



**Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI**

Deliberazione n.	483	Del 6 NOV. 2015	Atti 129/2015
------------------	-----	-----------------	---------------

Oggetto: accettazione di un contributo liberale da parte di NUTRICIA ITALIA S.p.A. destinato alla S.C. Medicina Fisica e Riabilitazione dell'Azienda Ospedaliera.

IL DIRETTORE GENERALE

Premesso che:

- con nota 09.10.2015, il Direttore della S.C. Medicina Fisica e Riabilitazione dell'Istituto dott. Lorenzo Panella, verificava la disponibilità della società NUTRICIA ITALIA S.p.A., con sede legale in Milano, ad erogare un contributo liberale a sostegno delle attività di studio e ricerca nel settore della sindrome sarcopenica, in particolare per uno studio dal titolo: *"Studio pilota di impiego della TD-NIRS e di strumentazioni ottiche avanzate nella sindrome sarcopenica dell'anziano fragile sottoposto a chirurgia dell'apparato locomotore per la misurazione non invasiva del metabolismo muscolare"* da realizzarsi presso la suindicata Struttura Operativa;
- con nota 21.10.2015 prot. n. 13480, NUTRICIA ITALIA S.p.A. riscontrava positivamente la richiesta dell'Azienda Ospedaliera, destinando, a puro titolo di liberalità, la somma di € 10.000,00= da utilizzarsi secondo gli intendimenti espressi dal Direttore della S.C. Medicina Fisica e Riabilitazione;

rilevato che il contributo in questione:

- a) non obbliga in alcun modo, né potrà essere interpretato in modo da obbligare l'A.O. Istituto Ortopedico Gaetano Pini o alcuno dei suoi dipendenti o personale a contratto, ad usare, ordinare, acquistare o raccomandare l'uso, l'ordine o l'acquisto di qualsiasi prodotto o servizio di NUTRICIA ITALIA S.p.A.;
- b) non è destinato all'utilizzo o vantaggio personale;
- c) è finalizzato a supportare il progetto di che trattasi, fatto salvo il diritto di NUTRICIA ITALIA S.p.A. di revocare o sospendere la donazione in argomento in caso di improprio utilizzo della stessa da parte dell'Ente;

verificato che non sussistono collegamenti con esponenti dell'Azienda Ospedaliera tali da poter configurare situazioni di potenziale conflitto di interessi;



Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI

Deliberazione n.	483	Del- 6 NOV. 2015	Atti 129/2015
------------------	-----	------------------	---------------

ritenuto pertanto, di accettare l'erogazione liberale da parte di NUTRICIA ITALIA S.p.A. per la realizzazione dell'attività di studio di che trattasi, secondo il protocollo elaborato dal Direttore della S.C. Medicina Fisica e Riabilitazione dott. Lorenzo Panella, quale Responsabile del corretto utilizzo della liberalità in parola;

visti i pareri favorevoli espressi, per quanto di rispettiva competenza, dal Direttore Amministrativo e dal Direttore Sanitario, ai sensi degli artt. 3 e 3 bis del D.Lgs. 502/92 s.m.i.;

DELIBERA

per i motivi di cui in premessa che qui si intendono integralmente trascritti:

- 1) di accettare il contributo liberale di € 10.000,00= (diecimila/00) da parte della società NUTRICIA ITALIA S.p.A. di Milano, volto al finanziamento del progetto della durata di anni uno, dal titolo: *"Studio pilota di impiego della TD-NIRS e di strumentazioni ottiche avanzate nella sindrome sarcopenica dell'anziano fragile sottoposto a chirurgia dell'apparato locomotore per la misurazione non invasiva del metabolismo muscolare"*, allegato al presente provvedimento quale parte integrante e sostanziale;
- 2) di dare mandato alla S.C. Gestione delle Risorse Economico Finanziarie e Controllo di Gestione di acquisire il contributo di € 10.000,00= (diecimila/00) erogato da NUTRICIA ITALIA S.p.A. e che verrà registrato sul conto economico al conto n. 400.010.00010 "contributi da privati" del Bilancio d'esercizio 2015;
- 3) di rinviare ad un successivo provvedimento la determinazione dei criteri e delle modalità di realizzazione delle attività di studio relative al progetto in parola;
- 4) di nominare il Direttore della S.C. Medicina Fisica e Riabilitazione dott. Lorenzo Panella, quale referente aziendale per ogni effetto connesso alla realizzazione del progetto di che trattasi;
- 5) di dichiarare il presente provvedimento non soggetto a controllo preventivo, ai sensi dell'art. 17, comma 4, della L.R. n. 33/2009 (come modificato dalla L.R. 23/2015);



**Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI**

Deliberazione n.

483

Del **6 NOV. 2015**

Atti 129/2015

- 6) di disporre la pubblicazione della presente deliberazione, dando atto che la stessa è immediatamente esecutiva, ai sensi dell'art. 17, comma 6, della L.R. n. 33/2009 (come modificato dalla L.R. 23/2015).

IL DIRETTORE GENERALE
(dott. Amedeo Tropicano)

**CON I PARERI FAVOREVOLI DI COMPETENZA DEL
DIRETTORE AMMINISTRATIVO**
(dott. Renato Malaguti)

DIRETTORE SANITARIO
(dott. Nunzio A. Baccino)

S.C. Affari Generali e Legali

Si attesta la regolarità amministrativa e tecnica del presente provvedimento

Responsabile del Procedimento: dott.ssa Marilena Moretti *Marilena Moretti*

Pratica trattata da: sig.ra Maria Cianchella *MC*



**Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico
GAETANO PINI**

Deliberazione n.	483	Del- 6 NOV. 2015	Atti 129/2015
------------------	-----	------------------	---------------

RELAZIONE DI PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente deliberazione é pubblicata all'Albo Pretorio online di questa Azienda Ospedaliera, per rimanervi affissa per quindici giorni consecutivi.

Milano, li **6 NOV. 2015**

U.O. AFFARI GENERALI E LEGALI
L'ASSISTENTE AMMINISTRATIVO
(Maria Cianchella)

L'atto si compone di n. 35 (trentacinque) pagine di cui 31 (trentuno) pagine di allegati parte integrante.

Protocollo clinico (Clinical Investigation Plan)

Indice

DATI GENERALI

IDENTIFICAZIONE DEL PROTOCOLLO CLINICO

SPONSOR DEL PROTOCOLLO CLINICO

IDENTIFICAZIONE DELLE ISTITUZIONI COINVOLTE E RESPONSABILI

SINOSI GENERALE DELL'INDAGINE CLINICA

IDENTIFICAZIONE E DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO MEDICO

DESCRIZIONE SINTETICA E DESTINAZIONE D'USO DEL DISPOSITIVO MEDICO

DETTAGLI SUL FABBRICANTE

DENOMINAZIONE DEL DISPOSITIVO MEDICO

TRACCIABILITA' DEL DISPOSITIVO MEDICO DURANTE E DOPO LA SPERIMENTAZIONE CLINICA

DESTINAZIONE D'USO DEL DISPOSITIVO MEDICO NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA IN

OGGETTO

POPOLAZIONE ED INDICAZIONI PER CUI E' DESTINATO IL DISPOSITIVO MEDICO

MATERIALI CHE VENGONO A CONTATTO CON IL CORPO UMANO

DESCRIZIONE SINTETICA DELL'ESPERIENZA E DELLA FORMAZIONE NECESSARIA

PER UTILIZZARE IL DISPOSITIVO MEDICO

DESCRIZIONE DELLE PROCEDURE MEDICHE/CHIRURGICHE NECESSARIE

PER UTILIZZARE IL DISPOSITIVO MEDICO

MOTIVAZIONE DEL DISEGNO DELL'INDAGINE CLINICA

RISCHI E BENEFICI DEL D.M. E DELL'INDAGINE CLINICA

OBIETTIVI DELL'INDAGINE CLINICA

DISEGNO DELL'INDAGINE

DISPOSITIVO MEDICO

PARTECIPANTI	18
PROCEDURA	19
METODO	19
DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA' EFFETTUATE DA OGNI ISTITUZIONE PARTECIPANTE	20
PIANO DI MONITORAGGIO	20
<u>CONSIDERAZIONI DI NATURA STATISTICA</u>	21
<u>TRATTAMENTO DEI DATI</u>	23
<u>EMENDAMENTI E DEVIAZIONI DAL PROTOCOLLO CLINICO</u>	23
<u>TRACCIABILITÀ DEL D.M.</u>	23
<u>DICHIARAZIONE DI ADESIONE AI PRINCIPI ETICI</u>	24
<u>EVENTI AVVERSI, DIFETTI ED EFFETTI AVVERSI DEL DISPOSITIVO</u>	25
<u>POPOLAZIONE IN STUDIO</u>	25
<u>CONCLUSIONE ANTICIPATA DELLO STUDIO</u>	27
<u>PUBBLICAZIONE DEI RISULTATI DERIVATI DALL'INDAGINE</u>	27
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	28

Dati Generali

Identificazione del protocollo clinico

Titolo:

Studio pilota di impiego della TD-NIRS e di strumentazioni ottiche avanzate nella sindrome sarcopenica dell'anziano fragile sottoposto a chirurgia dell'apparato locomotore per la misurazione non invasiva del metabolismo muscolare.

