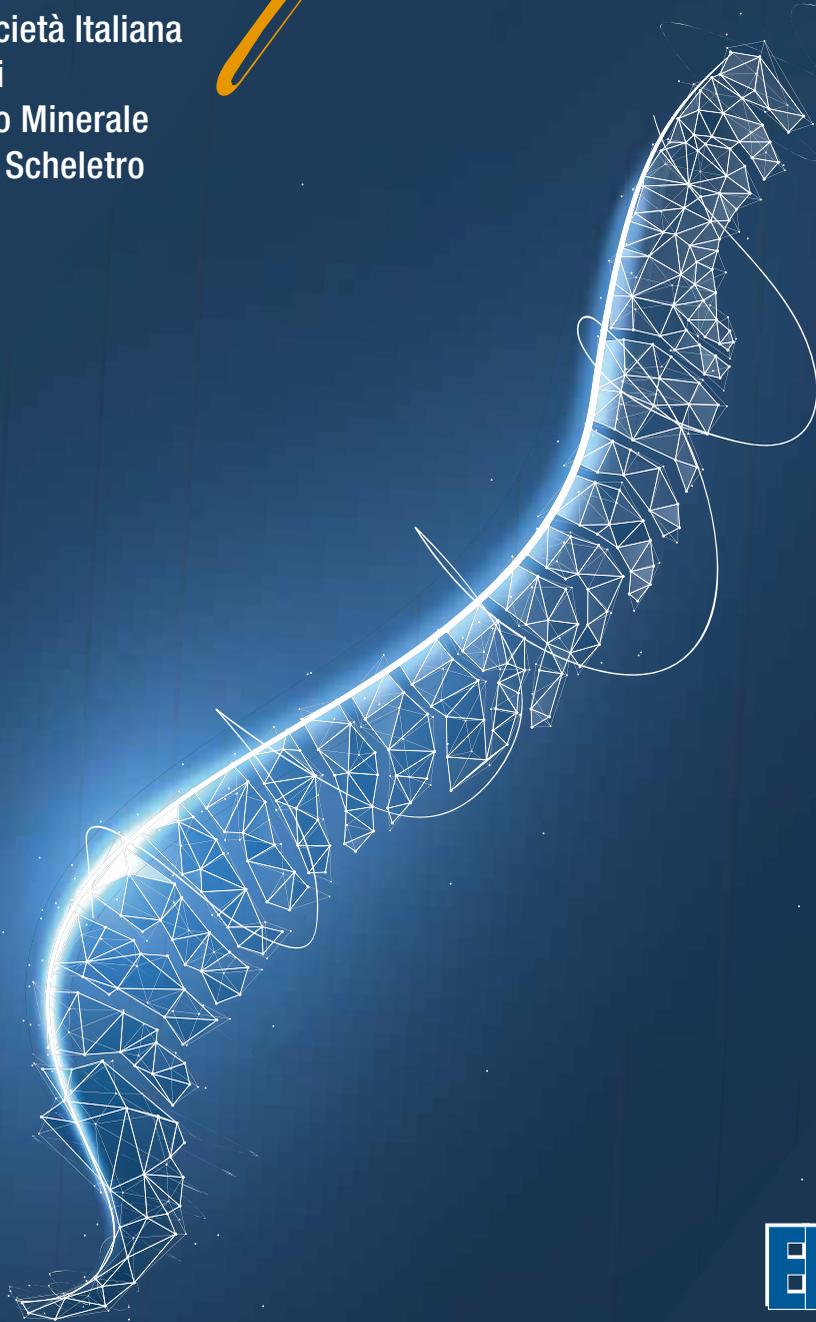


2 • 2 • 2021

SIOMMMMS

update

Rivista della Società Italiana
dell'Osteoporosi
del Metabolismo Minerale
e Malattie dello Scheletro



EDMES



2 • 2 • 2021

Chief Editor

Maurizio Rossini
*Sezione di Reumatologia,
Università di Verona*

Co-Editors

Iacopo Chiodini
Milano

Daniela Merlotti
Siena

Ha collaborato in questo numero

Carla Caffarelli • *Siena*

Giovanni Iolascon • *Caserta*

Roberto Lovato • *Vicenza*

Carmelo Messina • *Milano*

Antimo Moretti • *Foggia*

Marco Paoletta • *Caserta*

Livia Peschi • *Caserta*

Maria Sgarbanti • *Caserta*

Francesco Snichelotto • *Caserta*

Maria Dea Tomai Pitinca • *Siena*

Fabio Massimo Ulivieri • *Milano*

Lorenzo Ventura • *Mantova*

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl

Divisione EDIMES

EDIZIONI MEDICO SCIENTIFICHE - PAVIA

Via Riviera 39 - 27100 Pavia

Tel. 0382526253 r.a. - Fax 0382423120

E-mail: edint.edimes@tin.it

SOMMARIO

Editoriale

Editorial 3

Maurizio Rossini

Densitometria ossea a raggio X: indicazioni, interpretazione dei dati, pitfalls

Dual Energy X-Ray Absorptiometry:
indications, data analysis and pitfalls 5

Carmelo Messina, Fabio Massimo Ulivieri,
Lorenzo Ventura

Aggiornamenti diagnostici in ambito di osteoporosi e altre malattie metaboliche dell'osso: TBS, HSA, composizione corporea

Role of trabecular bone score,
hip structural analysis and body
composition in osteoporosis and
metabolic bone diseases: an update 21

Antimo Moretti, Marco Paoletta,
Francesco Snichelotto, Maria Sgarbanti,
Livia Peschi, Giovanni Iolascon

Update nuove tecniche diagnostiche: Ultrasonografia Ossea

Update on new diagnostic techniques:
quantitative bone ultrasounds 35

Carla Caffarelli, Maria Dea Tomai Pitinca

Caso Clinico: l'importanza della corretta analisi e comparazione nel follow up DXA

Case Report: the importance
of the correct evaluation
and comparison in DXA follow-up 45

Roberto Lovato



© Copyright 2021

Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382526253 - Fax 0382423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

Direttore Responsabile
Paolo E. Zoncada

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(compresi i microfilm e le copie fotostatiche)
senza il permesso scritto dell'editore.

Editoriale

Editorial

Cari Soci

ecco un altro numero ricco di approfondimenti, questa volta nell'ambito delle tecniche strumentali diagnostiche ed in particolare di quelle DXA ed ecografica. Noterete contributi importanti relativi alla corretta esecuzione ed interpretazione della densitometria DXA, purtroppo ancora carenti nella pratica clinica, alle nuove possibilità con la tecnica DXA di acquisire ulteriori informazioni sulla micro e macrostruttura ossea e quindi sulla resistenza ed a suoi impieghi nella valutazione della composizione corporea ed in particolare della sarcopenia. Troverete inoltre un update sulle nuove tecniche ecografiche, tra cui la promettente nuova tecnologia REMS per la valutazione vertebrale e femorale.

In questo numero inauguriamo un nuovo spazio che risponde ad uno degli obiettivi originali della Rivista di dare ospitalità a contributi dei Soci derivanti anche dalla pratica clinica: un Caso Clinico che evidenzia in particolare l'importanza della corretta analisi e comparazione nel follow up DXA.

Già abbiamo prezioso materiale per i prossimi due numeri, ma siete tutti invitati a proporre un vostro contributo!

Approfitto inoltre di questo spazio per comunicarvi che purtroppo anche quest'anno, a causa del persistere nel prossimo autunno delle incertezze relative al COVID-19, non sarà possibile realizzare il nostro Congresso Nazionale con la partecipazione in presenza di tutti i Soci. Sarà comunque un Congresso Speciale perché stiamo prevedendo la partecipazione in presenza almeno di tutta la Faculty, che sarà a vostra disposizione in live streaming durante le giornate del Congresso. Sarà pertanto occasione di una sorta di Board Nazionale con la partecipazione in presenza di una sessantina di Relatori e Moderatori tra i più Esperti ed Opinion leader. Avrete la possibilità di assistere in streaming ad un approfondimento sulle tematiche di maggiore attualità ed al confronto in discussione tra i maggiori Specialisti nei vari ambiti. Il Congresso sarà quindi una sorta di tavola rotonda permanente, da cui deriveranno importanti take home messages e nuove scelte strategiche nell'ambito della ricerca, diagnosi e terapia delle principali Malattie Metaboliche dell'Osso e del Metabolismo Minerale. Non mancherà la partecipazione in streaming anche di illustri Ospiti

Internazionali. Mancherà ancora il piacere del contatto fisico e dello scambio di esperienze face to face tra tutti i Soci, ma cercheremo almeno in parte di compensare a tutto ciò creando il più possibile occasioni di interattività, per far sì che nessuno si senta semplice spettatore ma attivo interprete del Congresso. Previsto come sempre uno spazio almeno digitale per i vostri contributi in tema di ricerca traslazionale e clinica, mediante abstracts che saranno pubblicati e che saranno premiati se risultati tra i migliori.

Infine vi ricordo il rinnovo del pagamento della quota di iscrizione alla Società, considerato anche che quest'anno si terranno le elezioni per il rinnovo del Consiglio Direttivo alle quali potrete partecipare solo se in regola con il pagamento della quota associativa annuale.

Vi invito anche ad aggiornare i dati relativi ai vostri indirizzi, anche per poter magari ricevere una copia cartacea della Rivista.

Buona Lettura. Arrivederci.

Il Presidente
Maurizio Rossini

Densitometria ossea a raggio X: indicazioni, interpretazione dei dati, pitfalls

Dual Energy X-Ray Absorptiometry: indications, data analysis and pitfalls

Carmelo Messina¹, Fabio Massimo Ulivieri², Lorenzo Ventura³

¹IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano; Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano;

²Casa di Cura La Madonnina, Centro per la Diagnosi e la Terapia delle Osteoporosi, Milano;

³Già responsabile Struttura Dipartimentale "Malattie Osteometaboliche/Reumatologia" Azienda Ospedaliera Carlo Poma, Mantova

SUMMARY DXA, (an acronym for Dual Energy X-Ray Absorptiometry) is nowadays the most utilized instrument for bone mineral density evaluation. In ant case, in order to obtain an accurate DXA scan, it is needed a multi-step process. That is because it requires a high level of trained staff to process and report. Mistakes can occur during any step of the examination: placement, analysis and medical report. Such errors, named "pitfalls", frequently happen and negatively influence the exam quality; potentially causing a final incorrect diagnosis and wrong therapeutic options. Aim of this medical review is to provide the most relevant info in order to perform correct DXA at central sites and forearms level. Besides, the review will give practical info for recognizing the correct placement, acquisition and processing of DXA scan. There is also a section to explain the most common pitfalls in order to evaluate the quantitative findings provided by the exam. Such information is also useful to those physicians who use the densitometry results for formulating a diagnosis and prescribing specific therapy. The last part of the review will deal with recent DXA applications with FEA (*Finite Element Analysis*) utilized in the femur and lumbar spine scans. Such data give info about bone quality and open a new frontier for the densitometry diagnosis for osteoporosis.

Keywords: Dual Energy X-Ray Absorptiometry, bone mineral density evaluation, finite element analysis.

La densitometria ossea a raggio X, nota anche come DXA (*dall'acronimo inglese Dual Energy X-Ray Absorptiometry*) è la tecnica oggi più utilizzata ai fini della valutazione della densità minerale ossea. Ottenere una corretta scansione DXA è tuttavia un processo a più tappe, in quanto richiede un training elevato del personale che esegue e referta l'esame, nel cui contesto possono verificarsi errori in ogni fase dell'esame: posizionamento, analisi, refertazione. Tali errori, i cosiddetti "pitfalls", sono ancora molto frequenti e influenzano negativamente la qualità dell'esame, potendo impattare sulla diagnosi finale e sulle scelte terapeutiche. L'obiettivo di questa revisione è quello di fornir

re le indicazioni più appropriate per eseguire un adeguato studio densitometrico DXA a livello dei siti centrali e dell'avambraccio, così come ad una interpretazione corretta del dato densitometrico. Inoltre, nella revisione, saranno fornite informazioni pratiche su come riconoscere il corretto posizionamento, la corretta acquisizione ed elaborazione delle indagini DXA. È pure compresa una sezione dedicata alla illustrazione dei pitfalls più comuni che ha l'obiettivo di acquisire utili informazioni per giudicare la validità del dato quantitativo espresso dall'esame. Tali informazioni sono utili non solo per chi esegue e analizza l'esame ma anche per chi utilizza il dato densitometrico per

formulare la diagnosi e prescrivere la terapia specifica. Infine, l'ultima parte della revisione sarà dedicata alle recenti applicazioni DXA di modelli bidimensionali a elementi finiti (*FEA, finite element analysis*) applicati alle scansioni del femore e della colonna che forniscono dati di bone quality ed aprono una nuova frontiera nella diagnosi densitometrica dell'osteoporosi.

Nel 1993, un panel di esperti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (*OMS*) ha definito l'osteoporosi come una malattia scheletrica sistemica caratterizzata da una ridotta massa ossea e, al contempo, da un deterioramento della microarchitettura con conseguente incremento della fragilità dell'osso e del rischio di frattura (1). La diagnosi strumentale dell'osteoporosi può essere effettuata mediante l'utilizzo di un'ampia varietà di tecniche finalizzate alla valutazione della densità minerale ossea (*BMD, bone mineral density*), ma quella più impiegata nella pratica clinica è la densitometria ossea a raggio X, nota anche come DXA (*dall'acronimo inglese Dual Energy X-Ray Absorptiometry*) o MOC (*mineralometria ossea computerizzata*). Essa è basata sull'assorbimento dei raggi X a doppia energia che è molto influenzato dal minerale calcio, il costituente principale del tessuto osseo (2). Il successo e la diffusione della DXA sono legati ai numerosi vantaggi in particolare quando essa è applicata ai siti "centrali": femore e colonna lombare.

La metodica è dotata di un'ottima riproducibilità (3-5), espone il paziente ad una dose di radiazioni assolutamente trascurabile (6) ed i valori di BMD ottenuti sono in grado di predire il rischio di frattura del femore e della colonna (7, 8). Un aspetto ancora più rilevante consiste nel fatto che la diagnosi strumentale di osteoporosi, secondo l'OMS, è basata sui valori di densità minerale ossea (*BMD*) ottenuti mediante misurazioni DXA, risultati che vengono espressi mediante deviazioni standard dalla popolazione di riferimento sana (*T-score*) o di pari età e sesso (*Z-score*) (9). Ciononostante, la DXA presenta alcuni limiti tecnici che devono essere ben noti al personale sanitario che esegue e referta questo tipo di esame, così come dai medici che lo interpretano. Ottenere una corretta scansione DXA è, infatti, un procedimento a più tappe che inizia dalla corretta caratterizzazione anagrafica, etnica e antropometrica del

paziente, successivamente passa da una rigorosa acquisizione ed elaborazione delle immagini, per poi giungere ad una attenta interpretazione/refertazione dei dati quantitativi ottenuti. In ognuna di queste fasi possono verificarsi degli errori, i cosiddetti "pitfalls", in grado di influenzare significativamente il dato densitometrico e, quindi, la corretta interpretazione dell'esame (10, 11). In questa revisione seguiremo un filo conduttore pragmatico volto a fornire le indicazioni ad eseguire uno studio densitometrico DXA a livello dei siti centrali e dell'avambraccio, così come a una interpretazione corretta del dato densitometrico. Inoltre forniremo informazioni pratiche su come riconoscere il corretto posizionamento, la corretta acquisizione ed elaborazione delle indagini DXA; è presente una sezione dedicata a illustrare i pitfalls più comuni. Infine, l'ultima parte della revisione sarà dedicata alle recenti applicazioni DXA di modelli bidimensionali a elementi finiti (*FEA, finite element analysis*) alle scansioni del femore e della colonna che forniscono dati di bone quality e aprono nuovi scenari futuri della DXA.

Indicazioni alla valutazione della BMD mediante DXA ai fini della diagnosi di osteoporosi

L'obiettivo della misurazione della BMD non consiste solo nella individuazione dei criteri diagnostici, ma anche, e soprattutto, nel fornire informazioni prognostiche sul rischio di frattura, così come nello stabilire un punto di partenza per il monitoraggio seriato del paziente. Di conseguenza l'esecuzione della DXA non può prescindere dalla concomitante identificazione dei fattori di rischio per osteoporosi da integrare con il dato BMD per la stima del rischio di frattura stesso (2). Numerosissime condizioni cliniche e patologie, così come l'assunzione di farmaci, possono concorrere ad una riduzione della BMD nel tempo, aumentando conseguentemente il rischio di frattura. Per questo motivo diverse Società hanno sviluppato delle linee guida relativamente alle indicazioni per effettuare una valutazione DXA, come quelle della National Osteoporosis Foundation (*NOF*) del 2014 (12) o quelle della International Society for Clinical Densitometry (*ISCD*)

che sono in continuo aggiornamento (13). In Italia la Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) ha emanato le ultime linee guida nel 2016 contenenti indicazioni precise su quando effettuare la valutazione densitometrica (14).

Dal momento che l'età è uno dei principali fattori di rischio per la riduzione della BMD, così come il sesso femminile, le indicazioni riflettono primariamente queste due condizioni. Di conseguenza, l'indagine DXA è indicata:

- nelle donne di 65 anni e negli uomini di 70 anni, anche in assenza di fattori di rischio per l'osteoporosi;
- nelle donne in post-menopausa o transizione menopausale (*climaterio*), così come negli uomini anche di età inferiore ai 70 anni, in presenza di fattori di rischio maggiori per osteoporosi (*menopausa precoce, lunghi periodi di amenorrea premenopausale, ipovitaminosi D, fumo o abuso di alcool, familiarità per osteoporosi, ecc.*);
- A qualsiasi età, quando sono presenti fattori di rischio maggiori per osteoporosi, come ad esempio la presenza di pregresse fratture da fragilità, l'uso di farmaci osteopenizzanti o la presenza di patologie concomitanti ad elevato rischio di osteoporosi, il riscontro radiologico di osteoporosi.

Tali indicazioni fornite dalle società scientifiche devono ovviamente tenere conto anche dei criteri di accesso alla densitometria ossea previsti dai Livelli Essenziali di Assistenza" (LEA) del Ministero della Salute (15).

La *tabella 1* riassume in modo schematico le

principali indicazioni alla densitometria ossea mettendo a confronto le linee guida ISCD con i LEA ministeriali.

Linee guida e indicazioni ministeriali normano anche la ripetizione dell'indagine densitometrica per il monitoraggio della evoluzione della patologia e delle variazioni indotte dalle terapie farmacologiche. Ogni sistema di misura presenta un errore di precisione che si traduce nel così detto *least significant change (LSC)*, il quale è il valore della più piccola variazione percentuale significativa, diagnosticabile cioè con il 95% di confidenza ($p < 0,05$), utilizzando uno strumento densitometrico con errore di precisione di X% e facendo due misurazioni in un arco temporale t. Su questo principio statistico matematico si fondano le disposizioni delle linee guida e dei LEA della densitometria che suggeriscono ogni quanto tempo ripetere la misura.

Posizionamento del paziente: come acquisire correttamente l'esame DXA

Il corretto posizionamento del paziente è uno dei momenti fondamentali ai fini di ottenere un esame DXA appropriato, è in larga parte dipendente dall'abilità professionale dell'operatore che esegue l'esame (16). Per tale motivo appare importante garantire una formazione adeguata e continuativa al personale, di solito tecnici di radiologia medica, per garantire un'elevata qualità dell'indagine DXA. La necessità di una adeguata formazione è stata confermata da uno studio recente che ha valutato la precisione dei tecnici

Tabella 1 - Criteri diagnostici della International Society for Clinical Densitometry. In presenza di più siti la diagnosi finale deve basarsi sul valore più basso di T-score o Z-score.

Categoria di soggetto	Valori T-score	Valori di Z-score	Diagnosi
Donne in post-menopausa	Uguale o superiore a -1.0 DS	-	Soddisfacente mineralizzazione
Uomini di età >50 anni	Compreso tra -1.1 e -2.4 DS	-	Osteopenia (ridotta massa ossea)
Donne in transizione menopausale	Uguale o inferiore a -2.5 DS	-	Osteoporosi
Donne in premenopausa (18 anni - menopausa)	-	Superiore a -2.0 DS	Densità minerale ossea compresa nell'intervallo atteso per l'età
Uomini di età compresa tra 18 e 50 anni	-	Uguale o inferiore a -2.0 DS	Densità minerale ossea inferiore all'intervallo atteso per l'età

DS = deviazioni standard.

prima e dopo un corso di training adeguato. Lo studio ha evidenziato un miglioramento dei valori di precisione ed un minor tasso di errori a seguito del training (17). Uno studio retrospettivo su 500 DXA ha mostrato che l'errato posizionamento era presente in circa il 12% delle scansioni soprattutto per un centraggio errato della colonna e per una eccessiva abduzione/adduzione femorale (18). Come regola generale l'operatore dovrebbe sempre monitorare l'immagine durante l'acquisizione. Solo in caso di corretto posizionamento del segmento specifico la scansione può essere completata; in caso contrario la scansione deve essere interrotta e verrà eseguita dopo l'opportuno riposizionamento del paziente.

Prima di iniziare la scansione è ovviamente necessario, ma purtroppo non scontato, chiedere al soggetto da esaminare di rimuovere tutti gli oggetti esterni che possono essere fonte di artefatti così come quello di spogliare l'esaminando eliminando principalmente vestiti pesanti e gioielli, alcuni tipi di biancheria intima che contengono piccole parti in metallo. Uno dei più frequenti pitfalls è costituito dalla presenza di fili metallici del reggiseno che si sovrappongono nella parte superiore della scansione lombare e possono interferire con i tessuti molli o con la componente ossea.

Posizionamento della colonna lombare

Per una buona acquisizione dell'esame lombare ci sono alcune regole importanti da seguire. In primo luogo, è necessario posizionare il paziente con anca e ginocchio piegati a 90° , allo scopo di ridurre la lordosi fisiologica lombare e aumentare così lo spazio intervertebrale. Ciò avviene utilizzando supporti specifici, di solito parallelepipedi con facce di differenti dimensioni, forniti dal produttore del densitometro (19, 20). È molto importante assicurarsi di posizionare sempre il parallelepipedo dallo stesso lato nel singolo paziente in modo da ottenere posizionamenti riproducibili nei successivi follow-up. Ciò si ottiene mantenendo rigorosamente i 90° di angolatura citati.

Inoltre, per una corretta acquisizione di immagini e per eseguire un'analisi accurata è necessario che:

- la colonna vertebrale debba essere centrata e senza significativa rotazione, con la stessa larghezza di parti molli su entrambi i lati;
- le creste iliache debbano essere visibili, anche in piccola parte, nella parte inferiore dell'immagine, così come le ultime coste nella parte superiore, un particolare fondamentale per una corretta identificazione delle vertebre.

La *figura 1* illustra l'esempio di una colonna lombare ben acquisita.

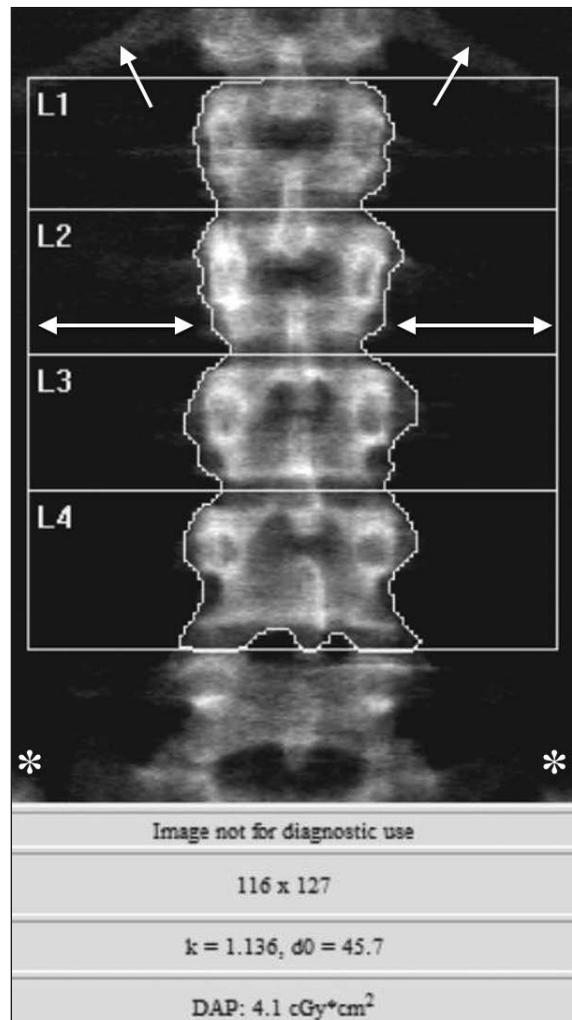


Figura 1 - Esempio di colonna lombare ben acquisita e analizzata. La colonna è ben centrata nell'immagine, con la stessa quantità di parti molli a livello di entrambi i lati dell'immagine. Le creste iliache sono ben visibili nella parte bassa dell'immagine (*), così come le ultime coste nella parte alta (freccie bianche).

