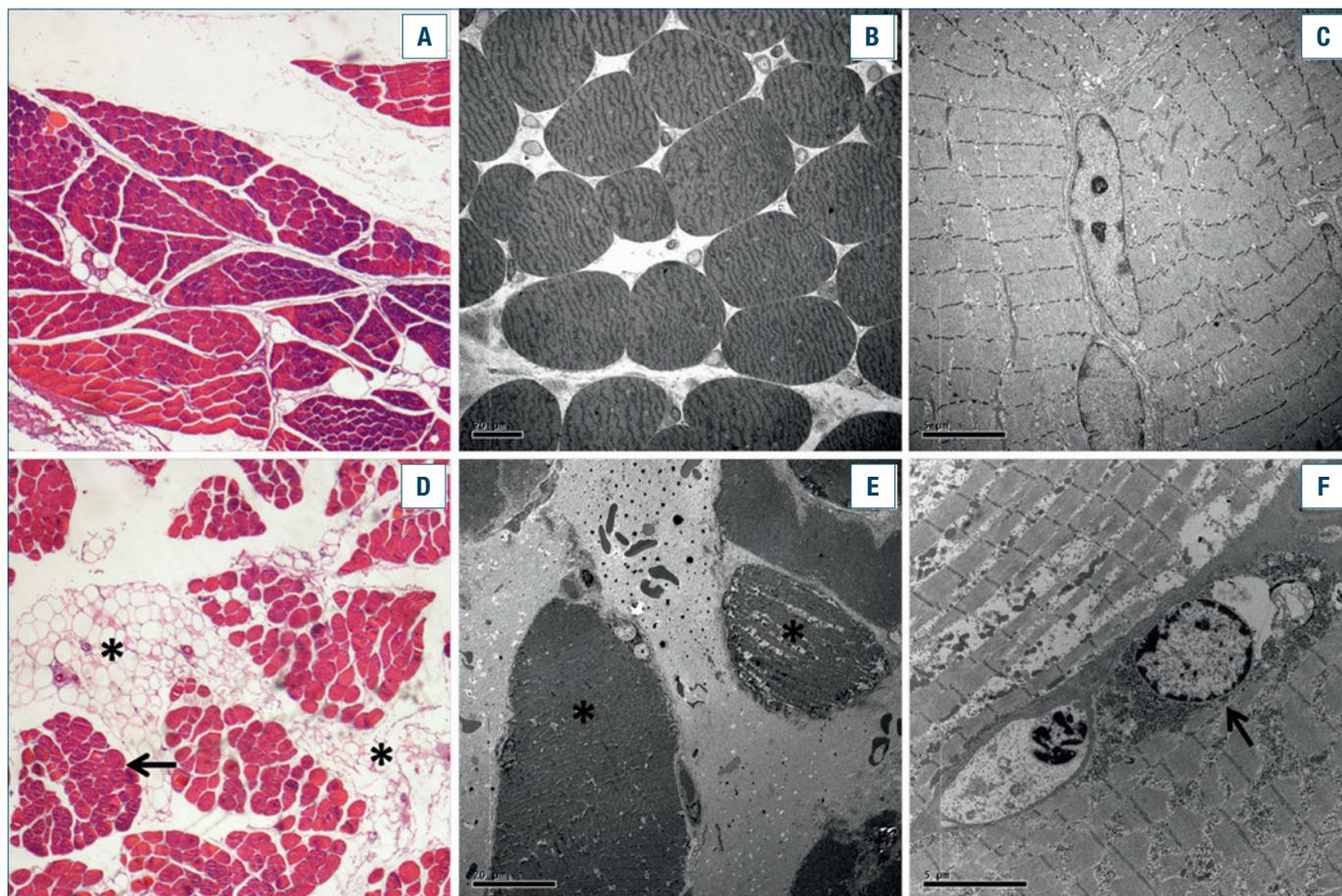
pari al 23%<sup>4</sup>. Tale effetto potrebbe risultare dall'azione di stimolo, ad opera della vitamina D, sulla proliferazione cellulare, sulla sintesi proteica muscolare e sul trasporto del calcio, essenziale ai fini della contrazione.