Codice identificativo:

Sarcopenia TD-NIRS 1.0

SC Medicina Fisica e Riabilitazione Polo Riabilitativo Istituto Ortopedico "G.Pini" - Milano

Data e versione del presente documento:

Versione 1.0 1/02/2015

Sponsor del protocollo clinico

Nome: Politecnico di Milano – Dipartimento di Fisica

Indirizzo: Piazza Leonardo da Vinci 32

20133 Milano MI

Responsabile: Prof. Alessandro Torricelli

Identificazione delle istituzioni coinvolte e responsabili

Sperimentatore principale: Dott. Lorenzo Panella (SCMFR)

Coordinatore della ricerca: Dott. Antonello Caserta (SCMFR)

Sede della sperimentazione:

SC Medicina Fisica e Riabilitazione Polo Riabilitativo Istituto Ortopedico "G.Pini" - Milano

Indirizzo: Via Isocrate 19, 20126 Milano

Responsabile: Dott. Lorenzo Panella (Direttore SC Medicina Fisica e Riabilitazione)

UO Ortopedia e Traumatologia Polo Chirurgico Istituto Ortopedico "G.Pini" - Milano

Indirizzo: Piazza Cardinal Ferrari 1, 20122 Milano

Referente: Dott. Costantino Corradini (Responsabile SS Studio e Ricerche sulla Patologia del Piede del Giovane Sportivo)

Altre istituzioni coinvolte nella ricerca:

Politecnico di Milano – Dipartimento di Fisica e Laboratorio di Spettroscopia funzionale nel vicino infrarosso (fNIRS)

Indirizzo: Piazza Leonardo da Vinci 32, 20133 Milano MI

Responsabile: Prof. Alessandro Torricelli

Responsabile: Prof. Davide Contini

Sinossi generale dell'indagine clinica

Secondo i dati del Ministero della Salute la riabilitazione ospedaliera, in Italia, è un fenomeno prevalentemente rivolto a pazienti anziani: i pazienti over 65 rappresentano il 61% della casistica complessiva, valore che si mantiene costante negli anni, e i ricoveri per malattie e disturbi dell'apparato muscolo scheletrico (MDC 8) rappresentano la percentuale più rilevante (39% dei ricoveri totali).

Un grave cambiamento associato all'invecchiamento riguarda la progressiva riduzione della massa muscolare che, se non contrastata, può generare un circolo vizioso che conduce alla riduzione della forza muscolare e della funzionalità motoria. Nel 1989 il Prof. Rosenberg ha proposto il termine sarcopenia (dal greco "sarx" o carne e "penia" o carenza) al fine di descrivere la perdita di massa muscolare (Rosenberg, 1997).

La sarcopenia è definibile come una sindrome caratterizzata da una progressiva e non specifica perdita / riduzione di massa muscolare e di forza con un conseguente aumento del rischio di eventi avversi, disabilità fisica e peggioramento della qualità di vita (Delmonico et al., 2007; Goodpaster et al., 2006). Lo European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) raccomanda la valutazione sia della massa muscolare che della funzione muscolare (forza e performance) nella diagnosi di sarcopenia (Cruz-Jentoft et al., 2010a). Pertanto, la diagnosi richiederebbe un depauperamento della massa muscolare associata ad una riduzione di forza o performance fisica. Il razionale sottostante l'inclusione di questi criteri si basa sul fatto che la forza muscolare non è dipendente soltanto dalla quantità di massa muscolare e poiché la quantità di massa muscolare non si relaziona linearmente con la quantità di forza (Goodpaster et al., 2006; Janssen et al., 2004) ne deriva che la definizione di sarcopenia non deve essere ricondotta alla mera riduzione di massa muscolare, poiché il giudizio clinico sarebbe mancante del profilo relativo alla funzione muscolare e fisica.

I principali meccanismi imputabili nell'insorgenza e progressione del fenomeno sarcopenico sono di natura endocrina, neuro-degenerativa, nutrizionale, età correlati ed il disuso muscolare. Questi meccanismi coinvolgono, fra tutti, la sintesi proteica, la proteolisi, l'integrità neuro-muscolare e il contenuto di grasso nella muscolatura dell'anziano.

Nella maggioranza dei soggetti anziani, l'eziologia della sarcopenia è multi-fattoriale. La situazione e il conseguente approccio terapeutico deve essere finalizzato ad un approccio multi faccettato inquadrato in una sindrome "geriatrica" (Cruz-Jentoft et al., 2010b).

L'evoluzione della sarcopenia, la quale riflette la severità della condizione stessa, è un concetto che può aiutare nel management clinico della situazione in atto. L'EWGSOP suggerisce una sorta di classificazione suddivisa in pre-sarcopenia, sarcopenia e sarcopenia severa o grave. Lo stato pre-sarcopenico è caratterizzato da riduzione della massa muscolare senza alcuna alterazione nella forza o nella performance fisica. Questo stage può solo essere valutato con tecniche che misurano accuratamente la massa muscolare e riferiscono i risultati agli standard normali della popolazione suddivisa per età. Il soggetto nello stage intermedio è caratterizzato da scarsa massa muscolare con ridotta forza muscolare o funzione fisica. Si parla di sarcopenia severa quando l'individuo presenta tutti e tre i criteri (ridotta massa muscolare, ridotta forza muscolare e ridotta performance fisica). Il riconoscimento dello stato sarcopenico di appartenenza consente l'identificazione del trattamento appropriato e del setting terapeutico più adatto a raggiungere gli obiettivi in modo più rapido. Inoltre, questo tipo di design per settings permette di supportare gli studi clinici che si focalizzano maggiormente in uno stadio piuttosto che in altri, al fine di monitorarne l'evoluzione nel tempo.

E' già stato ampiamente dimostrato che la perdita di peso età correlata, accompagnata dalla perdita di massa muscolare, è largamente responsabile della debolezza muscolare nel soggetto anziano (Stenholm et al., 2008); tuttavia non è ancora completamente chiaro

quali cambiamenti nella composizione corporea abbiano un ruolo più importante, come per esempio l'infiltrazione di grasso tra le fibre muscolari, in grado di ridurre la qualità sia muscolare sia della performance (Visser et al., 2002).

Mentre i cambiamenti di peso variano ampiamente tra gli individui, sono stati osservati altri pattern di cambiamento età-correlati nella composizione corporea di particolare interesse. Nei soggetti anziani maschi, la percentuale di grasso corporeo, dopo i 55 anni, aumenta inizialmente, per poi raggiungere una sorta di steady-state o addirittura una diminuzione. Questo cambiamento è stato correlato ad una accelerata diminuzione della quantità di massa magra, concomitante ad un iniziale incremento ed una successiva diminuzione della quantità di massa grassa (Ding et al., 2007). Nelle donne si verifica generalmente un trend simile: il grasso intramuscolare e viscerale aumenta all'aumentare dell'età mentre il grasso sottocutaneo tende a diminuire (Goodpaster et al., 2006; Hughes et al., 2004; Song et al., 2004).

