



HAL
open science

Etude prospective de la performance physique des membres inférieurs chez l'homme âgé et de ses liens avec les facteurs de risque, la détérioration de la microarchitecture osseuse, le risque de chute et de fracture

Philippe Wagner

► **To cite this version:**

Philippe Wagner. Etude prospective de la performance physique des membres inférieurs chez l'homme âgé et de ses liens avec les facteurs de risque, la détérioration de la microarchitecture osseuse, le risque de chute et de fracture. Biologie du développement. Université de Lyon, 2021. Français. NNT : 2021LYSE1163 . tel-03562957

HAL Id: tel-03562957

<https://theses.hal.science/tel-03562957v1>

Submitted on 9 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N° d'ordre NNT : 2021LYSE1163

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

Opérée au sein de
L'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° 162
Mécanique - Energétique - Génie civil - Acoustique

Spécialité de doctorat : Epidémiologie
Discipline : Vieillesse musculosquelettique

Soutenue publiquement le 24/09/2021, par :
Philippe WAGNER

Etude prospective de la performance physique des membres inférieurs chez l'homme âgé et de ses liens avec les facteurs de risque, la détérioration de la microarchitecture osseuse, le risque de chute et de fracture

Devant le jury composé de :

Roland, Chapurlat	PUPH/ Université Lyon 1UMR 1033 - LYOS	Président
Cohen-Solal, Martine	PUPH/ Université Paris 7/UMR 1132 - BIOSCAR	Rapporteuse
Ferrari, Serge	Professeur, Université de Genève – Maladies osseuse	Rapporteur
Breuil, Véronique	PUPH/ Université Côte d'Azur/ UMR E4320-TIRO-MATOs	Examinatrice
Lafage-Proust, Marie-Hélène	PUPH/ Université Jean Monnet Saint-EtienneU1059-SAINBIOSE	Examinatrice
Szulc, Pawel	Chargé de recherche / Université Lyon 1UMR 1033 -LYOS	Directeur de thèse

Université Claude Bernard – LYON 1

Administrateur provisoire de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Jean-François MORNEX
Directeur Général des Services	M. Pierre ROLLAND

COMPOSANTES SANTE

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine Directrice	Doyenne : Mme Anne-Marie SCHOTT
Faculté d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud -Charles Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
Faculté de Médecine Lyon-Est	Doyen : M. Gilles RODE
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Xavier PERROT
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISBP)	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA

COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE

Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut de Science Financière et d'Assurances (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
Institut National du Professorat et de l'Education	Administrateur Provisoire : M. Pierre CHAREYRON
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Polytechnique Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
UFR Biosciences	Administratrice provisoire : Mme Kathrin GIESELER

UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)

Faculté des Sciences

Directeur : M. Yannick VANPOULLEUFR

Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI

Remerciements

Tout d'abord je, souhaiterais remercier le laboratoire du LYOS et le Pr Chapurlat pour l'accueil réalisé durant ces cinq années. Ce fut un honneur et un grand plaisir de partager le quotidien de la recherche auprès de personnes brillantes.

Mon mentor, le Dr Pawel Szulc pour son encadrement, sa disponibilité et la confiance qu'il m'a porté ainsi que le temps qu'il m'a consacré pour me transmettre une petite partie de ses connaissances et compétences. Merci beaucoup !

Me Dominique Foesser, pour l'ensemble de son travail fourni sur la cohorte STRAMBO, la réalisation des tests cliniques, le suivi prospectif des patients ainsi que sa gentillesse, son organisation et sa disponibilité.

Le Pr Pialat, avec qui j'ai pu découvrir l'univers passionnant de l'imagerie. Merci pour sa disponibilité et la confiance qu'il me porte au travers des nombreux projets de recherche actuels et futurs.

Mr Jean-Charles Rousseau, pour sa joie de vivre et sa gentillesse permettant d'apporter un quotidien apaisé au laboratoire.

Me Marjorie Millet, pour sa gentillesse et sa disponibilité dans la gestion des commandes et bien entendu des étiquettes.

Me Blandine Merle, ma première étudiante en biostatistique, pour sa gentillesse et son amitié.

Me Evelyne Gineyts, pour l'apaisement qu'elle apporte au laboratoire.

Mr Olivier Borel, pour son aide dans la résolution de problèmes sans solutions apparentes et dans la réalisation des calcinations.

Me Catherine Planckaert, Me Nathalie Paquin et Me Nadège Trehet-Mandel de la PMO. Votre organisation et votre capacité de gestion font de la PMO un espace de travail agréable capable de fournir un travail précieux. Merci à toutes pour ces années partagées !

Me Hélène Follet, pour son accueil et sa supervision dans l'unité de biomécanique.

Mr Jean-Paul Roux pour le partage de ses connaissances en imagerie, la qualité de son travail ainsi que son humour au quotidien.

Mr François Duboeuf pour son aide lors des acquisitions DXA.

L'IFSTTAR, Mr David Mitton, Mr François Bermond et Me Leila Benboubaker pour l'accueil reçu lors des essais mécaniques de fracture et des calcinations.

Marc Gardegaront pour son aide en informatique, les discussions en biostatistiques et son amitié.

Ma compagne Morgane, qui a su me soutenir, me conseiller et m'encourager durant cette période difficile. Ta présence à mes côtés participe chaque jour un peu plus à mon bonheur. Merci pour tout !

Et bien entendu l'ensemble de mon entourage pour le soutien inconditionnel durant cette période.

*« Pour se mettre en **marche**, il suffit d'avoir 5% de réponses à ses questions. Les 95 % restantes viennent le long du chemin. Ceux qui veulent 100% de réponses avant de partir restent sur place. » Mike Horn*

Lieu de réalisation du mémoire :

INSERM UMR 1033
Hopital Edouard Herriot – Pav. F
5 place d'Arsonval
69003 Lyon – FRANCE
Phone : +33 (0)4 72 11 74 86

Liste des abréviations (par ordre alphabétique)

BMC = contenu minéral osseux

BMU = Unité multicellulaire basique

BV/TV = Rapport du volume osseux sur le volume tissulaire

Cr/CysC = Rapport de la concentration de créatinine sur la concentration de la cystatine

CSA = Surface de coupe

DMO_v = Densité minérale osseuse volumétrique

DMO_s = Densité minérale osseuse surfacique

DXA = Absorptiométrie par rayons X à double énergie

FEA = Analyse par élément finis

HR-pQCT = Microtomodensitométrie périphérique à haute résolution

IGF-1 = Angl. « insulin-like growth factor »

ISCD = Angl. « International Society of Clinical Densitometry »

M1 = Cortex moteur primaire

MEC = Matrice extracellulaire

Peak torque = pic de couple de musculaire

QCT = Tomodensitométrie quantitative

RALM = Angl. “relative appendicular lean mass”

ROI = Région d'intérêt

SHBG = Globuline liant les hormones sexuelles

SPPB = Angl. « Short Physical Performance Battery test »

TbN = Nombre de travées osseuses

Tb.1/N.SD = Hétérogénéité de la distribution des travées

TbTh = Epaisseur des travées osseuses

TNF- α = Facteur nécrotique tumoral alpha

VFA = Angl. « Vertebral fracture assessment »

VOI = Volume d'intérêt

5tSTS = Test de levé de chaise répété

Résumé (4000 caractères max)

L'ostéoporose est caractérisée par une diminution de la masse et de la résistance osseuses. La sarcopénie est une perte de la masse et de la force musculaires. Ces deux pathologies augmentent le risque de fracture ensemble et indépendamment l'une de l'autre. Leur association, « ostéo-sarcopénie », se caractérise par un risque de fracture disproportionné, ce qui suggère une interaction entre elles. L'adaptation de l'os à la charge mécanique est médiée par la contrainte ce qui est expliqué en partie par la théorie du « mécanostat ». Nous avons montré précédemment qu'une force de préhension faible est associée à un déclin accéléré de la microarchitecture osseuse au niveau du radius distal (*Wagner, J Bone Miner Res, 2018*). Une mobilité réduite est un facteur de risque de chute et de fracture. Une mauvaise performance physique peut donc contribuer au risque de fracture par le biais d'une perte rapide de la résistance osseuse et par l'accroissement du risque de chute. Les données prospectives sur les facteurs de risque du déclin de la performance physique des membres inférieurs sont limitées et insuffisamment contrôlées pour les facteurs de confusion et les interactions entre eux. L'impact d'un facteur (par ex. une faible activité physique) peut être plus fort si un autre facteur (par ex. l'obésité ou une comorbidité) est présent. Les données disponibles doivent donc être interprétées avec précaution.

Chez 821 hommes âgés de 60 à 87 ans de la cohorte STRAMBO, la performance physique a été évaluée par les tests cliniques : les levés de chaise répétés, l'équilibre statique avec les yeux fermés, la marche en funambule en avant et en arrière. Le score global était calculé sur la base de la capacité à réaliser le test (O/N) et du temps nécessaire pour le faire. La densité minérale osseuse et la composition corporelle étaient évaluées par ostéodensitométrie à rayons X. Au niveau du tibia distal la microarchitecture osseuse a été évaluée par microtomodensitométrie périphérique (XtremeCT Scanco). Les chutes et les fractures ont été recueillies annuellement pendant 8 ans. Les tests cliniques ont été répétés après 4 et 8 ans.

Ce travail de thèse porte sur deux articles. Le premier montre qu'une faible performance physique des membres inférieurs est associée à un déclin accéléré de la microarchitecture osseuse et de la résistance mécanique estimée par l'analyse à éléments finis au niveau du tibia distal. Après ajustement pour les facteurs confondants, une performance physique faible est associée à un risque élevé de chute suivie d'une hospitalisation (HR=2,60, ICà95% : 1,56–4,34, $p<0,01$) et de fracture non-vertébrale (HR=2,68, ICà95% : 1,08–6,66, $p<0,05$).

Le second article montre qu'une obésité sarcopénique (masse musculaire basse, masse adipeuse accrue) est associée à un risque accru de baisse incidente de la performance physique des membres inférieurs après ajustement pour les facteurs confondants. L'obésité sarcopénique est associée à un risque élevé de perte de la capacité à réaliser la marche en funambule en avant (OR=3,31 ICà95% : 1,88–5,84, $p<0,001$) et en arrière ainsi qu'à un risque élevé d'incapacité à réaliser plusieurs tests (OR=5.82, ICà95% : 1,29–26,27, $p<0.001$).

Nos résultats montrent l'importance de la performance physique des membres inférieurs pour la microarchitecture osseuse du tibia et pour le risque de chute et de fracture. Une intervention pourrait limiter ces risques. L'obésité sarcopénique est associée à un risque accru de perte de la performance physique chez les sujets valides. Une intervention dans ce groupe pourrait prévenir la perte de performance physique et ses séquelles potentielles.

Les futures études devraient être focalisées sur les trois axes :

- Confirmer nos résultats dans d'autres cohortes ;
- Étudier d'autres facteurs de risque de perte de la performance physique,
- Définir les moyens de rééducation permettant de prévenir la perte de la performance physique chez les sujets atteints d'une obésité sarcopénique.

Mots Clés : Ostéoporose, Sarcopénie, Performance physique, fractures

Abstract

Prospective study of the relationship between lower extremity physical performance, bone microarchitecture, risk factors for osteoporosis and sarcopenia, and fracture risk in older men

Osteoporosis is characterized by a decrease in bone mass and strength. Sarcopenia is defined as the loss of muscle mass and strength. These pathologies increase the fracture risk together and independently of each other. Their combination, "osteosarcopenia", is characterized by a disproportionate risk of fracture, suggesting an interaction between them. The adaptation of bone to mechanical load is mediated by stress, which is explained in part by the "mechanostat" theory. We have previously shown that low grip strength is associated with accelerated decline in bone microarchitecture in the distal radius (*Wagner, J Bone Miner Res, 2018*). Poor mobility is a risk factor for falls and fractures. Poor physical performance may therefore contribute to fracture risk through rapid loss of bone strength and increased fall risk. Prospective data on risk factors for lower extremity physical performance decline are limited and insufficiently controlled for confounding factors and interactions among them. The impact of one factor (e.g., low physical activity) may be stronger if another factor (e.g., obesity or comorbidity) is present. Therefore, the available data should be interpreted with caution.

In 821 men aged 60 to 87 from the STRAMBO cohort, physical performance was assessed by clinical tests: repeated chair lifts, static balance with eyes closed, and tandem walking forward and backward. The overall score was calculated on the basis of the ability to perform the test (Y/N) and the time required to perform it. Bone mineral density and body composition were assessed by X-ray bone densitometry. At the distal tibia bone microarchitecture was assessed by peripheral microtomodensitometry (XtremeCT Scanco). Falls and fractures were collected annually for 8 years. Clinical tests were repeated after 4 and 8 years.

This thesis work consists of two articles. The first shows that poor lower extremity physical performance is associated with an accelerated decline in bone microarchitecture and mechanical strength estimated by finite element analysis at the distal tibia. After adjustment for confounding factors, low physical performance was also associated with an elevated risk of injurious falls necessitating hospitalization (HR=2.60, 95% CI: 1.56-4.34, $p<0.01$) and nonvertebral fracture (HR=2.68, 95% CI: 1.08-6.66, $p<0.05$).

The second paper shows that sarcopenic obesity (low muscle mass, increased fat mass) is associated with an increased risk of incident lower extremity physical performance decline after

adjustment for confounding factors. Sarcopenic obesity is associated with an increased risk of loss of ability to perform forward (OR=3.31 95% CI: 1.88-5.84, $p<0.001$) and backward tandem walk as well as with an elevated risk of disability on multiple tests (OR=5.82, 95% CI: 1.29-26.27, $p<0.001$).

Our results show the importance of lower limb physical performance for the bone microarchitecture of the tibia and for the risk of falls and fractures. Intervention could limit those risks. Sarcopenic obesity is associated with an increased risk of physical performance loss in subjects with normal physical performance. Intervention in this group could prevent loss of physical performance and its potential sequelae.

Future studies should focus on the three axes:

- confirm our results in other cohorts;
- investigate other risk factors for loss of physical performance,
- to define the means of rehabilitation to prevent the loss of physical performance in subjects with sarcopenic obesity.

Key Word: Osteoporosis, Sarcopenia, Physical performance, fractures

TABLE DES MATIÈRES

1. Introduction	15
2. La structure osseuse	16
2.1. Les fonctions de l'os	16
2.2. La classification des os	16
2.3. Les différents types d'os	16
2.3.1. L'os cortical	16
2.3.2. L'os trabéculaire	17
3. Le tissu osseux.....	18
3.1. La matrice extracellulaire de l'os	18
3.2. Les cellules de l'os	18
3.2.1. Les ostéoblastes	19
3.2.2. Les ostéoclastes	19
3.2.3. Les ostéocytes.....	19
3.3. L'évolution de la géométrie osseuse selon l'âge	20
3.4. Le remodelage osseux	22
3.5. La minéralisation tissulaire.....	23
4. L'ostéoporose.....	25
4.1. Définition.....	25
4.2. L'épidémiologie de l'ostéoporose	25
4.3. L'imagerie au service du diagnostic de l'ostéoporose : l'ostéodensitométrie à rayons X double énergie.....	26
4.3.1. Les généralités	26
4.3.2. La mesure de la densité et le calcul du T-score par DXA	26
4.4. La tomographie quantitative osseuse (QCT)	28
4.5. L'évaluation de la microarchitecture osseuse par microtomodensitométrie périphérique	30
4.6. La méthode des éléments finis.....	32

4.7.	La physiopathologie de l'ostéoporose	33
4.7.1.	Le pic de masse osseuse	33
4.7.2.	La perte osseuse.....	36
5.	Le Muscle	41
5.1.	Définition.....	41
5.2.	Les différents types de muscle.....	41
5.2.1.	Le muscle strié squelettique	41
5.2.2.	Le muscle lisse.....	41
5.2.3.	Le muscle cardiaque	41
5.3.	Les cellules musculaires	42
5.3.1.	Les rhabdomyocytes (173)	42
5.3.2.	Les léiomyocytes	42
5.3.3.	Le fuseau neuromusculaire.....	43
5.4.	La contraction musculaire	43
5.5.	La myogénèse	43
5.6.	La mesure de la masse musculaire et son évolution clinique à travers les âges.....	45
5.6.1.	La mesure de la masse musculaire	45
5.6.2.	L'évolution de la masse musculaire à travers les âges	46
5.7.	La mesure de la force musculaire et son évolution avec l'âge	47
5.8.	Les discordances entre la masse et la force musculaire.....	48
6.	La sarcopénie	49
6.1.	Définition.....	49
6.2.	Les données épidémiologiques de la sarcopénie	49
6.3.	L'évaluation clinique de la sarcopénie d'après l'EWGSOP2	50
6.4.	La physiopathologie de la sarcopénie.....	51
6.4.1.	L'âge.....	52
6.4.2.	La malnutrition	54

6.4.3.	Les maladies	56
6.5.	Les conséquences de la sarcopénie.....	56
6.5.1.	Le déclin de la performance physique et la dépendance	56
6.5.2.	L'augmentation du risque de chute	57
6.5.3.	La mortalité.....	59
7.	Le résumé et les conclusions de la partie théorique	60
8.	L'article N°2: "Risk Factors for the Incident Decline of Physical Performance in Older Men – The Prospective STRAMBO Study"	79
9.	Les conclusions et les perspectives	128
	Bibliographie.....	130
	ANNEXE : Article réalisé dans le cadre du Master 2 de Biostatistique sous la direction du Dr Szulc.....	167

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Avantages et limites de la DXA (91)	28
--	----

1. Introduction

Le vieillissement implique une détérioration des structures musculaires et osseuses. Maintenir un bon état de santé et une bonne mobilité deviennent alors des défis durant cette période. L'apparition des limitations de la mobilité entraîne une réduction des capacités d'un individu à réaliser les activités de la vie quotidienne. La réduction de la mobilité contribue donc au déclin fonctionnel et au développement d'un syndrome dit de « fragilité » qui s'accompagne d'une augmentation du risque de fracture et de la mortalité.

Une baisse anormale de la masse, de la force musculaire et de la performance physique est appelée « sarcopénie ». La sarcopénie entraîne une augmentation du déclin fonctionnel et du risque de chute (1,2). Une diminution anormale de la masse et de la résistance osseuses (ostéoporose) entraîne une augmentation de la fragilité osseuse. La sarcopénie et l'ostéoporose augmentent ensemble le risque de fracture. Les fractures constituent un grave problème de santé publique en raison de leurs séquelles pour la santé de l'individu (perte d'indépendance, mise en institution, décès) et pour le budget de santé publique.

L'os et le muscle sont physiquement et biologiquement interconnectés. L'observation d'une détérioration conjointe de l'os et du muscle lors d'un alitement prolongé ou de voyage dans l'espace, suggère l'existence d'interactions biomécaniques et biochimiques entre ces deux tissus (3–5). De plus, les deux contribuent au risque de fracture par fragilité. Le lien entre ces syndromes a alors poussé la communauté scientifique à définir le syndrome « d'ostéosarcopénie » correspondant à la co-occurrence de l'ostéoporose et de la sarcopénie (6). De plus, les données expérimentales suggèrent que la perte de masse et de force musculaire précède la perte osseuse (7).

L'objectif de la partie théorique de notre thèse est de résumer l'état des connaissances sur l'os et sur le muscle du point de vue de leur intérêt pour l'ostéoporose et la sarcopénie chez le sujet âgé. Ensuite, nous présentons deux articles réalisés dans une cohorte d'hommes âgés de 60 à 87 ans qui ont été suivis de manière prospective pendant 8 ans. Le premier article étudie l'association entre une faible performance physique et la détérioration de la microarchitecture osseuse ainsi que le risque de chute et de fracture. Le second article a pour but d'identifier les facteurs de risque de baisse incidente de performance physique afin de dégager des profils à risque de fragilité. L'identification précoce d'individus à risque permettrait alors d'agir de façon anticipée sur les conséquences des facteurs aggravants le syndrome d'ostéosarcopénie.

2. La structure osseuse

2.1. Les fonctions de l'os

L'os est une structure rigide jouant un rôle protecteur pour les tissus mous. La boîte crânienne protège le cerveau, la cage thoracique protège les organes comme le cœur ou les poumons, et les vertèbres protègent la moelle épinière. D'un point de vue dynamique, l'os transmet les efforts induits par les muscles pour permettre au corps de se mouvoir dans l'espace (8,9). Par exemple, les muscles du bras permettent de mobiliser le membre supérieur pour attraper des objets et les ramener vers soi. L'os intervient également dans l'homéostasie phosphocalcique sanguine et l'équilibre acido-basique puisqu'il s'agit du plus grand réservoir en ions calciques et phosphates du corps (8). La moelle osseuse située au sein des os est le lieu de production des cellules sanguines comme les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Enfin, les os stockent les toxines de l'organisme comme l'arsenic ou le plomb pour les éliminer de la circulation (8).

2.2. La classification des os

Le squelette est composé de 206 os classifiables selon leur anatomie. Ainsi, on distingue cinq catégories d'os :

1. Les os plats protégeant les organes internes du corps humain comme le sternum ou l'os pariétal
2. Les os longs qui soutiennent le poids du corps et favorisent les mouvements dans l'espace comme le fémur
3. Les os courts de forme cubique localisés dans les articulations comme les os du poignet
4. Les os sésamoïdes intégrés aux tendons comme par exemple la patella
5. Les os irréguliers aux formes particulières comme le sacrum et les vertèbres

2.3. Les différents types d'os

A l'échelle macroscopique, l'os est composé de deux compartiments : (1) l'os cortical et (2) l'os trabéculaire ou spongieux.

2.3.1. L'os cortical

L'os cortical ou compact correspond à la couche externe des os. C'est un matériau dur et dense avec une faible porosité. Bien que retrouvé à la surface de tous les os, l'os cortical constitue

la majeure partie des os longs. Par son organisation structurale, il confère à l'os sa rigidité plus que sa flexibilité afin de pouvoir absorber l'énergie transmise par la charge mécanique sans se rompre (10). Il représente environ 80% de la masse totale du squelette. L'unité structurale de l'os cortical est l'ostéon. Ce sont des structures cylindriques composées d'une apposition circulaire de lamelles interstitielles formant une structure compacte et hétérogène.

2.3.2. L'os trabéculaire

L'os trabéculaire est un os majoritairement retrouvé dans les os courts et notamment dans les corps vertébraux mais aussi au niveau des épiphyses osseuses. Il s'agit d'un os en forme de « nid d'abeille » composé des travées osseuses.

3. Le tissu osseux

L'os est un tissu vivant en perpétuel renouvellement. Chaque année, on estime qu'environ 4% de l'os cortical et 25% de l'os trabéculaire est renouvelé à partir du processus physiologique appelé le remodelage osseux (13). Le tissu osseux est un matériau composite comprenant une partie cellulaire et une matrice extracellulaire (MEC) minéralisée. Les cellules osseuses sont de 4 types : (1) les ostéoblastes, (2) les ostéoclastes, (3) les ostéocytes et (4) les cellules bordantes. Chaque cellule communique avec les autres soit par contact direct, soit par voie de signalisation moléculaire.

3.1. La matrice extracellulaire de l'os

La matrice osseuse est un matériau composite comprenant une partie collagénique et des protéines non collagéniques. Les fibres osseuses sont composées en grande partie d'un réseau de fibres de collagène de type I jouant le rôle de soutien structural pour les autres protéines et le minéral. On retrouve également du collagène de type III et V assurant un rôle de fibrillation du collagène. Les protéines non collagéniques représentent 10 à 15% du total des protéines osseuses. Celles-ci assurent un rôle de coordination entre les cellules matricielles et la matrice minérale. Ces protéines comprennent entre autres des protéoglycanes et des protéines glycosylées. La phase minérale de la MEC est composée de cristaux d'hydroxyapatite $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ dont la fonction est de renforcer la résistance mécanique de la matrice collagénique.

L'organisation du réseau collagénique se fait en un fin réseau, ce qui permet la nucléation des cristaux d'hydroxyapatite. Ces derniers s'apposent parallèlement à la structure collagénique fibrillaire, ce qui permet de contrôler l'organisation minérale de l'os et ainsi optimiser la résistance de sa structure interne (14).

3.2. Les cellules de l'os

On recense 4 types de cellules osseuses (15):

- Les ostéoblastes : ce sont des cellules productrices de la matrice osseuse d'une forme cubique et capables de se différencier en cellule bordante de l'os ou en ostéocyte lorsqu'elles s'entourent d'une matrice extra-cellulaire.
- Les ostéocytes sont les cellules différenciées en forme étoilée qui s'entourent d'une lacune dans laquelle ils baignent. Ils assurent la régulation du métabolisme phosphocalcique ainsi qu'un rôle endocrine.

- Les ostéoclastes sont les cellules responsables de la résorption osseuse activée lors du remodelage osseux (16).
- Les cellules bordantes sont des ostéoblastes quiescents de forme aplatie situés à la surface osseuse. Ces cellules participent à la modulation du remodelage osseux en contrôlant l'accès des précurseurs ostéoclastiques à sa surface (17,18).

3.2.1. Les ostéoblastes

Les ostéoblastes sont des cellules assurant la formation osseuse. Elles sont issues du processus de prolifération et de différenciation des cellules mésenchymateuses. Les ostéoblastes synthétisent le collagène et les protéines non-collagéniques de la matrice osseuse. A la fin de la formation osseuse, les ostéoblastes ont plusieurs possibilités : (1) être incorporés dans la MEC pour se différencier en ostéocytes, (2) se transformer en cellule bordante, (3) mourir par apoptose (17).

3.2.2. Les ostéoclastes

Les ostéoclastes sont les cellules responsables de la résorption osseuse et représentent 1-2% de l'ensemble des cellules osseuses (16). La création des cellules ostéoclastiques débute par la formation de cellules mononucléaires appelées pré-ostéoclastes à partir de la moelle hématopoïétique. La différenciation de ces précurseurs en pré-ostéoclastes est stimulée par les cytokines, par ex. M-CSF (Angl. « Macrophage Colony Stimulating Factor » (16,19). Ensuite, l'activation et la régulation de la résorption ostéoclastique est régulée par les nombreuses cytokines, dont le RANK-L appartenant à la superfamille du Tumour Necrosis Factor alpha (TNF α) (20).

Les ostéoclastes s'attachent à la surface osseuse à résorber. Elles acidifient alors le milieu en sécrétant des ions H⁺ pour faciliter la dissolution des éléments minéraux de la matrice osseuse. Puis elles sécrètent des protéases pour dégrader la matrice organique.

3.2.3. Les ostéocytes

Les ostéocytes représentent 90-95% de l'ensemble des cellules osseuses. Il s'agit de cellules fixées dans la matrice minéralisée et issues de la transformation des ostéoblastes à la fin du processus de formation osseuse (21). Elles sont distribuées de manière homogène à travers la matrice minéralisée et connectées entre elles par un réseau dendritique centrifuge. Les

ostéocytes ont une fonction sensitive aux stimuli mécaniques grâce à leurs insertions lacuno-canaliculaires. Elles assurent ainsi le rôle de médiateur et de régulateur de la résorption et de la formation osseuse.

Ce processus de mécano-transduction est permis par la transformation du signal mécanique en facteurs biochimiques. Lors de l'application d'une contrainte mécanique, une circulation du fluide interstitiel de la MEC s'opère à travers leur réseau lacuno-canaliculaire. Ce mouvement induit une contrainte mécanique de cisaillement pouvant atteindre jusqu'à 5MPa sur la paroi cellulaire de l'ostéocyte (23). Les ostéocytes peuvent moduler l'activité des cellules osseuses à l'aide des protéines exprimées. Les ostéocytes qui subissent l'apoptose libèrent les cytokines RANKL qui stimulent la résorption (23–26). Les ostéocytes sécrètent la sclérostine qui inhibe la formation osseuse en agissant sur les ostéoblastes par le biais de la cascade Wnt/ β -caténine. Enfin, les ostéocytes interviennent dans la régulation du métabolisme phosphocalcique, par ex. Fibroblast Growth Factor 23 inhibe la réabsorption du phosphate dans les tubules rénaux (27,28).

Lors du vieillissement, le réseau lacuno-canaliculaire des ostéocytes subit une dégradation progressive (29). La perte de communication cellulaire qui en résulte semble alors accélérer la mort ostéocytaire (30). La détection des micro-dommages osseux et leurs réparations n'étant plus réalisée, la résistance mécanique de la structure osseuse diminue (29,31).

3.3. L'évolution de la géométrie osseuse selon l'âge

La croissance osseuse permet de former un os adapté aux contraintes mécaniques (33). Pour cela, la formation de l'os s'oriente pour que la taille, la forme et la distribution spatiale de la quantité minérale puissent supporter de manière optimale les contraintes mécaniques (34). La croissance radiale (augmentation du diamètre externe) se fait par l'apposition périostée et par le remodelage endo-cortical (35,36). La structure des os varie selon le genre et selon les régions osseuses. Lors de la croissance des os longs, l'apposition corticale augmente le diamètre total de l'os tandis que la résorption endocorticale augmente le diamètre de la cavité médullaire. La co-occurrence de ces 2 phénomènes (apposition corticale et excavation endocorticale) permet d'optimiser la relation masse/résistance: elle rend l'os plus léger tout en augmentant la résistance à la flexion par l'éloignement de la partie corticale du centre de l'os (37).

Chez le garçon, la puberté débute 1 à 2 ans plus tard que chez la fille. Ainsi, à l'âge de 11 ou 12 ans, les filles peuvent être plus grandes que les garçons. Bien que la croissance pubertaire

début plus tard chez le garçon, elle est plus rapide et dure plus longtemps. Pour cette raison, les hommes sont plus grands que les femmes (34).

Structurellement, la croissance appendiculaire est plus rapide dans la première phase de la puberté puis ralentit par la suite. Inversement, la croissance axiale est moindre dans la première phase puis s'accélère ensuite (38).

Dès la phase pré-pubertaire, l'os s'adapte aux contraintes mécaniques existantes. L'apposition périostée est plus grande sur l'axe antéro-postérieur que médio-latéral. L'os prend une forme elliptique qui lui permet mécaniquement d'augmenter de 44% sa résistance à la charge en flexion selon l'axe antéro-postérieur, avec seulement une augmentation de 22% de la masse osseuse nette (34).

Parallèlement, une résorption endocorticale survient au niveau de la cavité médullaire de l'os (37). L'augmentation de la densité minérale osseuse volumétrique (DMOV) reste constante du fait de l'augmentation proportionnelle de la taille et de la masse des os (39). Chez la fille, la croissance axiale augmente fortement après le début de la puberté tandis que l'apposition périostée reste constante, puis ralentit. L'expansion endocorticale continue durant la plus grande partie de la croissance pubertaire, puis elle est suivie d'une courte période dite de « contraction endocorticale ». Cela permet d'augmenter l'épaisseur corticale malgré le ralentissement de l'apposition périostée. A l'âge d'environ 15 ans, les femmes ont atteint en moyenne 98% de l'apposition périostée totale, ce qui se traduit par un diamètre des os quasi-définitif (36). Puis à la fin de la puberté la croissance axiale et périostée diminue (35). Ainsi, chez la femme, la taille des os atteint la taille quasi adulte vers l'âge de 16 ans (39).

En revanche, chez les garçons, l'apposition périostée et la résorption endocorticale continuent jusqu'à l'âge d'environ 21 ans, ce qui contribue à la différence de taille des os entre les hommes et les femmes (37,40,41). A la fin de la puberté, les hommes possèdent en moyenne des os 35-42% plus grands que les femmes (42).

A la ménopause, la carence oestrogénique se traduit par une accélération de la perte osseuse dans le compartiment trabéculaire et sur la surface endocorticale. Une augmentation de la vitesse de remodelage avec une résorption osseuse plus importante sur la surface endocorticale entraîne une diminution de l'épaisseur corticale (43). Cela se traduit alors par une décroissance de la densité minérale osseuse surfacique (DMOs pour « densité minérale osseuse ou « areal bone mineral density », g/cm^2) mesurée par l'ostéodensitométrie à rayons X (dual energy X-ray absorptiometry, DXA). La perte au niveau de l'endoste est partiellement contrebalancée par

une augmentation de la taille des os grâce à l'apposition périostée, ce qui limite en partie l'augmentation du risque de fracture (43). En effet, il a été démontré qu'une augmentation de 5% du diamètre extérieur augmente la résistance à la torsion de l'os de 24% (44). Cependant, *Szulc & coll* ont démontré en 2006 que la ménopause s'accompagnait d'une diminution de la l'apposition périostée au niveau du radius distal (43,45). Dans la cohorte InChianti, l'expansion endocorticale au niveau du tibia distal était nettement plus importante chez la femme que chez l'homme (113 vs 30%) alors que l'apposition périostée étaient du même ordre de grandeur dans les deux sexes (46). Ainsi, la fragilité osseuse consécutive à l'ostéoporose est donc bien la conséquence cumulée d'une résorption endocorticale et d'une faible formation osseuse périostée qui ne permet pas de contrebalancer la perte osseuse au niveau de l'endoste, surtout chez la femme. Par ailleurs, le risque de fracture diffère entre les hommes et les femmes car les os masculins sont proportionnellement plus grands que ceux des femmes, même après ajustement pour la taille et pour la longueur des os (47). Cette différence leur confère une plus grande résistance à DMOv égale (42). Il est également important de souligner que ces différences ont été confirmées récemment par *Rietbergen & coll*. Celle-ci a permis de démontrer longitudinalement que la rétraction endocorticale et périostée était prépondérante chez la femme mais pas l'homme (48).

A partir de 30 ans, on estime en moyenne que les vertèbres et les fémurs pour les deux sexes perdent respectivement 39-55% et 34-46% de leurs DMOv sur une vie (42). Cependant, l'évolution de la masse et de la géométrie osseuses ne permettent pas d'expliquer la détérioration de la résistance mécanique observée lors du vieillissement. En effet, la détérioration de la matrice collagénique parallèlement à l'accélération du remodelage osseux est censée contribuer aussi à la diminution de la résistance mécanique (49).

3.4. Le remodelage osseux

Le processus de remodelage osseux est responsable du renouvellement de l'os. Celui-ci fait intervenir successivement un collectif de cellules ostéoclastiques et ostéoblastiques pour former un ensemble appelé « unité multicellulaire basique » ou « basic multicellular unit » (BMU). Le couplage de ces 2 processus en un seul locus permet d'assurer une reformation osseuse à l'endroit où celui-ci a été précédemment résorbé et ainsi participer au renouvellement permanent de l'os (20). La différence entre la quantité nette d'os formée par ostéogénèse et celle détruite par ostéoclasie constitue la balance osseuse. Ce processus de remodelage définit la taille, la forme et la distribution spatiale du tissu osseux (50).

L'organisation de la structure osseuse trabéculaire se fait parallèlement aux trajectoires de plus grandes contraintes mécaniques. Cette organisation détermine l'anisotropie de l'os, c'est-à-dire une organisation inhomogène du tissu dans l'espace (52). A partir de cette observation organisationnelle a été développée la théorie du « mécanostat » (53). Il s'agit de la médiation du processus de remodelage osseux par l'application de contraintes mécanique locales (53,54). Chez les jeunes adultes, la formation égale la résorption osseuse. Mais lors du vieillissement, la formation de l'os ne compense plus sa résorption (réduction de la vitesse de formation et diminution des stimulations mécaniques). L'altération du mécanostat apparait être un des déterminants majeurs de la perte osseuse. Plusieurs mécanismes régulateurs semblent agir sur le mécanostat. Le premier groupe de facteurs comprend l'amplitude et la fréquence des contraintes mécaniques qui activent le mécanostat selon le site osseux (55). Un second groupe comprend les facteurs qui modulent la sensibilité du mécanostat et sa capacité à répondre à une contrainte mécanique (par ex. oestrogènes, PTH, cytokines). Ainsi, lors du vieillissement, les altérations hormonales contribuent à la désensibilisation cellulaire et ainsi, à la diminution de la capacité du mécanostat à s'activer (55–58). Structurellement, la perte osseuse s'accompagne d'une détérioration de la microarchitecture qui se traduit alors par une augmentation du risque de fracture (32).

3.5. La minéralisation tissulaire

Le terme de minéralisation comprend le dépôt du minéral sur la matrice collagénique, mais aussi sa maturation permettant d'aboutir à la formation d'un minéral mature (59). Au niveau tissulaire, la phase de minéralisation se réalise au niveau des BMUs. La première étape de la minéralisation démarre 5 à 10 jours après le dépôt de la matrice collagénique (59).

La phase minérale contribue à déterminer la capacité de l'os à supporter une charge mécanique. En moyenne, le degré de minéralisation de l'os humain est de 60% (10). Lors du vieillissement, la structure collagénique s'altère. De plus, au moment de la ménopause, la fréquence d'activation du remodelage augmente ce qui se traduit par une augmentation d'os jeune partiellement minéralisé. On constate alors une diminution moyenne du degré de minéralisation et une diminution de la résistance mécanique du tissu osseux.

3.6. Le mécanostat : régulateur du métabolisme osseux

L'une des voies métaboliques régulatrices du métabolisme osseux consiste à transformer le stress mécanique en signal biochimique (62). Ce mécanisme est appelé le « mécanostat » et son unité opérationnelle est appelée « l'unité os-muscle » (63). Selon ce mécanisme, les contraintes mécaniques induites par les contractions musculaires, le mouvement et la gravité stimulent la croissance osseuse pour adapter la structure de son tissu et son organisation tridimensionnelle (10,64–67). La médiation de ce processus de régulation est assurée par les ostéocytes conférant à l'os une plasticité. Celle-ci permet à l'os d'adapter sa forme et la distribution du minéral pour optimiser la résistance selon les contraintes mécaniques perçues (68). Plusieurs études ont constaté que la quantité de cellules ostéocytaires était associée à la survenue de dommages locaux (69). Un déficit en ostéocytes $<728/\text{mm}^2$ était associé à une augmentation par 3.8 des micro dommages locaux (69). Une étude sur le tibia réalisée par *Rittweger & coll* a permis de démontrer que la répartition du matériel osseux était dépendante de la force musculaire et de leurs points d'insertions sur l'os (70). La structure osseuse est donc organisée pour supporter de manière optimale l'augmentation des contraintes mécaniques au niveau des zones d'insertion musculaire (53).

Des études comparant le statut osseux entre le bras dominant et non-dominant chez des sportifs de haut niveau a permis de constater une différence dominant/non-dominant. Dans une étude chez les joueurs de tennis et de squash, l'humérus dominant présentait une apposition périostée 11-26% plus grande ainsi qu'une augmentation du diamètre externe de l'os (71,72). Dans une étude réalisée chez les joueurs de baseball, les lanceurs de balle avaient une augmentation de la résistance à la torsion du côté dominant de 44% à 158% comparativement au côté non dominant (44).

Des modèles animaux permettent de différencier l'impact de la contrainte mécanique (sans contraction musculaire) d'une part et d'autre part, de la contraction musculaire et du poids d'une masse musculaire élevée (sans contrainte mécanique spécifique). Cela a permis de démontrer que la contrainte mécanique peut stimuler le métabolisme osseux en l'absence de contraction musculaire (73,74). Dans ces conditions, la stimulation mécanique stimulait l'apposition périostée sans effet sur la surface endocorticale chez la souris (74). Confirmée par *Berman & coll*, la contrainte mécanique augmente également l'épaisseur trabéculaire en se diffusant en direction du centre de l'os (73). De plus, l'extinction du gène de la myostatine chez la souris a permis d'obtenir une masse musculaire élevée et des os plus grands (diamètre externe plus

élevé) et avec une épaisseur corticale plus élevée comparativement aux souris contrôles en l'absence de contrainte mécanique spécifique (75,76).

Ainsi, la contrainte mécanique induite par le choc lors du mouvement et la contrainte d'origine musculaire induite par l'activité habituelle (y compris le poids à supporter) contribuent à réguler le remodelage osseux.

4. L'ostéoporose

4.1. Définition

Du point de vue physiopathologique, l'ostéoporose est une pathologie systémique du squelette caractérisée par une diminution anormale de la masse et de la résistance osseuses. Cette détérioration entraîne une augmentation de la fragilité osseuse et une augmentation du risque de fracture (77).

D'un point de vue clinique, l'ostéoporose est définie par une diminution de la DMOs et un T-score égal ou inférieur à -2.5 (*décrit ci-dessous*) (78).

4.2. L'épidémiologie de l'ostéoporose

La prise en charge des fractures ostéoporotiques a été estimée en 2010 en Europe à un coût de 37 milliards d'euros ce qui en fait un problème de santé publique majeur (79). En moyenne dans les pays développés, la probabilité d'avoir une fracture de fragilité concerne une femme sur deux et un homme sur cinq (80). Aux États-Unis, le risque de subir une fracture par fragilité à partir de 50 ans jusqu'à la fin de vie concerne 40% des femmes et 13% des hommes. (81). En France, l'ostéoporose concernait 2.8 millions de femmes de plus de 50 ans en 2003 (80). Les projections françaises estiment une augmentation de 13.3% du nombre de femmes ostéoporotiques en 2021 comparativement à 2010 (80). Les fractures ostéoporotiques cliniques concernent dans 20.3% des cas la hanche, dans 19% des cas les vertèbres et les autres sites avec notamment le poignet dans 17% des cas. En Europe, l'incidence annuelle du nombre de fractures concernerait en moyenne 610 000 personnes pour la hanche, 520 000 personnes pour des fractures vertébrales et 1 800 000 personnes pour les fractures localisées sur les autres sites (79,80). Cependant, il convient de rester prudent sur l'augmentation du nombre de fractures annuelles. Plusieurs études ont montré que l'incidence des fractures ostéoporotiques par tranche d'âge tend à diminuer progressivement (82,83). Par contre, le vieillissement de la population implique une augmentation du nombre de fractures malgré une diminution de l'incidence de fractures par tranche d'âge (79). De plus, la prescription des traitements anti-ostéoporotiques

diminue depuis plusieurs années (84). Ainsi, l'augmentation du nombre de personnes à risque de fracture augmente, ce qui explique en partie l'augmentation du nombre de fractures.

Bien que les projections du nombre de fractures annuelles ne cessent d'augmenter en France, le risque annuel de fracture à l'échelle individuelle diminue. Entre 2010-2020, le risque de fracture de la hanche et des vertèbres est passé de 1.9 à 1.6% et de 1.8 à 1.4% pour les autres fractures.

4.3. L'imagerie au service du diagnostic de l'ostéoporose : l'ostéodensitométrie à rayons X double énergie

Le diagnostic de l'ostéoporose repose sur la mesure de la DMOs, obtenue par l'atténuation de l'énergie de rayons X. Bien que de nombreuses méthodes de quantification de la DMOs ont été décrites, le gold standard reste l'ostéodensitométrie à rayons X double énergie (DXA).

4.3.1. Les généralités

La DXA est un outil qui a été développé dans les années 1980. Il permet de mesurer la DMOs en quantifiant l'atténuation de deux faisceaux de rayons X à deux énergies différentes traversant la zone anatomique d'intérêt. C'est ensuite la comparaison de l'atténuation de ces deux énergies dans la région d'intérêt (angl. Region of interest, ROI) qui permet de calculer la DMOs « apparente » (85). Il s'agit d'une méthode rapide, très faiblement irradiante et peu onéreuse. Les mesures par ostéodensitométrie sont habituellement réalisées à la hanche et à la colonne vertébrale mais également au poignet et, pour des fins scientifiques, au corps entier (86).

La DXA offre également la possibilité de réaliser une vue du rachis en incidence latérale. Celui-ci permet de détecter les fractures vertébrales par la morphométrie vertébrale semi-automatique (Vertebral Fracture Assessment, VFA). La détection des fractures vertébrales et l'évaluation de leur sévérité peuvent se faire aussi à l'aide de la classification semi-quantitative décrite par Genant (87).

Enfin, la DXA permet une mesure de la composition corporelle en scannant le corps entier. Il détermine ainsi la masse maigre et la masse adipeuse du corps. D'après les recommandations de l'International Society of Clinical Densitometry (ISCD), la mesure de masse musculaire doit être rapportée à la taille de l'individu. La mesure obtenue est alors une masse maigre appendiculaire relative (« relative appendicular lean mass », RALM) (88).

4.3.2. La mesure de la densité et le calcul du T-score par DXA

La mesure de la DMOs permet de diagnostiquer l'ostéoporose. Les critères diagnostiques de l'ostéoporose sont fondés sur le T-score (78). Le T-score correspond à la moyenne de densité évaluée chez le sujet, centré et réduit par la valeur moyenne et l'écart-type de la DMOs d'un sujet jeune moyen, et de même ethnie (79,89).

$$T\ Score = \frac{BMD_{mesurée} - BMD_{référence}}{\sigma_{référence}}$$

Un T-score égal à -1 correspond à une DMOs inférieure d'un écart type par rapport à la DMOs moyenne chez le sujet jeune. Chaque point d'écart-type en moins est associé à une multiplication du risque de fracture par deux.

À partir de la valeur du T-score évalué au niveau du col fémoral, de la hanche totale et du rachis lombaire, on dégage trois catégories possibles pour les individus de plus de 50 ans indépendamment du genre (79,90) :

1. Les patients ayant un T-score supérieur à -1.0 sont considérés normaux
2. Les patients ayant un T-score compris entre -1.0 et -2.5 sont considérés ostéopéniques
3. Les patients ayant un T-score inférieur ou égal à -2.5 sont considérés ostéoporotiques

D'après les données de la « World Health Organization » à partir du T-score, 22 millions de femmes et 5.5 millions d'hommes ont été diagnostiqués comme ostéoporotiques en Europe (92). Le risque de fracture évalué à partir de la DMOs ne suit pas une croissance linéaire mais exponentielle. De plus, l'impact de cette croissance dépend du site évalué. Chaque site prédit tous les types de fractures par fragilité. Cependant, une perte de DMOs au niveau d'un site osseux implique une forte augmentation du risque de fracture pour le site concerné. Par ex. une diminution de la DMOs à la hanche est associée à une augmentation du risque de fracture de la hanche plus fortement qu'avec les fractures aux autres sites (93). L'interprétation du T-score doit donc être pondérée selon le site analysé.

L'utilité de la mesure de DMOs obtenue par DXA et celle du T-score restent limités pour la prédiction du risque de fracture car ils ne tiennent pas compte de l'ensemble des facteurs impliqués dans le risque fracturaire. Dans la cohorte SOF, 54% des femmes avec une fracture de hanche et 74% avec une fracture non vertébrale avaient un T-score sur un site supérieur au seuil diagnostique de l'ostéoporose (T-score >-2.5) (84,94). De même, dans la cohorte NORA

82% des femmes ayant eu une fracture de fragilité avaient un T-score supérieur à -2.5 l'année précédant la fracture (84).

La mesure de la densité par DXA ne tient pas compte de la profondeur des os étant donné qu'il s'agit d'une évaluation bidimensionnelle. Cette limite a faussement induit les scientifiques à penser que la DMOs augmentait durant l'adolescence pour les os longs. Or, dans ce cas précis, un ajustement sur la taille des os et une analyse par scanner ont permis de démontrer que la DMOs augmentait parce que la taille des os long augmentait (9). De plus, la conversion des rayons X pour mesurer la DMOs suppose une homogénéité des tissus mous périphériques. Or, l'hétérogénéité de ces derniers induit une estimation erronée de la DMOs. Enfin, la mesure de DMOs est surestimée par les processus dégénératifs densifiant liés à l'âge tel que l'arthrose, en particulier, au niveau du rachis (TAB. 1) (93).

Tableau 1: Avantages et limites de la DXA (91)

Avantages	Limites
<ul style="list-style-type: none"> • L'interprétation de la BMD à l'aide du T-score permet le diagnostic de l'ostéoporose de façon consensuelle • Permet de prédire le risque de fracture à long terme • Permet de cibler les personnes à risque de fracture nécessitant un traitement anti-ostéoporotique • Efficace pour étudier l'effet de médicaments • Très répandu dans les pays développés, peu cher et faiblement irradiant • Acquisition rapide et facile d'usage 	<ul style="list-style-type: none"> • Projection bidimensionnelle affectée par la taille et la forme de l'os • Diagnostic des personnes à risque de fracture insuffisant • Erreurs de mesures induites par l'hétérogénéité des tissus mous et les éléments superposés, par ex. calcifications aortiques sévères • Discordances entre les mesures obtenues selon les différents sites d'acquisition et les différents fournisseurs d'appareils • Les pathologies rhumatologiques dégénératives entraînent une surestimation de la DMOs • Limite d'efficacité à l'échelle individuelle • Ne permet pas de cerner les facteurs étiologiques responsable d'une altération de la DMOs

4.4. La tomographie quantitative osseuse (QCT)

La tomodensitométrie quantitative permet à l'aide d'un scanner de quantifier la quantité de minéral (Angl., « Bone Mineral Content », BMC) et sa répartition spatiale indépendamment de la taille des os dans un volume d'intérêt (VOI) (95). La résolution spatiale (100-200 µm) et la reconstruction tridimensionnelle permettent d'évaluer séparément le compartiment cortical et le compartiment trabéculaire (95,96). Ainsi, il permet de s'affranchir : des arcs postérieurs des vertèbres, de l'arthrose au niveau du corps vertébral, ou des problèmes de profondeur observés dans les acquisitions planes de la DXA. Cependant, d'après les recommandations de l'ISCD,

l'usage clinique du QCT reste secondaire lorsque la mesure par DXA est disponible en raison des rayonnements ionisants (2.5-3 mSv pour une hanche par QCT contre 1-10 μ Sv pour une DXA) (97,98). Par ailleurs, la mesure de DMOv par QCT nécessite la présence anticipée d'un fantôme d'étalonnage de densité connue (en général K_2HPO_4) placé directement sous le patient au moment de l'acquisition. Cependant, la présence d'objet à haute densité (tel que les os ou les fantômes de calibration) lors de l'utilisation d'un faisceau de rayons X polychromatiques génère lors de la reconstruction, des artefacts appelés « artefacts de durcissement de faisceaux » (99,100). Ces derniers altèrent la qualité de l'image et détériorent la précision de la mesure de la densité.