La perdita di massa muscolare tipica dell'anziano, che si connota come principale causa di sarcopenia, influenza negativamente la funzione muscolare. Ciò nonostante manca ancora una definizione clinica univoca che connoti la condizione sarcopenica. Un primo tentativo di definirne le caratteristiche è stato fatto nel 2010 dallo *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP)<sup>5</sup> secondo il quale dovrebbero essere utilizzati come criteri diagnostici la riduzione della massa muscolare, della funzione muscolare che ne consegue e della performance fisica. Secondo quanto stabilito dalla EWGSOP si possono distinguere due forme di sarcopenia: una primaria (dovuta all'invecchiamento) ed una secondaria (dovuta ad affezioni a carattere sistemico come la cachessia, la malnutrizione, le patologie neurodegenerative). Inoltre è possibile definire tre differenti stadi degenerativi sulla base della massa muscolare (misurata attraverso la TC, la RM o la DeXA), della forza muscolare (valutata attraverso la determinazione del *grip strength*) e della performance fisica (determinate attraverso lo *Short Physical Performance Battery*, lo *usual gait speed*, il *timed get-up-and-go-test* o lo *stair climb power test*): la pre-sarcopenia, la sarcopenia e la sarcopenia severa. Nella pre-sarcopenia c'è una riduzione della massa muscolare ma non della forza muscolare e della performance fisica. Nella sarcopenia, alla riduzione della massa muscolare si associa la riduzione della forza muscolare o della performance fisica. Infine la sarcopenia severa si connota per la compresenza di tutti e tre i parametri.

## Osteoporosi, fratture da fragilità e sarcopenia: la "Muscle-Bone Unit"

Osso e muscolo sono intimamente connessi l'uno con l'altro e, quando il processo di invecchiamento inizia a manifestarsi su uno dei due, anche la funzionalità dell'altro ne risente<sup>6</sup>.

In quest'ottica, sarcopenia e osteoporosi si configurano come due facce della stessa medaglia, quella della fragilità ossea, e si manifestano parallelamente nel soggetto anziano. A sostegno di queste osservazioni, il Paradigma dello Utah ad opera di Frost<sup>7</sup> rappresenta uno strumento efficace nella comprensione dei meccanismi che sottendono il *cross-talk* tra muscolo ed osso e che influenzano il processo di *modeling* e *remodeling*. In una recente *review* abbiamo delineato come la letteratura scientifica sia concorde nell'elaborazione di questo paradigma al fine



**Figura 1.** Analisi morfologica di biopsie muscolari del vasto laterale. A-B-C) Biopsie muscolari di pazienti di età inferiore a 50 anni. La colorazione ematossilina-eosina ci permette di apprezzare un fascicolo muscolare privo di lesioni patologiche e/o segni di degenerazione legata all'età. Le immagini della microscopia elettronica a trasmissione evidenziano la preservazione dell'ultrastruttura delle fibre osservate sia per un piano trasversale (B) che longitudinale (C). Nella sezione C osserviamo due fibre muscolari con le relative cellule satelliti. D-E-F) Biopsie muscolari di pazienti di età superiore a 60 anni. La colorazione ematossilina eosina mostra un tessuto muscolare di un paziente sarcopenico. In particolare possiamo osservare fibre atrofiche, degenerate (freccia) e tessuto adiposo infiltrante (asterisco). Le micrografie della microscopia elettronica a trasmissione evidenziano fibre atrofiche (asterisco), materiale necrotico (E) e cellule satellite in degenerazione (F; freccia).

di sottolineare come le caratteristiche del tessuto osseo (massa, conformazione e architettura) possono essere influenzate dal tessuto muscolare<sup>8</sup>. Tutti gli elementi cellulari responsabili del turnover metabolico dell'osso, compresi gli osteoblasti, gli osteociti, gli osteoclasti, i condroblasti e i condrociti agiscono sotto l'influenza del muscolo sottolineando ancora che il ruolo di questo tessuto rappresenta la chiave di volta nella definizione della *bone quality*.

Le più recenti acquisizioni scientifiche del nostro gruppo di lavoro confermano indiscutibilmente la stretta interconnessione esistente fra tessuto muscolare e tessuto osseo. A tale proposito, abbiamo recentemente indagato il ruolo delle Proteine Morfogenetiche dell'osso (BMP), in partico-