I parametri principali che interessano la valutazione della sarcopenia riguardano i pattern relativi alla quantità di massa muscolare e la sua funzione. Le variabili misurabili sono pertanto la massa muscolare, la forza e la performance fisica. L'evoluzione tecnologica e della ricerca permettono di aumentare la qualità e l'accuratezza della misura.

Identificazione e descrizione del dispositivo medico

Descrizione sintetica e destinazione d'uso del dispositivo medico

L'Ossimetro NIRS impulsato è un dispositivo medico (D.M.) destinato esclusivamente ad indagine clinica. In particolare, il D.M. è stato realizzato per l'analisi nell'uomo delle proprietà ottiche del muscolo e del cervello, nonché per la rivelazione e caratterizzazione delle variazioni di emodinamica e metabolismo ossidativo. L'uso del D.M. non comporta la somministrazione di farmaci ed è assolutamente non invasivo. Il D.M. sfrutta la tecnica di spettroscopia nel vicino infrarosso (NIRS). La tecnica NIRS utilizza radiazione ottica nell'intervallo 650-830 nm in cui l'attenuazione dei componenti tissutali è relativamente bassa da permettere di sondare i tessuti in profondità per alcuni centimetri. Le differenze nello spettro di assorbimento di emoglobina ossigenata (HbO) e deossigenata (HbR) permettono in linea di principio di effettuare una misura dei contributi di queste due specie e di derivare parametri di interesse quali il contenuto totale di emoglobina ($HbT = HbR + HbO$) e la saturazione ($rSO_2 = HbO/HbT$). Più precisamente, il D.M. opera nel dominio del tempo, ovvero utilizza un approccio basato sulla rivelazione dell'attenuazione, allargamento e ritardo subiti da un breve impulso laser (con durata di alcune decine o centinaia di picosecondi) che si propaga in un mezzo diffondente.

Dettagli sul Fabbricante

Politecnico di Milano - Dipartimento di Fisica

Piazza Leonardo da Vinci 32, 20133 Milano

www.fisi.polimi.it

Denominazione del dispositivo medico

Ossimetro NIRS impulsato

Tracciabilità del dispositivo medico durante e dopo la sperimentazione clinica

NA

Destinazione d'uso del dispositivo medico nella sperimentazione clinica in oggetto

L'Ossimetro NIRS impulsato è destinato, nella sperimentazione in oggetto, al monitoraggio dell'emodinamica e del metabolismo ossidativo del muscolo nel paziente sarcopenico in attesa di intervento e in esiti di chirurgia dell'apparato locomotore.

Popolazione ed indicazioni per cui è destinato il dispositivo medico

L'Ossimetro NIRS impulsato è un dispositivo medico per la rivelazione nell'uomo (senza distinzione di età) della caratterizzazione delle variazioni di emodinamica e metabolismo ossidativo, e quindi anche per valutare le proprietà ottiche del muscolo.

Materiali che vengono a contatto con il corpo umano

Il contatto con il corpo umano avviene tramite la Sonda NIRS, costituita dalla cuffia per il posizionamento delle fibre ottiche per illuminazione e dei bundle di raccolta del segnale NIRS. Le fibre ottiche (connettori in ceramica e metallo, fibra in silice), vengono appoggiate sulla cute sovrastante il muscolo in esame. La procedura è completamente non invasiva.

Descrizione sintetica dell'esperienza e della formazione necessarie per utilizzare il dispositivo medico

Per l'uso del dispositivo medico sono richieste competenze di base sui seguenti argomenti:

- Sorgenti laser e rivelatori ottici;
- Controllo automatico di strumentazione;

Un periodo di formazione di 30 ore erogata dal Fabbrikante del dispositivo medico è in generale sufficiente affinché un laureato in discipline scientifiche (es. Fisica, Chimica, Ingegneria, Medicina e Chirurgia) possa acquisire le conoscenze elementari per il funzionamento del dispositivo medico.

Descrizione delle procedure mediche/chirurgiche necessarie per utilizzare il dispositivo medico

I partecipanti allo studio non verranno sottoposti, in nessun momento del test, ad alcuna premedicazione, né a specifici trattamenti medicamentosi, né a cure mediche in corso di valutazione diversamente da quanto previsto dallo standard.

www.Albopretorionline.it

Motivazione del disegno dell'indagine clinica

Esistono molteplici tecniche di assessment per misurare il grado di sarcopenia (Lukasi, 2005). Il costo, la validità e la facilità nell'uso determinano se una tecnica è migliore di un'altra. Tre tecniche di body imaging vengono comunemente utilizzate al fine di stimare la massa muscolare e quella grassa: tomografia computerizzata (CT scan), risonanza magnetica (MRI) e densitometro a doppio fascio di raggi X (DXA). La CT scan e la MRI sono considerate sistemi di imaging molto precisi che possono agevolmente distinguere la massa grassa dai tessuti, motivo per cui queste strumentazioni sono da considerarsi *gold standard* per la quantificazione della massa muscolare in ricerca. Il costo molto alto, e la limitata disponibilità di equipaggiamenti nella maggior parte dei centri per la clinica e la ricerca, nonché l'esposizione a radiazioni, limita l'utilizzo di queste tecniche *total body* per la routine della pratica clinica (Chien et al., 2008). La DXA è una soluzione alternativa alle precedenti, sia in ambito clinico che in ambito di ricerca, in quanto consente ulteriormente di monitorare la densità minerale, con un'esposizione a raggi molto contenuta ed una durata complessiva dell'esame compresa tra 7 e 10 minuti, motivo per cui ben si presta a studi epidemiologici su larga scala (Chien et al., 2008). Il principale svantaggio di questa tecnica risiede nel volume dell'equipaggiamento (Chien et al., 2008).

L'analisi mediante bioimpedenziometria elettrica (BIA) stima il volume di massa grassa e magra. Il test è molto economico, e la strumentazione è molto facile da usare. I risultati sono affidabili e ripetibili, sia in soggetti sani che in soggetti costretti a letto. La BIA, usata in condizioni standard, è stata impiegata per un lavoro longitudinale che prevedeva un periodo maggiore di 10 anni (NIH, 1996); la sua predittività correlava in modo elevato con la predizione a dieci anni sviluppata mediante MRI. La BIA predice i volumi corporei mediante equazione validate in popolazioni multiethniche (Janssen et al., 2000) ed i valori normali di riferimento sono stati stabiliti per entrambi i sessi adulti bianchi e soggetti di età più avanzata. La BIA può essere utilizzata per la predizione della composizione in

alternativa alla DXA (Kyle et al., 2001a; Kyle et al., 2001b; Roubenoff et al., 1997), anche se in particolari soggetti, dove vige uno stato infiammatorio marcato, la predizione non è efficace.

Il muscolo contiene più del 50% del potassio corporeo totale (TBK). Il TBK è il metodo classico per la stima della massa muscolare. Recentemente il metodo del *partial body potassium* (PBK) degli arti superiori è stato proposto come alternativa tuttavia rimangono entrambe metodiche scarsamente utilizzate in ricerca e nella pratica clinica (Wielopolski et al., 2006).

Una metodica molto economica per la valutazione della composizione corporea è la misura antropometrica. Il calcolo delle circonferenze degli arti superiori e le pliche cutanee è generalmente utilizzato in pratica ambulatoriale. Un altro uso comune delle misure antropometriche riguarda la circonferenza della gamba propriamente detta che, se inferiore a 31 cm, risulta associata positivamente a disabilità fisica (Rolland et al., 2003). Comunque, i cambiamenti età-correlati nel deposito di grasso corporeo (anche distrettuale) e la perdita di elasticità della pelle contribuiscono alla formazione di errori nella stima della composizione corporea in soggetti anziani. Solo pochi studi, poi, hanno validato le misure antropometriche in soggetti anziani e soggetti obesi, entrambe categorie di soggetti che creano fattori confondenti ed errori, anche riconducibili alla pratica dell'operatore (Rolland et al., 2008).