Ces contraintes techniques obligent donc les radiologues à anticiper le choix de réaliser à la fois une mesure de la DMOv et une acquisition visant à diagnostiquer la lésion suspectée. Or, comme vu précédemment, la mesure de la DMOv peut détériorer la qualité de l'image et donc le diagnostic de la lésion suspectée. Par conséquent, ce phénomène conduit à limiter l'exploitation de l'information densitométrique contenue dans les scans préexistants (85,96,101). Des solutions alternatives ont été recherchées afin de permettre la mesure de DMOv indépendamment du fantôme de calibration. Il a été ainsi proposé deux méthodes, (1) l'étalonnage asynchrone et (2) l'étalonnage interne. Cependant, leurs contributions restent limitées et ne permettent pas de contourner les problèmes rencontrés lors de mesures réalisées par QCT (97,102).

4.5. L'évaluation de la microarchitecture osseuse par microtomodensitométrie périphérique

Les études des déterminants de la fragilité osseuse ont soulevé la question de l'organisation microarchitecturale du tissu osseux dans le support de la charge mécanique (84,89). En effet, les données fournies par le « National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) » démontrent que 82% des femmes ayant une fracture de fragilité avaient un T-score > -2.5 . Ainsi, ni la DMOs ni la DMOv ne permettent de capturer l'ensemble de l'information nécessaire à la prédiction de fracture (10,103). La microarchitecture osseuse, c'est-à-dire l'organisation architecturale et la répartition tridimensionnelle du tissu osseux, est appréhendée par la microtomodensitométrie périphérique à haute résolution (Angl., HR-pQCT pour « High Resolution-péripéral Quantitative Tomography », XtremeCT; Scanco Medical, Brüttisellin, Switzerland). La microtomodensitométrie périphérique permet d'évaluer la structure osseuse dans le compartiment cortical et celle du compartiment trabéculaire. Le compartiment cortical est évalué par la surface de coupe, l'épaisseur corticale et la DMOv. Le compartiment trabéculaire est évalué à partir de sa surface de coupe, de la DMOv, du nombre de travées, de l'épaisseur de travée, de leurs séparations et de l'hétérogénéité de la répartition des travées. La microarchitecture permet de déterminer la capacité d'un os à ne pas rompre sous l'effet d'un traumatisme de bas niveau d'énergie et cela indépendamment de la DMOs (104).

A partir de l'HR-pQCT, il a été démontré que les jeunes hommes présentent des os plus larges, et une meilleure morphologie trabéculaire et corticale comparativement aux femmes. Les hommes possèdent une structure osseuse plus résistante à la fracture que les femmes (105). Lors du vieillissement, la perte de la DMOv liée à l'âge est associée à une atteinte de la microarchitecture osseuse. A partir de l'HR-pQCT, la quantité d'os trabéculaire du radius est évaluée par le rapport « volume osseux sur volume total » (angl. « bone volume/tissue Volume, BV/TV) et la DMOv trabéculaire (angl. « trabecular volumetric BMD » TbBMD). Au niveau du radius distal et du tibia distal, BV/TV et TbBMD diminuent avec l'âge dans les deux sexes (42,105). Cependant, lors du vieillissement, les femmes perdent plus de travées osseuses (Angl., « trabecular number », TbN) et sont sujettes à une plus grande désorganisation structurelle du réseau trabéculaire (Angl., « trabecular separation », TbSp) tandis que les hommes rencontrent un plus grand amincissement des travées osseuses (Angl., « Trabecular thickness », TbTh) (106). Il est suggéré que la perte des travées osseuses chez la femme est attribuable à l'augmentation de l'activité ostéoclastique durant la ménopause, tandis que chez l'homme l'amincissement des travées serait causée par une diminution de la formation osseuse

(42,105). Ces observations viennent étayer les précédentes observations de *Aaron & coll* faites à partir de l'histomorphométrie (107).

Concernant le compartiment cortical, la diminution de la DMOv est plus importante chez la femme que chez l'homme. Cette perte est attribuable principalement à une augmentation de la porosité intra-corticale (31,105,108,109). La balance du remodelage osseux est alors négative au niveau de chaque site du remodelage. Chez la femme, la porosité corticale semble constante jusqu'à la ménopause puis augmente exponentiellement sous l'effet de la carence oestrogénique (109). Chez l'homme, la porosité corticale semble plus élevée par rapport aux femmes mais reste relativement constante jusqu'à environ 80 ans. Au-delà, la porosité s'accélère (105).

La diminution de la surface de coupe de l'os cortical est aussi plus importante chez la femme que chez l'homme. Cette différence est attribuable aux deux facteurs suivants : la résorption endocorticale (et par conséquent, l'expansion de la cavité médullaire) est plus importante chez la femme, l'apposition périostée est légèrement plus grande chez l'homme. Le développement de l'HRpQCT a permis d'augmenter la résolution des images acquises. La résolution est de l'ordre de 82 μm pour le premier appareil Xtreme CT Scanco et de 61 μm pour le XtremeCT II. A partir de ces images, le développement d'algorithme de segmentation par enregistrement tridimensionnel permet d'évaluer les changements longitudinaux observés sur la zone périocorticale/endocorticale de manière fiable et reproductible (48). L'étude de *Rietbergen & coll* a permis de confirmer longitudinalement que la rétraction endocorticale et périostée était plus importante chez la femme que l'homme (48). La fragilité osseuse consécutive à l'ostéoporose est donc causée à la fois par la résorption endocorticale et la réduction de l'apposition périostée (43).

Néanmoins il convient de retenir que l'analyse longitudinale est biaisée par la difficulté d'isoler une zone osseuse commune. En effet, l'évaluation longitudinale de la microarchitecture doit se faire sur une zone identique à chaque temps d'acquisition. Or, les mouvements des patients lors de chaque analyse, le placement initial du bras ou du pieds ainsi que leurs angulations comparativement à l'analyse initiale diminuent le volume commun initial. On applique alors la technique dit de « slice matching » qui permet de déterminer un volume commun. Cependant, si le volume commun est trop faible, il est impossible d'analyser le scanner réalisé pendant le suivi ce qui peut augmenter le nombre de sujets exclus lors d'une étude longitudinale (48).

4.6. La méthode des éléments finis

Le concept de résistance mécanique appliqué à l'os a émergé scientifiquement de l'univers de l'ingénierie des matériaux. La réalisation d'essais mécaniques de fracture permet ainsi de mesurer *ex vivo* la résistance mécanique d'un os ainsi que la force nécessaire pour le fracturer (103). Technologiquement, l'émergence de simulation numérique de fracture à l'aide de la technique par élément finis (« Finite element analysis », FEA) permet désormais de prédire numériquement le risque de fracture de manière non invasive. Bien qu'encore expérimentale, il s'agit d'une technique prometteuse qui tient compte de la quantité d'os, de sa repartition spatiale (microarchitecture osseuse), de la morphologie des os et de la modalité de chargement. A travers la simulation des fractures, il est alors possible de prédire une baisse de la résistance mécanique de l'os et les mécanismes compensatoires susceptibles d'intervenir (110–113). Il a ainsi été démontré que plus de la moitié des personnes ayant eu une fracture avaient des forces à rupture correspondant à un haut risque de fracture, alors même que la DMOs les classait comme ostéopéniques (113). En tenant compte des phénomènes mécaniques compensatoires, des études ont démontré que l'utilisation de ces paramètres améliore la prédiction des fractures indifféremment du sexe (114–117). De plus, comme observé dans la cohorte ROCHESTER, la simulation peut déterminer avec une grande précision les zones à risque de fracture dans l'os lors de l'application d'un chargement (113). Elle permet également d'étudier séparément la contribution biomécanique des parties corticales et trabéculaires à la résistance mécanique de l'os (118). Dans la vertèbre, l'organisation microarchitecturale trabéculaire supporte une fraction majoritaire de la charge mécanique maximale (119). Cependant, cette fraction diminue avec l'âge au profit de la partie corticale, en particulier chez les individus ostéoporotiques (118,119). L'utilisation de la FEA permet donc d'améliorer le diagnostic des personnes à risque de fracture en tenant compte d'un ensemble de paramètres dont la microarchitecture.

Désormais, les simulations permettent d'étudier des chargements complexes, plus proches de la réalité clinique autre que la compression simple, comme l'application de contraintes en flexion, torsion et cisaillement (120). Il est alors possible d'étudier plus précisément les transferts d'énergie consécutifs à une chute survenant dans la structure architecturale de l'os. En effet, celles-ci augmentent la transmission des ruptures osseuses locales déterminant la survenue et la gravité du type de fracture. Par ailleurs, l'évolution technologique permet désormais de réaliser de nouveaux modèles reproduisant le comportement élasto-plastique de l'os. En s'affranchissant des approximations mathématiques supposées dans les modèles actuels, il sera alors possible de prédire le risque de fracture avec plus de précision (120,121).

La fracture est alors déterminée au début de la déformation correspondant au moment de sa transition de la phase élastique à la phase plastique.

Cependant, de nombreux obstacles contribuent à limiter son usage. La principale reste technologique avec le temps de calcul. Cette limite technologique a ralenti l'extension et le développement de cette méthode. Actuellement, la majorité des simulations numériques déterminent le risque de fracture par compression en supposant un comportement osseux élastique linéaire (122). Cette approximation mathématique conduit à prédire le risque de fracture lorsque le chargement induit une déformation d'au moins 2% des éléments dans une direction principale. Or, cette approximation ne reproduit pas la réalité du comportement osseux puisqu'il s'agit en réalité d'un comportement élasto-plastique à rupture fragile. De fait, considérer la fracture à partir de ce critère induit faussement une dépendance de la force à rupture à la DMOv et à la qualité du maillage (120).

4.7. La physiopathologie de l'ostéoporose

La pathogénèse de l'ostéoporose correspond à l'ensemble des processus physiopathologiques impliqués dans la diminution de la masse et de la densité osseuses, entraînant une fragilisation des os (123). L'os doit être résistant pour être capable d'empêcher sa déformation lorsqu'il est soumis à une charge mécanique. De même, il doit être flexible afin de pouvoir absorber l'énergie de la déformation en se comprimant et libérer cette énergie sans se rompre (10). Pour assurer sa fonction, l'os dit de bonne « qualité » doit donc être résistant, flexible et léger afin de pouvoir optimiser la capacité du sujet à se mouvoir dans l'espace (10). Lorsque l'os s'altère, sa capacité à supporter une charge mécanique diminue. L'os devient fragile, et se rompt lorsque la contrainte mécanique dépasse sa résistance maximale. Ce phénomène est alors susceptible de s'observer lors de traumatismes mineurs comme une chute de sa hauteur (61). Les deux principaux déterminants d'un os fragile sont :

1. Le pic de masse osseuse diminué atteint lors de la croissance et de la consolidation
2. La perte osseuse lors du vieillissement

4.7.1. Le pic de masse osseuse

Le pic de masse osseuse détermine le capital maximal d'os qu'un individu puisse avoir à la fin de sa croissance. Celui-ci constitue le point de départ de la perte osseuse liée au vieillissement. Un pic de masse osseuse faible implique un risque plus grand d'ostéoporose et de ce fait constitue le principal facteur causal impliqué dans le développement de l'ostéoporose (124). En

moyenne, 60% du pic de masse osseuse est gagné pendant la puberté (125). On estime qu'une augmentation de 10% du pic de masse osseuse pendant la croissance est susceptible de retarder l'apparition de l'ostéoporose de 13 ans chez la femme (126,127).

Parmi les déterminants du pic de masse osseuse, on retrouve les facteurs génétiques et épigénétiques avec la survenue de maladies et le mode de vie (comprenant l'activité physique, les aspects nutritionnels, les habitudes de vie comme la consommation de tabac ou d'alcool).

Les facteurs génétiques influencent la masse osseuse à travers la régulation du métabolisme osseux (128). Il est en moyenne estimé que 50-85% de la variabilité du pic de la masse osseuse est attribuable aux facteurs génétiques dont l'expression est observable avant la puberté selon le site concerné (129–132). Il a ainsi été démontré que les enfants de parents atteints d'ostéoporose avaient une DMOv moindre comparativement aux enfants ayant des parents sans ostéoporose (133,134). Bien que la génétique joue un rôle prépondérant dans l'acquisition de la masse osseuse, les facteurs épigénétiques modulent l'acquisition de la masse osseuse finale ainsi que son organisation architecturale (135). Le mode de vie détermine 20-40% du pic de masse osseuse, et reste le facteur principal dont la modulation permet de réduire l'incidence de l'ostéoporose (129). Une étude longitudinale sur 15 ans a permis de démontrer que l'activité physique, définie comme le mouvement du corps dans l'espace responsable d'une dépense énergétique supérieure au niveau de repos, était positivement corrélée avec la DMOs (136). Confirmé dans d'autres études sur les individus pratiquant du sport, l'influence de l'activité physique sur l'os semble dépendre de l'intensité, de la durée et de la fréquence de la pratique sportive (71,72,129,135). De même, la pratique sportive durant la période péri-pubertaire semble plus favorable que durant la période adulte pour susciter une réponse adaptative des os (72,135). Cependant, bien que l'influence de l'activité physique sur la DMOs semble seulement comprise entre 1 et 5%, son action se manifeste principalement à travers le développement organisationnel de la morphologie et de la microstructure osseuse (135,137). Ces bénéfices contribuent à réduire le risque à long terme de fracture (137).

Les apports nutritionnels jouent également un rôle déterminant sur le pic de masse osseuse. Les apports nutritionnels en calcium contribuent à la bonne formation des os durant la croissance. Mais une méta-analyse publiée par *Winzenberg & coll* en 2006 a démontré que la supplémentation calcique n'apportait qu'un effet mineur sur la DMOs (0.54% - 1.19% supplémentaire) et le risque global de fracture sur une vie. En revanche, l'efficacité de la

supplémentation calcique peut être plus grande chez les enfants des milieux défavorisés ayant un apport calcique habituel faible (138,139).

La consommation de tabac durant l'adolescence est également impliquée dans le pic de masse osseuse (124,140). De même, il a été démontré que la survenue de maladies durant la phase pubertaire peut affecter le processus de développement normal de l'os et l'atteinte du pic de masse osseuse théorique. Le développement à maturité de l'os est affecté par la durée de la maladie, le site, l'ampleur et le type de déficit impliqué (38). Le levier pathologique de l'ostéoporose implique systématiquement une altération du processus de remodelage de l'os. La régulation des hormones sexuelles est impliquée dans la survenue de l'ostéoporose. Chez l'homme, l'observation des hommes jeunes ostéoporotiques atteints d'une déficience en aromatase ou en récepteurs oestrogéniques démontre l'importance des œstrogènes dans la formation du pic de masse osseuse (141,142). Un déficit en œstrogènes implique une diminution de l'apposition minérale pendant la puberté suivie d'une diminution du remodelage osseux à l'âge adulte (141). Chez la femme, une longue période d'aménorrhée pendant l'adolescence peut conduire à une ostéopénie prématurée. La carence en œstrogène induite par l'anorexie mentale est responsable d'une diminution de la croissance des os et de l'apposition minérale (38). Il en résulte alors une diminution du diamètre des os et de leur résistance mécanique. L'altération des voies métaboliques de la synthèse des hormones stéroïdes sexuelles pendant l'adolescence peut donc impliquer une diminution du pic de masse osseuse à l'origine d'une augmentation du risque de fracture à l'âge adulte (141).

L'altération de la balance calcique participe également à la diminution du pic de masse osseuse. Les maladies réduisant l'absorption intestinale de calcium (maladie de Crohn, syndrome de malabsorption) ou les maladies rénales associées à une diminution de la réabsorption phosphocalcique au niveau du tubule rénal peuvent contribuer à une formation osseuse faible et à la diminution du pic de masse osseuse (143).

Enfin, les individus atteints de diabète de type 1 présentent un état pro-inflammatoire associé à une altération des apports nutritionnels et une diminution de l'activité physique contribuant à diminuer le pic de masse osseuse (144).

La fragilité osseuse est donc partiellement établie pendant la croissance lorsque le pic de masse osseuse, la taille des os et/ou la DMOv sont affectés (34,38).

4.7.2. La perte osseuse

La perte osseuse liée à l'âge semble être modulée par de nombreux facteurs, en particulier les œstrogènes, l'hyperparathyroïdie secondaire due au déficit en vitamine D, le mode de vie (tabagisme, activité physique, etc...), les maladies et la prise médicamenteuse.

➤ Hormones stéroïdes sexuelles

Parmi les stéroïdes sexuels, le 17β -estradiol est le régulateur principal du métabolisme osseux dans les deux sexes. En cas de son déficit, l'activité et la durée de vie des ostéoclastes augmente (145). Par contre, le nombre de cellules souches mésenchymateuses dans la moelle osseuse et leur taux de prolifération diminuent avec l'âge (30). De plus, leur différenciation ostéoblastique diminue au profit de la différenciation adipocytaire. Par conséquent, le nombre d'ostéoblastes diminue. Il est à noter que ce phénomène est dû pour une grande partie au déficit en stéroïdes sexuels et peut être inhibé par un traitement par le 17β -estradiol ou par la testostérone (146). De plus, l'activité métabolique des ostéoblastes diminue (à l'échelle cellulaire). La balance osseuse est alors altérée au profit d'une diminution de la masse osseuse (145). Ainsi, on observe une augmentation du nombre de cavités de résorption osseuse tandis que l'os ne se renouvelle plus complètement (147).

Dans le compartiment trabéculaire, le nombre de cavités de résorption augmente. Lorsque deux cavités de résorption initiées sur les deux surfaces d'une travée se rencontrent, cela peut entraîner une perforation de la travée. Les perforations multiples dispersées dans le compartiment trabéculaire entraînent une détérioration de la connectivité trabéculaire (et une perte de résistance mécanique) ainsi qu'une baisse de la surface trabéculaire accessible aux ostéoclastes. Par conséquent, la perte osseuse dans le compartiment trabéculaire ralentit progressivement. Par contre, la baisse de la formation osseuse (nombre d'ostéoblastes abaissé, activité métabolique faible) fait qu'une cavité de résorption n'est remplie que partiellement. Cela entraîne une diminution de l'épaisseur du paquet (épaisseur de l'ostéone, mean wall thickness) et par conséquent un amincissement des travées (148,149).

Dans chaque unité du remodelage, une fraction des ostéoblastes est fixée dans la matrice osseuse. Ces cellules deviennent les ostéocytes et jouent un rôle majeur dans la régulation du remodelage osseux. Les ostéocytes régulent la résorption osseuse par le RANKL, la formation osseuse par la sclérostine et l'excrétion du phosphate par le Fibroblast Growth Factor 23. Le nombre des ostéocytes et leur durée de vie diminuent avec l'âge (150). En particulier, le déficit

en stéroïdes sexuels entraîne une activation du stress oxydatif qui induit l'apoptose des ostéocytes.

Tous ces mécanismes sont observés dans les deux sexes. Cependant, comme l'évolution de la sécrétion hormonale diffère, le mécanisme prépondérant diffère selon le sexe des individus.

Chez la femme, au moment de la ménopause, le taux d'œstrogène chute de 80 à 90% (28). Cette carence ostrogénique est alors responsable d'une altération de la balance osseuse. Pendant les premières années après la ménopause, la résorption augmente de 90% (147) ce qui entraîne une perte osseuse rapide, surtout dans le compartiment trabéculaire. La résorption osseuse très élevée entraîne des perforations des travées et une disparition définitive d'une partie des travées. La surface trabéculaire accessible aux ostéoclastes diminue, ce qui entraîne un ralentissement de la perte osseuse dans le compartiment trabéculaire. Comme les estrogènes ont un effet anti-apoptotique sur les ostéoblastes et sur les ostéocytes, leur déficit entraîne une diminution de la durée de vie et de l'activité métabolique de ces deux types de cellules. Ce mécanisme provoque une désorganisation du réseau trabéculaire et, par conséquent, une augmentation nette du risque de fracture dans les os riches en os trabéculaire (extrémité distale du radius et des vertèbres) pendant les premières années après la ménopause.

Chez les hommes, le vieillissement s'accompagne d'une diminution de la fonction testiculaire et donc d'une diminution de la sécrétion des hormones stéroïdes sexuelles. En moyenne, on estime à 20%, le pourcentage d'hommes de 60 ans atteints d'hypogonadisme (mis en évidence par un seuil de 200ng/dL) (142). Le vieillissement s'accompagne également d'une augmentation de la concentration de la globuline liant les hormones sexuelles (Sex Hormone-Binding Globulin, SHBG), ce qui contribue à la diminution de la testostérone libre et de la testostérone biodisponible (151).

La diminution de la sécrétion testiculaire entraîne une baisse de la quantité de testostérone disponible pour l'aromatisation en estradiol. La déficience en œstrogène qui en résulte dépend de la gravité de la diminution de la sécrétion des stéroïdes sexuels, mais aussi du poids. Par exemple, l'obésité peut augmenter l'aromatisation des androgènes, et ainsi limiter la diminution des œstrogènes chez des individus atteints d'hypogonadisme (142). De plus, la concentration de la SHBG est plus faible chez les obèses, ce qui pourrait limiter la baisse de la fraction libre (et biodisponible) des stéroïdes sexuels. La diminution de la concentration en œstradiol implique une augmentation de la résorption ostéoclastique de l'os (152–154). Cependant, comme le degré de la baisse de l'œstradiolémie est plus faible chez l'homme que chez la femme,

le taux de 17β -estradiol est plus élevé chez l'homme âgé que chez la femme ménopausée (155). Ainsi, les perforations des travées sont plus rares chez l'homme que chez la femme. La diminution de la testostérone et du 17β -estradiol provoquent une diminution de la prolifération des ostéoblastes (142). Par conséquent, les cavités de résorption ne sont remplies que partiellement, ce qui entraîne un amincissement des travées, qui est le mécanisme principal de la perte osseuse chez l'homme âgé. (142,153,155). Chez l'homme, la diminution de la sécrétion testiculaire est lente et progressive. Contrairement aux femmes, on ne voit pas d'accélération après 50 ans (156). Par contre, la perte osseuse et le déclin de la microarchitecture osseuse s'accroissent avec l'âge, probablement à la suite d'une accumulation des mécanismes physiopathologiques qui mènent ensemble à la dérégulation du métabolisme osseux (déséquilibre entre la résorption et la formation osseuses).

➤ Déficit en vitamine D et hyperparathyroïdie secondaire

Vers l'âge de 70 ans, le déficit en vitamine D s'installe progressivement. La diminution de l'exposition au soleil avec l'âge combinée à une diminution de la capacité de synthèse par la peau est responsable d'une diminution de la synthèse de vitamine D et donc d'une augmentation de la concentration sanguine de l'hormone parathyroïdienne (PTH). L'augmentation du taux de PTH est responsable d'une augmentation de la résorption osseuse (157). D'un point de vue microarchitectural, l'augmentation de la PTH sérique est associée à une diminution de l'épaisseur corticale et une augmentation de sa porosité (158). Ainsi, chez les personnes âgées, on observe une nette augmentation du risque de fracture au niveau des sites riches en os cortical, tels que le col fémoral ou l'humérus proximal.

➤ Autres facteurs de risque – mode de vie, comorbidités, traitements

Parmi les facteurs communs indépendants du genre qui peuvent contribuer à la perte osseuse, il faut signaler les facteurs du mode de vie (en particulier le tabagisme et une vie sédentaire), l'hyperparathyroïdie primitive, l'hyperthyroïdie, la cirrhose hépatique (surtout la cirrhose biliaire primitive et celle due à l'hémochromatose), l'hypercorticisme, une perte de la fonction rénale, le diabète ainsi que la prise de certains médicaments.

Le mode de vie comprend entre autres la consommation de tabac. En effet, le tabac est responsable d'une accélération dose-dépendante de la détérioration de la DMOv (159,160). Ainsi, les fumeurs ont une augmentation importante de la prévalence de fractures vertébrales comparativement aux non-fumeurs (161).

Plusieurs maladies endocriniennes induisent une perte osseuse et contribuent au développement de l'ostéoporose. Ce risque est particulièrement important chez les femmes ménopausées qui sont déjà dans une phase accélérée de la perte osseuse. L'hyperparathyroïdie primitive entraîne une perte osseuse dans le compartiment cortical dès le début de la maladie. A plus long terme, cette perte est suivie d'une perte dans le compartiment trabéculaire. Il est cependant à noter qu'actuellement, quand les dosages de la calcémie et de la PTH sont facilement accessibles, les formes graves de l'hyperparathyroïdie primitive sont observées très rarement (157).

Une augmentation anormale des hormones thyroïdiennes définit l'hyperthyroïdie (157). Cette augmentation est alors responsable d'une augmentation de la fréquence d'activation (activation frequency). Le nombre de sites de remodelage osseux augmente et la formation osseuse n'arrive pas à suivre la résorption, ce qui entraîne une balance négative au niveau de chaque unité de remodelage. Ces deux phénomènes entraînent une perte osseuse accélérée. On estime en moyenne la perte osseuse d'environ 10% chez ces individus (157).

Le diabète de type II est également impliquée dans l'augmentation de la fragilité osseuse à partir d'une action directe sur le processus de remodelage osseux (162). Ainsi, le diabète de type I associé à une dégénérescence des cellule β de Langerhans conduit à une diminution du pic de masse osseuse lors de la croissance (163). De même, le diabète de type II induit l'accumulation des protéines et des lipides glyqués (AGEs) et un état inflammatoire tous deux impliqués dans l'altération de la fonction des ostéocytes, du turnover osseux et des propriétés du collagène (163). Les altérations du remodelage osseux conduisent à une altération de la structure collagénique et à une détérioration de la microarchitecture osseuse, tous deux impliqués dans la baisse de sa résistance mécanique (163). Observé transversalement puis prospectivement, le diabète de type II est alors associé à une perte osseuse concentrée sur l'os cortical (164,165). Une étude dans la cohorte Framingham a permis de démontrer que les individus atteints de diabète de type II présentaient une augmentation de la porosité corticale ainsi qu'une réduction de son épaisseur (164). Ces facteurs contribuent à un risque accru de fracture chez les patients atteints de diabète (166).

Enfin, le traitement par les glucocorticoïdes entraîne une diminution de la formation osseuse à la suite de la diminution du nombre des ostéoblastes (167). Les glucocorticoïdes inhibent la formation des nouveaux ostéoblastes et stimulent leur apoptose. Ils stimulent aussi l'apoptose des ostéocytes et inhibent l'apoptose des ostéoclastes (ce qui contribue à une augmentation de la résorption osseuse). De plus, les glucocorticoïdes inhibent l'activité des protéases nécessaires

pour le remodelage osseux au niveau des lacunes péri-ostéocytaires. Cela entraîne une dégradation du réseau lacuno-canaliculaire et une formation des sites d'hyperminéralisation et de la nécrose osseuse (168). Ces mécanismes entraînent un déséquilibre entre la résorption et la formation osseuse ainsi qu'une diminution de la réparation des micro-dommages osseux. En moyenne, 40% des individus traités à long-terme par des corticoïdes subissent une fracture ostéoporotique (167). Une des options du traitement du cancer de la prostate est l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire par voie médicamenteuse (thérapie anti-androgène). On parle d'hypogonadisme médicamenteux ou iatrogène. Ce dernier est alors responsable d'une perte osseuse et d'une augmentation du risque de fracture (169).

5. Le Muscle

5.1. Définition

Le muscle est un tissu mou composé de fibres contractiles produisant une force à l'origine du mouvement (170). On trouve 3 types de muscles : le muscle strié squelettique placé sous le contrôle moteur volontaire, le muscle cardiaque et le muscle lisse tous les deux placés sous le contrôle du système nerveux autonome. Le muscle permet la locomotion, le maintien de la posture ainsi que la contraction du cœur ou le mouvement du bol alimentaire dans le système digestif (170).

5.2. Les différents types de muscle

5.2.1. Le muscle strié squelettique

Le muscle strié squelettique est un tissu composé de cellules contractiles et d'une matrice conjonctive tendino-aponévrotique (171). La cellule striée squelettique est une cellule plurinucléée, caractérisée par une striation transversale résultant de l'organisation des myofilaments qui la composent (172).

Le muscle squelettique est ancré aux os par les tendons. Il parvient ainsi à transmettre le mouvement induit par la contraction musculaire au squelette pour permettre la locomotion et la posture. Il représente en moyenne 42% de la masse totale d'un homme contre 36% pour une femme (173).

5.2.2. Le muscle lisse

Le muscle lisse est un tissu composite de myofibrilles homogènes organisées en faisceaux pour former les tuniques musculaires des organes creux et la paroi des vaisseaux sanguins (172). Celles-ci assurent la production d'une contraction lente, soutenue et non contrôlée par la volonté. Elles participent entre autres au fonctionnement du système digestif (172).

5.2.3. Le muscle cardiaque

Le muscle cardiaque est composé de fibres musculaires striées squelettiques mononucléées. Les cellules myocardiques qui le composent possèdent un système de jonction plus court et peuvent se régénérer (172).

5.3. Les cellules musculaires

5.3.1. Les rhabdomyocytes (173)

Les rhabdomyocytes ou « fibres musculaires » sont les cellules contractiles du muscle strié squelettique. Elles sont composées d'une membrane appelée le sarcolemme et d'un cytoplasme. Dans le cytoplasme, on trouve des myofibrilles formées par la fusion d'unités contractiles élémentaires encore appelées « sarcomère », des mitochondries, les myoglobines ou les protéines du cytosquelette. Entre la lame basale et le sarcolemme se trouvent des cellules satellites. Les fibres musculaires sont organisées en faisceaux de fibres entourées par un tissu conjonctif appelé périnysium. L'ensemble des faisceaux de fibres ainsi que les paquets vasculo-nerveux sont regroupés à l'aide d'un tissu conjonctif appelé l'épimysium.

Les sarcomères sont donc les unités contractiles du muscle à l'origine de l'apparence striée du muscle strié squelettique. Elles comportent trois systèmes de protéiques filamenteux : les filaments d'actine, les filaments de myosine et la connectine. L'organisation longitudinale comprend la ligne foncée « Z » qui délimite les sarcomères entre eux. A la suite de la ligne Z on retrouve une alternance dans l'ordre des bandes « I » pour isotropique, puis « A » pour anisotropique et « H » au centre de laquelle on retrouve la bande « M » du milieu (173).

La composition interne des rhabdomyocytes permet la distinction des fibres de types 1 et 2. Les fibres de type 1, encore appelées « fibres rouges », sont riches en mitochondries et myoglobines, ce qui leur confère une fatigabilité faible mais une vitesse de contraction lente. Les fibres de types 2, encore appelées « fibres blanches », sont pauvres en mitochondries et myoglobines mais riches en glycogène ce qui leur confère une fatigabilité élevée mais une vitesse de contraction rapide (Tableau. 2).

5.3.2. Les léiomyocytes

Les cellules musculaires lisses, encore appelées « léiomyocytes », sont des cellules bifides mononucléées. Elles possèdent un cytoplasme cellulaire appelé le « sarcoplasme », délimité par le sarcolemme. On retrouve dans le sarcoplasme des myofibrilles orientées selon le grand axe de la cellule. Les cellules sont organisées en faisceaux de différentes couches entourées d'un tissu conjonctif lâche.

5.3.3. Le fuseau neuromusculaire

Le fuseau neuro-musculaire joue le rôle de mécanorécepteur. C'est une fibre musculaire modifiée. Disposés parallèlement aux fibres musculaires, ils sont sensibles à l'allongement mécanique du muscle ce qui leurs permet de traduire le message mécanique en influx nerveux et ainsi informer le système nerveux central de l'allongement musculaire.

5.4. La contraction musculaire

Les motoneurones sont connectés aux fibres musculaires par l'intermédiaire d'une zone de contact appelée « plaque motrice ». Ces synapses cholinergiques qui libèrent l'acétylcholine dans la fente synaptique. La libération de l'acétylcholine est responsable d'une dépolarisation qui entraîne une cascade de réactions chimiques à l'origine d'une contraction musculaire. L'ensemble composé du motoneurone, de l'axone et de ses fibres musculaires forme « une unité motrice » (173). L'intégrité de l'unité motrice est impliquée dans la capacité du muscle à fournir une force maximale volontaire. Ainsi, le vieillissement était accompagné d'une détérioration de l'unité motrice à l'origine d'une diminution de la force musculaire (174).

5.5. La myogénèse

La myogénèse est le mécanisme à l'origine du développement et de la régénération musculaire. Elle a pour but de maintenir l'intégrité de la fonction du tissu musculaire tout au long de la vie en l'adaptant aux contraintes induites par la croissance de l'individu et/ou par les stimulus mécaniques. Elle ne peut se faire que lorsque l'intégrité de la lame basale du muscle est préservée. La myogénèse repose sur les cellules souches en quiescence situées à la périphérie de la fibre musculaire, encore appelées cellules satellites (175,176).

Lors d'une stimulation mécanique telle qu'une lésion musculaire, les macrophages éliminent les débris lésionnels tandis que les cellules satellites entrent dans une phase d'activation puis de prolifération pour occuper la zone lésée. Elle se différencient puis fusionnent entre elles pour former une fibre musculaire mature (175,178).

La myogénèse repose donc sur les cellules satellites durant toute la vie d'un individu (179). Les cellules satellites sont impliquées dans le développement de la taille (hypertrophie musculaire) et du nombre de ses fibres musculaires (hyperplasie musculaire) (179). La répartition des cellules satellites dépend de l'âge et du type de fibre musculaire. En général, les fibres oxydatives de type I comportent plus de cellules satellites que les fibres glycolytiques (180). Les cellules satellites constituent environ 30% du muscle d'un nouveau-né puis diminuent

ensuite pour représenter 4% du muscle total à l'âge adulte et 2% chez les sujets âgés (181). Durant la croissance, le développement musculaire repose sur la quantité de cellules satellites et leurs capacités à se différencier en nouvelles fibres musculaires. Elles permettent ainsi au muscle d'adapter sa taille progressivement à la croissance osseuse. Les modèles murins ont permis de démontrer qu'une immobilisation durant la période pubertaire impliquait une diminution irréversible de la quantité des cellules satellites ainsi que de la taille et du nombre de myofibrilles musculaires (182). De plus, l'étude d'individus atteints de paralysie cérébrale a permis de suggérer l'interaction entre la diminution du nombre de cellules satellites et la diminution de la taille des muscles (182).

Lors du vieillissement d'un individu, la capacité régénératrice du muscle diminue (181). Le nombre de cellules satellites et leur capacité proliférative diminuent de même que la densité des capillaires tandis que la lame basale cellulaire s'épaissit et la fibrose musculaire augmente. Ces phénomènes contribuent alors à réduire la capacité régénératrice du muscle (181).

5.6. La mesure de la masse musculaire et son évolution clinique à travers les âges

5.6.1. La mesure de la masse musculaire

Bien que l'existence de la sarcopénie soit établie par la communauté scientifique, il n'existe pas de définition universelle en partie à cause de la diversité des moyens de mesure de la masse musculaire (183). Parmi les méthodes de mesure de la masse musculaire, on distingue deux approches : la première fondée sur des mesures de la composition corporelle et la seconde fondée sur la mesure indirecte du métabolisme musculaire (184).

Parmi les principales mesures de la composition corporelle, on retrouve l'impédance bioélectrique, l'IRM et la DXA. L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) est la technique permettant une mesure exacte de la masse musculaire. Cependant, l'IRM est une technique de mesure inadaptée à l'usage clinique de routine en raison de son coût élevé et de sa disponibilité limitée (184). La DXA et l'impédance bioélectrique permettent également des mesures de la composition corporelle qui mesurent la masse maigre c'est-à-dire la masse corporelle non grasseuse comprenant le poids des muscles, de l'eau, des organes et tous les tissus non gras comme les tissus conjonctifs. Lors du vieillissement, l'accumulation hydrique et la fibrose des tissus mous augmentent ce qui conduit à surestimer la masse maigre des membres. De plus, une méta-analyse réalisée par *Minini & coll* a démontré que la DXA était faiblement associée avec la performance, et la fonction musculaire et ne suffisait donc pas au diagnostic de la sarcopénie (184).

L'index de la masse maigre (principalement musculaire) appendiculaire est calculé en tant que la somme de la masse maigre des quatre membres divisés par la (taille)². Cet index appelé « skeletal muscle mass index » (SMI) ou « relative appendicular lean mass » (RALM) est utilisé dans les études cliniques comme mesure de la masse dite « musculaire ». Différents seuils de RALM ont été proposés pour le diagnostic de la sarcopénie dans les deux sexes.

Parmi les mesures métaboliques de la masse musculaire, on retrouve le rapport créatinine/cystatine-C et la technique avec la D3-créatine.

Les dosages de la cystatine C et de la créatinine permettant d'estimer la filtration glomérulaire. La créatinine sérique est un dérivé de la créatinine musculaire dont la quantité dépend de la filtration glomérulaire, de la masse totale musculaire et plus modérément de l'état de nutrition (185). La cystatine C est produite par les cellules nucléées, puis filtrée et catabolisée au niveau des tubes proximaux du rein (185,186). Ainsi, un rapport des taux sériques de créatinine et de

cystatine C (Cr/CysC) peut être utilisé comme un marqueur de la masse musculaire. En effet, un rapport Cr/CysC faible indiquerait une masse musculaire basse (186). Le ratio Cr/Cys a été corrélé positivement avec le SMI (mesuré par l'impédance bioélectrique), avec la surface de coupe du quadriceps (mesuré par la tomодensitométrie), avec la surface de coupe des muscles abdominaux et para-spinaux (mesuré par la tomодensitométrie), avec la force musculaire et avec la performance physique (186–193).

La technique de la D3-créatine repose sur la mesure de la créatinine et de la D3-créatinine excrétées pendant 24h, 3 à 5 jours après ingestion d'une dose connue de D3-créatine. La totale biodisponibilité de la D3-créatine et son taux de séquestration intra-musculaire permettent ainsi d'évaluer la totalité de la masse musculaire. La mesure de la masse musculaire à partir de la D3-créatine a démontré une forte corrélation avec la mesure réalisée par IRM dans une étude transversale (194). Une modification de l'équation de l'algorithme permet d'améliorer l'estimation de la masse musculaire (195). Des études prospectives réalisées dans la cohorte MrOS ont récemment montré que la masse musculaire faible (mesurée par la technique avec la D3-créatine) était associée avec un risque élevé de détérioration de la performance physique et de mortalité (196,197). Les données préliminaires suggèrent que les tests avec la D3-créatine répétés permettent d'évaluer la perte de la masse musculaire de manière longitudinale (198).

5.6.2. L'évolution de la masse musculaire à travers les âges

Les études cliniques évaluant la masse musculaire ont permis de démontrer que les hommes avaient en moyenne une masse musculaire plus importante que les femmes. Ces différences se manifestent principalement au niveau du tronc (199). L'étude de la répartition de la masse musculaire évaluée par DXA a permis de démontrer que les hommes possèdent en moyenne 40% de masse musculaire en plus aux membres supérieurs et 33% aux membres inférieurs comparativement aux femmes (199).

La masse musculaire atteint un pic à l'âge de 30 ans puis diminue ensuite avec l'âge de l'individu (199–201). A partir de 40 ans, la population perd graduellement de la masse musculaire principalement aux membres inférieurs (199,202).

Ainsi, il est estimé que la masse musculaire globale du corps décroît de 8% tous les 10 ans entre 40 et 70 ans. Au-delà, la perte passe à 15% tous les 10 ans (203). Physiologiquement cette perte musculaire se manifeste par une réduction de la surface de coupe du muscle de 30% à l'âge de 70 ans comparativement aux individus de 20 ans.

5.7. La mesure de la force musculaire et son évolution avec l'âge

La force musculaire correspond à la capacité d'un muscle à produire une force de déplacement. Celle-ci est alors responsable de la motricité et du mouvement des individus dans l'espace. La force musculaire peut être excentrique, concentrique et/ou statique. La force musculaire excentrique correspond à la force musculaire maximale développée lorsque le muscle s'allonge. Inversement, la force concentrique correspond à la force maximale développée par le muscle lorsque celui-ci se raccourcit. Enfin la force musculaire statique correspond à la force maximale développée par un muscle lorsque sa longueur reste constante (204). La mesure de ces paramètres musculaire permet de déterminer le pic de couple ou « peak torque » correspondant au moment de force le plus élevé au cours du mouvement. La qualité intrinsèque du tissu musculaire intervient dans sa capacité à fournir une force musculaire donnée (205–208).

La force musculaire se développe pour atteindre un pic entre 25 et 35 ans, puis elle diminue légèrement jusqu'à l'âge de 45 ans en moyenne (209). A partir de 50 ans, la perte de force est en moyenne de 12-14% par décennie. Cependant, la perte de la force musculaire dépend du type de force, du genre et de l'ethnie (210). L'étude de *Goodpaster & coll* a permis de démontrer que la perte de la force musculaire concernait les hommes et les femmes (respectivement 3,4%/an vs 2,6%/an). De plus, les individus d'ethnie noire perdent 28% de force musculaire en plus comparativement aux individus d'ethnie blanche (210). Plus spécifiquement, *Lynch & coll* ont démontré que la force concentrique des muscles du bras décroît avec l'âge à partir de 45 ans plus rapidement chez les hommes (28%) que chez les femmes (20%). La force excentrique décroît linéairement et identiquement selon le sexe à partir de 45 ans (25%). De même, les forces concentriques et excentriques du quadriceps diminuent identiquement selon le sexe et l'âge des sujets (respectivement de 40% pour la force concentrique et de 25% pour la force excentrique) (204).

D'un point de vue clinique, la technique la plus répandue pour l'évaluation de la force musculaire est la force de préhension du poignet en raison de sa simplicité d'évaluation (211). Celle-ci fournit une mesure précise de la force isométrique au poignet. La force musculaire au poignet atteint un pic entre 25 et 35 ans puis décroît linéairement pour atteindre une perte d'environ 1-1,5%/ an à partir de 60 ans (208).

5.8. Les discordances entre la masse et la force musculaire

Il a été démontré que la masse musculaire était corrélée à la force musculaire. Néanmoins, c'est la force musculaire qui permet la motricité. Chez les jeunes adultes, la masse musculaire est usuellement proportionnelle à la force des muscles. Mais le vieillissement musculaire semble majoritairement impacter la force musculaire plutôt que sa masse (213,214). Une étude longitudinale réalisée par *Delmonico & coll* sur des individus de plus de 70 ans a permis de démontrer que la perte de la force musculaire au quadriceps évaluée à l'aide d'un dynamomètre était de 2 à 5 fois plus importante que celle de la masse musculaire (215). Confirmé par *Goodpaster & coll* sur la même cohorte, la perte de la masse musculaire du quadriceps évaluée par dynamomètre isocinétique était indépendante de la perte de la force musculaire (210). Enfin, *Moore & coll* ont montré qu'à partir de 45 ans, la perte de la force musculaire évaluée par dynamomètre ne suivait pas la perte de la masse musculaire du quadriceps évaluée par la surface de coupe (216).

Certaines études comme l'étude *In Chianti* ont permis de démontrer que la masse musculaire évaluée à partir de la surface de coupe du muscle quadriceps n'était pas associée au risque de mortalité contrairement à la force du même muscle mesurée par dynamomètre (217–221). Confirmé sur des individus d'âge moyen, la force musculaire isométrique évaluée au poignet permet de prédire le risque de mortalité indépendamment de la quantité d'activité physique ou du poids (222,223). L'étude réalisée par *Sasaki & coll* sur 2292 sujets de 35-74 ans a démontré que chaque incrément de 5Kg de force musculaire au poignet chez des individus était associé à une réduction sur 20 ans du risque de mortalité toutes causes confondues de 11% pour les hommes (RR : 0.89 (CI 0.86-0.92)) et de 13% pour les femmes (RR : 0.87 (CI 0.83-0.92)) (211).

6. La sarcopénie

6.1. Définition

Initialement décrite par Rosenberg en 1989, la sarcopénie était définie comme « un manque de chair » (224,225). Mais l'établissement par la communauté scientifique d'une définition universelle de la sarcopénie reste complexe, en partie à cause de la diversité des moyens de mesure et de la compréhension de l'évolution de la masse et de la force musculaire avec l'âge (183,226). Initialement, la sarcopénie était cliniquement établie lorsque la mesure de la masse maigre obtenue par DXA était inférieure à 2 déviations standard par rapport à un individu jeune du même genre. A partir de cette définition, 53% des hommes et 43% des femmes étaient considérés comme sarcopéniques à l'âge de 80 ans (227). Cependant, une perte de la force musculaire implique une incidence plus importante sur le risque de mortalité qu'une perte de masse musculaire (211). La distinction entre la masse et la force musculaire a donc permis de définir la « dynapénie » comme une perte excessive de force musculaire liée à l'âge (226).

La difficulté à cibler les personnes nécessitant une intervention à partir d'une définition de la sarcopénie basée sur la mesure de la masse musculaire a poussé la communauté scientifique à développer de nouveaux critères diagnostiques de la sarcopénie intégrant la mesure de la force musculaire et de la performance physique (212,227). D'après le consensus de 2018 établi par le groupe de travail européen sur la sarcopénie chez les personnes âgées (EWGSOP2), la sarcopénie est une perte progressive et généralisée liée à l'âge de la masse et de la fonction musculaire. Elle est responsable d'une augmentation du risque d'événements négatifs comme les chutes, les fractures, le handicap et la mort (212). D'un point de vue clinique, le diagnostic de la sarcopénie est établi lorsqu'un individu présente une baisse de la masse musculaire, une baisse de la force musculaire, et une détérioration de la performance physique (212).

6.2. Les données épidémiologiques de la sarcopénie

A partir de la définition de la sarcopénie uniquement basée sur la mesure de la masse musculaire, la prévalence de la sarcopénie était alors comprise entre 13 et 24% entre 65 et 70 ans et supérieure à 50% après 80 ans (228). D'après l'étude de cohorte « Hertfortshire » basée sur la même définition, la sarcopénie toucherait 4,6 à 7,9% de la population d'hommes et de femmes de plus de 65 ans (229). La prévalence augmente drastiquement avec l'âge comme le démontre l'étude InChianti. En intégrant la force et la performance musculaire à la définition de la sarcopénie, *Volpato & coll* a démontré que la sarcopénie concernerait 31,6% des femmes et 17,4% des hommes de plus de 80 ans (230).

La sarcopénie implique une détérioration de la fonction musculaire responsable d'une aggravation du handicap et de la dépendance des individus touchés (231). Les coûts induits par cette atteinte sont estimés à plus de 18,5 milliards de dollars soit 1,5% du budget de santé américain (212).

6.3. L'évaluation clinique de la sarcopénie d'après l'EWGSOP2

D'après le consensus européen de l'EWGSOP2, le diagnostic de la sarcopénie doit être réalisé en présence de signes cliniques suggestifs tels que des difficultés à se lever d'une chaise, une perte importante de poids ou une diminution de la vitesse de marche.

La première démarche consiste alors à utiliser le questionnaire SARC-F. Il s'agit d'un auto-questionnaire en 5 items, dont les réponses sont basées sur les perceptions du sujet sur ses propres limites physiques (232). Néanmoins, ce questionnaire ne permet pas d'identifier suffisamment les individus à risque (Sen = 13.9% et Spé=70-95%) (233). C'est pourquoi les recommandations internationales complètent le diagnostic de la sarcopénie avec une mesure de la force et de la masse musculaire.

Lorsque le score au SARC-F est supérieur à 4, les individus sont considérés comme étant à risque de sarcopénie. D'après l'EWGSOP2 en situation clinique, il est ensuite nécessaire de quantifier la force musculaire. De nombreuses méthodes existent comme l'isocinétisme ou la poussée sur presse. Mais dans un contexte clinique d'après l'EWGSOP2, la mesure de force au poignet doit se faire à l'aide d'un dynamomètre. Le seuil diagnostique pour un déficit de force musculaire au poignet est établi à 27 Kg pour les hommes et 16 Kg pour les femmes. La mesure de la force musculaire des jambes se fait par approximation à l'aide du test de levé de chaise qui consiste à la réalisation de 5 « levés de chaise » consécutifs chronométrés (212). Pour la réalisation du test de levé de chaise, un temps supérieur à 15 secondes indique une force musculaire des membres inférieurs insuffisante et synonyme d'un déficit de force musculaire (212). Il est alors nécessaire de confirmer le diagnostic de la sarcopénie à partir d'une mesure de la quantité musculaire puis d'évaluer sa gravité.

A partir de la mesure par DXA, une valeur de la RALM inférieure à 7Kg/m² pour les hommes et de 5.5Kg/m² pour les femmes définit une diminution anormale de la masse musculaire confirmant le diagnostic de la sarcopénie (212). Le degré d'atteinte est ensuite déterminé par l'évaluation des performances physiques via le test SPPB (Angl., « Short Physical Performance Battery test »). Développé par Guralnik, ce test clinique cumule la mesure de la vitesse de marche, de l'équilibre statique du sujet, du levé de chaise et du time-up and go test. Un nombre

de points est alors attribué selon les résultats obtenus à chacune des sous-parties puis sommées pour obtenir un score global compris entre 0 et 12. Un score inférieur à 8 détermine la présence d'une sarcopénie sévère (212). Validé dans de nombreuses langues comme l'anglais, le français et l'espagnol, le temps total de réalisation est rapide puisque compris entre 5-10min (235). Une méta-analyse réalisée par *Pavasini & coll* a permis de déterminer 4 strates de risque croissant selon la valeur du score réalisé: (0-3, 4-6, 7-9, 10-12) (236). Utilisé dans une population de personnes âgées, il présente une bonne sensibilité ($S_n = 92\%$) et spécificité ($S_p = 54\%$) pour la discrimination des personnes fragiles et à risque de fragilité (237).

6.4. La physiopathologie de la sarcopénie

La sarcopénie est dite « primaire » lorsqu'elle est attribuable directement au vieillissement. On parle de la sarcopénie « secondaire » lorsqu'elle est consécutive à une maladie sous-jacente. La « cachexie » est un syndrome secondaire à une maladie caractérisé par une perte de poids accélérée associée aux autres manifestations cliniques tels que dynapénie, masse maigre abaissée, fatigue, anorexie, hypoalbuminémie, anémie et/ou syndrome inflammatoire. Il est donc à signaler que la limite entre la sarcopénie secondaire et la cachexie peut être peu précise et les deux peuvent coexister chez le même patient.