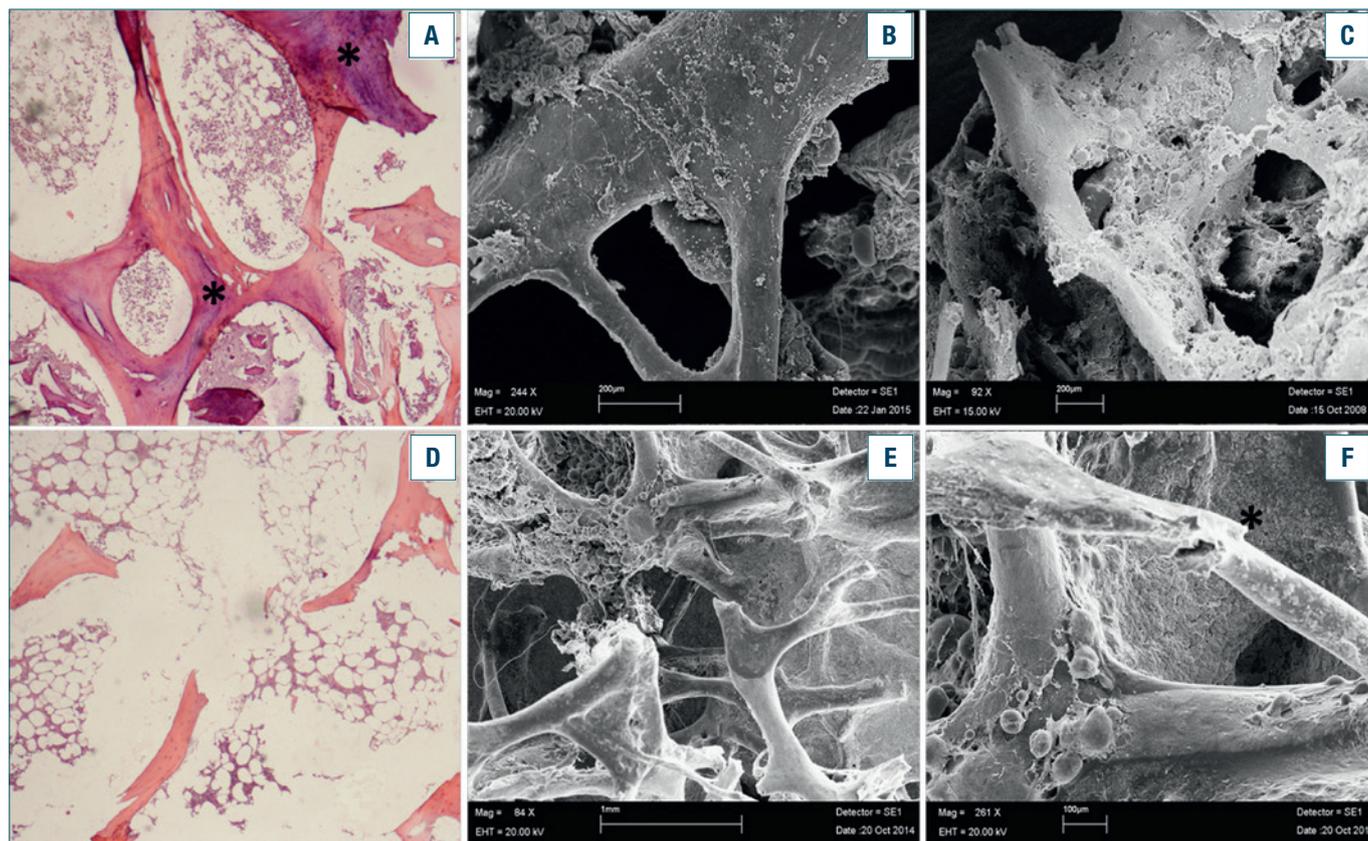
lare BMP-2 e BMP-4, un sottogruppo di fattori di crescita della famiglia del TGF- $\beta$ , nel dialogo tra questi due tessuti. Queste proteine regolano l'espressione genica tramite la fosforilazione di alcuni fattori trascrizionali (Smad 1, 5 e 8), mentre la loro attività è inibita dalla secrezione di fattori come Noggin e Chordin, che impediscono il legame di fattori di crescita ai loro recettori. Esse sono prodotte dal tessuto muscolare ma, in vitro, inducono la differenziazione delle cellule satelliti in cellule osteoblastiche. Sulla base dei risultati immunohistochimici e morfologici ottenuti, possiamo supporre che queste svolgano a livello muscolare, un'azione ulteriore rispetto a quello stimolante la formazione di tessuto osseo; infatti, la nostra esperienza