La spettroscopia nel vicino-infrarosso (NIRS, near-infrared spectroscopy) è una metodica, eseguibile al letto del paziente, in grado di fornire in maniera non invasiva e con una elevata risoluzione temporale parametri correlati alla saturazione ematica di ossigeno (concentrazione assoluta di emoglobina ossigenata [HbO], emoglobina deossigenata [HbR], saturazione regionale di ossigeno [rSO₂]) ed, indirettamente, al funzionamento del microcircolo muscolare.

La NIRS si basa sulla capacità che ha un fascio di fotoni emessi nel vicino-infrarosso di penetrare in profondità i tessuti biologici, di essere assorbito e/o diffuso da molecole endogene e di essere infine rilevato in superficie. E' possibile derivare la concentrazione di una molecola il cui spettro di assorbimento è noto (come ad esempio la HbO, la HbR) utilizzando una specifica lunghezza d'onda e misurando la quantità ed il tempo di arrivo dei fotoni emessi non assorbiti. I macchinari NIRS sono dispositivi portatili composti principalmente da una o più sorgenti di emissione di luce nel vicino-infrarosso e da uno o più rilevatori che vengono posizionati in maniera mobile sulla cute.

Nel tempo sono stati sviluppati diversi tipi di apparecchi NIRS che si differenziano per le modalità con cui i fotoni vengono emessi e rilevati. Nei dispositivi in regime stazionario (continuous-wave, CW) la sorgente luminosa (es. lampada, LED o laser) emette potenza costante nel tempo e il dispositivo misura l'attenuazione totale, dipendente in modo complesso dai parametri di assorbimento e diffusione del tessuto esplorato. Nei dispositivi operanti nel dominio delle frequenza (frequency-domain, FD) la sorgente luminosa è modulata in ampiezza ad una frequenza di circa 100 MHz e i parametri di demodulazione e sfasamento vengono registrati dal dispositivo permettendo, a fronte di complicate operazioni di calibrazione, di separare i contributi di assorbimento e diffusione del tessuto. Infine nei dispositivi NIRS operanti nel dominio del tempo (time-domain NIRS, TD-NIRS), oggetto del presente protocollo di studio, l'illuminazione avviene con un fascio di fotoni di brevissima durata (circa 100 ps) che attraversa i tessuti sottostanti e viene successivamente rilevato da un sensore con sensibilità di detezione nella scala dei nanosecondi. In base alla distribuzione temporale di ritorno dei fotoni è possibile calcolare i contributi di assorbimento e diffusione, nonché la lunghezza del tragitto compiuto nel tessuto esplorato. Tali parametri permettono di ottenere misure assolute della concentrazione delle molecole di HbO e HbR. Un ulteriore vantaggio della TD-NIRS rispetto alle altre metodiche NIRS, è la capacità di enfatizzare i segnali provenienti dai

tessuti profondi: il segnale TD-NIRS rilevato a tempi brevi sulla scala dei nanosecondi risente infatti unicamente dei fenomeni emodinamici superficiali (i fotoni non hanno avuto il tempo di penetrare in profondità il tessuto prima di essere rivelati), mentre il segnale TD-NIRS rilevato a tempi maggiori contiene informazioni sugli strati più profondi (Torricelli et al. Neuroimage 85:28-50, 2014).

La NIRS è una metodica che è stata impiegata in clinica ed in ricerca in un'ampia serie di patologie e condizioni, sia in campo neonatale, che in pazienti adulti e volontari sani. In particolare viene applicata nel monitoraggio dell'ossigenazione durante procedure chirurgiche vascolari o cardiocirurgiche, nel paziente critico, nel contesto riabilitativo.

Lo studio del metabolismo muscolare può consentire l'analisi della condizione di ossigenazione muscolare durante il movimento e di determinare la capacità estrattiva da parte del muscolo. Studiare l'efficienza del muscolo nell'utilizzare l'ossigeno disponibile può infatti rappresentare un momento critico nella valutazione della performance del cammino del paziente e dunque della disabilità da esiti di chirurgia dell'apparato locomotore in soggetti sarcopenici e fragili.

La metodica NIRS consente inoltre di documentare le modificazioni di ossigenazione muscolare in fase dinamica. Nonostante questo rappresenti un aspetto di grande interesse per chi opera in ambito riabilitativo, non si sono sviluppati studi finalizzati ad un utilizzo di tale metodica a scopo diagnostico o in sede di outcome riabilitativo. Tale metodica di valutazione supportata dalla strumentazione NIRS consente di quantificare il grado di deossigenazione a livello del muscolo in esame durante l'esecuzione di un protocollo incrementale in un range di velocità predeterminato attraverso l'analisi dell'area sotto la curva dell'emoglobina ossigenata e differenziale. Tale analisi consente di determinare se la traccia dinamica evidenzia uno squilibrio metabolico a carico del muscolo in studio e se tale squilibrio sia compatibile con una condizione di malattia o di sarcopenia. Questa valutazione quantitativa potrebbe risultare un prezioso dato metabolico dinamico in sede di

outcome riabilitativo. Una riduzione dell'area sotto la curva dell'emoglobina ossigenata potrebbe infatti significare una più favorevole condizione emodinamica e un grado di relativa maggior ossigenazione a carico del distretto muscolare in esame.

Lo scopo di questo studio pilota è quello di valutare l'applicabilità della NIRS (in particolare della TD-NIRS) nei pazienti anziani sarcopenici in esiti di chirurgia dell'apparato locomotore e correlare i parametri misurati all'esito funzionale del paziente ed all'attivazione muscolare durante il processo di recupero. In prospettiva l'implementazione di questa metodica non invasiva potrebbe migliorare il monitoraggio della terapia riabilitativa e guidare il percorso di recupero funzionale.

Rischi e benefici del D.M. e dell'indagine clinica

a) Benefici clinici previsti

Non si prevedono benefici clinici trattandosi di ricerca di base.

b) Effetti avversi legati al dispositivo

Non si prevedono effetti avversi significativi legati al dispositivo, se non il minimo disagio per l'esecuzione della procedura (disagio legato all'impiego della sonda NIRS)

c) Rischi residui associati al D.M. come riportati nel rapporto di analisi dei rischi

I dettagli sulla gestione dei rischi del dispositivo sono riportati nell'Allegato "Gestione dei rischi" a questo documento.

d) Rischi associati alla partecipazione all'indagine

La partecipazione alla ricerca qui descritta non presenta rischi per i partecipanti. L'intensità di luce emessa dal laser corrisponde al 3% dell'irraggiamento della luce naturale che i pazienti, e noi stessi, riceviamo quando ci esponiamo al sole a mezzogiorno in una giornata estiva (Kiguchi, M. et al, 2007).

e) Possibile interazione con concomitanti terapie mediche

Nessuna in quanto si tratta di una registrazione che non prevede alcun tipo di intervento.

f) Misure volte a controllare o ridurre i rischi

Nell'analisi dell'apparecchio e dell'indagine clinica non sono stati identificati rischi o pericoli inaccettabili. I rischi identificati come accettabili sono stati adeguatamente valutati sulle possibili conseguenze per il paziente. La valutazione del rischio eseguita non prevede la necessità di ridurre il rischio.

g) Rapporto rischio-beneficio

Non sono stati individuati rischi residui inaccettabili.

Quest'indagine è coperta da polizza assicurativa RC di OSR.

Obiettivi dell'indagine clinica

Lo scopo di questo protocollo di ricerca è quello di applicare la metodica TD-NIRS nel paziente anziano con sarcopenia in esiti di chirurgia dell'apparato locomotore al fine di implementare la metodica nella pratica clinica attraverso la pianificazione di studi prospettici finalizzati alla stratificazione prognostica e terapeutica.

Obiettivo primario:

Validazione di utilizzo della TD-NIRS nel paziente anziano con sarcopenia in attesa di intervento e in esiti recenti di chirurgia dell'apparato locomotore.