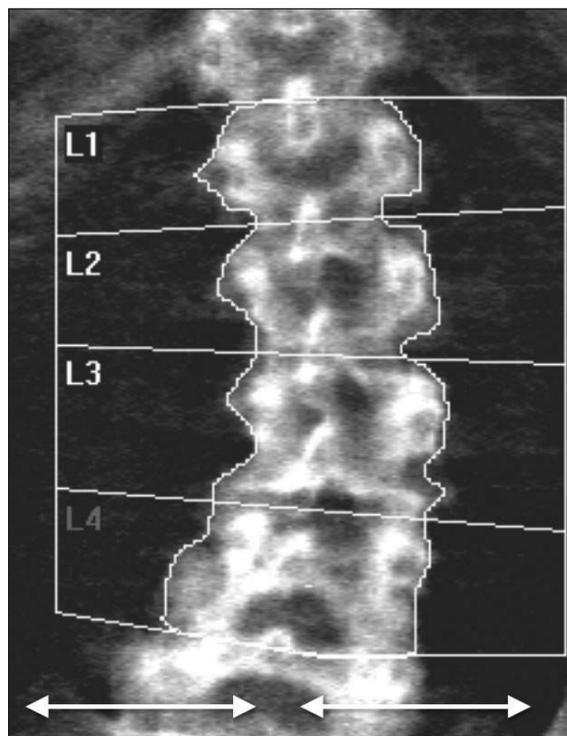


Figura 2 - Esempio di indagine DXA lombare ben eseguita in un paziente con scoliosi destro-convessa. In questi casi è molto importante che il soma di L5 sia ben posizionato al centro dell'immagine, con le creste iliache il più possibile allineate. In questo modo è possibile avere una stima della curvatura scoliotica e identificare correttamente le vertebre, anche utilizzando le ultime coste.

La scoliosi può complicare l'acquisizione dell'esame; in questi casi è molto importante centrare la colonna vertebrale il più possibile su L5 e poi acquisire il resto della scansione, garantendo la visualizzazione sino alle ultime coste.

La *figura 2* illustra un esempio di una colonna lombare scoliotica ben acquisita.

Posizionamento del femore prossimale

La scansione dell'anca deve essere acquisita garantendo un certo grado di rotazione interna della gamba, di solito circa 15-20°, in modo da mettere il collo femorale parallelo al piano del tavolo di scansione. A questo scopo si utilizza un dispositivo di posizionamento specifico che viene

vincolato al piede per evitare ogni possibile movimento durante l'acquisizione della immagine (19). Una intrarotazione valida della gamba si ottiene posizionando entrambe le mani sopra e sotto il ginocchio in modo di garantire una rotazione consensuale dell'arto. La intrarotazione è necessaria per rendere il piccolo trocantere (*PT*) appena visibile sull'immagine. Il *PT* è un importante punto di riferimento anatomico che può essere utilizzato per garantire la riproducibilità ed il posizionamento in quanto il grado di visibilità del *PT* riflette quello della rotazione del femore. Se la gamba non è stata intraruotata a sufficienza, in questi casi il *PT* è molto visibile, di solito i valori di BMD aumentano rispetto alla posizione "neutra". Allo stesso modo, se la rotazione interna è eccessiva, con conseguente scomparsa totale del *PT* dall'immagine, la stessa tende a ridurre i valori di BMD (21). Uno studio condotto su donne sane ha mostrato come una piccola variazione di 10° nella rotazione femorale comporti un cambiamento significativo della BMD del collo femorale (*superiore al least significant change, LSC*) in circa il 10% dei soggetti sia con rotazione interna che esterna che risulta superiore al "least significant change" (*LSC*) (21).

Un altro suggerimento importante è quello di mantenere la diafisi femorale il più possibile dritta e parallela al lato esterno dell'immagine; generalmente viene fatto assicurando una corretta abduzione della gamba, avendo come riferimento il bordo esterno dell'area di scansione sul lettino della DXA. Una abduzione insufficiente causa la possibile sovrapposizione tra la regione del collo e la branca ischiopubica e la conseguente necessità di rimuovere quest'area dall'analisi dell'immagine (20).

La *figura 3* illustra un esempio di DXA dell'anca eseguita correttamente.

In caso di pazienti obesi, le pieghe cutanee legate al grasso addominale possono sovrapporsi all'area prossimale del femore comportando, di solito, un aumento significativo della BMD (22). In questi casi quando si presume o si osserva sulle immagini DXA la presenza di un eccesso di tessuto adiposo sulla regione prossimale dell'anca è sensato chiedere al soggetto in esame di retrarre tale tessuto così da liberare la regione del collo femorale (22).

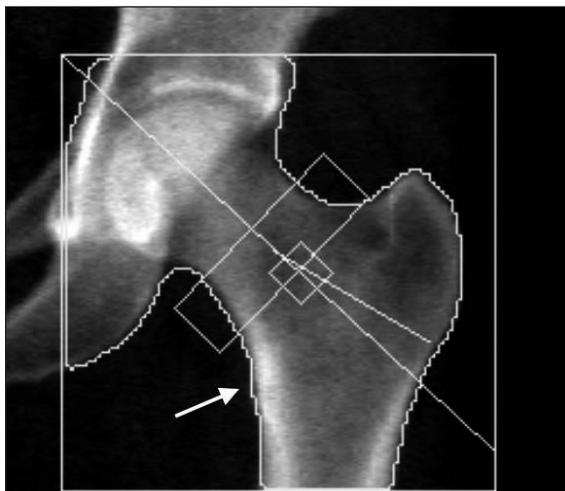


Figura 3 - Esempio di DXA femorale ben eseguita. Si noti come l'asse diafisario del femore è parallelo al bordo esterno dell'immagine, il piccolo trocantere è solo parzialmente riconoscibile (freccia), ed il grande trocantere è posizionato a mezza altezza nell'immagine.

Posizionamento dell'avambraccio

Per prima cosa è necessario identificare l'arto non-dominante che, come spiegato in seguito, sarà quello da scansionare. Dopo aver fatto rimuovere ogni oggetto metallico è necessario provvedere alla misurazione della lunghezza dell'avambraccio (*in cm*) come da indicazioni del manuale del densitometro. Durante la fase di analisi questa misurazione sarà richiesta dal sistema per determinare la lunghezza della ROI (*regione anatomica di interesse*) generale. Il paziente andrà posizionato su una sedia, preferibile se senza ruote e con schienale rigido, con il braccio da scansionare rivolto verso il lato del lettino. L'utilizzo di appositi "posizionatori" va tenuto in considerazione se previsto dalla apparecchiatura; questi strumenti semplificano il corretto posizionamento del paziente e garantiscono una maggiore riproducibilità d'esame.

Avviare la scansione e garantire:

- il corretto posizionamento di radio e ulna, che devono essere diritti e centrati nell'immagine;
- almeno l'inclusione della prima fila delle ossa carpali.

Nb: interrompere e ripetere l'acquisizione qualora i suddetti criteri non siano rispettati oppure se sono presenti artefatti da movimento.

Come analizzare correttamente le scansioni DXA

Analizzare la scansione vertebrale

Il primo passo fondamentale consiste nella corretta identificazione delle vertebre lombari. L'operatore può verificare l'aspetto e la forma degli elementi posteriori delle vertebre lombari per identificarle. Infatti, gli elementi posteriori delle prime tre vertebre, L1, L2, L3, hanno un aspetto a Y, mentre L4 ha tipicamente una forma simile a quella di una X o di una H appiattita. L'ultima vertebra lombare, L5, è di solito piatta, simile a un papillon (23). Inoltre L3 ha i processi trasversi più voluminosi che, a differenza delle altre vertebre, possono essere occasionalmente identificati e utilizzati come ulteriore reperti per nominare le vertebre. Risulta importante tenere in mente la possibile presenza di vertebre transizionali nella regione lombosacrale. Nella maggior parte dei casi, (circa l'84% della popolazione, i soggetti presentano 5 vertebre lombari e le ultime coste a livello di T12 (23); tuttavia nel 13% dei casi i soggetti possono presentare le coste su T11 o su L1 la qualcosa comporterebbe un errore di identificazione (23).

Nei pazienti che presentano 6 vertebre senza evidenza di costole si deve procedere come segue:

- assicurarsi di includere sia le creste iliache che le ultime coste visibili;
- etichettarle dal basso verso l'alto utilizzando le creste iliache per identificare la vertebra lombare più bassa;
- identificare lo spazio intervertebrale L4-L5 ed etichettare L4 di conseguenza.

Nel caso che T12 venga erroneamente etichettato come L1, l'effetto che ne deriva sarà una riduzione fittizia dei valori di BMD di L1 con conseguente impatto sui valori medi L1-L4. Nei casi dubbi, le radiografie dorso-lombari che vengono spesso effettuate dal paziente ai fini morfometrici, possono fornire un valido aiuto ai fini della identificazione delle vertebre.

Analizzare la scansione femorale

Dal punto di vista densitometrico, l'anca prossimale è suddivisa in 4 ROI:

- la regione della diafisi prossimale nella parte inferiore interna;

- la regione trocanterica nella parte superiore esterna;
- l'area di Ward;
- la regione del collo femorale.

L'insieme di queste aree costituisce il cosiddetto "femore totale".

La *Figura 4* illustra queste diverse regioni dell'anca.

L'analisi automatica del femore dovrebbe essere effettuata, ogni qualvolta sia possibile, al fine di garantire una elevata riproducibilità e ridurre le fonti di variabilità che l'operatore può introdurre. L'auto-analisi della macchina è solitamente in grado di posizionare le linee e le ROI nella posizione corretta garantendo una mappatura ossea soddisfacente. Ovviamente l'operatore deve sempre controllare il corretto posizionamento delle ROI e, se necessario, correggere eventuali inaccuranze della mappatura ossea. Il posizionamento della ROI del collo femorale differisce leggermente tra gli strumenti Hologic e GE-Lunar.

Per Hologic il bordo supero-esterno del box deve essere alloggiato all'interno della curvatura

del grande trocantere maggiore; tutti gli altri angoli devono rimanere nel contesto delle parti molli.

Per Ge-Lunar un algoritmo specifico è in grado di rilevare la regione con il BMD più basso, nel punto più stretto del collo dove verrà posizionato il box del collo.

L'operatore deve prestare particolare attenzione ai seguenti particolari:

- l'area del collo non deve includere parti ossee quali branca ischiopubica o grande trocantere;
- deve esserci equivalente larghezza del box ai lati del collo femorale, così da includere la stessa quantità di parti molli.

La *Figura 5* illustra alcuni esempi di errori nel posizionamento e analisi della scansione del femore prossimale.

Analizzare la scansione dell'avambraccio

Dopo aver inserito la lunghezza dell'avambraccio quando richiesta è necessario posizionare la ROI globale della scansione, facendo attenzione a posizionare la linea di riferimento distale (*estremo del box*) tangente alla stiloide ulnare. La posizione di questa linea di riferimento influenzerà quella

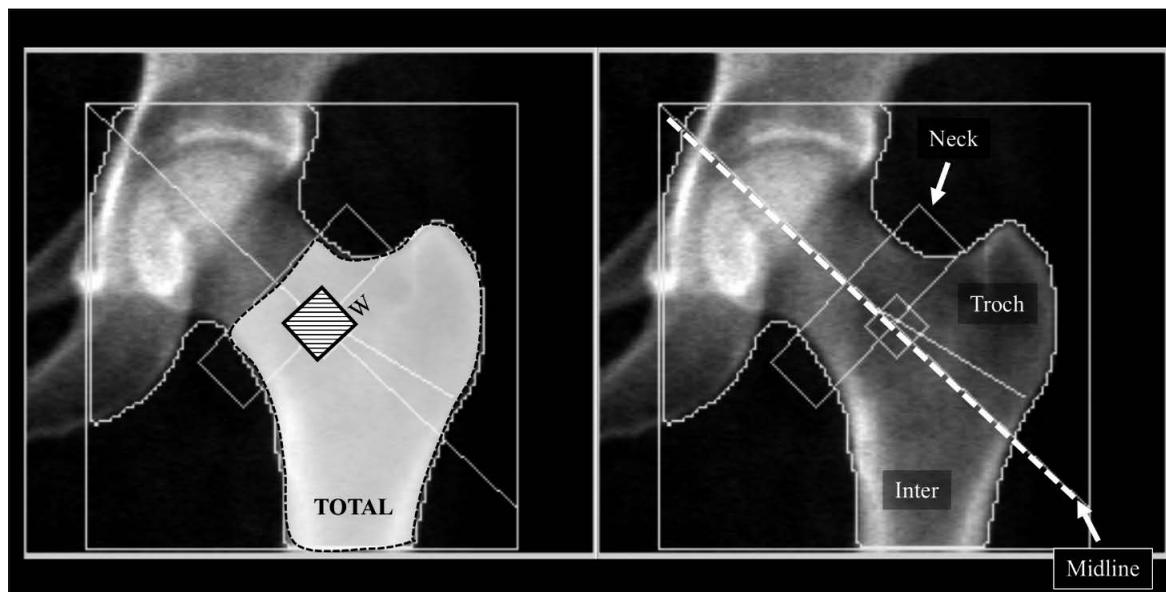


Figura 4 - L'immagine spiega le differenti regioni utilizzate per la valutazione della BMD a livello femorale. L'area totale (mostrata sull'immagine a sinistra) è rappresentata dalla somma dei valori di BMD del collo femorale (neck), della regione trocanterica (troch) e intertrocanterica (inter). L'area di Ward (W) non è utilizzata ai fini della diagnosi perché troppo piccola e poco riproducibile; ai fini diagnostici è consigliabile l'utilizzo della regione del collo o, qualora i valori siano inferiori, quella del femore totale.

Figura 5 - Alcuni esempi di errato posizionamento (A+B) ed analisi (C+D) dell'esame DXA del femore prossimale. La figura 5A presenta un piccolo trocantere troppo visibile (*), per insufficiente intrarotazione del femore. La figura 5B mostra un femore mal posizionato poiché eccessivamente abdotto, e quindi con l'asse diafisario (linea tratteggiata) che non risulta parallelo al bordo esterno dell'immagine. La figura 5C mostra un errore di analisi: l'area del collo femorale include parte del grande trocantere (cerchio). La figura 5D mostra l'errato posizionamento del box del collo femorale, che nelle scansioni Hologic deve sempre essere tangente alla concavità del grande trocantere.

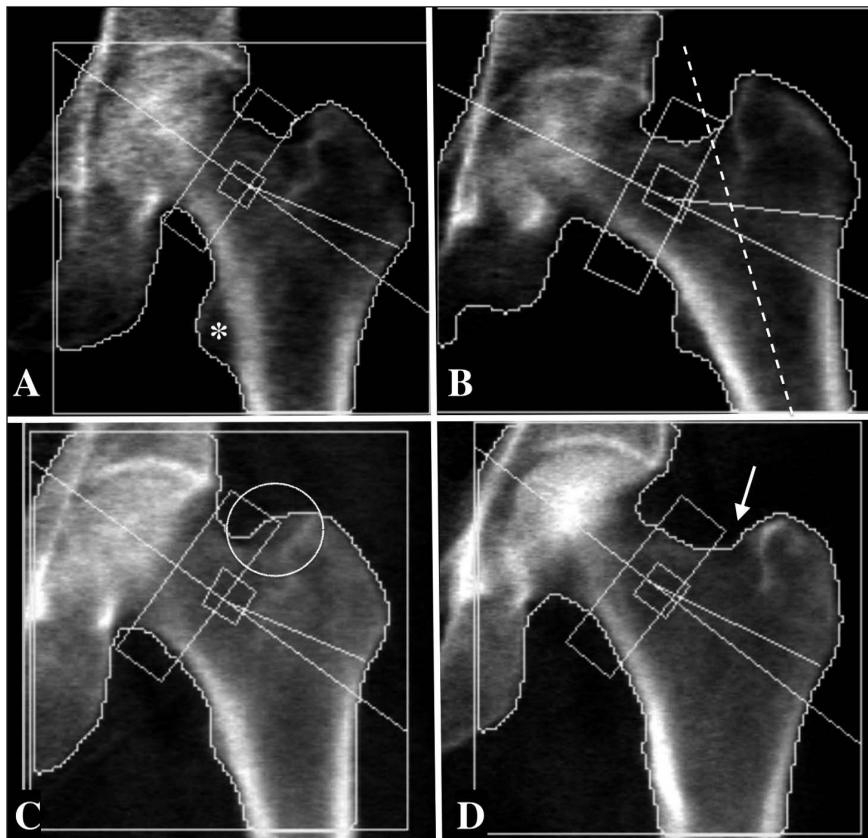


Figura 6 - Esempio di una scansione DXA dell'avambraccio ben eseguita. È molto importante fare attenzione a posizionare la linea di riferimento distale (linea orizzontale) tangente alla stiloide ulnare (indicata dalla freccia). La posizione di questa linea orizzontale distale influenzerà quella della ROI del 1/3 radiale (usata per fare diagnosi, ed indicata con un asterisco). È importante evitare che nella regione ultradistale venga inclusa la regione sclerotica subcondrale del radio (vedi*).

della ROI del 1/3 radiale che si usa a scopo diagnostico in quanto costituita pressoché completamente da osso corticale. È importante evitare che nella regione ultradistale non venga inclusa la regione sclerotica subcondrale del radio. Successivamente si deve passare, alla definizione dell'area ossea che, generalmente, non richiede l'intervento dell'operatore. Una volta mappato l'osso da scansionare il densitometro produrrà i risultati per le diverse zone dell'avambraccio in modo automatico.

La *Figura 6* illustra la corretta analisi della scansione dell'avambraccio.

Quali siti DXA indagare e quali sono le regioni di interesse da considerare

Come da linee guida ISCD, la prima indagine dovrebbe essere condotta sempre effettuando le scansioni del femore prossimale e della colonna lombare per vari motivi quali:

- la possibile discordanza tra i valori di BMD e T-score dei due siti;

- la BMD del femore e della colonna lombare predicono in modo indipendente il rischio di frattura ai rispettivi siti.

La effettuazione delle scansioni femorale e lombare permette di avere a disposizione più di un sito scheletrico per un monitoraggio a lungo termine nel caso in cui uno dei due siti diventi nel tempo inutilizzabile (*interventi protesici o di stabilizzazione, fratture, progressione spondiloartrosi*) (13).

Nella popolazione generale non è stata riportata una differenza significativa tra la BMD dei due femori come nel caso dell'avambraccio ad eccezione di alcuni casi specifici come nel caso di scoliosi severa (24). Di conseguenza, nella pratica quotidiana viene effettuata la scansione del femore tipicamente a sinistra, scelta dettata principalmente dalla posizione del lettino che consente di avere l'operatore più vicino e comodo al lato sinistro del paziente (25).

La *figura 7* illustra un caso di discordanza quantitativa tra la BMD di femore e colonna, in un soggetto affetto da spondiloartrosi mostrando il motivo per cui è necessario eseguire

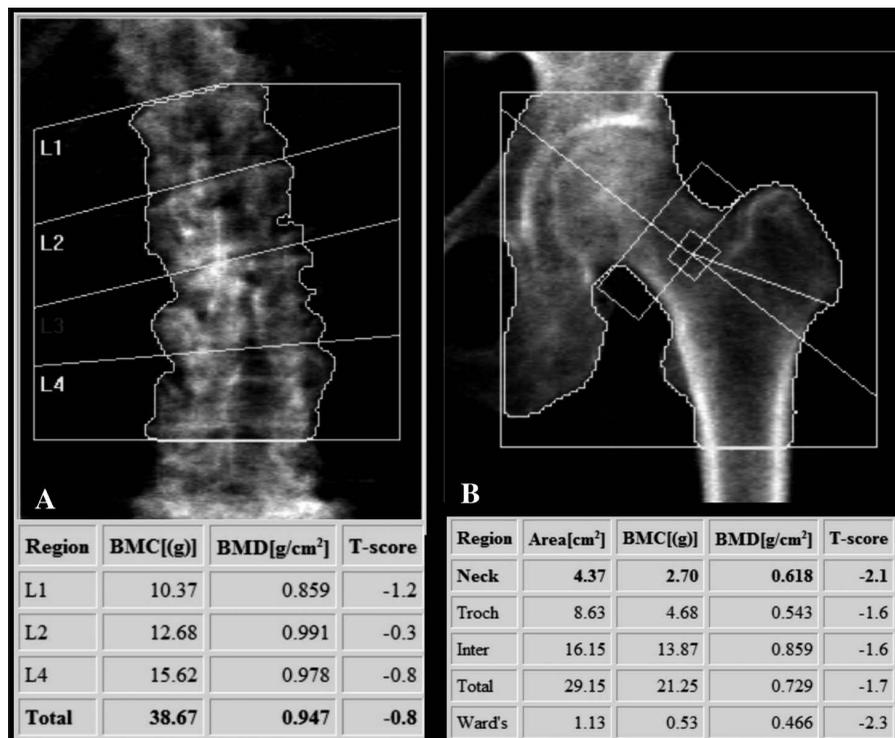


Figura 7 - Un caso di discordanza diagnostica tra femore e colonna in una paziente di 73 anni. La colonna vertebrale è affetta da severi artefatti legati alla spondiloartrosi, che condizionano usuale sovrastima del dato nonostante l'esclusione della vertebra maggiormente artrosica (L3), con T-score totale di -0.8. Si noti come il femore della stessa paziente mostri valori molto più bassi di BMD, con un T-score al collo di -2.1, diagnostico per osteopenia.

la scansione densitometrica sempre nei due siti citati, onde ottenere la massima appropriatezza diagnostica.

La DXA dell'avambraccio è indicata in casi particolari, sempre nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo, ed in quelle condizioni dove non è possibile misurare i siti centrali (*presenza di mezzi di sintesi vertebrali/femorali e/o vertebraplastica in più di due metameri lombari da L1 a L4*), meno frequentemente nei casi di grave obesità quando il peso del soggetto eccede il limite del lettino (13).

Colonna lombare

La diagnosi deve essere basata sulla BMD ed il T-score ottenuto dall'analisi delle prime 4 vertebre lombari, L1-L4. Quando possibile, tutte e quattro le vertebre vanno incluse nell'analisi; nei casi in cui una vertebra risulti interessata da una macroscopica alterazione strutturale (*artrosica, fratturativa, ecc.*) questa deve essere esclusa dall'analisi. Il criterio di esclusione deve essere utilizzato anche qualora esista una differenza maggiore di una deviazione standard (*T-score tra due vertebre adiacenti >1*) (13). Va notato come l'esclusione delle vertebre colpite da alterazioni degenerative macroscopiche nella maggior parte dei casi determina una riduzione dei valori totali di T-score il che comporta un possibile cambio nella diagnosi OMS, e si rifletterà anche sulla predizione del rischio di frattura (26).

Femore prossimale

Nel femore prossimale le ROI da utilizzare ai fini diagnostici sono quelle del collo femorale e del femore totale. La ROI del collo femorale è da utilizzare in prima istanza per la diagnosi perché predice maggiormente il rischio di frattura rispetto alle altre (2). Nei casi in cui il T-score a livello del femore totale sia più basso è preferibile usare questo valore. È importante tenere presente che le restanti ROI (*regione trocanterica, regione diafisaria prossimale, e area di Ward*) non vanno usate ai fini diagnostici, né tantomeno commentate nel referto perché se da un lato la predizione

del rischio di frattura è bassa, dall'altro, come nel caso dell'area di Ward, la riproducibilità risulta molto bassa perché viene campionata un'area ossea molto piccola. Ai fini del follow-up bisogna utilizzare l'area totale del femore per il confronto della BMD dato che la precisione è maggiore nel box del collo perché fa riferimento ad un'area più ampia (13, 27).