Les principaux facteurs de risque de la perte et de la masse et de la force musculaire dans la sarcopénie sont :

1. Âge
2. Mode de vie
3. Nutrition
4. Comorbidités

La détermination des facteurs permet de constituer différentes catégories de sarcopénie. Une sarcopénie qui dure moins de 6 mois est dite épisodique et survient généralement après une maladie ou une blessure. Inversement une sarcopénie qui dure plus de 6 mois est dite chronique et survient généralement à la suite d'un processus dégénératif chronique (212).

6.4.1. L'âge

La diminution de la masse et de la force musculaire liée à l'âge fait intervenir deux phénomènes : (1) la modification des propriétés musculaires, (2) l'altération du système neurologique (212).

Le recrutement du muscle pour réaliser un effort musculaire maximal repose sur les propriétés musculaires. Celles-ci dépendent de la surface de coupe du muscle évaluée par QCT, du couplage excitation-contraction et de la composition musculaire (238). La cohorte ABC a permis de démontrer que les hommes de plus de 70 ans perdaient en moyenne 1%/an de surface de coupe au quadriceps et les femmes 0,65%/an (215). La diminution de la surface de coupe musculaire liée à l'âge est causée par une diminution de la taille et du nombre de fibres musculaires (239,240). L'atrophie musculaire est alors responsable d'une diminution des capacités contractiles du muscle. Suggéré par *Frontera & coll*, la perte de la surface musculaire expliquerait 90% de la variance de la force musculaire (240).

Le vieillissement musculaire est également accompagné d'une altération de la composition musculaire (241). Celle-ci intervient à la suite de la concomitance de l'accumulation de tissu graisseux et d'eau ainsi que d'une fibrose musculaire (241). L'infiltration graisseuse s'accompagne alors d'une cascade de réactions métaboliques à l'origine d'une fibrose musculaire et d'une diminution de la part contractile du muscle (215,241,242). Confirmé transversalement et prospectivement, la quantité de masse graisseuse infiltrée dans le muscle est positivement associée à une diminution de la force, de la performance physique et une augmentation du risque de mortalité (243,244). Le vieillissement s'accompagne d'une augmentation progressive de l'inflammation. Les marqueurs tels que l'interleukine-6 et le facteur nécrotique tumoral alpha (TNF- α) présentait des concentrations 2.4 fois plus élevées chez les personnes âgées comparativement aux personnes jeunes (245). L'augmentation de l'inflammation contribue à accélérer la détérioration de la composition musculaire et à une perte de force musculaire plus importante (246).

Les changements hormonaux liés à l'âge impliquent une baisse de la production des hormones anaboliques comme les androgènes, l'insulin-like growth factor (IGF-I), l'insuline ou encore la vitamine D. Lors du vieillissement, le muscle développe progressivement une insulino-résistance à l'origine d'une augmentation de la dégradation musculaire et d'une diminution de la capacité de synthèse protéique (238). De manière similaire, la sécrétion de l'IGF-1, produit et régulé dans le foie sous la dépendance de la testostérone, diminue. Le muscle perd alors ses

capacités de réparation et de croissance. Les études sur les myopathies de patients atteints d'ostéomalacie consécutive à une déficience en vitamine D ont permis de déterminer son rôle dans le développement et la régulation de la fonction musculaire (247). L'observation d'individus déficients en vitamine D ayant une atrophie musculaire des fibres de type 2 et l'impact d'une supplémentation sur la composition musculaire ont permis de démontrer son rôle dans le maintien de la composition musculaire au cours du vieillissement (247). L'ensemble de ces changements hormonaux sont responsables d'une modification de la composition corporelle en faveur d'une accumulation de la graisse (248). Il a été démontré que les hommes présentant les taux plus élevés de testostérone avaient une perte de masse musculaire et des infiltrations graisseuses moindres comparativement aux autres. On retrouve des résultats similaires chez les patients ayant une supplémentation exogène en testostérone (249,250).

La capacité contractile maximale volontaire repose également sur le système neurologique. Le vieillissement des structures neurologiques est associé à une détérioration de l'activation neurologique centrale, des voies supra-spinales, spinales et neuro-musculaires, ce qui détériore en retour la capacité contractile maximale volontaire (238). Le cortex moteur primaire (M1) est une zone cérébrale constituée d'un réseau complexe d'interneurones glutaminergiques et de voies efférentes pyramidales se projetant dans la moelle épinière. Il participe à la planification, au contrôle et à l'exécution des mouvements volontaires du corps (238). Après 65 ans, la surface du cortex moteur primaire réduit en moyenne de 43%, tandis que la substance blanche perd son intégrité (251). A cela s'ajoute une altération neurochimique (systèmes dopaminergiques) et une diminution de l'excitabilité et de la plasticité du cortex moteur principal (238). L'atrophie et la diminution de la connectivité qui en résulte, sont alors responsables d'une détérioration des capacités motrices de l'individu. Au niveau de la moelle spinale, l'excitabilité globale diminue ce qui implique une diminution des réflexes synaptiques avec l'âge (252). Au niveau du muscle, le nombre d'unités neuromotrices décroît avec l'âge de l'individu ce qui se traduit par une pseudo-dénervation du muscle. En compensation, le nombre de fibres musculaires innervées par unité motrice augmente (208). Il en résulte alors une dénervation partielle à l'origine d'une diminution de la capacité de décharge neurologique par les motoneurones de 30 à 35% (253). L'ensemble de ces phénomènes neurologiques liés à l'âge participent à la diminution de la force contractile maximale volontaire de l'individu.

A ces phénomènes délétères responsables de la détérioration du muscle lié à l'âge s'ajoute le mode de vie. Les comportements sédentaires se définissent comme toute activité dont la

dépense énergétique ne dépasse pas 1 à 1,5 fois la dépense du métabolisme basal (254). On retrouve typiquement parmi ces activités la télévision, l'ordinateur ou les activités assises. Les comportements sédentaires augmentent avec l'âge (254). On estime qu'en moyenne un individu de plus de 60 passe 80% de son temps éveillé à la réalisation d'activités sédentaires (254,255). Dans les pays industrialisés, 40 à 60% de la population âgée ne respecte pas les recommandations suggérant la nécessité de réaliser au moins 150 min par semaine d'activité physique modérée et 2 séances d'activité physique visant à augmenter la force musculaire (256). Les études suggèrent que la vitesse de perte musculaire dépend également des périodes d'alitement prolongées consécutivement à une maladie (257). Il a ainsi été démontré que le temps passé à la réalisation d'activités sédentaires était négativement corrélé à la masse musculaire des individus âgés et positivement au risque de sarcopénie (258–260). De même, une étude longitudinale sur 22 ans a permis de démontrer que les individus sédentaires avaient un déclin plus rapide de la force musculaire que les autres (260). De même, une activité physique visant à prévenir le déclin de la force musculaire réduisait la perte de la force musculaire et de la performance physique liée à l'âge (260–262).

6.4.2. La malnutrition

Les aspects nutritionnels de l'individu âgé interviennent dans la diminution liée à l'âge de la masse et de la force musculaire (262). Parmi eux, on retrouve : (1) un déséquilibre entre les apports nutritionnels et la dépense énergétique, (2) le développement d'une résistance anabolique du muscle, (3) les comportements alimentaires délétères et (4) les apports nutritionnels en vitamine D (263).

Lorsqu'un individu vieillit, il réduit la part d'activité physique au profit d'activités sédentaires (254). La dépense énergétique totale diminue, ce qui expose ces personnes à une augmentation de la prise de poids et du risque d'obésité (263). La composition corporelle change alors progressivement avec une augmentation de la masse grasseuse et une diminution de la masse musculaire (264). La prise de poids et l'obésité impliquent une augmentation de l'infiltration grasseuse à l'origine d'une insulino-résistance (265). Il a été démontré prospectivement que les individus atteints d'une insulino-résistance dans le cadre du diabète de type II présentaient une accélération de la perte de masse musculaire comparativement aux individus non insulino-résistants (266). La prise de poids lors du vieillissement augmente, donc le risque d'une résistance du muscle à l'insuline, et donc une accélération de la détérioration musculaire (246,267). Au déséquilibre des apports énergétiques s'ajoute le développement d'une résistance

anabolique progressive du muscle. On constate alors une diminution de la capacité à produire de nouvelles fibres musculaires et une inhibition de la protéolyse par l'insuline comparativement aux individus jeunes (268,269). La nutrition joue également un impact indirect sur l'inflammation, la survenue de maladies délétères et la perte de la force et de la masse musculaire. Une alimentation saine comprenant une grande consommation de fruits et légumes apporte un nombre important de molécules antioxydantes (acide gras poly-insaturés, caroténoïde etc...) qui sont capables de réduire l'inflammation et l'acidose responsables de la détérioration musculaire (263).

6.4.3. Les maladies

De nombreuses études ont permis de démontrer le lien entre la perte de la force et de la masse musculaire et les conditions chroniques comme le diabète, les problèmes cardiaques et les calcifications aortiques (270,271). Les individus atteints d'AVC ou d'arthrose ont respectivement 5,16 et 7,24 fois plus de risque d'être atteint de sarcopénie (272). De même un individu atteint de bronchopneumopathie chronique obstructive ou d'insuffisance rénale avaient respectivement 1,84 et 3 à 5 fois plus de risque de développer une sarcopénie (273,274).

6.5. Les conséquences de la sarcopénie

La conséquence principale de la sarcopénie est le déclin de la performance physique et l'augmentation du risque de chute, tous les deux responsables d'une augmentation de l'incapacité et de la mortalité.

6.5.1. Le déclin de la performance physique et la dépendance

La détérioration de la masse et de la force musculaire affecte la performance physique. De ce fait l'EWGSOP2 intègre l'évaluation des performances physiques afin de déterminer la gravité de l'atteinte (230). Les individus atteints de sarcopénie ont une diminution de la vitesse de la marche, de la capacité à monter les escaliers, des stratégies d'équilibre, ou encore une capacité à se mouvoir dans l'espace (275–278).

Les individus concernés par une détérioration des performances physiques (dont celle due à la sarcopénie) perdent alors leur indépendance dans les activités de la vie quotidienne. A l'âge de 65 ans, 95% des personnes sont indépendantes dans leurs activités de la vie quotidienne, 55-63% sont capables de réaliser des tâches difficiles dans la maison, 85-90% sont capables de monter et descendre 2 étages sans aide et 70-74% sont capables de marcher un demi kilomètre (279). Mais, le risque d'incapacités augmente avec l'âge. En moyenne, 20 à 30% des personnes âgées de plus de 70 ans reportent avoir des incapacités dans les activités de la vie quotidienne (280). L'étude de *Wang & coll* réalisée sur 287 personnes âgées a permis de démontrer que le test 5tSTS (qui reflète surtout la force des quadriceps) est un bon prédicteur de l'altération des capacités motrices sur 2 ans (281). Confirmée par *Deshpande & coll* sur la cohorte InCHIANTI, les participants incapables de réaliser le test ou ayant un temps de réalisation supérieur 13.7 secondes avaient respectivement 5 fois et 4 fois plus de risque d'avoir une altération des capacités motrices sur 3 ans (282).

Rantanen & coll ont démontré chez les hommes âgés de 45-70 ans que la force de préhension permettait la prédiction de limitations fonctionnelles susceptibles de survenir 25 ans après la mesure (283). Ainsi, les personnes appartenant au tertile de force musculaire le plus faible (composante de la définition de la sarcopénie) avaient trois fois plus de risque de perdre la dépendance, 130% de risque d'avoir une vitesse de marche $<0.4\text{m/s}$ et 130% de risque en plus de perdre leurs indépendance 25 ans après la mesure.

Le temps nécessaire pour monter ou descendre 3 marches d'escaliers (corrélé avec la force des quadriceps) prédisait le déclin fonctionnel évalué par sa capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne comme se déplacer, manger et/ou se laver (284). Une vitesse de marche faible est un des critères diagnostiques de la sarcopénie sévère. Dans l'étude de *Studenski & coll*, un gain de $0,1\text{ m/s}$ de vitesse de marche était associé à une diminution du risque de dépendance de 32% et de 26% respectivement pour les hommes et les femmes ($\text{HR}=0,68$ et $\text{IC}\text{\`a}95\% = (0,57-0,81)$, $\text{HR}=0,74$ et $\text{IC}\text{\`a}95\% = (0,66-0,82)$) (285). Il a été démontré que les personnes ayant une vitesse de marche inférieure à 1m/s ont deux fois plus de risque d'avoir une incapacité sévère des membres inférieurs ($\text{RR}=2,20$, $\text{IC}\text{\`a}95\% = 1,76-2,74$).

Chez les sujets âgés (moyenne 77.1 ans), un mauvais score au SPPB (0-6, un des critères de la sarcopénie sévère) était associé à un risque 4.2 fois plus grand d'incapacité dans les activités de la vie quotidienne et un risque 4.9 fois plus grand d'atteinte de la motricité par rapport au groupe de référence (SSPB >10) (286). Les sujets aux performances moyennes (7-9) avaient un risque 1.6 fois plus grand d'incapacité dans les activités de la vie quotidienne et un risque 1.8 fois plus grand d'atteinte de la motricité par rapport au groupe de référence (286). Enfin, chez les sujets de 77 ans suivis prospectivement pendant 4 ans, un score au SPPB inférieur à 10 était associé à une augmentation du risque d'altération des capacités motrices et de l'indépendance dans les activités de la vie quotidienne comparativement à ceux ayant un score supérieur à 10 (219).

6.5.2. L'augmentation du risque de chute

L'évaluation de la performance physique est cruciale pour identifier les personnes à risque de chute afin d'intervenir de manière préventive (287). Pour cela, il faut identifier la perte des réserves physiologiques ou de résilience des individus à risque. On parle alors de « fragilité » (Angl. « frailty ») (217, 268). Un tiers de la population de plus de 65 ans chutent au moins une fois par an et 50% après 80 ans (287). Parmi les facteurs fonctionnels prédisposant aux chutes, l'altération des capacités cognitives augmente de 400% le risque de chute ($\text{OR} = 5.0$). De plus, le risque de chute est augmenté de 280% lors d'une détérioration des capacités motrices ($\text{OR} =$

3,8) et de 90% lors de troubles de l'équilibre (OR = 1,90) (289). Enfin, *Tinetti & coll* ont constaté que le nombre de chute par an augmente linéairement en fonction du cumul du nombre de facteurs de risques (289).

Le 5tSTS permet d'estimer le risque de chute. L'étude transversale réalisée par *Khazzani & coll* chez les femmes de plus de 55 ans, a démontré que le temps au 5tSTS (qui peut refléter une force des quadriceps abaissée) était positivement corrélé au nombre de chutes par an (290). Une étude réalisée par *Zhang & coll* a permis de démontrer que l'incapacité à réaliser le test était également associée à une augmentation du risque de chute chez les hommes et les femmes de plus de 60 ans (291). Enfin l'étude prospective de *Tiedemann & coll* a permis de démontrer qu'un sujet âgé de plus de 70 ans à 41% de risque de chuter si le temps au 5tSTS est supérieur à 12 secondes (287,292).

La mesure de la vitesse de marche permet d'évaluer la réponse motrice susceptible de prémunir le sujet de tomber lorsqu'il trébuche (293). Un individu présentant une vitesse de marche faible ne possède donc pas suffisamment de force musculaire et de coordination motrice à la marche pour pouvoir éviter une chute (294–296). Prospectivement, il a été démontré qu'une diminution de la vitesse de marche était prédictive d'un risque de chute dans une population de personnes âgées de plus de 60 ans (297).

La qualité de la marche est également un déterminant du risque de chute (298,299). Lors du vieillissement la cinématique de la marche se modifie au profit d'une augmentation de la largeur du pas et une réduction de sa longueur (300). On observe également un allongement du temps de déroulement du pas. La personne âgée cherche ainsi à augmenter sa stabilité en augmentant son polygone de sustentation et en s'assurant du bon placement du pied (301,302). L'altération du système musculo-squelettique semble en être la cause principale. Ainsi, la réduction des amplitudes de hanche contribuent à diminuer la longueur du pas (303). Confirmé prospectivement, il a été démontré que l'altération de la cinématique de la marche était associée à une augmentation du risque de chute chez la personne âgée (304).

La mesure de la force au poignet est corrélée avec la force des membres inférieures et permet d'évaluer le risque de chute d'un individu (305). Une diminution de la force de préhension était associée à une augmentation du nombre de chute chez les sujets âgés de plus de 65 ans (306). *Van & coll* ont démontré prospectivement qu'une diminution de la force de préhension était associée à une augmentation du risque de chute nécessitant une hospitalisation (307).

La sarcopénie implique donc une détérioration de la performance physique et une augmentation du risque de chute. Ainsi, identifier les individus dits « fragiles » passe par l'évaluation de la performance physique afin d'anticiper le risque de chute et ainsi de réduire le risque de fracture, de morbidité et de mortalité.

6.5.3. La mortalité

La survenue d'une chute augmente le risque de dépendance dans les activités de la vie quotidiennes et diminue la qualité de vie. Il est à noter que l'exploration de la cohorte EPESE a permis de démontrer l'importance des capacités motrices intégrées dans la vie quotidienne sur l'espérance de vie. Une personne de 75 ans sans limitations dans la vie quotidienne a une espérance de vie supérieure de 5 ans comparativement à ceux présentant des limitations (308). Ces détériorations peuvent donc contribuer à une augmentation de la mortalité (279,305).

➤ Le 5tSTS

Dans une cohorte d'hommes âgés de plus de 70 ans, le temps le plus élevé pour accomplir le test (troisième tertile) a été associé à une mortalité plus élevée ($HR_{adj} = 1,30$ IC à 95% [1,10 – 1,52]). Chaque seconde supplémentaire à ce test est associée à une augmentation du risque de mortalité de 8% ($HR = 1,08$, IC à 95% = 1,06–1,11) (309).

➤ La force musculaire évaluée au poignet par un dynamomètre à main

Rantanen & coll ont montré que la force musculaire au poignet entre 45-68 ans était hautement prédictive de la mortalité à 30 ans. Les individus appartenant au tertile de force musculaire le plus faible avaient une augmentation de 27 à 36% du risque de mortalité à 30 ans selon l'importance du BMI (211,283).

➤ La vitesse de marche

Dans l'étude de *Studenski & coll*, une perte de 0,1 m/s de vitesse de marche était associée à une augmentation de la mortalité de 64% ($RR=1,64$, 95% à CI=1,14–2,37) et 48% de risque de nécessiter des soins hospitalier en général ($RR=1.48$, 95% à CI=1.02–2.13) (310).

➤ Le SPPB

Une méta-analyse réalisée par *Pavasini & coll.* a démontré qu'une baisse de la performance physique évaluée par le score SSPB a été associée à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues (236).

7. Le résumé et les conclusions de la partie théorique

L'os est un tissu dynamique dont la composition et l'organisation architecturale évolue tout au long de la vie. La compréhension des mécanismes du remodelage osseux nécessite la prise en compte des nombreux facteurs tels que l'âge, le sexe, l'ethnie, le mode de vie, la nutrition, les hormones, l'état de santé et les traitements.

Le muscle est un tissu mou dont la perte et la détérioration en fonction de l'âge entraîne non seulement une diminution de la masse musculaire, mais aussi une diminution de la force et une détérioration des performances physiques (212,311,312). Les études sur la sarcopénie ont débuté plus récemment que les études sur l'ostéoporose. La diversité des méthodes de mesure de la masse et de la force musculaire ainsi que celle des tests de la fonction physique complexifient l'obtention d'une définition opérationnelle de la sarcopénie.

Le couplage entre la contrainte mécanique exercée par le muscle, la masse et la structure osseuse suggère que l'os interagit avec le muscle. Les études sur les dystrophies musculaires, les effets d'un alitement prolongé, les voyages dans l'espace et/ou les effets d'une activité physique asymétrique soutiennent cette hypothèse (3–5,44). Néanmoins, les différences entre l'évolution de la masse musculaire et la microarchitecture osseuse lors du vieillissement montrent que ces interactions restent complexes et insuffisamment explorées. De plus, les facteurs de risque susceptibles d'agir sur la perte musculaire (masse, force) et leurs interactions sont nombreux et nécessitent des approfondissements.

L'article N°1: "Bone Microarchitecture Decline and Risk of Fall and Fracture in Men with Poor Physical Performance – The STRAMBO Study"

(Détérioration de la microarchitecture osseuse et le risque de chute et de fracture chez l'homme âgé avec une mauvaise performance physique – étude STRAMBO)

Les fractures par fragilité constituent un problème majeur de santé publique en raison de la morbidité, de la mortalité et des coûts qu'elles entraînent (313–316). La perte osseuse liée à l'âge implique non seulement une diminution de la DMOs, mais aussi une détérioration de la microarchitecture osseuse qui sont ensemble responsables d'un accroissement du risque de fracture (92,117). De même, la perte de la masse et de la force musculaire (sarcopénie) est synonyme d'une atteinte de la fonction neuromusculaire associée à une augmentation du risque de chute (317,318). Or, d'après l'étude de *Zhang & coll*, dans 87% des cas, ces chutes sont responsables d'une fracture (280).

De nombreuses études ont démontré l'implication de la sarcopénie (et de ses composantes) dans le risque de fracture. *Khazzani & coll* ont montré que, parmi les femmes de plus de 55 ans, les moins performantes au 5tSTS avaient un risque de chute élevé (290). Dans la cohorte MrOS, une diminution de la performance aux membres inférieurs, évaluée par le 5tSTS, était associée à une augmentation du risque de fracture de la hanche. Les hommes appartenant au quartile le moins performant avaient un risque de fracture de la hanche à 5 ans huit fois plus élevé que les hommes les plus performants (HR = 8.15 ; ICà95%: 2.65, 25.03) (1,288). De plus, des études antérieures ont suggéré qu'une diminution de la vitesse de marche était un facteur de risque de fracture (319,320). Une vitesse de marche inférieure à 1m/s augmente le risque de chute de 39% et le risque de fracture de 65% (287,294).

La force de préhension est un indicateur du risque de fracture aussi (321). Une augmentation de 0,1Kg de la force de préhension réduit le risque d'avoir de l'ostéoporose de 6% chez les hommes et de 10% chez les femmes (322). L'évaluation combinée de la force musculaire au poignet et de la vitesse de marche démontre que les sujets appartenant aux tertiles les plus faibles de chaque indice simultanément avaient 369% (RR = 4.69; ICà95% : 1.72-12.81) de chances en plus d'avoir une fracture que les autres (294).

La présence de la sarcopénie et de l'ostéoporose augmente le risque de fracture conjointement et indépendamment l'une de l'autre. On parle alors du syndrome « d'ostéo-sarcopénie » (274,313,315,323). Dans l'étude de *Scott & coll*, 8% des hommes de plus de 70 ans étaient

atteints de ce syndrome (315). Dans la même étude, les individus atteints d'ostéosarcopénie, avaient un risque élevé de chute de 41% (OR = 1,41; ICà95%: 1,02-1,95) et de fracture de 87% (OR = 1,87; ICà95% : 1,07-3,26) comparativement aux hommes sains ou atteints de sarcopénie seule (315).

L'ostéoporose et la sarcopénie sont donc toutes les deux impliquées dans l'augmentation du risque de fracture. Cependant, il existe une tendance à penser que la sarcopénie augmente le risque de fracture, par le biais de l'augmentation du risque de chute et de la perte des réflexes protecteurs en cas de chute. A titre d'exemple, dans la cohorte MrOS, les hommes qui ont subi une fracture après une chute avaient une force de préhension plus faible que ceux qui ont chuté mais qui n'ont pas eus de fractures (2).

Néanmoins, certaines études montrent que les composantes de la sarcopénie sont associées à une DMOs abaissée. Dans l'étude de *Khazzani & coll.*, les femmes les moins performantes au 5tSTS avaient une DMOs abaissée au niveau des 4 sites usuels (290). Chez les personnes vivants à domicile, une masse et une force musculaires plus faibles étaient associées à une DMOs basse (319). Dans des études prospectives, les sujets ayant une force musculaire réduite présentaient une perte osseuse rapide et un risque élevé d'ostéoporose (324,325). Dans une étude prospective réalisée dans la cohorte SarcoPhAge composée des sujets de plus de 70 ans, une perte accélérée de masse musculaire, de force de préhension ou de performance physique étaient associées à un risque élevé de perte de DMOs (325).

L'interaction entre la sarcopénie et un statut osseux altéré peut être partiellement expliquée par la théorie du « mécanostat » (325–327). Des études expérimentales montrent que les ostéocytes orchestrent la régulation du remodelage osseux pour adapter la structure osseuse (morphologie et microarchitecture osseuses) à la charge mécanique (23,328).

Les résultats des études cliniques sur la microarchitecture osseuse sont en accord avec cette hypothèse. Les hommes âgés ayant une force de préhension abaissée présentaient une surface de section transversale et une surface corticale plus faibles au niveau du radius distal (329). Dans des études transversales chez des personnes âgées, une masse musculaire plus élevée était associée à une microarchitecture avantageuse (surtout les surfaces de coupe totale et corticale plus élevées, épaisseur corticale plus élevée) au niveau du col fémoral, du radius distal et du tibia distal (329–331). Dans un précédent travail publié en 2018, nous avons démontré de manière prospective que la masse et la force musculaire de l'avant-bras abaissées sont associées à une détérioration plus rapide de la microarchitecture osseuse évaluée par HR-pQCT au niveau

du radius distal (31) (**ANNEXE**). De plus, les hommes ayant une mauvaise performance physique des membres inférieurs avaient une épaisseur et une densité corticale abaissées au niveau du tibia distal (116).

Donc, une contrainte mécanique plus faible peut ne pas prévenir l'effet des autres facteurs induisant la perte osseuse liée à l'âge. En particulier, les différences entre le radius et le tibia peuvent être partiellement dues à l'impact du poids corporel. En outre, la résistance osseuse estimée par l'analyse par éléments finis (FEA) était plus faible chez les hommes présentant une fracture (332). Il est donc concevable que la détérioration rapide de la microarchitecture osseuse chez les hommes ayant une mauvaise performance des membres inférieurs est associée à une détérioration accélérée de la résistance mécanique.

Pour les raisons évoquées ci-dessus, nous avons décidé d'étudier les relations entre une mauvaise performance des membres inférieurs, l'évolution de la microarchitecture osseuse et la résistance mécanique estimée au niveau du tibia, le risque de chute et de fractures dans une cohorte d'hommes âgés suivis de manière prospective pendant 8 ans.

Notre hypothèse était la suivante : **une mauvaise performance physique peut contribuer à un risque de fracture plus élevé par le biais d'une détérioration accélérée de la résistance osseuse et d'un risque de chute plus important.**

Clinical Research Article

Bone Microarchitecture Decline and Risk of Fall and Fracture in Men With Poor Physical Performance – The STRAMBO Study

Philippe Paul Wagner,¹ Danielle E. Whittier,^{3,4} Dominique Foesser,¹ Steven K. Boyd,^{3,4} Roland Chapurlat,^{1,2} and Pawel Szulc^{1,2}

¹INSERM UMR1033, Université de Lyon, 69008, Lyon, France; ²Department of Rheumatology, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Edouard Herriot, 69437 Lyon, France; ³McCaig Institute for Bone and Joint Health, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta T2N 4Z6, Canada; and ⁴Department of Radiology, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta T2N 2T9, Canada

ORCID number: 0000-0003-4168-6697 (P. Szulc).

Abbreviations: 17β-E₂, 17β-estradiol; 25OHD, 25-hydroxycholecalciferol; μFE, microfinite element; aBMD, areal bone mineral density; AFTC, apparent free testosterone concentration; ALM, appendicular lean mass; bio-17β-E₂, bioavailable 17β-estradiol; BMD, bone mineral density; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; Ct.Ar, cortical area; Ct.Th^d, cortical thickness; Ct.BMD, cortical density of the volume of interest; CV, coefficient of variation; GFR, glomerular filtration rate; HR-pQCT, high-resolution peripheral quantitative computed tomography; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; IHD, ischemic heart disease; inn.Tb.BMD, central inner trabecular density; PTH, parathyroid hormone; RALM-LL, relative appendicular lean mass of the lower limbs; RIA, radioimmunoassay; s.e.Tb.BMD, outer subendocortical trabecular bone density; T2DM, type 2 diabetes mellitus; Tb.1/N.SD, inhomogeneity of trabecular network; Tb.Ar, trabecular area; Tb.N, trabecular number; Tb.Sh^d, trabecular separation; Tb.Th^d, trabecular thickness; Tb.BMD, trabecular density; Tt.BMD, total volumetric bone mineral density.

Received: 29 December 2020; Editorial Decision: 6 July 2021; First Published Online: 12 July 2021; Corrected and Typeset: 3 August 2021.

Abstract

Context: High fracture risk in individuals with low muscle strength is attributed to high risk of falls.

Objective: This work aims to study the association of muscle mass and physical performance with bone microarchitecture decline and risk of fall and nonvertebral fracture in men.

Methods: A prospective, 8-year follow-up of a cohort was conducted among the general population. A total of 821 volunteer men aged 60 and older participated. Hip areal bone mineral density (aBMD) and appendicular lean mass (ALM) were assessed at baseline by dual x-ray absorptiometry. Lower-limb relative ALM (RALM-LL) is ALM-LL/(leg length)². The physical performance score reflects the ability to perform chair stands and static and dynamic balance. Bone microarchitecture was assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) at baseline and after 4 and 8 years.

ISSN Print 0021-972X ISSN Online 1945-7197

Printed in USA

© The Author(s) 2021. Published by Oxford University Press on behalf of the Endocrine Society. All rights reserved.

For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com

<https://academic.oup.com/jcem> 1

Statistical analyses were adjusted for shared risk factors. Outcome measurements included the rate of change in the HR-pQCT indices, incident falls, and fractures.

Results: Cortical bone loss and estimated bone strength decline were faster in men with low vs normal RALM-LL (failure load: -0.74 ± 0.09 vs $-0.43 \pm 0.10\%/year$; $P < .005$). Differences were similar between men with poor and those with normal physical performance (failure load: -1.12 ± 0.09 vs $-0.40 \pm 0.05\%/year$; $P < .001$). Differences were similar between men having poor performance and low RALM-LL and men having normal RALM-LL and performance (failure load: -1.40 ± 0.17 vs $-0.47 \pm 0.03\%/year$; $P < .001$). Men with poor physical performance had a higher risk of fall (hazard ratio [HR] = 3.52; 95% CI, 1.57-7.90, $P < .05$) and fracture (HR = 2.68; 95% CI, 1.08-6.66, $P < .05$).

Conclusion: Rapid decline of bone microarchitecture and estimated strength in men with poor physical performance and low RALM-LL may contribute to higher fracture risk.

Key Words: bone microarchitecture, physical performance, fall, fracture, aging, sarcopenia

Fragility fractures are a major public health problem. Age-related bone loss and loss of muscle mass and strength increase the fracture risk jointly and independently of each other (1-4). Their association is characterized by a disproportionately high fracture risk, suggesting an interaction between them (2, 5, 6). The link between low muscle strength and poor bone status is supported by the concept of “mechanostat” (7-9). Experimental data suggest that osteocytes orchestrate the regulation of bone remodeling to adapt bone response to mechanical load (10, 11).

The results of clinical studies support this theory. In home-dwelling individuals, lower muscle mass and strength were associated with lower areal bone mineral density (aBMD) (12). In prospective studies, individuals with low muscle strength had a high risk of osteoporosis and rapid bone loss (9, 13). Studies on bone microarchitecture provided similar results. In the STRAMBO cohort, we have shown that older men with low grip strength had lower cross-sectional area and lower cortical area at the distal radius (14). In the same cohort, we have shown that, in older men, low grip strength at baseline was associated with a more rapid decline of cortical bone microarchitecture assessed prospectively at the distal radius (15).

Lower mechanical strain may not counteract pathways leading to bone loss. In particular, differences between the radius and tibia may be partly due to the impact of body weight. Previous studies suggested poor mobility (eg, slow gait speed) as a risk factor for fracture (6, 16). Poor mobility is associated with a high risk of fall (16). In the cross-sectional part of the STRAMBO study, we found poor bone microarchitecture in older men with impaired physical performance (17). A study of mobility may permit the assessment of muscle-bone interaction on load-bearing bones. In addition, microfinite element analysis, combining bone mass and microarchitecture, shows lower estimated

bone strength (eg, failure load) in men with fracture (18). Thus, poor physical performance could contribute to higher fracture risk via accelerated deterioration of bone strength and higher risk of falling. However, to the best of our knowledge, no study has explored the impact of poor physical performance of the lower limbs on the decline in bone microarchitecture and strength and on the risk of fall and fracture in the same cohort.

Some factors (hypogonadism, vitamin D deficit, diabetes) may have parallel but independent effects on bone and muscle, their interaction, and the risk of falls (19-24). Thus, the link between bone, muscle and risk of fall found in previous studies may be spurious and related to insufficient control for the confounding effect of these shared risk factors.

Thus, our aim was to assess the link of poor physical performance of the lower limbs with the deterioration of bone microarchitecture at the tibia, the risk of fall and that of non-vertebral fracture in a cohort of older men followed prospectively for 8 years, after accounting for possible confounders.

Materials and Methods

Cohort

The STRAMBO study is a prospective, single-center cohort study designed to explore fracture prediction by bone microarchitecture measures in men (25). The study was accepted by the local ethics committee and carried out according to the 1975 and 1983 Declaration of Helsinki. It was performed as a collaboration between INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) and a health insurance company MTRL (Mutuelle des Travailleurs de la Région Lyonnaise). The cohort was enrolled during 2006 to 2008 from the Greater Lyon MTRL lists. Invitations were sent to a random sample of men aged

20 and older. We included 1169 men who gave their informed consent, answered questionnaires, and had diagnostic exams. Among them, 821 men aged 60 and older at baseline were followed prospectively for 8 years.

Physical Performance

The score of physical performance was described previously (25, 26). A 5-time chair stand test was used to evaluate power on vertical movement and the hip surrounding muscle function. The inability to perform the test was diagnosed when a man was unable to complete 5 chair stands (score 0). Men were classified as able if they managed to get up 5 times regardless of the time required. They were separated according to the quartiles of time required to complete the 5 chair stands (scored 1 to 4 according to the quartiles). Static balance was evaluated by 10 seconds standing with feet in the side-by-side position. Every interruption during this time (grasp, inability to maintain the position) ended the test. The time was recorded when it was less than 10 seconds. For standing balance, the test was scored as follows: unable to stand in the positions (score 0), less than 10 seconds with eyes open (score 1), 10 seconds with eyes open and less than 5 seconds with eyes closed (score 2), 10 seconds with eyes open and 5 to 9 seconds with eyes closed (score 3), and 10 seconds in each position (score 4). The dynamic balance was evaluated with a forward and backward 10-step tandem walk on a drawn line on the floor. The examiner recorded the time, number of steps, and number of errors. The men who did not perform a 10-step tandem walk forward or backward were scored unable (score 0). For men who accomplished 10 steps, time was scored 1 to 4 according to the quartiles (4 for the shortest). The composite physical performance score was obtained by summing up the 4 scores (0-16).

Dual X-Ray Absorptiometry and Anthropometric Measurements

Body composition and hip areal BMD (aBMD) were assessed at baseline by dual x-ray absorptiometry (Hologic Discovery A, Hologic). Long-term coefficient of variation (CV) of aBMD of the commercial spine phantom was 0.35%. Body composition was assessed by the 12.4.3 software. Standing and sitting heights were measured using a standard stadiometer. Upper segment length is the difference between the sitting height and height of the chair. The difference between the standing height and the upper segment length is the lower segment length. CVs of the standing and sitting heights were 0.5% and 1.3% (27). Relative appendicular lean mass of the lower limbs (RALM-LL) was

calculated as the sum of lean mass of both legs divided by lower segment length squared. RALM-LL is supposed to reflect muscle mass of lower limbs better than RALM because it is not biased by lean mass of the upper limbs or by variability of the upper segment length.

High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography

Bone microarchitecture was assessed at the right distal tibia by the XtremeCT device (Scanco Medical) at baseline and after 4 and 8 years. An anteroposterior scout view was used to set a reference line at the end plate of the distal tibia. The volume of interest composed of 110 slices was acquired starting at a fixed offset of 22.5 mm from the reference line with an isotropic voxel size of 82 μm (17). Standard analysis was used to separate the trabecular and cortical compartments. Derived parameters (as opposed to measured) are denoted with a superscript "d" (28). Trabecular (Tb.Ar) and cortical area (Ct.Ar) are cross-sectional areas of each compartment. Cortical thickness (Ct.Th^d) is the mean cortical volume divided by the outer bone surface. Average volumetric bone mineral density (BMD) in each compartment of volume of interest were calculated as cortical (Ct.BMD) and trabecular density (Tb.BMD). In the trabecular bone, outer, subendocortical Tb.BMD (s.e.Tb.BMD) and central, inner (inn.Tb.BMD) were calculated. Trabecular thickness (Tb.Th^d) and separation (Tb.Sp^d) were derived from bone volume/tissue volume and trabecular number (Tb.N) (28). The heterogeneity of the trabecular network was quantified from the intraindividual distribution of Tb.N (Tb.1/N, SD, μm). Quality control was performed by daily scan phantom measurements. The short-term and long-term CV for the phantom densities were 0.05% to 0.9% and 0.5% to 1.7%, respectively. The in vivo reproducibility of the bone microarchitectural variables was 0.7% to 4.5% (29). Overlap between baseline follow-up scans was determined based on slice-matching, and movement artifacts were graded from a scale from 1 (no motion) to 5 (severe motion) (30). All scans with a motion score of 4 or greater and/or overlap of 85% or less were excluded.

Finite Element Analysis

Microfinite element (μFE) analysis was performed using the unregistered segmented HR-pQCT images to determine reaction force and estimated failure load. Linear μFE models were generated by using the voxel-by-voxel approach. Poisson ratio of 0.3 and a homogeneous Young modulus of 6829 GPa were assigned as bone tissue properties (31, 32). The model boundary conditions were an

axial compression test with 1% compressive strain, and resultant reaction force of the bone was measured. Failure load was estimated from the models using a yield criterion of 2% critical volume and 0.7% critical strain (33). μ FE models were solved using a conjugate gradient approach with a convergence criterion of 1×10^{-6} (FAIM v8.0, Numerics88 Solutions Ltd) on the University of Calgary's high-performance computing cluster.

Incidence of Falls and Nonvertebral Fragility Fractures

Participants were interviewed annually for 8 years with an interviewer-assisted questionnaire to assess falls, injurious falls (ie, necessitating hospitalization) and nonvertebral fragility fractures. We retained self-reported low-trauma fractures (a fall from a standing position or less) confirmed by a health professional (x-ray, medical, or surgical report). Fractures of the skull, face, hand, fingers, and toes as well as those related to high trauma were not retained.

Epidemiologic Questionnaire

At baseline, men replied to an interviewer-administered questionnaire covering self-reported lifestyle factors and health status. Smoking was assessed as current smoker vs nonsmoker. Alcohol intake was calculated as the average amount of alcohol consumed weekly. Calcium intake was assessed by a food-frequency questionnaire adapted to French alimentary habits (34). Current leisure physical activity was calculated as the amount of time spent walking, gardening, and participating in leisure sport activity including seasonal activities. Occupational physical activity was self-reported and classified as weak, average, high, or very high. Intrinsic falls during the year preceding the recruitment and prior fractures were self-reported. Comorbidities (ischemic heart disease [IHD], hypertension, diabetes mellitus, prior stroke, Parkinson disease, cancer, chronic obstructive pulmonary disease [COPD], type 2 diabetes mellitus [T2DM], rheumatoid arthritis, and digestive diseases) were self-reported, classified as present or absent, and not further ascertained.

Hormonal Assessment

Testosterone was measured by radioimmunoassay (RIA) with diethyl ether extraction. Limit of detection was 0.06 nM. Interassay CV was 8% (22). 17β -estradiol (17β -E₂) was measured by ultrasensitive RIA (CISBio-International) (22). Intra-assay and interassay CV of 17β -E₂ were 5.7% and 18%, respectively. The detection limit was 5 pM. Sex hormone-binding globulin was measured by

RIA (CISBio-International) (22). Intra-assay and interassay CV were 4% and 5%, respectively. Apparent free testosterone concentration (AFTC) and bioavailable 17β -E₂ (bio- 17β -E₂) were calculated as described previously (22, 35). 25-hydroxycholecalciferol (25OHD) was assessed by RIA (DiaSorin) after acetonitrile extraction (23). The detection limit was 3 ng/mL. Intra-assay and interassay CV were 5% to 7% and 9% to 11%, respectively. Serum parathyroid hormone (PTH) was measured by human-specific, 2-site immunochemiluminescence assay. The detection limit was 3 pg/mL (23). Intra-assay and interassay CV were less than 5%. High-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) was measured by immunoturbidimetric latex assay (Roche Diagnostics). The detection limit was 0.15 mg/L. Intra-assay and interassay CV were 8%. Serum creatinine was measured using a modified kinetic Jaffé method (36). Glomerular filtration rate (GFR) was estimated with the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation (36).

Statistical Analysis

The analyses were performed using the R version 3.3.3 software (2017, R Foundation for Statistical Computing). Simple correlations were assessed using the Pearson correlation coefficient. Comparisons according to the quartile of RALM-LL or of the physical performance score were performed by analysis of covariance with and without adjusting for age. Chi-square test or Fisher exact test was used for categorical variables. Linear mixed-effect models were used to explore the evolution of bone parameters according to age decade. Multivariable-adjusted linear mixed-effect models were used to explore the evolution of bone indices according to the classes of RALM-LL and physical performance score. To construct the model, a bivariate analysis was performed to explore the association between independent variables and each bone parameter with a simple linear regression and an α risk of 10%. Model assumptions were checked by histograms and quantile-to-quantile plots of residuals. Variables were selected based on biological plausibility, previous published data, and bivariable analyses with bone microarchitectural measures. The selected variables were integrated into a multivariate model to adjust partial correlation coefficients of the comparison groups. The quality of the statistical model for a given set of variables was assessed with the Akaike information criterion and the coefficient of determination (R^2). For strongly correlated variables (AFTC and bio- 17β -E₂, PTH, and 25OHD), 2 models were checked and the variable with a stronger effect was retained. The final mixed models were adjusted for age, body mass index, calcium intake, leisure and occupational physical activity, length

of leg, bio-17 β -E₂ or AFTC, 25OHD or PTH, GFR, IHD, cancer, COPD, T2DM, and Parkinson disease. The conditions for the validity of fixed-effect models have been verified graphically. Random-effect models were added to characterize individual trajectories to allow individual specific prediction. Then, log-transformed variables were analyzed to obtain results as percentages.

Adjusted Cox proportional hazard analyses were performed to assess hazard ratios and 95% CI for incident multiple falls, incident injurious falls, and incident nonvertebral fractures according to the defined risk groups of physical performance. The quality of statistical models for a given set of variables was checked with Schönfeld residuals. The final Cox model for falls was adjusted for age, prior falls, RALM-LL, systolic blood pressure, hsCRP, and AFTC. The final Cox model for fractures was adjusted for age, weight, hip aBMD, prior fractures and falls, RALM-LL, IHD, and 25OHD. Other potential confounders such as lifestyle factors, comorbidities, and hormones were checked; however, they were not significant and not retained in the final model.

Results

Among 821 men, 795 (97%), 620 (78%), and 456 (54%) had good-quality scans at baseline and 4 and 8 years, respectively. The causes of attrition were death (61 and 168 after 4 and 8 years), poor health (32 and 126 after 4 and 8 years), relocation (3 and 7 after 4 and 8 years), and poor quality of scans (53 and 42 after 4 and 8 years). The 343 men who did not have complete follow-up were older than those who did (age 79 vs 74 years, $P < .001$). After adjustment for age, they were heavier, had lower grip strength, less leisure physical activity, and lower testosterone and 25OHD levels ($P < .001$ for all).

Aging-related Deterioration of Bone Microarchitecture

Total BMD (Tt.BMD) decreased significantly in all the age groups, that is, the means differed significantly from 0 (Table 1). In all the age groups, Ct.Ar, Ct.Th^d, and Ct.BMD decreased, whereas Tb.Ar and s.e.Tb.BMD increased. Tb.BMD and inn.Tb.BMD increased in the first 2 younger age groups, but not in the oldest one. Tb.N increased, whereas Tb.1/N.SD and Tb.Sp^d decreased in the 2 younger groups. Failure load and reaction forces decreased in all the groups. Aging-related decrease in Tt.BMD, cortical measures, Tb.BMD, reaction force and failure load, as well as endocortical expansion (Tb.Ar) accelerated across all age groups. Similar results were found when the changes were expressed as percentages.

Lower-Limb-Relative Appendicular Lean Muscle Mass

Men in the 2 lower RALM-LL quartiles were older than the 2 higher quartiles ($P < .001$) (37). After adjustment for age, men in the lowest quartile had lower weight and higher GFR and testosterone level. Ct.Th^d, Ct.Ar, and Ct.BMD decreased significantly in all the quartiles; however, the loss was 23% to 28% (0.23-0.30 SD) more rapid in the first quartile than in the 3 upper quartiles jointly ($P < .001$) (Table 2). Tb.Ar and s.e.Tb.vBMD increased significantly in all the quartiles, the increase being 31% (0.25 SD, $P < .005$) and 26% (0.18 SD, $P < .05$) more rapid in the first quartile vs the 3 upper quartiles combined. No consistent patterns were found for the other trabecular indices. Failure load and reaction force decreased in all the quartiles. Their rates of decrement increased across the RALM-LL quartiles and were more rapid by 30% (0.24 SD) and 45% (0.21 SD), respectively, in the first vs the fourth quartile. Results were similar in the analysis using the percentage values of changes.

Score of Physical Performance

Men in the lowest quartile of the physical performance score were older (Table 3). After adjustment for age, they were heavier and had lower leisure physical activity and lower AFTC and 25OHD levels. They had higher concentrations of PTH and hsCRP. Prevalence of COPD, Parkinson disease, stroke, and IHD were higher in the lowest compared with the highest quartile.

Tt.BMD decreased significantly in all the quartiles, and the decrease was 2.5-fold more rapid in the first quartile compared with the 3 upper ones combined (0.68 SD, $P < .001$) (Table 4). Ct.Th^d, Ct.Ar, and Ct.BMD decreased significantly in all the quartiles and the decrease was 63% to 100% (0.54-0.62 SD) more rapid in the first quartile compared with the 3 upper ones combined ($P < .001$). Tb.Ar increased in all the quartiles and the expansion was 2.2-fold more rapid in the first quartile than in the 3 upper ones combined (0.66 SD, $P < .001$). Tb.BMD was stable in the first quartile and increased in the 3 other ones. Inn.Tb.BMD decreased significantly in the first quartile and was stable in the other ones ($P < .001$). S.e.Tb.BMD increased significantly in all the quartiles. Tb.N increased in all the quartiles, and the rate of increase was 11% higher in the first compared with the fourth quartile (0.06 SD, $P < .05$). Tb.Th^d and Tb.Sp^d decreased in the first quartile and were stable in other ones. Failure load and reaction forces decreased in all the quartiles. The rate of decrease in reaction force and failure load were 2-fold more rapid in the lowest quartile compared with the 3 upper ones jointly

Table 1. Prospectively assessed aging-related deterioration of bone microarchitecture at the distal tibia according to age group

Age range	60-70 y (n = 336) Ref.	70-80 y (n = 359)	> 80 y (n = 128)	P for trend
Change of bone microarchitecture as absolute values				
Tt.BMD, mg HA/cm ³ /y	-0.55 ± 0.07	-1.15 ± 0.19 ^d	-2.86 ± 0.30 ^d	< .001
Ct.Th ^d , μm/y	-0.63 ± 0.06	-1.21 ± 0.15 ^d	-2.75 ± 0.24 ^d	< .001
Ct.Ar, mm ² /y	-0.66 ± 0.07	-1.41 ± 0.17 ^d	-3.12 ± 0.27 ^d	< .001
Ct.BMD, mg HA/cm ³ /y	-3.04 ± 0.17	-4.40 ± 0.44 ^d	-7.89 ± 0.70 ^d	< .001
Tb.Ar, mm ² /y	0.40 ± 0.05	1.00 ± 0.14 ^d	2.34 ± 0.22 ^d	< .001
Tb.BMD, mg HA/cm ³ /y	0.35 ± 0.04	0.30 ± 0.10	0.00 ± 0.16 ^c	< .05
inn.Tb.BMD, mg HA/cm ³ /y	0.31 ± 0.04	0.17 ± 0.11 ^a	-0.24 ± 0.13 ^d	< .001
s.e.Tb.BMD, mg HA/cm ³ /y	0.41 ± 0.04	0.49 ± 0.11	0.35 ± 0.18	.70
Tb.N, 1/mm/year, 10 ³	3.81 ± 1.15	8.39 ± 2.93	-0.50 ± 4.62	.50
Tb.Th ^d , μm/y	0.02 ± 0.53	-0.20 ± 0.14 ^b	0.13 ± 0.21	.20
Tb.Sp ^d , μm/y	-1.21 ± 0.33	-2.30 ± 0.84 ^a	0.64 ± 1.33	.98
Tb.1/N.SD, μm/y	-0.40 ± 0.21	-0.73 ± 0.53	0.54 ± 0.84	.70
Reaction force, No.	-41.5 ± 5.4	-99.2 ± 8.2 ^d	-176.7 ± 16.3 ^d	< .001
Failure load, No.	-21.8 ± 2.4	-49.1 ± 3.7 ^d	-83.4 ± 7.3 ^d	< .001
Change of bone microarchitecture as percentage				
Tt.BMD, %/y	-0.19 ± 0.03	-0.46 ± 0.07 ^d	-1.16 ± 0.12 ^d	< .001
Ct.Th ^d , %/y	-0.59 ± 0.08	-1.40 ± 0.20 ^d	-3.29 ± 0.32 ^d	< .001
Ct.Ar, %/y	-0.55 ± 0.08	-1.41 ± 0.20 ^d	-3.34 ± 0.31 ^d	< .001
Ct.BMD, %/y	-0.37 ± 0.02	-0.58 ± 0.06 ^d	-1.05 ± 0.10 ^d	< .001
Tb.Ar, %/y	0.06 ± 0.01	0.14 ± 0.02 ^d	0.35 ± 0.03 ^d	< .001
Tb.BMD, %/y	0.20 ± 0.02	0.17 ± 0.06	-0.05 ± 0.10 ^d	< .005
inn.Tb.BMD, %/y	0.22 ± 0.04	0.06 ± 0.11 ^a	-0.36 ± 0.18 ^d	< .001
s.e.Tb.BMD, %/y	0.18 ± 0.02	0.21 ± 0.05	0.12 ± 0.07	.94
Tb.N, %/y	0.21 ± 0.06	0.45 ± 0.16 ^a	-0.08 ± 0.26	.64
Tb.Th ^d , %/y	0.01 ± 0.07	-0.26 ± 0.17 ^a	0.11 ± 0.26	.17
Tb.Sp ^d , %/y	-0.24 ± 0.06	-0.48 ± 0.16 ^a	0.07 ± 0.26	.74
Tb.1/N.SD, %/y	-0.20 ± 0.07	-0.40 ± 0.19	0.22 ± 0.30	.84
Reaction force, %/y	-0.30 ± 0.03	-0.79 ± 0.07 ^d	-1.96 ± 0.13 ^d	< .001
Failure load, %/y	-0.31 ± 0.03	-0.77 ± 0.06 ^d	-1.93 ± 0.12 ^d	< .001

Bold indicates a decrease significantly different from zero. Italic indicates an increase significantly different from zero. Derived parameters (as opposed to measured) are denoted with a superscript "d."