Obiettivi secondari:

- la correlazione tra i parametri TD-NIRS e parametri di misura della sarcopenia con altre metodiche come la misura antropometrica, metodica DXA vs la stratificazione della fragilità con MPI (Multi Prognostic Index)
- valutazione comparativa fra programmi riabilitativi diversificati. L'attività fisica riveste un ruolo preventivo sia primario che secondario nel trattamento della sarcopenia. Attualmente sembrerebbe che l'attività fisica sia migliore rispetto alla somministrazione di ormoni al fine di preservare la massa muscolare, tuttavia manca ancora molta chiarezza su quale sia il migliore esercizio per mantenere

massa muscolare o ridurre il decremento nel soggetto anziano (Borst, 2004) È stato dimostrato come, a livello molecolare, l'esercizio di resistenza (Resistance Training, RT o Strength, ST) sia in grado di indurre un incremento del tasso di sintesi in ambito muscolare anche nell'anziano fragile. Ogni sessione di esercizio avvia un aumento di impulsi sintetici e proteolitici. Inizialmente, l'intensità degli impulsi è maggiore e questo riflette la reazione delle proteine muscolari che non hanno familiarità con l'attività contrattile, ovvero nei soggetti sedentari. Tale andamento è sovrapponibile sia in giovani che in anziani. Con ripetute esposizioni, l'intensità dei singoli impulsi declina, rimangono fuori fase ma ogni impulso raggiunge un livello che non ritorna mai quello basale quando somministrato ad una frequenza ottimale. Questo rappresenta la risposta adattativa del processo di sintesi e di proteolisi a ripetuti stimoli di esercizio simile. A livello molecolare è stato dimostrato che l'attività fisica di resistenza riduce i livelli di TNF alfa incrementando il tasso di sintesi proteica. Diversi studi e revisioni sistematiche hanno mostrato che anche nell'anziano l' RT aumenta la massa muscolare, la potenza e la forza del muscolo, e che dopo un programma di RT anche di breve durata il tasso di sintesi proteica e le risposte adattative neuromuscolari nei soggetti anziani è simile a quella di soggetti giovani, nonostante un più basso livello pre-esercizio.

Disegno dell'indagine

Studio pilota, interventistico su pazienti affetti da sindrome sarcopenica trattati o meno con terapia riabilitativa. Lo studio prevede di effettuare la registrazione di parametri del metabolismo muscolare nei pazienti in attesa di intervento e in esiti recenti di chirurgia dell'apparato locomotore con evento indice recente, entro sette giorni dall'intervento e successivo follow-up. Allo stato attuale restano da definire i parametri che possono avere un significato predittivo dell'esito funzionale. La non precedente applicazione del più avanzato sistema di misurazione (TD-NIRS) nello studio della sarcopenia e il limitato

utilizzo della metodica nel paziente in attesa di intervento e in esiti recenti di chirurgia dell'apparato locomotore rendono necessario un approccio graduale attraverso un studio pilota preliminare per generare ipotesi di lavoro.

Dispositivo medico

La registrazione NIRS sarà fatta utilizzando l'ossimetro NIRS impulsato sviluppato dal Politecnico di Milano. La descrizione dettagliata del dispositivo medico è riportata negli allegati Investigator's Brochure e Manuale.

Partecipanti

La popolazione in studio è rappresentata da pazienti affetti da patologia apparato locomotore e in esiti di chirurgia dell'apparato locomotore condizionante un deficit funzionale misurabile in regime di ricovero riabilitativo presso la SC di Medicina Fisica e Riabilitativa e UO Ortopedia e Traumatologia dell'Istituto Ortopedico "G.Pini" di Milano.

Criteri di inclusione:

I candidati verranno inclusi nello studio solo se tutte le seguenti condizioni saranno presenti.

- patologia apparato locomotore di interesse chirurgico
- esiti di chirurgia dell'apparato locomotore
- età ≥ 18 anni;
- deficit funzionale misurabile con la scala FIM (Functional Independence Measure)
- stratificazione della fragilità con MPI (Multi Prognostic Index)
- arruolamento entro 36 ore dal ricovero in regime di degenza ortopedica-traumatologica e di riabilitazione intensiva
- firma del consenso informato.

Criteri di esclusione:

- qualsiasi condizione clinica che ostacoli o interferisca con la registrazione (comorbidità, paziente non collaborante a causa della condizione clinica);
- rifiuto del paziente a partecipare allo studio.

Procedura

Reclutamento dei partecipanti.

La prima fase del protocollo riguarda la preparazione della metodica attraverso test effettuati su volontari sani tra i membri dello staff della SC di MFeR dell'Istituto Ortopedico "G.Pini" e del Laboratorio di fNIRS del Politecnico di Milano.

Successivamente verrà implementata la metodica di registrazione sia sui pazienti in attesa di intervento ricoverati presso UO Ortopedia e Traumatologia dell'Istituto Ortopedico "G.Pini" di Milano sia sui pazienti affetti da esiti recenti di chirurgia dell'apparato locomotore ricoverati presso la SC di MFeR dell'Istituto Ortopedico "G.Pini" di Milano.

Un membro del gruppo di ricerca illustrerà di persona al paziente e ai suoi famigliari l'obiettivo dello studio, la procedura e la metodologia di registrazione, precisando che la partecipazione è volontaria e che lo studio non fornisce una valutazione individuale delle risposte registrate. Si precisa che non verrà fatta alcuna pressione ai pazienti riguardo la loro eventuale partecipazione e che ci si rende disponibili a rispondere a qualsiasi domanda gli stessi possano avere. Dopo aver ricevuto tutte le informazioni necessarie, i pazienti o un loro familiare firmeranno un consenso scritto, e verrà nuovamente ribadito loro che potranno interrompere lo studio durante qualsiasi fase dell'esperimento. I dati raccolti durante lo studio sono strettamente confidenziali e ad uso esclusivo della ricerca.

Metodo

Verrà eseguita una visita iniziale durante la quale sarà valutata la presenza di criteri di inclusione allo studio; sarà spiegato il progetto di ricerca al paziente e richiesto il consenso informato per la partecipazione.

Durante la degenza in Ortopedia e Traumatologia dal 2° giorno post-operatorio e dopo il trasferimento in SC di MFeR verranno eseguite ripetute valutazioni cliniche e registrazioni NIRS per monitorare l'evoluzione temporale dei parametri clinico-strumentali. Ciascuna misurazione, effettuata al letto del paziente, prevede il posizionamento di una coppia di sensori, costituita da un emettitore di luce nel vicino infrarosso e da un rilevatore, sulla cute sovrastante il muscolo quadricipite in esiti di chirurgia e sul controlaterale non operato.

Gli esami antropometrici di routine saranno eseguiti come da "standard of care", ovvero al basale, a 10 giorni ed un giorno prima della dimissione verso altro setting o al domicilio, salvo modificazioni del quadro clinico. Terminata la fase acuta e post-acuta di ospedalizzazione è previsto un follow-up a 1 mese e a 3 mesi dalla dimissione al fine di rilevare l'andamento clinico-strumentale anche durante la fase di integrazione territoriale.

Descrizione delle attività effettuate da ogni istituzione partecipante

Il reclutamento dei pazienti sarà effettuato dal personale della SC di MFeR.

Il disegno degli esperimenti e l'esecuzione degli stessi verrà fatto dal personale della SC di MFeR.

L'utilizzo del D.M. sarà fatto dal personale del Politecnico di Milano e dal personale SC di MFeR, dopo un periodo di formazione a cura del Politecnico.

Piano di monitoraggio

La fonte dei dati personali riguardo i pazienti è la cartella clinica del ricovero. Tutti i dati sensibili (dati anagrafici, esiti degli esami) sono protetti nel rispetto della legge sulla *privacy* da parte degli uffici competenti della SC di MFeR.

La raccolta dati seguirà i requisiti etici per la sperimentazione con esseri umani stabiliti dalla Commissione EU rispettati dal progetto NIRS 1.0 nel cui ambito si inserisce il presente protocollo. Il monitoraggio del compimento di questi requisiti etici sarà affidato al clinical monitor SC di MFeR..

Riguardo il progresso dell'indagine scientifica, si faranno periodicamente delle valutazioni sulla qualità dei dati raccolti.

Considerazioni di natura statistica

Trattandosi di uno studio pilota di fattibilità e di validazione di una nuova metodica per la misura non invasiva del metabolismo muscolare nel paziente anziano sarcopenico, non è possibile calcolare una dimensione campionaria.