Avambraccio

Quando non sia possibile utilizzare i siti centrali, oppure qualora il paziente sia affetto da iperparatiroidismo primitivo, si consiglia la scansione dell'avambraccio.

Le ROI comunemente valutabili sono:

- il cosiddetto terzo prossimale (o regione 33%);
- la regione mediana (radio 50%);
- la regione ultradistale (radio 10%).

Tali regioni sono identificate in base alla posizione del punto in relazione alla lunghezza complessiva dell'ulna.

Per formulare la diagnosi strumentale l'ISCD consiglia di utilizzare solo il terzo prossimale (33%) e non le altre ROI (13). A differenza del femore prossimale, la dominanza di lato ha un effetto marcato sulla densità minerale ossea per cui è consigliato scansionare l'arto non dominante, che solitamente ha la BMD più bassa, ai fini diagnostici (25).

Come interpretare i valori della BMD: le categorie diagnostiche OMS

I criteri diagnostici seguono sia le indicazioni dell'OMS sui valori di T-score e Z-score, sia quelle di società interazionali come l'ISCD. In particolare, l'ISCD definisce chiaramente due popolazioni in cui usare T-score e Z-score in modo differente.

Il T-score si utilizza: nelle donne in post-menopausa o in transizione menopausale, così come negli uomini over 50. La diagnosi va formulata utilizzando i valori di T-score come da indicazioni dell'OMS. Il T-score rappresenta il numero di deviazioni standard (DS) con cui la BMD di un soggetto differisce da quella attesa in un individuo giovane e sano della stessa etnia e sesso.

La *tabella 1* riassume i criteri diagnostici secondo ISCD e OMS.

Appare importante tenere presente che la presenza di una frattura da fragilità, che rappresenta l'espressione clinica della osteoporosi, è di per sé criterio diagnostico per porre diagnosi clinica della stessa indipendentemente dai valori di BMD (13).

Nelle donne in premenopausa (età compresa tra i 18 anni alla menopausa), così come negli uomini appartenenti alla stessa fascia d'età, l'uso dello Z-score è da preferire rispetto al T-score.

Per lo Z-score va precisato che le soglie diagnostiche variano per cui:

- nei soggetti in cui lo Z-score sarà uguale o inferiore a -2.0 SD il paziente verrà classificato come avente una densità minerale "al di sotto del range atteso per l'età";
- nei soggetti in cui lo Z-score è superiore a -2.0 SD il paziente ha una mineralizzazione scheletrica "all'interno della range atteso per l'età" (*Tabella 1*) (11).

In queste categorie di soggetti è importante sottolineare come la diagnosi di "osteoporosi" non può basarsi solo sul dato densitometrico, ma deve per forza essere integrata dal dato clinico-laboratoristico e dai fattori di rischio individuali.

Pitfalls e artefatti più comuni in sede lombare e femorale

Per "pitfall" in gergo densitometrico si intende la presenza un fattore confondente, sia legato al paziente ma anche introdotto dall'operatore, in grado di influenzare negativamente l'accuratezza della BMD. Gli artefatti sono invece tipicamente fattori non legati all'operatore, ma al paziente piuttosto che a condizioni esterne (18). La colonna vertebrale lombare è uno dei siti più frequentemente interessato da artefatti e alterazioni che possono inficiare i risultati della BMD (18, 28). Nella maggior parte dei casi, gli artefatti in sede lombare condizionano una sovrastima del dato densitometrico. Il caso sin cui si incorre più spesso è quello della spondiloartrosi, mentre sono meno frequenti sono le condizioni che portano ad una diminuzione fittizia della BMD (29). La spondiloartrosi è molto frequente nella colonna

vertebrale e condiziona tipicamente un incremento spurio della BMD causato sia dalla presenza di osteofiti che dai processi artrosici delle faccette articolari (30). L'aumento della BMD causata dagli osteofiti e dall'artrosi interfaccettaria è stato riportato variare tra il $+9,5\%$ a livello di L4 ed il $+13,9\%$ a livello di L1 (30). Di conseguenza, l'esclusione delle vertebre affette da alterazioni degenerative macroscopiche ha un impatto significativo sulla BMD in quanto diminuisce il T-score lombare medio e può quindi modificare la diagnosi OMS fra osteopenia e osteoporosi (18).

Analogamente, le fratture vertebrali (VF) condizionano tipicamente un aumento dei valori di BMD, dovuto all'affastellamento trabecolare legato alla frattura stessa, con un aumento medio di BMD pari a circa $+0,070$ g/cm² (31). Una vertebra fratturata sulla DXA si presenta solitamente ridotta in altezza, con l'affastellamento trabecolare variamente visibile come una linea densa e sclerotica (8).

La *Figura 8* illustra come la spondiloartrosi e le fratture vertebrali possano fare variare notevolmente la BMD prima e dopo l'esclusione delle vertebre interessate.

La presenza di calcificazioni aortiche è molto comune ed è associata all'invecchiamento. Diversi studi hanno dimostrato che anche calcificazioni voluminose e spesse hanno un effetto limitato e non significativo sulla BMD della colonna lombare (30, 32).

Infine, pregressi interventi chirurgici possono condizionare artefatti alla DXA, come nel caso di clip o fili metallici proiettati sui corpi vertebrali o nei tessuti molli adiacenti. Gli elementi metallici proiettati sull'osso causano generalmente un notevole incremento della BMD, mentre, quando si proiettano sulle parti molli, possono causare l'effetto opposto dal momento che il sistema rileva un'elevata densità delle parti molli paravertebrali (18). In caso di interventi di artrodesi le barre e le viti causeranno inevitabilmente un incremento sproporzionato della BMD, e in alcuni casi renderanno del tutto inutilizzabile il sito lombare ai fini densitometrici.

Il femore prossimale è interessato meno frequentemente da artefatti o alterazioni strutturali rispetto alla colonna vertebrale. Ciò è legato al fatto che l'artrosi dell'anca colpisce soprattutto

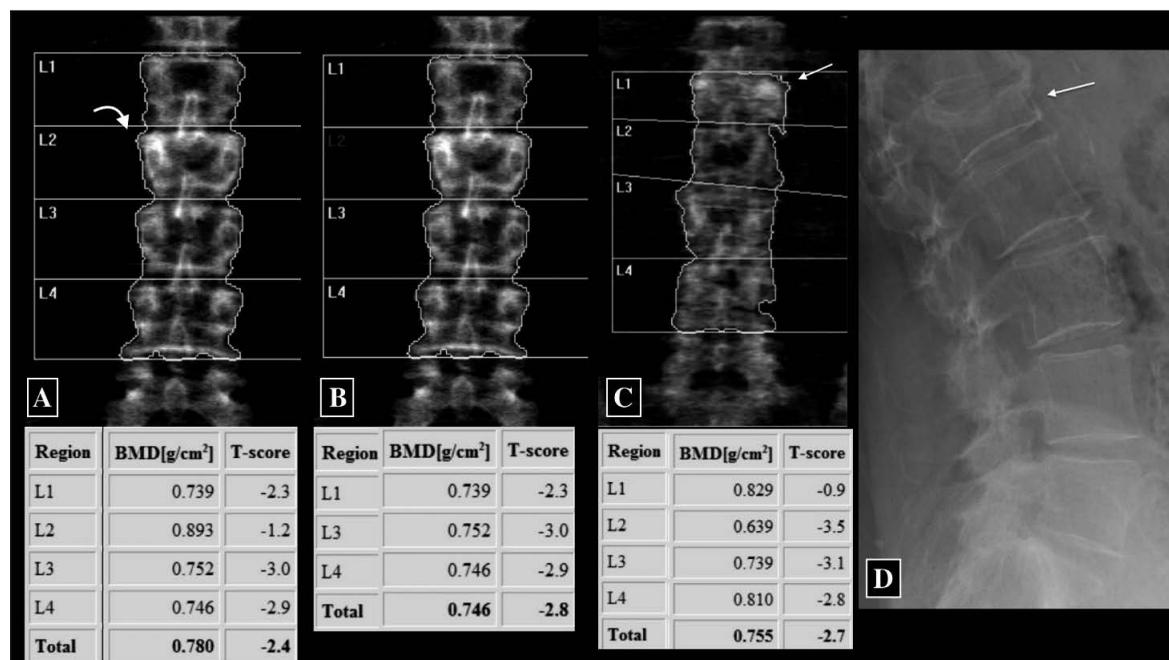


Figura 8 - Esempio dell'effetto della spondiloartrosi e delle fratture vertebrali. La figura 8A mostra una scansione lombare con alterazioni artrosiche focali a livello di L2 (freccia), che impattano in modo significativo sul T-score totale. L'esclusione di L2 (figura 8B) mette in luce il cambio di diagnosi (da osteopenia a osteoporosi). La figura 8C mostra l'alterazione strutturale a carico di L1, con vertebra ridotta d'altezza e fortemente sclerotica, che causa un incremento netto dei valori di T-score (-0.8). La frattura è ben visibile allo studio radiografico nella figura 8D (freccia).

la superficie articolare della testa del femore, area non inclusa nel calcolo della BMD. Tuttavia, in casi di artrosi severa si può generare un ispessimento corticale che può produrre un aumento dei valori di BMD del collo femorale; è dunque necessario valutare sempre bene l'immagine durante l'analisi. Progressi interventi di posizionamento di protesi d'anca o viti metalliche renderanno il sito non idoneo ai fini diagnostici, motivo per cui sarà necessario utilizzare il lato controlaterale.

Nuovi software basati sulla DXA: l'analisi a elementi finiti e il BSI

Nonostante la BMD sia senza dubbio uno dei principali determinanti della resistenza ossea, la stima del rischio di frattura basata solo sulla BMD potrebbe perdere in termini di sensibilità. Come è noto infatti, molte fratture da fragilità si verificano

in soggetti osteopenici (33). Di conseguenza, oltre la BMD, altri fattori influiscono sulla resistenza alla frattura da parte dell'osso quali i parametri qualitativi come la microarchitettura trabecolare e la geometria ossea (34).

In questo contesto negli ultimi anni sono state studiate soluzioni matematiche, complementari a quella standard della DXA per studiare gli aspetti qualitativi dell'osso, come l'analisi a elementi finiti (*finite element analysis, FEA*) che si applica a varie tecniche di imaging quali la DXA, la tomografia computerizzata periferica ad alta risoluzione e la risonanza magnetica (35). La FEA è la simulazione di un dato fenomeno fisico effettuata utilizzando la tecnica numerica chiamata "metodo a elementi finiti" (*FEM*) che suddivide il materiale da indagare in piccoli elementi geometrici, generalmente triangoli o quadrati. In scienza delle costruzioni la FEM è un metodo di riferimento per studiare il danno da usura dei materiali, la così detta fatica. Una recente applicazione di que-

sta tecnica alla DXA è un software che prende il nome di Bone Strain Index (*BSI*) che consente la stima delle deformazioni e degli stress a cui è soggetto uno specifico segmento osseo, sulla base di modelli sperimentali derivati da scansioni di tomografia computerizzata vertebrale (36-38). Il calcolo del BSI rende conto della distribuzione delle deformazioni spaziali di ogni singolo elemento di analisi in cui la vertebra è stata suddivisa prima del calcolo mediante FEM (39) e può essere applicato sia alle scansioni DXA lombari che a quelle femorali.

La *figura 9* illustra un esempio di scansione BSI lombare e femorale.

Studi clinici recenti, condotti su donne in post-menopausa sottoposte a valutazione clinica e densitometrica, hanno mostrato l'utilità del BSI nell'identificare determinati sottogruppi maggior-

mente esposti al rischio di frattura da fragilità in soggetti osteoporotici (40), a predire la ri-frattura vertebrale da fragilità (41, 42) e a monitorare la risposta alla terapia osteoinduttiva (43). Il BSI si è dimostrato utile anche nelle osteoporosi secondarie per identificare i soggetti a maggior rischio di frattura (44, 45).

Conclusioni

Sono passati ormai più di 30 anni dalla scoperta della DXA, ma a dispetto dell'età cronologica questa tecnica quantitativa rimane sempre attuale per via dei suoi numerosi vantaggi, ed è quella più usata nella pratica clinica per la valutazione della BMD nei pazienti con sospetta osteoporosi. Eseguire una buona indagine densitometrica costi-

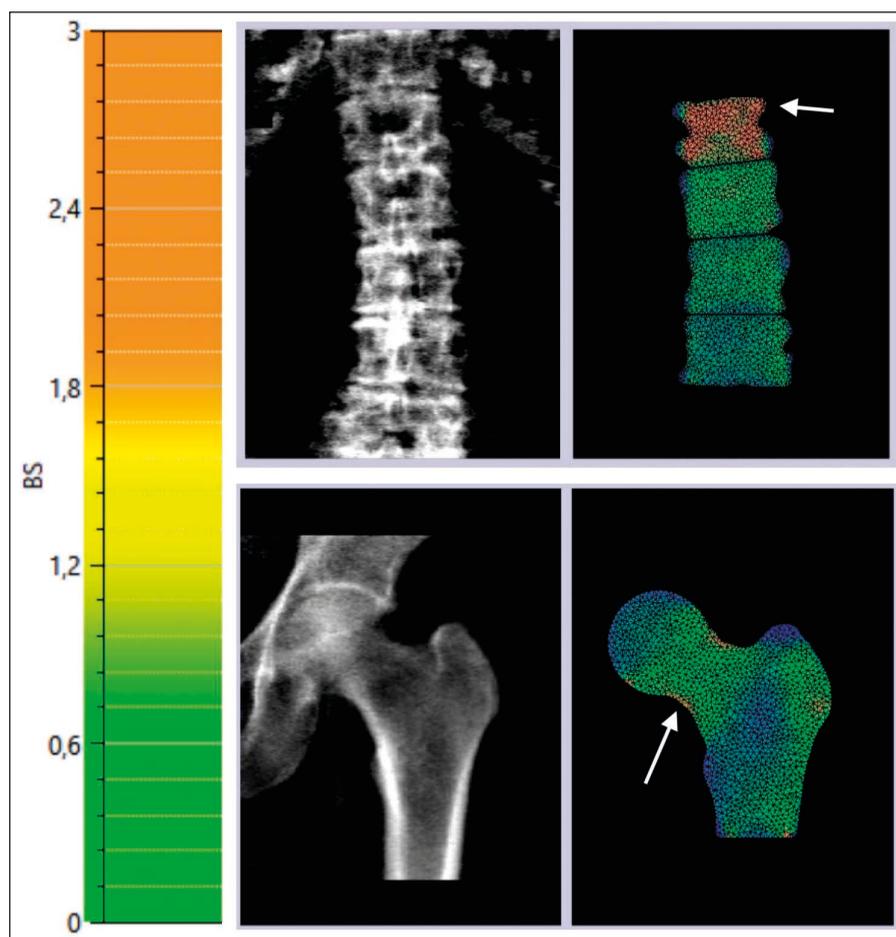


Figura 9 - Due esempi di scansione BSI lombare (in alto) e femorale (in basso), che mostra l'analisi ad elementi finiti applicata ai segmenti DXA corrispondenti (sul lato sinistro dell'immagine). In verde e blu le aree ad elevata resistenza al carico, mentre in rosso quelle con ridotta resistenza (vedi frecce).

tuisce un processo che richiede attenzione nelle varie fasi dell'esame: dall'acquisizione, al posizionamento, all'analisi. Gli errori sono ancora molto comuni e possono avere un impatto significativo sulla diagnosi finale e sulle strategie terapeutiche. È dunque necessaria una formazione continua del personale che si occupa di densitometria per garantire e mantenere una qualità elevata delle

scansioni nonché la conoscenza approfondita della metodica e dei suoi limiti da parte dei "bone specialists". La possibilità offerta da nuovi software applicati alla DXA, basati sulle tecniche di analisi matematica usualmente utilizzate in contesti ingegneristici, apre nuovi scenari e promette di superare i limiti attuali della DXA completandone le applicazioni.

RIASSUNTO La densitometria ossea a raggio X, nota anche come DXA (*dall'acronimo inglese Dual Energy X-Ray Absorptiometry*) è la tecnica oggi più utilizzata ai fini della valutazione della densità minerale ossea. Ottenere una corretta scansione DXA è tuttavia un processo a più tappe, in quanto richiede un training elevato del personale che esegue e referta l'esame, nel cui contesto possono verificarsi errori in ogni fase dell'esame: posizionamento, analisi, refertazione. Tali errori, i cosiddetti "pitfalls", sono ancora molto frequenti e influenzano negativamente la qualità dell'esame, potendo impattare sulla diagnosi finale e sulle scelte terapeutiche. L'obiettivo di questa revisione è quello di fornire le indicazioni più appropriate per eseguire un adeguato studio densitometrico DXA a livello dei siti centrali e dell'avambraccio, così come ad una interpretazione corretta del dato densitometrico. Inoltre, nella revisione, saranno fornite informazioni pratiche su come riconoscere il corretto posizionamento, la corretta acquisizione ed elaborazione delle indagini DXA. È pure compresa una sezione dedicata alla illustrazione dei pitfalls più comuni che ha l'obiettivo di acquisire utili informazioni per giudicare la validità del dato quantitativo espresso dall'esame. Tali informazioni sono utili non solo per chi esegue e analizza l'esame ma anche per chi utilizza il dato densitometrico per formulare la diagnosi e prescrivere la terapia specifica. Infine, l'ultima parte della revisione sarà dedicata alle recenti applicazioni DXA di modelli bidimensionali a elementi finiti (*FEA, finite element analysis*) applicati alle scansioni del femore e della colonna che forniscono dati di bone quality ed aprono una nuova frontiera nella diagnosi densitometrica dell'osteoporosi.

Parole chiave: *Densitometria ossea, valutazione della densità minerale ossea, analisi a elementi finiti.*

Bibliografia

1. Anon. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. In: *The American Journal of Medicine*. 1993; 94: 646-50.
2. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013; 24: 23-57.
3. Bandirali M, Poloni A, Sconfienza LM, Messina C, Papini GDE, Petrini M, et al. Short-term precision assessment of trabecular bone score and bone mineral density using dual-energy X-ray absorptiometry with different scan modes: an *in vivo* study. *Eur Radiol*. 2015; 25.
4. Delnevo A, Bandirali M, Di Leo G, Messina C, Sconfienza LM, Aliprandi A, et al. Differences among array, fast array, and high-definition scan modes in bone mineral density measurement at dual-energy x-ray absorptiometry on a phantom. *Clin Radiol*. 2013; 68.
5. Messina C, Poloni A, Chianca V, Albano D, Piodi LP, Olivieri FM, et al. Increasing soft tissue thickness does not affect trabecular bone score reproducibility: a phantom study. *Endocrine*. 2018; 61: 336-42.
6. Bandirali M, Lanza E, Messina C, Sconfienza LM, Brambilla R, Maurizio R, et al. Dose absorption in lumbar and femoral dual energy x-ray absorptiometry examinations using three different scan modalities: An anthropomorphic phantom study. *J Clin Densitom*. 2013; 16.
7. Löffler MT, Sollmann N, Mei K, Valentinitzsch A, Noël PB, Kirschke JS, et al. X-ray-based quantitative osteoporosis imaging at the spine. *Osteoporos Int*. 2020; 31: 233-50.
8. Messina C, Maffi G, Vitale JA, Olivieri FM, Guglielmi G, Sconfienza LM. Diagnostic imaging of osteoporosis and sarcopenia: A narrative review. *Quant Imaging Med Surg*. 2018; 8.
9. Anon. World Health Organization. (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42313>.

- who.int/iris/handle/10665/39142.
10. Lewiecki EM, Binkley N, Morgan SL, Shuhart CR, Camargos BM, Carey JJ, et al. Best Practices for Dual-Energy X-ray Absorptiometry Measurement and Reporting: International Society for Clinical Densitometry Guidance. *J Clin Densitom.* 2016; 19.
 11. Messina C, Sconfienza L, Bandirali M, Guglielmi G, Olivieri F. Adult Dual-Energy X-ray Absorptiometry in Clinical Practice: How I Report it. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2016; 20: 246-253.
 12. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014; 25.
 13. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi M-L, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone.* 2008; 43: 1115-21.
 14. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D, Giannini S, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo.* 2016; 68: 1.
 15. Anon. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza.
 16. Lewiecki EM, Lane NE. Common mistakes in the clinical use of bone mineral density testing. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008; 4: 667-74.
 17. Promma S, Sritara C, Wipuchwongsakorn S, Chuamsaamarkkee K, Utamakul C, Chamroonrat W, et al. Errors in Patient Positioning for Bone Mineral Density Assessment by Dual X-Ray Absorptiometry: Effect of Technologist Retraining. *J Clin Densitom.* 2018; 21: 252-259.
 18. Messina C, Bandirali M, Sconfienza LM, D'Alonzo NK, Di Leo G, Papini GDE, et al. Prevalence and type of errors in dual-energy x-ray absorptiometry. *Eur Radiol.* 2015; 25: 1504-11.
 19. (NHANES) NH and NES. Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) Procedures Manual. Published. 2007.
 20. Messina C, Sconfienza LM, Bandirali M, Guglielmi G, Olivieri FM. Adult dual-energy X-ray absorptiometry in clinical practice: How i report it. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2016; 20.
 21. Lekamwasam S, Lenora RSJ. Effect of leg rotation on hip bone mineral density measurements. *J Clin Densitom.* 2003; 6: 331-6.
 22. Binkley N, Krueger D, Vallarta-Ast N. An overlying fat panniculus affects femur bone mass measurement. *J Clin Densitom.* 2003; 6: 199-204.
 23. Peel NF, Johnson A, Barrington NA, Smith TW, Eastell R. Impact of anomalous vertebral segmentation on measurements of bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 1993; 8: 719-23.
 24. Bandirali M, Messina C, Di Leo G, Sconfienza LM, Aliprandi A, Olivieri FM, et al. Bone mineral density differences between femurs of scoliotic patients undergoing dual-energy X-ray absorptiometry. *Clin Radiol.* 2013; 68.
 25. Bonnick SL. Bone densitometry in clinical practice: application and interpretation. Humana. 2016.
 26. Tsang JF, Leslie WD. Exclusion of Focal Vertebral Artifacts From Spine Bone Densitometry and Fracture Prediction: A Comparison of Expert Physicians, Three Computer Algorithms, and the Minimum Vertebra. *J Bone Miner Res.* 2007; 22: 789-98.
 27. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive Summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on Bone Densitometry. *J Clin Densitom.* 2013; 16: 45-66.
 28. Morgan SL, Prater GL. Quality in dual-energy X-ray absorptiometry scans. *Bone.* 2017; 104: 13-28.
 29. El Maghraoui A, Roux C. DXA scanning in clinical practice. *QJM.* 2008; 101: 605-17.
 30. Drinka PJ, DeSmet AA, Bauwens SF, Rogot A. The effect of overlying calcification on lumbar bone densitometry. *Calcif Tissue Int.* 1992; 50: 507-10.
 31. Ryan PJ, Evans P, Blake GM, Fogeman I. The effect of vertebral collapse on spinal bone mineral density measurements in osteoporosis. *Bone Miner.* 1992; 18: 267-72.
 32. Frye MA, Melton LJ, Bryant SC, Fitzpatrick LA, Wahner HW, Schwartz RS, et al. Osteoporosis and calcification of the aorta. *Bone Miner.* 1992; 19: 185-94.
 33. Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, Merriman EN, Nicholson GC, Kotowicz MA. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006; 17: 1404-9.
 34. Brandi ML. Microarchitecture, the key to bone quality. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48 (Suppl. 4): iv3-8.
 35. de Bakker CMJ, Tseng W-J, Li Y, Zhao H, Liu XS. Clinical Evaluation of Bone Strength and Fracture Risk. *Curr Osteoporos Rep.* 2017; 15: 32-42.
 36. Colombo C, Libonati F, Rinaudo L, Bellazzi M, Olivieri FM, Vergani L. A new finite element based parameter to predict bone fracture. *PLoS One.* 2019; 14.
 37. Olivieri FM, Rinaudo L. Beyond Bone Mineral Density: A New Dual X-Ray Absorptiometry Index of Bone Strength to Predict Fragility Fractures, the Bone Strain Index. *Front Med.* 2021; 7.
 38. Terzini M, Aldieri A, Rinaudo L, Osella G, Audenino AL, Bignardi C. Improving the hip fracture risk prediction through 2D finite element models from DXA images: Validation against 3D models. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019; 7: 220.
 39. Messina C, Piodi LP, Rinaudo L, Emili I, Porro F, Buonomenna C, et al. Bone strain index reproducibility and soft tissue thickness influence: a dual x-ray photon absorptiometry phantom study. *Eur Radiol Exp.* 2019; 3: 33.
 40. Olivieri FM, Piodi LP, Grossi E, Rinaudo L, Messina C, Tassi AP, et al. The role of carboxy-terminal cross-link-

- ing telopeptide of type I collagen, dual x-ray absorptiometry bone strain and Romberg test in a new osteoporotic fracture risk evaluation: A proposal from an observational study Chung CK, ed. *PLoS One*. 2018; 13: e0190477.
41. Olivieri FM, Piodi LP, Rinaudo L, Scanagatta P, Cesana BM. Bone strain index in the prediction of vertebral fragility refracture. *Eur Radiol Exp*. 2020; 4.
 42. Messina C, Rinaudo L, Cesana BM, Maresca D, Piodi LP, Sconfienza LM, et al. Prediction of osteoporotic fragility re-fracture with lumbar spine DXA-based derived bone strain index: a multicenter validation study. *Osteoporos Int*. 2020.
 43. Messina C, Piodi LP, Grossi E, Eller-Vainicher C, Bianchi ML, Ortolani S, et al. Artificial neural network analysis of bone quality DXA parameters response to teriparatide in fractured osteoporotic patients Pérez MA, ed. *PLoS One*. 2020; 15: e0229820.
 44. Olivieri FM, Rinaudo L, Piodi LP, Barbieri V, Marotta G, Sciumè M, et al. Usefulness of Dual X-ray Absorptiometry-Derived Bone Geometry and Structural Indexes in Mastocytosis. *Calcif Tissue Int*. 2020.
 45. Olivieri FM, Rebagliati GAA, Piodi LP, Solimeno LP, Pasta G, Boccalandro E, et al. Usefulness of bone microarchitectural and geometric DXA-derived parameters in haemophilic patients. *Haemophilia*. 2018.