Abbreviations: BMD, bone mineral density; Ct.Ar, cortical area; Ct.BMD, cortical vBMD; Ct.Th^d, cortical thickness; inn.Tb.BMD, inner, central Tb.BMD; mg HA, mg hydroxyapatite; RALM-LL, relative appendicular lean mass of the lower limbs; Ref., reference; s.e.Tb.vBMD, subendocortical Tb.BMD; Tb.N, trabecular number; Tb.1/N.SD, inhomogeneity of trabecular network; Tb.BMD, trabecular vBMD; Tb.Sp^d, trabecular separation; Tb.Th^d, trabecular thickness; Tt.BMD, total volumetric bone mineral density (vBMD).

^aP less than .05,

^bP less than .01,

^cP less than .005, and

^dP less than .001 for comparisons vs reference group.

(0.61 SD and 0.63 SD, respectively, $P < .001$). Results were similar in the analysis using the percentage values of changes in the HR-pQCT indices.

Lower-Limb-Relative Appendicular Lean Muscle Mass, Physical Performance, and Bone Microarchitecture

Four groups were created according to the lowest quartiles of the physical performance score and RALM-LL (Table 5). Men having both RALM-LL and the physical performance score in the 3 upper respective quartiles

were the reference group. Tt.BMD, cortical indices, reaction force, and failure load decreased significantly in all the groups, and more rapidly in the groups with low physical performance compared with the reference group. Tt.BMD decreased more rapidly in both groups with low performance with differences of 0.90 SD and 0.56 SD compared with the reference group ($P < .001$). Failure load decreased more rapidly in both groups with low physical performance with differences of 0.92 SD and 0.44 SD compared with the reference group ($P < .001$). Tb.Ar increased significantly in all the groups. It increased more rapidly in both groups with low performance with

Table 2. Bone microarchitecture according to the quartiles of relative appendicular lean mass of the lower limbs

RALM-LL	Q1 < 5.27 kg/ m ² (n = 206)	Q2 (5.27-5.63 kg/ m ²) (n = 205)	Q3 (5.63-6.07 kg/ m ²) (n = 205)	Q4 (Ref.) ≥ 6.07 kg/ m ² (n = 206)
Change in bone microarchitectural variables as absolute values				
Tt.BMD, mg HA/cm ³ /y	-1.18 ± 1.80 ^a	-0.97 ± 0.29	-0.88 ± 0.28	-0.76 ± 0.28
Ct.Th ^d , μm/y	-12.59 ± 1.00 ^d	-9.58 ± 2.41	-9.38 ± 2.37	-8.39 ± 2.36
Ct.Ar, mm ² /y	-1.40 ± 0.11 ^c	-1.05 ± 0.27	-1.03 ± 0.26	-0.97 ± 0.26
Ct.BMD, mg HA/cm ³ /y	-4.73 ± 0.28 ^d	-3.94 ± 0.67	-3.71 ± 0.66	-3.28 ± 0.66
Tb.Ar, mm ² /y	0.98 ± 0.21 ^c	0.68 ± 0.20	0.73 ± 0.20	0.63 ± 0.08
Tb.BMD, mg HA/cm ³ /y	0.37 ± 0.06	0.28 ± 0.15	0.31 ± 0.15	0.27 ± 0.15
inn.Tb.BMD, mg HA/cm ³ /y	0.25 ± 0.07	0.14 ± 0.17	0.25 ± 0.16	0.21 ± 0.16
s.e.Tb.BMD, mg HA/cm ³ /y	0.55 ± 0.07 ^a	0.46 ± 0.16	0.42 ± 0.16	0.36 ± 0.16
Tb.N, 1/mm/y*10 ³)	4.85 ± 4.22	4.66 ± 4.33	4.39 ± 4.25	7.09 ± 4.24
Tb.Th ^d , μm/y	0.12 ± 0.19	-0.01 ± 0.08	-0.03 ± 0.20	-0.04 ± 0.20
Tb.Sp ^d , μm/y	-1.81 ± 0.52	-1.62 ± 0.72	-1.40 ± 0.70	-1.14 ± 0.50
Tb.1/N.SD, μm/y	-0.81 ± 0.41	-0.49 ± 0.44	-0.40 ± 0.43	-0.11 ± 0.29
Reaction force, No.	-88.0 ± 11.6 ^a	-72.7 ± 11.6	-72.1 ± 11.2	-62.0 ± 7.8
Failure load, No.	-44.5 ± 5.2 ^b	-37.1 ± 5.2	-36.8 ± 5.0	-30.8 ± 3.1
Change in bone microarchitectural variables as percentage				
Tt.BMD, %/y	-0.45 ± 0.05 ^d	-0.36 ± 0.11	-0.36 ± 0.11	-0.27 ± 0.11
Ct.Th ^d , %/y	-1.45 ± 0.30 ^c	-0.96 ± 0.31	-1.06 ± 0.30	-0.87 ± 0.31
Ct.Ar, %/year	-1.45 ± 0.13 ^d	-0.95 ± 0.31	-1.02 ± 0.30	-0.85 ± 0.30
Ct.BMD, %/y	-0.62 ± 0.03 ^d	-0.49 ± 0.10	-0.48 ± 0.10	-0.41 ± 0.10
Tb.Ar, %/y	0.15 ± 0.03 ^a	0.10 ± 0.03	0.10 ± 0.03	0.09 ± 0.03
Tb.BMD, %/y	0.22 ± 0.04	0.17 ± 0.09	0.16 ± 0.09	0.15 ± 0.09
inn.Tb.BMD, %/y	0.18 ± 0.07	0.18 ± 0.07	0.10 ± 0.17	0.15 ± 0.17
s.e.Tb.BMD, %/y	0.23 ± 0.03 ^a	0.20 ± 0.07	0.17 ± 0.07	0.15 ± 0.07
Tb.N, %/y	0.27 ± 0.10	0.26 ± 0.24	0.23 ± 0.24	0.37 ± 0.24
Tb.Th ^d , %/y	-0.00 ± 0.10	-0.07 ± 0.24	-0.04 ± 0.24	-0.19 ± 0.24
Tb.Sp ^d , %/y	-0.31 ± 0.10	-0.29 ± 0.24	-0.26 ± 0.24	-0.40 ± 0.24
Tb.1/N.SD, %/y	-0.18 ± 0.11	-0.16 ± 0.27	-0.16 ± 0.27	-0.20 ± 0.27
Reaction force, %/y	-0.74 ± 0.09 ^b	-0.56 ± 0.12	-0.54 ± 0.10	-0.44 ± 0.10
Failure load, %/y	-0.74 ± 0.09 ^c	-0.57 ± 0.08	-0.55 ± 0.11	-0.43 ± 0.10

Bold indicates a decrease significantly different from zero. Italic indicates an increase significantly different from zero. Results presented as adjusted means ± SEM. Derived parameters (as opposed to measured) are denoted with a superscript "d." Models adjusted for age, body mass index, calcium intake, leisure and occupational physical activity, length of leg, apparent free testosterone or bioavailable 17β-estradiol, 25-hydroxycholecalciferol or parathyroid hormone, log-transformed high-sensitivity C-reactive protein, glomerular filtration rate, cancer, diabetes, prior stroke, ischemic heart disease, COPD, and Parkinson disease.

Abbreviations: BMD, bone mineral density; Ct.Ar, cortical area; Ct.BMD, cortical vBMD; Ct.Th^d, cortical thickness; inn.Tb.BMD, inner, central Tb.BMD; mg HA, mg hydroxyapatite; Q, quartile; RALM-LL, relative appendicular lean mass of the lower limbs; Ref., reference; s.e.Tb.BMD, subendocortical Tb.BMD; Tb.N, trabecular number; Tb.1/N.SD, inhomogeneity of trabecular network; Tb.BMD, trabecular vBMD; Tb.Sp^d, trabecular separation; Tb.Th^d, trabecular thickness; Tt.BMD, total volumetric bone mineral density (vBMD).

^aLess than 0.05,

^bless than 0.01,

^cless than 0.005, and

^dless than 0.001 for comparisons vs reference group (Q4).

differences of 1.45 SD and 0.40 SD compared with the reference group ($P < .001$). In the group with low physical performance but higher RALM-LL, the loss of Tb.BMD and inn.Tb.BMD was more rapid compared with the reference group ($P < .001$). No consistent patterns were found for the other trabecular variables. Results expressed as percentages were similar.

We compared both groups with low physical performance. Men having high RALM-LL and low physical performance were the reference group. Ct.Th^d decreased more rapidly in men with low RALM-LL compared with the

reference group (0.76 SD, $P < .05$). Ct.Ar and Ct.BMD decreased and Tb.Ar increased twice as rapidly in men with low RALM-LL compared with men with higher RALM-LL, with differences of 1.05 to 1.31 SD between the groups ($P < .001$ for all). Results expressed as percentages were similar.

Multiple Incident Falls

Over 8 years, 243 men sustained multiple intrinsic falls. The median time to the first fall was 944 days

Table 3. Characteristics of the cohort at baseline according to the score of physical performance

Test of physical performance	Q1 < 8 (n = 206)	Q2 (8-10) (n = 231)	Q3 (11-12) (n = 176)	Q4 (Ref.) (13-16), (n = 200)	<i>P</i> ^e	<i>P</i> ^f
Age, y	76.9 ± 6.5 ^a	71.8 ± 6.7 ^a	70.9 ± 6.3 ^a	68.9 ± 6.8	< .001	
Weight, kg	79.1 ± 11.3	79.3 ± 11.9	77.4 ± 10.3	77.6 ± 11.3	.086	< .05
BMI	28.7 ± 0.24 ^a	27.1 ± 0.26	27.1 ± 0.24	27.1 ± 0.25	< .001	< .001
Lower limb mass, kg	15.42 ± 2.05 ^b	16.25 ± 2.20	16.23 ± 2.13 ^a	16.67 ± 2.23	< .001	.051
RALM-LL, kg/m ²	5.6 ± 0.6 ^d	5.7 ± 0.6	5.7 ± 0.6	5.8 ± 0.6	< .005	.24
Leisure physical activity, h/wk	3.3 ± 0.43 ^d	5.6 ± 0.43	6.4 ± 0.46	5.8 ± 0.43	< .001	< .001
Time spent outdoors, h/wk	6.2 ± 0.32 ^d	7.6 ± 0.30 ^c	8.4 ± 0.35	9.0 ± 0.33	< .001	< .001
25OHD, nmol/L	18.5 ± 0.66 ^d	21.5 ± 0.62 ^d	23.8 ± 0.71	25.2 ± 0.67	< .001	< .001
Parathyroid hormone, pg/mL	56.9 ± 1.70 ^d	47.8 ± 1.62	44.9 ± 1.85	44.7 ± 1.74	< .001	< .05
Calcium intake, mg/d	753 ± 254	766 ± 260	751 ± 223	791.6 ± 231.9	.32	.34
Testosterone, nmol/L	10.9 ± 0.38 ^a	11.8 ± 0.35	12.5 ± 0.40	12.2 ± 0.37	< .05	< .05
AFTC, pmol/mL	211.7 ± 6.35 ^d	246.9 ± 6.00	252.4 ± 6.87	260.1 ± 6.46	< .001	< .05
Total 17β-estradiol, pmol/L	52.6 ± 23.0 ^a	53.1 ± 18.1	53.2 ± 21.0	54.8 ± 21.2	.73	.81
Bio-17β-estradiol, pmol/L	36.3 ± 1.45	38.0 ± 1.38	37.6 ± 1.57	39.8 ± 1.48	.15	.87
SHBG, nmol/L	46.85 ± 1.45 ^d	41.71 ± 1.38	44.49 ± 1.57 ^a	39.50 ± 1.48	< .005	.26
hsCRP, ng/mL	2.1 (1.2-5.0) ^d	1.6 (0.8-3.4)	1.6 (0.8-3.1)	1.3 (0.7-2.4)	< .001	< .005
Glomerular filtration rate, mL/min	67.3 ± 1.07 ^d	70.8 ± 1.01	70.8 ± 1.02	73.0 ± 1.08	< .005	.59
Comorbidities						
Fall	54 (26.2%)	39 (16.9%)	37 (21%)	30 (15%)	< .05	.47
Cancer	27 (13.1%)	35 (15.2%)	23 (13.1%)	21 (10.5%)	.563	.44
COPD	20 (9.7%)	14 (6.1%)	7 (4%)	10 (5%)	.1	< .05
Parkinson disease	10 (4.9%)	3 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	< .005	< .001
Diabetes	44 (5.4%)	24 (2.9%)	18 (2.2%)	11 (1.4%)	.29	.11
Stroke	15 (7.3%)	11 (4.8%)	3 (1.7%)	2 (1%)	< .005	< .05
Ischemic heart disease	52 (25.2%)	39 (16.9%)	20 (11.4%)	17 (8.5%)	< .001	< .001

Results are mean ± SD, median (interquartile range) or number of participants (proportion, %). Fall equals one or more self-reported intrinsic fall during the year prior to recruitment.

Abbreviations: 25OHD, serum 25-hydroxycholecalciferol; AFTC, apparent free testosterone concentration; BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; RALM-LL, relative appendicular lean mass of the lower limbs; Ref., reference; SHBG, sex hormone-binding globulin; Q, quartile.

^a*P* less than .05,

^bless than .01,

^cless than .005, and

^dless than .001 vs Q4 (Ref. group).

P^e equals without age adjustment.

P^f equals with adjustment for age.

(interquartile range, 548-1323 days). The percentage of men with falls was higher in the men with the poorest performance (41.6%) compared with those with the highest performance (24.4%) (Table 6). In the fully adjusted model, the risk of fall was higher in the poorest performance class compared with the class with the highest performance (hazard ratio = 1.72; 95% CI, 1.17-2.54, *P* < .05). The risk of multiple falls was higher in the class with the poorest performance compared with the 3 upper classes combined (hazard ratio = 1.67; 95% CI, 1.24-2.23, *P* < .001).

Incident Injurious Falls (Necessitating Hospitalization)

Seventy-three men sustained injurious falls. The median time to the fall was 1551 days (interquartile range,

845-2073 days). The percentage of men with such falls was higher in the class with the lowest performance (18.7%) compared with the class with the highest performance (4%). In the final model, the risk of fall was higher in the poorest compared with the highest performance group (hazard ratio = 3.52; 95% CI, 1.57-7.90, *P* < .05). In a similar model, the risk of injurious fall was higher in the poorest performance class compared with the 3 upper classes jointly (hazard ratio = 2.60; 95% CI, 1.56-4.34, *P* < .001).

Incident Nonvertebral Fractures

Sixty-eight men had nonvertebral fragility fractures. Fracture incidence was similar in the second and the third quartiles and the proportional hazard risk was not observed between them (violation of the condition

Table 4. Annual changes in bone microarchitecture at distal tibia according to the score of physical performance at baseline

Score of physical performance	Q1 (0-7) (n = 206)	Q2 (8-10) (n = 231)	Q3 (11-12) (n = 176)	Q4 (ref) (13-16) (n = 200)
Change in bone microarchitectural variables as absolute values				
Tt.BMD, mg HA/cm ³ /y	-1.89 ± 0.14 ^d	-0.75 ± 0.32	-0.86 ± 0.33	-0.71 ± 0.32
Ct.Th ^d , μm/y	-16.63 ± 1.21 ^d	-8.91 ± 2.69	-9.51 ± 2.74	-7.92 ± 2.70
Ct.Ar, mm ² /y	-1.98 ± 0.13 ^d	-0.99 ± 0.29	-1.08 ± 0.29	-0.84 ± 0.29
Ct.BMD, mg HA/cm ³ /y	-5.87 ± 0.33 ^d	-3.56 ± 0.75	-3.88 ± 0.76	-3.33 ± 0.75
Tb.Ar, mm ² /y	1.41 ± 0.21 ^d	0.65 ± 0.25	0.72 ± 0.25	0.53 ± 0.25
Tb.BMD, mg HA/cm ³ /y	0.03 ± 0.08 ^d	0.37 ± 0.17	0.38 ± 0.17	0.34 ± 0.17
inn.Tb.BMD, mg HA/cm ³ /y	-0.18 ± 0.08 ^d	0.28 ± 0.19	0.31 ± 0.19	0.29 ± 0.19
s.e.Tb.BMD, mg HA/cm ³ /y	0.32 ± 0.08	0.50 ± 0.18	0.47 ± 0.19	0.40 ± 0.18
Tb.N, 1/mm ² *10 ³	8.51 ± 2.18 ^a	7.89 ± 3.30	8.37 ± 3.70	6.95 ± 3.31
Tb.Th ^d , μm/y	-0.36 ± 0.10 ^c	-0.10 ± 0.22	0.02 ± 0.23	0.05 ± 0.23
Tb.Sp ^d , μm/y	-2.26 ± 0.62	-2.10 ± 1.39	-1.20 ± 1.42	-0.90 ± 1.39
Tb.1/N.SD, μm/y	-0.55 ± 0.33	-0.39 ± 0.78	-0.11 ± 0.77	-0.77 ± 0.77
Reaction force, N/y	-137.2 ± 12.6 ^d	-72.0 ± 10.5	-60.4 ± 10.9	-53.6 ± 7.4
Failure load, N/y	-67.26 ± 5.63 ^d	-35.67 ± 4.70	-32.43 ± 4.90	-27.37 ± 3.33
Change in bone microarchitectural variables as percentage				
Tt.BMD, %/y	-0.76 ± 0.06 ^d	-0.28 ± 0.12	-0.33 ± 0.13	-0.26 ± 0.12
Ct.Th ^d , %/y	-2.04 ± 0.15 ^d	-0.90 ± 0.35	-1.03 ± 0.35	-0.83 ± 0.35
Ct.Ar, %/y	-2.13 ± 0.15 ^d	-0.88 ± 0.34	-1.04 ± 0.35	-0.79 ± 0.34
Ct.BMD, %/y	-0.78 ± 0.05 ^d	-0.45 ± 0.11	-0.49 ± 0.11	-0.42 ± 0.11
Tb.Ar, %/y	0.21 ± 0.05 ^d	0.09 ± 0.04	0.11 ± 0.04	0.08 ± 0.04
Tb.BMD, %/y	0.01 ± 0.05 ^c	0.22 ± 0.10	0.22 ± 0.10	0.18 ± 0.10
inn.Tb.BMD, %/y	-0.37 ± 0.08 ^d	0.23 ± 0.18	0.24 ± 0.19	0.20 ± 0.18
s.e.Tb.BMD, %/y	0.15 ± 0.03	0.21 ± 0.08	0.20 ± 0.08	0.16 ± 0.08
Tb.N, %/y	0.46 ± 0.12 ^a	0.40 ± 0.15	0.18 ± 0.15	0.17 ± 0.15
Tb.Th ^d , %/y	-0.46 ± 0.12 ^c	-0.15 ± 0.27	0.03 ± 0.28	0.03 ± 0.27
Tb.Sp ^d , %/y	-0.48 ± 0.12	-0.44 ± 0.27	-0.23 ± 0.28	-0.20 ± 0.27
Tb.1/N.SD, %/y	-0.20 ± 0.10	-0.22 ± 0.28	-0.16 ± 0.27	-0.40 ± 0.27
Reaction force, %/y	-1.16 ± 0.07 ^d	-0.54 ± 0.08	-0.46 ± 0.09	-0.39 ± 0.05
Failure load, %/y	-1.12 ± 0.09 ^d	-0.53 ± 0.07	-0.49 ± 0.08	-0.40 ± 0.05

Bold indicates a decrease significantly different from zero. Italic indicates an increase significantly different from zero. Results presented as adjusted means ± SEM. Derived parameters (as opposed to measured) are denoted with a superscript "d." Models adjusted for age, body mass index, calcium intake, leisure and occupational physical activity, length of leg, apparent free testosterone or bioavailable 17β-estradiol, 25-hydroxycholecalciferol or parathyroid hormone, log-transformed high-sensitivity C-reactive protein, glomerular filtration rate, cancer, diabetes, prior stroke, ischemic heart disease, COPD, and Parkinson disease.

Abbreviations: BMD, bone mineral density; Ct.Ar^d, cortical area; Ct.BMD, cortical vBMD; Ct.Th^d, cortical thickness; inn.Tb.BMD, central trabecular vBMD; mg HA, mg hydroxyapatite; Q, quartile; Ref., reference; s.e.Tb.BMD, subendocortical vBMD; Tb.BMD, trabecular vBMD; Tb.N, trabecular number; Tb.1/N.SD, inhomogeneity of trabecular network; Tb.Sp^d, trabecular separation; Tb.Th^d, trabecular thickness; Tt.BMD, total volumetric bone mineral density (vBMD).

^aLess than 0.05,

^bless than 0.01,

^cless than 0.005, and

^dless than 0.001 for comparisons vs reference group (Q4).

for the test). Therefore, the second and the third quartile were combined to produce 3 classes according to the physical performance score: the poorest, the intermediate, and the highest category (Table 7). In the fully adjusted model, the nonvertebral fracture risk was significantly higher in the poorest performance category compared to the highest performance class (hazard ratio = 2.68; 95% CI, 1.08-6.66, $P < .05$) (Fig. 1). The risk of nonvertebral fractures increased across the categories (P for trend $< .05$).

Discussion

In older men followed up for 8 years, low RALM-LL and poor physical performance were associated with more rapid aging-related decline of distal tibia bone microarchitecture. Poor physical performance was associated with a higher risk of fall and of nonvertebral fracture.

Accelerated aging-related deterioration of distal tibia bone microarchitecture in men with low RALM-LL and poor physical performance suggests an interaction between muscle and bone in line with the "mechanostat" theory

Table 5. Aging-related changes in bone microarchitecture parameters according to the categories of physical performance and relative appendicular lean mass of the lower limbs

RALM-LL score of physical performance	< 5.27 kg/m ² (4.91 ± 0.34) < 8 (7 [0; 7]) (n = 50)	> 5.27 kg/m ² (5.77 ± 0.49) < 8 (7 [0; 7]) (n = 103)	< 5.27 kg/m ² (4.98 ± 0.23) ≥ 8 (12 [8; 16]) (n = 155)	> 5.27 kg/m ² (5.96 ± 0.49) ≥ 8 (12 [8; 16]) (Ref., n = 512)
Change in bone microarchitectural variables as absolute values				
Tt.BMD, mg HA/cm ³ /y	-2.26 ± 0.36 ^d	-1.71 ± 0.32 ^d	-1.02 ± 0.14	-0.78 ± 0.07
Ct.Th ^d , μm/y	-2.41 ± 0.30 ^{d,e}	-1.31 ± 0.10 ^a	-1.10 ± 0.12	-0.87 ± 0.06
Ct.Ar, mm ² /y	-3.01 ± 0.33 ^{d,f}	-1.52 ± 0.20 ^c	-1.18 ± 0.13	-0.97 ± 0.06
Ct.BMD, mg HA/cm ³ /y	-8.90 ± 0.84 ^{d,f}	-4.09 ± 0.52	-4.18 ± 0.33	-3.59 ± 0.16
Tb.Ar, mm ² /y	2.36 ± 0.27 ^{d,f}	1.12 ± 0.22 ^c	0.80 ± 0.11	0.65 ± 0.05
Tb.BMD, mg HA/cm ³ /y	0.51 ± 0.19	-0.24 ± 0.15 ^d	0.37 ± 0.08	0.34 ± 0.04
inn.Tb.BMD, mg HA/cm ³ /y	0.28 ± 0.21	-0.46 ± 0.17 ^d	0.26 ± 0.08	0.27 ± 0.04
s.e.Tb.BMD, mg HA/cm ³ /y	0.84 ± 0.21	0.09 ± 0.13 ^c	0.52 ± 0.08	0.44 ± 0.04
Tb.N, 1/mm/y ^e 10 ³	9.27 ± 5.39	7.17 ± 3.38	4.27 ± 2.16	5.22 ± 1.02
Tb.Th ^d , μm/y	-0.11 ± 0.25	-0.41 ± 0.20 ^a	-0.01 ± 0.10	-0.03 ± 0.05
Tb.Sp ^d , μm/y	-1.94 ± 1.55	-1.93 ± 0.97	-1.63 ± 0.62	-1.34 ± 0.29
Tb.1/N.SD, μm/y	0.05 ± 0.09	-0.41 ± 0.06	-0.76 ± 0.04	-0.42 ± 0.18
Reaction force, N/y	-173.1 ± 57.2 ^d	-115.5 ± 16.2 ^c	-75.2 ± 10.2	-64.1 ± 4.8
Failure load, N/y	-84.54 ± 26.53 ^d	-57.29 ± 9.33 ^d	-38.52 ± 4.59	-32.54 ± 2.17
Change in bone microarchitectural variables as percentage				
Tt.BMD, %/y	-0.86 ± 0.14 ^d	-0.67 ± 0.09 ^d	-0.39 ± 0.03	-0.30 ± 0.03
Ct.Th ^d , %/y	-3.36 ± 0.39 ^{d,e}	-1.40 ± 0.24 ^a	-1.18 ± 0.15	-0.92 ± 0.07
Ct.Ar, %/y	-3.66 ± 0.38 ^{d,f}	-1.41 ± 0.24 ^c	-1.16 ± 0.15	-0.90 ± 0.07
Ct.BMD, %/y	-1.29 ± 0.12 ^{d,f}	-0.52 ± 0.07	-0.53 ± 0.05	-0.45 ± 0.02
Tb.Ar, %/y	0.34 ± 0.04 ^{d,f}	0.16 ± 0.02 ^c	0.13 ± 0.02	0.09 ± 0.01
Tb.BMD, %/y	0.33 ± 0.11	-0.10 ± 0.07 ^d	0.21 ± 0.04	0.19 ± 0.02
inn.Tb.BMD, %/y	0.22 ± 0.21	-0.51 ± 0.13 ^d	0.18 ± 0.08	0.17 ± 0.04
s.e.Tb.BMD, %/y	0.37 ± 0.09	0.08 ± 0.05	0.22 ± 0.03	0.18 ± 0.02
Tb.N, %/y	0.47 ± 0.30	0.41 ± 0.19	0.25 ± 0.12	0.27 ± 0.06
Tb.Th ^d , %/y	-0.07 ± 0.30	-0.49 ± 0.19 ^a	-0.04 ± 0.12	-0.06 ± 0.06
Tb.Sp ^d , %/y	-0.49 ± 0.30	-0.37 ± 0.19	-0.29 ± 0.12	-0.30 ± 0.06
Tb.1/N.SD, %/y	-0.22 ± 0.34	-0.27 ± 0.22	0.19 ± 0.14	-0.26 ± 0.07
Reaction force, %/y	-1.43 ± 0.19 ^d	-0.93 ± 0.13 ^c	-0.64 ± 0.08	-0.47 ± 0.04
Failure load, %/y	-1.40 ± 0.17 ^d	-0.91 ± 0.12 ^d	-0.64 ± 0.07	-0.47 ± 0.03

Bold indicates a decrease significantly different from zero. Italic indicates an increase significantly different from zero. Results presented as adjusted means ± SEM. Derived parameters (as opposed to measured) are denoted with a superscript "d." Models adjusted for age, body mass index, calcium intake, leisure and occupational physical activity, length of leg, apparent free testosterone or bioavailable 17β-estradiol, 25-hydroxycholecalciferol or parathyroid hormone, log-transformed high-sensitivity C-reactive protein, glomerular filtration rate, cancer, diabetes, prior stroke, ischemic heart disease, and COPD, Parkinson disease.

Abbreviations: BMD, bone mineral density; Ct.Ar^d, cortical area; Ct.BMD, cortical vBMD; Ct.Th^d, cortical thickness; inn.Tb.BMD, central trabecular vBMD; mg HA, mg hydroxyapatite; Q, quartile; Ref., reference; s.e.Tb.BMD, subendocortical vBMD; Tb.BMD, trabecular vBMD; Tb.N, trabecular number; Tb.1/N.SD, inhomogeneity of trabecular network; Tb.Sp^d, trabecular separation; Tb.Th^d, trabecular thickness; Tt.BMD, total volumetric bone mineral density (vBMD).

^aLess than 0.05,

^bless than 0.01,

^cless than 0.005, and

^dless than 0.001 for comparisons vs reference group,

^eLess than 0.05 and

^fless than 0.005 for the comparisons Q1 vs Q2.

(38). This interaction drives bone gain during growth and in young athletes. In older individuals, mechanical strain may prevent bone loss and preserve bone mass. Clinical data are consistent with regard to this "mechanostat"

concept. In older individuals physical activity preserves BMD (39, 40). The studies using pQCT showed that older men with low muscle strength had lower cross-sectional area, Ct.Ar, and estimated bone strength at the distal

Table 6. Association of physical performance of the lower legs with risk of fall

Quartiles of performance score	Men with incident falls, %	Adjusted for age HR (95% CI)	Adjusted for age, prior falls, RALM-LL	Adjusted for age, prior falls, RALM-LL, systolic blood pressure, hsCRP, AFTC
Incident multiple falls, ≥ 1 fall/y				
Best, 13-16	24.4	1.00	1.00	1.00
11-12	23.7	0.95 (0.63-1.44)	0.90 (0.60-1.37)	0.94 (0.62-1.43)
8-10	28.0	1.17 (0.81-1.70)	1.11 (0.76-1.61)	1.14 (0.78-1.67)
Poorest, < 8	41.6	1.69 (1.16-2.46) ^a	1.68 (1.15-2.46) ^a	1.72 (1.17-2.54) ^a
Ref., 8-16	25.	1.00	1.00	1.00
Poorest, < 8	41.6%	1.60 (1.20-2.13) ^b	1.67 (1.25-2.22) ^c	1.67 (1.24-2.23) ^c
Incident falls necessitating hospitalization (injurious fall)				
Best, 13-16	4.0	1.00	1.00	1.00
11-12	7.9	1.86 (0.78-4.43)	1.87 (0.78-4.47)	1.88 (0.78-4.51)
8-0	5.2	1.17 (0.48-2.87)	1.18 (0.48-2.89)	1.22 (0.49-2.99)
Poorest, < 8	18.7	3.48 (1.57-7.74) ^a	3.61 (1.62-8.04) ^a	3.52 (1.57-7.90) ^a
Ref., 8-16	5.6	1.00	1.00	1.00
Poorest, < 8	18.7	2.64 (1.59-4.37) ^b	2.72 (1.64-4.49) ^b	2.60 (1.56-4.34) ^b

Abbreviations: AFTC, apparent free testosterone concentration; HR, hazard ratio; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; RALM-LL, relative appendicular lean mass of the lower limbs; Ref., reference.

^aP less than .05.

^bP less than .005.

^cP less than .001.

Table 7. Association between physical performance of the lower legs and risk of incident nonvertebral fracture

Performance score	Men with fractures	Adjusted for age HR (95% CI)	Adjusted for age, weight, hip aBMD HR (95% CI)	Adjusted for age, weight, hip aBMD, prior fractures and falls, RALM-LL, IHD, and 25OHD HR (95% CI)
Best score (13-16)	3.5%	1.00	1.00	1.00
Intermediate score (8-12)	8.8%	2.44 (1.09-5.51) ^a	2.20 (0.97-4.97)	2.27 (0.99-5.14)
Poorest score (< 8)	11.9%	3.11 (1.29-7.47) ^a	2.43 (1.00-5.93) ^a	2.68 (1.08-6.66) ^a
P for trend		< .05	.07	< .05

Abbreviations: 25OHD, 25-hydroxycholecalciferol; aBMD, areal bone mineral density; HR, hazard ratio; IHD, ischemic heart disease; RALM-LL, relative appendicular lean mass of the lower limbs.

^aP less than .05.

tibia and radius (41, 42). Men with low ALM of upper limbs and low grip strength had poorer bone microarchitecture and its faster decline at the non-load-bearing distal radius (14, 15).

Mechanical stress exerts direct, local strain on osteocytes and activates bone metabolism (10, 11). It may affect bone microarchitecture, its internal structure, and its strength (43). Our cross-sectional data showed that men with poor physical function of the lower limbs had poorer bone microarchitecture at the tibia compared with the radius (17). However, cross-sectional data do not assess the temporal order. In this prospective study of the distal tibia, poor physical performance and low RALM-LL were associated with more rapid loss of cortical bone and of bone strength compared with the reference group. Men with the lowest physical performance had more rapid endocortical expansion compared with those with the highest one.

Endocortical resorption results in bone loss of the internal layer of the cortex leading to cortical thinning and medullary expansion. However, it also produces cortical remnants resembling trabeculae (trabecularization). Cortical remnants, mistaken by the software for trabecular bone, are subtracted from cortical bone and added to trabecular bone. It leads to the overestimation of cortical bone loss and to the underestimation of trabecular bone loss. The inclusion of cortical remnants in trabecular bone results in an apparent stability of Tb.N and Tb.BMD (even an increase in s.e.Tb.BMD) (44). Endocortical bone loss may also result in cortical pore perforation, which may promote crack propagation during mechanical loading and aggravate the loss of failure load (45).

To overcome the effect of trabecularization, we assessed bone status in the central zone, which undergoes aging-related decline but does not comprise cortical remnants.

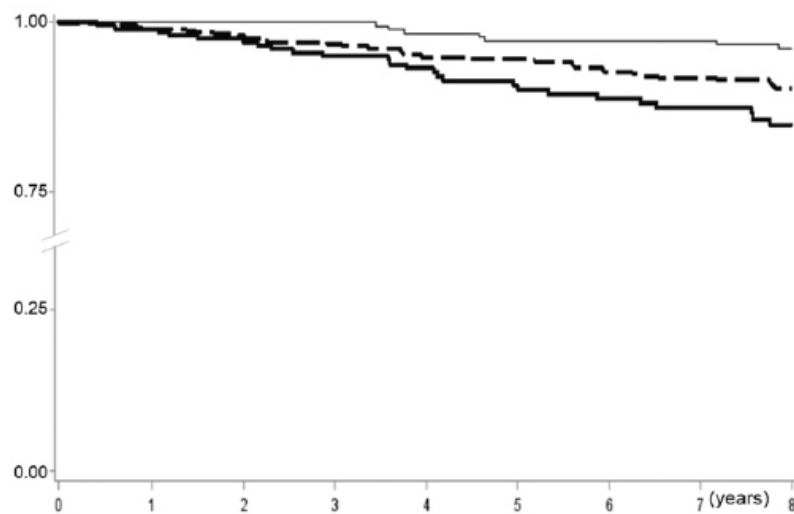


Figure 1. Survival without nonvertebral fractures according to the score of physical performance: thin, highest quartile (13-16, best performance, reference group); dashed, intermediate group (8-12); bold, lowest quartile (<8, worst performance).

In our study, poor physical performance is associated with greater inn.Tb.BMD loss and trabecular thinning. This suggests that the mechanical strain is transferred inside bone to the trabeculae. Bone reaction to mechanical strain and its resistance to fracture are partly determined by cortical and trabecular microarchitecture (46). From the mechanical point of view, both trabecular and cortical bone transfer the load from the articular surface and work as a unit to prevent the fracture (46). In our study, the greatest declines in bone microarchitecture and strength were found in men with the lowest RALM-LL and in those with the poorest physical performance. It shows that leg disability contributes to the greater loss of bone strength at the distal tibia in older men.

In our cohort, bone microarchitecture decline was associated with poor physical performance more strongly than with muscle mass. This finding is in line with other studies (47). However, having both low RALM-LL and low physical performance score was associated with a 2-fold faster deterioration of Ct.Ar, Ct.BMD and greater Tb.Ar expansion compared with men having low physical performance but high RALM-LL. Thus, this residual muscle mass and strength may play a protective role in individuals with poor physical performance.

Our previous research (15) and these data show similar patterns of the link of muscle mass and force (or performance) with bone microarchitecture decline at the non-weight-bearing distal radius and at the weight-bearing distal tibia. Jointly, they show the importance of muscle status for bone microarchitecture and its decline regardless of the impact of body weight. Thus, they are another argument in favor of the link between sarcopenia and bone loss.

In our study, poor physical performance was associated with a high risk of fall, in line with prior data (16, 48, 49). The ability to prevent a fall requires not only muscle strength, but also power (acceleration) and sense of balance (50, 51). Thus, better physical performance can lower the risk of fall and fracture. However, in our study, men with the poorest physical performance had not only a higher risk of fall but also a greater decline in bone microarchitecture compared with the reference group. Thus, physical performance may increase the fracture risk of fracture both via its effect on the risk of falling and on bone itself. However, numerous factors may influence bone and muscle in parallel but independently of each other. Previous studies of the relationships of bone, muscle, and fracture did not consider all potential confounders and could not assess the role of the link between bone and muscle as determinants of the fracture risk (2, 3, 52-54).

The study of the muscle and bone crosstalk has to account for shared risk factors to better assess their interaction with fall, bone structure, and fracture. Sex steroids regulate bone metabolism and influence bone status (22, 55, 56). Aging men with lower testosterone have faster loss of lean mass and of physical performance (56). Thus, bone microarchitecture decline and muscle loss could be parallel but independent consequences of low testosterone secretion. T2DM is associated with greater cortical bone deterioration and more rapid muscle loss (21, 24, 57). Thus, the higher risk of fracture in patients with diabetes may be due to the independent effects on bone and muscle (58). Vitamin D deficit is associated with poor physical performance and poor bone microarchitecture (23, 59). Thus, muscle loss

and bone loss may be 2 parallel pathways increasing the fracture risk in vitamin D-deplete individuals (60). However, in our study, adjustment for these confounders had no effect on the results.

Our study has limitations. It is a single-center cohort composed of home-dwelling White (98%) older men. Our results may not be extrapolated to women and other ethnic groups. Prior nonspine fractures and comorbidities were self-reported and not checked. We did not measure muscle force of lower limbs directly (eg, bench press). However, our score is similar to the Short Physical Performance Battery, the results of which are correlated with knee extensor strength (61). Although our physical performance score was validated in previous studies, it does not fully assess lower limb function. The attrition rate was 46% at 8 years. Men who were lost to follow-up could have poorer physical performance and more rapid bone loss. Thus, we may underestimate the associations between the variables. Self-reported incident nonvertebral fractures were checked, but false negatives are possible. There were only 68 incident fractures; however, the post hoc calculation showed that we had 89% statistical power to find the significantly higher fracture risk in men with poor physical performance. Incident falls were not ascertained. We assessed muscle mass and force, lifestyle, and health status only at baseline, but their changes during the follow-up may influence the rate of bone loss. $Tb.Th^d$ and $Ct.Th^d$ were calculated, not measured. Bone microarchitecture assessment may be inaccurate because of partial volume effect. HR-pQCT does not reflect the age-related intrinsic bone deterioration (microdamage, posttranslational modification of proteins, mineral imperfection). Currently, RIA is not the gold standard for the assessment of 25OHD and sex hormones.

Overall, our prospective study shows the importance of lower-limb physical performance for the aging-related decline of bone microarchitecture and estimated strength at the distal tibia, and for the risk of fall and nonvertebral fracture. The associations remained significant after adjustment for shared risk factors. Thus, poor physical performance may increase the fracture risk not only via its impact on the risk of falling but also via the direct effect on bone. Further studies are needed to better understand the mechanisms underlying this association. From the clinical point of view, efforts to maintain physical performance of the lower limbs are needed to prevent injurious falls and fractures in older populations.

Acknowledgments

Financial Support: This work was supported by Roche Pharmaceutical Company, Basel, Switzerland, Agence nationale de la recherche (grant Nos. ANR-07-PHYSIO-023 and ANR-10-

BLAN-1137), Abondement ANVAR (grant No. E1482.042), and Hospices Civils de Lyon (grant No. 50564). The funding sponsors had no role in the study.

Additional Information

Correspondence: Pawel Szulc, MD, PhD, Department of Rheumatology, Hospices Civils de Lyon, INSERM UMR 1033, Hôpital Edouard Herriot, Pavillon F, Place d'Arsonval, 69437 Lyon, France. Email: pawel.szulc@inserm.fr.

Disclosures: The authors have nothing to disclose.

Data Availability: Data may be available on reasonable request as a part of collaboration project. Some or all data sets generated during and/or analyzed during the present study are not publicly available but are available from the corresponding author on reasonable request.

References

1. Locquet M, Beaudart C, Bruyère O, Kanis JA, Delandsheere L, Reginster JY. Bone health assessment in older people with or without muscle health impairment. *Osteoporos Int*. 2018;29(5):1057-1067.
2. Yu R, Leung J, Woo J. Incremental predictive value of sarcopenia for incident fracture in an elderly Chinese cohort: results from the Osteoporotic Fractures in Men (MrOs) Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(8):551-558.
3. Scott D, Seibel M, Cumming R, et al. Does combined osteopenia/osteoporosis and sarcopenia confer greater risk of falls and fracture than either condition alone in older men? The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(6):827-834.
4. Lundin H, Säaf M, Strenger LE, Nyren S, Johansson SE, Salminen H. Gait speed and one-leg standing time each add to the predictive ability of FRAX. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):179-187.
5. Drey M, Sieber CC, Bertsch T, Bauer JM, Schmidmaier R; FiAT Intervention Group. Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone. *Aging Clin Exp Res*. 2015;28(5):895-899.
6. Huo YR, Suriyaarachchi P, Gomez F, et al. Phenotype of osteosarcopenia in older individuals with a history of falling. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(4):290-295.
7. Frost HM. From Wolff's law to the mechanostat: a new "face" of physiology. *J Orthop Sci*. 1998;3(5):282-286.
8. Locquet M, Beaudart C, Reginster JY, et al. Prevalence of concomitant bone and muscle wasting in elderly women from the SarcoPhAGE cohort: preliminary results. *J Frailty Aging*. 2017;6(1):18-23.
9. Locquet M, Beaudart C, Reginster JY, Bruyère O. Association between the decline in muscle health and the decline in bone health in older individuals from the SarcoPhAge cohort. *Calcif Tissue Int*. 2019;104(3):273-284.
10. Klein-Nulend J, Bakker AD, Bacabac RG, Vatsa A, Weinbaum S. Mechanosensation and transduction in osteocytes. *Bone*. 2013;54(2):182-190.
11. Bonewald LF. Mechanosensation and transduction in osteocytes. *Bonekey Osteovision*. 2006;3(10):7-15.

12. Proctor DN, Melton LJ, Khosla S, Crowson CS, O'Connor MK, Riggs BL. Relative influence of physical activity, muscle mass and strength on bone density. *Osteoporos Int*. 2000;11(11):944-952.
13. Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H. Effects of knee extensor muscle strength on the incidence of osteopenia and osteoporosis after 6 years. *J Bone Miner Metab*. 2014;32(5):550-555.
14. Szulc P, Blaizot S, Boutroy S, Vilayphiou N, Boonen S, Chapurlat R. Impaired bone microarchitecture at the distal radius in older men with low muscle mass and grip strength: the STRAMBO study. *J Bone Miner Res*. 2013;28(1):169-178.
15. Wagner P, Chapurlat R, Ecochard R, Szulc P. Low muscle strength and mass is associated with the accelerated decline of bone microarchitecture at the distal radius in older men: the prospective STRAMBO study. *J Bone Miner Res*. 2018;33(9):1630-1640.
16. Shigematsu R, Rantanen T, Saari P, et al. Motor speed and lower extremity strength as predictors of fall-related bone fractures in elderly individuals. *Aging Clin Exp Res*. 2006;18(4):320-324.
17. Blaizot S, Boutroy S, Vilayphiou N, Boonen S, Chapurlat R, Szulc P. Poor bone microarchitecture in older men with impaired physical performance—the STRAMBO study. *Osteoporos Int*. 2012;23(12):2785-2796.
18. Vilayphiou N, Boutroy S, Szulc P, et al. Finite element analysis performed on radius and tibia HR-pQCT images and fragility fractures at all sites in men. *J Bone Miner Res*. 2011;26(5):965-973.
19. Vandenput L, Mellström D, Laughlin GA, et al. Low testosterone, but not estradiol, is associated with incident falls in older men: the international MrOS Study. *J Bone Min Res*. 2017;32(6):1174-1181.
20. Barrett-Connor E, Laughlin GA, Li H, et al; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. The association of concurrent vitamin D and sex hormone deficiency with bone loss and fracture risk in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *J Bone Miner Res*. 2012;27(11):2306-2313.
21. Renoud A, Ecochard R, Marchand F, Chapurlat R, Szulc P. Predictive parameters of accelerated muscle loss in men—MINOS study. *Am J Med*. 2014;127(6):554-561.
22. Argoud T, Boutroy S, Claustrat B, Chapurlat R, Szulc P. Association between sex steroid levels and bone microarchitecture in men: the STRAMBO study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1400-1410.
23. Chaitou A, Boutroy S, Vilayphiou N, et al. Association of bone microarchitecture with parathyroid hormone concentration and calcium intake in men: the STRAMBO study. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(1):151-159.
24. Samelson EJ, Demissie S, Cupples LA, et al. Diabetes and deficits in cortical bone density, microarchitecture, and bone size: Framingham HR-pQCT Study. *J Bone Miner Res*. 2018;33(1):54-62.
25. Szulc P, Feyt C, Chapurlat R. High risk of fall, poor physical function, and low grip strength in men with fracture—the STRAMBO study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(3):299-311.
26. Szulc P, Maurice C, Delmas PD. Increased bone resorption is associated with higher mortality in community-dwelling men > or = 50 years of age: the MINOS study. *J Bone Min Res*. 2009;24(6):1116-1124.
27. Szulc P, Delmas PD. Bone width is correlated positively with the upper to the lower segment ratio in elderly men—the MINOS study. *Bone*. 2007;40(1):194-199.
28. Whittier DE, Boyd SK, Burghardt AJ, et al. Guidelines for the assessment of bone density and microarchitecture in vivo using high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int*. 2020;31(9):1607-1627.
29. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6508-6515.
30. Pauchard Y, Liphardt AM, Macdonald HM, Hanley DA, Boyd SK. Quality control for bone quality parameters affected by subject motion in high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Bone*. 2012;50(6):1304-1310.
31. Engelke K, van Rietbergen B, Zysset P. FEA to measure bone strength: a review. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2016;14:26-37.
32. Macneil JA, Boyd SK. Bone strength at the distal radius can be estimated from high-resolution peripheral quantitative computed tomography and the finite element method. *Bone*. 2008;42(6):1203-1213.
33. Pistoia W, van Rietbergen B, Lochmüller EM, Lill CA, Eckstein F, Rüegeegger P. Image-based micro-finite-element modeling for improved distal radius strength diagnosis: moving from bench to bedside. *J Clin Densitom*. 2004;7(2):153-160.
34. Fardellone P, Sebert JL, Bouraya M, et al. Evaluation of the calcium content of diet by frequent self-questionnaire [article in French]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1991;58(2):99-103.
35. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3666-3672.
36. Schoppet M, Rauner M, Benner J, Chapurlat R, Hofbauer LC, Szulc P. Serum fetuin-A levels and abdominal aortic calcification in healthy men—the STRAMBO study. *Bone*. 2015;79:196-202.
37. Wagner PP, Whittier DE, Foesser D, Boyd SK, Chapurlat R, Szulc P. Zenodo. Uploaded June 4, 2021. <https://zenodo.org/record/4895390#.YLfhFqGxVPY>
38. Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2003;275(2):1081-1101.
39. Segal NA, Torner JC, Yang M, Curtis JR, Felson DT, Nevitt MC; Multicenter Osteoarthritis Study Group. Muscle mass is more strongly related to hip bone mineral density than is quadriceps strength or lower activity level in adults over age 50 year. *J Clin Densitom*. 2008;11(4):503-510.
40. Blain H, Vuillemin A, Teissier A, Hanesse B, Guillemin F, Jeandel C. Influence of muscle strength and body weight and composition on regional bone mineral density in healthy women aged 60 years and over. *Gerontology*. 2001;47(4):207-212.
41. Cousins JM, Petit MA, Paudel ML, et al; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Muscle power and physical activity are associated with bone strength in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Bone*. 2010;47(2):205-211.
42. Zengin A, Pye SR, Cook MJ, et al. Associations of muscle force, power, cross-sectional muscle area and bone geometry in older UK men. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(4):598-606.
43. Cointy GR, Capozza RF, Negri AL, Roldán EJA, Ferretti JL. Biomechanical background for a noninvasive assessment of bone strength and muscle-bone interactions. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2004;4(1):1-11.