In relazione a una media di 1700 pazienti anno con esiti di chirurgia dell'apparato locomotore ricoverati presso il Polo Riabilitativo dell'Istituto G. Pini si ipotizza che circa il 50% dei pazienti possano soddisfare i criteri di inclusione. Stimando che circa un terzo di questi pazienti non possa essere arruolato, è ipotizzabile reclutare circa 300 pazienti all'anno.

VARIABILI IN STUDIO

VARIABILI MISURATE CON TD-NIRS

- Concentrazione assoluta di emoglobina ossigenata muscolare (HbO)
- Concentrazione assoluta di emoglobina de-ossigenata muscolare (HbR)

VARIABILI CALCOLATE DA TD- NIRS

- Concentrazione assoluta di emoglobina totale ($HbT = HbO + HbR$)
- Saturazione regionale dell'ossigeno (rSO_2)
- Differenza di lato (quadricipite dell'arto operato vs. quadricipite non affetto) delle variabili misurate, HbT e rSO_2

VARIABILI CLINICHE

Come già raccolte di routine dagli esami eseguiti come standard of care ed inserite nel database già disponibile. Tra queste:

- FIM Functional Independence Measure;

- MPI Multi Prognostic Index;
- CIRS,
- Misure antropometriche;
- Valutazione della forza con Hand grip
- Short Physical Performance Battery (SPPB)
- Concentrazione ematica Hb e Hct

VARIABILI RADIOLOGICHE

- Radiografia del segmento articolare interessato dall'esito chirurgico

La tecnologia TD-NIRS utilizzata permette di far fronte a numerosi fattori di confondimento propri della misurazione NIRS. Infatti, grazie alla distribuzione temporale del ritorno dei fotoni emessi è possibile eliminare il contributo di quelli provenienti da tessuti-non attinenti al tessuto muscolare ed enfatizzare il segnale proveniente da quelli che sono giunti fino agli strati più profondi del muscolo. Inoltre, grazie allo stesso principio, è possibile eliminare fattori di confondimento tipici di altre tecnologie NIRS, come quelli sistemici dovuti a frequenze respiratorie, cardiache. Sarà comunque possibile agire attraverso schemi di filtraggio post-acquisizione dei dati per poter eliminare elementi di rumore.

Un ulteriore fattore di confondimento da considerare è la variabilità dovuta alla presenza della possibile lesione muscolare, alla pervietà dei circoli arteriosi ed ad altri fattori vascolari. I parametri di ossigenazione muscolare potranno essere molto variabili da individuo ad individuo pertanto ogni soggetto fungerà da controllo di se stesso, valutando la differenza tra muscoli (tra muscolo affetto e non affetto) per i parametri studiati.

L'analisi dei dati verrà effettuata attraverso MATLAB o software analogo.

L'analisi statistica verrà effettuata con il software SPSS o software analogo.

Il campione di pazienti da includere nelle analisi è costituito dai pazienti in attesa di intervento e in esiti recenti di chirurgia dell'apparato locomotore di cui sono disponibili le misurazioni di ossigenazione muscolare ottenute attraverso l'utilizzo della TD-NIRS. Verrà eseguita l'analisi della distribuzione delle misure ottenute: verranno utilizzati test statistici per valutare la normalità della distribuzione (Kurtosis; Skewness). Per il confronto e la correlazione tra variabili continue, in caso di distribuzione di tipo normale, verranno utilizzati il t-test ed il test di correlazione di Pearson. In caso di distribuzione non normale delle misure, verrà utilizzato un test non-parametrico (Mann-WhitneyU e test di correlazione di Spearman). Le variabili categoriche verranno analizzate utilizzando Chi quadro e test di Fisher.

Trattamento dei dati

I dati sensibili dei partecipanti, che sono protetti nel rispetto della legge sulla *privacy*, saranno accessibili ai ricercatori soltanto per la durata del progetto. I nomi dei partecipanti e i loro dati sensibili sono codificati così da rendere anonimi le informazioni da noi trattenute strettamente a scopo di ricerca. Le copie dei consensi firmati dai pazienti o da un familiare in caso di impossibilità del paziente a firmare il consenso e i dati anamnestici dei partecipanti vengono conservati in un archivio chiuso a chiave, collocato in un ufficio presso SC di MFeR dell'Istituto Ortopedico G.Pini al quale possono accedere soltanto i sub-investigatori coordinati dallo Sperimentatore Principale.

Le registrazioni compiute durante le sessioni sperimentali sono conservate sui computer in uso ai soltanto i sub-investigatori coordinati dallo Sperimentatore Principale e sono anch'esse rese anonime da una procedura di codificazione. Questi dati rimangono accessibili (previa autorizzazione dello Sperimentatore Principale) alla comunità scientifica per eventuali verifiche richieste sull'attendibilità dei risultati ottenuti e pubblicati su riviste scientifiche.

Emendamenti e deviazioni dal protocollo clinico

Qualora si rendessero necessari degli emendamenti al presente protocollo clinico, lo Sperimentatore Principale li comunicherà per iscritto al comitato etico e non procederà ad applicarli fino a non aver ottenuto il parere favorevole.

Tracciabilità del D.M.

Il D.M. (ossimetro NIRS impulsato) verrà installato nella stanza assegnata SC di MFeR (al piano 2, Reparto 2A o 2B). Il personale competente Istituto Ortopedico G.Pini (Ingegneria Clinica) effettuerà contestualmente il collaudo, eseguendo anche i test di sicurezza elettrica in conformità alle norme CEI 62-5. L'accettazione del D.M. avrà luogo all'atto della firma del verbale di collaudo attestante il corretto e sicuro funzionamento dello stesso, previa verifica della consegna di tutta la documentazione e della conformità del risultato dei test di sicurezza elettrica ai requisiti previsti dalle norme generali di sicurezza delle apparecchiature elettroniche.

Il D.M. è oggetto del comodato d'uso sottoscritto da Istituto Ortopedico G.Pini e dal Politecnico di Milano che, in qualità di Sponsor, lo concede in comodato d'uso gratuito per lo studio eseguito dallo Sperimentatore Principale della Ricerca presso la SC di MFeR dell'Istituto Ortopedico G.Pini di Milano.

Dichiarazione di adesione ai principi etici

Dal punto di vista etico questo studio da un lato non ostacola, né modifica l'iter diagnostico-terapeutico che seguono i pazienti in attesa di intervento o negli esiti recenti di chirurgia dell'apparato locomotore e dall'altro consente di ottenere informazioni utili riguardo la funzionalità del metabolismo muscolare senza esporre il paziente a rischi. La metodica utilizzata infatti è non invasiva ed è stata precedentemente testata in diversi contesti nell'uomo, anche in un gruppo di pazienti particolarmente delicato, come in campo

neonatale, senza evidenza di rischi correlati (Boas D, NeuroImage 85 (2014) 1–5; Obrig H, NeuroImage 85 (2014) 535–546). La possibile identificazione attraverso l'utilizzo della NIRS di marcatori surrogati dell'efficienza del metabolismo muscolare nel sarcopenico permetterebbe di implementare questa metodica nella pratica clinica con il valore aggiunto di un monitoraggio non propriamente ottenibile con le metodiche attualmente disponibili. Considerata l'assenza di rischi per la salute correlati con la metodica, si considera possibile l'utilizzo della registrazione anche in pazienti in attesa di intervento o affetti dagli esiti recenti di chirurgia dell'apparato locomotore non in grado di esprimere il consenso, come pazienti dementi o con alterato livello di vigilanza, qualora il consenso venisse espresso dai familiari.

Lo sperimentatore principale si impegna affinché la sperimentazione clinica venga eseguita secondo i principi etici fissati nella dichiarazione di Helsinki e che tutte le fasi della stessa saranno predisposte, attuate e descritte secondo i principi della Buona Pratica Clinica.

Eventi avversi, difetti ed effetti avversi del dispositivo

Il documento di Gestione dei rischi (in allegato), redatto dal Fabbricante del dispositivo medico in conformità alla norma UNI EN ISO 14971 Ottobre 2012, riporta tutte le informazioni riguardanti le procedure di analisi dei rischi, l'identificazione dei pericoli, la stima del rischio, e la valutazione del rischio, e il controllo del rischio.