ci ha mostrato come i soggetti osteoporotici esprimano muscolarmente livelli di BMP-2 e BMP-4 più bassi di circa la metà se confrontati con pazienti osteoartrosici, in associazione ad una minore attività delle cellule satelliti e ad una ridotta formazione di sincizi e strutture sarcomeriche. Il processo di rimodellamento osseo è un momento in cui osteoblasti e osteoclasti agiscono in maniera simultanea ed opposta in risposta agli stessi stimoli; insieme questi elementi cellulari costituiscono le *Basic Multicellular Unit* (BMUs). Da queste unità dipende l'attivazione della sequenza attivazione-riassorbimento-formazione che rinnova il tessuto osseo in circa 3 mesi. Quando la massa muscolare è adeguata, gli stimoli meccanici applicati dal muscolo sano sull'osso stimolano le BMUs. Durante il processo fisiologico di *remodeling*, i carichi applicati dal muscolo sull'osso superano il valore soglia di tensione minima efficace per il rimodellamento mantenendo attivo il cosiddetto *conservative mode*. Nel momento in cui la forza muscolare si riduce, come accade nei pazienti anziani affetti in cui è presente una condizione di sarcopenia, il rimodellamento osseo attiva il cosiddetto *disuse mode*, da cui dipenderà un prevalente riassorbimento osseo. Alla riduzione degli stimoli meccanici tuttavia si accompagna una disregolazione degli stimoli non meccanici che dipendono dagli ormoni sessuali (estrogeni e testosterone), dagli ormoni implicati nel metabolismo osseo e dalle citochine proinfiammatorie come l'interleuchina-1 e 6 (IL-1; IL-6) e il tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>9</sup>. Le cellule osteoblastiche e le fibre muscolari sono influenzate positivamente dagli ormoni sessuali, dall'insulin growth factor-1 (IGF-1) e dall'ormone della crescita. La ridotta produzione di questi ormoni, tipica dell'età senile, conduce all'aumento delle concentrazioni di citochine pro-infiammatorie come IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  con un conseguente aumento dell'attività osteoclastica e della degradazione proteica tipiche del soggetto anziano. Lo squilibrio tra attività osteoclastica e osteoblastica affligge il processo di rimodellamento del tessuto osseo causando disordini scheletrici come l'osteoporosi. Numerosi studi sperimentali e clinici hanno valutato l'effetto della 25(OH)D sul metabolismo del tessuto osseo. I risultati ottenuti hanno evidenziato come la vitamina D giochi un ruolo essenziale nel regolare non solo l'omeostasi sierica del calcio ma anche la concentrazione plasmatica di ormoni osteoattivi come il PTH endogeno. Inoltre è stata ulteriormente dimostrata una diretta correlazione tra bassi livelli sierici di 25(OH)D ed aumentate concentrazioni dei marker del riassorbimento osseo. A livello biochimico, l'effetto della vitamina D sembra essere legato alla stimolazione della differenziazione osteoblastica con una conseguente promozione della mineralizzazione ossea ed un miglioramento delle proprietà strutturali. La visione, sempre più condivisa, delle patologie cronic-de-

generative dell'anziano in un'ottica di alterazione diffusa a carico dell'apparato muscolo-scheletrico, sta avvalorando l'ipotesi che la provata efficacia della vitamina D sul tessuto osseo potrebbe, in realtà, riflettersi anche sul trofismo del tessuto muscolare e cartilagineo.

Nei soggetti osteoporotici, la disorganizzazione strutturale dell'osso è accompagnata da una riduzione del modulo elastico, della forza e dello spessore dell'osso corticale e trabecolare, a cui si associa l'aumento del rischio di cadute e di frattura negli anziani a seguito di traumi a bassa energia. In aggiunta, la riduzione di densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) e dell'integrità strutturale del tessuto scheletrico rappresentano una delle caratteristiche principali dell'osteoporosi e predispongono ad una elevata incidenza di fratture da fragilità soprattutto nelle donne in età post menopausale<sup>10</sup>. L'osteoporosi è una patologia in continuo aumento che attualmente interessa circa il 30% delle donne di età superiore ai cinquanta anni. Si stima che una donna su tre dopo i cinquanta anni e un uomo su cinque oltre i sessantacinque anni vadano incontro ad una frattura da fragilità nel corso della loro vita. Anche l'attività degli osteociti interessa il rimodellamento osseo. È stato osservato come l'osso osteoporotico sia caratterizzato dall'aumento del numero di lacune osteocitarie ipermineralizzate<sup>11</sup> (Carpenter et al.), suggerendo la rilevanza di queste cellule nell'ambito del metabolismo osseo. In aggiunta, nel tessuto osseo dei soggetti osteoporotici sono evidenziabili alcune anomalie strutturali: la riduzione dei legami crosslink tra le fibre collagene, la diminuzione delle trabecole orizzontali e l'assottigliamento delle trabecole verticali (Fig. 2). Tutti questi fattori influenzano negativamente la resistenza ossea.