Aggiornamenti diagnostici in ambito di osteoporosi e altre malattie metaboliche dell'osso: TBS, HSA, composizione corporea

Role of trabecular bone score, hip structural analysis and body composition in osteoporosis and metabolic bone diseases: an update

Antimo Moretti, Marco Paoletta, Francesco Snichelotto, Maria Sgarbanti,
Livia Peschi, Giovanni Iolascon

Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

SUMMARY Pathophysiological mechanisms underlying metabolic bone diseases goes beyond the evaluation of bone mineral density and other mechanisms are probably involved in the loss of bone strength. The aim of this review is to describe the role of bone microarchitecture, geometric parameters and of lean mass and fat mass defined as Trabecular Bone Score (TBS), Hip Structural Analysis (HSA) and body composition for a better identification of patient with high risk of fracture. Several studies confirm the importance of TBS in assessing the risk of fragility fractures, whereas the role of HSA and body composition is still unclear and requires further investigation.

Keywords: *Trabecular Bone Score (TBS), Hip Structural Analysis (HSA), body composition, osteoporosis, fragility fracture.*

Introduzione

La gestione dell'osteoporosi richiede accurate indagini cliniche per la definizione del rischio di frattura, inclusa la valutazione della resistenza ossea. Quest'ultima include non solo la misurazione della densità minerale ossea (Bone Mineral Density), ma anche delle caratteristiche qualitative dello scheletro quali la microarchitettura, le proprietà geometriche e quelle meccaniche. Nonostante la misurazione della BMD tramite *dual energy x-ray absorptiometry* (DXA) sia ad oggi il *gold standard* per la diagnosi di osteoporosi e per la definizione del rischio di frattura da fragilità (1), è noto che tale evento si verifica anche nei

pazienti osteopenici e in quelli con valori di BMD nei limiti della norma (2). Tale dato sottolinea la necessità di adottare un approccio clinico-diagnostico che valuti anche altri fattori che determinano la resistenza scheletrica, quali le caratteristiche qualitative del tessuto osseo. Ad oggi sono disponibili approcci strumentali che possono contribuire in modo significativo sia alla migliore valutazione delle caratteristiche strutturali dello scheletro sia alla migliore definizione dei soggetti a rischio di frattura da fragilità, quali il Trabecular Bone Score (TBS) e l'Hip Structural Analysis (HSA). Infine, di recente interesse è la valutazione della composizione corporea, in termini di massa grassa e massa muscolare, che influenza

con differenti meccanismi la salute dell'osso e il rischio fratturativo.

Trabecular bone score

Il Trabecular Bone Score (TBS) è un parametro strutturale che deriva da un'elaborazione in scala di grigi dell'immagine densitometrica, ottenuta da una scansione DXA del rachide lombare, che fornisce una stima della microarchitettura trabecolare (3). Nello specifico il TBS misura le variazioni della trama di grigi da un pixel a quello successivo attraverso immagini bidimensionali (4). L'osso spongioso di un soggetto sano è caratterizzato da alta connettività trabecolare ed elevato numero di trabecole con spazi ridotti tra diverse trabecole. Al contrario, un paziente osteoporotico ha una struttura trabecolare che risulta essere porosa ovvero con bassa connettività, basso numero trabecolare e ampi spazi tra le trabecole. La valutazione di una scansione DXA lombare con software TBS fornisce un'immagine con diverse variazioni del valore dei pixel; nel soggetto sano, le ampiezze di tali variazioni risulteranno piccole, con un TBS alto, mentre nel paziente osteoporotico si otterrà un'immagine contenente un numero elevato di variazioni del valore dei pixel, risultando in un TBS basso (5). Il TBS viene calcolato valutando le stesse *region of interest* (ROI) usate per la misurazione della BMD a livello lombare e tenendo conto delle indicazioni fornite dall'International Society for Clinical Densitometry (ISCD), ovvero escludendo dal calcolo del parametro le vertebre non valutabili (5). Anche se il TBS viene calcolato per ogni corpo vertebrale nel tratto lombare L1-L4, il valore complessivo rappresenta la media dei valori di TBS di quella regione, analogamente alla valutazione standard della BMD lombare. I cut-off proposti per le donne in post-menopausa, stabiliti per analogia con le tre categorie della BMD (5), sono i seguenti: TBS $\geq 1,350$ è considerato normale; TBS compreso tra 1,200 e 1,350 indica una microarchitettura parzialmente degradata; TBS $\leq 1,200$ definisce una microarchitettura degradata. Studi di confronto con imaging μ -CT e HRpQCT evidenziano una forte correlazione tra il TBS ed i parametri microarchitetturel identificati da Parfitt et al. (6), come la

connettività trabecolare (connD), il numero delle trabecole (TbN) e lo spazio intertrabecolare (TbSp) (7). Diverse società internazionali, tra cui l'ESCEO (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) e l'ISCD, raccomandano l'utilizzo del TBS per migliorare l'accuratezza della valutazione del rischio fratturativo, in particolare in presenza di potenziali cause di osteoporosi secondaria, e per iniziare e monitorare il trattamento con determinati farmaci anti-osteoporotici. Nel dettaglio il TBS ha la capacità di predire un aumentato rischio di frattura indipendentemente dai valori della BMD (8). È stato osservato che per ogni riduzione di una deviazione standard (DS) del valore del TBS, si assiste ad un aumento del rischio di fratture osteoporotiche maggiore del 25%, 22% e 26% rispetto allo stesso rischio stimato con l'uso del BMD T-score dell'estremo prossimale del femore, dell'anca totale e della colonna lombare. Valori ridotti di TBS, inoltre, sono associati ad un aumento del rischio compreso tra il 30% e il 40% di fratture osteoporotiche maggiori nelle donne in post-menopausa, mentre negli uomini di età superiore ai 50 anni sono associati ad un aumento del rischio compreso tra il 20% ed il 50% delle sole fratture del femore (5).

È stato ipotizzato che l'associazione del TBS con altri parametri già in uso nella pratica clinica, potesse migliorare l'accuratezza nell'individuare i soggetti a rischio di frattura. Tuttavia, la combinazione tra TBS e BMD T-score non sembrerebbe fornire informazioni aggiuntive circa il rischio di fratture da fragilità se comparato al solo valore della BMD (8). D'altro canto, la combinazione di TBS e FRAX, algoritmo di riferimento per valutare il rischio di fratture da osteoporosi, sembra migliorare l'accuratezza della stratificazione del rischio di frattura rispetto alla sola valutazione del FRAX corretto per il BMD T-score del collo femorale sia in donne in post-menopausa di età inferiore ai 65 anni sia negli uomini anziani (9).

Il TBS gioca un ruolo importante nella stratificazione del rischio di frattura soprattutto in pazienti con forme secondarie di osteoporosi o condizioni che predispongano ad una maggiore fragilità scheletrica (10). Nelle donne in post-menopausa di età inferiore ai 65 anni ed in uomini di tutte le età con diabete mellito di tipo 2 (DM2), è

stato dimostrato che il TBS è in grado di individuare le alterazioni della microarchitettura ossea in presenza di valori normali o addirittura aumentati di BMD lombare (11). Nei pazienti diabetici sono stati riscontrati valori di TBS ridotti del 31% e, più specificamente, del 50% nella popolazione femminile, rispetto alla popolazione non diabetica (12). Inoltre, bassi valori di TBS sono inversamente correlati ad uno scarso controllo glicemico, ai valori di proteina C reattiva e all'aumento dell'insulino-resistenza valutata con HOMA-IR (homeostasis model assessment insulin resistance) (13).

Anche in questa popolazione, l'uso combinato del FRAX e del TBS si è rivelato utile. Infatti, bassi valori di TBS e alti valori di FRAX corretto per TBS sono stati riportati in pazienti diabetici con fratture vertebrali rispetto a pazienti diabetici senza fratture vertebrali (14).

Oltre che nei pazienti affetti da DM2, il TBS può essere utile nella stratificazione del rischio fratturativo anche in altre condizioni o in presenza di specifici trattamenti tra cui l'insufficienza renale cronica (IRC) (15, 16), inclusi i pazienti in emodialisi (16, 17), l'iperparatiroidismo primitivo (18, 19), osteoporosi indotta da glucocorticoidi (20-22) e l'artrite reumatoide (23). In particolare, i pazienti affetti da IRC possono presentare delle alterazioni del metabolismo osseo quali iperparatiroidismo secondario, alterata sintesi del calcitriolo, ritenzione di fosforo, acidosi metabolica e livelli sierici elevati di fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF-23) e di sclerostina (16). Con il progredire dell'insufficienza renale si instaura un'alterazione della microarchitettura ossea rilevabile al TBS in oltre il 75% dei pazienti a fronte di una diagnosi densitometrica di osteoporosi solo nel 30% dei casi (15). Nella stessa popolazione, anche il rischio di fratture da fragilità a 5 anni risulta essere circa tre volte maggiore in presenza di un basso valore di TBS rispetto a valori di TBS nella norma (18,1% *vs* 6,2%) (16). In tutti i pazienti sottoposti ad emodialisi sembra esserci una riduzione dei valori di TBS, seppur risulti più significativa nel sottogruppo che presenta valori della BMD compatibili con la diagnosi di osteoporosi (16). Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo si riscontra una riduzione del TBS in oltre la metà dei casi indipendentemente dai valori densitometrici, che risultano invece alterati in

circa il 35% dei pazienti (18). Nel caso della terapia prolungata e/o ad alte dosi di glucocorticoidi (22) è stata osservata una riduzione dei valori di TBS in tutte le pazienti sottoposte ad una terapia con 5 mg/die di prednisolone per almeno 3 mesi a fronte di valori di BMD rimasti pressoché invariati (21). Nei pazienti sottoposti a tale terapia e che hanno subito fratture vertebrali e da fragilità, è stata riscontrata con maggior frequenza una microarchitettura degradata al TBS (69-76%) rispetto a valori densitometrici di osteoporosi (36-38%) (20). Anche nell'artrite reumatoide si riscontra una riduzione del TBS che risulta comunque essere significativamente correlata con la dose cumulativa di glucocorticoidi assunti, ma non con gli indicatori dell'attività di malattia o di infiammazione come il DAS28 (the disease activity score for 28 joints) o la velocità di eritrosedimentazione (VES), che risultano altresì correlati ai valori della BMD femorale (23). Questa particolare correlazione può essere attribuita all'effetto lesivo dei glucocorticoidi che risulta essere maggiore a livello dell'osso trabecolare, rispetto a quello corticale, a causa della sua maggiore superficie e tasso di turnover osseo (24).

Nei pazienti affetti da diverse forme di osteoporosi secondaria, il TBS permette quindi di individuare un eventuale deterioramento della microarchitettura dello scheletro che spesso sfugge alla canonica valutazione clinico-strumentale, consentendo in tal modo una più accurata stratificazione del rischio di frattura e fornendo un importante supporto nella scelta terapeutica (10).

Nonostante le numerose potenzialità applicative, secondo l'ISCD, le attuali evidenze scientifiche non supportano il ruolo del TBS come parametro sufficiente per orientare l'approccio terapeutico nella pratica clinica (25). Tuttavia, è evidente che il TBS riesce a identificare l'alterazione della microarchitettura trabecolare in soggetti con valori di BMD simili (26). Infatti, in pazienti con valori di BMD ai limiti della soglia di trattamento, tale parametro consente di identificare quelli per i quali sarebbe indicato il trattamento anti-osteoporotico attraverso una stima più accurata del valore del FRAX (27). Secondo l'ISCD, il TBS può essere uno strumento utile per il monitoraggio degli effetti della terapia anti-osteoporotica di tipo anabolico (es. teriparatide, abaloparatide), mentre il suo

utilizzo nel monitoraggio degli effetti della terapia anti-riassorbitiva (es. bisfosfonati, denosumab) non è al momento consigliato. Tale indicazione è basata sul razionale del diverso meccanismo d'azione dei farmaci anti-osteoporotici, in quanto gli anabolici sarebbero in grado di indurre delle modifiche microarchitetture più sensibili alla misurazione tramite TBS rispetto agli anti-riassorbitivi (25). Se è vero che tale strumento valutativo è utile per monitorare gli effetti delle terapie osteoanaboliche disponibili, è lecito aspettarsi un suo ruolo centrale anche nel follow-up dei pazienti che verranno trattati con romosozumab, il più potente anabolico ad oggi approvato sia dalla FDA che dall'EMA per il trattamento dell'osteoporosi. Questo anticorpo monoclonale anti-sclerostina, è in grado di migliorare in modo significativo la resistenza scheletrica a livello dell'osso corticale e trabecolare non solo *versus* placebo, ma addirittura nel confronto con teriparatide sia a livello vertebrale che femorale. In particolare, la resistenza vertebrale al carico in compressione, dopo 1 anno di trattamento, aumenta del 27,3% nei pazienti che ricevono romosozumab rispetto al 18,5% del gruppo trattato con teriparatide (28). Tale evidenza suggerisce che il TBS potrà essere ampiamente impiegato nella pratica clinica, in considerazione sia dell'entità dell'effetto del farmaco sia della maneggevolezza della metodica, per il monitoraggio terapeutico dei pazienti che saranno trattati con i nuovi farmaci osteoanabolici.

Sebbene il TBS sia un metodo relativamente "giovane", numerosi studi confermano un ruolo di primo piano di questa tecnica nelle procedure diagnostiche e terapeutiche in pazienti con aumentato rischio di fratture da fragilità. Inoltre, potendo essere agevolmente integrato nella pratica clinica, questo parametro è uno strumento diagnostico in grado di migliorare in modo significativo la gestione dei pazienti affetti da disordini del metabolismo osseo.

Hip Structural Analysis (HSA)

I parametri geometrici del collo del femore, che misurano le proprietà strutturali dell'osso come la forma e le dimensioni, sono stati ipotizzati come fattori indipendenti per la valutazione del

rischio di fratture osteoporotiche sito-specifiche. Nella pratica clinica è possibile valutare queste caratteristiche mediante l'Hip Structural Analysis (HSA), ai fini di una migliore definizione del rischio fratturativo nei diversi setting clinici.

L'HSA è un software che analizza la resistenza meccanica e le proprietà geometriche dell'estremo prossimale del femore, a partire dalle scansioni DXA (29). In particolare, tale strumento calcola le proprietà geometriche delle sezioni trasversali del femore prossimale misurando la distribuzione della massa minerale lungo la linea di pixel dell'asse del collo femorale. Le regioni analizzate per questa analisi sono:

- 1) il collo anatomico (narrow neck), ovvero la regione più stretta del collo femorale;
- 2) la regione intertrocanterica (intertrochanteric), definita dalla bisettrice dell'angolo tra il collo e la diafisi femorale;
- 3) la regione sub-trocanterica (femur shaft), che si trova a livello della diafisi femorale, a una distanza di 2 cm dal piccolo trocantere.

I parametri geometrici che vengono misurati sono numerosi (30, 31) (Tabella 1). In particolare, la Cross-Sectional Area (CSA) rappresenta un indice della resistenza ai carichi di tipo compressivo diretti assialmente, il Cross-Sectional Moment of Inertia (CSMI) e il Section Modulus (SM) riflettono la resistenza dell'osso alla flessione, mentre il Buckling Ratio (BR) è un indice di stabilità della corticale sotto carichi compressivi e flettenti.

Ad oggi, secondo raccomandazioni internazionali, tali parametri non sono indicativi per predire il rischio di frattura da fragilità del femore, né per suggerire l'inizio del trattamento anti-osteoporotico o il monitoraggio dei pazienti trattati (32). Tuttavia, tra questi parametri, l'HAL sembrerebbe essere quello maggiormente correlato al rischio di frattura dell'estremo prossimale del femore nelle donne in post-menopausa.

A tal riguardo, uno studio ha confrontato i parametri geometrici del femore prossimale misurati mediante HSA tra donne in post-menopausa con pregressa frattura del femore controlaterale e donne in post-menopausa non fratturate (gruppo di controllo), evidenziando nel primo gruppo, oltre a valori di BMD femorale più bassi, valori inferiori per tutti gli indici di resistenza esaminati

Tabella 1 - Parametri geometrici misurati mediante HSA.

Parametri geometrici	Sigla	1. Definizione
Cross-Sectional Area	CSA	2. Area della sezione trasversale
Cross-Sectional Moment of Inertia	CSMI	3. Misura della distribuzione dell'osso attorno all'asse del collo
Section Modulus	SM o Z	4. Calcolato come rapporto tra il CSMI e la massima distanza tra il centro di massa e la corticale esterna
Buckling Ratio	BR	5. Rapporto tra il raggio esterno e lo spessore della corticale
Hip Axis Length	HAL	6. Distanza tra il vertice del grande trocantere e la rima pelvica interna
Neck Shaft Angle	NSA	7. Angolo tra il collo e la diafisi del femore
Femoral Strength Index	FSI	8. Rapporto tra resistenza alla compressione del collo e lo stress compressivo previsto per una caduta sul grande trocantere
Outer Diameter	OD	9. Distanza tra i margini corticali esterni

(CSA, CSMI, SM, HAL, NSA, FSI), tranne per il BR medio risultato maggiore rispetto al gruppo di controllo, ad indicare una maggiore instabilità della corticale ossea nei soggetti con pregressa frattura d'anca (31). In particolare, è stata osservata una differenza statisticamente significativa dei valori medi dell'HAL tra i due gruppi ($p=0,0015$).

Lo studio dei parametri geometrici mediante HSA fornisce informazioni utili ai fini della valutazione delle implicazioni meccaniche dei cambiamenti della massa minerale ossea connessi al processo di invecchiamento in differenti popolazioni (30). Nello specifico, è stato osservato che la riduzione della BMD in età avanzata non è sinonimo di perdita ossea, a causa della contemporanea espansione dei diametri esterni delle ossa lunghe durante la vita, che si evidenzia con una tendenza all'aumento della BMD nella regione del collo del femore (33, 34). Ad esempio, Kaptoge et al. (35) hanno osservato che donne con fratture femorali da fragilità mostravano valori di BMD a livello del collo del femore più bassi rispetto a donne con anamnesi negativa per fratture, non solo per una effettiva riduzione della massa, ma anche per un aumento del diametro del collo femorale. Inoltre, uno studio osservazionale condotto da Nelson et al. (36) ha evidenziato differenze significative in relazione alla razza. In particolare, le donne afroamericane sarebbero meno soggette a fratture osteoporotiche, avendo valori di BMD del collo femorale più alti di quelli osservati nelle donne caucasiche; questa differenza di valori non è tanto da ricondursi a ossa più forti nelle donne afro-

americane, ma piuttosto più strette. L'espansione del diametro tende a preservare la resistenza alla flessione (CSMI e SM), anche in presenza di perdita di massa ossea. Un osso più stretto nelle donne afroamericane deve, quindi, avere una massa maggiore per avere la stessa resistenza alla flessione di un osso dal diametro espanso come quello della donna caucasica.

D'altro canto, numerose sono le criticità dell'HSA che ne limitano l'uso nella pratica clinica. In particolare, la misura dei parametri geometrici dipende fortemente dal corretto posizionamento del paziente (30). Infatti, la variabilità anatomica interindividuale fa sì che i valori misurati durante le scansioni DXA cambino in funzione del grado di rotazione del femore rispetto all'articolazione dell'anca nella posizione di scansione e non esiste ancora un posizionamento del paziente completamente soddisfacente che elimini in modo affidabile questa fonte di imprecisione. A questo si associa il fatto che scansioni di scarsa qualità e di bassa risoluzione possono fornire dati non precisi. Inoltre, la metodica necessita di un livello sufficiente di mineralizzazione medio del tessuto analizzato per la conversione dello spessore dei pixel in g/cm^2 a spessore lineare in cm; di conseguenza, i risultati tenderanno a essere sottostimati nei bambini e negli adulti che presentano una riduzione della componente minerale dell'anca, mentre all'opposto tenderanno a essere sovrastimati in caso di tessuti iper-mineralizzati. Infine, il metodo di approssimazione ha l'ulteriore limitazione che le sezioni trasversali dell'osso sono con-

siderate assialmente simmetriche; ciò è ragionevole per la diafisi del femore, ma non per il collo.

In conclusione, sebbene l'HSA sia utile per l'individuazione dei soggetti a rischio di fratture da fragilità, attualmente le evidenze scientifiche riguardo un suo possibile utilizzo nella pratica clinica sono ancora insufficienti e controverse.

Composizione corporea

L'analisi della composizione corporea è oggetto di interesse crescente negli ultimi anni nell'ambito della valutazione delle patologie del metabolismo osseo, mentre è già riconosciuto come utile strumento valutativo in altre branche della medicina.

Secondo l'ISCD, in particolare, la valutazione della composizione corporea mediante metodo DXA gioca un ruolo importante nel monitoraggio degli effetti avversi della terapia antiretrovirale in pazienti affetti da AIDS, nel follow-up di pazienti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica ed infine per confermare la diagnosi di sarcopenia (37), condizione clinica complessa che presenta un notevole overlap con la fragilità scheletrica nel paziente anziano (38).

L'analisi della composizione corporea si basa sul concetto secondo cui la materia che costituisce il corpo umano possa essere suddivisa in diverse componenti, sulla base di modelli compartimentali. In ambito clinico-diagnostico il modello più seguito è quello tri-compartimentale che prende in considerazione massa minerale ossea (bone mass), massa grassa (fat mass) e massa magra (lean mass) (39). Numerose metodiche consentono ad oggi di valutare con diversi gradi di accuratezza e precisione tali componenti: la DXA, la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), la Tomografia Computerizzata (TC), e la Bio-impedenziometria (BIA). Attualmente la RMN e la TC sono considerate il *gold standard* per la valutazione non invasiva della composizione corporea, in quanto capaci di fornire misure dirette delle singole componenti (40). D'altro canto, questi strumenti non sono comunemente utilizzati nella pratica clinica, a causa dei costi elevati, della necessità di personale altamente specializzato o, nel caso della TC delle alte dosi di radiazioni ionizzanti cui viene

esposto il paziente. La BIA è considerata una valida alternativa per stimare la massa muscolare nei pazienti con ridotta mobilità, poiché risulta facilmente trasportabile, quindi può essere eseguita al letto del paziente (41). Tuttavia, tale metodica non misura direttamente la massa muscolare, ma ne fornisce una stima indiretta sulla base di un modello bicompartimentale che distingue la massa grassa (fat mass) dalla massa magra (fat free mass, FFM) che include la componente muscolare, la componente minerale dell'osso e l'acqua presente nei fluidi intra- ed extra-cellulari (39). La valutazione della composizione corporea è ricavata dalla misurazione della diversa resistenza offerta dai tessuti corporei, ovvero l'impedenza, al passaggio di una corrente elettrica di bassa intensità (>1 mA) erogata dall'apparecchiatura dedicata mediante elettrodi induttori. L'impedenza è il risultato di due componenti: la resistenza intrinseca dei tessuti stessi e la reattanza, ossia l'ulteriore opposizione dovuta alla capacitanza delle membrane cellulari e dell'interfaccia tra i tessuti. Il rapporto tra resistenza e reattanza è espresso come angolo di fase (Φ), che insieme alla reattanza capacitiva permette di valutare la massa cellulare attiva, quindi la componente metabolicamente attiva della massa magra.