Popolazione in studio

a) Descrizione della popolazione in studio (cfr Disegno dell'Indagine – Partecipanti)

La popolazione in studio è rappresentata dai pazienti in attesa di intervento ricoverati presso UO Ortopedia e Traumatologia dell'Istituto Ortopedico "G.Pini" di Milano e dai pazienti affetti da esiti recenti di chirurgia dell'apparato locomotore ricoverati presso la SC

di MFeR dell'Istituto Ortopedico "G.Pini" di Milano con un deficit funzionale e metabolico misurabile e giunti ad osservazione entro 7 giorni dall'evento indice chirurgico.

Criteri di inclusione:

I candidati verranno inclusi nello studio solo se tutte le seguenti condizioni saranno presenti.

- patologia apparato locomotore di interesse chirurgico
- esiti di chirurgia dell'apparato locomotore
- età ≥ 18 anni;
- deficit funzionale misurabile con la scala FIM (Functional Independence Measure)
- stratificazione della fragilità con MPI (Multi Prognostic Index)
- arruolamento entro 36 ore dal ricovero in regime di degenza di riabilitazione intensiva
- firma del consenso informato.

Criteri di esclusione:

- qualsiasi condizione clinica che ostacoli o interferisca con la registrazione (comorbidità, paziente non collaborante a causa della condizione clinica);
- rifiuto del paziente a partecipare allo studio.

b) Descrizione della procedura di consenso informato

Il consenso informato viene ottenuto dai pazienti senza fare loro alcuna pressione e ci si rende disponibili a rispondere a qualsiasi domanda gli stessi possano avere. Viene spiegato loro che la partecipazione allo studio è volontaria, che non ha finalità terapeutiche, non fornisce una valutazione individuale delle risposte registrate e che possono ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento senza dover fornire alcuna spiegazione.

Qualora i pazienti decidano di prendere parte allo studio, un membro del gruppo di ricerca spiegherà ancora una volta la metodologia e gli obiettivi, rispondendo alle eventuali domande. Dopo aver ricevuto tutte le informazioni necessarie, i pazienti o un loro

famigliare firmeranno un consenso scritto, e verrà nuovamente ribadito loro che potranno interrompere lo studio durante qualsiasi fase dell'esperimento.

c) Descrizione delle responsabilità specifica del Comitato Etico

Il Comitato Etico competente per la sperimentazione clinica, prende atto che la sperimentazione non presenta finalità terapeutiche ma conoscitive-preventive (in senso ampio) e che la natura fisiologica e non invasiva della sperimentazione non pone il paziente ad alcun rischio significativo per la propria salute.

d) Descrizione delle eventuali cure mediche alle quali verranno sottoposti i partecipanti a conclusione dell'indagine clinica

I partecipanti allo studio non verranno sottoposti, in nessun momento del test, ad alcuna premedicazione, né a specifici trattamenti medicamentosi, né a cure mediche in corso di valutazione diversamente da quanto previsto dallo standard.

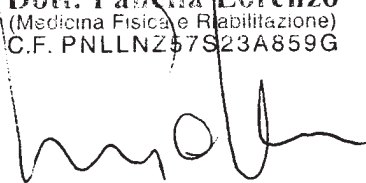
Conclusione anticipata dello studio

Un'eventuale conclusione anticipata dello studio potrebbe verificarsi nel caso in cui il D.M. dovesse dimostrarsi non idoneo al tipo di ricerche per le quali viene impiegato. Se ciò dovesse accadere, lo sperimentatore principale lo comunicherà tempestivamente ai comitati etici competenti.

Pubblicazione dei risultati derivati dall'indagine

I dati raccolti ed elaborati saranno utilizzati in modo anonimo e saranno oggetto di pubblicazione su riviste scientifiche.

AZIENDA OSPEDALIERA
ISTITUTO ORTOPEDICO G. PINI
Tel. 02.582861
Dott. Panella Lorenzo
(Medicina Fisica e Riabilitazione)
C.F. PNLLNZ57S23A859G



Bibliografia

1. Al Snih, S., K.S. Markides, K.J. Ottenbacher, and M.A. Raji. 2004. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging Clin Exp Res.* 16:481-486.
2. Bassey, E.J., and A.H. Short. 1990. A new method for measuring power output in a single leg extension: feasibility, reliability and validity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 60:385-390.
3. Baumgartner, R.N., S.B. Heymsfield, S. Lichtman, J. Wang, and R.N. Pierson, Jr. 1991. Body composition in elderly people: effect of criterion estimates on predictive equations. *Am J Clin Nutr.* 53:1345-1353.
4. Baumgartner, R.N., K.M. Koehler, D. Gallagher, L. Romero, S.B. Heymsfield, R.R. Ross, P.J. Garry, and R.D. Lindeman. 1998. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 147:755-763.
5. Bean, J.F., D.K. Kiely, S. Herman, S.G. Leveille, K. Mizer, W.R. Frontera, and R.A. Fielding. 2002. The relationship between leg power and physical performance in mobility-limited older people. *J Am Geriatr Soc.* 50:461-467.
6. Bean, J.F., D.K. Kiely, S. LaRose, J. Alian, and W.R. Frontera. 2007. Is stair climb power a clinically relevant measure of leg power impairments in at-risk older adults? *Arch Phys Med Rehabil.* 88:604-609.
7. Belardinelli, R., T. J. Barstow, J. Porszasz, and K. Wasserman. Changes in skeletal muscle oxygenation during incremental exercise measured by near infrared spectroscopy. *Eur. J. Appl. Physiol.* 20:487-492, 1995
8. Bhambhani, Y.M., S. M. Buckley, and T. Susaki. Detection of ventilatory threshold using near infrared spectroscopy in men and women. *Med. Sci Sports Exerc.* 29:402-409, 1997
9. Billat V., Sirvent P., Py G., Koralsztejn and Mercier J.: The concept of Maximal Lactate Steady State (review article). *Med. Sci Sports Exerc.* 33 (6):407-426, 2003
10. Borg, G., G. Ljunggren, and R. Ceci. 1985. The increase of perceived exertion, aches and pain in the legs, heart rate and blood lactate during exercise on a bicycle ergometer. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 54:343-349.
11. Borst, S.E. 2004. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age Ageing.* 33:548-555.
12. Brzycki, M. 1993. Strength testing - prediction a one-rep max from preps to fatigue. *J Phys Educ Recreation Dance.* 64:88-90.
13. Buchner, D.M., E.B. Larson, E.H. Wagner, T.D. Koepsell, and B.J. de Lateur. 1996. Evidence for a non-linear relationship between leg strength and gait speed. *Age Ageing.* 25:386-391.
14. Cerretelli P.: Manuale di fisiologia dello sport e del lavoro muscolare, SEU, Roma, 1973.
15. Cesari, M., S.B. Kritchevsky, A.B. Newman, E.M. Simonsick, T.B. Harris, B.W. Penninx, J.S. Brach, F.A. Tylavsky, S. Satterfield, D.C. Bauer, S.M. Rubin, M. Visser, M. Pahor, A. Health, and S. Body Composition. 2009. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 57:251-259.
16. Chien, M.Y., T.Y. Huang, and Y.T. Wu. 2008. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc.* 56:1710-1715.
17. Chodzko-Zajko, W.J., D.N. Proctor, M.A. Fiatarone Singh, C.T. Minson, C.R. Nigg, G.J. Salem, and J.S. Skinner. 2009. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 41:1510-1530.