44. Zebaze RMD, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet*. 2010;375(9727):1729-1736.
45. Vilaythiou N, Boutroy S, Sornay-Rendu E, Van Rietbergen B, Chapurlat R. Age-related changes in bone strength from HR-pQCT derived microarchitectural parameters with an emphasis on the role of cortical porosity. *Bone*. 2015;83:233-240.
46. Oftadeh R, Perez-Viloria M, Villa-Camacho JC, Vaziri A, Nazarian A. Biomechanics and mechanobiology of trabecular bone: a review. *J Biomech Eng*. 2015;137(1):010802.
47. Visser M, Deeg DJ, Lips P, Harris TB, Bouter LM. Skeletal muscle mass and muscle strength in relation to lower-extremity performance in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(4):381-386.
48. Pavaasini R, Guralnik J, Brown JC, et al. Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2016;14(1):215.
49. Zhang F, Ferrucci L, Culham E, Metter EJ, Guralnik J, Deshpande N. Performance on five times sit-to-stand task as a predictor of subsequent falls and disability in older persons. *J Aging Health*. 2013;25(3):478-492.
50. Watt A, Clark C, Williams JM. Differences in sit-to-stand, standing sway and stairs between community-dwelling fallers and non-fallers: a review of the literature. *Phys Ther Rev*. 2018;23(4-5):273-290.
51. Cianferotti L, Brandi ML. Muscle-bone interactions: basic and clinical aspects. *Endocrine*. 2014;45(2):165-177.
52. Rolland T, Boutroy S, Vilaythiou N, Blaizot S, Chapurlat R, Szulc P. Poor trabecular microarchitecture at the distal radius in older men with increased concentration of high-sensitivity C-reactive protein—the STRAMBO study. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(6):496-506.
53. Rosengren BE, Ribom EL, Nilsson JÅ, et al. Inferior physical performance test results of 10,998 men in the MrOS Study is associated with high fracture risk. *Age Ageing*. 2012;41(3):339-344.
54. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1988;319(26):1701-1707.
55. Khosla S, Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(7):2266-2274.
56. LeBlanc ES, Wang PY, Lee CG, et al. Higher testosterone levels are associated with less loss of lean body mass in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3855-3863.
57. Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP, et al. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. *J Bone Min Res*. 2013;28(2):313-324.
58. Bai J, Gao Q, Wang C, Dai J. Diabetes mellitus and risk of low-energy fracture: a meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(11):2173-2186.
59. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2058-2065.
60. Tamaki J, Iki M, Sato Y, et al; JPOS Study Group. Total 25-hydroxyvitamin D levels predict fracture risk: results from the 15-year follow-up of the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int*. 2017;28(6):1903-1913.
61. Kim KE, Jang SN, Lim S, et al. Relationship between muscle mass and physical performance: is it the same in older adults with weak muscle strength? *Age Ageing*. 2012;41(6):799-803.

8. L'article N°2: "Risk Factors for the Incident Decline of Physical Performance in Older Men – The Prospective STRAMBO Study"

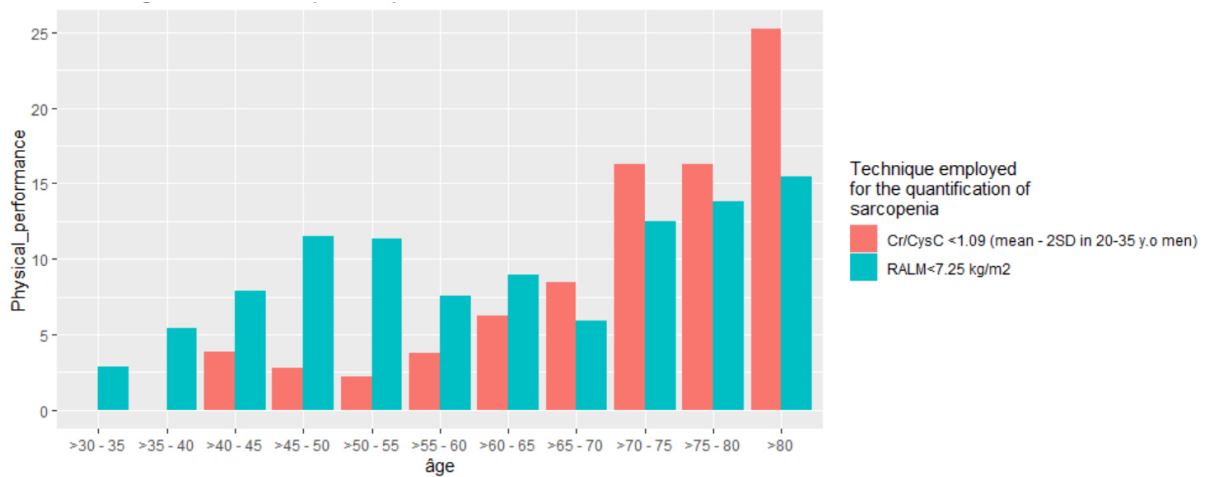
Des études transversales ont permis de démontrer le lien entre le mode de vie, l'état de santé et une mauvaise performance physique des membres inférieurs (212,225,230,272,273,286,333–335). Ces facteurs peuvent contribuer à la perte musculaire et au déclin des performances physiques (336,337). Mais, les études transversales ne permettent pas de saisir le lien temporel entre les facteurs de risque et les performances physiques (1). De plus, à un stade avancé, il peut être impossible d'inverser les mauvaises performances et leurs séquelles. En revanche, la détection précoce des facteurs de risque de mauvaises performances physiques pourrait permettre d'identifier en avance les individus à haut risque de ces troubles. Chez ces patients, une intervention précoce pourrait ainsi ralentir le déclin des performances physiques et de l'état de santé (274,338). Mais, les données prospectives sur les facteurs de risque du déclin de la force musculaire et de la performance physique chez les hommes âgés sont limitées. La perte de performance physique est un processus dynamique influencé par de nombreux facteurs, tels que le vieillissement, l'obésité, le mode de vie (par exemple, une faible activité physique), les fractures antérieures, l'état nutritionnel, le statut en vitamine D, l'alitement prolongé, les troubles cognitifs, les inflammations de bas grade et les comorbidités (par exemple, l'hypogonadisme, le diabète sucré, les maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux antérieurs, la maladie de Parkinson) (215,249,274,339–343). Ces facteurs peuvent être inter-corrélés. Les données disponibles doivent donc être interprétées avec précaution. Les analyses qui sont mal contrôlées pour les facteurs de confusion peuvent ne pas identifier correctement les facteurs de risque et leurs interactions. L'impact d'un facteur (par exemple, une faible activité physique) peut être plus fort si un autre facteur (par ex. l'obésité, un mauvais état nutritionnel, une comorbidité) est présent.

Une des questions principales est l'évaluation de la masse dite 'musculaire' et de sa diminution dans les études cliniques. A partir de la masse maigre appendiculaire évaluée par DXA, il est possible d'estimer approximativement la masse musculaire. Les seuils de 7,26 kg/m² pour l'homme et de 5,5 kg/m² pour la femme permettent de détecter une diminution anormale de la masse maigre afin de poser le diagnostic de la sarcopénie (212). Selon cette définition, 53% des hommes et 43% des femmes étaient considérés comme sarcopéniques à l'âge de 80 ans (227). Les limites de cette méthode ont poussé la communauté scientifique à développer de nouveaux critères diagnostiques de la sarcopénie (212,227). Le rapport des taux sériques de créatinine et

de cystatine C (Cr/CysC) peut être considéré comme marqueur de la masse musculaire (186). Bien que moins juste que le taux de la D3-Créatinine, il reste moins couteux et moins contraignant à mettre en œuvre.

Dans notre étude, la prévalence du rapport Cr/CysC abaissé et celle de la RALM basse augmentent en fonction de l'âge (**Figure. 1**). La relation entre l'âge et la masse musculaire évaluée à partir du ratio Cr/Cys C semble être plus forte que celle obtenue avec la mesure du RALM par DXA. Les biais induits par la DXA lors de la mesure de la masse musculaire chez les personnes âgées pourraient en être la source (184).

Figure 1: Proportion d'hommes atteints de sarcopénie selon la technique de mesure de la masse musculaire utilisée



L'identification des facteurs de risque de détérioration de la performance physique chez les sujets valides est très importante. Elle permettrait d'initier une rééducation afin de prévenir la dégradation de la performance physique. Cela permettrait ainsi de diminuer le risque de chute et de fractures. Cependant, il existe peu d'études prospectives de longue durée qui étudiaient ces facteurs de risque chez les personnes âgées issues de la population générale et en utilisant les modèles statistiques bien contrôlés pour les facteurs confondants potentiels. Pour cette raison, nous avons entrepris le travail qui est décrit dans le deuxième article de cette thèse.

**RISK FACTORS FOR THE INCIDENT DECLINE OF PHYSICAL PERFORMANCE
IN OLDER MEN – THE PROSPECTIVE STRAMBO STUDY**

(Facteurs de risque de détérioration incidente de la performance physique chez l'homme âgé –
étude prospective STRAMBO)

Philippe Paul Wagner¹, Dominique Foesser¹, Roland Chapurlat^{1,2}, Pawel Szulc¹

¹ Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM UMR1033, 69008, Lyon, France.

²Hospices Civils de Lyon, Department of Rheumatology, Hôpital Edouard Herriot, 69437, Lyon, France

Address for correspondence: Pawel Szulc, INSERM UMR 1033, Hôpital Edouard Herriot, Pavillon F, Place d'Arsonval, 69437 Lyon, FRANCE. Email: pawel.szulc@inserm.fr

Running head

Risk factors for incident physical performance decline in men

Disclosures of conflicts of interests: The authors declare no conflict of interest. The funding sponsors had no role in the study

This study was supported by grants from the Roche pharmaceutical company, Basel, Switzerland, from Agence Nationale de la Recherche (ANR-07-PHYSIO-023, ANR-10-BLAN-1137), from Abondement ANVAR (E1482.042), and from Hospices Civils de Lyon (50564).

ABSTRACT

Background: Risk factors of physical performance decline in older men remain uncertain. We assessed risk factors of incident physical performance deterioration in older men followed up prospectively.

Methods: In a cohort of 821 men aged 60-87, physical performance was assessed by four tests (five chair-stands, standing with closed eyes, forward and backward tandem walk) at baseline, 4 and 8 years. Various predictive biological measurements were performed at baseline. Serum creatinine/cystatin C (Cr/CysC) ratio was used as an index of muscle mass.

Results: In multivariate models, higher age, higher fat mass index (FMI= fat mass/height²), low physical activity, prior stroke, fracture and Parkinson's disease were associated with poor physical performance at baseline. Higher age, low physical activity, low calcium intake, prior non-vertebral fractures, low apparent free testosterone concentration and poor health status were associated with higher risk of loss to follow-up. Low grip strength, Parkinson's disease and stroke were associated with higher risk of incident inability to do five chair stands. Low Cr/CysC ratio and high FMI were associated with high risk of incident inability to perform forward and backward tandem walk. Sarcopenic obesity (co-occurrence of lower tertile of Cr/CysC and upper tertile of FMI) was associated with higher risk of incident inability to perform forward (OR=3.31, 95%CI: 1.88–5.84, p<0.001) and backward tandem walk and of incident inability to perform more than one test (OR=5.82, 95%CI: 1.29–26.27, p<0.001).

Conclusions: Sarcopenic obesity and poor health are associated with higher risk of incident decline of physical performance.

Key words

Sarcopenic obesity, physical performance, sarcopenia, sedentary lifestyle

INTRODUCTION

Ageing is associated with a loss of muscle mass (sarcopenia) and strength (dynapenia), which contribute to poor physical performance and disability (212,333). Physical performance (assessed by gait speed or chair stand) and muscle strength are influenced by neuromuscular function, health status and conditions which compromise their regulation (e.g., nutritional status) (215,217,270,272). Thus, low muscle strength and poor physical performance may reflect poor health (308). Low muscle strength and poor physical performance are also associated with higher risk of fall, fracture and higher mortality (1,2,288,317,318,344,345). Thus, assessment of muscle strength and physical performance as well as of their determinants may help to identify older individuals at high risk of fall and fracture as well as those with reduced life expectancy (1,346).

Cross-sectional studies assessed factors related to lifestyle and health status associated with poor physical performance of the lower limbs (212,230,270). As mentioned above, these factors may contribute to the muscle loss and to the decline of physical performance (336,337). However, cross-sectional studies do not capture the temporal link between risk factors and physical performance (1). Moreover, in the late stage, it may be impossible to reverse poor performance and its sequelae. By contrast, early detection of the risk factors of poor physical performance could allow for early selection of individuals at high risk of these disorders. In such patients, early intervention could slow the decline of physical performance and of health status (274,338). However, prospective data on the risk factors of the decline of muscle strength and of physical performance in older men are limited. Loss of physical performance is a dynamic process influenced by many factors, such as ageing, obesity, lifestyle (e.g., low physical activity), prior fractures, nutritional status, vitamin D status, prolonged bedrest, cognitive impairment, low grade inflammation, and co-morbidities (e.g., hypogonadism, diabetes mellitus, cardiovascular disease, prior stroke, Parkinson's disease) (215,341,342). These factors may be inter-correlated. Thus, available data need to be interpreted cautiously. The analyses which are poorly controlled for confounders may not identify the risk factors and their interactions correctly. The impact of a factor (e.g., low physical activity) may be stronger if another one (e.g., obesity, poor nutritional status, co-morbidity) is present.

Therefore, our aim was to assess risk factors of rapid loss of muscle strength and of incident deterioration of physical performance in a cohort of older men followed up prospectively.

MATERIAL AND METHODS

Cohort

The STRAMBO study is a prospective single-center cohort study designed to explore fracture prediction by bone microarchitecture indices in men (317). The study was accepted by the local ethics committee and carried out according to the 1975 and 1983 Helsinki Declarations. It was performed as collaboration between INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) and a health insurance company MTRL (Mutuelle des Travailleurs de la Région Lyonnaise). The cohort was recruited in 2006-08 from the Greater Lyon MTRL lists. Invitations were sent to a random sample of men aged 20 and over. We included 1169 men who gave their informed consent and had diagnostic exams. Men aged 20-59 were examined once, whereas 823 men aged 60 and over at baseline were followed prospectively for 8 years. Physical tests were performed at baseline as well as after 4 and 8 years.

Physical Performance – assessment and outcomes

A five-time chair stand test was used to evaluate leg strength. The inability to perform the test was diagnosed when a man was unable to complete five chair stands. Men were classified as able if they managed to get up five times regardless of the time required. Static balance was evaluated by standing with eyes closed and with feet in the side-by-side position for 10s. Every interruption during this time (grasp, impossibility to maintain the position) ended the test. Men were classified as able if they manage to remain standing for 10s without interruption and unable otherwise. The dynamic balance was evaluated by an onward and backward 10-step tandem walk on a line drawn on the floor. Examiner recorded time, number of steps and number of errors. The men who did not perform a 10-step tandem walk forwards or backwards were scored unable. Men who completed 10 steps (regardless of the time needed) were classified as able. For each test (chair stands, static balance, tandem walk forwards, tandem walk backwards), prevalent inability is defined as the incapacity to complete the test at baseline. Then, the incident inability was found, when a man who had been able to complete the test at baseline, became unable to do the test during the follow-up.

Muscle strength

Grip strength was measured at baseline by a hand dynamometer (Martin Vigorimeter; Martin Gebrüder GmbH & Co, Tuttlingen, Germany) at the dominant hand. The relative grip strength was calculated as the mean of these three measures divided by body height.

DXA

Body composition was assessed by dual-energy x-ray absorptiometry using Hologic Discovery A device (Hologic, Marlborough, MA). The software provides values for lean mass and fat mass for the whole body and specific regions. Appendicular lean mass (ALM) was calculated as the sum of lean soft tissue in the right and left arms and legs (227). The limbs were isolated from the trunk using manually adjusted computer-generated lines as described previously. Relative ALM index of the lower limb (RALM.LL) was calculated as $ASM/length$ of the lower limbs². Fat mass index (FMI) was calculated as the whole-body fat mass divided by the square height of the subject.

Biological assessment

Testosterone was measured by radioimmunoassay (RIA) after diethylether extraction. Limit of detection was 0.06nM. Interassay coefficient of variation (CV) was 8% (347). 17 β -estradiol was measured by an ultrasensitive RIA (CISBio-International) (348). Intra- and inter-assay CV of 17 β -estradiol were 5.7% and 18%. Detection limit was 5pM. Sex hormone-binding globulin (SHBG) was measured by a RIA (CISBio-International) (347). Intra- and interassay CV were 4% and 5%. Apparent free testosterone concentration (AFTC) and bioavailable 17 β -estradiol (bio-17b-E2) were calculated (347). Serum 25-hydroxycholecalciferol (25OHD) was assessed by RIA (DiaSorin, Stillwater, USA) after acetonitrile extraction (349). Detection limit was 3ng/mL. Intra- and inter-assay CV were 5–7% and 9–11%. Parathyroid hormone (PTH) was measured by human specific two-site immunochimiluminescence assay. Detection limit was 3pg/mL. Intra- and inter-assay CV were <5%. High-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) was measured by immunoturbidimetric latex assay (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Detection limit was 0.15 mg/L (114). Intra- and inter-assay CV were 8%. Serum creatinine (Cr) was measured using a modified kinetic Jaffé method. Glomerular filtration rate (GFR) was estimated with the CKD-EPI equation (350). Serum cystatin C (CysC) was measured by using the BN II nephelometric assay (Siemens Healthcare GmbH, Marburg, Germany). The detection limit was 0.03 mg/L. Intra- and inter-assay CV were <5%. The creatinine/cystatin C (Cr/CysC) ratio was calculated as $\text{serum Cr (mg/dL) / serum CysC (mg/L)} \times 10$ (185).

Epidemiological questionnaire

At baseline, men replied to an interviewer-administered questionnaire covering self-reported lifestyle factors and health status. Smoking was assessed as current smoker versus non-smoker. Alcohol intake was calculated as average amount of alcohol consumed weekly. Calcium intake

was assessed by a food-frequency questionnaire adapted to French food habits (351). Current leisure physical activity was calculated as the amount of time spent on walking, gardening, and participating in leisure sport activity including seasonal activities. Occupational physical activity was self-reported and classified as weak, average, high, or very high. Intrinsic falls during the year preceding the recruitment and prior fractures were self-reported. Co-morbidities (ischemic heart disease [IHD], hypertension, type 2 diabetes mellitus, prior stroke, Parkinson's disease, chronic obstructive pulmonary disease [COPD], rheumatoid arthritis, cancer, digestive diseases) were self-reported, classified as present or absent and not further ascertained. Self-reported medications (statins, fibrates, angiotensin receptor antagonists, vitamin K antagonists [VKA], angiotensin convertase [ACE] inhibitors, beta-blockers, diuretics, vitamin D, selective serotonin reuptake inhibitors [SSRI], androgen deprivation therapy [ADT], benzodiazepines [BDA]) were confirmed by consulting a prescription.

Statistical analyses

The analyses were performed using the R version 3.3.3 software ((C) 2017 The R Foundation for Statistical Computing). Skewed variables (hsCRP, leisure PA, time spent outdoors) were log-transformed. Comparisons according to the status (prevalent or incident inability, dropout) were performed with the Student t test or Wilcoxon test for continuous variables and Khi-2 test for categorical variables. Analysis of co-variance and Cochran-Mantel-Haenszel test were used to adjust for age. Multivariable-adjusted logistic regression models were used to explore factors associated with the investigated outcome of each test: prevalent or incident inability to perform a clinical test, dropout. Variables were selected on the basis of biological plausibility, previously published data and bivariable analyses with potential confounders. Variables which had a risk <20% in bivariable models, were tested in the multivariate models. Multivariate models were constructed considering all variables retained in preliminary models. Model assumptions were checked by histograms and quantile-quantile plots of the residuals. Quality of statistical model for a given set of variables was assessed with the Akaike Information Criterion (AIC) and the coefficient of determination (R^2). For strongly correlated variables (BMI and FMI, AFTC testosterone, and bio-17 β -E2, PTH and 25OHD, RALM-L.L and Cr/CysC ratio), two models were checked and the variable having the stronger effect in the multivariate model was retained. The multivariate logistic models were adjusted for age, BMI (or FMI), grip strength, leisure physical activity, time spent outdoors, occupational physical activity, calcium intake, Cr/CysC ratio (or RALM-L.L), prior non vertebral fracture (or upper or lower limb fractures), Parkinson's disease, stroke, diabetes mellitus, statins, VKA, vitamin

D supplementation, ACE inhibitors, ADT, BDA, beta-blockers, diuretics, calcium channel blockers, GFR, 25OHD (or PTH), AFTC (or testosterone or bio-17 β -E2), and hsCRP. The conditions for the models have been verified graphically. The final multivariable models (presented in the **Tables**) included only the variables which were significant in the final model or modified ORs for other variables by more than 5%. The variables which were non-significant in the final model or had no impact on the ORs of other variables (<5%) are not mentioned in the **Tables**.

RESULTS

At baseline, the average age of the 823 men was 72 years and the average BMI was 27.68 k/m² (**Table 1**).

Five-chair-stand test

The 24 men who did not perform the test at baseline were on average 6.7 years older than men who did (**Suppl. Table 1**). They self-reported less physical activity, but more strokes, fractures and vitamin D supplements use. In the multivariate model, higher age, prior stroke, vitamin D use, less time spent outdoors, less leisure physical activity and low GFR were associated with higher odds of inability to perform the test ($p < 0.05$ to < 0.001) (**Table 2**).

Among 799 men who performed the test, 156 were lost to follow-up. They were 6.1 years older and had lower RALM-LL, Cr/CysC ratio, GFR, 25OHD and AFTC vs. 643 men who returned (**Suppl. Table 2**). They had higher FMI and PTH. They self-reported less physical activity and more frequent use of certain drugs. In the multivariate model, higher age, lower physical activity, less time spent outdoors, non-vertebral fractures, use of ACE inhibitors, lower AFTC, and lower calcium intake were associated with higher risk of dropout (**Table 2**).

Among the 643 men who were followed, 22 men became unable to perform the test. They were older and more often self-reported Parkinson's disease and stroke ($p < 0.05$) (**Suppl. Table 3**). They had lower 25OHD levels and GFR, but higher PTH and hsCRP levels. In the multivariate model, prior stroke, Parkinson's disease, low grip strength and higher PTH concentration were associated with high risk of incident inability to perform test (**Table 2**).

Static balance – standing for 10 seconds with closed eyes

The 23 men who failed the test were older and self-reported less physical activity, but more prior fractures and more use of vitamin D than men who did the test (**Suppl. Table 4**). They had lower grip strength, AFTC, GFR and Cr/CysC ratio, but higher hsCRP and SHBG levels ($p < 0.05$ to < 0.001). In the multivariate model, higher age and FMI, less physical activity, lower AFTC and use of BDA were associated with higher odds of inability to perform the test (**Table 2**).

Among 800 men who performed the test at baseline, 152 were lost to follow up. They were on average 5.9 years older than other 648 men (**Suppl. Table 5**). They self-reported less time spent outdoors, more prior fractures and more use of some drugs. They had higher BMI, but lower grip strength, AFTC, GFR and Cr/CysC ratio ($p < 0.05$ to 0.001). In the multivariate model,

higher age and FMI, prior lower limb fracture and low leisure physical activity were associated with higher risk of dropout (**Table 2**).

Among 648 men who returned for the follow-up, 32 became unable to perform the test. They were on average 8.4 years older, spent less time outdoors and had lower grip strength than other men (**Suppl. Table 6**). They had higher FMI and PTH and SHBG levels, but lower Cr/CysC ratio ($p < 0.05$ to 0.001). In the multivariable model, higher age and lower RALM-LL were associated with higher risk of incident inability to perform this test (**Table 2**).

Dynamic balance - forward tandem walk

The 74 men who did not perform the test at baseline were older and had less leisure physical activity than the 749 who did (**Suppl. Table 7**). They more often self-reported IHD, stroke and Parkinson's disease. They had higher BMI and PTH, but lower grip strength, GFR as well as lower testosterone and 25OHD concentrations ($p < 0.001$). In the multivariate model, higher age and FMI, less physical activity, prior non-vertebral fractures, and lower AFTC were associated with higher odds of inability to perform the test at baseline (**Table 3**).

Among 749 men who did the initial test, 126 did not return. They were 5.5 years older and spent less time outdoors than those who returned (**Suppl. Table 8**). They self-reported lower limb fracture and the use of certain drugs more often. They had higher BMI, hsCRP and cystatin C levels, but lower Cr/CysC ratio, GFR and AFTC ($p < 0.05$ to 0.001). Higher age, less time spent outdoors, lower calcium intake, lower bio-17 β -E2 level and the use of VKA or ADT were associated with higher risk of dropout in the multivariate models (**Table 3**).

Among the 623 men who returned, 139 became unable to perform the test. They were older than the other 484 men (**Suppl. Table 9**). They had higher FMI, but lower RALM-LL, Cr/CysC ratio and grip strength. They had more prior fractures, lower testosterone and 25OHD levels, and lower GFR. Higher age and FMI, prior lower limb fracture and lower Cr/CysC ratio were associated with higher risk of incident inability (**Table 3**).

Dynamic balance – backward tandem walk

The 83 men who did not perform the test at baseline were on average 7.8 years older than the 740 who did (**Suppl. Table 10**). They self-reported less physical activity, but more often stroke, Parkinson's disease, fractures and use of ACE inhibitors or BDA. They had higher BMI and PTH level, but lower grip strength, GFR, AFTC and 25OHD ($p < 0.005$). In the multivariate model, higher age, FMI, non-vertebral fractures, stroke, use of BDA and less physical activity were associated with higher odds of inability to perform the test (**Table 3**).

Among 740 men who did the test, 119 were lost to follow-up. They were older than other men (**Suppl. Table 11**). They spent less time outdoors and more often used certain drugs. They had lower grip strength, Cr/CysC ratio, GFR, testosterone and 25OHD. In the multivariable model, higher age, less time spent outdoors, prior non-vertebral fracture, and low calcium intake were associated with higher risk of loss to follow-up (**Table 3**).

Among 621 men who returned for the follow-up, 121 became unable to perform the test. They were older, spent less time outdoors and more often used vitamin D than other men (**Suppl. Table 12**). They had lower grip strength, AFTC, and Cr/CysC ratio, but higher FMI and PTH and CRP levels. In the multivariate model, higher age, FMI and lower Cr/CysC ratio were associated with higher risk of incident inability to perform the test (**Table 3**).

Risk factors of inability to perform at least one test or more

At baseline, 46 men were unable to perform one test and 67 more than one test (**Table 4**). In the multivariable analysis, only age was associated with higher odds of inability to perform one test at baseline ($p < 0.001$). Higher age and FMI, prior stroke and lower leisure physical activity, less time spent outdoors and low grip strength were associated with higher odds of prevalent inability to perform more than one test ($p < 0.05$ to < 0.001).

Among 702 men who did all the tests at baseline, 181 were lost to follow-up. In multivariate analysis, higher age, higher FMI, and use of ACE inhibitors were associated with higher risk of loss to follow-up ($p < 0.05$ to < 0.001).

Among 521 men who performed all the tests at baseline and then returned for the follow-up, 55 and 62 became unable to perform 1 test and > 1 test, respectively. In multivariate analysis, higher age, higher FMI, and lower Cr/CysC ratio were each associated with incident inability to perform 1 test and to perform > 1 tests (**Table 4**).

Creatinine/cystatin ratio, FMI and physical performance

The analysis was performed in four groups defined according to the tertiles of Cr/CysC ratio and FMI (**Table 5**). Men in the two lower tertiles of FMI and in the two upper tertiles of the Cr/CysC ratio were the reference group. Men who had both high FMI and low Cr/CysC ratio had higher odds of inability to perform both forward and backward tandem walk. Among men who returned for the follow-up, those with high FMI and low Cr/CysC ratio had higher risk on incident inability to perform both forward and backward tandem walk (**Table 5**). They also had a greater risk of incident inability to perform more than one test.

DISCUSSION

In older men, advanced age, obesity, low physical activity, prior stroke and Parkinson's disease were associated with poor physical performance at baseline. Age, low physical activity, low calcium intake, prior non-vertebral fractures, low ATFC and poor health status (suggested by the treatments) were associated with higher risk of dropout. Age, low Cr/CysC ratio, high FMI, prior non-vertebral fractures, poor health status (stroke, Parkinson's disease) were associated with a higher risk of incident deterioration of physical performance.

Ageing-related loss of physical performance is a risk factor for disability (282,352). At baseline, age, high FMI, poor health status, prior non-vertebral fractures and low AFTC were associated with higher odds of inability to perform the tests. The results are in line with previous findings showing poor physical performance in subjects with high fat mass, chronic conditions and low physical activity (2,353–356). However, cross-sectional studies do not permit to distinguish between risk factors and outcomes. Obesity, sedentary lifestyle and poor physical performance often co-occur and aggravate each other. Low physical activity and poor physical performance also co-occur, but it may be difficult to establish whether sedentary lifestyle is due to a choice or a real incapacity related to poor health status. Fractures may result in loss of muscle strength; however, poor balance could precede the fracture and contribute to its occurrence (357). Hypogonadism results in lower muscle strength, but severe disease can also result in low testosterone secretion (358,359). Thus, cross-sectional studies do not inform about temporal sequences that provide hints for studies on new measures of risk of disability.

Age, higher FMI, lower physical activity, lower calcium intake, poor health status and prior non-vertebral fractures were associated with higher risk of dropout. These findings are plausible and in line with other prospective cohort studies. Age remained significant after adjustment for other factors which may reflect the overall impact of age-related factors that were not assessed in our study specifically, e.g., severity or duration of the diseases and associated disability. Some cases of dropout are not associated with the health status: loss of interest, relocation etc.

In our study, age, body composition and poor health were associated with higher risk of incident physical performance deterioration. The sarcopenia index (Cr/CysC ratio) was developed using the levels of cystatin C (index of kidney function) and of creatinine dependent on muscle mass and kidney function (185). It reflects muscle mass. Men having low Cr/CysC ratio (reflecting low muscle mass) had higher risk of incident inability to perform both the forward and the backward tandem walks. Higher FMI was also associated with higher risk of becoming unable

to perform the tests. The risk was the highest in men who had both low Cr/CysC ratio and high FMI.

In cross-sectional studies, higher intramuscular fat mass was associated with lower physical performance and muscle strength, which may be partly related to the effect of the products of lipid metabolism (360,361). Higher fat mass was also associated with higher risk of other diseases such as type II diabetes, cardiovascular disease and cancer (362). Thus, higher fat mass may lead to the loss of muscle strength and physical performance both directly and indirectly via higher risk of severe chronic diseases.

Sarcopenic obesity (co-occurrence of obesity and sarcopenia) is associated with poor physical performance vs. sarcopenia alone (363,364). Sarcopenic obesity was also associated with higher risk of cardiovascular and metabolic disease, cognitive deterioration, disability in activities of daily living, and frailty vs. sarcopenia or obesity alone (365,366). In our study, men with sarcopenic obesity had higher risk of incident inability to perform both the forward and the backward tandem walk and with higher risk of incident inability to perform more than one test. Thus, men with sarcopenic obesity had higher risk of physical decline than men without these characteristics. Synergistic impact of sarcopenia and obesity on physical performance is in line with the cross-sectional data of *Chang & coll* who found that, for various thresholds of low lean and fat mass, the greatest physical impairment (low grip strength, slow gait, long time on the up-and-go test) was observed consistently in men who had both low lean mass and high fat mass (367). However, clinical data do not permit to distinguish between the physical mechanism (subjects with lower muscle mass and strength are not able to manage a fatter, heavier body) and biological mechanism (metabolic crosstalk between fat and muscle) (361).

Lower leisure physical activity was associated with greater risk of incident inability to perform more than one test. However, lower leisure physical activity and less time spent outdoors were associated with inability to perform tests at baseline and higher risk of loss to follow-up. As these men were excluded from the analysis of the incident inability to perform the tests, it is plausible that our analyses underestimate the association between poor physical activity and future decline of physical function. Higher physical activity may slow ageing-related decline in muscle strength and fat accumulation (368). Therefore, more sedentary lifestyle may be associated with more rapid deterioration of muscle strength and balance.

Prior non-vertebral fractures were associated with incident inability to perform both forward and backward tandem walk tests. Our results are in line with previous observations (294). The

fall resulting in a fracture may reflect muscular weakness and poor neuromuscular control preceding the fracture (369). Moreover, the fracture itself may also result in loss of muscle strength and deterioration of neuromuscular coordination.

Our study has limitations. It is a single-center cohort composed of home-dwelling Caucasian older men. Our results may not be extrapolated to women and other ethnic groups. Prevalent non-vertebral fractures and co-morbidities were self-reported without adjudication. We assessed lifestyle and health status at baseline; however, their changes during the follow-up may influence the deterioration of physical performance. More severe disease may be associated with greater loss of physical function. We did not account for the severity and duration of the diseases, which may underestimate the potential link. For instance, cardiovascular diseases were not associated with poor physical performance, whereas the use of some cardiovascular medications (VKA, ACE inhibitors) was. The use of these drugs may point to a more severe disease. The incident inability to perform tests was assessed only in men who returned for follow-up. As the decline of physical function was probably higher in men who were lost to follow-up, our results may underestimate the risk.

In conclusion, sarcopenic obesity and poor health status seem to be associated with higher risk of incident decline of physical performance in older men. Our data support the importance of sarcopenic obesity for the loss of physical function in this group in addition to its association with high risk of several diseases. Other factors (e.g., neurological disorders, hypogonadism, secondary hyperparathyroidism) were also associated with greater functional deterioration, but the links were less consistent. Sarcopenic obesity should be explored given the increasing sedentary lifestyle (associated with muscle weakness and obesity) in the ageing population in developed countries. Notably, in our study sarcopenic obesity is associated with greater loss of physical function in men who were valid at baseline. Thus, future studies are needed to assess whether preventing or reversal of sarcopenic obesity could attenuate the decline of physical function in older men.

Table 1

Descriptive analysis of the cohort at baseline – variables investigated in this study

Variables	Mean ± SD
Age (years)	72.3 ± 7.3
Weight (kg)	78.4 ± 11.3
BMI (kg/m ²)	27.68 ± 3.60
Lower limb lean mass (kg)	16.3 ± 2.24
RALM-LL (kg/m ²)	5.69 ± 0.62
Relative grip strength (KPa/m ²)	69.17 ± 16.89
FMI (kg/m ²)	7.03 ± 2.17
Leisure physical activity (hours/week)	0.00 [0.00; 0.30]
Time spent outdoors (h/week)	0.70 [0.40; 1.00]
25OHD (ng/mL)	22.1 ± 9.8
PTH (pg/mL)	48 ± 25
Calcium intake (mg/d)	766 ± 242
Testosterone (nmol/L)	11.81 ± 5.3
AFTC (pmol/L)	241.45 ± 93.02
Total 17β-oestradiol (pmol/L)	53.35 ± 20.77
Bio-17β-E2 (pmol/L)	37.83 ± 1.53
SHBG (nmol/L)	43.24 ± 21.12
hsCRP (mg/L)	1.66 [0.86; 3.28]
GFR (mL/min)	70.47 ± 15.45
Creatinine	1.09 ± 0.25
Cystatine C (mg/L)	0.80 ± 0.20
Creatinine/Cystatine C ratio	1.22 ± 21.9
Co-morbidities	N (%)
Prior non-vertebral fractures	168 (20%)
Upper limb fracture	43 (5%)
Lower limb fracture	42 (5%)
Cancer	108 (15%)
COPD	51 (7%)
Parkinson's disease	15 (2%)

Diabetes mellitus	98 (12%)
Stroke	131 (19%)
Ischemic heart disease	32 (4%)
Medications	
Vitamin D supplementation	31 (4%)
Angiotensin receptor antagonists	145 (21%)
Angiotensin convertase inhibitors	119 (17%)
Beta-blockers	122 (17%)
Calcium channel blockers	127 (18%)
Fibrates	47 (6%)
Statins	218 (36%)
Vitamin K antagonists	48 (6%)
Diuretics	206 (33%)
SSRI	35 (4%)
Benzodiazepines	108 (15%)
Androgen deprivation therapy	17 (2%)

Results are mean \pm SD for quantitative variables and number of subjects (proportions) for categorical variables. hsCRP, leisure physical activity and time spent outdoor were analyzed as median [interquartile range].

RALM.LL = relative appendicular lean mass of lower limbs. FMI = Fat mass index. AFTC = apparent free testosterone concentration. bio-17 β -E2 = Bioavailable 17 β -estradiol. PTH = Serum parathyroid hormone. 25OHD = Serum 25-hydroxycholecalciferol. hsCRP = High-sensitivity C-reactive protein. GFR = glomerular filtration rate. COPD =chronic obstructive pulmonary disease. SSRI = selective serotonin re-uptake inhibitors.

Table 2

Five-chair-stand test and static balance – multivariable analysis of the risk factors of inability

	Five chair-stands	Static balance
	OR (95%CI)	OR (95%CI)
<i>Risk factors of inability to perform the test at baseline in the entire cohort</i>		
Age (years)	1.14 (1.04; 1.25)^C	1.16 (1.06; 1.28)^C
FMI (per SD increase)	1.27 (0.77; 2.05)	3.00 (1.56; 6.20)^D
Leisure PA (per SD decrease)	2.27 (1.25; 4.77)^A	2.86 (1.53; 6.07)^D
Time spent outdoors (per SD decrease)	3.66 (1.97; 7.47)^D	2.09 (1.98; 3.88)^C
Parkinson's disease	4.76 (0.44; 36.90)	...
Stroke	10.32 (2.41; 42.04)^D	...
Prior non-vertebral fractures	2.59 (0.79; 7.98)	...
Upper limb fracture	...	3.67 (0.74; 14.88)
Vitamin D supplementation	14.63 (3.31; 62.70)^D	...
Beta-blockers	...	2.30 (0.71; 6.87)
Benzodiazepines	...	2.86 (0.99; 8.02)^A
GFR (per SD decrease)	3.06 (1.65; 6.32)^D	...
AFTC (per SD increase)	...	2.34 (1.28; 4.39)^B
<i>Risk factors of dropout among men who performed the test at baseline</i>		
	<i>(n = 799)</i>	<i>(n = 798)</i>
Age (years)	1.10 (1.07; 1.14)^D	1.11 (1.08; 1.15)^D
FMI (per SD increase)	1.14 (0.93; 1.40)	1.30 (1.07; 1.59)^B
Cr/CysCratio (per SD decrease)	1.23 (0.98; 1.56)	1.12 (0.91; 1.38)
Leisure PA (per SD decrease)	1.27 (1.03; 1.57)^A	...
Time spent outdoors (per SD decrease)	1.26 (1.02; 1.56)^A	1.29 (1.03; 1.53)^A
Calcium intake (per SD decrease)	1.29 (1.06; 1.57)^A	1.29 (1.06; 1.57)^A
Prior non-vertebral fractures	1.98 (1.09; 3.53)^A	...
Lower limb fracture	...	2.39 (1.09; 5.11)^A
Angiotensin convertase inhibitors	1.85 (1.10; 3.07)^A	...
Beta-blockers	...	0.55 (0.29; 0.98)
Benzodiazepines	...	1.44 (0.84; 2.44)

AFTC (<195 pmol/L)	1.95 (1.09; 3.56)^A	...
AFTC (195 – 285 pmol/L)	1.39 (0.81; 2.45)	...
AFTC >285 pmol/L (ref.)	1.00	...
GFR (per SD decrease)	0.87 (0.69; 1.11)	...
<i>Risk factors of incident inability to perform the test during the follow-up</i>	(n = 642)	(n = 646)
Age (years)	1.08 (0.99; 1.18)	1.20 (1.12; 1.29)^D
FMI (per SD increase)	1.41 (0.84; 2.32)	1.32 (0.86; 2.01)
Cr/CysC ratio (per SD decrease)	1.27 (0.77; 2.03)	...
RALM-LL (per SD decrease)	...	1.78 (1.14; 2.86)^A
Grip strength (per SD decrease)	2.89 (1.45; 6.00)^C	...
Leisure PA (per SD increase)	...	1.42 (0.96; 2.13)
Stroke	6.02 (1.44; 20.65)^B	...
Parkinson's disease	8.48 (1.95; 32.24)^D	...
PTH ≥65 pg/mL	3.77 (1.17; 11.50)^A	1.70 (0.65; 4.12)
PTH <65 pg/mL (ref.)	1.00	1.00

^A – p<0.05, ^B – p<0.01, ^C – p<0.005, ^D – p<0.001

FMI = fat mass index; Leisure PA = leisure physical activity; GFR = glomerular filtration rate; AFTC = apparent free testosterone concentration; Cr/CysC ratio – creatinine/cystatin C ratio; RALM.LL = relative appendicular lean mass of lower limbs; PTH = parathyroid hormone.

The variables which were non-significant in the final model or had no impact on the ORs of other variables (<5%) are not mentioned in the Table.

Table 3

Forward and backward tandem walk – multivariable analysis of the risk factors of inability

Tandem walk	forward OR (95%CI)	backward OR (95%CI)
<i>Risk factors of inability to perform the test at baseline in the entire cohort</i>		
Age (years)	1.16 (1.1; 1.23)^D	1.17 (1.12; 1.24)^D
Cr/CysC ratio (per SD decrease)	1.31 (0.95; 1.86)	...
FMI (per SD increase)	1.58 (1.18; 2.13)^B	1.44 (1.10; 1.88)^B
Leisure PA (per SD decrease)	1.07 (1.02; 1.11)^A	2.06 (1.54; 2.84)^D
Time spent outdoors (per SD decrease)	1.02 (1.01; 1.40)^C	1.43 (1.06; 1.94)^A
Parkinson disease	3.41 (0.8; 12.96)	...
Stroke	3.35 (1.12; 9.58)^A	4.17 (1.60; 10.60)^C
Prior non-vertebral fractures	2.35 (1.05; 5.09)^A	2.57 (1.42; 4.64)^D
Vitamin D supplementation	2.32 (0.67; 7.37)	...
Benzodiazepines	...	2.62 (1.40; 4.85)^C
25OHD (per SD increase)	0.77 (0.53; 1.09)	...
AFTC (<195] (pmol/L)	2.99 (1.16; 8.88)^A	...
AFTC (195 – 285] (pmol/L)	2.26 (0.89; 6.67)	...
AFTC >285 pmol/L (ref.)	1.00	...
GFR (per SD decrease)	...	1.23 (0.92; 1.65)
<i>Risk factors of dropout among men who performed the test at baseline</i>	<i>(n = 747)</i>	<i>(n = 738)</i>
Age (years)	1.12 (1.08; 1.15)^D	1.11 (1.07; 1.14)^D
FMI (per SD increase)	1.19 (0.95; 1.48)	1.17 (0.94; 1.45)
Time spent outdoors (per SD decrease)	1.30 (1.04; 1.63)^A	1.29 (1.03; 1.62)^A
Calcium intake (per SD decrease)	1.30 (1.05; 1.60)^A	1.28 (1.04; 1.58)^A
Prior non-vertebral fractures	1.87 (1.00; 3.42)^A	2.10 (1.12; 3.82)^A
Angiotensin convertase inhibitors	1.58 (0.89; 2.73)	...
Vitamin K antagonists	2.26 (1.05; 4.75)^A	...
Androgen Deprivation Therapy	3.36 (0.96; 10.76)^A	...

Bio-17 β -E2 (per SD decrease)	1.25 (1.01; 1.54)^A	...
AFTC (per SD increase)	...	0.82 (0.64; 1.04)
<i>Risk factors of incident inability to perform the test during the follow-up</i>	<i>(n = 621)</i>	<i>(n = 620)</i>
Age (years)	1.14 (1.10; 1.18)^D	1.13 (1.10; 1.17)^D
FMI (per SD increase)	1.45 (1.18; 1.79)^D	1.44 (1.16; 1.78)^D
Cr/CysC ratio (<1.12)	2.18 (1.28; 3.79)^C	2.00 (1.16; 3.49)^A
Cr/CysC (1.12 – 1.32)	1.42 (0.80; 2.54)	1.53 (0.87; 2.75)
Cr/CysC ratio (>1.32) (ref.)	1.00	1.00
Prior lower limb fracture	3.94 (1.33; 11.79)^A	1.60 (0.94; 2.67)
Vitamin D supplementation	...	1.74 (0.52; 5.44)
Statins	...	1.22 (0.75; 1.96)
Angiotensin convertase inhibitors	...	1.37 (0.74; 2.48)
25OHD (per SD increase)	...	0.92 (0.73; 1.16)

^A – p<0.05, ^B – p<0.01, ^C – p<0.005, ^D – p<0.001

FMI = Fat mass index, Leisure PA = leisure physical activity. GFR = glomerular filtration rate. AFTC = apparent free testosterone concentration. PTH = parathyroid hormone. bio-17 β -E2 = Bioavailable 17 β -estradiol.

The variables which were non-significant in the final model or had no impact on the ORs of other variables (<5%) are not mentioned in the Table.

Table 4:
Risk factors of inability to perform one test or more and to return for the follow-up

<i>Risk factors of inability to perform the test at baseline in the entire cohort (n=823)</i>		
	Failed at 1 test (n = 46)	Failed at >1 test (n = 67)
	OR (95%CI)	OR (95%CI)
Age (years)	1.08 (1.02; 1.14)^D	1.14 (1.08; 1.21)^D
FMI (per SD increase)	1.24 (0.91; 1.68)	1.63 (1.22; 2.18)^D
Leisure PA (per SD decrease)	1.20 (0.88; 1.64)	2.13 (1.50; 3.03)^D
Time spent outdoors (per SD decrease)	0.99 (0.72; 1.38)	1.52 (1.08; 2.15)^A
Stroke	1.17 (0.26; 5.24)	3.61 (1.26; 10.34)^A
Grip strength (per SD decrease)	1.24 (0.84; 1.84)	2.19 (1.42; 3.56)^D
 <i>Risk factors of dropout (n = 181) among 702 men who performed all the tests at baseline</i>		
Age (years)		1.15 (1.12; 1.19)^D
FMI (per SD increase)		1.29 (1.07; 1.57)^B
Occupational physical activity		
Weak		1.00
Average		1.57 (0.88; 2.86)
High		1.83 (1.03; 3.29)^A
Very High		1.61 (0.86; 3.03)
Angiotensin convertase inhibitors		1.84 (1.08; 3.13)^A
 <i>Risk factors of incident inability in 521 men who did all the tests at baseline and returned for the follow-up</i>		
	Failed at 1 test (n = 55)	Failed at >1 test (n=62)
Age (years)	1.09 (1.04; 1.15)^D	1.20 (1.14; 1.28)^D
FMI (per SD increase)	1.41 (1.03; 1.93)^C	1.93 (1.40; 2.69)^D
Cr/CysC ratio (per SD decrease)	1.42 (1.02; 1.96)^A	1.64 (1.16; 2.34)^C

^A – p<0.05, ^B – p<0.01, ^C – p<0.005, ^D – p<0.001

FMI = Fat mass index. Leisure PA = leisure physical activity. GFR = glomerular filtration rate. AFTC = apparent free testosterone concentration. PTH = Serum parathyroid hormone. Cr/CysC ratio RALM.LL = Creatinine/ Cystatine C ratio. The variables which were non-

significant in the final model or had no impact on the ORs of other variables (<5%) are not mentioned in the Table.

The variables which were non-significant in the final model or had no impact on the ORs of other variables (<5%) are not mentioned in the Table.

Table 5:
Risk factors of prevalent and incident inability to perform the tests in the multivariate analysis

Cr/CysC ratio FMI (kg/m ²)	Prevalent inability to perform the task at baseline				Number of subjects
	>1.11 ≤7.6 (n = 377)	≤1.11 ≤7.6 (n = 154)	>1.11 >7.6 (n = 151)	≤1.11 >7.6 (N=115)	
Chair stand	1.0	0.29 (0.03; 1.42)	0.90 (0.21; 3.30)	2.02 (0.56; 6.83)	N=24/823
Forward tandem walk	1.0	2.56 (0.59; 13.38)	1.08 (0.18; 6.33)	5.77 (1.51; 28.38)^D	N=74/823
Backward tandem walk	1.0	1.65 (0.75; 3.65)	1.92 (0.87; 4.24)	3.76 (1.75; 8.22)^D	N=83/823
Balance	1.0	1.92 (0.56; 6.76)	0.19 (0.02; 1.01)	0.58 (0.12; 2.46)	N=23/823
Cr/CysC ratio FMI (kg/m ²)	Incident inability to perform for the task during the follow up				Number of subjects
	>1.11 ≤7.6 (n = 377)	≤1.11 ≤7.6 (n = 154)	>1.11 >7.6 (n = 151)	≤1.11 >7.6 (n = 115)	
Chair stand	1.0	0.29 (0.03; 1.42)	0.90 (0.21; 3.3)	2.03 (0.56; 6.83)	N= 22/642
Forward tandem walk	1.0	1.03 (0.57; 1.81)	0.91 (0.49; 1.65)	3.31 (1.88; 5.84)^D	N= 120/621
Backward tandem walk	1.0	2.08 (1.20; 3.60)^B	1.17 (0.62; 2.13)	3.18 (1.80; 5.60)^D	N= 120/620
Balance	1.0	1.50 (0.53; 3.94)	1.51 (0.54; 3.98)	1.63 (0.54; 4.47)	N= 32/646
Failed at one test	1.0	1.24 (0,29; 5,35)	2.51 (0,84; 7,47)	2.23 (0,57; 8,76)	N= 55/521
Failed at more than one test	1.0	0.99 (0,14; 7,16)	2.09 (0,58; 7,54)	5.82 (1,29; 26,27)^D	N= 59/521

<0.05, ^B<0.01, ^C<0.005, ^D<0.001 vs. QI (reference group)

Cr/CysC ratio – creatinine / cystatin C ratio – threshold of 1.11 corresponds to first (lowest) tertile

FMI – fat mass index – threshold of 7.6 kg/m² corresponds to the third (upper) tertile

The variables which were non-significant in the final model or had no impact on the ORs of other variables (<5%) are not mentioned in the Table.