Tale disorganizzazione strutturale del tessuto osseo è ben valutabile attraverso moderne tecniche di imaging, in vivo ed in vitro. In particolare, la Risonanza Magnetica in Vitro ad alta risoluzione e ad alto campo a 9,4 Tesla ci ha consentito di apprezzare come l'osso osteoporotico sia caratterizzato da una diminuita densità trabecolare e da un grado elevato di porosità ossea che si mantiene costante procedendo dalla porzione subcondrale a quella metafisaria a livello femorale<sup>12</sup>. Tale disarrangiamento trabecolare evidente alla Risonanza Magnetica può essere positivamente correlato alla disorganizzazione delle fibre muscolari del paziente sarcopenico. Queste moderne tecniche di imaging ci consentono infatti di analizzare campioni derivanti da biopsie muscolari con lo scopo di evidenziare eventuali differenze nella morfologia delle fibre sulla base dello studio della diffusione delle molecole d'acqua nei campioni di muscolo. Stiamo delineando la presenza di diversità strutturali tra le fibre muscolari di pazienti artrosici ed osteoporotici. In particolare, il parametro di Risonanza Magnetica della Mean Diffusivity



**Figura 2.** Analisi morfologica di biopsie ossee della testa del femore. A-B-C) biopsie ossee di pazienti di età inferiore a 50 anni. La colorazione ematossilina eosina (A) ci consente di evidenziare una trama trabecolare morfologicamente conservata, con aree di mineralizzazione attiva (asterisco). Tra le trabecole è possibile apprezzare tessuto adiposo e midollo osseo residuo. Le immagini della microscopia elettronica a scansione mostrano trabecole di spessore maggiore di 200  $\mu\text{m}$  (B) e una ricca popolazione cellulare composta di osteoblasti, osteoclasti e adipociti (C). D-E-F) biopsie ossee di pazienti di età maggiore di 60 anni. La colorazione ematossilina eosina ci consente di osservare la riduzione delle trabecole trasversali e l'assottigliamento delle trabecole verticali. Tra le trabecole non si osserva midollo osseo residuo. Le micrografie delle microscopia elettronica a scansione mostrano fibre di spessore minore a 30  $\mu\text{m}$  (E) con evidenti punti di frattura (F, asterisco).

(diffusività media delle molecole d'acqua) ci permette di valutare l'orientamento e le caratteristiche morfologiche delle fibre muscolari. Nei campioni prelevati da pazienti osteoporotici è riscontrabile una diminuzione del valore della Mean Diffusivity, in accordo con la presenza di diffuse infiltrazioni di grasso tra le fibre muscolari. Tali accumuli adiposi riflettono lo stato di "sarcopenic obesity" tipico del soggetto anziano osteoporotico e riducono lo spazio a disposizione per il movimento delle molecole d'acqua tra le fibre muscolari.

La perdita progressiva delle proprietà biomeccaniche dell'osso come la capacità di resistere alle deformazioni, di assorbire energia e carichi ripetuti e di inibire la progressione di microcrack gioca un ruolo determinante nella genesi delle fratture da fragilità. In questo tipo di fratture,

infatti, il danno scheletrico si verifica a seguito dell'applicazione di forze meccaniche che normalmente non avrebbero causato un danno. In questo quadro di progressivo disarrangiamento del tessuto osseo, il depauperamento muscolare contribuisce a ridurre la stimolazione biomeccanica necessaria al mantenimento di un buon trofismo scheletrico. La sarcopenia e l'osteoporosi rappresentano due disordini metabolici connessi non solo da un punto di vista biologico e funzionale ma anche clinico. Per tale motivo, Crabtree ha descritto l'osso e il muscolo come una singola entità, la *bone-muscle unit*, una unità funzionale globale per il cui corretto funzionamento le componenti non possono assolutamente essere considerate singolarmente<sup>13</sup>.