18. Clark, B.C., and T.M. Manini. 2008. Sarcopenia \neq dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 63:829-834.
19. Cruz-Jentoft, A.J., J.P. Baeyens, J.M. Bauer, Y. Boirie, T. Cederholm, F. Landi, F.C. Martin, J.P. Michel, Y. Rolland, S.M. Schneider, E. Topinkova, M. Vandewoude, M. Zamboni, and P. European Working Group on Sarcopenia in Older. 2010a.85
20. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 39:412-423.
21. Cruz-Jentoft, A.J., F. Landi, E. Topinkova, and J.P. Michel. 2010b. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 13:1-7.
22. Dal Monte, A.: La valutazione funzionale dell'atleta, Manuali Sanzoni, Firenze, 1983.
23. Delmonico, M.J., T.B. Harris, J.S. Lee, M. Visser, M. Nevitt, S.B. Kritchevsky, F.A. Tylavsky, A.B. Newman, A. Health, and S. Body Composition. 2007. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc.* 55:769-774.
24. Di Prantero, P. E., and Ferretti G.: The energetics of anaerobic muscle metabolism: a reappraisal of older and recent concepts. *Respir. Physiol.* 118:103-115, 1999.
25. Ding, J., S.B. Kritchevsky, A.B. Newman, D.R. Taaffe, B.J. Nicklas, M. Visser, J.S. Lee, M. Nevitt, F.A. Tylavsky, S.M. Rubin, M. Pahor, T.B. Harris, and A.B.C.S. Health. 2007. Effects of birth cohort and age on body composition in a sample of communitybased elderly. *Am J Clin Nutr.* 85:405-410.
26. Doherty, T.J. 2003. Invited review: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol.* 95:1717-1727.
27. Edwards, R.H., A. Young, G.P. Hosking, and D.A. Jones. 1977. Human skeletal muscle function: description of tests and normal values. *Clin Sci Mol Med.* 52:283-290.
28. Feiring, D.C., T.S. Ellenbecker, and G.L. Derscheid. 1990. Test-retest reliability of the biodex isokinetic dynamometer. *J Orthop Sports Phys Ther.* 11:298-300.
29. Foldvari, M., M. Clark, L.C. Lavolette, M.A. Bernstein, D. Kaliton, C. Castaneda, C.T. Pu, J.M. Hausdorff, R.A. Fielding, and M.A. Singh. 2000. Association of muscle power with functional status in community-dwelling elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 55:M192-199.
30. Glantz S.A., (1997). Statistica per discipline biomediche. Mc Graw – Hill.
31. Grassi B., Pogliaghi S., Rampichini S., Quaresima V., Ferrari M., Marconi C., and Cerretelli P.: Muscle oxygenation and pulmonary gas exchange kinetics during cycling exercise on-transitions in humans. *J. Appl. Physiol.* 95:149-158, 2003
32. Grassi B., Quaresima V., Marconi C., Ferrari M., and Cerretelli P.: Blood lactate accumulation and muscle deoxygenation during incremental exercise. *J. Appl. Physiol.* 87:348-355, 1999
33. Goodpaster, B.H., S.W. Park, T.B. Harris, S.B. Kritchevsky, M. Nevitt, A.V. Schwartz, E.M. Simonsick, F.A. Tylavsky, M. Visser, and A.B. Newman. 2006. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 61:1059-1064.
34. Guralnik, J.M., E.M. Simonsick, L. Ferrucci, R.J. Glynn, L.F. Berkman, D.G. Blazer, P.A. Scherr, and R.B. Wallace. 1994. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 49:M85-94.
35. Hartmann, A., R. Knols, K. Murer, and E.D. de Bruin. 2009. Reproducibility of an isokinetic strength-testing protocol of the knee and ankle in older adults. *Gerontology.* 55:259-268.
36. Hughes, V.A., R. Roubenoff, M. Wood, W.R. Frontera, W.J. Evans, and M.A. Fiatarone Singh. 2004. Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 80:475-482.

37. Janssen, I., R.N. Baumgartner, R. Ross, I.H. Rosenberg, and R. Roubenoff. 2004. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol.* 159:413-421.
38. Janssen, I., S.B. Heymsfield, R.N. Baumgartner, and R. Ross. 2000. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol.* 89:465-471.
39. Janssen, I., S.B. Heymsfield, and R. Ross. 2002. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 50:889-896.
40. Kyle, U.G., L. Genton, L. Karsegard, D.O. Slosman, and C. Pichard. 2001a. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20-94 years. *Nutrition.* 17:248-253.
41. Kyle, U.G., L. Genton, D.O. Slosman, and C. Pichard. 2001b. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition.* 17:534-541.
42. Lauretani, F., C.R. Russo, S. Bandinelli, B. Bartali, C. Cavazzini, A. Di Iorio, A.M. Corsi, T. Rantanen, J.M. Guralnik, and L. Ferrucci. 2003. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol.* 95:1851-1860.
43. Lukasi, H. 2005. Assessing muscle mass. Human body composition. Human Kinetics, Champaign, IL, USA.
44. Morley, J.E. 2008. Sarcopenia: diagnosis and treatment. *J Nutr Health Aging.* 12:452-456.
45. Morley, J.E., R.N. Baumgartner, R. Roubenoff, J. Mayer, and K.S. Nair. 2001. Sarcopenia. *J Lab Clin Med.* 137:231-243.
46. Newman, A.B., V. Kupelian, M. Visser, E. Simonsick, B. Goodpaster, M. Nevitt, S.B. Kritchevsky, F.A. Tylavsky, S.M. Rubin, T.B. Harris, and A.B.C.S.I. Health. 2003.
47. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc.* 51:1602-1609.
48. NIH. 1996. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr.* 64:524S-532S.88
49. Norman, K., M. Pirlich, J. Sorensen, P. Christensen, M. Kemps, T. Schutz, H. Lochs, and J. Kondrup. 2009. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clin Nutr.* 28:78-82.
50. Prado, C.M., J.R. Lieffers, L.J. McCargar, T. Reiman, M.B. Sawyer, L. Martin, and V.E. Baracos. 2008. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 9:629-635.
51. Rolland, Y., S. Czerwinski, G. Abellan Van Kan, J.E. Morley, M. Cesari, G. Onder, J. Woo, R. Baumgartner, F. Pillard, Y. Boirie, W.M. Chumlea, and B. Vellas. 2008. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging.* 12:433-450.
52. Rolland, Y., V. Lauwers-Cances, M. Cournot, F. Nourhashemi, W. Reynish, D. Riviere, B. Vellas, and H. Grandjean. 2003. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc.* 51:1120-1124.
53. Rosenberg, I.H. 1997. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 127:990S-991S.
54. Roubenoff, R., R.N. Baumgartner, T.B. Harris, G.E. Dallal, M.T. Hannan, C.D. Economos, P.M. Stauber, P.W. Wilson, and D.P. Kiel. 1997. Application of bioelectrical impedance analysis to elderly populations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 52:M129-136.89
55. Song, M.Y., E. Ruts, J. Kim, I. Janumala, S. Heymsfield, and D. Gallagher. 2004. Sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly African American women. *Am J Clin Nutr.* 79:874-880.

56. Stenholm, S., T.B. Harris, T. Rantanen, M. Visser, S.B. Kritchevsky, and L. Ferrucci. 2008. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 11:693-700.
57. Suzuki, T., J.F. Bean, and R.A. Fielding. 2001. Muscle power of the ankle flexors predicts functional performance in community-dwelling older women. *J Am Geriatr Soc*. 49:1161-1167.
58. Toth, M.J., T. Beckett, and E.T. Poehlman. 1999. Physical activity and the progressive change in body composition with aging: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc*. 31:S590-596.
59. Urhausen: Individual anaerobic threshold and maximum lactate steady-state, 1993.utoh, and A. Rischardson, editors. Karger, Basel. 35-41.
60. Visser, M., S.B. Kritchevsky, B.H. Goodpaster, A.B. Newman, M. Nevitt, E. Stamm, and T.B. Harris. 2002. Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc*. 50:897-904.
61. Wielopolski, L., L.M. Ramirez, D. Gallagher, S.R. Sarkar, F. Zhu, G.A. Kaysen, N.W. Levin, S.B. Heymsfield, and Z.M. Wang. 2006. Measuring partial body potassium in the arm versus total body potassium. *J Appl Physiol*. 101:945-949.

Sperimentatore Principale della Ricerca

Dott. Lorenzo Panella

Responsabile SC MFeR

Via Isocrate 19 20126 Milano

Tel: +39 02 58296015

Fax: +39 02 58296838

e-mail: lorenzo.panella@gpini.it

Promotore della ricerca

Prof. Alessandro Torricelli

Dipartimento di Fisica Politecnico di Milano

Piazza Leonardo da Vinci 32 20133 Milano

Tel: +39 02 2399 6087

Fax: +39 02 2399 6126

e-mail: alessandro.torricelli@polimi.it