In linea teorica è possibile affermare che la massa grassa ha un'alta impedenza, mentre la massa priva di grasso ha una bassa impedenza. Per avere una stima della massa muscolare a partire da tali dati grezzi è necessario inserirli in equazioni di conversione in cui sono considerate anche sesso, età, peso ed altezza (42).

D'altro canto, la maggior parte delle linee guida internazionali considerano la DXA come il gold standard per stimare la massa muscolare sia in ambito clinico che di ricerca, grazie alla sua affidabilità, facilità di esecuzione e alla ampia diffusione, in particolare in ambito osteometabolico (38, 43). Inoltre, rispetto a TC e RMN, la DXA presenta il vantaggio di una maggiore sostenibilità economica e una più bassa dose radiante emessa a fronte di una valutazione dell'osso e della composizione corporea in un solo tempo (44).

La DXA è in grado di fornire una stima attendibile della massa grassa e di quella muscolare secondo il modello tri-compartimentale (Figura 1). La quota di tessuto adiposo viene di norma

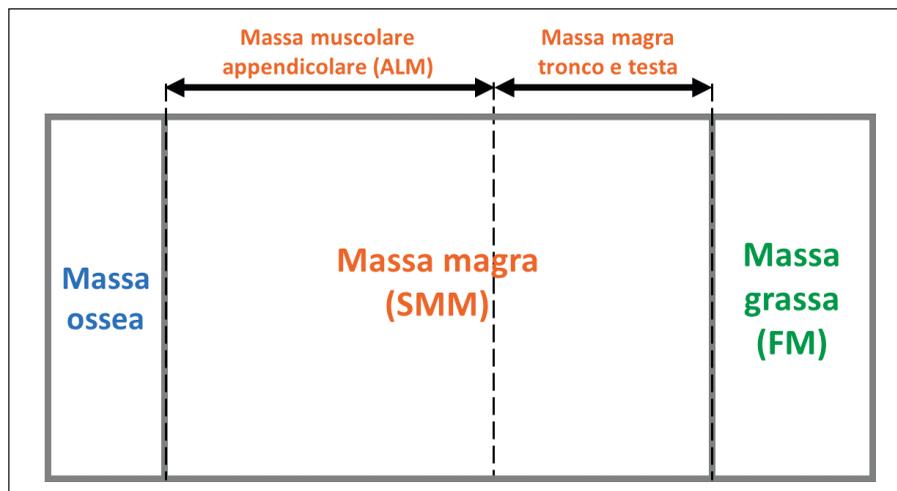


Figura 1 - Modello tri-compartimentale: la massa magra considerata come massa muscolare total body (SMM), include tessuti molli di organi parenchimatosi, tessuto connettivo non contrattile, e tessuto fibrotico (45). Per tale motivo la misura della massa muscolare degli arti (ALM) è considerato parametro più affidabile del trofismo muscolare (46).

riportata come massa grassa totale (fat mass - FM), ma la DXA può fornire anche una stima del tessuto adiposo viscerale (visceral adipose tissue - VAT) e della "VAT area" misure indirette ricavate dalla massa grassa intraddominale (44). La massa muscolare può essere riportata come massa muscolare total body (skeletal muscle mass, SMM) oppure appendicolare (appendicular skeletal muscle mass, ALM). Nella valutazione della composizione corporea, è preferibile correggere i valori ottenuti per il peso, l'altezza o comunque per il BMI poiché massa magra e massa grassa sono strettamente dipendenti dalla massa corporea totale. Ad oggi, comunque, non è stata ancora definita la modalità di normalizzazione più affidabile in tale contesto. Il fattore di correzione più utilizzato è l'altezza al quadrato, che permette di calcolare l'indice di massa grassa (fat mass index, FMI), l'indice di massa magra (lean mass index, LMI) e l'indice di massa magra appendicolare (appendicular lean mass index, ALMI) (38, 44).

Valutazione della massa grassa

Il tessuto adiposo, in quanto metabolicamente attivo, influenza anche la salute dell'osso. I meccanismi con cui si verifica tale fenomeno sono molteplici: l'effetto del carico meccanico della massa grassa, l'azione paracrina ed endocrina di ormoni secreti o metabolizzati dagli adipociti (leptina, adiponectina, androgeni ed estrogeni) l'azione di ormoni pancreatici (insulina, amilina), ed il rilascio di marcatori dell'infiammazione (IL-6) (47,

48). Tradizionalmente, grazie all'effetto meccanico del carico e alla produzione estrogenica, il sovrappeso e l'obesità sono considerati protettivi per l'osso. Recentemente, questo concetto è stato messo in discussione in quanto è stato osservato che il grasso corporeo, e più specificamente il VAT, risulta frequentemente associato ad una ridotta BMD e ad un aumentato rischio di determinati tipi di fratture (49, 50).

Numerosi studi hanno analizzato la correlazione tra composizione corporea, BMD e rischio fratturativo senza, tuttavia, raggiungere risultati conclusivi. Studi oramai datati riportano risultati controversi riguardo una possibile correlazione diretta tra VAT e BMD (51-55) mentre dati più recenti, suggeriscono una correlazione inversa tra questi due parametri, mediante l'utilizzo di nuove metodiche di misurazione diretta della VAT Area come TC e RMN (56-59).

A tal proposito, Yamaguchi et al. (56) hanno analizzato la correlazione tra VAT area misurata con TC e BMD misurata con DXA in 333 pazienti, di età compresa tra 21 e 83 anni, affetti da DM2. In particolare, la VAT area, indipendentemente dal peso corporeo, risultava significativamente, ma debolmente correlata sia alla BMD femorale che lombare ($r=0,27$, $r=0,23$, rispettivamente) nelle donne e solo con la BMD femorale ($r=0,24$) negli uomini. In seguito alla correzione per il peso corporeo, l'associazione diveniva negativa. Tale dato è stato confermato anche in altri studi che includevano ragazze adolescenti obese e bambi-

ni prepubere (58, 60). Nello studio di Yamaguchi et al. inoltre, l'analisi retrospettiva della VAT area negli uomini diabetici si è rivelata inversamente correlata anche alla presenza di fratture vertebrali (OR=0,61 per ogni incremento di 1DS, $p=0,04$) (56). Considerato che i suddetti studi hanno analizzato specifici cluster di pazienti, i risultati, seppur interessanti, sono scarsamente generalizzabili. D'altro canto, uno studio condotto su una popolazione di 461 adulti sani di etnia coreana ha evidenziato una forte correlazione inversa sia nei maschi che nelle femmine, fra VAT area e BMD lombare e femorale (57). Pertanto, considerando che l'influenza della composizione corporea sui parametri ossei varia significativamente tra diverse etnie, ulteriori ricerche su soggetti caucasici sono ancora necessarie (61).

Sulla base dell'analisi della densità ossea in sedi non convenzionali alcuni studi suggerivano che, seppure alcuni tipi di fratture da fragilità, come tibia e perone prossimali ed omero (62, 63) sono più frequenti nei soggetti con BMI e VAT maggiori, tale dato non sembra essere attribuibile ad una aumentata fragilità scheletrica, ma piuttosto ad altri fattori come il maggior carico esercitato dal corpo sullo scheletro assiale durante la caduta. In tali pazienti, seppur in presenza di una ridotta BMD radiale e tibiale, un aumento della VAT si assocerebbe a un aumento dello spessore della corticale ossea e della densità delle trabecole ossee (49).

Tali ricerche hanno reso possibili nuove speculazioni circa l'influenza della massa grassa sul metabolismo osseo. A tal proposito Zang et al. (64) e Chan et al. (47) hanno sottolineato che un'elevata VAT area determina la riduzione della BMD dell'osso corticale e trabecolare a livello della colonna lombare, ma non a livello femorale. Questo dato potrebbe essere spiegato dalla contiguità del tessuto adiposo intraddominale alla colonna vertebrale, che la espone maggiormente all'effetto paracrino delle sostanze secrete dal VAT (TNF- α , IL-6, IGF-1 ecc.) promuovendo lo sviluppo di infiammazione sistemica. Le citochine infiammatorie prodotte dal VAT (adipochine), da un lato stimolano l'attività osteoclastica (TNF- α , IL-6), e dall'altro causano insulino-resistenza (TNF- α , resistina, IGF-1) che comporta un alterato signaling del pathway insulinico negli osteoblasti

normalmente responsabile di un'azione anabolica sull'osso (65-69).

A fronte di questi dati, tuttavia non si possono trascurare altre condizioni di rischio per la salute dell'osso. I pazienti con elevato VAT, nella maggior parte dei casi sono anche in sovrappeso o obesi con una sindrome metabolica. Sempre più evidenze, infatti, suggeriscono che la concomitanza di tale sindrome potrebbe rappresentare un fattore di rischio indipendente di una bassa densità minerale ossea e di fratture da fragilità (49, 50, 70). Oltre al noto effetto deleterio dell'iperglicemia sul tessuto scheletrico (71), diversi studi clinici hanno riportato una relazione negativa tra l'iperlipidemia e la massa ossea, in quanto elevati livelli di LDL sarebbero in grado di inibire la differenziazione degli osteoblasti (72-74). Infine, l'iper-cortisolismo, oltre alla nota riduzione della densità minerale dell'osso trabecolare, favorisce l'accumulo di tessuto adiposo viscerale (75).

In conclusione, se da un lato l'effetto deleterio del VAT su altri sistemi, come quello cardiovascolare sia fondato su robuste evidenze scientifiche, dall'altro il suo ruolo sul tessuto osseo resta ancora tutto da chiarire (76-79).

Valutazione della Massa magra

Parallelamente all'analisi del tessuto adiposo, un crescente interesse si è sviluppato circa il ruolo della massa muscolare e delle sue implicazioni sulla salute dell'osso (80).

In letteratura la DXA viene indicata come principale metodica per la misurazione della massa muscolare, che può essere utilizzata in diversi setting, seppure un consenso unanime sulla corretta standardizzazione delle acquisizioni ed i cut-off da adottare non sia ancora stato raggiunto (81-83).

Una pietra miliare per l'introduzione dell'analisi della composizione corporea mediante DXA nella pratica clinica è rappresentata dalla nuova definizione della sarcopenia, un disordine muscolo scheletrico generalizzato e progressivo associato ad un'aumentata probabilità di incorrere in eventi avversi, come cadute e fratture da fragilità (43, 80, 84-86).

Secondo l'algoritmo proposto recentemente dalla consensus europea EWGSOP2, la diagnosi di sarcopenia è definita probabile in caso di ridotta forza muscolare, mentre è confermata dal ri-

scontro di una bassa massa muscolare valutabile, tra le diverse opzioni, mediante DXA. Nella fattispecie l'EWGSOP2 suggerisce i seguenti parametri con i rispettivi cut-off: ALM <20 kg o ALM/altezza² <7 kg/m² per gli uomini, e ALM <15 kg o ALM/altezza² <6 kg/m² per le donne (38). Tuttavia, recentemente, il ruolo della DXA nella misurazione della massa muscolare nella conferma diagnostica di sarcopenia è stato messo in discussione (87).

Osteoporosi e sarcopenia sono strettamente correlate dal punto di vista eziologico e fisiopatologico (80), rappresentando un binomio "pericoloso" con effetti dannosi significativi sulla salute dei pazienti (88). I soggetti con sarcopenia ad esempio presentano un maggiore tasso di fratture vertebrali (89) e viceversa, soggetti con storia di fratture da fragilità hanno un maggiore di rischio di scarsa performance fisica (90). La valutazione combinata, eseguibile in un unico setting mediante esame clinico e DXA, potrebbe permettere l'individuazione precoce del paziente che necessita di trattamento o misure preventive (91).

L'utilizzo della DXA nella valutazione routinaria della massa muscolare in ambito osteometabolico è ancora molto dibattuto. Se da un lato, numerosi studi hanno dimostrato uno stretto legame tra massa muscolare e densità minerale ossea (soprattutto tra ALM e BMD femorale), in entrambi i sessi (80, 84, 85, 92-98) dall'altro la capacità predittiva di uno scarso trofismo muscolare per le fratture incidenti sembra ancora limitata (46, 99).

È interessante notare che secondo alcuni autori tale associazione si attenua o si modifica del tutto in seguito all'assunzione di terapia anti-osteoporotica in soggetti di sesso femminile (100, 101). Questi risultati non sorprendono in quanto le interazioni mecano-endocrine tra osso e muscolo sono note da tempo. Ormai è di uso comune la definizione "Bone-Muscle Unit" per indicare la stretta interdipendenza di due tessuti, entrambi essenziali per la locomozione e l'autonomia dell'individuo (91). Nei soggetti con massa muscolare normotrofica, la sollecitazione meccanica che essa esercita sull'osso è sufficiente per attivare il rimodellamento osseo fisiologico, mantenendo il giusto equilibrio tra formazione e riassorbimento osseo (102). Una riduzione della massa e/o del-

la forza muscolare ha inevitabilmente un effetto negativo sulla salute dell'osso. Sebbene un ruolo chiave nell'interazione tra i due tessuti è stato sempre attribuito all'azione del carico meccanico esercitato dai muscoli sull'osso, il secretoma del muscolo scheletrico annovera numerose molecole che regolano il metabolismo osseo comprese IGF-1, FGF-2, IL-6, IL-15, miostatina, osteoglicina ed altre. Sull'altro versante anche osteociti ed osteoblasti sono responsabili della secrezione di sostanze, come PGE2 e sclerostina, che potrebbero influenzare le cellule muscolari (91, 103).

Considerando questi presupposti, ci si sarebbe aspettato che ulteriori studi clinici avessero definito meglio il ruolo della ridotta massa muscolare come fattore di rischio indipendente per le fratture da osteoporosi, come già stabilito per la CSA della coscia ed il valore di attenuazione del muscolo alla QTC rispetto al rischio di fratture di femore (104). Tuttavia, analisi retrospettive su grandi coorti di pazienti come MrOS, Healt ABC, Framingham e WHI hanno smentito questa ipotesi (99, 105-107).

Nello specifico, Harvey et al. (105) analizzando l'intera popolazione "MrOS" (10.411 uomini, dai 64 ai 100 anni, residenti negli USA, ad Hong Kong o in Svezia) hanno evidenziato che gli indicatori di performance fisica (velocità del cammino e forza di prensione manuale) e l'ALMI sono fattori predittivi di fratture osteoporotiche maggiori. Tuttavia, quando la valutazione dell'ALMI veniva corretta per la BMD femorale o il FRAX, non si raggiungeva la significatività statistica in termini di rischio di fratture da fragilità. Pertanto, sembrerebbe che l'analisi della massa muscolare non aggiunga informazioni significative sul rischio fratturativo rispetto agli strumenti già in uso mentre sarebbe più utile eseguire le prove di performance fisica. Non di meno va ricordato che il FRAX non tiene conto del rischio di cadute, principale fattore attraverso il quale si pensa che una bassa massa muscolare influenzi negativamente il rischio di fratture di femore prossimale (108). Per tale motivo, anche se secondo le evidenze disponibili, la valutazione della massa muscolare non sembra aggiungere al FRAX ulteriori informazioni sul rischio di nuove fratture osteoporotiche, è presumibile che una corretta quantificazione della performance funzionale del muscolo possa

migliorare l'identificazione del soggetto a rischio di caduta e quindi di frattura da fragilità.

Il Framingham Osteoporosis Study evidenzia che una bassa massa muscolare misurata alla DXA non rappresenta un fattore di rischio per le fratture di femore, mentre valori maggiori di Skeletal Muscle Mass - SMM (ma non di ALM) potrebbero essere addirittura associati ad un aumentato rischio di fratture femorali. In particolare in una popolazione di 1978 donne di età superiore ai 50 anni è stato osservato (in un modello normalizzato per peso, altezza, età e percentuale di massa grassa) che sia l'ALM (HR 1,11; 95% CI 0,94-1,31) sia la SMM (HR 1,06; 95% CI 0,99-1,13) non sono associate ad un maggior rischio di fratture femorali, mentre per ogni kg in più di SMM si associa un rischio aggiuntivo del 9% di incorrere in una frattura del femore (106). Non è chiaro il modo in cui una maggiore massa muscolare possa determinare un maggiore rischio fratturativo. Una spiegazione potrebbe essere che individui con maggiore massa muscolare e fisicamente più attivi siano più spesso coinvolti in attività considerate "rischiose" e quindi maggiormente esposti alle cadute (85, 106). In aggiunta, alcuni autori hanno supposto che l'effetto protettivo di un vo-

lume maggiore di muscolatura intorno all'articolazione coxofemorale possa essere sovertito da un maggior carico della stessa massa muscolare durante la caduta (109), mentre altri studiosi ritengono che tale spiegazione non sia valida per i pazienti anziani (99).

Di opposto parere sono gli autori di due studi nei quali è stata riscontrata una correlazione inversa tra massa muscolare e rischio fratturativo (81, 110). Hars et al. (81) hanno eseguito un'analisi longitudinale su 913 svizzeri sani pensionati dai 63 ai 67 anni, dalla quale si evidenzia che una bassa ALM (stabilita secondo i criteri di Baumgartner) (82) è un fattore predittivo del rischio di frattura a 3 anni, indipendentemente dal FRAX.

In conclusione, l'eterogeneità dei risultati presenti fin ora in letteratura può essere in parte legata alla mancanza di standardizzazione dei cut-off e dei siti di misurazione della massa muscolare, nonché dell'influenza che età, genere, etnia e BMI hanno sull'acquisizione dei parametri DXA, assieme ai limiti intrinseci alla metodica (45, 61). Ulteriori studi sono, quindi, necessari per chiarire i diversi punti oscuri circa il ruolo della massa muscolare sulla salute dell'osso e sul rischio fratturativo.

RIASSUNTO

La conoscenza sempre più approfondita dei processi fisiopatologici alla base delle malattie metaboliche dell'osso ha richiesto l'individuazione e l'implementazione di nuovi strumenti diagnostici che andassero oltre la semplice misurazione della densità minerale ossea, quale parametro indicativo della resistenza meccanica dell'osso. Negli ultimi decenni la ricerca scientifica e tecnologica ha individuato nuovi fattori che influenzano la biomeccanica dell'osso e ne caratterizzano la resistenza al carico. Molti di questi fattori vengono comunemente inclusi nel termine "ombrello" di qualità dell'osso, che definisce quindi l'insieme delle caratteristiche di resistenza dell'osso non collegate alla sua densità.

L'obiettivo di questa review è descrivere il ruolo della microarchitettura ossea, dei parametri geometrici e della massa magra e massa grassa definiti come Trabecular Bone Score (TBS), dell'Hip Structural Analysis (HSA) e composizione corporea per una migliore identificazione del paziente a rischio fratturativo.

Parole chiave: *Trabecular Bone Score (TBS), Hip Structural Analysis (HSA), composizione corporea, osteoporosi, fratture da fragilità.*

Bibliografia

1. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994; 4: 368-81.
2. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res.* 2003; 18: 1947-54.
3. Hans D, Barthe N, Boutroy S, et al. Correlations between trabecular bone score, measured using anter-

- oposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. *J Clin Densitom.* 2011; 14: 302-12.
4. Langton CM, Pisharody S, Keyak JH. Comparison of 3D finite element analysis derived stiffness and BMD to determine the failure load of the excised proximal femur. *Med Eng Phys.* 2009; 31: 668-72.
 5. Silva BC, Broy SB, Boutroy S, et al. Fracture risk prediction by non-BMD DXA measures: the 2015 ISCD official positions part 2: trabecular bone score. *J Clin Densitom.* 2015; 18: 309-30.
 6. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res.* 1987; 2: 595-610.
 7. Piveteau T, Winzenrieth R, Hans D. Trabecular bone score (TBS) the new parameter of 2D texture analysis for the evaluation of 3D bone micro architecture status. *Bone.* 2011; 48: 176S.
 8. Leslie WD, Shevroja E, Johansson H, et al. Risk-equivalent T-score adjustment for using lumbar spine trabecular bone score (TBS): the Manitoba BMD registry. *Osteoporos Int.* 2018; 29: 751-58.
 9. Martineau P, Leslie WD, Johansson H, et al. Clinical utility of using lumbar spine trabecular bone score to adjust fracture probability: the Manitoba BMD Cohort. *J Bone Miner Res.* 2017; 32: 1568-74.
 10. Martineau P, Leslie WD, Johansson H, et al. In which patients does lumbar spine trabecular bone score (TBS) have the largest effect? *Bone.* 2018; 113: 161-8.
 11. Saito M, Fujii K, Mori Y, Marumo K. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int.* 2006; 17: 1514-23.
 12. Ho-Pham LT, Nguyen TV. Association between trabecular bone score and type 2 diabetes: a quantitative update of evidence. *Osteoporos Int.* 2019; 30: 2079-85.
 13. Kim JH, Choi HJ, Ku EJ, et al. Trabecular bone score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 475-82.
 14. Choi YJ, Ock SY, Chung YS. Trabecular bone score (TBS) and TBS-adjusted fracture risk assessment tool are potential supplementary tools for the discrimination of morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Densitom.* 2016; 19: 507-14.
 15. Brunerová L, Ronová P, Verešová J, et al. Osteoporosis and impaired trabecular bone score in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2016; 41: 345-54.
 16. Shevroja E, Lamy O, Hans D. Review on the utility of trabecular bone score, a surrogate of bone microarchitecture, in the chronic kidney disease spectrum and in kidney transplant recipients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 24: 9: 561.
 17. Pérez-Sáez MJ, Herrera S, Prieto-Alhambra D, et al. Bone density, microarchitecture, and material strength in chronic kidney disease patients at the time of kidney transplantation. *Osteoporos Int.* 2017; 28: 2723-7.
 18. Muñoz-Torres M, Manzanares Córdova R, García-Martín A, et al. Usefulness of trabecular bone score (TBS) to identify bone fragility in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2019; 22: 162-70.
 19. Silva BC, Boutroy S, Zhang C, et al. Trabecular bone score (TBS) - a novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 1963-70.
 20. Florez H, Hernández-Rodríguez J, Muxi A, et al. Trabecular bone score improves fracture risk assessment in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatology (Oxford).* 2019 pii: kez464.
 21. Paggiosi MA, Peel NF, Eastell R. The impact of glucocorticoid therapy on trabecular bone score in older women. *Osteoporos Int.* 2015; 26: 1773-80.
 22. Xue Y, Baker AL, Nader S, et al. Lumbar spine trabecular bone score (TBS) reflects diminished bone quality in patients with diabetes mellitus and oral glucocorticoid therapy. *J Clin Densitom.* 2018; 21: 185-92.
 23. Choi YJ, Chung YS, Suh CH, et al. Trabecular bone score as a supplementary tool for the discrimination of osteoporotic fractures in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96: e8661.
 24. Reid IR, Heap SW. Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term glucocorticoid therapy. *Arch Intern Med.* 1990; 150: 2545-8.
 25. Krohn K, Schwartz EN, Chung YS, Lewiecki EM. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Monitoring With Trabecular Bone Score: The 2019 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom.* 2019; 22: 501-5.
 26. Silva BC, Walker MD, Abraham A, et al. Trabecular bone score is associated with volumetric bone density and microarchitecture as assessed by central QCT and HRpQCT in Chinese American and white women. *J Clin Densitom.* 2013; 16: 554-61.
 27. Hans D, Šteňová E, Lamy O. The trabecular bone score (TBS) complements DXA and the FRAX as a fracture risk assessment tool in routine clinical practice. *Curr Osteoporos Rep.* 2017; 15: 521-31.
 28. Keaveny TM, Crittenden DB, Bolognese MA, et al. Greater Gains in Spine and Hip Strength for Romosozumab Compared With Teriparatide in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. *J Bone Miner Res.* 2017; 32: 1956-62.
 29. Martin RB, Burr DB. Non-invasive measurement of long bone cross-sectional moment of inertia by photon absorptiometry. *J Biomech.* 1984; 17: 195-201.
 30. Beck TJ, Broy SB. Measurement of hip geometry - Technical background. *J Clin Densitom.* 2015; 18: 331-7.