Supplemental table 1:
Characteristics of men according to their ability to perform the five-chair-stand test at baseline

Prevalent inability to perform chair stands at baseline	Able (n = 799)	Unable (n = 24)	p*	p**
Age (years)	72.1 ± 7.2	78.8 ± 5.7	<0.001	...
Weight (kg)	78.3 ± 11.3	80.8 ± 14.1	0.28	0.12
BMI (kg/m ²)	27.64 ± 3.55	28.95 ± 4.87	0.08	0.13
Lower limb lean mass (kg)	16.16 ± 21.96	15.13 ± 29.05	<0.05	0.35
RALM-LL (kg/m ²)	5.69 ± 0.61	5.39 ± 0.86	<0.05	0.12
Relative grip strength (KPa/m ²)	69.72 ± 16.54	51.69 ± 16.54	<0.001	<0.001
FMI (kg/m ²)	8.10 ± 2.40	7.00 ± 2.20	<0.05	0.09
Leisure physical activity (hours/week)	0.60 [0.20; 0.92]	0 [0; 0.35]	<0.005	<0.01
Time spent outdoors (h/wk)	0.90 [0.70; 1.04]	0.60 [0.48; 0.78]	<0.005	<0.005
25OHD (ng/mL)	22.2 ± 9.7	18.6 ± 12.2	0.08	0.32
PTH (pg/mL)	48 ± 25	57 ± 25	0.09	0.56
Calcium intake (mg/d)	766 ± 245	770 ± 146	0.93	0.88
Testosterone (nmol/L)	11.87 ± 5.27	9.73 ± 5.76	0.05	0.08
AFTC (pmol/L)	243 ± 92	181 ± 105	<0.001	<0.05
Total 17β-oestradiol (pmol/L)	53.43 ± 20.62	50.61 ± 25.51	0.51	0.64
Bio-17β-E2 (pmol/L)	37.95 ± 15.23	33.97 ± 16.98	0.21	0.60
SHBG (nmol/L)	43.02 ± 20.97	50.6 ± 24.81	0.09	0.77
hsCRP (mg/L)	1.62 [0.85; 3.25]	2.83 [1.37; 5.55]	0.29	0.60
GFR (mL/min)	70.41 ± 15.41	72.18 ± 16.85	0.58	<0.01
Creatinine	1.09 ± 0.25	1.02 ± 0.32	0.31	0.18
Cystatine C (mg/L)	0.80 ± 0.19	0.87 ± 0.29	0.23	0.06
Creatinine/Cystatine C ratio	1.22 ± 0.22	1.06 ± 0.19	<0.001	<0.001
Co-morbidities				
Inability to perform forward tandem walk	60 (8%)	23 (96%)	<0.001	<0.001
Inability to perform backward tandem walk	53 (7%)	21 (88%)	<0.001	<0.001
Inability to stand for 10s with closed eyes	12 (2%)	11 (48%)	<0.001	<0.001
Prevalent fractures	156 (20%)	12 (5%)	<0.001	<0.005
Prior non-vertebral fractures	89 (11%)	8 (33%)	<0.005	<0.005
Upper limb fracture	39 (5%)	4 (17%)	<0.05	<0.05
Lower limb fracture	35 (5%)	7 (29%)	<0.001	<0.001
Cancer	102 (13%)	6 (25%)	0.12	0.08
COPD	49 (6%)	2 (8%)	0.65	0.87
Parkinson's disease	13 (2%)	2 (8%)	0.07	0.19
Diabetes mellitus	14 (2%)	1 (4%)	0.36	0.71
Stroke	125 (16%)	6 (25%)	<0.005	<0.005
Ischemic heart disease	27 (3%)	5 (21%)	0.25	0.89
Medications				
Vitamin D supplementation	26 (3%)	5 (21%)	<0.005	<0.005
Angiotensin receptor antagonists	140 (18%)	5 (21%)	0.60	0.77
Angiotensin convertase inhibitors	113 (14%)	6 (25%)	0.15	0.38
Beta-blockers	118 (15%)	4 (17%)	0.77	0.97
Calcium channel blockers	123 (15%)	4 (17%)	0.78	0.85
Fibrates	46 (6%)	1 (4%)	0.99	0.73
Statins	211 (26%)	7 (29%)	0.81	0.89
Vitamin K antagonists	47 (6%)	1 (4%)	0.99	0.37
Diuretics	197 (25%)	9 (38%)	0.18	0.56
SSRI	31 (4%)	4 (17%)	<0.05	<0.05
Benzodiazepines	102 (13%)	6 (25%)	0.11	0.38
Androgen deprivation therapy	16 (2%)	0 (0%)	0.99	0.99

p* – without age adjustment; p** – with adjustment for age

Results are presented as mean \pm SD for quantitative variables and number of subjects (proportions) for categorical variables. hsCRP, leisure physical activity and time spent outdoor are presented as median [interquartile range].

RALM.LL = relative appendicular lean mass of lower limbs. FMI = Fat mass index. 25OHD = 25-hydroxycholecalciferol. PTH = parathyroid hormone. AFTC = apparent free testosterone concentration. bio-17 β -E2 = Bioavailable 17 β -estradiol. SHBG = sex hormone-binding globulin. hsCRP = High-sensitivity C-reactive protein. GFR = glomerular filtration rate. COPD = chronic obstructive pulmonary disease. SSRI = selective serotonin re-uptake inhibitors.

Supplemental table 2:
Baseline characteristics of men who were able to perform the chair stands at the initial survey according to their further follow-up status

Baseline characteristics of men who were able to perform the chair stands at the initial survey according to their further follow-up status	Followed up (n =643)	Lost to follow-up (n =156)	p*	p**
Age (years)	70.9 ± 6.8	77.0 ± 6.7	<0.001	...
Weight (kg)	78.3 ± 11.3	78.6 ± 10.9	0.73	0.72
BMI (kg/m ²)	27.51 ± 3.5	28.22 ± 3.7	<0.05	<0.05
Lower limb lean mass (kg)	16.29 ± 2.23	15.61 ± 1.98	<0.001	<0.001
RALM-LL (kg/m ²)	8.28 ± 0.86	8.08 ± 0.84	<0.01	<0.01
Relative grip strength (KPa/m ²)	65.80 ± 16.42	61.86 ± 15.22	<0.01	<0.05
FMI (kg/m ²)	6.9 ± 2.1	7.6 ± 2.4	<0.001	<0.001
Leisure PA (hours/week)	0.60 [0.20; 0.93]	0.00 [0.0; 0.35]	<0.01	<0.01
Time spent outdoors (h/wk)	1.52 [0.81; 3.03]	2.02 [1.13; 4.90]	<0.001	<0.001
25OHD (ng/mL)	22.7 ± 9.7	20.2 ± 9.6	<0.005	<0.005
PTH (pg/mL)	46 ± 22	55 ± 33	<0.001	<0.001
Calcium intake (mg/d)	760 ± 235	794 ± 283	0.13	0.13
Testosterone (nmol/L)	12.13 ± 5.16	10.84 ± 5.65	<0.01	<0.01
AFTC (pmol/L)	251 ± 90	212 ± 94	<0.001	<0.001
Total 17β-oestradiol (pmol/L)	53.32 ± 20.69	54 ± 20.45	0.72	0.71
Bio-17β-E2 (pmol/L)	33.97 ± 1.74	37.95 ± 1.51	0.62	0.61
SHBG (nmol/L)	42.15 ± 20.36	46.02 ± 21.96	<0.05	<0.05
hsCRP (mg/L)	2.02 [1.13; 4.89]	1.52 [0.81; 3.53]	<0.05	<0.05
GFR (mL/min)	71.73 ± 14.67	65.26 ± 17.00	<0.001	<0.001
Creatinine	1.07 ± 0.33	1.16 ± 0.22	<0.005	<0.005
Cystatine C (mg/L)	0.78 ± 0.17	0.89 ± 0.26	<0.001	<0.001
Creatinine/Cystatine C ratio	1.16 ± 0.21	1.23 ± 0.22	<0.001	<0.001
Co-morbidities				
Inability to perform forward tandem walk	1 (0.5%)	121 (78%)	<0.001	<0.001
Inability to perform backward tandem walk	3 (1%)	116 (75%)	<0.001	<0.001
Inability to stand for 10s with closed eyes	2 (0.7%)	142 (92%)	<0.001	<0.001
Prevalent fractures	115 (18%)	41 (26%)	<0.05	0.17
Prior non-vertebral fractures	25 (4%)	64 (41%)	<0.05	<0.05
Upper limb fracture	11 (2%)	28 (18%)	<0.05	<0.01
Lower limb fracture	13 (2%)	22 (14%)	<0.05	<0.01
Cancer	82 (13%)	20 (13%)	1	0.44
COPD	35 (5%)	14 (9%)	0.14	0.29
Parkinson's disease	9 (1%)	4 (3%)	0.29	0.83
Diabetes mellitus	8 (1%)	6 (4%)	<0.05	0.18
Stroke	17 (3%)	10 (6%)	<0.05	0.24
Ischemic heart disease	95 (15%)	30 (19%)	0.20	0.38
Medications				
Vitamin D supplementation	18 (3%)	8 (5%)	0.22	0.74
Angiotensin receptor antagonists	108 (17%)	31 (2%)	0.41	0.51
Angiotensin convertase inhibitors	75 (12%)	38 (25%)	<0.001	<0.005
Beta-blockers	98 (15%)	20 (13%)	0.54	0.17
Calcium channel blockers	86 (13%)	37 (24%)	<0.001	<0.05
Fibrates	35 (5%)	10 (6%)	0.78	0.62
Statins	163 (25%)	48 (31%)	0.19	0.25
Vitamin K antagonists	27 (4%)	20 (13%)	<0.001	<0.05
Diuretics	150 (23%)	47 (3%)	0.09	0.76
SSRI	21 (3%)	10 (6%)	0.11	0.12
Benzodiazepines	68 (11%)	34 (22%)	<0.001	<0.05
Androgen deprivation therapy	10 (2%)	6 (4%)	0.10	0.27

p* – without age adjustment; p** – with adjustment for age

Results are presented as mean \pm SD for quantitative variables and number of subjects (proportions) for categorical variables. hsCRP, leisure physical activity and time spent outdoor are presented as median [interquartile range].

RALM.LL = relative appendicular lean mass of lower limbs. FMI = Fat mass index. 25OHD = 25-hydroxycholecalciferol. PTH = parathyroid hormone. AFTC = apparent free testosterone concentration. bio-17 β -E2 = Bioavailable 17 β -estradiol. SHBG = sex hormone-binding globulin. hsCRP = High-sensitivity C-reactive protein. GFR = glomerular filtration rate. COPD = chronic obstructive pulmonary disease. SSRI = selective serotonin re-uptake inhibitors.

Supplemental Table 3:
Baseline characteristics of men who were followed up prospectively according to their incident inability to perform the chair stands during the follow-up

Baseline characteristics of men who were followed up prospectively according to their incident inability to perform the chair stands during the follow-up	Able (n = 621)	Unable (n = 22)	p*	p**
Age (years)	70.6 ± 6.7	77.6 ± 6.4	<0.001	...
Weight (kg)	78.2 ± 11.2	77.1 ± 11.3	0.63	0.63
BMI (kg/m ²)	27.45 ± 3.47	27.99 ± 3.62	0.53	0.53
Lower limb lean mass (kg)	16.33 ± 2.22	15.24 ± 1.93	<0.05	<0.05
RALM-LL (kg/m ²)	5.72 ± 0.60	5.53 ± 0.59	0.18	0.17
Relative grip strength (KPa/m ²)	66.36 ± 16.20	48.33 ± 13.93	<0.001	<0.001
FMI (kg/m ²)	6.8 ± 2.0	8.3 ± 2.5	0.05	0.13
Leisure physical activity (hours/week)	0.60 [0.24; 0.94]	0.39 [0.0; 0.85]	0.15	0.14
Time spent outdoors (h/wk)	0.90 [0.70; 1.04]	0.74 [0.70; 0.99]	0.22	0.21
25OHD (ng/mL)	22.9 ± 9.6	18.4 ± 10.2	<0.05	<0.05
PTH (pg/mL)	46 ± 20	69 ± 49	<0.001	<0.001
Calcium intake (mg/d)	760 ± 235	734 ± 245	0.61	0.61
Testosterone (nmol/L)	12.20 ± 5.19	10.40 ± 4.65	0.13	0.13
AFTC (pmol/L)	253 ± 90	201 ± 83	<0.05	<0.05
Total 17β-oestradiol (pmol/L)	53.5 ± 20.5	48.34 ± 27.3	0.27	0.27
Bio-17β-E2 (pmol/L)	38.31 ± 1.52	32.36 ± 1.74	0.08	0.07
SHBG (nmol/L)	41.98 ± 20.44	46.12 ± 18.69	0.39	0.37
hsCRP (mg/L)	1.64 [0.85; 3.26]	1.46 [0.85; 2.35]	<0.001	<0.001
GFR (mL/min)	72.03 ± 14.45	62.24 ± 17.17	<0.005	<0.001
Creatinine	1.07 ± 0.22	1.18 ± 0.28	0.27	0.20
Cystatine C (mg/L)	0.80 ± 0.20	0.83 ± 0.17	0.32	0.34
Creatinine/Cystatine C ratio	1.22 ± 0.21	1.24 ± 0.18	0.60	0.18
Co-morbidities				
Inability to perform forward tandem walk	0 (0%)	22 (100%)	<0.001	<0.001
Inability to perform backward tandem walk	104 (17%)	15 (68%)	<0.001	<0.001
Inability to stand for 10s with closed eyes	0 (0%)	22 (100%)	<0.001	<0.001
Prevalent fractures	104 (17%)	6 (27%)	0.26	0.49
Prior non-vertebral fractures	86 (14%)	3 (14%)	0.73	0.77
Upper limb fracture	37 (6%)	2 (9%)	0.29	0.31
Lower limb fracture	33 (5%)	2 (9%)	0.25	0.40
Cancer	77 (13%)	5 (23%)	0.20	0.49
COPD	31 (5%)	2 (9%)	0.33	0.54
Parkinson's disease	5 (1%)	4 (18%)	<0.001	<0.001
Diabetes mellitus	7 (1%)	1 (5%)	0.27	0.54
Stroke	86 (14%)	7 (32%)	<0.005	<0.05
Ischemic heart disease	13 (2%)	4 (18%)	<0.05	0.38
Medications				
Vitamin D supplementation	18 (3%)	0 (0%)	1	0.98
Angiotensin receptor antagonists	103 (17%)	3 (14%)	1	0.35
Angiotensin convertase inhibitors	69 (11%)	5 (23%)	0.18	0.26
Beta-blockers	91 (15%)	7 (32%)	0.07	0.11
Calcium channel blockers	81 (13%)	3 (14%)	1	0.95
Fibrates	34 (6%)	1 (5%)	1	0.96
Statins	154 (25%)	8 (36%)	0.32	0.32
Vitamin K antagonists	24 (4%)	3 (14%)	0.07	0.27
Diuretics	139 (23%)	9 (41%)	0.07	0.38
SSRI	19 (3%)	0 (0%)	1	0.98
Benzodiazepines	63 (1%)	4 (18%)	0.29	0.66
Androgen deprivation therapy	29 (5%)	3 (14%)	0.29	0.46

p* – without age adjustment; p** – with adjustment for age

Results are presented as mean \pm SD for quantitative variables and number of subjects (proportions) for categorical variables. hsCRP, leisure physical activity and time spent outdoor are presented as median [interquartile range].

RALM.LL = relative appendicular lean mass of lower limbs. FMI = Fat mass index. 25OHD = 25-hydroxycholecalciferol. PTH = parathyroid hormone. AFTC = apparent free testosterone concentration. bio-17 β -E2 = Bioavailable 17 β -estradiol. SHBG = sex hormone-binding globulin. hsCRP = High-sensitivity C-reactive protein. GFR = glomerular filtration rate. COPD = chronic obstructive pulmonary disease. SSRI = selective serotonin re-uptake inhibitors.

Supplemental Table 4

Comparison of men at baseline according to their capacity to perform the static balance test with closed eyes at the initial survey

Prevalent inability to perform static balance with closed eyes at baseline	Able (n = 800)	Unable (n = 23)	p*	p**
Age (years)	72.0 ± 7.2	80.6 ± 3.5	<0.001	
Weight (kg)	78.5 ± 11.3	74.8 ± 13.1	0.12	0.13
BMI (kg/m ²)	27.70 ± 3.59	26.59 ± 3.97	0.15	0.15
Lower limb lean mass (kg)	16.16 ± 2.21	15.22 ± 2.73	<0.05	<0.05
RALM-LL (kg/m ²)	5.69 ± 0.61	5.40 ± 0.70	<0.05	<0.05
Relative grip strength (KPa/m ²)	65.50 ± 11.36	47.97 ± 11.58	<0.001	<0.001
FMI (kg/m ²)	6.2 ± 2.5	6.8 ± 2.2	0.62	0.15
Leisure physical activity (hours/week)	1.39 [0.52; 2.14]	0.0 [0.0; 0.0]	<0.005	<0.005
Time spent outdoors (h/wk)	2.08 [1.61; 2.40]	1.61 [1.10; 2.08]	<0.001	<0.001
25OHD (ng/mL)	22.2 ± 9.8	18.8 ± 10.3	0.11	0.10
PTH (pg/mL)	48 ± 24	54 ± 25	0.25	0.23
Calcium intake (mg/d)	766 ± 244	767 ± 186	0.97	0.97
Testosterone (nmol/L)	11.86 ± 5.24	10.40 ± 7.15	0.20	0.19
AFTC (pmol/L)	243 ± 92	175 ± 99	<0.001	<0.001
Total 17β-oestradiol (pmol/L)	53.45 ± 20.80	49.65 ± 19.81	0.39	0.39
Bio-17β-E2 (pmol/L)	37.97 ± 1.52	32.59 ± 1.51	0.10	0.10
SHBG (nmol/L)	42.84 ± 20.55	57.89 ± 33.21	<0.001	<0.001
hsCRP (mg/L)	1.67 [0.86; 3.26]	1.58 [1.07; 3.98]	<0.01	<0.01
GFR (mL/min)	70.73 ± 15.38	63.29 ± 15.74	<0.05	<0.05
Creatinine	1.09 ± 0.25	1.15 ± 0.32	0.33	0.20
Cystatine C (mg/L)	0.79 ± 0.20	0.95 ± 0.22	<0.005	<0.001
Creatinine/Cystatine C ratio	1.22 ± 0.22	1.09 ± 0.14	<0.001	<0.001
Co-morbidities				
Inability to perform forward tandem walk	155 (19%)	9 (39%)	<0.001	<0.001
Inability to perform backward tandem walk	13 (2%)	11 (48%)	<0.001	<0.001
Inability to stand for 10s with closed eyes	57 (7%)	17 (74%)	<0.001	<0.001
Prevalent fractures	65 (8%)	18 (78%)	<0.001	<0.001
Prior non-vertebral fractures	96 (12%)	6 (26%)	<0.05	<0.05
Upper limb fracture	39 (5%)	4 (17%)	<0.05	<0.005
Lower limb fracture	38 (5%)	4 (17%)	<0.05	<0.005
Cancer	102 (13%)	7 (30%)	<0.05	0.08
COPD	48 (6%)	3 (13%)	0.17	0.39
Parkinson's disease	14 (2%)	1 (4%)	0.35	0.90
Diabetes mellitus	13 (2%)	2 (8%)	0.07	0.15
Stroke	125 (16%)	5 (9%)	0.22	0.69
Ischemic heart disease	30 (4%)	2 (8%)	0.39	0.61
Medications				
Vitamin D supplementation	27 (3%)	4 (17%)	<0.01	<0.05
Angiotensin receptor antagonists	138 (17%)	7 (30%)	0.16	0.52
Angiotensin convertase inhibitors	113 (14%)	5 (22%)	0.36	0.77
Beta-blockers	115 (14%)	6 (26%)	0.13	0.27
Calcium channel blockers	124 (16%)	3 (13%)	0.75	0.47
Fibrates	47 (6%)	0 (0%)	0.98	0.98
Statins	210 (26%)	7 (30%)	0.83	0.82
Vitamin K antagonists	44 (6%)	3 (13%)	0.14	0.69
Diuretics	196 (25%)	9 (39%)	0.18	0.75
SSRI	33 (4%)	2 (9%)	0.26	0.49
Benzodiazepines	100 (13%)	8 (35%)	<0.01	0.06

p* – without age adjustment; p** – with adjustment for age

Results are presented as mean \pm SD for quantitative variables and number of subjects (proportions) for categorical variables. hsCRP, leisure physical activity and time spent outdoor are presented as median [interquartile range].

RALM.LL = relative appendicular lean mass of lower limbs. FMI = Fat mass index. 25OHD = 25-hydroxycholecalciferol. PTH = parathyroid hormone. AFTC = apparent free testosterone concentration. bio-17 β -E2 = Bioavailable 17 β -estradiol. SHBG = sex hormone-binding globulin. hsCRP = High-sensitivity C-reactive protein. GFR = glomerular filtration rate. COPD = chronic obstructive pulmonary disease. SSRI = selective serotonin re-uptake inhibitors.

Supplemental Table 5:**Baseline characteristics of men who were able to perform the static balance test with closed eyes at the initial survey according to their further follow-up status**

Baseline characteristics of men who were able to perform balance with closed eyes at the initial survey according to their further follow-up status	Followed-up (n = 648)	Lost to follow-up (n = 152)	p*	p**
Age (years)	70.9 ± 6.8	76.8 ± 6.8	<0.001	...
Weight (kg)	78.3 ± 11.4	79.2 ± 11.0	0.39	0.40
BMI (kg/m ²)	27.53 ± 3.54	28.44 ± 3.73	<0.005	<0.005
Lower limb lean mass (kg)	16.28 ± 2.23	15.63 ± 2.00	<0.001	<0.001
RALM-LL (kg/m ²)	5.71 ± 0.61	5.61 ± 0.62	0.06	0.06
Relative grip strength (KPa/m ²)	65.79 ± 16.39	62.04 ± 15.62	<0.01	<0.05
FMI (kg/m ²)	6.8±2.5	7.0±2.2	0.63	<0.05
Leisure physical activity (hours/week)	1.47 [0.69; 1.47]	1.10 [0.0; 1.95]	<0.005	<0.005
Time spent outdoors (h/wk)	2.08 [1.68; 2.40]	1.79 [1.39; 2.20]	<0.001	<0.001
25OHD (ng/mL)	22.7 ± 9.7	20.0 ± 9.7	<0.005	<0.001
PTH (pg/mL)	47 ± 22	54 ± 29	<0.001	<0.001
Calcium intake (mg/d)	760 ± 235	787 ± 279	0.22	0.22
Testosterone (nmol/L)	12.06 ± 5.16	10.99 ± 5.47	<0.05	<0.05
AFTC (pmol/L)	249 ± 90	217 ± 95	<0.001	<0.001
Total 17β-oestradiol (pmol/L)	53.08 ± 20.66	55.02 ± 21.39	0.30	0.30
Bio-17β-E2 (pmol/L)	36.56 ± 1.53	35.32 ± 1.51	0.89	0.89
SHBG (nmol/L)	42.22 ± 20.64	45.49 ± 20.04	0.08	0.06
hsCRP (mg/L)	1.56 [0.81; 3.05]	2.13 [1.18; 4;90]	0.07	0.07
GFR (mL/min)	71.69 ± 14.76	66.64 ± 17.23	<0.001	<0.001
Creatinine	1.08 ± 0.22	1.13 ± 0.33	<0.05	<0.05
Cystatine C (mg/L)	0.78 ± 0.18	0.86 ± 0.25	<0.001	<0.001
Creatinine/Cystatine C ratio	1.24 ± 0.22	1.16 ± 0.20	<0.001	<0.001
Co-morbidities				
Inability to perform forward tandem walk	115 (18%)	28 (18%)	<0.005	0.12
Inability to perform backward tandem walk	3 (0.5%)	142 (93%)	<0.001	<0.001
Inability to stand for 10s with closed eyes	3 (0.5%)	117 (77%)	<0.001	<0.001
Prevalent fractures	0 (0%)	152 (100%)	<0.001	<0.001
Prior non-vertebral fractures	66 (10%)	25 (16%)	<0.05	<0.01
Upper limb fracture	28 (4%)	4 (3%)	<0.05	<0.01
Lower limb fracture	23 (4%)	15 (10%)	0.15	<0.05
Cancer	82 (13%)	17 (11%)	0.97	0.56
COPD	36 (06%)	11 (07%)	0.36	0.59
Parkinson's disease	9 (1%)	2 (1%)	0.16	0.76
Diabetes mellitus	8 (1%)	4 (2%)	0.08	0.26
Stroke	95 (15%)	19 (13%)	0.06	0.44
Ischemic heart disease	20 (3%)	5 (3%)	0.15	0.48
Medications				
Vitamin D supplementation	19 (3%)	8 (5%)	0.24	0.67
Angiotensin receptor antagonists	108 (17%)	30 (20%)	0.40	0.55
Angiotensin convertase inhibitors	76 (12%)	37 (25%)	<0.001	<0.005
Beta-blockers	97 (15%)	18 (12%)	0.39	0.12
Calcium channel blockers	88 (14%)	36 (24%)	<0.005	<0.05
Fibrates	36 (6%)	11 (7%)	0.55	0.46
Statins	165 (26%)	45 (30%)	0.35	0.48
Vitamin K antagonists	26 (4%)	18 (12%)	<0.001	<0.05
Diuretics	150 (23%)	46 (30%)	0.08	0.86
SSRI	21 (3%)	12 (8%)	<0.05	<0.05
Benzodiazepines	68 (10%)	32 (21%)	<0.001	<0.05
Androgen deprivation therapy	10 (2%)	5 (3%)	0.18	0.41

p* – without age adjustment; p** – with adjustment for age

Results are presented as mean \pm SD for quantitative variables and number of subjects (proportions) for categorical variables. hsCRP, leisure physical activity and time spent outdoor are presented as median [interquartile range].

RALM.LL = relative appendicular lean mass of lower limbs. FMI = Fat mass index. 25OHD = 25-hydroxycholecalciferol. PTH = parathyroid hormone. AFTC = apparent free testosterone concentration. bio-17 β -E2 = Bioavailable 17 β -estradiol. SHBG = sex hormone-binding globulin. hsCRP = High-sensitivity C-reactive protein. GFR = glomerular filtration rate. COPD = chronic obstructive pulmonary disease. SSRI = selective serotonin re-uptake inhibitors.

Supplemental Table 6**Baseline characteristics of men who were followed up prospectively according to their incident inability to perform the static balance test with closed eyes**

Incident inability to perform static balance with closed eyes during the follow up	Able (n = 614)	No (n = 34)	p*	p**
Age (years)	70.4 ± 6.6	78.8 ± 4.6	<0.001	...
Weight (kg)	78.5 ± 11.4	74.7 ± 11.4	0.06	0.06
BMI (kg/m ²)	27.52 ± 3.52	27.61 ± 4.02	0.88	0.89
Lower limb lean mass (kg)	16.37 ± 2.20	14.52 ± 2.23	<0.001	<0.001
RALM-LL (kg/m ²)	5.73 ± 0.59	5.37 ± 0.78	<0.005	<0.001
Relative grip strength (KPa/m ²)	66.63 ± 16.15	49.90 ± 12.93	<0.001	<0.001
FMI (kg/m ²)	7.8 ± 2.1	6.9 ± 2.3	<0.001	<0.05
Leisure physical activity (hours/week)	1.47 [0.69; 2.20]	0.69 [0.0; 1.79]	<0.05	<0.05
Time spent outdoors (h/wk)	2.08 [1.79; 2.40]	1.61 [1.39; 1.93]	<0.005	<0.005
25OHD (ng/mL)	22.8 ± 9.7	21.3 ± 10.7	0.39	0.39
PTH (pg/mL)	46 ± 20	63 ± 45	<0.001	<0.001
Calcium intake (mg/d)	760 ± 237	759 ± 214	0.99	0.99
Testosterone (nmol/L)	12.08 ± 5.14	12.09 ± 5.75	0.99	0.99
AFTC (pmol/L)	251 ± 90	223 ± 88	0.08	0.07
Total 17β-oestradiol (pmol/L)	53.32 ± 20.77	49.59 ± 19.13	0.32	0.32
Bio-17β-E2 (pmol/L)	38.27 ± 1.54	32.62 ± 1.27	<0.05	<0.05
SHBG (nmol/L)	41.68 ± 20.42	51.8 ± 21.82	<0.005	<0.005
hsCRP (mg/L)	1.57 [0.32; 3.0]	1.48 [0.60; 4.15]	0.12	0.12
GFR (mL/min)	72.06 ± 14.67	65.33 ± 15.12	<0.05	<0.01
Creatinine	1.03 ± 0.22	1.09 ± 0.26	0.31	0.22
Cystatine C (mg/L)	0.77 ± 0.17	0.88 ± 0.27	<0.05	<0.01
Creatinine/Cystatine C ratio	1.24 ± 0.22	1.16 ± 0.19	<0.05	<0.05
Co-morbidities				
Inability to perform forward tandem walk	106 (17%)	8 (23%)	0.38	0.50
Inability to perform backward tandem walk	10 (2%)	11 (33%)	<0.001	<0.001
Inability to stand for 10s with closed eyes	10 (2%)	11 (33%)	<0.001	<0.001
Prevalent fractures	0 (0%)	34 (100%)	<0.001	<0.001
Prior non-vertebral fractures	62 (10%)	3 (10%)	1.0	0.78
Upper limb fracture	27 (4%)	1 (3%)	1.0	0.97
Lower limb fracture	21 (3%)	2 (6%)	0.32	0.18
Cancer	78 (13%)	3 (9%)	0.78	0.26
COPD	33 (5%)	1 (3%)	0.99	0.44
Parkinson's disease	7 (1%)	2 (6%)	0.07	0.39
Diabetes mellitus	6 (1%)	2 (6%)	0.06	0.08
Stroke	85 (14%)	10 (29%)	0.06	0.27
Ischemic heart disease	16 (3%)	3 (9%)	<0.05	0.42
Medications				
Vitamin D supplementation	16 (3%)	2 (6%)	0.24	0.70
Angiotensin receptor antagonists	102 (17%)	6 (19%)	0.95	0.55
Angiotensin convertase inhibitors	68 (11%)	7 (20%)	0.08	0.16
Beta-blockers	90 (15%)	7 (20%)	0.31	0.63
Calcium channel blockers	79 (13%)	6 (15%)	0.42	0.36
Fibrates	2 (6%)	34 (6%)	0.70	0.78
Statins	155 (25%)	10 (29%)	0.59	0.62
Vitamin K antagonists	22 (4%)	4 (13%)	<0.05	0.29
Diuretics	137 (22%)	12 (38%)	0.05	0.59
SSRI	20 (3%)	1 (3%)	0.97	0.99
Benzodiazepines	63 (10%)	4 (13%)	0.76	0.80
Androgen deprivation therapy	10 (2%)	0 (0%)	0.99	0.99

p* – without age adjustment; p** – with adjustment for age

Results are presented as mean \pm SD for quantitative variables and number of subjects (proportions) for categorical variables. hsCRP, leisure physical activity and time spent outdoor are presented as median [interquartile range].

RALM.LL = relative appendicular lean mass of lower limbs. FMI = Fat mass index. 25OHD = 25-hydroxycholecalciferol. PTH = parathyroid hormone. AFTC = apparent free testosterone concentration. bio-17 β -E2 = Bioavailable 17 β -estradiol. SHBG = sex hormone-binding globulin. hsCRP = High-sensitivity C-reactive protein. GFR = glomerular filtration rate. COPD = chronic obstructive pulmonary disease. SSRI = selective serotonin re-uptake inhibitors.

Supplemental Table 7**Comparison of men at baseline according to their capacity to perform the forward tandem walk at the initial survey**

Prevalent inability to perform forward tandem walk at baseline	Able (n = 749)	Unable (n = 74)	p*	p**
Age (years)	71.6 ± 7.1	79.5 ± 4.8	<0.001	...
Weight (kg)	78.3 ± 11.2	79.9 ± 12.7	0.24	0.24
BMI (kg/m ²)	27.54 ± 3.48	29.04 ± 4.41	<0.001	<0.001
Lower limb lean mass (kg)	16.22 ± 2.20	15.18 ± 2.21	<0.001	<0.001
RALM-LL (kg/m ²)	5.70 ± 0.60	5.51 ± 0.71	<0.05	<0.05
Relative grip strength (KPa/m ²)	65.96 ± 16.27	52.68 ± 14.43	<0.001	<0.001
FMI (kg/m ²)	6.9 ± 2.1	8.4 ± 2.6	<0.001	<0.05
Leisure physical activity (hours/week)	1.39 [0.69;1.41]	0.67 [0.0; 1.39]	<0.001	<0.001
Time spent outdoors (h/wk)	2.08 [1.61; 2.40]	1.61 [1.39; 2.08]	<0.001	<0.001
25OHD (ng/mL)	22.50 ± 9.70	18.10 ± 10.30	<0.001	<0.001
PTH (pg/mL)	47 ± 23	60 ± 32	<0.001	<0.001
Calcium intake (mg/d)	762 ± 241	798 ± 258	0.24	0.24
Testosterone (nmol/L)	12.06 ± 5.27	9.33 ± 4.94	<0.001	<0.001
AFTC (pmol/L)	247 ± 92	184 ± 89	<0.001	<0.001
Total 17β-oestradiol (pmol/L)	53.67 ± 20.59	50.18 ± 22.47	0.17	0.17
Bio-17β-E2 (pmol/L)	38.12 ± 15.21	34.88 ± 15.85	0.09	0.81
SHBG (nmol/L)	43.03 ± 20.93	45.35 ± 22.94	0.36	0.33
hsCRP (mg/L)	1.58 [0.83; 3.16]	2.36 [1.26. 5.53]	0.08	0.08
GFR (mL/min)	70.95 ± 15.27	65.62 ± 16.47	<0.005	<0.005
Creatinine	1.09 ± 0.24	1.12 ± 0.30	0.40	0.31
Cystatine C (mg/L)	0.79 ± 0.19	0.91 ± 0.24	<0.001	<0.001
Creatinine/Cystatine C ratio	1.23 ± 0.22	1.10 ± 0.20	<0.001	<0.001
Co-morbidities				
Inability to perform forward tandem walk	3 (0.5%)	21 (28%)	<0.001	<0.001
Inability to perform backward tandem walk	18 (3%)	65 (88%)	<0.001	<0.001
Inability to stand for 10s with closed eyes	6 (1%)	17 (23%)	<0.001	<0.001
Prevalent fractures	138 (18%)	31 (42%)	<0.001	<0.001
Prior non-vertebral fractures	80 (11%)	17 (23%)	<0.001	<0.001
Upper limb fracture	35 (4%)	8 (11%)	<0.001	<0.001
Lower limb fracture	29 (4%)	13 (18%)	<0.05	<0.001
Cancer	95 (13%)	13 (18%)	0.24	0.76
COPD	46 (6%)	5 (7%)	0.84	0.73
Parkinson's disease	10 (1%)	5 (7%)	<0.001	0.11
Diabetes mellitus	11 (1%)	4 (5%)	<0.05	0.19
Stroke	112 (15%)	19 (26%)	<0.005	<0.001
Ischemic heart disease	23 (3%)	9 (12%)	<0.05	0.84
Medications				
Vitamin D supplementation	24 (3%)	7 (10%)	<0.05	0.19
Angiotensin receptor antagonists	129 (17%)	16 (22%)	0.43	0.61
Angiotensin convertase inhibitors	100 (13%)	19 (25%)	<0.01	0.09
Beta-blockers	105 (14%)	17 (23%)	0.06	0.14
Calcium channel blockers	111 (15%)	16 (22%)	0.17	0.42
Fibrates	45 (6%)	2 (3%)	0.37	0.23
Statins	192 (26%)	26 (35%)	0.10	0.14
Vitamin K antagonists	38 (5%)	10 (14%)	<0.01	0.24
Diuretics	175 (23%)	31 (42%)	<0.01	0.14
SSRI	27 (4%)	8 (11%)	<0.01	<0.05
Benzodiazepines	89 (12%)	19 (26%)	<0.005	0.10
Androgen deprivation therapy	14 (2%)	2 (2%)	0.65	0.94

p* – without age adjustment; p** – with adjustment for age

Results are presented as mean \pm SD for quantitative variables and number of subjects (proportions) for categorical variables. hsCRP, leisure physical activity and time spent outdoor are presented as median [interquartile range].

RALM.LL = relative appendicular lean mass of lower limbs. FMI = Fat mass index. 25OHD = 25-hydroxycholecalciferol. PTH = parathyroid hormone. AFTC = apparent free testosterone concentration. bio-17 β -E2 = Bioavailable 17 β -estradiol. SHBG = sex hormone-binding globulin. hsCRP = High-sensitivity C-reactive protein. GFR = glomerular filtration rate. COPD = chronic obstructive pulmonary disease. SSRI = selective serotonin re-uptake inhibitors.

Supplemental Table 8

Baseline characteristics of men who were able to perform the forward tandem walk at the initial survey according to their further follow-up status

Baseline characteristics of men who were able to perform the forward tandem walk at the initial survey according to their further follow-up status	Followed up (n = 623)	Lost to follow-up (n = 126)	p*	p**
Age (years)	70.6 ± 6.7	76.1 ± 6.9	<0.001	...
Weight (kg)	78.2 ± 11.2	78.8 ± 10.9	0.56	0.56
BMI (kg/m ²)	27.43 ± 3.46	28.11 ± 3.57	<0.05	<0.05
Lower limb lean mass (kg)	16.31 ± 2.22	15.79 ± 2.60	<0.05	<0.05
RALM-LL (kg/m ²)	5.72 ± 0.60	5.63 ± 0.62	0.14	0.14
Relative grip strength (KPa/m ²)	66.08 ± 16.30	64.15 ± 15.83	0.20	0.19
FMI (kg/m ²)	6.6 ± 2.2	7.2 ± 2.0	<0.005	<0.05
Leisure physical activity (hours/week)	1.47 [0.69; 2.20]	1.10 [0.00; 2.08]	0.06	0.06
Time spent outdoors (h/wk)	2.08 [1.78; 2.40]	1.80 [1.39; 2.30]	<0.005	<0.005
25OHD (ng/mL)	22.8 ± 9.6	20.8 ± 9.8	<0.05	<0.05
PTH (pg/mL)	46 ± 22	52 ± 30	<0.01	<0.01
Calcium intake (mg/d)	756 ± 231	793 ± 285	0.11	0.12
Testosterone (nmol/L)	12.19 ± 5.13	11.41 ± 5.89	0.13	0.13
AFTC (pmol/L)	251.86 ± 89.62	224 ± 97	<0.005	<0.005
Total 17β-oestradiol (pmol/L)	53.15 ± 20.25	56.19 ± 22.06	0.13	0.13
Bio-17β-E2 (pmol/L)	37.85 ± 1.51	38.98 ± 1.55	0.48	0.49
SHBG (nmol/L)	42.49 ± 20.76	45.72 ± 21.63	0.12	0.09
hsCRP (mg/L)	1.49 [0.80; 2.97]	1.92 [1.12; 4.83]	<0.05	<0.05
GFR (mL/min)	71.93 ± 14.65	66.12 ± 17.32	<0.001	<0.001
Creatinine	1.07 ± 0.22	1.15 ± 0.33	<0.005	0.10
Cystatine C (mg/L)	0.78 ± 0.17	0.87 ± 0.21	<0.001	<0.01
Creatinine/Cystatine C ratio	1.24 ± 0.22	1.19 ± 0.20	<0.05	<0.05
Co-morbidities				
Inability to perform forward tandem walk	109 (17%)	29 (23%)	0.18	0.46
Inability to perform backward tandem walk	0 (0%)	121 (96%)	<0.001	<0.001
Inability to stand for 10s with closed eyes	3 (0.5%)	114 (90%)	<0.001	<0.001
Prevalent fractures	2 (0.5%)	117 (92%)	<0.001	<0.001
Prior non-vertebral fractures	61 (10%)	19 (15%)	0.08	0.09
Upper limb fracture	28 (5%)	7 (6%)	0.64	0.42
Lower limb fracture	19 (3%)	10 (8%)	<0.05	<0.05
Cancer	80 (13%)	15 (12%)	0.88	0.35
COPD	35 (6%)	11 (9%)	0.18	0.42
Parkinson's disease	8 (1%)	2 (2%)	0.67	0.56
Diabetes mellitus	7 (1%)	4 (3%)	0.09	0.18
Stroke	88 (14%)	24 (19%)	0.09	0.45
Ischemic heart disease	16 (3%)	7 (6%)	0.20	0.74
Medications				
Vitamin D supplementation	18 (3%)	6 (5%)	0.27	0.79
Angiotensin receptor antagonists	103 (17%)	26 (21%)	0.30	0.90
Angiotensin convertase inhibitors	72 (12%)	28 (22%)	<0.005	<0.05
Beta-blockers	89 (14%)	16 (13%)	0.74	0.42
Calcium channel blockers	79 (13%)	32 (25%)	<0.001	<0.005
Fibrates	36 (6%)	9 (7%)	0.54	0.60
Statins	153 (25%)	39 (31%)	0.17	0.18
Vitamin K antagonists	23 (4%)	15 (12%)	<0.01	<0.05
Diuretics	142 (23%)	33 (26%)	0.42	0.61
SSRI	21 (3%)	6 (5%)	0.43	0.52
Benzodiazepines	65 (10%)	24 (19%)	<0.05	0.11

Androgen deprivation therapy	9 (1%)	5 (4%)	0.07	0.15
------------------------------	--------	--------	------	------

p* – without age adjustment; p** – with adjustment for age

Results are presented as mean ± SD for quantitative variables and number of subjects (proportions) for categorical variables. hsCRP, leisure physical activity and time spent outdoor are presented as median [interquartile range].

RALM.LL = relative appendicular lean mass of lower limbs. FMI = Fat mass index. 25OHD = 25-hydroxycholecalciferol. PTH = parathyroid hormone. AFTC = apparent free testosterone concentration. bio-17β-E2 = Bioavailable 17β-estradiol. SHBG = sex hormone-binding globulin. hsCRP = High-sensitivity C-reactive protein. GFR = glomerular filtration rate. COPD = chronic obstructive pulmonary disease. SSRI = selective serotonin re-uptake inhibitors.

Supplemental Table 9**Baseline characteristics of men who were followed up prospectively according to their incident inability to perform the forward tandem walk**

Incident inability to perform the forward tandem walk during the follow up	Able (n = 484)	Unable (n = 139)	p*	p**
Age (years)	69.4 ± 6.4	75.1 ± 6.0	<0.001	...
Weight (kg)	78.0 ± 11.3	78.7 ± 10.9	0.52	<0.05
BMI (kg/m ²)	27.23 ± 3.51	28.1 ± 3.18	<0.001	<0.001
Lower limb lean mass (kg)	16.47 ± 2.23	15.78 ± 2.13	<0.001	<0.001
RALM-LL (kg/m ²)	8.32 ± 0.85	8.14 ± 0.85	<0.05	0.73
Relative grip strength (KPa/m ²)	75.05 ± 15.81	65.09 ± 16.19	<0.001	<0.001
FMI (kg/m ²)	6.6 ± 2.0	7.5 ± 1.9	<0.001	<0.001
Leisure physical activity (hours/week)	1.49 [0.69; 2.23]	1.39 [0.00; 2.08]	0.15	0.15
Time spent outdoors (h/wk)	2.08 [1.79; 2.40]	2.08 [1.63; 2.40]	0.35	0.88
25OHD (ng/mL)	23.4 ± 9.6	20.7 ± 9.3	<0.005	<0.005
PTH (pg/mL)	45.3 ± 19.6	51.3 ± 29.2	<0.01	0.06
Calcium intake (mg/d)	757 ± 226	754 ± 247	0.91	0.66
Testosterone (nmol/L)	12.46 ± 5.22	11.25 ± 4.73	<0.05	<0.05
AFTC (pmol/L)	258 ± 90	229 ± 83	<0.001	<0.001
Total 17β-oestradiol (pmol/L)	53.67 ± 20.36	51.37 ± 19.84	0.24	0.24
Bio-17β-E2 (pmol/L)	38.98 ± 1.54	37.95 ± 1.51	0.12	0.12
SHBG (nmol/L)	42.02 ± 20.78	44.09 ± 20.7	0.30	0.27
hsCRP (mg/L)	1.44 [0.75; 2.93]	1.61 [1.03; 3.17]	0.10	0.10
GFR (mL/min)	73.02 ± 14.6	68.17 ± 14.23	<0.001	<0.001
Creatinine	1.06 ± 0.22	1.10 ± 0.22	0.19	0.17
Cystatine C (mg/L)	0.76 ± 0.17	0.84 ± 0.17	<0.001	<0.001
Creatinine/Cystatine C ratio	1.26 ± 0.22	1.17 ± 0.20	<0.001	<0.001
Co-morbidities				
Inability to perform forward tandem walk	73 (15%)	36 (26%)	<0.005	<0.05
Inability to perform backward tandem walk	2 (0.5%)	14 (10%)	<0.001	<0.001
Inability to stand for 10s with closed eyes	29 (6%)	87 (63%)	<0.001	<0.001
Prevalent fractures	0 (0%)	139 (100%)	<0.001	<0.001
Prior non-vertebral fractures	46 (10%)	15 (11%)	0.62	0.32
Upper limb fracture	24 (5%)	4 (3%)	0.36	0.55
Lower limb fracture	9 (2%)	10 (7%)	<0.005	<0.001
Cancer	65 (13%)	15 (11%)	0.50	0.10
COPD	24 (5%)	11 (8%)	0.26	0.36
Parkinson's disease	4 (1%)	4 (3%)	0.08	0.45
Diabetes mellitus	5 (1%)	2 (1%)	0.66	0.92
Stroke	10 (2%)	6 (4%)	0.14	0.42
Ischemic heart disease	61 (13%)	27 (19%)	0.06	0.84
Medications				
Vitamin D supplementation	11 (2%)	7 (5%)	0.15	0.46
Angiotensin receptor antagonists	75 (15%)	28 (2%)	0.25	0.79
Angiotensin convertase inhibitors	51 (11%)	21 (15%)	0.18	0.28
Beta-blockers	65 (13%)	24 (17%)	0.32	0.52
Calcium channel blockers	59 (12%)	20 (14%)	0.59	0.48
Fibrates	26 (5%)	10 (7%)	0.55	0.35
Statins	116 (24%)	37 (27%)	0.60	0.57
Vitamin K antagonists	15 (3%)	8 (6%)	0.23	0.79
Diuretics	97 (2%)	45 (32%)	<0.005	0.13
SSRI	14 (3%)	7 (5%)	0.28	0.18
Benzodiazepines	42 (9%)	23 (17%)	<0.05	0.08
Androgen deprivation therapy	6 (1%)	3 (2%)	0.42	0.67

p* – without age adjustment; p** – with adjustment for age

Results are presented as mean \pm SD for quantitative variables and number of subjects (proportions) for categorical variables. hsCRP, leisure physical activity and time spent outdoor are presented as median [interquartile range].

RALM.LL = relative appendicular lean mass of lower limbs. FMI = Fat mass index. 25OHD = 25-hydroxycholecalciferol. PTH = parathyroid hormone. AFTC = apparent free testosterone concentration. bio-17 β -E2 = Bioavailable 17 β -estradiol. SHBG = sex hormone-binding globulin. hsCRP = High-sensitivity C-reactive protein. GFR = glomerular filtration rate. COPD = chronic obstructive pulmonary disease. SSRI = selective serotonin re-uptake inhibitors.