## Raccomandazioni cliniche

La stretta relazione esistente tra osso e muscolo deve essere profondamente compresa non solo da chi studia la scienza di base ma anche dal chirurgo ortopedico in quanto le interconnessioni esistenti tra questi due sistemi possono profondamente influenzare la decisione terapeutica prima e dopo una procedura chirurgica. Lo stato di salute del tessuto muscolare dovrebbe essere indagato durante l'ospedalizzazione. Sarebbe necessario, laddove possibile, sostituire il calcolo del Body Mass Index (BMI) con la misurazione della DeXa total body per ottenere una stima più accurata della massa magra nel paziente. Comunque, laddove non fosse possibile eseguire l'esame DeXa, il BMI dovrebbe essere sempre calcolato per inquadrare il paziente e per pianificare, eventualmente, una strategia nutrizionale adeguata. È ben noto che i pazienti con fratture da fragilità spesso hanno livelli sierici ridotti di vitamina D e di calcio; pertanto, questi livelli dovrebbero essere monitorati al fine di fornire una terapia supplementativa laddove fosse necessario. La valutazione nutrizionale globale del paziente anziano è raccomandata per la programmazione di una dieta adeguata che comprenda un corretto intake proteico per evitare la continua perdita di massa muscolare. In questo contesto, una corretta strategia terapeutico-riabilitativa prevede, dopo l'intervento chirurgico per frattura, una precoce mobilitazione del paziente anziano sulla base di protocolli fisioterapici personalizzati. Esercizi di rinforzo muscolare dovrebbero essere attuati per evitare la continua perdita di massa muscolare e per fornire un valido stimolo biomeccanico al fracture healing. Alcuni test funzionali, come lo Short Physical Performance Battery o l'handgrip test costituiscono un valido strumento per il monitoraggio della ripresa funzionale del paziente. La complessità delle interazioni tra tessuto muscolare e tessuto osseo pone quotidianamente l'ortopedico di fronte alla necessità di guardare oltre il semplice esame radiografico. Le indagini di laboratorio e strumentali, in particolare la DeXa, i dosaggi di vitamina D, calcio sierico, fosfatasi alcalina osso-specifica, osteocalcina e PTH e i test di performance fisica consentono una comprensione globale della qualità del sistema muscolo scheletrico del singolo paziente e permettono un approccio multidisciplinare al paziente anziano fratturato per consentirne un rapido recupero funzionale.

## Bibliografia

- 1 Tarantino U, Baldi J, Celi M, et al. *Osteoporosis and sarcopenia: the connections*. Aging Clin Exp Res 2013;25(Suppl 1):S93-5.
- 2 Terracciano C, Celi M, Lecce D, et al. *Differential features of muscle fiber atrophy in osteoporosis and osteoarthritis*. Osteoporos Int 2013;24:1095-100.
- 3 Lagari V, Gómez-Marín O, Levis S. *The role of vitamin D in improving physical performance in the elderly*. J Bone Miner Res 2013;28:2194-201.
- 4 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. *Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ 2009;339:b3692.
- 5 Cruz-Jentoft AJ1, 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.
- 6 Di Girolamo DJ1, Kiel DP, Esser KA. *Bone and skeletal muscle: neighbors with close ties*. J Bone Miner Res 2013;28:1509-18.
- 7 Frost HM. *Muscle, bone, and the Utah paradigm: a 1999 overview*. Med Sci Sports Exerc 2000;32:911-7.
- 8 Tarantino U, Piccirilli E, Fantini M et al. *Sarcopenia and fragility fractures: molecular and clinical evidence of the bone-muscle interaction*. J Bone Joint Surg Am 2015;97:429-37.
- 9 Giganti MG, Liuni F, Tarantino U, et al. *Changes in serum levels of TNF-alpha, IL-6, OPG, RANKL and their correlation with radiographic and clinical assessment in fragility fractures and high energy fractures*. J Biol Regul Homeost Agents 2012;26:671-80.
- 10 Sjoblom S, Suuronen J, Rikkinen T, et al. *Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia*. Maturitas 2013;75:175-80.
- 11 Carpentier VT, Wong J, Yeap Y, et al. *Increased proportion of hypermineralized osteocyte lacunae in osteoporotic and osteoarthritic human trabecular bone: implications for bone remodeling*. Bone 2012;50:688-94.
- 12 Capuani S, Piccirilli E, Di Pietro G, et al. *Microstructural differences between osteoporotic and osteoarthritic femoral cancellous bone: an in vitro magnetic resonance micro-imaging investigation*. Aging Clin Exp Res 2013;25(Suppl 1):S51-4.
- 13 Crabtree N. *Effects of body composition on bone and the "Muscle Bone Unit" in healthy youth*. Read at the American Society for Bone and Mineral Research Forum on Aging and Skeletal Health; 2011 Mar 21-22; Bethesda, Maryland.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.