31. Iolascon G, Moretti A, Cannaviello G, et al. Proximal femur geometry assessed by hip structural analysis in hip fracture in women. *Aging Clin Exp Res*. 2015; 27 (Suppl. 1): 17S-21S.
32. ISCD Corporate Membership. 2019 ISCD Official Positions - Adult. Available at <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult/>
33. Beck TJ, Looker AC, Ruff CB, et al. Structural trends in the aging femoral neck and proximal shaft: analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey dual-energy X-ray absorptiometry data. *J Bone Miner Res*. 2000; 15: 2297-304.
34. Beck TJ, Looker AC, Mourtafa F, et al. Age trends in femur stresses from a stimulated fall on the hip among men and women: evidence of homeostatic adaptation underlying the decline in hip BMD. *J Bone Miner Res*. 2006; 21: 1425-32.
35. Kaptoge S, Dalzell N, Lloveridge N, et al. Effects of gender, anthropometric variables, and aging on the evolution of hip strength in men and women aged over 65. *Bone*. 2003; 32: 561-70.
36. Nelson DA, Beck TJ, Wu G, et al. Ethnic differences in femur geometry in the women's health initiative observational study. *Osteoporos Int*. 2011; 22: 1377-88.
37. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom*. 2019; 22: 453-71.
38. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48: 16-31. Erratum in: *Age Ageing*. 2019; 48: 601.
39. Withers RT, Laforgia J, Pillans RK, et al. Comparisons of two-, three-, and four-compartment models of body composition analysis in men and women. *J Appl Physiol*. 1998; 87: 750-758/98.
40. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr*. 2016; 16: 170.
41. Rossi AP, Fantin F, Micciolo R, et al. Identifying sarcopenia in acute care setting patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2014; 15: 303.e7-12.
42. National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: *Am J Clin Nutr*. 1996; 64: 524S-32S.
43. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging*. 2018; 22: 1148-61.
44. Bertin E, Marcus C, Ruiz JC, et al. Measurement of visceral adipose tissue by DXA combined with anthropometry in obese humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24: 263-70.
45. Cawthon PM. Assessment of Lean Mass and Physical Performance in Sarcopenia. *J Clin Densitom*. 2015; 18: 467-71.
46. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1988; 319: 1701-7.
47. Chan GMF, Riandini T, Ng SHX, et al. Role of Fat and Bone Biomarkers in the Relationship Between Ethnicity and Bone Mineral Density in Older Men. *Calcif Tissue Int*. 2018; 102: 64-72.
48. Reid IR. Relationships between fat and bone. *Osteoporos Int*. 2008; 19: 595-606.
49. Liu CT, Broe KE, Zhou Y, et al. Visceral Adipose Tissue Is Associated With Bone Microarchitecture in the Framingham Osteoporosis Study *J Bone Miner Res*. 2017; 32: 143-50.
50. Migliaccio S, Greco EA, Fornari R, et al. Is obesity in women protective against osteoporosis? *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011; 4: 273-82.
51. Janicka A, Wren TA, Sanchez MM, et al. Fat mass is not beneficial to bone in adolescents and young adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 143-7.
52. Trivison TG, Araujo AB, Esche GR, et al. Lean mass and not fat mass is associated with male proximal femur strength. *J Bone Miner Res*. 2008; 23: 189-98.
53. Edelstein SL, Barrett-Connor E. Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol*. 1993; 138: 160-9.
54. Weiler HA, Janzen L, Green K, et al. Percent body fat and bone mass in healthy Canadian females 10 to 19 years of age. *Bone*. 2000; 27: 203-7.
55. Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Center JR, et al. Abdominal fat and hip fracture risk in the elderly: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2005; 6: 11.
56. Yamaguchi T, Kanazawa I, Yamamoto M, et al. Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Bone*. 2009; 45: 174-9.
57. Choi HS, Kim KJ, Kim KM, et al. Relationship between visceral adiposity and bone mineral density in Korean adults. *Calcif Tissue Int*. 2010; 87: 218-25.
58. Russell M, Mendes N, Miller KK, et al. Visceral fat is a negative predictor of bone density measures in obese adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 1247-55.
59. Gilsanz V, Chalfant J, Mo AO, et al. Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 3387-93.
60. Pollock NK, Bernard PJ, Wenger K, et al. Lower bone mass in prepubertal overweight children with prediabetes. *J Bone Miner Res*. 2010; 25: 2760-9.

61. Ho-Pham LT, Nguyen UD, Nguyen TV. Association between lean mass, fat mass, and bone mineral density: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 30-8.
62. Gnudi S, Sitta E, Lisi L. Relationship of body mass index with main limb fragility fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2009; 27: 479-84.
63. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med.* 2011; 124: 1043-50.
64. Zhang P, Peterson M, Su GL, Wang SC. Visceral adiposity is negatively associated with bone density and muscle attenuation. *Am J Clin Nutr.* 2015; 101: 337-43.
65. White MF. Insulin signaling in health and disease. *Science.* 2003; 302: 1710-1.
66. Nawrocki AR, Scherer PE. The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Curr Opin Pharmacol.* 2004; 4: 281-9.
67. Stepan CM, Wang J, Whiteman EL, et al. Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol Cell Biol.* 2005; 25: 1569-75.
68. Thrailkill KM, Lumpkin CK Jr, Bunn RC, et al. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 289: E735-45.
69. Kawamura N, Kugimiya F, Oshima Y, et al. Akt1 in osteoblasts and osteoclasts controls bone remodeling. *PLoS One.* 2007; 24: e1058.
70. Von Muhlen D, Safii S, Jassal SK, et al. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int.* 2007; 18: 1337-44.
71. Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI, et al. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone.* 2001; 28: 195-201.
72. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J.* 2002; 49: 211-7.
73. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 680-7.
74. Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 146-54.
75. Chiodini I, Tauchmanova L, Torlontano M, et al. Bone involvement in eugonadal male patients with adrenal incidentaloma and subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 5491-4.
76. Sheu Y, Cauley JA. The role of bone marrow and visceral fat on bone metabolism. *Curr Osteoporos Rep.* 2011; 9: 67-75.
77. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007; 116: 1234-41.
78. Abbasi SA, Hundley WG, Bluemke DA, et al. Visceral adiposity and left ventricular remodeling: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015; 25: 667-76.
79. Diaz AA, Young TP, Kurugol S, et al. Abdominal Visceral Adipose Tissue is Associated with Myocardial Infarction in Patients with COPD. Version 2. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2015; 2: 8-16.
80. Locquet M, Beaudart C, Bruyère O, Bone health assessment in older people with or without muscle health impairment. *Osteoporos Int.* 2018; 29: 1057-67.
81. Hars M, Biver E, Chevalley T, et al. Low Lean Mass Predicts Incident Fractures Independently From FRAX: a Prospective Cohort Study of Recent Retirees. *J Bone Miner Res.* 2016; 31: 2048-56.
82. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998; 147: 755-63.
83. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55: 769-74.
84. Casale M, von Hurst PR, Beck KL, et al. Lean Mass and Body Fat Percentage Are Contradictory Predictors of Bone Mineral Density in Pre-Menopausal Pacific Island Women. *Nutrients.* 2016; 8: 470.
85. Liu JM, Zhao HY, Ning G, et al. Relationship between body composition and bone mineral density in healthy young and premenopausal Chinese women. *Osteoporos Int.* 2004; 15: 238-42.
86. Stewart Coats AJ, Ho GF, Prabhaskar K, et al. Espindolol for the treatment and prevention of cachexia in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer or colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, international multicentre phase II study (the ACT-ONE trial). *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016; 7: 355-65.
87. Bhasin S, Travison TG, Manini TM, et al. Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. *J Am Geriatr Soc.* 2020; 10.1111/jgs.16372.
88. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc.* 2011; 12: 403-9.
89. Iolascon G, Giamattei MT, Moretti A, et al. Sarcopenia in women with vertebral fragility fractures. *Aging Clin Exp Res.* 2013; 25 (Suppl. 1): S129-31.
90. Iolascon G, Moretti A, Giamattei MT, et al. Prevalent fragility fractures as risk factor for skeletal muscle function deficit and dysmobility syndrome in post-menopausal women. *Aging Clin Exp Res.* 2015; 27 (Suppl. 1): S11-S16.

91. 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.
92. Kirchengast S, Huber J. Sex-specific associations between soft tissue body composition and bone mineral density among older adults. *Ann Hum Biol.* 2012; 39: 206-13.
93. Verschueren S, Gielen E, O'Neill TW, et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int.* 2006; 24: 87-98.
94. Pereira FB, Leite AF, de Paula AP. Relationship between pre-sarcopenia, sarcopenia and bone mineral density in elderly men. *Arch Endocrinol Metab.* 2015; 59: 59-65.
95. Visser M, Kiel DP, Langlois J, et al. Muscle mass and fat mass in relation to bone mineral density in very old men and women: the Framingham Heart Study. *Appl Radiat Isot.* 1998; 49: 745-7.
96. Elhakeem A, Hartley A, Luo Y, et al. Lean mass and lower limb muscle function in relation to hip strength, geometry and fracture risk indices in community-dwelling older women. *Osteoporos Int.* 2019; 30: 211-20.
97. Ilesanmi-Oyelere BL, Coad J, Roy N, Kruger MC. Lean Body Mass in the Prediction of Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *Biores Open Access.* 2018; 10; 7: 150-8.
98. Sotunde OF, Kruger HS, Wright HH, et al. Lean Mass Appears to Be More Strongly Associated with Bone Health than Fat Mass in Urban Black South African Women. *J Nutr Health Aging.* 2015; 19: 628-36.
99. Harvey NC, Kanis JA, Liu E, et al. Appendicular lean mass and fracture risk assessment: implications for FRAX® and sarcopenia. *Osteoporos Int.* 2019; 30: 537-9.
100. Marin-Mio RV, Moreira LDF, Camargo M, et al. Lean mass as a determinant of bone mineral density of proximal femur in postmenopausal women. *Arch Endocrinol Metab.* 2018; 62: 431-7.
101. Gnudi S, Sitta E, Fiumi N. Relationship between body composition and bone mineral density in women with and without osteoporosis: relative contribution of lean and fat mass. *J Bone Miner Metab.* 2007; 25: 326-32.
102. Frost HM. On our age-related bone loss: insights from a new paradigm. *J Bone Miner Res.* 1997; 12: 1539-46.
103. Tagliaferri C, Wittrant Y, Davicco MJ, et al. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res Rev.* 2015; 21: 55-70.
104. Malkov S, Cawthon PM, Peters KW, et al. Health ABCS. Hip Fractures Risk in Older Men and Women Associated With DXA-Derived Measures of Thigh Subcutaneous Fat Thickness, Cross Sectional Muscle Area, and Muscle Density. *J Bone Miner Res.* 2015; 30: 1414-21.
105. Harvey NC, Odén A, Orwoll E, et al. Measures of Physical Performance and Muscle Strength as Predictors of Fracture Risk Independent of FRAX, Falls, and aBMD: A Meta-Analysis of the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *J Bone Miner Res.* 2018; 33: 2150-7.
106. McLean RR, Kiel DP, Berry SD, et al. Lower Lean Mass Measured by Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA) is Not Associated with Increased Risk of Hip Fracture in Women: The Framingham Osteoporosis Study. *Calcif Tissue Int.* 2018; 103: 16-23.
107. Zaslavsky O, Li W, Going S, et al. Association between body composition and hip fractures in older women with physical frailty. *Geriatr Gerontol Int.* 2017; 17: 898-904.
108. Bischoff-Ferrari HA, Orav JE, Kanis JA, et al. Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older. *Osteoporos Int.* 2015; 26: 2793-802.
109. Nielson CM, Srikanth P, Orwoll ES. Obesity and fracture in men and women: An epidemiologic perspective. *J Bone Miner Res.* 2012; 27: 1-10.
110. Hong W, Cheng Q, Zhu X, et al. Prevalence of sarcopenia and its relationship with sites of fragility fractures in elderly Chinese men and women. *PLoS One.* 2015; 10: e0138102.

Update nuove tecniche diagnostiche: Ultrasonografia Ossea

Update on new diagnostic techniques: quantitative bone ultrasounds

Carla Caffarelli, Maria Dea Tomai Pitinca

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

SUMMARY Currently, dual X-ray absorptiometry (DXA) is the most widely method used for diagnosing of osteoporosis through bone mineral density (BMD) assessments on lumbar spine and proximal Femur. Quantitative ultrasound (QUS) is used in the clinical setting to identify changes in bone tissue connected with menopause, osteoporosis and bone fragility. The versatility of the technique, its low cost and lack of ionizing radiation led to the use of this method worldwide. Recently, an innovative echographic approach for osteoporosis diagnosis, directly applicable on both femoral neck and lumbar spine, has been introduced and clinically validated through single-center and multicenter studies. This developed approach has been subsequently defined as Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS). REMS technology arouses the interest of clinicians not only for its features, such as simplicity and repeatability, transportability and absence of ionizing radiation, but also because it can provide information on bone tissue characteristics (elasticity, microstructure) different from the BMD measured by DEXA. Moreover, this technique could also be used in the diagnosis of different metabolic bone diseases, in patients with corticosteroid-induced osteoporosis, in diabetics, or in women treated with aromatase inhibitors, conditions in which BMD assessment underestimates the fracture risk. Furthermore, the absence of ionizing radiation represents a valid possibility of using REMS Echography to assess bone mineral status in children.

Keywords: *Quantitative ultrasound, Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS), osteoporosis diagnosis, bone quality.*

Introduzione

È riconosciuto da tutti come la Densitometria Ossea rappresenti il “gold standard” per la diagnosi di osteoporosi. L’indagine densitometrica consente di misurare in modo abbastanza accurato e preciso la massa ossea ed in particolare la sua densità minerale, che giustifica il 60-80% della resistenza meccanica dell’osso. Quest’ultima risulta anche correlata ad altre caratteristiche dell’osso quali la microarchitettura, il turnover e la conformazione geometrica. Da oltre 30 anni la metodica DXA è stata affiancata da apparecchi ad ultrasuo-

ni che misurano parametri influenzati non solo dalla densità minerale ma anche dalla microarchitettura ossea. Infatti la struttura ossea, determinata dalla configurazione tridimensionale delle trabecole, e quindi legata ad una combinazione di porosità, connettività (grado di connessione delle fibre trabecolari) e anisotropia (orientamento dipendente dalla connettività), gioca un ruolo importante soprattutto nel meccanismo che porta alla frattura da fragilità. Per questo motivo per alcuni decenni gli apparecchi ad ultrasuoni hanno rappresentato una metodica in grado di valutare le caratteristiche strutturali ossee, da cui dipende

in parte la fragilità ossea ed il conseguente rischio di frattura, rappresentando un valido aiuto per la valutazione dei pazienti osteoporotici. Inoltre, altre caratteristiche quali il basso costo, la facile trasportabilità e l'assenza di radiazioni ionizzanti hanno reso l'ultrasonografia ossea una metodica estremamente interessante. Numerosi sono stati gli studi epidemiologici condotti su popolazioni ampie di uomini e donne che hanno dimostrato come i parametri ultrasonografici del calcagno presentino una capacità predittiva del rischio di frattura non inferiore alle metodiche DXA.

Purtroppo negli ultimi anni sono emersi alcuni elementi negativi che hanno ostacolato la definitiva validazione di questa metodologia diagnostica quali il continuo proliferare di nuovi apparecchi ad ultrasuoni con performances tecnologiche estremamente variabili, la mancanza di standardizzazione dei parametri ultrasonografici, la persistente incertezza sull'accuratezza delle misure ultrasonografiche.

Da alcuni anni è stata introdotta in questo settore una nuova tecnologia non ionizzante denominata REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry), che combina i vantaggi tipici delle metodiche ultrasoniche con la possibilità di effettuare le indagini diagnostiche direttamente sui siti di riferimento assiali (vertebre lombari e collo del femore). La tecnica REMS si basa sulla misurazione in riflessione dell'attenuazione dei segnali ultrasonici "grezzi" che si propagano nel distretto osseo considerato; l'attenuazione dei segnali determina delle modifiche dello spettro che, confrontate con i modelli di riferimento, consentono di ricavare la BMD, da cui si ottengono poi anche i valori di T-score e Z-score. Un aspetto positivo è rappresentato dalla rapidità della scansione insieme alla completa automaticità dell'elaborazione dei dati che rendono queste indagini assolutamente compatibili con le esigenze della routine clinica.

Ultrasonografia ossea tradizionale

L'indagine ultrasonografica (Quantitative Ultrasound, QUS) fornisce due parametri (velocità ed attenuazione) che sono indici indiretti di massa e integrità strutturale ossea ed è misurata pre-

valentemente a livello di due siti, le falangi prossimali della mano ed il calcagno.

La velocità di propagazione dell'onda ultrasonora attraverso l'osso (*speed of sound, SoS*), è determinata dividendo lo spazio attraversato per il tempo di transito. La velocità che ne deriva è espressa in metri al secondo (m/s) e dipende dalle proprietà del mezzo attraverso cui si propagano le onde. La velocità può essere messa in relazione con le proprietà meccaniche del materiale attraversato, secondo l'equazione $SoS = (E/r)^{1/2}$, dove E rappresenta il modulo elastico e r indica la densità ossea reale, cioè espressa in gr/cm^3 .

L'onda ultrasonora, nell'attraversare un segmento osseo, causa, sia a livello corticale che trabecolare, un'oscillazione delle micro-lamelle che modifica progressivamente la forma, l'intensità e la velocità di propagazione dell'onda stessa. Le leggi della fisica forniscono la relazione tra le proprietà meccaniche dell'osso, l'architettura ossea tridimensionale e la velocità e l'attenuazione delle onde ultrasonore trasmesse.

L'attenuazione di un fascio ultrasonografico non è altro che la perdita di energia dell'onda, per meccanismi di diffusione, dispersione, assorbimento nel momento in cui il fascio stesso attraversa l'osso, il midollo osseo e il tessuto molle. Il meccanismo principale di attenuazione nell'osso trabecolare è la dispersione, mentre l'assorbimento predomina nell'osso corticale. L'attenuazione viene in genere valutata come misura dipendente e direttamente proporzionale alla frequenza.

Essendo l'osso, ed in particolare quello a prevalente struttura trabecolare come il calcagno, altamente attenuante, vengono in genere utilizzate frequenze estremamente basse, comprese tra 0,1-0,6 M/Hz. L'attenuazione viene poi calcolata comparando lo spettro di ampiezza del segnale attraverso un materiale di riferimento, come l'acqua, con quello attraverso il segmento esaminato. L'attenuazione, espressa in dB/MHz, è ottenuta dalla regressione lineare della differenza dell'ampiezza degli spettri (1, 2).

Un elenco degli apparecchi ad ultrasuoni più diffusi con alcune caratteristiche tecniche ed i parametri misurati è riportato nella *Tabella 1*.

Tra i siti anatomici, che devono sempre rispondere a caratteristiche quali la facilità di accesso e la scarsa presenza di tessuti molli, quello

maggiormente studiato è il calcagno che, essendo composto prevalentemente da osso trabecolare, e sottoposto allo stesso carico a cui è sottoposta la colonna vertebrale, costituisce un'ottima sede per lo studio ultrasonografico dell'osso.

Numerosi lavori hanno evidenziato come i parametri ultrasonografici siano in grado di predire il rischio di frattura osteoporotica (3-5). I valori del rischio relativo di frattura risultano buoni per i parametri ultrasonografici, anche se in genere inferiori rispetto alle tradizionali metodiche densitometriche. È importante sottolineare comunque come i parametri ultrasonografici risultino predittori indipendenti del rischio di frattura, anche dopo aggiustamento per le tradizionali metodiche densitometriche (3-5). In particolare, i parametri ultrasonografici del calcagno sono risultati predittori di fratture vertebrali, del femore, dell'avambraccio e di fratture osteoporotiche in genere (6-8). Analisi di regressione logistica hanno rilevato che il rischio di frattura (espresso come quoziente

di probabilità) aumenta in genere di circa 1,5-2,5 volte per ogni diminuzione di una deviazione standard di BUA o SoS. Questo rende i QUS comparabili alle tradizionali tecniche densitometriche, che tipicamente hanno quozienti di probabilità di 1,5-3 a seconda della zona di misurazione e della popolazione studiata.

Anche se gli studi più importanti sono stati condotti su soggetti anziani, altri studi hanno comunque dimostrato come gli ultrasuoni abbiano un potere predittivo anche per gli anni immediatamente successivi alla menopausa. Uno studio importante è rappresentato dall'OPUS study, uno studio longitudinale disegnato per valutare l'incidenza di tutte le fratture e di quelle a basso trauma, condotto su 2.374 donne di età compresa tra i 55 e i 79 anni, nelle quali erano state effettuate misure con DXA lombare e femorale e con apparecchi ad ultrasuoni del calcagno (Achilles+, DTU-one, UBIS 5000, QUS-2) e della falange (Bone Profiler). Tutti i parametri QUS sono risul-

Tabella 1 - Apparecchi ad ultrasuoni.

Strumento	Ditta	Sito anatomico	Mezzo di trasmissione	Parametri
Achilles	Lunar	calcagno	acqua	BUA, SOS, Stiffness
Bone Profiler	IGEA	falangi	gel	AD-SOS, UBPI
CUBA	McCue	calcagno	gel	BUA, SOS
DBM Sonic 1200	IGEA	falangi	gel	AD-SOS, UBPS
DTU-one	Osteometer	calcagno	acqua	BUA, SOS
Omnisense	Sunlight	multisito	gel	SOS
Paris	Nordland	calcagno	gel	BUA, SOS, Soundness
QUS-2	Metra	calcagno	gel	BUA
Sahara	Hologic	calcagno	gel	BUA, SOS, QUI, Est. BMD
Soundscan	Myriad	tibia	gel	SOS
UBIS 5000	DMS	calcagno	acqua	BUA, SOS, BUB
UBA575+	Walker Sonix	calcagno	acqua	BUA, SOS
AOS-100	Hitachi-Aloka medical	calcagno	gel	SOS, TI, OSI, BUA
CM-200	Furuno Electric Co	calcagno	gel	SOS
Benus III	Ishikawa Seisakusho	calcagno	gel	SOS, Bone Area ratio
Minelyzer	Nippon Sigmax Co	calcagno	gel	SOS, BUA, BQI
Bindex	Bone Index Finland LTD	tipia	gel	BI
SONOST 3000	OsteoSys Co., Ltd.	calcagno	gel	SOS, BUA, BQI
OsCare Sono™	Oscare medical - Finlandia	radio	gel	SOS

tati predittori delle fratture a basso trauma al pari della DXA assiale; SOS valutato con Achilles+ ha mostrato un potere predittivo addirittura superiore a quello della DXA (9).

L'evidenza per l'uso dell'ultrasonografia nella predizione del rischio di frattura nelle donne non caucasiche e nell'uomo è molto più limitata e, a tutt'oggi, carente di dati longitudinali. Numerosi studi hanno dimostrato che i parametri ultrasonografici correlano moderatamente *in vivo* con la DXA assiale, nonostante le correlazioni siano ovviamente migliori quando le misure densitometriche e ultrasonografiche vengono eseguite nello stesso sito scheletrico (10, 11).

Sebbene l'ultrasonografia ossea abbia ricevuto per molti anni notevole attenzione in quanto teoricamente in grado di fornire informazioni non solo sulla massa ossea, ma anche su caratteristiche strutturali dell'osso, per il costo più basso della DXA, per la possibilità della trasportabilità e l'assenza di radiazioni attualmente è notevolmente ridotto l'impiego e l'utilizzo.

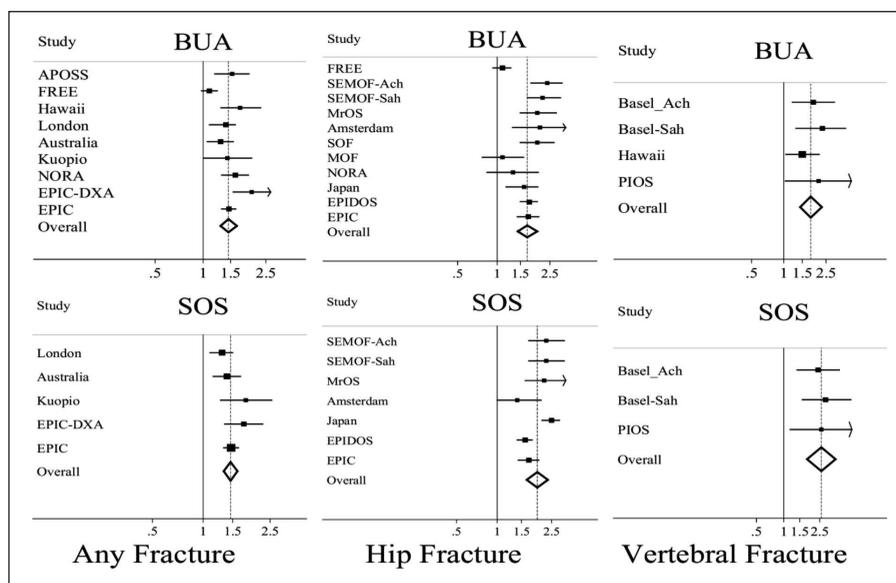
I principali motivi sono rappresentati dal continuo proliferare di nuovi apparecchi ad ultrasuoni con performances tecnologiche estremamente variabili, l'assente standardizzazione dei parametri ultrasonografici, la persistente incertezza sull'accuratezza delle misure ultrasonografiche. Un altro limite dell'ultrasonografia quan-

titativa è rappresentato dallo scarso numero di studi che hanno utilizzato questa metodica nel monitoraggio terapeutico. Inoltre dal momento che l'ultrasonografia non misura direttamente la densità o il contenuto minerale osseo, non può essere usata per la diagnosi dell'osteoporosi secondo i criteri WHO, tanto da rendere necessario per ciascun apparecchio ad ultrasuoni la definizione di un cut-off di T-score che corrisponda al -2,5 del BMD, secondo i criteri WHO. Un altro limite è rappresentato anche dalla mancanza di studi sull'efficacia anti-fratturativa dei farmaci anti-riassorbitori in popolazioni selezionate sulla base della riduzione dei parametri ultrasonografici. Inoltre va sottolineato che la qualità della misura ultrasonografica è altamente dipendente dall'abilità e dall'esperienza dell'operatore; l'interpretazione del risultato richiede da parte del medico una specifica conoscenza della metodica ultrasonografica e delle malattie metaboliche dell'osso.

Nuove metodiche in ultrasonografia ossea: REMS

Da alcuni anni è stata introdotta in questo settore una nuova tecnologia non ionizzante denominata REMS (Radiofrequency Echographic Multi

Figura 1 - Metanalisi dei principali studi che impiegano BUA e SOS come predittori del rischio di frattura a livello femorale, vertebrale e ogni frattura.



Spectrometry), che combina i vantaggi tipici delle metodiche ultrasoniche con la possibilità di effettuare le indagini diagnostiche direttamente sui siti di riferimento assiali (vertebre lombari e collo del femore).

Il principio base di funzionamento della tecnica REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry) si basa sulla misurazione in riflessione dell'attenuazione dei segnali ultrasonici "grezzi" che si propagano all'interno del distretto osseo considerato in conseguenza di una scansione ecografica; l'attenuazione dei segnali determina delle modifiche dello spettro che, confrontate con i modelli di riferimento, consentono di ricavare la BMD, da cui si ottengono poi anche i valori di T-score e Z-score. L'analisi del segnale "grezzo" (o nativo, non filtrato), che normalmente verrebbe filtrato durante l'esecuzione di una normale ecografia B-mode per ottenere l'immagine, permette di ottenere il maggior numero di informazioni circa il tessuto studiato. La valutazione dello stato osseo si ottiene comparando il segnale spettrale del paziente con quelli ottenuti precedentemente da modelli di riferimento di soggetti sani e malati (12, 13).

Durante una valutazione con metodica REMS, la sonda ecografica viene posizionata sul femore o sull'addome, al fine di visualizzare la struttura d'interesse (collo del femore o colonna lombare),

l'operatore dovrà impostare l'adeguato valore di profondità ed il giusto fuoco del trasduttore.

In particolare, una volta effettuata una scansione ecografica sulle vertebre lombari o sul femore prossimale il software consente di rilevare, automaticamente, la struttura ossea target ed identificare la Regione di Interesse (ROI) all'interno della parte trabecolare della struttura ossea. All'interno della ROI identificata, il software andrà ad analizzare, in maniera del tutto automatica ed indipendente dall'operatore, le caratteristiche spettrali dei segnali ultrasonici grezzi (RF). In particolare, una volta identificate le strutture ossee e le regioni di interesse, il software esegue una serie di elaborazioni statistiche e spettrali dedicate, sui corrispondenti segnali ultrasonici "grezzi", i cui spettri vengono confrontati in maniera analitica con un database di "spettri modello" (modelli di osso sano e modelli di osso osteoporotico) specifici per età, indice di massa corporea (BMI), sesso ed etnia corrispondenti a quelli del paziente sotto esame. Al termine di questa analisi, il software fornisce in output i parametri densitometrici BMD, T-Score e Z-score e consente di classificare il paziente nelle ben note categorie diagnostiche: paziente sano/paziente osteopenico/paziente osteoporotico.

Questa tecnologia è stata sottoposta a valutazione clinica. Un primo studio è stato eseguito

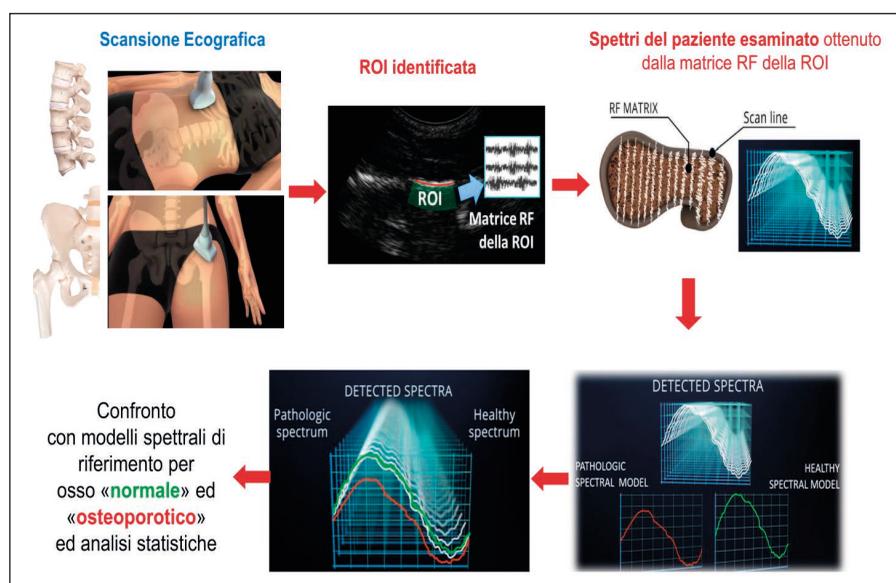


Figura 2 - Tecnologia REMS: principio base di funzionamento.

utilizzando la tecnica μ CT come tecnica di riferimento allo scopo di validare la tecnologia REMS mediante confronto diretto con le proprietà caratteristiche della microarchitettura interna dell'osso. A tal fine sono stati utilizzati dei campioni di testa di femore umano che sono stati analizzati con due differenti metodiche: sia mediante tecnologia REMS ottenendo i corrispondenti valori di massa ossea e mediante μ CT per estrarne i parametri indicativi della microarchitettura ossea, con particolare attenzione al parametro Bone Volume/Total Volume (BV/TV). Dal confronto tra le diagnosi ottenute con la tecnologia REMS (nelle diverse scansioni eseguite) e con i parametri valutati tramite μ CT, è emerso un elevato livello di correlazione ($r=0,80$) per tutti i parametri ossei studiati (14).

Nel corso degli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi clinici presso diversi centri che hanno permesso di testare l'efficacia e la performance della tecnologia REMS su circa 13.000 pazienti. Recentemente è stato pubblicato su Osteoporosis International il risultato di uno studio clinico multicentrico che ha coinvolto 7 centri realizzato su quasi 2.000 pazienti che ha permesso di caratterizzare la precisione e l'accuratezza diagnostica della tecnologia REMS nei confronti della DXA che rappresenta il Gold Standard per la diagnosi di osteoporosi (15). Questo studio ha evidenziato come la Densità Minerale Ossea valutata con metodica REMS presenti un'elevata capacità di distinguere i pazienti osteoporotici da quelli non osteoporotici con una sensibilità del

91,7%, inoltre ha mostrato un'ottima correlazione con i valori densitometrici acquisiti con metodica DXA con un coefficiente di Pearson di 0,94 e 0,93 per colonna e femore rispettivamente. Un'altra caratteristica molto importante emersa è l'elevata ripetibilità e precisione espressa come RMS-CV ed inferiore allo 0,5% su entrambi i siti studiati, che rivelano come la tecnologia REMS possa essere efficacemente utilizzata anche in programmi di monitoraggio dello stato osseo a breve termine diversamente da quanto si possa fare attualmente con il DXA.

Dato peculiare della metodica ultrasonografica, ed in particolare della tecnologia REMS è rappresentato dal fatto che questa metodica è in grado di effettuare una valutazione quantitativa della densità minerale ossea, ma anche qualitativa (16). Recentemente è stato pubblicato uno studio osservazionale longitudinale che ha previsto un periodo di follow-up di 5 anni con lo scopo di valutare la performance del T-Score REMS nell'identificazione di pazienti a rischio di frattura (17). Questo studio ha valutato oltre 1.500 donne che sono state sottoposte ad esami densitometrici con metodica DXA e con metodica REMS a livello femorale e del rachide lombare. Tutti i soggetti arruolati sono stati divisi in 2 gruppi in base alla presenza o assenza di fratture da fragilità verificatesi nel corso dei 5 anni ed è stata analizzata la sensibilità e specificità nell'identificazione di pazienti fratturati utilizzando un T-Score $\leq 2,5$ come valore di cut-off. Come atteso, sono state riscontrate differenze significative in termini di T-score

Tabella 2 - I principali risultati ottenuti dallo Studio Clinico Multicentrico che confronta la metodica REMS con la metodica DXA.

		
Sito	Vertebre Lombari	Collo del Femore
Sensibilità	91.7%	91.5%
Specificità	92.0%	91.8%
Correlazione REMS/DXA (Coeff. Di Pearson r)	0.94 (p<0.001)	0.93 (p<0.001)
Correlazione Diagnostica (Tolleranza 0-3 T-score)	97.4%	98%
Ripetibilità intra-op. (RMS-CV)	0.38%	0.32%
Ripetibilità intra-op. (RMS-CV)	0.54%	0.48%

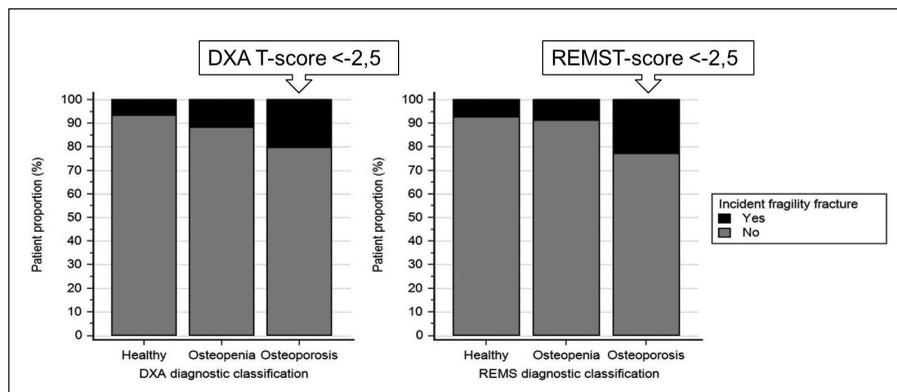


Figura 3 - Capacità della metodica REMS di identificare pazienti a rischio di frattura da fragilità.

tra pazienti fratturati e non fratturati con entrambe le tecniche utilizzate. Nella *figura 3* è evidente come la BMD valutata con metodica REMS sembra dimostrare una capacità predittiva di fratture incidenti al pari della DXA.

Valutando l'efficacia della predizione di frattura, utilizzando un $T\text{-Score} \leq -2,5$ come valore di cut-off, è stato misurato un valore di OR (probabilità di sviluppare una frattura osteoporotica se il paziente viene classificato come osteoporotico rispetto ai pazienti classificati come non osteoporotici) per REMS superiore a quello del DXA per i siti lombare e femorale ed un'AUC per REMS superiore a quella misurata per il DXA (*Figura 4*).

Alla luce di queste evidenze, la metodica REMS ha dimostrato ottimi risultati nell'identificazione dei pazienti a rischio di frattura osteoporotica confermando come questa metodica ultrasonografica possa essere utilizzata oltre che per la diagnosi precoce dell'osteoporosi anche per una affidabile stima del rischio di frattura.

Inoltre REMS ha mostrato un ulteriore potenziale nella valutazione della fragilità ossea basata sulla qualità della micro-architettura dell'osso, grazie all'introduzione di un parametro innovativo chiamato "Fragility Score", che rappresenta un indicatore indipendente della qualità dell'osso che fornisce una stima del rischio di frattura indipendente dalla BMD.

Il Fragility score deriva dal confronto ed analisi quantitative avanzate tra gli spettri del paziente e modelli spettrali di riferimento (specifici per sesso, età e sito anatomico) di ossa non fratturate ed ossa fratturate. È espresso come un numero adimensionale nel range 0-100, dove il valore

"100" indica la massima somiglianza con il modello "fratturato", quindi la massima fragilità ossea, e viceversa (*Figura 5*).

L'efficacia di questo parametro è stata preliminarmente testata su circa 4.000 pazienti distribuiti in 16 studi clinici. I risultati ottenuti ci dicono che il Fragility Score mostra una buona performance nella discriminazione tra pazienti fratturati e non fratturati, identificando i pazienti che hanno una struttura ossea "fragile". Studi clinici hanno dimostrato la capacità del Fragility Score di discriminare i pazienti fratturati dai non fratturati (18) ed una buona correlazione ($r=0,72$) del FS col rischio di frattura osteoporotica calcolato con FRAX® (19). Inoltre studi longitudinali hanno confermato la capacità del FS di identificare pazienti a rischio

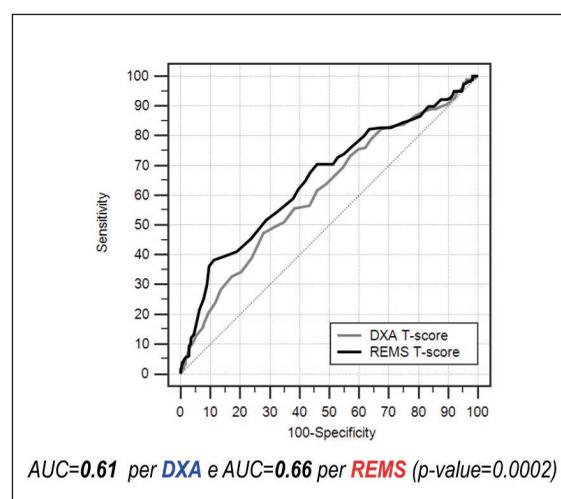
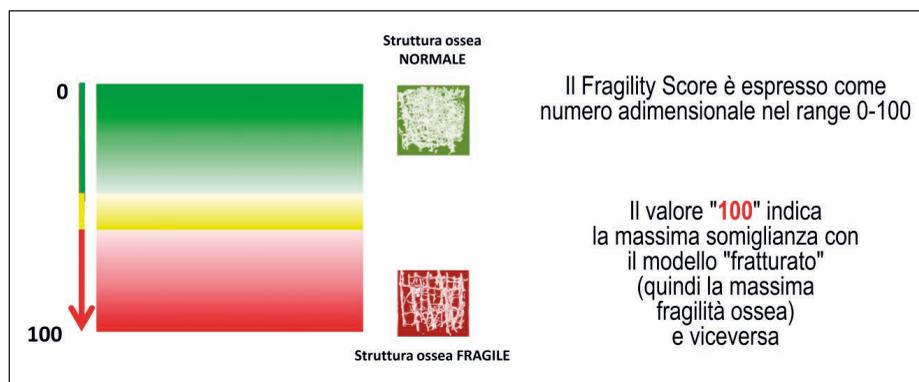


Figura 4 - Efficacia della predizione di frattura utilizzando un T-Score $\leq -2,5$ come valore di cut-off.

Figura 5 - Fragility Score.



di frattura, valutando l'occorrenza di fratture da fragilità attraverso un follow-up di 5 anni in 2.070 soggetti maschili e femminili. Questi risultati suggeriscono che la nuova tecnologia REMS può rappresentare un ulteriore importante mezzo per la valutazione precoce del rischio di frattura e della qualità dell'osso anche come metodo stand-alone semplice e non ionizzante.

Gli studi effettuati confermano come questa nuova tecnologia REMS possa rappresentare un ulteriore importante mezzo per la valutazione precoce del rischio di frattura e della qualità dell'osso. Nella *tabella 3* sono riportati i principali punti di forza di tale metodica.

I dati clinici disponibili suggeriscono che, REMS potrebbe avere un notevole impatto benefico sui protocolli diagnostici e la conseguente gestione del paziente nella routine clinica. Visto l'assenza dell'impiego di radiazioni ionizzanti la metodica REMS può essere utilizzata per la

Tabella 3 - Punti di Forza della metodica REMS.

- ➔ *Misurazione facile e veloce (180 sec)*
- ➔ *Non impiega radiazioni ionizzanti*
- ➔ *Basso costo*
- ➔ *Apparecchio trasportabile*
- ➔ *Elevata riproducibilità*
- ➔ *Valutazione quantitativa e qualitativa*

diagnosi di osteoporosi e per la valutazione del rischio di frattura in donne in gravidanza e in pazienti pediatrici; può essere applicata, inoltre, nei casi di osteoporosi secondaria (pazienti diabetici, nefropatici, oncologici, ecc.).

Grazie ad i suoi vantaggi, è atteso un incremento dell'uso della tecnologia REMS nella pratica clinica, dal momento che sono attualmente in corso le procedure di valutazione per inserirla nelle linee guida nazionali ed internazionali per il management del paziente con osteoporosi.

Non richiedendo protezione radiologica e grazie alla sua portatilità, può essere utilizzata anche nella valutazione dei pazienti fratturati ed ospedalizzati/allettati (20).

Un campo di grande interesse è rappresentato anche dall'impiego della metodica REMS in campo pediatrico. In particolare, sia l'assenza di radiazioni ionizzanti, la facile esecuzione ed in breve tempo, la minore dipendenza dal movimento rendono questa metodica ottima per la valutazione dello stato osseo in popolazioni pediatriche. Uno primo studio ha valutato l'accuratezza diagnostica della metodologia REMS confrontandola con la DXA in una popolazione di adolescenti con un'età media di 15 anni. I risultati di questo lavoro hanno mostrato una buona correlazione tra i valori di BMD valutata con metodica REMS e metodica DXA ($r=0,90$) (21).

Conclusioni

La tecnologia REMS ha dimostrato un'elevata sensibilità, accuratezza ed ha un'ottima ripetibili-

tà nei confronti della DXA considerata come gold standard di riferimento per la diagnosi dell'osteoporosi. Inoltre, soprattutto per la capacità di fornire informazioni non solo sulla massa ossea, ma anche sulle caratteristiche strutturali dell'osso stesso potrebbe essere impiegata, oltre che nella predizione del rischio di frattura osteoporotica anche nella diagnostica differenziale delle varie osteopatie metaboliche come potrebbe essere l'osteomalacia, iperparatiroidismo, osteodistrofia renale e l'osteopatia diabetica. In particolare, potrebbe essere impiegata anche in pazienti con osteoporosi indotta da corticosteroidi, da inibitori

dell'aromatasi, o per il monitoraggio dei farmaci attivi sull'osso.

Per l'assenza di radiazioni ionizzanti potrebbe essere utilizzata in particolari categorie di pazienti come in donne in gravidanza e in pazienti pediatrici.

Inoltre i dati clinici disponibili suggeriscono che la tecnologia REMS permette una valutazione dello stato osseo sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo, non solo tramite il T-score ma anche grazie al parametro Fragility Score che è indipendente dalla valutazione densitometrica e dai valori della BMD.

RIASSUNTO Attualmente la densitometria ossea (DXA) è la tecnica diagnostica più utilizzata per la diagnosi di osteoporosi mediante analisi della densità minerale ossea a livello del rachide lombare e del femore prossimale. L'ultrasonografia ossea è utilizzata in ambito clinico per identificare variazioni nel tessuto osseo a seguito di menopausa, osteoporosi e fragilità ossea. La versatilità di questa tecnica, il suo basso costo e la mancanza di esposizione a radiazioni ionizzanti hanno facilitato il suo utilizzo a livello mondiale. Recentemente, un approccio ecografico innovativo per la diagnosi dell'osteoporosi, direttamente applicabile sia sul collo del femore che sulla colonna lombare, è stato introdotto e validato clinicamente mediante studi monocentrici e multicentrici. Questo approccio è stato successivamente definito come Multi spettrometria ecografica a Radiofrequenza (REMS). La tecnologia REMS suscita l'interesse dei medici non solo per le sue caratteristiche, come semplicità e ripetibilità, trasportabilità e assenza di radiazioni ionizzanti, ma anche perché può fornire informazioni sulle caratteristiche del tessuto osseo (elasticità, microstruttura) diverse dalla densità minerale ossea (BMD) misurata tramite DXA. Inoltre, questa tecnica potrebbe essere utilizzata anche nella diagnosi di diverse malattie metaboliche ossee, nei pazienti con osteoporosi indotta da corticosteroidi, nei diabetici o nelle donne trattate con inibitori dell'aromatasi, condizioni in cui la valutazione della BMD sottostima il rischio di frattura. Inoltre, l'assenza di radiazioni ionizzanti rappresenta una valida possibilità di utilizzare l'ecografia REMS per valutare lo stato minerale osseo nei bambini.

Parole chiave: *Ultrasonografia ossea, Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS), diagnosi di osteoporosi, qualità ossea.*

Bibliografia

1. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. Non invasive assessment of bone mineral and structure: state of art. *J Bone Miner Res.* 1996; 11: 707-30.
2. Gluer CC. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. *J Bone Miner Res.* 1997; 12: 1280-8.
3. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, et al. for the EPIDOS prospective study group 1996. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet.* 1996; 348: 511-4.
4. Schott AM, Weill-Engerer S, Hans D, et al. Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual-energy X-ray absorptiometry and independently of bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 1995; 10: 243-9.
5. Gonnelli S, Cepollaro C, Agnusdei D, et al. Diagnostic value of ultrasound analysis and bone densitometry as predictors of vertebral deformity in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 1995; 5: 413-8.
6. Gregg EW, Kriska AM, Salomone LM, et al. The epidemiology of quantitative ultrasound. A review of the relationship with bone mass, osteoporosis and fracture risk. *Osteoporos Int.* 1997; 7: 88-9.
7. Blake GM, Preston NG, Patel R, et al. Monitoring skeletal response to treatment: which site to measure in the femur? *J Clin Densitom.* 2000; 3: 149-55.
8. Gonnelli S, Cepollaro C, Gennari L, et al. Quantitative

- ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry in the prediction of fragility fracture in men. *Osteoporos Int.* 2004.
9. Gluer CC, Eastell R, Reid DM, et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 782-93.
 10. Khaw KT, Reeve J, Luben R, et al. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet.* 2004; 363: 197-202.
 11. Hans D, Baim S. Quantitative Ultrasound (QUS) in the Management of Osteoporosis and Assessment of Fracture Risk *J Clin Densitom.* 2017; 20: 322-33.
 12. Conversano F, Franchini R, Greco A, et al. A novel ultrasound methodology for estimating spine mineral density. *Ultrasound Med Biol.* 2015; 41: 28.
 13. Casciaro S, Peccarisi M, Pisani P, et al. An advanced quantitative echosound methodology for femoral neck densitometry. *Ultrasound Med Biol.* 2016; 42: 1337-56.
 14. Peccarisi M, De Marco T, Conversano S, et al. *In-vitro* study of human proximal femur microstructure: analysis of the relationship between micro-computed tomography data and quantitative ultrasound parameters *IET Sci. Meas. Technol.* 2016; 3: 193-9.
 15. Di Paola M, Gatti D, Viapiana O, et al. Radiofrequency echographic multispectrometry compared with dual X-ray absorptiometry for osteoporosis diagnosis on lumbar spine and femoral neck. *Osteoporos Int.* 2019; 30: 391-402.
 16. Diez-Perez A, Brandi ML, Al-Daghri N, et al. Radiofrequency echographic multi-spectrometry for the *in vivo* assessment of bone strength: state of the art-outcomes of an expert consensus meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res.* 2019; 31: 1375-89.
 17. Adami G, Arioli G, Bianchi G, et al. Radiofrequency echographic multi spectrometry for the prediction of incident fragility fractures: A 5-year follow-up study. *Bone.* 2020; 134: 115297.
 18. Pisani P, Greco A, Conversano F, et al. A quantitative ultrasound approach to estimate bone fragility: a first comparison with dual X-ray absorptiometry, *Measurement.* 2017; 101: 243-9.
 19. Greco P, Pisan C, Conversano G, et al. Ultrasound Fragility Score: an innovative approach for the assessment of bone fragility, *Measurement.* 2017; 101: 236-42.
 20. Caffarelli C, Tomai Pitinca MD, Francolini V, et al. REMS technique: future perspectives in an Academic Hospital. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2018; 15: 163-5.
 21. Caffarelli C, Tomai Pitinca MD, Nuti R, Gonnelli S. Radiofrequency echographic multispectrometry (REMS): a new approach for osteoporosis diagnosis in adolescents. *Bone Abstracts.* 2019; 7: P6.

Caso Clinico: l'importanza della corretta analisi e comparazione nel follow up DXA

Case Report: the importance of the correct evaluation and comparison in DXA follow-up

Roberto Lovato

Centro Osteoporosi e Malattie Metaboliche dell'Osso, Casa di Cura Villa Berica, Vicenza, Gruppo GHC, Garofalo Health Care

SUMMARY Dual-energy X-ray Absorbiometry (DXA) is considered the gold standard technique for the diagnosis of osteoporosis. The most relevant areas explored are the lumbar spine, the proximal epiphysis of the femur and the forearm. The latter is preferable in case of primary hyperparathyroidism or if the other two districts cannot be evaluated (SIOMMMS Guidelines).

However, it is possible that even where the investigations have been carried out apparently without errors, irrelevant details may escape, which may lead the clinician to feel uncomfortable due to unjustifiable inconsistencies. In this regard, we report the case of an 80-year-old lady with clinical features of osteofragility and indication to treatment with teriparatide.

Keywords: *Dual-energy X-ray Absorbiometry (DXA), osteoporosis, bone fragility.*

La Dual-energy X-ray Absorbiometry (DXA) è considerata la tecnica di elezione (*gold standard*) per la diagnosi di osteoporosi (1). I distretti più rilevanti da essa esplorati sono la colonna lombare, l'epifisi prossimale del femore e l'avambraccio. Questo ultimo da preferire in caso di iperparatiroidismo primario o qualora non fossero esplorabili gli altri due distretti (Linee Guida SIOMMMS).

I parametri forniti dalla DEXA sono:

- Il contenuto minerale osseo (BMC): esso è il contenuto minerale in grammi del segmento osseo preso in esame.
- La densità minerale ossea (Bone Mineral Density) che fornisce (in grammi/cm²) il rapporto tra il BMC (Bone Mineral Content) e l'Area del segmento esaminato: è il parametro che si considera nella refertazione.

Il valore di BMD è espresso in unità di T sco-

re ovvero di quanto si discosta il valore trovato rispetto a quello medio del giovane adulto e sano (picco di massa ossea). La diagnosi di osteoporosi è posta per valori di T score minori di -2,5; poiché ogni unità di T score corrisponde a circa il 10% del valore di picco di massa ossea, ne consegue che la diagnosi di Osteoporosi è posta laddove la decurtazione di massa ossea sia di almeno il 25% rispetto a quella del giovane adulto.

Per i due principali distretti abitualmente misurati (colonna e femore prossimale) si conosce il Coefficiente di Variazione (CV): quel parametro cioè che consente di calcolare la variazione minima tra due indagini eseguite in tempi differenti affinché si possa concludere che la variazione è significativa cioè biologica e non correlata semplicemente al margine di errore della metodica precisando comunque che ogni Centro dovrebbe

valutare le proprie performances con dei requisiti minimi di ripetibilità (Position Paper ISCD). Per la colonna lombare in proiezione anteroposteriore il CV usualmente è 1-2% mentre per il femore prossimale è 2-3% in individui con normale BMD. La differenza tra i due distretti è correlata ai problemi di riposizionamento del collo femorale (4).

Ponendo come presupposto un intervallo di confidenza del 95% per conoscere la variazione minima significativa per un determinato distretto il CV andrà moltiplicato per 2,77: $CV \times 2,77$. Così, tendendo conto del valore più vantaggioso di CV, si evince che a livello della colonna lombare sarà da ritenere vera cioè biologica, con un intervallo di confidenza del 95%, una variazione rispetto all'indagine precedente di almeno $1 \times 2,77 = 2,77\%$.

Per il femore prossimale la variazione minima sarà: $2 \times 2,77 = 5,54\%$. Quanto minore è il valore del CV (cioè quanto maggiore è la precisione dello strumento) tanto maggiore è la riproducibilità della metodica e con essa la sua capacità di monitorare le variazioni nel tempo del parametro misurato (nel nostro caso la mineralizzazione ossea).

In definitiva: l'intervallo temporale necessario per rilevare una variazione della massa ossea nel tempo dipende:

- Dalla velocità della variazione attesa per quel determinato distretto: infatti, la velocità di variazione varia anche in base alla prevalenza di componente trabecolare a maggior turnover.
- Dal CV della metodica utilizzata ed anche dello strumento utilizzato.

Nella migliore delle ipotesi tale intervallo non è mai inferiore ai 12-18 mesi: questo deve ritenersi così il tempo minimo che deve intercorrere tra due indagini affinché le eventuali variazioni riscontrate possano essere ritenute vere e non legate al normale margine di errore della metodica.

L'intervallo di 12 mesi (ma non inferiore) può essere applicato in circostanze molto particolari ovvero in condizioni fortemente osteopenizzanti come, per esempio, terapia cortisonica ad alte dosi, iperparatiroidismo, prolungate immobilizzazioni superiori a 3 mesi.

Resta inteso che tutto ciò è valido laddove sia garantita la corretta esecuzione dell'indagine densitometrica e in particolare che siano utilizzati i metodi di comparazione disponibili nelle strumentazioni più evolute (funzione *compare*); questi garantiscono in modo perfetto la scelta della medesima area di studio rispetto all'indagine precedente. Pertanto, la precisione dello strumento e così anche l'interpretazione del risultato ottenuto sono strettamente dipendenti dal rigoroso rispetto delle procedure per la comparazione di indagini eseguite in tempi successivi.

Alla colonna lo scorretto posizionamento dell'area di interesse includendo per esempio T12 ed etichettandola scorrettamente come L1 comporta il rilievo di valori di T score spesso più bassi. È così evidente come un esame di controllo con un siffatto errore di posizionamento possa far concludere per un falso peggioramento del valore di BMD (ed il contrario) (5).

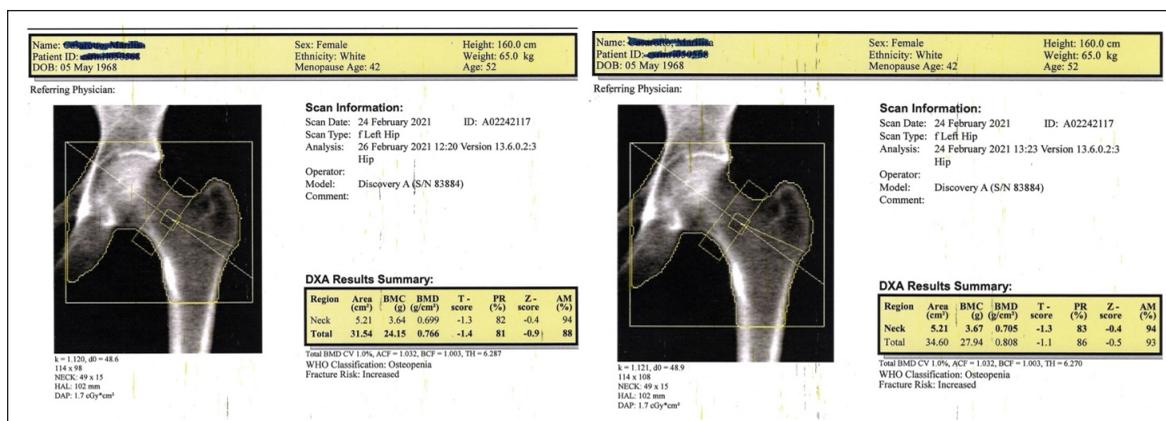


Figura 1 - Modificazione del valore Total sulla stessa scansione modificando il collocamento della linea inferiore del box di analisi.

Ciò è ancora più vero per il collo del femore ove il risultato cambia non poco in dipendenza della quantità di diafisi femorale compresa nell'area d'interesse: nel follow up densitometrico è l'area Total da considerare, somma del valore delle sub aree collo, grande trocantere ed inter-trocantere (questa ultima comprendente una certa quota di diafisi sotto al piccolo trocantere e che è dipendente da dove viene posizionata la linea inferiore del box di analisi il cui collocamento non è arbitrario, ma secondo specifiche indicazioni del produttore).

È tuttavia possibile che anche laddove le indagini siano state eseguite apparentemente senza errori possano sfuggire particolari irrilevanti, ma che alla fine mettono a disagio il clinico per incongruenze non giustificabili.

A questo proposito si riporta il caso di una signora di 80 anni con un quadro clinico di osteofragilità tale da rendere indicato un trattamento con teriparatide.

Si riportano nel riquadro le principali notizie rilevate alla prima visita (2018):

- Donna di 80 anni.
- Menopausa a 48 anni.
- Madre con storia di frattura di collo femore.
- Alla età di 76 anni frattura di collo femorale sinistro per caduta mentre camminava.
- Da alcuni giorni lamenta dolore rachideo medio dorsale.
- Anamnesi farmacologica:
- Non utilizzo di farmaci osteopenizzanti.
- In terapia con associazione di Alendronato e Vitamina D (70/5600) dall'evento fratturativo al collo del femore.
- Marzo 2018:
- Rx colonna DL: fratture di D7, D9 e D10 (tutte di grado moderato severo). Frattura di L1 di grado lieve.
- RMN: Edema spongioso al corpo di D9.
- DXA colonna (L2-L4): T score: -3,4
- DXA collo femore:
- Total: T score = -3; Neck: T score = -4,3
- Calcemia: 8,5 mg%.
- Vitamina D: 25 ng/ml.
- Altri parametri biochimici generali ed osteometabolici senza rilevanti anomalie.

Si riporta l'immagine della DXA al collo del femore eseguita in aprile 2018.

Sulla scorta di quanto rilevato la paziente vie-

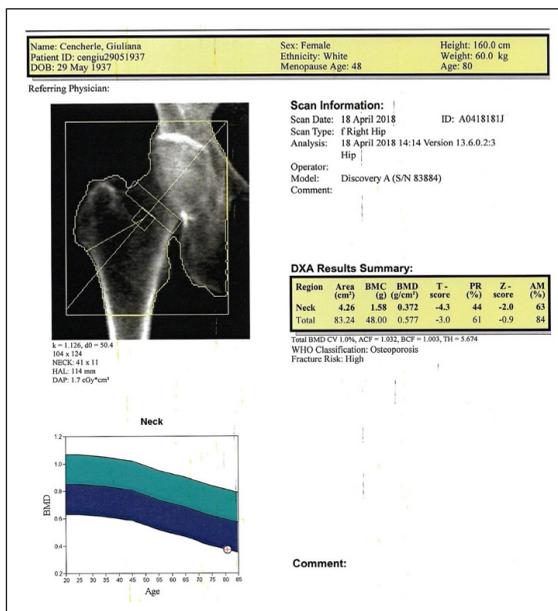


Figura 2 - Indagine al collo del femore del 2018.

ne posta in terapia con Teriparatide (20 ugr/die sc) e Colecalciferolo (50 mila U al mese) ed apporto dietetico di calcio approssimativamente di 1.200 mg/die. Si provvede alla prescrizione di un supporto dorso lombare con spallacci da dismettere progressivamente dopo un paio di mesi.

L'evoluzione clinica è molto favorevole tale da non ritenere necessario ripetere una RMN per valutare il trend dell'edema osseo e la paziente cessa anche l'assunzione di antidolorifici che assumeva al bisogno provvedendo progressivamente anche alla dismissione del busto.

Il follow up biochimico e clinico si protrae fino alla conclusione dei previsti 24 mesi di terapia con Teriparatide quando la paziente giunge a controllo clinico e densitometrico (maggio 2020).

La valutazione clinica non documenta specificità (in particolare non dolore alla digitopressione delle apofisi spinose). La radiografia della colonna non documenta nuove fratture.

La DXA alla colonna documenta un miglioramento del valore di BMD del 6% mentre inaspettatamente la DXA del collo femorale documenta un trend negativo di circa -29%. Secondo le indicazioni SIOMMMS ed ISCD la valutazione circa il trend al collo del femore viene espressa sul valore dell'area Total.

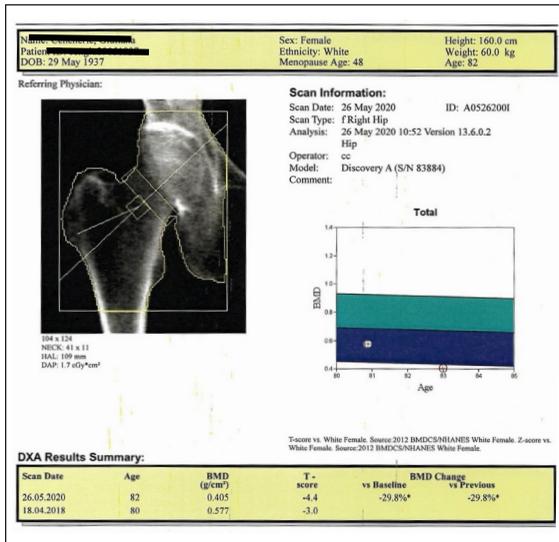


Figura 3 - Indagine al collo del femore del 2020 e trend rispetto al 2018.

Poiché, come accennato, un errore spesso commesso è di non *matchare* la maschera dell'esame precedente con l'attuale (funzione *compare*) al fine di selezionare le medesime aree si è provveduto a verificare nelle immagini dei due esami (2018 e 2020) che la procedura fosse stata correttamente applicata.

Emerge come le due immagini siano sovrapponibili, ed emerge anche che il valore di BMD riferito all'area collo è stabile, mentre è il valore totale (somma di collo, trocantere e inter-trocantere) che ha subito il decremento. Orbene, è noto

che in pazienti poste in terapia con Teriparatide provenienti da una terapia con anti-rassorbitivo è possibile rilevare decrementi del valore di BMD al femore, ma certamente non così consistenti e comunque solo intorno al sesto mese con un successivo trend in recupero (2).

A questo punto non restava che indagare circa la possibilità che qualche causa locale fosse responsabile di quanto rilevato (per esempio una sindrome algodistrofica). La paziente comunque non presentava alcuna sintomatologia all'anca destra ed anzi complessivamente riferiva giovamento sintomatologico dal trattamento seguito.

Prima di procedere con una RMN dell'anca si decideva pertanto di rivalutare con attenzione le immagini delle due scansioni densitometriche (2018 e 2020).

Emergeva così un particolare. Nel 2018 era sfuggito che una piccola area triangolare all'angolo tra collo e branca veniva scambiato dal sistema come osso (i margini non risalgono fino all'apice (v cerchio). Ciò verosimilmente per un non adeguato posizionamento dell'arto che impediva al sw dello strumento di seguire correttamente i profili ossei. In questo modo pertanto l'area intertrocanterica trovava in quel punto un «varco» tra l'angolo inferiore destro dell'area neck e il punto dove il margine mediale del collo flette anticipatamente verso la branca ischiatica. Vi è un quasi microscopico “pertugio” che porta il sistema a “passare” e considerare inter-trocantere anche la testa e la branca ischiatica.

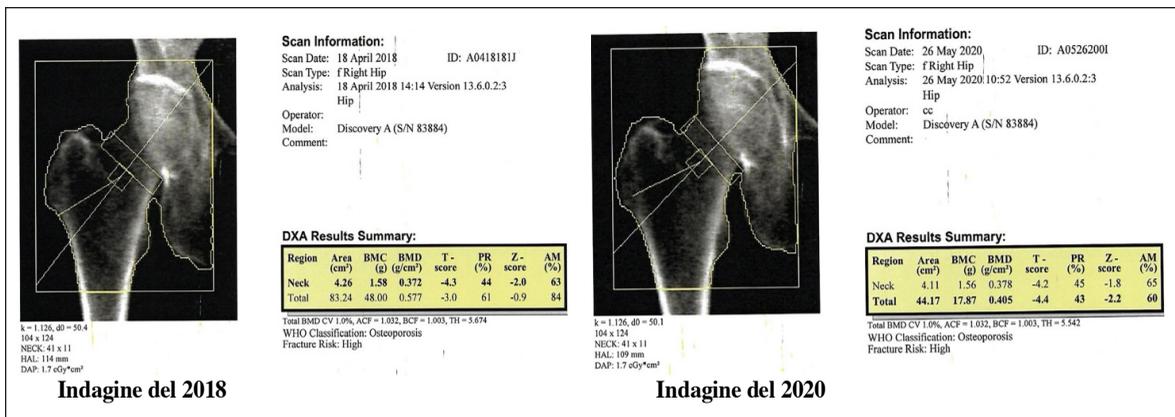


Figura 4

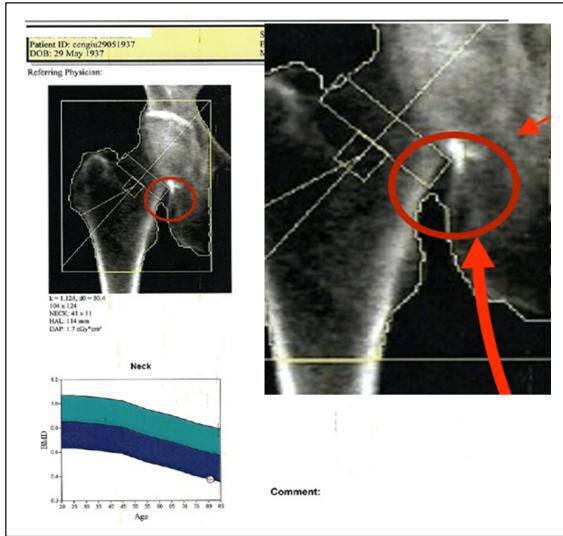


Figura 5

Ciò genera un valore dell'Area Total e del Total BMC molto elevato rispetto alla indagine del 2020: figura 6.

Correggendo l'analisi del 2018, cioè ricostruendo manualmente il margine mediale del collo in modo da seguire correttamente i profili dell'osso e flettendo verso la branca ischiatica nel punto giusto il valore dell'area Total cambia rendendo le due indagini (2018 e 2020) sovrapponibili. La variazione negativa tra le due indagini è modestamente superiore alla variazione minima significativa per il collo del femore, ma si deve considerare peraltro che in donne osteoporotiche anziane con massa ossea molto scadevole, come in questo caso, la precisione dello strumento si riduce e quindi il margine di errore aumenta (3, 4).

In particolare, si notino il valore di Area e

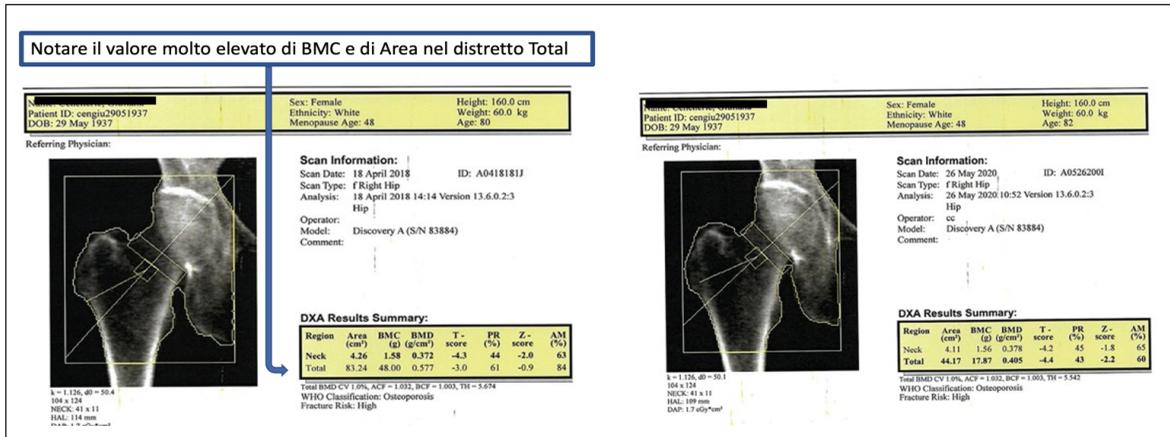


Figura 6

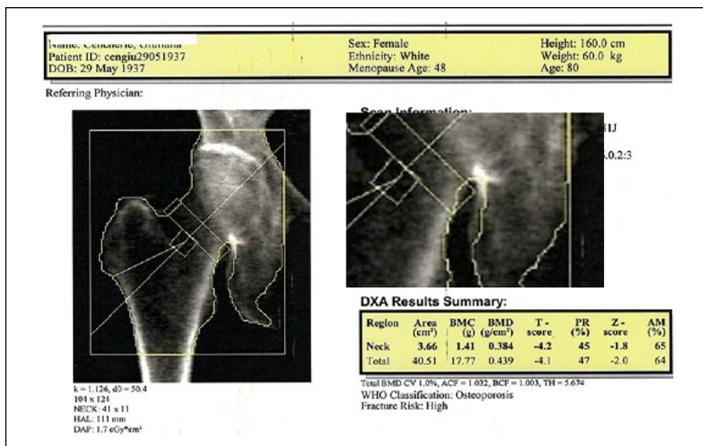


Figura 7

BMC del 2018 rianalizzato (*Figura 7*) rispetto ai valori rilevati nella indagine scorrettamente analizzata (*Figura 2*).

La conclusione pertanto è che il trattamento

per 24 mesi con Teriparatide ha comportato un incremento della BMD alla colonna in linea con quanto atteso ed una variazione al collo del femore interpretabile come sostanziale stabilità.

RIASSUNTO La Dual-energy X-ray Absorbiometry (DXA) è considerata la tecnica di elezione (*gold standard*) per la diagnosi di osteoporosi (1). I distretti più rilevanti da essa esplorati sono la colonna lombare, l'epifisi prossimale del femore e l'avambraccio. Questo ultimo da preferire in caso di iperparatiroidismo primario o qualora non fossero esplorabili gli altri due distretti (Linee Guida SIOMMMS).

È tuttavia possibile che anche laddove le indagini siano state eseguite apparentemente senza errori possano sfuggire particolari irrilevanti, ma che alla fine mettono a disagio il clinico per incongruenze non giustificabili.

A questo proposito si riporta il caso di una signora di 80 anni con un quadro clinico di osteofragilità tale da rendere indicato un trattamento con teriparatide.

Parole chiave: *Densitometria ossea, osteoporosi, fragilità ossea.*

Bibliografia

1. Lewiecki EM. Update on bone density testing. *Curr Osteoporos Rep.* 2005; 3: 136-142.
2. Barbara M Obermayer-Pietsch, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment; *Journal of Bone and Mineral Research.* 2008; 10.
3. Ravaud P, et al. Individual smallest detectable difference in Bone Mineral Density measurement, *Journal of Bone and Mineral Research.* 1999; 8.
4. El Maghraoui, et al. DXA scanning in clinical practice, *Q J Med.* 2008; 101: 605-617.
5. Vijaya Sarathi, et al. Effect of T12 Mislabeling as L1 on the Diagnosis of Low BMD at Lumbar Spine *J Clin Densitom.* 2020; S1094-6950 (20) 30138-4.