Supplemental Table 10

Comparison of men at baseline according to their capacity to perform the backward tandem walk at the initial survey

Prevalent inability to perform backward tandem walk at baseline	Able (n = 740)	Unable (n = 83)	p*	p**
Age (years)	71.5 ± 7.0	79.3 ± 5.2	<0.001	...
Weight (kg)	78.2 ± 11.3	79.9 ± 12.1	0.19	0.18
BMI (kg/m ²)	27.53 ± 3.49	28.89 ± 4.26	<0.005	<0.005
Lower limb lean mass (kg)	16.22 ± 2.21	15.28 ± 2.20	<0.001	<0.001
RALM-LL (kg/m ²)	5.70 ± 0.60	5.52 ± 0.72	<0.01	<0.01
Relative grip strength (KPa/m ²)	0.71 ± 0.16	0.53 ± 0.13	<0.001	<0.001
FMI (kg/m ²)	8.1 ± 2.5	6.9 ± 2.1	<0.001	<0.05
Leisure physical activity (hours/week)	1.39 [0.69; 2.20]	0.00 [0.00; 1.24]	<0.001	<0.001
Time spent outdoors (h/wk)	2.08 [1.61; 2.40]	1.61 [1.39; 2.08]	<0.001	<0.001
25OHD (ng/mL)	22.4 ± 9.6	19.2 ± 10.8	<0.005	<0.005
PTH (pg/mL)	47 ± 22	58 ± 31	<0.001	<0.001
Calcium intake (mg/d)	764 ± 242	783 ± 248	0.49	0.49
Testosterone (nmol/L)	12.01 ± 5.22	10.10 ± 5.75	<0.005	<0.005
AFTC (pmol/L)	247 ± 92	195 ± 91	<0.001	<0.001
Total 17β-oestradiol (pmol/L)	53.12 ± 20.22	55.32 ± 25.20	0.36	0.36
Bio-17β-E2 (pmol/L)	37.77 ± 1.49	38.27 ± 1.77	0.78	0.78
SHBG (nmol/L)	42.87 ± 20.59	46.77 ± 25.26	0.11	0.09
hsCRP (mg/L)	1.57 [0.83; 3.05]	2.79 [1.34; 5.82]	0.06	0.06
GFR (mL/min)	71.04 ± 15.19	65.97 ± 16.75	<0.005	<0.001
Creatinine	1.08 ± 0.24	1.11 ± 0.29	0.38	0.29
Cystatine C (mg/L)	0.79 ± 0.19	0.89 ± 0.24	<0.001	<0.001
Creatinine/Cystatine C ratio	1.24 ± 0.22	1.11 ± 0.21	<0.001	<0.001
Co-morbidities				
Inability to perform forward tandem walk	136 (18%)	33 (40%)	<0.001	<0.001
Inability to perform backward tandem walk	9 (1%)	65 (78%)	<0.001	<0.001
Inability to stand for 10s with closed eyes	9 (1%)	65 (78%)	<0.001	<0.001
Prevalent fractures	5 (0.5%)	18 (22%)	<0.001	<0.001
Prior non-vertebral fractures	79 (12%)	18 (22%)	<0.01	<0.01
Upper limb fracture	28 (5%)	8 (10%)	0.07	<0.05
Lower limb fracture	35 (5%)	14 (17%)	<0.001	<0.001
Cancer	96 (13%)	13 (16%)	0.60	0.84
COPD	44 (6%)	7 (8%)	0.52	0.76
Parkinson's disease	9 (1%)	6 (7%)	<0.005	<0.05
Diabetes mellitus	11 (1%)	4 (5%)	0.05	0.27
Stroke	107 (15%)	23 (28%)	<0.001	<0.001
Ischemic heart disease	21 (3%)	11 (14%)	<0.005	0.44
Medications				
Vitamin D supplementation	23 (3%)	8 (10%)	<0.01	0.13
Angiotensin receptor antagonists	128 (17%)	17 (20%)	0.57	0.44
Angiotensin convertase inhibitors	95 (13%)	23 (28%)	<0.001	<0.01
Beta-blockers	103 (14%)	18 (22%)	0.08	0.21
Calcium channel blockers	109 (15%)	18 (22%)	0.13	0.37
Fibrates	44 (6%)	3 (4%)	0.62	0.36
Statins	189 (26%)	28 (34%)	0.15	0.20
Vitamin K antagonists	36 (5%)	11 (13%)	<0.005	0.23
Diuretics	171 (23%)	34 (41%)	<0.001	0.23
SSRI	27 (4%)	8 (10%)	<0.05	<0.05
Benzodiazepines	81 (11%)	27 (33%)	<0.001	<0.001
Androgen deprivation therapy	14 (2%)	2 (2%)	0.68	0.80

p* – without age adjustment; p** – with adjustment for age

Results are presented as mean \pm SD for quantitative variables and number of subjects (proportions) for categorical variables. hsCRP, leisure physical activity and time spent outdoor are presented as median [interquartile range].

RALM.LL = relative appendicular lean mass of lower limbs. FMI = Fat mass index. 25OHD = 25-hydroxycholecalciferol. PTH = parathyroid hormone. AFTC = apparent free testosterone concentration. bio-17 β -E2 = Bioavailable 17 β -estradiol. SHBG = sex hormone-binding globulin. hsCRP = High-sensitivity C-reactive protein. GFR = glomerular filtration rate. COPD = chronic obstructive pulmonary disease. SSRI = selective serotonin re-uptake inhibitors.

Supplemental Table 11**Baseline characteristics of men who were able to perform the backward tandem walk at the initial survey according to their further follow-up status**

Baseline characteristics of men who were able to perform the backward tandem walk at the initial survey according to their further follow-up status	Followed-up (n = 621)	Lost to follow-up (n = 119)	p*	p**
Age (years)	70.6 ± 6.7	76.0 ± 6.8	<0.001	...
Weight (kg)	78.1 ± 11.3	78.6 ± 11.1	0.65	0.65
BMI (kg/m ²)	27.43 ± 3.46	28.07 ± 3.65	0.08	0.07
Lower limb lean mass (kg)	16.31 ± 2.23	15.77 ± 2.05	<0.05	0.68
RALM-LL (kg/m ²)	5.72 ± 0.59	5.63 ± 0.62	0.12	0.12
Relative grip strength (KPa/m ²)	66.16 ± 16.36	65.04 ± 14.75	<0.001	<0.001
FMI (kg/m ²)	6.8 ± 2.1	7.5 ± 2.3	<0.005	<0.005
Leisure physical activity (hours/week)	1.47 [0.69; 2.20]	1.25 [0.0; 2.11]	0.18	0.10
Time spent outdoors (h/wk)	2.07 [1.78; 2.40]	1.79 [1.39; 2.38]	<0.01	<0.005
25OHD (ng/mL)	22.8 ± 9.6	20.0 ± 9.5	<0.005	<0.005
PTH (pg/mL)	46 ± 22	51 ± 25	<0.05	<0.05
Calcium intake (mg/d)	757 ± 234	799 ± 283	0.09	0.10
Testosterone (nmol/L)	12.18 ± 5.12	11.15 ± 5.63	<0.05	<0.05
AFTC (pmol/L)	252 ± 90	220 ± 98	<0.001	<0.001
Total 17β-oestradiol (pmol/L)	53.05 ± 20.20	53.47 ± 20.39	0.83	0.84
Bio-17β-E2 (pmol/L)	36.60 ± 1.51	34.72 ± 1.43	0.58	0.57
SHBG (nmol/L)	42.38 ± 20.68	45.43 ± 19.98	0.14	0.12
hsCRP (mg/L)	1.51 [0.81; 2.96]	1.77 [1.04; 3.57]	0.11	0.11
GFR (mL/min)	71.82 ± 14.69	66.94 ± 17.08	<0.001	<0.001
Creatinine	1.08 ± 0.22	1.14 ± 0.33	<0.05	<0.01
Cystatine C (mg/L)	0.78 ± 0.17	0.85 ± 0.26	<0.01	<0.001
Creatinine/Cystatine C ratio	1.24 ± 0.22	1.18 ± 0.21	<0.01	<0.01
Co-morbidities				
Inability to perform forward tandem walk	108 (17%)	28 (24%)	0.15	0.36
Inability to perform backward tandem walk	1 (0.1%)	116 (98%)	<0.001	<0.001
Inability to stand for 10s with closed eyes	2 (0.3%)	114 (96%)	<0.001	<0.001
Prevalent fractures	2 (0.3%)	112 (94%)	<0.001	<0.001
Prior non-vertebral fractures	60 (10%)	19 (16%)	<0.05	<0.05
Upper limb fracture	27 (4%)	8 (7%)	0.25	0.11
Lower limb fracture	19 (3%)	9 (7%)	<0.05	<0.01
Cancer	79 (13%)	17 (15%)	0.75	0.85
COPD	33 (5%)	11 (9%)	0.14	0.25
Parkinson's disease	7 (1%)	2 (2%)	0.64	0.79
Diabetes mellitus	7 (1%)	4 (4%)	0.08	0.16
Stroke	88 (14%)	19 (16%)	0.36	0.85
Ischemic heart disease	16 (3%)	5 (4%)	0.71	0.29
Medications				
Vitamin D supplementation	18 (3%)	5 (5%)	0.39	0.31
Angiotensin receptor antagonists	104 (17%)	24 (20%)	0.45	0.43
Angiotensin convertase inhibitors	72 (12%)	23 (19%)	<0.001	<0.01
Beta-blockers	89 (14%)	14 (12%)	0.08	0.21
Calcium channel blockers	81 (13%)	28 (24%)	0.13	0.36
Fibrates	36 (6%)	8 (7%)	0.62	0.36
Statins	154 (25%)	35 (29%)	0.14	0.20
Vitamin K antagonists	23 (4%)	13 (11%)	<0.005	0.23
Diuretics	141 (23%)	30 (25%)	0.55	0.47
SSRI	21 (3%)	6 (5%)	<0.05	0.05
Benzodiazepines	62 (10%)	19 (16%)	<0.001	<0.001

Androgen deprivation therapy	9 (2%)	5 (4%)	0.67	0.80
------------------------------	--------	--------	------	------

p* – without age adjustment; p** – with adjustment for age

Results are presented as mean ± SD for quantitative variables and number of subjects (proportions) for categorical variables. hsCRP, leisure physical activity and time spent outdoor are presented as median [interquartile range].

RALM.LL = relative appendicular lean mass of lower limbs. FMI = Fat mass index. 25OHD = 25-hydroxycholecalciferol. PTH = parathyroid hormone. AFTC = apparent free testosterone concentration. bio-17β-E2 = Bioavailable 17β-estradiol. SHBG = sex hormone-binding globulin. hsCRP = High-sensitivity C-reactive protein. GFR = glomerular filtration rate. COPD = chronic obstructive pulmonary disease. SSRI = selective serotonin re-uptake inhibitors.

Supplemental Table 12**Comparison of men at baseline according to their capacity to perform the backward tandem walk at the initial survey**

Incident inability to perform backward tandem walking during the follow up	Able (n = 500)	Unable (n = 121)	p*	p**
Age (years)	69.4 ± 6.3	75.8 ± 5.8	<0.001	...
Weight (kg)	78.1 ± 11.4	78.1 ± 11.2	0.96	0.96
BMI (kg/m ²)	27.29 ± 3.45	28.01 ± 3.47	<0.05	<0.05
Lower limb lean mass (kg)	16.48 ± 2.22	15.59 ± 2.11	<0.001	<0.001
RALM-LL (kg/m ²)	5.75 ± 0.59	5.59 ± 0.59	<0.001	<0.005
Relative grip strength (KPa/m ²)	68.03 ± 15.78	58.02 ± 16.46	<0.001	<0.001
FMI (kg/m ²)	6.6 ± 2.0	7.5 ± 2.1	<0.001	<0.001
Leisure physical activity (hours/week)	1.61 [0.69; 2.20]	1.39 [0.00; 2.08]	0.19	0.19
Time spent outdoors (h/wk)	2.08 [1.79; 2.43]	1.95 [1.75; 2.40]	<0.05	<0.05
25OHD (ng/mL)	23.1 ± 9.5	21.8 ± 10	0.17	0.17
PTH (pg/mL)	45 ± 19	52 ± 33	<0.005	<0.005
Calcium intake (mg/d)	761 ± 232	743 ± 239	0.44	0.44
Testosterone (nmol/L)	12.21 ± 5.08	12.05 ± 5.34	0.76	0.76
AFTC (pmol/L)	255 ± 92	236 ± 78	<0.05	<0.05
Total 17β-oestradiol (pmol/L)	53.01 ± 19.76	53.08 ± 22.07	0.97	0.97
Bio-17β-E2 (pmol/L)	38.19 ± 1.51	36.62 ± 1.53	0.31	0.30
SHBG (nmol/L)	41.27 ± 19.32	47.03 ± 25.21	<0.01	0.62
hsCRP (mg/L)	1.44 [0.75; 2.87]	1.72 [1.07; 3.54]	<0.005	<0.005
GFR (mL/min)	72.97 ± 14.39	67.27 ± 14.97	<0.001	<0.001
Creatinine	1.60 ± 0.21	1.11 ± 0.25	0.10	0.06
Cystatine C (mg/L)	0.76 ± 0.17	0.84 ± 0.18	<0.001	<0.001
Creatinine/Cystatine C ratio	1.26 ± 0.22	1.17 ± 0.19	<0.001	<0.001
Co-morbidities				
Inability to perform forward tandem walk	78 (16%)	30 (25%)	<0.05	0.08
Inability to perform backward tandem walk	0 (0%)	120 (100%)	<0.001	<0.001
Inability to stand for 10s with closed eyes	2 (0.4%)	16 (13%)	<0.001	<0.001
Prevalent fractures	0 (0%)	120 (100%)	<0.001	<0.001
Prior non-vertebral fractures	60 (12%)	19 (16%)	0.40	0.15
Upper limb fracture	27 (5%)	8 (7%)	0.98	0.65
Lower limb fracture	19 (4%)	9 (8%)	<0.05	0.005
Cancer	61 (12%)	18 (15%)	0.50	0.90
COPD	24 (5%)	9 (8%)	0.34	0.42
Parkinson's disease	3 (1%)	4 (3%)	<0.05	0.20
Diabetes mellitus	5 (1%)	2 (2%)	0.62	0.76
Stroke	67 (13%)	21 (18%)	0.53	0.89
Ischemic heart disease	12 (2%)	4 (3%)	0.31	0.40
Medications				
Vitamin D supplementation	9 (2%)	9 (8%)	<0.005	<0.05
Angiotensin receptor antagonists	82 (16%)	22 (18%)	0.71	0.49
Angiotensin convertase inhibitors	53 (11%)	19 (16%)	0.15	0.24
Beta-blockers	73 (15%)	16(13%)	0.83	0.31
Calcium channel blockers	65 (13%)	15 (13%)	0.99	0.85
Fibrates	28(6%)	8 (7%)	0.82	0.59
Statins	128 (26%)	26 (22%)	0.84	0.24
Vitamin K antagonists	18 (4%)	5 (4%)	0.79	0.34
Diuretics	105 (21%)	36 (3%)	<0.05	0.64
SSRI	17 (3%)	4 (3%)	0.99	0.98
Benzodiazepines	43 (9%)	19 (16%)	<0.05	0.11
Androgen deprivation therapy	7 (1%)	2 (2%)	0.69	0.85

p* – without age adjustment; p** – with adjustment for age

Results are presented as mean \pm SD for quantitative variables and number of subjects (proportions) for categorical variables. hsCRP, leisure physical activity and time spent outdoor are presented as median [interquartile range].

RALM.LL = relative appendicular lean mass of lower limbs. FMI = Fat mass index. 25OHD = 25-hydroxycholecalciferol. PTH = parathyroid hormone. AFTC = apparent free testosterone concentration. bio-17 β -E2 = Bioavailable 17 β -estradiol. SHBG = sex hormone-binding globulin. hsCRP = High-sensitivity C-reactive protein. GFR = glomerular filtration rate. COPD = chronic obstructive pulmonary di

9. Les conclusions et les perspectives

Ce travail de thèse montre l'importance de la performance physique des membres inférieurs sur le déclin de la microarchitecture osseuse, de la résistance mécanique estimée au niveau du tibia distal ainsi que sur le risque de chute et de fracture non vertébrale. Nous montrons qu'une mauvaise performance physique des membres inférieurs est associée non seulement à un risque de chute, mais aussi à une détérioration rapide de la microarchitecture osseuse et de la résistance mécanique estimée au niveau du tibia distal.

La compréhension des mécanismes modulant cette interaction reste complexe. La dégradation de l'état de santé liée à l'âge est impliquée dans la détérioration de la performance physique. Les troubles neurologiques, l'hypogonadisme, l'hyperparathyroïdie secondaire et/ou l'obésité sarcopénique sont responsables d'une détérioration de la performance physique et ainsi, de l'augmentation du risque de chute et de fracture. Ils contribuent aussi à une perte de la masse et de la résistance mécanique du tissu osseux. Les phénomènes observés pourraient donc être les conséquences parallèles, mais indépendantes l'une de l'autre, de ces facteurs. Cependant, les liens persistent dans les modèles statistiques ajustés pour les facteurs confondants.

La perte de la performance physique est influencée par de nombreux facteurs tels que le mode de vie, l'obésité, la nutrition, les troubles cognitifs, l'inflammation et les comorbidités. Nous avons étudié leur impact sur la détérioration de la performance physique dans une cohorte d'hommes de plus de 60 ans, suivis prospectivement pendant 8 ans. Nous avons confirmé l'importance de l'âge et des comorbidités sur la détérioration de la performance physique. De plus, nous avons constaté l'impact de l'obésité sarcopénique sur la baisse de la performance physique. La complexité des interactions entre les 2 tissus suggère l'existence d'interactions endocrines entre le muscle et la graisse (361). Les hommes atteints d'obésité sarcopénique (co-occurrence du tertile inférieur de Cr/CysC et du tertile supérieur de l'index de masse grasseuse) avaient un risque accru de perte de la performance physique comparativement aux sujets sains.

Ce constat est important dans le contexte des tendances observées dans les pays développés : augmentation de la prévalence de l'obésité, diminution de l'activité physique. Aux Etats Unis, 35% des individus âgés de plus de 65 ans sont atteints d'obésité (370,371). Les mesures préventives interventionnelles visant à réduire l'impact de la détérioration musculaire, de l'accumulation de graisse et de leurs séquelles (maladies cardiologiques, diabètes, chutes) semblent donc être importante à développer et évaluer dans de futures travaux de recherche.

Une première stratégie dite « préventive » est d'obtenir un pic de performance physique optimal en agissant dès l'adolescence. L'importance des programmes d'information et de prévention visant à augmenter le temps d'activité physique chez les adolescents sont donc très importants. De même la lutte contre les troubles métaboliques dès le plus jeune âge doit faire l'objet d'une attention particulière.

Pour les patients âgés aujourd'hui de 70 ans, la stratégie de lutte contre la détérioration de la performance physique doit se faire à travers la réalisation de programmes d'activité physique et d'une diminution des comportements sédentaires. Bien qu'il ait été démontré de manière transversale et prospective que la performance physique diminue avec l'âge après 65 ans, et ce malgré la réalisation d'une activité physique préventive (activité quotidienne modérée à intense, par ex. vélo, marche, gymnastique etc.), l'objectif des programmes préventifs serait de repousser la survenue de cette perte. Une intervention visant à entretenir les performances physiques et la force musculaire semblent donc être un moyen efficace pour réduire le risque de chute et de fracture. Cependant, une intervention doit être ajustée selon les facteurs de risques auxquels un individu est exposé et selon le moment où l'altération de la performance physique est constatée. Un programme de renforcement doit donc tenir compte des capacités de l'individu au début de l'intervention, et comprendre à la fois des temps visant à augmenter la performance physique et d'autres visant à augmenter la force musculaire (372–376).

L'os et le muscle sont donc deux tissus interconnectés mécaniquement et biochimiquement. Cependant, les interactions entre ces deux tissus restent encore peu étudiées et nécessitent le développement d'un nouveau champs translationnel et clinique (371). Les futures études devraient donc être focalisées sur les trois axes suivants :

- Confirmer nos résultats dans d'autres cohortes afin de mieux comprendre les interactions entre l'os et le muscle ;
- Étudier d'autres facteurs de risque de perte de performance physique ;
- Définir les moyens de rééducation permettant de prévenir la perte de performance physique chez les sujets avec une obésité sarcopénique.

Bibliographie

1. Barbour KE, Lui L-Y, McCulloch CE, Ensrud KE, Cawthon PM, Yaffe K, et al. Trajectories of Lower Extremity Physical Performance: Effects on Fractures and Mortality in Older Women. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2016 Dec;71(12):1609–15.
2. Rosengren BE, Ribom EL, Nilsson JÅ, Mallmin H, Ljunggren Ö, Ohlsson C, et al. Inferior physical performance test results of 10,998 men in the MrOS Study is associated with high fracture risk. *Age Ageing*. 2012;41(3):339–44.
3. Emaus N, Wilsgaard T, Ahmed LA. Impacts of Body Mass Index, Physical Activity, and Smoking on Femoral Bone Loss: The Tromsø Study. *J Bone Miner Res*. 2014 Sep;29(9):2080–9.
4. Rittweger J, Simunic B, Bilancio G, Gaspare De Santo N, Cirillo M, Biolo G, et al. Bone loss in the lower leg during 35 days of bed rest is predominantly from the cortical compartment. *Bone*. 2009 Apr;44(4):612–8.
5. Lang T, Van Loon JJWA, Bloomfield S, Vico L, Chopard A, Rittweger J, et al. Towards human exploration of space: the THESEUS review series on muscle and bone research priorities. *npj Microgravity*. 2017 Dec 14;3(1):8.
6. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int [Internet]*. 2017;28(10):2781–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-4151-8>
7. Lloyd SA, Lang CH, Zhang Y, Paul EM, Laufenberg LJ, Lewis GS, et al. Interdependence of Muscle Atrophy and Bone Loss Induced by Mechanical Unloading. *J Bone Miner Res*. 2014 May;29(5):1118–30.
8. Clarke B. Normal Bone Anatomy and Physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(Supplement 3):S131–9.
9. Seeman E. From Density to Structure: Growing Up and Growing Old on the Surfaces of Bone. *J Bone Miner Res*. 1997 Apr 1;12(4):509–21.
10. Seeman E. Bone quality: the material and structural basis of bone strength. *J Bone Miner Metab*. 2008 Jan 10;26(1):1–8.

11. Oftadeh R, Perez-Viloria M, Villa-Camacho JC, Vaziri A, Nazarian A. Biomechanics and Mechanobiology of Trabecular Bone: A Review. *J Biomech Eng.* 2015;137(1):010802.
12. Petit MA, Paudel ML, Taylor BC, Hughes JM, Strotmeyer ES, Schwartz A V, et al. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. *Med Eng Phys.* 1998;20(2):92–102.
13. Marie PJ, de Vernejoul MC. Proliferation of bone surface-derived osteoblastic cells and control of bone formation. *Bone.* 14(3):463–8.
14. Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporos Int.* 2006 Mar 9;17(3):319–36.
15. De Vernejoul MC, Marie P. Bone cells and bone remodeling. Vol. 9, *Medecine/Sciences.* John Libbey Eurotext, Montrouge; 1993. p. 1192–203.
16. Takayanagi H. Osteoclast Biology and Bone Resorption. In: Bilezikian JP, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 9th Editio. Wiley; 2018. p. 46–53.
17. Bradley EW, Westendorf JJ, Wijnen AJ, Dudakovic A. Osteoblasts. In: Bilezikian JP, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 9th Editio. Wiley; 2018. p. 31–7.
18. Morgan EF, Gerstenfeld LC. The bone organ system: form and function. In: Marcus and Feldman's *Osteoporosis.* Elsevier; 2021. p. 15–35.
19. Steeve KT, Marc P, Sandrine T, Dominique H, Yannick F. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: Interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004;15(1):49–60.
20. Robling AG, Castillo AB, Turner CH. Biomechanical and Molecular Regulation of Bone Remodeling. *Annu Rev Biomed Eng.* 2006;8(1):455–98.
21. Franz-Odenaal TA, Hall BK, Witten Eckhard P. Buried Alive : How Osteoblasts Become Osteocytes. *Dev Biol.* 2006;235(1):176–90.
22. BONEWALD LF. Osteocytes as Dynamic Multifunctional Cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Nov 1;1116(1):281–90.

23. Klein-nulend J, Bakker AD, Bacabac RG, Vatsa A, Weinbaum S. Mechanosensation and transduction in osteocytes. *Bone*. 2013;54(2):182–90.
24. Meakin LB, Todd H, Delisser PJ, Galea GL, Moustafa A, Lanyon LE, et al. Parathyroid hormone's enhancement of bones' osteogenic response to loading is affected by ageing in a dose- and time-dependent manner. *Bone*. 2017;98:59–67.
25. Sugiyama T, Price JS, Lanyon LE. Functional adaptation to mechanical loading in both cortical and cancellous bone is controlled locally and is confined to the loaded bones. *Bone*. 2010;46(2):314–21.
26. Han Y, Cowin SC, Schaffler MB, Weinbaum S. Mechanotransduction and strain amplification in osteocyte cell processes. *PNAS*. 2004;101(47):16689–94.
27. White KE, Econs MJ. FGF23 and the Regulation of Phosphorus Metabolism. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Wiley; 2018. p. 187–93.
28. Drake MT, Khosla S. Sex Steroids and the Pathogenesis of Osteoporosis. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Wiley; 2018. p. 412–8.
29. Busse B, Djonic D, Milovanovic P, Hahn M, Püschel K, Ritchie RO, et al. Decrease in the osteocyte lacunar density accompanied by hypermineralized lacunar occlusion reveals failure and delay of remodeling in aged human bone. *Aging Cell*. 2010;9(6):1065–75.
30. Jilka RL, O'Brien CA. The Role of Osteocytes in Age-Related Bone Loss. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(1):16–25.
31. Wagner P, Chapurlat R, Ecochard R, Szulc P. Low Muscle Strength and Mass Is Associated With the Accelerated Decline of Bone Microarchitecture at the Distal Radius in Older Men: the Prospective STRAMBO Study. *J Bone Miner Res*. 2018 Sep;33(9):1630–40.
32. Martin TJ, Sims NA. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. *Trends Mol Med*. 2005 Feb;11(2):76–81.
33. Parfitt AM, Travers R, Rauch F, Glorieux FH. Structural and Cellular Changes During Bone Growth in Healthy Children. *Bone*. 2000;27(4):487–94.

34. Seeman E. Skeletal Growth: a Major Determinant of Bone's Structural Diversity in Women and Men. In: Bilezikian JP, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 9th Editio. Wiley; 2018. p. 123–30.
35. Bass S, Delmas PD, Pearce G, Hendrich E, Tabensky A, Seeman E. The differing tempo of growth in bone size, mass, and density in girls is region-specific. *J Clin Invest*. 1999 Sep 15;104(6):795–804.
36. Neu CM, Rauch F, Manz F, Schöenau E. Modeling of Cross-sectional Bone Size, Mass and Geometry at the Proximal Radius: A Study of Normal Bone Development Using Peripheral Quantitative Computed Tomography. *Osteoporos Int*. 2001 Aug 1;12(7):538–47.
37. Seeman E. Periosteal Bone Formation — A Neglected Determinant of Bone Strength. *N Engl J Med*. 2003;349(4):320–3.
38. Seeman E, Karlsson MK, Duan Y. On exposure to anorexia nervosa, the temporal variation in axial and appendicular skeletal development predisposes to site-specific deficits in bone size and density: A cross-sectional study. *J Bone Miner Res*. 2000;15(11):2259–65.
39. Bradney M, Karlsson MK, Duan Y, Stuckey S, Bass S, Seeman E. Heterogeneity in the Growth of the Axial and Appendicular Skeleton in Boys: Implications for the Pathogenesis of Bone Fragility in Men. *J Bone Miner Res*. 2000 Oct 1;15(10):1871–8.
40. Wang X, Wang Q, Ghasem-zadeh A, Evans A, Mcleod C. Differences in Macro- and Microarchitecture of the Appendicular Skeleton in Young Chinese and White Women. *J Bone Miner Res*. 2009;24(12):1946–52.
41. Duan Y, Beck TJ, Wang X, Seeman EGO. Structural and Biomechanical Basis of Sexual Dimorphism in Femoral Neck Fragility Has Its Origins in Growth and Aging. *J Bone Miner Res*. 2003;18(10):1766–74.
42. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, Peterson JM, et al. Population-Based Study of Age and Sex Differences in Bone Volumetric Density, Size, Geometry, and Structure at Different Skeletal Sites. *J Bone Miner Res*. 2004;19(12):1945–54.
43. Szulc P, Seeman E, Duboeuf F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Bone Fragility: Failure of Periosteal Apposition to Compensate for Increased Endocortical Resorption in

- Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res.* 2006 Dec 1;21(12):1856–63.
44. Warden SJ, Mantila Roosa SM, Kersh ME, Hurd AL, Fleisig GS, Pandy MG, et al. Physical activity when young provides lifelong benefits to cortical bone size and strength in men. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111(14):5337–42.
 45. Szulc P, Delmas PD. Bone loss in elderly men: Increased endosteal bone loss and stable periosteal apposition. The prospective MINOS study. *Osteoporos Int.* 2007;18(4):495–503.
 46. Lauretani F, Bandinelli S, Griswold ME, Maggio M, Semba R, Guralnik JM, et al. Longitudinal Changes in BMD and Bone Geometry in a Population-Based Study. *J Bone Miner Res.* 2007 Nov 12;23(3):400–8.
 47. Nieves JW, Formica C, Ruffing J, Zion M, Garrett P, Lindsay R, et al. Males Have Larger Skeletal Size and Bone Mass Than Females, Despite Comparable Body Size. *J Bone Miner Res.* 2004;20(3):529–35.
 48. van Rietbergen B, Biver E, Chevalley T, Ito K, Chapurlat R, Ferrari S. A Novel HR-pQCT Image Registration Approach Reveals Sex-Specific Changes in Cortical Bone Retraction With Aging. *J Bone Miner Res.* 2021;36(7):1351–63.
 49. Bailey AJ, Sims TJ, Ebbesen EN, J.P.Mansell, J.S.Thomsen, Li.Mosekilde. Age-Related Changes in the Biochemical Properties of Human Cancellous Bone Collagen: Relationship to Bone Strength. *Calcif Tissue Int.* 1999;65:203–10.
 50. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolff's Law: The remodeling problem. *Anat Rec.* 1990;226(4):414–22.
 51. Gefen A, Seliktar R. Comparison of the trabecular architecture and the isostatic stress flow in the human calcaneus. *Med Eng Phys.* 2004;26(2):119–29.
 52. Ferretti JL. Biomechanical background for a noninvasive assessment of bone strength and muscle-bone interactions. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2004;4(1):1–11.
 53. Frost HM. Bone's mechanostat: A 2003 update. *Anat Rec.* 2003;275A(2):1081–101.
 54. Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 1. Redefining Wolff's Law: The bone modeling problem. *Anat Rec.* 1990;226(4):403–13.
 55. Skerry TM. One mechanostat or many? Modifications of the site-specific response of

- bone to mechanical loading by nature and nurture. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2006;6(2):122–7.
56. Morrell AE, Robinson ST, Silva MJ, Guo XE. Mechanosensitive Ca²⁺ signaling and coordination is diminished in osteocytes of aged mice during ex vivo tibial loading. *Connect Tissue Res.* 2020 Jul 3;61(3–4):389–98.
 57. Holguin N, Brodt MD, Silva MJ. Activation of Wnt Signaling by Mechanical Loading Is Impaired in the Bone of Old Mice. *J Bone Miner Res.* 2016 Dec;31(12):2215–26.
 58. Kannus P. Effect of Starting Age of Physical Activity on Bone Mass in the Dominant Arm of Tennis and Squash Players. *Ann Intern Med.* 1995 Jul 1;123(1):27.
 59. Bala Y, Farlay D, Boivin G. Bone mineralization: from tissue to crystal in normal and pathological contexts. *Osteoporos Int.* 2013;24(8):2153–66.
 60. Currey J. The Mechanical consequences of variation in the mineral content of bone. *J Biomech.* 1969;2(I):1–11.
 61. Turner CH. Biomechanics of Bone : Determinants of Skeletal Fragility and Bone Quality. *Osteoporos Int.* 2002;13:97–104.
 62. Cianferotti L, Brandi ML. Muscle-bone interactions: Basic and clinical aspects. *Endocrine.* 2014;45(2):165–77.
 63. Frost HM, Schönau E. The “muscle-bone unit” in children and adolescents: A 2000 overview. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(6):571–90.
 64. Schoenau E. From mechanostat theory to development of the “Functional Muscle-Bone-Unit”. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2005;5(3):232–8.
 65. Fricke O, Schoenau E. The “Functional Muscle-Bone Unit”: Probing the relevance of mechanical signals for bone development in children and adolescents. *Growth Horm IGF Res.* 2007;17(1):1–9.
 66. Schoenau E, Neu CM, Beck B, Manz F, Rauch F. Bone Mineral Content per Muscle Cross-Sectional Area as an Index of the Functional Muscle-Bone Unit. *J Bone Miner Res.* 2002 Jun 1;17(6):1095–101.
 67. Sumnik Z, Land C, Coburger S, Neu C, Manz F, Hrach K, et al. The muscle-bone unit in adulthood: Influence of sex, height, age and gynecological history on the bone

- mineral content and muscle cross-sectional area. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2006;6(2):195–200.
68. Ashby RL, Adams JE, Roberts SA, Mughal MZ, Ward KA. The muscle-bone unit of peripheral and central skeletal sites in children and young adults. *Osteoporos Int.* 2011;22(1):121–32.
 69. Qiu S, Rao DS, Fyhrie DP, Palnitkar S, Parfitt AM. The morphological association between microcracks and osteocyte lacunae in human cortical bone. *Bone.* 2005;37:10–5.
 70. Rittweger J, Beller G, Ehrig J, Jung C, Koch U, Ramolla J, et al. Bone-Muscle Strength Indices for the Human Lower Leg. *Bone.* 2000;27(2):319–26.
 71. Kontulainen S, Sievänen H, Kannus P, Pasanen M, Vuori I. Effect of Long-Term Impact-Loading on Mass, Size, and Estimated Strength of Humerus and Radius of Female Racquet-Sports Players: A Peripheral Quantitative Computed Tomography Study Between Young and Old Starters and Controls “. *J Bone Miner Res.* 2003;18(2):352–9.
 72. Kannus P, Ja M. Exercise-induced Bone Gain Is Due to Enlargement in Bone Size Without a Change in Volumetric Bone Density : A Peripheral Quantitative Computed Tomography Study of the Upper Arms of Male Tennis Players. *Bone.* 2000;27(3):351–7.
 73. Berman AG, Clauser CA, Wunderlin C, Hammond MA, Wallace JM. Structural and mechanical improvements to bone are strain dependent with axial compression of the tibia in female C57BL/6 mice. *PLoS One.* 2015;10(6):1–16.
 74. LaMothe JM, Hamilton NH, Zernicke RF. Strain rate influences periosteal adaptation in mature bone. *Med Eng Phys.* 2005;27(4):277–84.
 75. Morissette MR, Stricker JC, Rosenberg MA, Buranasombati C, Levitan EB, Mittleman MA, et al. Effects of myostatin deletion in aging mice. *Aging Cell.* 2009;8(5):573–83.
 76. Hamrick MW. Increased bone mineral density in the femora of GDF8 knockout mice. *Anat Rec - Part A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2003;272(1):388–91.
 77. Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis.

- Jt Bone Spine. 2012 May;79(3):304–13.
78. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2009;9(8):1137–41.
 79. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019 Jan 18;30(1):3–44.
 80. Cawston H, Maravic M, Fardellone P, Gauthier A, Kanis JA, Compston J, et al. Epidemiological burden of postmenopausal osteoporosis in France from 2010 to 2020: estimations from a disease model. *Arch Osteoporos.* 2012 Dec 28;7(1–2):237–46.
 81. Jordan KM, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16(5):795–806.
 82. Jantzen C, Madsen CM, Lauritzen JB, Jørgensen HL. Temporal trends in hip fracture incidence, mortality, and morbidity in Denmark from 1999 to 2012. *Acta Orthop.* 2018;89(2):170–6.
 83. Pekonen S-R, Kopra J, Kröger H, Rikkinen T, Sund R. Regional and gender-specific analyses give new perspectives for secular trend in hip fracture incidence. *Osteoporos Int.* 2021 Mar 12;1–9.
 84. Siris ES, Chen Y-T, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone Mineral Density Thresholds for Pharmacological Intervention to Prevent Fractures. *Arch Intern Med.* 2004;164(10):1108.
 85. Mahnken AH, Stanzel S, Heismann B. Spectral ρZ -Projection Method for Characterization of Body Fluids in Computed Tomography. *Ex Vivo Experiments I.* *Acad Radiol.* 2009;16(6):763–9.
 86. Rosen CJ. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism: Eighth Edition. Rosen CJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism: Eighth Edition.* John Wiley & Sons, Inc.; 2013. 1–1078 p.
 87. Genant H, Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research. *Osteoporos Int.* 2003;14:43–55.

88. Erlandson MC, Lorbergs AL, Mathur S, Cheung AM. Muscle analysis using pQCT, DXA and MRI. *Eur J Radiol.* 2016;85(8):1505–11.
89. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: Results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Am Med Assoc.* 2001;286(22):2815–22.
90. Dimai HP. Use of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) for diagnosis and fracture risk assessment; WHO-criteria, T- and Z-score, and reference databases. *Bone.* 2017 Nov;104:39–43.
91. Lewiecki EM, Miller PD, Watts NB. Standard Techniques of Bone Mass Measurement in Adults. In: Bilezikian JP, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 9th Editio. Wiley; 2018. p. 252–9.
92. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos.* 2013;8(1–2):136.
93. Harvey NC, Curtis EM, Dennison EM, Cooper C. The Epidemiology of Osteoporotic Fractures. In: Bilezikian JP, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 9th Editio. Wiley; 2018. p. 398–404.
94. Small RE. Uses and limitations of bone mineral density measurements in the management of osteoporosis. *Medscape Gen Med.* 2005 May 9;7(2):3.
95. Engelke K, Adams JE, Armbrrecht G, Augat P, Bogado CE, Bouxsein ML, et al. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography and Peripheral Quantitative Computed Tomography in the Management of Osteoporosis in Adults: The 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008;11(1):123–62.
96. Gler CC. Chapter 30. Quantitative Computed Tomography in Children and Adults. In: Bilezikian JP, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 9th Editio. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2018. p. 158–63.
97. Shepherd JA, Schousboe JT, Broy SB, Engelke K, Leslie WD. Executive Summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on Advanced Measures From DXA

- and QCT: Fracture Prediction Beyond BMD. *J Clin Densitom.* 2015;18(3):274–86.
98. Engelke K, Adams JE, Armbrecht G, Augat P, Bogado CE, Bouxsein ML, et al. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008 Jan 1;11(1):123–62.
 99. Koubar K, Bekaert V, Brasse D, Laquerriere P. A fast experimental beam hardening correction method for accurate bone mineral measurements in 3D μ CT imaging system. *J Microsc.* 2015;258(3):241–52.
 100. Zeng GL, Zamyatin A. A filtered backprojection algorithm with ray-by-ray noise weighting. *Med Phys.* 2013 Feb 28;40(3):031113.
 101. Heismann BJ. Atomic number measurement precision of spectral decomposition methods for CT. *IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec.* 2005;5:2741–2.
 102. Sierra H, Cordova M, Chen C-SJ, Rajadhyaksha M. Confocal Imaging–Guided Laser Ablation of Basal Cell Carcinomas: An Ex Vivo Study. *J Invest Dermatol.* 2015 Feb;135(2):612–5.
 103. Geusens P, Chapurlat R, Schett G, Ghasem-Zadeh A, Seeman E, de Jong J, et al. High-resolution in vivo imaging of bone and joints: a window to microarchitecture. *Nat Rev Rheumatol.* 2014 May 4;10(5):304–13.
 104. Nishiyama KK, Macdonald HM, Hanley DA, Boyd SK. Women with previous fragility fractures can be classified based on bone microarchitecture and finite element analysis measured with HR-pQCT. *Osteoporos Int.* 2013;24(5):1733–40.
 105. Macdonald HM, Nishiyama KK, Kang J, Hanley DA, Boyd SK. Age-related patterns of trabecular and cortical bone loss differ between sexes and skeletal sites: A population-based HR-pQCT study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(1):50–62.
 106. Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, Oberg AL, McDaniel LJ, Holets M, et al. Effects of Sex and Age on Bone Microstructure at the Ultradistal Radius: A Population-Based Noninvasive In Vivo Assessment. *J Bone Miner Res.* 2005;21(1):124–31.
 107. Aaron JE, Makins NB, Sagreiya K. The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. *Clin Orthop Relat Res.* 1987;No. 215(215):260–71.

108. Schipilow JD, Macdonald HM, Liphardt AM, Kan M, Boyd SK. Bone micro-architecture, estimated bone strength, and the muscle-bone interaction in elite athletes: An HR-pQCT study. *Bone*. 2013 Oct;56(2):281–9.
109. Vilayphiou N, Boutroy S, Sornay-Rendu E, Van Rietbergen B, Chapurlat R. Age-related changes in bone strength from HR-pQCT derived microarchitectural parameters with an emphasis on the role of cortical porosity. *Bone*. 2016;83:233–40.
110. Vilayphiou N, Boutroy S, Szulc P, van Rietbergen B, Munoz F, Delmas PD, et al. Finite element analysis performed on radius and tibia HR-pQCT images and fragility fractures at all sites in men. *J Bone Miner Res*. 2011 May;26(5):965–73.
111. Boutroy S, Van Rietbergen B, Sornay-Rendu E, Munoz F, Bouxsein ML, Delmas PD. Finite element analysis based on in vivo HR-pQCT images of the distal radius is associated with wrist fracture in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2008;23(3):392–9.
112. Akhlaghpour H, Nguyen BP, Nawathe S, Barzarian N, Keaveny TM, Bouxsein ML. Cortical and trabecular load sharing in the human femoral neck. *J Biomech*. 2014;48(5):816–22.
113. Keaveny TM, Kopperdahl DL, Melton LJ, Hoffmann PF, Amin S, Riggs BL, et al. Age-dependence of femoral strength in white women and men. *J Bone Miner Res*. 2010;25(5):994–1001.
114. Rolland T, Boutroy S, Vilayphiou N, Blaizot S, Chapurlat R, Szulc P. Poor Trabecular Microarchitecture at the Distal Radius in Older Men with Increased Concentration of High-Sensitivity C-Reactive Protein—The Strambo Study. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(6):496–506.
115. Szulc P, Boutroy S, Vilayphiou N, Chaitou A, Delmas PD, Chapurlat R. Cross-sectional analysis of the association between fragility fractures and bone microarchitecture in older men: The STRAMBO study. *J Bone Miner Res*. 2011;26(6):1358–67.
116. Blaizot S, Boutroy S, Vilayphiou N, Boonen S, Chapurlat R, Szulc P. Poor bone microarchitecture in older men with impaired physical performance—the STRAMBO study. *Osteoporos Int*. 2012 Dec 31;23(12):2785–96.

117. Sornay-Rendu E, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD. Alterations of cortical and trabecular architecture are associated with fractures in postmenopausal women, partially independent of decreased BMD measured by DXA: The OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2007;22(3):425–33.
118. Roux J-P, Wegrzyn J, Arlot ME, Guyen O, Delmas PD, Chapurlat R, et al. Contribution of Trabecular and Cortical Components to Biomechanical Behavior of Human Vertebrae: An Ex Vivo Study. *J Bone Miner Res.* 2010;25(2):356–61.
119. Eswaran SK, Gupta A, Adams MF, Keaveny TM. Cortical and Trabecular Load Sharing in the Human Vertebral Body. *J Bone Miner Res.* 2005;21(2):307–14.
120. Dragomir-Daescu D, Op Den Buijs J, McEligot S, Dai Y, Entwistle RC, Salas C, et al. Robust QCT/FEA Models of Proximal Femur Stiffness and Fracture Load During a Sideways Fall on the Hip. *Ann Biomed Eng.* 2011 Feb;39(2):742–55.
121. Dragomir-Daescu D, Salas C, Uthamaraj S, Rossman T. Quantitative computed tomography-based finite element analysis predictions of femoral strength and stiffness depend on computed tomography settings. *J Biomech.* 2015;48(1):153–61.
122. Engelke K, van Rietbergen B, Zysset P. FEA to Measure Bone Strength: A Review. Vol. 14, *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism.* Humana Press Inc.; 2016. p. 26–37.
123. Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK. Bone Loss and Bone Size after Menopause. *N Engl J Med.* 2003;349(4):327–34.
124. Lorentzon M, Mellström D, Ohlsson C. Age of Attainment of Peak Bone Mass Is Site Specific in Swedish Men-The GOOD Study. *J Bone Miner Res.* 2005 Mar 7;20(7):1223–7.
125. Ferrari S, Rizzoli R, Slosman D, Bonjour JP. Familial resemblance for bone mineral mass is expressed before puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):358–61.
126. Winzenberg T, Jones G. Calcium, Vitamin D, and Other Nutrients During Growth. In: Bilezikian JP, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 9th Editio. Wiley; 2018. p. 135–40.
127. Hernandez CJ, Beaupres GS, Carter DR. A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of

- osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2003;14(10):843–7.
128. Kelly PJ, Morrison NA, Sambrook PN, Nguyen T V., Eisman JA. Genetic influences on bone turnover, bone density and fracture. *Eur J Endocrinol.* 1995;133(3):265–71.
 129. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, et al. The National Osteoporosis Foundation’s position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int.* 2016;27(4):1281–386.
 130. Guéguen R, Jouanny P, Guillemin F, Kuntz C, Pourel J, Siest G. Segregation analysis and variance components analysis of bone mineral density in healthy families. *J Bone Miner Res.* 2009 Dec 3;10(12):2017–22.
 131. Mora S, Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(1):39–63.
 132. Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of Osteoporosis. *Endocr Rev.* 2010;31(5):629–62.
 133. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, et al. Reduced Bone Mass in Daughters of Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 1989;320(9):554–8.
 134. Evans RA, Marel GM, Lancaster EK, Kos S, Evans M, Wong SYP. Bone mass is low in relatives of osteoporotic patients. *Ann Intern Med.* 1988;109(11):870–3.
 135. Forwood MR. Mechanical Loading and the Developing Skeleton. In: Bilezikian JP, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 9th Editio. Wiley; 2018. p. 141–6.
 136. Welten DC, Kemper HCG, Post GB, van Mechelen W, Twisk J, Lips P, et al. Weight-bearing activity during youth is a more important factor for peak bone mass than calcium intake. *J Bone Miner Res.* 1994;9(7):1089–96.
 137. Warden SJ, Fuchs RK, Castillo AB, Nelson IR, Turner CH. Exercise When Young Provides Lifelong Benefits to Bone Structure and Strength. *J Bone Miner Res.* 2006;22(2):251–9.
 138. Dibba B, Prentice A, Ceesay M, Stirling DM, Cole TJ, Poskitt EME. Effect of calcium

- supplementation on bone mineral accretion in Gambian children accustomed to a low-calcium diet. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(2):544–9.
139. Khadilkar A, Kadam N, Chiplonkar S, Fischer PR, Khadilkar V. School-based calcium–vitamin D with micronutrient supplementation enhances bone mass in underprivileged Indian premenarchal girls. *Bone.* 2012;51(1):1–7.
 140. Lorentzon M, Mellström D, Haug E, Ohlsson C. Smoking Is Associated with Lower Bone Mineral Density and Reduced Cortical Thickness in Young Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):497–503.
 141. Soyka LA. Hormonal Determinants and Disorders of Peak Bone Mass in Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):3951–63.
 142. Rochira V. Late-onset Hypogonadism: Bone health. *Andrology.* 2020;8(6):1539–50.
 143. Vautour L, Goltzman D. Regulation of Calcium Homeostasis. In: Bilezikian JP, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 9th Editio. Wiley; 2018. p. 163–72.
 144. Maggio ABR, Ferrari S, Kraenzlin M, Marchand LM, Schwitzgebel V, Beghetti M, et al. Decreased bone turnover in children and adolescents with well controlled type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010 Jan;23(7):697–707.
 145. Khosla S, Atkinson EJ, Melton LJ, Riggs BL. Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(5):1522–7.
 146. Glenske K, Schuler G, Arnhold S, Elashry MI, Wagner AS, Barbeck M, et al. Effects of testosterone and 17 β -estradiol on osteogenic and adipogenic differentiation capacity of human bone-derived mesenchymal stromal cells of postmenopausal women. *Bone Reports.* 2019 Dec 1;11:100226.
 147. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy M-C, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2009 Dec 3;11(3):337–49.
 148. Isaacs CM, Seeman E. Menopause and Age-related Bone Loss. In: John P. Bilezikian, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 9th Editio. Wiley; 2018. p. 155–61.

149. Lips P, Courpron P, Meunier PJ. Mean wall thickness of trabecular bone packets in the human iliac crest: Changes with age. *Calcif Tissue Res* 1978 261 [Internet]. 1978 Dec [cited 2021 Sep 6];26(1):13–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02013227>
150. Almeida M, O'Brien CA. Basic biology of skeletal aging: Role of stress response pathways. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(10):1197–208.
151. Khosla S, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of Serum Sex Steroid Levels and Bone Turnover Markers with Bone Mineral Density in Men and Women: A Key Role for Bioavailable Estrogene. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(7):2266–74.
152. Khosla S, Melton LJ, Riggs BL. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: Is a revision needed? *J Bone Miner Res*. 2011;26(3):441–51.
153. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest*. 2000 Dec 15;106(12):1553–60.
154. Leder BZ, Smith MR, Fallon MA, Lee M-LT, Finkelstein JS. Effects of Gonadal Steroid Suppression on Skeletal Sensitivity to Parathyroid Hormone in Men 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):511–6.
155. Khosla S, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM. Relationship of Serum Sex Steroid Levels to Longitudinal Changes in Bone Density in Young Versus Elderly Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3555–61.
156. Orwoll ES, Adler RA. Osteoporosis in Men. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Wiley; 2018. p. 443–9.
157. Malik R. Vitamin D and Secondary Hyperparathyroidism in the Institutionalized Elderly. *J Nutr Elder*. 2008;26(3–4):119–38.
158. Osima M, Borgen TT, Lukic M, Grimnes G, Joakimsen RM, Eriksen EF, et al. Serum parathyroid hormone is associated with increased cortical porosity of the inner transitional zone at the proximal femur in postmenopausal women: the Tromsø Study. *Osteoporos Int*. 2018;29(2):421–31.

159. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PWF, et al. Risk Factors for Longitudinal Bone Loss in Elderly Men and Women: The Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 2010;15(4):710–20.
160. Kiel DP, Zhang Y, Hannan MT, Anderson J., Baron JA, Felson DT. The effect of smoking at different life stages on bone mineral density in elderly men and women. *Osteoporos Int.* 1996;6(3):240–8.
161. Szulc P, Garnero P, Claustrat B, Marchand F, Duboeuf F, Delmas PD. Increased Bone Resorption in Moderate Smokers with Low Body Weight: The Minos Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):666–74.
162. Ferrari S, Napoli N, Schwartz A. Diabetes and fracture risk. *Prim Metab Bone Dis Disord Miner Metab.* 2018;487–91.
163. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz A V., Ferrari SL. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(4):208–19.
164. Samelson EJ, Demissie S, Cupples LA, Zhang X, Xu H, Liu CT, et al. Diabetes and Deficits in Cortical Bone Density, Microarchitecture, and Bone Size: Framingham HR-pQCT Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(1):54–62.
165. Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz A V., Davis KA, Masharani U, Majumdar S, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):5045–55.
166. Ferrari S, Napoli N, Schwartz A. Diabetes and Fracture Risk. In: Edition 9th, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* Wiley; 2018. p. 487–91.
167. Saag K, Adler RA. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. In: Bilezikian JP, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 9th Editio. Wiley; 2018. p. 467–73.
168. Ru J ying, Wang Y fen. Osteocyte apoptosis: the roles and key molecular mechanisms in resorption-related bone diseases. *Cell Death Dis.* 2020;11(10).
169. Sharifi N. Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *JAMA.*

- 2005;294(2):238.
170. Dictionnaire de l'académie de médecine. 2021.
 171. Christel P, de Labareyre H, Thelen P, de Lecluse J. Pathologie traumatique du muscle strié squelettique. EMC - Rhumatol. 2005;2(2):173–95.
 172. Kühnel W. Atlas de poche d'histologie. 5th editio. MEDECINE SCIENCES PUBLICATIONS, editor. 2015. 560 p.
 173. Nataf S. Blog d'Histologie des Hospices civils de Lyon [Internet]. Available from: <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-musculaire-strie>
 174. McKinnon NB, Montero-Odasso M, Doherty TJ. Motor unit loss is accompanied by decreased peak muscle power in the lower limb of older adults. *Exp Gerontol.* 2015;70:111–8.
 175. Massenet J, Gardner E, Chazaud B, Dilworth FJ. Epigenetic regulation of satellite cell fate during skeletal muscle regeneration. *Skelet Muscle.* 2021 Dec 11;11(1):4.
 176. Gallay L, Hot A, Streichenberger N, Mouchiroud G, Chazaud B. Analyse des capacités de régénération des cellules souches musculaires dans la dermatomyosite. *La Rev Médecine Interne.* 2018;39:A68.
 177. Sinha-Hikim I, Roth SM, Lee MI, Bhasin S. Testosterone-induced muscle hypertrophy is associated with an increase in satellite cell number in healthy, young men. *Am J Physiol Metab.* 2003 Jul;285(1):E197–205.
 178. McCormick R, Vasilaki A. Age-related changes in skeletal muscle: changes to lifestyle as a therapy. *Biogerontology.* 2018;19(6):519–36.
 179. Dayanidhi S, Lieber RL. Skeletal muscle satellite cells: Mediators of muscle growth during development and implications for developmental disorders. *Muscle and Nerve.* 2014;50(5):723–32.
 180. Schultz E, Kathleen M. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, Volume 105.* Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 1986. (Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology; vol. 105).
 181. Ashrafian H, Bogle RG. Invited Review. *J Intensive Care Soc.* 2004 Oct 24;5(3):108–11.

182. Wanek LJ, Snow MH. Activity-induced fiber regeneration in rat soleus muscle. *Anat Rec*. 2000 Feb 1;258(2):176–85.
183. Cooper PC, Fielding PR, Mayer J, Visser PM, van Loon PL, Rolland PY, et al. Tools in the assessment of sarcopenia Europe PMC Funders Group. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(3):201–10.
184. Evans WJ, Hellerstein M, Orwoll E, Cummings S, Cawthon PM. D 3 -Creatine dilution and the importance of accuracy in the assessment of skeletal muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(1):14–21.
185. Kashani KB, Frazee EN, Kukrálová L, Sarvottam K, Herasevich V, Young PM, et al. Evaluating Muscle Mass by Using Markers of Kidney Function: Development of the Sarcopenia Index. *Crit Care Med*. 2017;45(1):e23–9.
186. Lin YL, Chen SY, Lai YH, Wang CH, Kuo CH, Liou HH, et al. Serum creatinine to cystatin C ratio predicts skeletal muscle mass and strength in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Clin Nutr*. 2020;39(8):2435–41.
187. Kusunoki H, Tsuji S, Wada Y, Fukai M, Nagai K, Itoh M, et al. Relationship between sarcopenia and the serum creatinine/cystatin C ratio in Japanese rural community-dwelling older adults. *JCSM Clin Reports*. 2018;3(1):1–14.
188. Tan L, Li R, Hu X, Zhu Y, Bao T, Zuo Y, et al. Serum creatinine/cystatin C ratio as a case-finding tool for low handgrip strength in Chinese middle-aged and older adults. *Sci Rep*. 2020 Dec 20;10(1):14028.
189. Amado CA, García-Unzueta MT, Lavin BA, Guerra AR, Agüero J, Ramos L, et al. The Ratio Serum Creatinine/Serum Cystatin C (a Surrogate Marker of Muscle Mass) as a Predictor of Hospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Outpatients. *Respiration*. 2019;97(4):302–9.
190. Romeo FJ, Chiabrando JG, Seropian IM, Raleigh JV, Chazal HM, Garmendia CM, et al. Sarcopenia index as a predictor of clinical outcomes in older patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021 May 27;ccd.29799.
191. Yanishi M, Kinoshita H, Tsukaguchi H, Kimura Y, Koito Y, Sugi M, et al. The creatinine/cystatin C ratio provides effective evaluation of muscle mass in kidney

- transplant recipients. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(1):79–83.
192. Tabara Y, Kohara K, Okada Y, Ohyagi Y, Igase M. Creatinine-to-cystatin C ratio as a marker of skeletal muscle mass in older adults: J-SHIP study. *Clin Nutr*. 2020;39(6):1857–62.
 193. Barreto EF, Poyant JO, Coville HH, Dierkhising RA, Kennedy CC, Gajic O, et al. Validation of the sarcopenia index to assess muscle mass in the critically ill: A novel application of kidney function markers. *Clin Nutr*. 2019 Jun;38(3):1362–7.
 194. Clark R V., Walker AC, O'Connor-Semmes RL, Leonard MS, Miller RR, Stimpson SA, et al. Total body skeletal muscle mass: estimation by creatine (methyl -d 3) dilution in humans. *J Appl Physiol*. 2014;116(12):1605–13.
 195. Shankaran M, Czerwieniec G, Fessler C, Wong PA, Killion S, Turner SM, et al. Dilution of oral D 3 -Creatine to measure creatine pool size and estimate skeletal muscle mass: development of a correction algorithm. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018 Jun;9(3):540–6.
 196. Cawthon PM, Orwoll ES, Peters KE, Ensrud KE, Cauley JA, Kado DM, et al. Strong Relation Between Muscle Mass Determined by D3-creatine Dilution, Physical Performance, and Incidence of Falls and Mobility Limitations in a Prospective Cohort of Older Men. *Journals Gerontol Ser A*. 2019;74(6):844–52.
 197. Zanker J, Patel S, Blackwell T, Duchowny K, Brennan-Olsen S, Cummings SR, et al. Walking Speed and Muscle Mass Estimated by the D3-Creatine Dilution Method Are Important Components of Sarcopenia Associated With Incident Mobility Disability in Older Men: A Classification and Regression Tree Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(12):1997-2002.e1.
 198. Duchowny KA, Peters KE, Cummings SR, Orwoll ES, Hoffman AR, Ensrud KE, et al. Association of change in muscle mass assessed by D 3 -creatine dilution with changes in grip strength and walking speed. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(1):55–61.
 199. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol*. 2000;89(1):81–8.
 200. Frost M, Nielsen TL, Brixen K, Andersen M. Peak muscle mass in young men and sarcopenia in the ageing male. *Osteoporos Int*. 2015 Feb 22;26(2):749–56.

201. Silva AM, Shen W, Heo M, Gallagher D, Wang Z, Sardinha LB, et al. Ethnicity-related skeletal muscle differences across the lifespan. *Am J Hum Biol.* 2010 Jan;22(1):76–82.
202. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J, Jia G, Zheng J. Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. *Proc Nutr Soc.* 2015;74(4):355–66.
203. Gomes MJ, Martinez PF, Pagan LU, Damatto RL, Mariano Cezar MD, Ruiz Lima AR, et al. Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget.* 2017;8(12):20428–40.
204. Lynch NA, Metter EJ, Lindle RS, Fozard JL, Tobin JD, Roy TA, et al. Muscle quality. I. Age-associated differences between arm and leg muscle groups. *J Appl Physiol* [Internet]. 1999 Jan 1;86(1):188–94. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappl.1999.86.1.188>
205. Harris D, Cauley JA, Tamara MDMC, Bauer C, Douglas N, Lang TF. Race and sex effects on the association between muscle strength, soft tissue, and bone mineral density in healthy elders: The health, aging, and body composition study. *J Bone Miner Res.* 2001;16(7):1343–52.
206. Lindblad A, Bosaeus I, Rothenberg E. Body Composition and Hand Grip Strength in Healthy Community-Dwelling Older Adults in Sweden. *J Aging Res Clin Pract.* 2015;4(1):54–8.
207. Henderson NK, Price RI, Cole JH, Gutteridge DH, Bhagat CI. Bone Density in Young Women Is Associated with Body Weight and Muscle Strength but Not Dietary Intakes. *J Bone Miner Res.* 1995;10(3):384–93.
208. Vandervoort AA. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve.* 2002;25(1):17–25.
209. Metter EJ, Lynch N, Conwit R, Lindle R, Tobin J, Hurley B. Muscle Quality and Age : Cross-Sectional and Longitudinal Comparisons. 1999;54(5):8207–18.
210. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz A V., et al. The Loss of Skeletal Muscle Strength, Mass, and Quality in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *Journals Gerontol Ser A.* 2006;61(10):1059–64.
211. Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke J, Pirlich M. Hand grip strength :

- Outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr.* 2011;30:135–42.
212. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31.
213. Ma HT, Griffith JF, Xu L, Leung PC. The functional muscle-bone unit in subjects of varying BMD. *Osteoporos Int.* 2014;25(3):999–1004.
214. Auyeung TW, Wah S, Lee J, Leung J, Kwok T, Woo J. Age-associated decline of muscle mass, grip strength and gait speed: A 4-year longitudinal study of 3018 community-dwelling older Chinese. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14:76–84.
215. Delmonico MJ, Harris TB, Visser M, Park SW, Conroy MB, Velasquez-Mieyer P, et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(6):1579–85.
216. Moore AZ, Caturegli G, Metter EJ, Makrogiannis S, Resnick SM, Harris TB, et al. Difference in Muscle Quality over the Adult Life Span and Biological Correlates in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(2):230–6.
217. Clark BC, Manini TM. Functional consequences of sarcopenia and dynapenia in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010 May;13(3):271–6.
218. Bean JF, Leveille SG, Kiely DK, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L. A Comparison of Leg Power and Leg Strength Within the InCHIANTI Study: Which Influences Mobility More? *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2003;58(8):M728–33.
219. Vasunilashorn S, Coppin AK, Patel K V., Lauretani F, Ferrucci L, Bandinelli S, et al. Use of the short physical performance battery score to predict loss of ability to walk 400 meters: Analysis from the InCHIANTI study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(2):223–9.
220. Benvenuti E, Ferrucci L, Bandinelli S, Macchi C, Guralnik JM, Di Iorio A, et al. Subsystems Contributing to the Decline in Ability to Walk: Bridging the Gap Between Epidemiology and Geriatric Practice in the InCHIANTI Study. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(12):1618–25.
221. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging

- and body composition study cohort. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(1):72–7.
222. Rantanen T, Harris T, Leveille SG, Visser M, Foley D, Masaki K, et al. Muscle strength and body mass index as long-term predictors of mortality in initially healthy men. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(3):M168–73.
223. Metter EJ, Talbot LA, Schrager M, Conwit R. Skeletal Muscle Strength as a Predictor of All-Cause Mortality in Healthy Men. *J Gerontol*. 2002;57(10):359–65.
224. Iolascon G, Di Pietro G, Gimigliano F, Mauro GL, Moretti A, Giamattei MT, et al. Physical exercise and sarcopenia in older people: Position paper of the Italian Society of Orthopaedics and Medicine (OrtoMed). *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(3):215–21.
225. Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: Definition, Epidemiology, and Pathophysiology. *J Bone Metab*. 2013;20(1):1.
226. Manini TM, Clark BC. Dynapenia and Aging: An Update. *Journals Gerontol Ser A*. 2012;67A(1):28–40.
227. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, et al. Sarcopenia: Alternative Definitions and Associations with Lower Extremity Function. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(11):1602–9.
228. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):755–63.
229. Patel HP, Syddall HE, Jameson K, Robinson S, Denison H, Roberts HC, et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). *Age Ageing*. 2013;42(3):378–84.
230. Volpato S, Bianchi L, Cherubini A, Landi F, Maggio M, Savino E, et al. Prevalence and clinical correlates of sarcopenia in community-dwelling older people: Application of the EWGSOP definition and diagnostic algorithm. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(4):438–46.
231. Janssen I. The Epidemiology of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(3):355–63.

232. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016 Mar;7(1):28–36.
233. Krzymińska-Siemaszko R, Deskur-Śmielecka E, Kaluźniak-Szymanowska A, Lewandowicz M, Wieczorowska-Tobis K. Comparison of Diagnostic Performance of SARC-F and Its Two Modified Versions (SARC-CalF and SARC-F+EBM) in Community-Dwelling Older Adults from Poland. *Clin Interv Aging*. 2020 Apr;Volume 15:583–94.
234. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Aug;14(8):531–2.
235. Marsh AP, Wrights AP, Haakonssen EH, Dobrosielski MA, Chmelo EA, Barnard RT, et al. The Virtual Short Physical Performance Battery. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2014;70(10):1233–41.
236. Pavasini R, Guralnik J, Brown JC, di Bari M, Cesari M, Landi F, et al. Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: Systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2016;14(1):1–9.
237. da Câmara SMA, Alvarado BE, Guralnik JM, Guerra RO, Maciel ACC. Using the Short Physical Performance Battery to screen for frailty in young-old adults with distinct socioeconomic conditions. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13(2):421–8.
238. Russ DW, Gregg-Cornell K, Conaway MJ, Clark BC. Evolving concepts on the age-related changes in “muscle quality.” *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012;3(2):95–109.
239. Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(3):197–207.
240. Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, Fiatarone MA, Evans WJ, Roubenoff R. Aging of skeletal muscle: A 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol*. 2000;88(4):1321–6.
241. McGregor RA, Cameron-Smith D, Poppitt SD. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longev Heal*. 2014;3(1):9.

242. Do G-M, Oh HY, Kwon E-Y, Cho Y, Shin S, Park H-J, et al. Long-term adaptation of global transcription and metabolism in the liver of high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(S2):S173–85.
243. Lang T, Cauley JA, Tylavsky F, Bauer D, Cummings S, Harris TB. Computed tomographic measurements of thigh muscle cross-sectional area and attenuation coefficient predict hip fracture: The health, aging, and body composition study. *J Bone Miner Res*. 2010;25(3):513–9.
244. Scott D, Sanders KM, Aitken D, Hayes A, Ebeling PR, Jones G. Sarcopenic obesity and dynapenic obesity: 5-year associations with falls risk in middle-aged and older adults. *Obesity*. 2014;22(6):1568–74.
245. Stowe RP, Peek MK, Cutchin MP, Goodwin JS. Plasma Cytokine Levels in a Population-Based Study: Relation to Age and Ethnicity. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2010;65A(4):429–33.
246. Tieland M, Trouwborst I, Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(1):3–19.
247. Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Aspects Med*. 2008;29(6):407–14.
248. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. Sarcopenic obesity: A new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(5):388–95.
249. LeBlanc ES, Wang PY, Lee CG, Barrett-Connor E, Cauley JA, Hoffman AR, et al. Higher Testosterone Levels Are Associated with Less Loss of Lean Body Mass in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3855–63.
250. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow DA, et al. Effect of Testosterone Treatment on Body Composition and Muscle Strength in Men Over 65 Years of Age 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Aug;84(8):2647–53.
251. Salat DH. Thinning of the Cerebral Cortex in Aging. *Cereb Cortex*. 2004 Mar 28;14(7):721–30.
252. Morita H, Shindo M, Yanagawa S, Yoshida T, Momoi H, Yanagisawa N. Progressive decrease in heteronymous monosynaptic Ia facilitation with human ageing. *Exp Brain Res*. 1995;104(1):167–70.

253. Kamen G, Sison S V., Du CCD, Patten C. Motor unit discharge behavior in older adults during maximal-effort contractions. *J Appl Physiol.* 1995;79(6):1908–13.
254. Ramalho A, Petrica J, Rosado A. Sedentary behaviors and psychological outcomes among older adults: a systematic review. *Motricidade.* 2018 May 24;14(1):73.
255. DAVIS MG, FOX KR, HILLSDON M, SHARP DJ, COULSON JC, THOMPSON JL. Objectively Measured Physical Activity in a Diverse Sample of Older Urban UK Adults. *Med Sci Sport Exerc.* 2011;43(4):647–54.
256. Mijnaerends DM, Koster A, Schols JMGA, Meijers JMM, Halfens RJG, Gudnason V, et al. Physical activity and incidence of sarcopenia: the population-based AGES—Reykjavik Study. *Age Ageing.* 2016;45(5):614–20.
257. Shaw SC, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology of Sarcopenia: Determinants Throughout the Lifecourse. *Calcif Tissue Int.* 2017;101(3):229–47.
258. Foong YC, Chherawala N, Aitken D, Scott D, Winzenberg T, Jones G. Accelerometer-determined physical activity, muscle mass, and leg strength in community-dwelling older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016 Jun;7(3):275–83.
259. Gianoudis J, Bailey CA, Daly RM. Associations between sedentary behaviour and body composition, muscle function and sarcopenia in community-dwelling older adults. *Osteoporos Int.* 2015;26(2):571–9.
260. Stenholm S, Tiainen K, Rantanen T, Sainio P, Heliövaara M, Impivaara O, et al. Long-Term Determinants of Muscle Strength Decline: Prospective Evidence from the 22-Year Mini-Finland Follow-Up Survey. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(1):77–85.
261. Hughes VA, Frontera WR, Wood M, Evans WJ, Dallal GE, Roubenoff R, et al. Longitudinal Muscle Strength Changes in Older Adults: Influence of Muscle Mass, Physical Activity, and Health. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(5):B209–17.
262. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zuniga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing.* 2014;43(6):748–59.
263. Millward DJ. Nutrition and sarcopenia: evidence for an interaction. *Proc Nutr Soc.*

- 2012;71(4):566–75.
264. Kyle UG, Genton L, Hans D, Karsegard VL, Michel J-P, Slosman DO, et al. Total Body Mass, Fat Mass, Fat-Free Mass, and Skeletal Muscle in Older People: Cross-Sectional Differences in 60-Year-Old Persons. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(12):1633–40.
 265. Karakelides H, Irving BA, Short KR, O'Brien P, Nair KS. Age, Obesity, and Sex Effects on Insulin Sensitivity and Skeletal Muscle Mitochondrial Function. *Diabetes.* 2010;59(1):89–97.
 266. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C. Accelerated Loss of Skeletal Muscle Diabetes Strength in Older Adults With Type 2. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1507–12.
 267. Calvani R, Marini F, Cesari M, Buford TW, Manini TM, Pahor M, et al. Systemic inflammation, body composition, and physical performance in old community-dwellers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(1):69–77.
 268. Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, Leese G, Waddell T, Atherton P, et al. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J.* 2005;19(3):1–22.
 269. Wilkes EA, Selby AL, Atherton PJ, Patel R, Rankin D, Smith K, et al. Blunting of insulin inhibition of proteolysis in legs of older subjects may contribute to age-related sarcopenia. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1343–50.
 270. Kim H, Hirano H, Edahiro A, Ohara Y, Watanabe Y, Kojima N, et al. Sarcopenia: Prevalence and associated factors based on different suggested definitions in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2016;16:110–22.
 271. Renoud A, Ecochard R, Marchand F, Chapurlat R, Szulc P. Predictive Parameters of Accelerated Muscle Loss in Men—MINOS Study. *Am J Med.* 2014;127(6):554–61.
 272. Landi F, Liperoti R, Fusco D, Mastropaolo S, Quattrocioni D, Proia A, et al. Prevalence and risk factors of sarcopenia among nursing home older residents. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2012;67 A(1):48–55.
 273. Moon SJ, Kim TH, Yoon SY, Chung JH, Hwang HJ. Relationship between stage of chronic kidney disease and sarcopenia in Korean aged 40 years and older using the

- Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV-2, 3, and V-1, 2), 2008-2011. *PLoS One*. 2015;10(6):1–11.
274. Yu R, Wong M, Leung J, Lee J, Auyeung TW, Woo J. Incidence, reversibility, risk factors and the protective effect of high body mass index against sarcopenia in community-dwelling older Chinese adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(SUPPL.1):15–28.
 275. Perez-Sousa MA, Venegas-Sanabria LC, Chavarro-Carvajal DA, Cano-Gutierrez CA, Izquierdo M, Correa-Bautista JE, et al. Gait speed as a mediator of the effect of sarcopenia on dependency in activities of daily living. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019 Oct 8;10(5):1009–15.
 276. Gadelha AB, Neri SGR, Oliveira RJ de, Bottaro M, David AC de, Vainshelboim B, et al. Severity of sarcopenia is associated with postural balance and risk of falls in community-dwelling older women. *Exp Aging Res*. 2018;44(3):258–69.
 277. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology—update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(4):253–9.
 278. Steffl M, Bohannon RW, Sontakova L, Tufano JJ, Shiells K, Holmerova I. Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2017 May;Volume 12:835–45.
 279. Guralnik JM, Seeman TE, Tinetti ME, Nevitt MC, Berkman LF. Validation and use of performance measures of functioning in a non-disabled older population. *Aging Clin Exp Res*. 1994;6(6):410–9.
 280. Zhang F, Ferrucci L, Culham E, Metter EJ, Guralnik J, Deshpande N. Performance on Five Times Sit-to-Stand Task as a Predictor of Subsequent Falls and Disability in Older Persons. *J Aging Health*. 2013 Apr 13;25(3):478–92.
 281. Wang C, Yeh C, Hu M. Mobility-related performance tests to predict mobility disability at 2-year follow-up in community-dwelling older adults. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;52(110):1–4.
 282. Deshpande N, Metter EJ, Guralnik J, Bandinelli S, Ferrucci L. Predicting 3-year incident mobility disability in middle-aged and older adults using physical performance

- tests. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(5):994–7.
283. Rantanen T, Guralnik JM, Foley D, Masaki K, Leveille S, Curb JD, et al. Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. *J Am Med Assoc.* 1999;281(6):558–60.
284. Wang C, Verghese J. Stair Negotiation Time in Community-Dwelling Older Adults: Normative Values and Association With Functional Decline. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(12):2006–11.
285. Perera S, Patel K V., Rosano C, Rubin SM, Satterfield S, Harris T, et al. Gait Speed Predicts Incident Disability: A Pooled Analysis. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2015;71(1):63–71.
286. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-Extremity Function in Persons over the Age of 70 Years as a Predictor of Subsequent Disability. *N Engl J Med.* 2002;332(9):556–62.
287. Lusardi MM, Fritz S, Middleton A, Allison L, Wingood M, Phillips E, et al. Determining Risk of Falls in Community Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis Using Posttest Probability. *J Geriatr Phys Ther.* 2017;40(1):1–36.
288. Cawthon PM, Fullman RL, Marshall L, Mackey DC, Fink HA, Cauley JA, et al. Physical performance and risk of hip fractures in older men. *J Bone Miner Res.* 2008;23(7):1037–44.
289. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk Factors for Falls among Elderly Persons Living in the Community. *N Engl J Med.* 1988 Dec 29;319(26):1701–7.
290. Khazzani H, Allali F, Bennani L, Ichchou L, El Mansouri L, Abourazzak FE, et al. The relationship between physical performance measures, bone mineral density, falls, and the risk of peripheral fracture: a cross-sectional analysis. *BMC Public Health.* 2009 Dec 18;9(1):297.
291. Szulc P, Claustrat B, Marchand F, Delmas PD. Increased Risk of Falls and Increased Bone Resorption in Elderly Men with Partial Androgen Deficiency: The MINOS Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Nov 1;88(11):5240–7.
292. Tiedemann A, Shimada H, Sherrington C, Murray S, Lord S. The comparative ability of eight functional mobility tests for predicting falls in community-dwelling older

- people. *Age Ageing*. 2008;37(4):430–5.
293. van den Bogert AJ, Pavol MJ, Grabiner MD. Response time is more important than walking speed for the ability of older adults to avoid a fall after a trip. *J Biomech*. 2002;35(2):199–205.
294. Shigematsu R, Rantanen T, Saari P, Sakari-Rantala R, Kauppinen M, Sipilä S, et al. Motor speed and lower extremity strength as predictors of fall-related bone fractures in elderly individuals. *Aging Clin Exp Res*. 2006;18(4):320–4.
295. Fox KM, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med*. 1995;332(12):767–73.
296. Espy DD, Yang F, Bhatt T, Pai Y-C. Independent influence of gait speed and step length on stability and fall risk. *Gait Posture*. 2010 Jul;32(3):378–82.
297. Piau A, Mattek N, Crissey R, Beattie Z, Dodge H, Kaye J. When Will My Patient Fall? Sensor-Based In-Home Walking Speed Identifies Future Falls in Older Adults. Newman A, editor. *Journals Gerontol Ser A*. 2020 Apr 17;75(5):968–73.
298. Maki BE. Gait Changes in Older Adults: Indicators of Fear? *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 1997;45(3):313–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.1997.tb00946.x>
299. Lee LW, Kerrigan DC. IDENTIFICATION OF KINETIC DIFFERENCES BETWEEN FALLERS AND NONFALLERS IN THE ELDERLY. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 1999 [cited 2021 Aug 31];78(3):242–6. Available from: https://journals.lww.com/ajpmr/fulltext/1999/05000/identification_of_kinetic_differences_between.11.aspx
300. Owings TM, Grabiner MD. Variability of step kinematics in young and older adults. *Gait Posture*. 2004;20(1):26–9.
301. Vingerhoets F, Bogousslavsky J. Troubles de la marche chez la personne âgée: aspects physiologiques et sémiologiques. *Schweizer Arch für Neurol und Psychiatr*. 2005;156(02):58–65.
302. Grabiner PC, Biswas ST, Grabiner MD. Age-related changes in spatial and temporal gait variables. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82(1):31–5.

303. Kerrigan DC, Lee LW, Collins JJ, Riley PO, Lipsitz LA. Reduced hip extension during walking: Healthy elderly and fallers versus young adults. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82(1):26–30.
304. Hausdorff JM, Rios DA, Edelberg HK. Gait variability and fall risk in community-living older adults: A 1-year prospective study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82(8):1050–6.
305. Gafner SC, Bastiaenen CH, Ferrari S, Gold G, Terrier P, Hilfiker R, et al. Hip muscle and hand-grip strength to differentiate between older fallers and non-fallers: A cross-sectional validity study. *Clin Interv Aging.* 2018;13:1–8.
306. Yang N-P, Hsu N-W, Lin C-H, Chen H-C, Tsao H-M, Lo S-S, et al. Relationship between muscle strength and fall episodes among the elderly: the Yilan study, Taiwan. *BMC Geriatr.* 2018 Dec 13;18(1):90.
307. Van Ancum JM, Pijnappels M, Jonkman NH, Scheerman K, Verlaan S, Meskers CGM, et al. Muscle mass and muscle strength are associated with pre- and post-hospitalization falls in older male inpatients: a longitudinal cohort study. *BMC Geriatr.* 2018 Dec 16;18(1):116.
308. Keeler E, Guralnik JM, Tian H, Wallace RB, Reuben DB. The Impact of Functional Status on Life Expectancy in Older Persons. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2010 Jul 1;65A(7):727–33.
309. De Buyser SL, Petrovic M, Taes YE, Toye KRC, Kaufman J, Goemaere S. Physical function measurements predict mortality in ambulatory older men. *Eur J Clin Invest.* 2013 Apr;43(4):379–86.
310. Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BWHJ, Nicklas BJ, Simonsick EM, Newman AB, et al. Prognostic Value of Usual Gait Speed in Well-Functioning Older People. Results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Oct;53(10):1675–80.
311. Martin FC, Schneider SM, Rolland Y, Cruz-Jentoft AJ, Vandewoude M, Topinkova E, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412–23.

312. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(10):1148–61.
313. Locquet M, Beaudart C, Bruyère O, Kanis JA, Delandsheere L, Reginster J. Bone health assessment in older people with or without muscle health impairment. *Osteoporos Int*. 2018;29:1057–67.
314. Yu R, Leung J, Woo J. Incremental Predictive Value of Sarcopenia for Incident Fracture in an Elderly Chinese Cohort: Results From the Osteoporotic Fractures in Men (MrOs) Study. *J Am Med Dir Assoc [Internet]*. 2014 Aug;15(8):551–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525861014001169>
315. Scott D, Seibel M, Cumming R, Naganathan V, Blyth F, Le Couteur DG, et al. Does Combined Osteopenia/Osteoporosis and Sarcopenia Confer Greater Risk of Falls and Fracture Than Either Condition Alone in Older Men? The Concord Health and Ageing in Men Project. *Journals Gerontol Ser A*. 2019;74(6):827–34.
316. Lundin H, Sääf M, Strender L-E, Nyren S, Johansson S-E, Salminen H. Gait speed and one-leg standing time each add to the predictive ability of FRAX. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):179–87.
317. Szulc P, Feyt C, Chapurlat R. High risk of fall, poor physical function, and low grip strength in men with fracture-the STRAMBO study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016 Jun;7(3):299–311.
318. Szulc P, Beck TJ, Marchand F, Delmas PD. Low Skeletal Muscle Mass Is Associated With Poor Structural Parameters of Bone and Impaired Balance in Elderly Men-The MINOS Study. *J Bone Miner Res*. 2004 Dec 20;20(5):721–9.
319. Proctor DN, Melton III LJ, Khosla S, Crowson CS, O'Connor MK, Riggs BL. Relative Influence of Physical Activity, Muscle Mass and Strength on Bone Density. *Osteoporos Int*. 2000 Nov 1;11(11):944–52.
320. Lotz JC, Gerhart TN, Hayes WC. Mechanical Properties of Trabecular Bone from the Proximal Femur. *J Comput Assist Tomogr*. 1990;14(1):107–14.
321. Rikkonen T, Sirola J, Salovaara K. Muscle Strength and Body Composition Are Clinical Indicators of Osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2012;91:131–8.

322. McGrath RP, Kraemer WJ, Vincent BM, Hall OT, Peterson MD. Muscle Strength Is Protective Against Osteoporosis in an Ethnically Diverse Sample of Adults. *J Strength Cond Res.* 2017 Sep;31(9):2586–9.
323. Walsh MC, Hunter GR, Livingstone MB. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2006 Jan 2;17(1):61–7.
324. Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H. Effects of knee extensor muscle strength on the incidence of osteopenia and osteoporosis after 6 years. *J Bone Miner Metab.* 2014;32(5):550–5.
325. Locquet M, Beaudart C, Reginster J-Y, Bruyère O. Association Between the Decline in Muscle Health and the Decline in Bone Health in Older Individuals from the SarcoPhAge Cohort. *Calcif Tissue Int.* 2019 Mar 3;104(3):273–84.
326. Frost HM. From Wolff’s law to the mechanostat: A new “face” of physiology. *J Orthop Sci.* 1998;3(5):282–6.
327. Slomian J, Buckinx F, Bruyère O. Prevalence Of Concomitant Bone And Muscle Waisting in Elderly Women From the SarcoPhAGE Cohort: Preliminary Results. *J Frailty Aging.* 2017;6(1):18–23.
328. Bonewald LF. Mechanosensation and Transduction in Osteocytes. *Bonekey Osteovision.* 2006;3(10):7–15.
329. Szulc P, Blaizot S, Boutroy S, Vilayphiou N, Boonen S, Chapurlat R. Impaired bone microarchitecture at the distal radius in older men with low muscle mass and grip strength: The STRAMBO study. *J Bone Miner Res.* 2013 Jan;28(1):169–78.
330. LeBrasseur NK, Achenbach SJ, Melton LJ, Amin S, Khosla S. Skeletal muscle mass is associated with bone geometry and microstructure and serum insulin-like growth factor binding protein-2 levels in adult women and men. *J Bone Miner Res.* 2012 Oct;27(10):2159–69.
331. Edwards MH, Ward KA, Ntani G, Parsons C, Thompson J, Sayer AA, et al. Lean mass and fat mass have differing associations with bone microarchitecture assessed by high resolution peripheral quantitative computed tomography in men and women from the Hertfordshire Cohort Study. *Bone.* 2015;81:145–51.

332. Reina P, COUNTRY GR, Nocciolino L, Feldman S, Ferretti JL, Rittweger J, et al. Analysis of the independent power of age-related, anthropometric and mechanical factors as determinants of the structure of radius and tibia in normal adults. A pQCT study. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2015;15(1):10–22.
333. Shin H, Liu PY, Panton LB, Ilich JZ. Physical performance in relation to body composition and bone mineral density in healthy, overweight, and obese postmenopausal women. *J Geriatr Phys Ther*. 2014;37(1):7–16.
334. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of Sarcopenia and Predictors of Skeletal Muscle Mass in Healthy, Older Men and Women. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(12):M772–7.
335. Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, Adam JJ, van Kranenburg J, Nilwik R, et al. Patients With Type 2 Diabetes Show a Greater Decline in Muscle Mass, Muscle Strength, and Functional Capacity With Aging. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Aug;14(8):585–92.
336. Verbrugge LM, Jette AM. The disablement process. *Soc Sci Med*. 1994;38(1):1–14.
337. Schuntermann MF. The International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps (ICIDH) - Results and problems. *Int J Rehabil Res*. 1996;19(1):1–11.
338. Pahor M, Blair SN, Espeland M, Fielding R, Gill TM, Guralnik JM, et al. Effects of a Physical Activity Intervention on Measures of Physical Performance: Results of the Lifestyle Interventions and Independence for Elders Pilot (LIFE-P) Study. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(11):1157–65.
339. Visser M, Kritchevsky SB, Newman AB, Goodpaster BH, Tylavsky FA, Nevitt MC, et al. Lower serum albumin concentration and change in muscle mass: The Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(3):531–7.
340. Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low Vitamin D and High Parathyroid Hormone Levels as Determinants of Loss of Muscle Strength and Muscle Mass (Sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5766–72.
341. Cawthon PM, Ensrud KE, Laughlin GA, Cauley JA, Dam T-TL, Barrett-Connor E, et al. Sex Hormones and Frailty in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men

- (MrOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3806–15.
342. Murphy RA, Ip EH, Zhang Q, Boudreau RM, Cawthon PM, Newman AB, et al. Transition to Sarcopenia and Determinants of Transitions in Older Adults: A Population-Based Study. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(6):751–8.
343. Bernabeu-Mora R, Oliveira-Sousa SL, Piedad Sánchez-Martínez M, García-Vidal JA, Gacto-Sánchez M, Medina-Mirapeix F. Frailty transitions and associated clinical outcomes in patients with stable COPD: A longitudinal study. *PLoS One.* 2020;15(4):1–13.
344. Barrett-Connor E, Laughlin GA, Li H, Nielson CM, Wang PY, Dam TT, et al. The association of concurrent vitamin D and sex hormone deficiency with bone loss and fracture risk in older men: The osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J Bone Miner Res.* 2012;27(11):2306–13.
345. Chan BKS, Marshall LM, Winters KM, Faulkner KA, Schwartz A V., Orwoll ES. Incident fall risk and physical activity and physical performance among older men: The osteoporotic fractures in men study. *Am J Epidemiol.* 2007;165(6):696–703.
346. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002 May;359(9319):1761–7.
347. Argoud T, Boutroy S, Claustrat B, Chapurlat R, Szulc P. Association Between Sex Steroid Levels and Bone Microarchitecture in Men: The STRAMBO Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Apr 1;99(4):1400–10.
348. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Oct 1;84(10):3666–72.
349. Chaitou A, Boutroy S, Vilayphiou N, Varennes A, Richard M, Blaizot S, et al. Association of bone microarchitecture with parathyroid hormone concentration and calcium intake in men: the STRAMBO study. *Eur J Endocrinol.* 2011 Jul;165(1):151–9.
350. Schoppet M, Rauner M, Benner J, Chapurlat R, Hofbauer LC, Szulc P. Serum fetuin-A levels and abdominal aortic calcification in healthy men — The STRAMBO study. *Bone.* 2015 Oct;79:196–202.

351. Fardellone P, Sebert JL, Bouraya M, Bonidan O, Leclercq G, Doutrelot C, et al. Evaluation of the calcium content of diet by frequential self-questionnaire. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1991 Feb 1;58(2):99–103.
352. Manton KG, Stallard E, Woodbury MA, Dowd JE. Time-varying covariates in models of human mortality and aging: Multidimensional generalizations of the Gompertz. *Journals Gerontol.* 1994;49(4).
353. Szulc P, Duboeuf F, Marchand F, Delmas PD. Hormonal and lifestyle determinants of appendicular skeletal muscle mass in men: the MINOS study. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(2):496–503.
354. Aggio DA, Sartini C, Papacosta O, Lennon LT, Ash S, Whincup PH, et al. Cross-sectional associations of objectively measured physical activity and sedentary time with sarcopenia and sarcopenic obesity in older men. *Prev Med (Baltim).* 2016 Oct;91:264–72.
355. Stuck AE, Walthert JM, Nikolaus T, Büla CJ, Hohmann C, Beck JC. Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: A systematic literature review. *Soc Sci Med.* 1999;48(4):445–69.
356. De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Exp Mol Pathol.* 2006;80(3):219–27.
357. Szulc P. Impact of Bone Fracture on Muscle Strength and Physical Performance—Narrative Review. *Curr Osteoporos Rep.* 2020 Dec 8;18(6):633–45.
358. Zitzmann M, Nieschlag E. Effects of androgen replacement on metabolism and physical performances in male hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 2003 Sep 18;26(9):886–92.
359. Burney BO, Garcia JM. Hypogonadism in male cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2012 Sep;3(3):149–55.
360. Addison O, Marcus RL, Lastayo PC, Ryan AS. Intermuscular fat: A review of the consequences and causes. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:34–6.
361. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev.* 2017;35:200–21.

362. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000;404(6778):635–43.
363. Dominguez LJ, Barbagallo M. The cardiometabolic syndrome and sarcopenic obesity in older persons. *J Cardiometab Syndr*. 2007;2(3):183–9.
364. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cristini C, Van Kan GA, Janssen I, Morley JE, et al. Difficulties with physical function associated with obesity, sarcopenia, and sarcopenic-obesity in community-dwelling elderly women: The EPIDOS (EPIDemiologie de l'OSteoporose) Study. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(6):1895–900.
365. Yoo JH, Kim G, Park SW, Choi MS, Ahn J, Jin SM, et al. Effects of low skeletal muscle mass and sarcopenic obesity on albuminuria: a 7-year longitudinal study. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–8.
366. Tolea M, Chrisphonte S, Galvin J. Sarcopenic obesity and cognitive performance. *Clin Interv Aging*. 2018;Volume 13:1111–9.
367. Chang CI, Huang KC, Chan DC, Wu CH, Lin CC, Hsiung CA, et al. The impacts of sarcopenia and obesity on physical performance in the elderly. *Obes Res Clin Pract*. 2015;9(3):256–65.
368. Cunningham C, O' Sullivan R, Caserotti P, Tully MA. Consequences of physical inactivity in older adults: A systematic review of reviews and meta-analyses. *Scand J Med Sci Sport*. 2020;30(5):816–27.
369. Watt AA, Clark C, Williams JM. Differences in sit-to-stand, standing sway and stairs between community-dwelling fallers and non-fallers: a review of the literature. *Phys Ther Rev*. 2018 Sep 3;23(4–5):273–90.
370. Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalence and Trends of Metabolic Syndrome in the Adult U.S. Population, 1999–2010. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(8):697–703.
371. Brotto M. Interactions Between Muscle and Bone. In: Bilezikian JP, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 9th Editio. Wiley; 2018. p. 1055–62.
372. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2518–27.

373. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2335–41.
374. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J*. 1997;18(suppl E):19–29.
375. Booth FW, Laye MJ, Roberts MD. Lifetime sedentary living accelerates some aspects of secondary aging. *J Appl Physiol*. 2011;111(5):1497–504.
376. Hurley BF, Hanson ED, Sheaff AK. Strength Training as a Countermeasure to Aging Muscle and Chronic Disease. *Sport Med*. 2011 Apr;41(4):289–306.

Low Muscle Strength and Mass Is Associated With the Accelerated Decline of Bone Microarchitecture at the Distal Radius in Older Men: the Prospective STRAMBO Study

Philippe Wagner,¹ Roland Chapurlat,¹ René Ecochard,² and Pawel Szulc¹

¹INSERM UMR 1033, University of Lyon, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

²Department of Health Biostatistics, UMR CNRS 5558, University of Lyon, Lyon, France

ABSTRACT

Low muscle mass and strength are associated with poor bone microarchitecture. We studied the association of muscle mass and strength with changes in bone microarchitecture of distal radius in 821 older men during an 8-year prospective follow-up. Bone microarchitecture was assessed by high resolution peripheral quantitative computed tomography (XtremeCT-1, Scanco) at baseline, then after 4 and 8 years. Relative appendicular lean mass of the upper limbs (RALM-u.l.) was calculated as DXA-measured lean mass of upper limbs divided by (height)². Relative grip strength was calculated as grip strength divided by height. Decrease in bone mineral content (BMC), total volumetric bone mineral density (Tt.vBMD), cortical thickness (Ct.Th), cortical area (Ct.Ar) and cortical vBMD (Ct.vBMD) accelerated with age. Trabecular area (Tb.Ar) expansion and trabecular bone deterioration accelerated with age. Men in the first RALM-u.l. quartile had more rapid loss of BMC, Tt.vBMD, Ct.Th, Ct.vBMD and Ct.Ar vs. the highest quartile. They had more rapid increase in Tb.Ar. Men in the lowest quartile of grip strength had greater decrease in BMC, Tt.vBMD, Ct.Th, Ct.vBMD, Ct.Ar, and greater increase in Tb.Ar vs. the highest quartile. In the models including ALM-u.l. and grip strength (not corrected for height), both muscle-related variables were associated with more rapid bone microarchitectural deterioration (slightly more so for grip strength). Trabecular vBMD (Tb.vBMD) and Central.Tb.vBMD increased in men having higher muscle mass and strength. Trends in trabecular number and thickness did not differ across the groups in all the analyses. Thus, in men, aging-related deterioration of bone microarchitecture was most rapid after the age of 80. Low grip strength (and slightly more weakly low RALM-u.l.) is associated with the more rapid decrease in Tt.vBMD and cortical variables, and with greater Tb.Ar expansion. In conclusion, dynapenia and sarcopenia contribute to the deterioration of bone microarchitecture in older men. © 2018 American Society for Bone and Mineral Research.

KEY WORDS: BONE QCT; SARCOPENIA; BONE MUSCLE INTERACTIONS; AGING; OSTEOPOROSIS

Introduction

Sarcopenia (low muscle mass) and dynapenia (low muscle strength) are associated with a greater risk of functional decline, fall, fracture, and mortality.^(1,2) The association of muscle mass and strength with bone size and structure points to the role of mechanical load in the modulation of bone remodeling.⁽³⁾ The adaptation of bone to the load is mediated by strain.^(3,4) Such adaptation contributes to increasing bone size and mass during growth.⁽³⁻⁶⁾

In adults, higher muscle mass and strength are associated with greater bone width and higher areal bone mineral density (aBMD) assessed by DXA.⁽⁶⁻⁸⁾ This link persists in older people suggesting that these factors modulate age-related bone loss.^(9,10) Few short-term follow-ups assessed the links between

changes in aBMD and in lean mass in small groups of postmenopausal women and elderly men.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ However, DXA does not assess bone architecture.⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ Quantitative computed tomography (QCT) and peripheral QCT (pQCT) distinguish trabecular from cortical bone.⁽¹⁹⁾ Studies using pQCT show that higher muscle mass and strength are associated with higher volumetric BMD (vBMD) and higher cortical area.⁽²⁰⁻²²⁾ However, they do not assess bone microarchitecture and their poor resolution (500 μm) is a major limitation for longitudinal studies.⁽²³⁾

High resolution pQCT (HR-pQCT) provides 3D images of cortical and trabecular bone with high resolution (82 μm) and low radiation exposure.⁽²³⁾ Higher muscle mass and strength are associated with better cortical and trabecular microarchitecture.^(7,24,25) The positive link of the muscle mass and strength

Received in original form October 23, 2017; revised form April 11, 2018; accepted April 22, 2018. Accepted manuscript online May 7, 2018.

Address correspondence to: Pawel Szulc, MD, PhD, INSERM UMR 1033, Hôpital Edouard Herriot, Pavillon F, Place d'Arsonval, 69437 Lyon, France. E-mail: pawel.szulc@inserm.fr

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 33, No. 9, September 2018, pp 1630-1640

DOI: 10.1002/jbmr.3456

© 2018 American Society for Bone and Mineral Research

with bone microarchitecture of the distal radius was found in cross-sectional studies in older men and in elderly individuals.^(7,25,26) Thus, the muscle status is associated with bone microarchitecture even in older subjects. However, these cross-sectional studies do not show whether this result reflects the current impact of muscle on bone or rather reflects prior lifelong interactions.⁽²⁷⁾ Low muscle strength was associated with high risk of developing osteoporosis in a prospective study.⁽²⁸⁾ It shows that interactions between muscle and bone exist also in the elderly. Thus, higher muscle mass and strength are associated with higher aBMD and better bone architecture. However, these data were obtained mainly in cross-sectional studies. Prospective data are scarce and focused on the DXA studies in short-term follow-ups performed in the growing population or postmenopausal women.

Our aim was to study the association of the baseline muscle mass of the arm and grip strength with the prospectively assessed changes in bone microarchitecture at the distal radius assessed by HR-pQCT in a cohort of older men followed for 8 years. Our hypothesis is that low muscle mass and strength are associated with rapid deterioration of bone microarchitecture.

Subjects and Methods

Study design

The STRAMBO study is a single centre, prospective, cohort study designed to explore the fracture prediction by bone microarchitectural parameters in men. It is carried out as collaboration between National Institute of Health and Medical Research (INSERM) and a health insurance company: Mutuelle des Travailleurs de la Région Lyonnaise (MTRL). The cohort was recruited in 2006–2008 from the MTRL lists in Greater Lyon. Invitations were sent to a randomly selected sample of men. The study was accepted by the local ethics committee and performed according to the Helsinki declaration of 1975 and 1983. All men able to give informed consent, to answer the questions, and to participate in the diagnostic tests were included. Overall, 1169 men aged from 20 to 87 years provided informed consent and underwent diagnostic tests. This analysis was made on 821 men aged 60 years and over who were followed prospectively for 8 years (Supporting Table 1).

DXA

Body composition was assessed by DXA (Hologic Discovery A; Hologic Inc., Bedford, MA, USA). The software provides body composition for the whole body and specific regions. The arms were defined as the soft tissue extending from the centre of the arm socket to the phalange tips. Relative appendicular skeletal muscle mass index of the upper limbs (RALM-u.l.) was calculated as the sum of lean mass of both arms divided by (body height)².

Grip strength

Grip strength was measured three times by a hand dynamometer (Martin Vigorimeter; Martin Gebrüder GmbH & Co, Tuttlingen, Germany) at the dominant hand. The relative grip strength was calculated as the mean of these three measures divided by body height.

HRpQCT

Microarchitecture was assessed at the nondominant distal radius. The arm was immobilized in a carbon-fiber shell. A scout

view was used to set a reference line at the intersection of the joint space with the radio-ulnar joint. A 3D stack of 110 slices was acquired starting 9.5 mm from the reference line with an isotropic voxel size of 82 μm . The volume of interest (VOI) is separated into trabecular area (Tb.Ar) and cortical area (Ct.Ar) using a threshold-based algorithm. Cortical thickness (Ct.Th) was defined as the mean cortical volume divided by the outer bone surface. Cortical and trabecular density (Ct.vBMD, Tb.vBMD, mg/cm^3) were calculated as average density within each compartment of VOI. Trabecular elements were identified using a mid-axis transformation method. Trabecular thickness (Tb.Th, μm) and separation (Tb.Sp, μm) were derived from BV/TV. Trabecular number (Tb.N, $1/\text{mm}$) was calculated as $1/\text{Tb.Sp}$. The intra-individual distribution of Tb.Sp (Tb.Sp.SD, μm) reflects heterogeneity of trabecular network. It is quantified as standard deviation of distances between mid-axes. Quality control was performed by daily scans of a phantom containing rods of HA (0 to 800 mg hydroxyapatite [HA]/ cm^3) embedded in a soft-tissue-equivalent resin (QRM, Moehrendorf, Germany). The short-term coefficient of variation (CV) for the phantom densities varied from 0.05% to 0.9%. The long-term CV for the phantom densities varied from 0.5% to 1.7%. The reproducibility of the bone microarchitectural variables in vivo was 0.7% to 4.5%.⁽²⁹⁾ All scans were graded for motion artifacts.⁽³⁰⁾ Scans with a motion score of ≥ 4 were excluded. The scans overlapping $< 85\%$ with the scan(s) of the same participant were also excluded.

Epidemiological questionnaire

Men replied to an interviewer-administered questionnaire covering self-reported lifestyle factors and health status. Smoking was assessed as current smoker versus nonsmoker. Alcohol intake was calculated as average amount of alcohol consumed weekly. Current leisure physical activity was calculated as the amount of time spent on walking, gardening, and participating in leisure sport activity including seasonal activities. Occupational physical activity was self-reported and classified as weak, average, high, or very high. Comorbidities (ischemic heart disease, hypertension, diabetes mellitus, prior stroke, Parkinson's disease, cancer, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, and digestive diseases) were self-reported, classified as present or absent and not further ascertained.

Hormonal assessment

Testosterone was measured by tritiated radioimmunoassay (RIA) with diethylether extraction. Detection limit was 0.06 nmol/L. Interassay CV was 8%.⁽³¹⁾ 17 β -estradiol (17 β -E2) was measured by an ultrasensitive RIA (CISBio-International, Gif sur Yvette) with a detection limit of 5 pmol/L, interassay CV of 18%, and intraassay CV of 5.7%.⁽³²⁾ Sex hormone-binding globulin (SHBG) was measured by a RIA (CISBio-International) with an intraassay CV of 4% and an interassay CV of 5%.⁽³¹⁾ Apparent free testosterone concentration (AFTC) and bio-17 β -E2 were calculated as described.⁽²⁸⁾ Serum parathyroid hormone (PTH, ELECSYS, Roche, Indianapolis, IN, USA) was measured using a human specific two-site immunochemiluminescence assay. Detection limit was 3 pg/mL. Intraassay and interassay CV were $< 5\%$.⁽³³⁾ Serum 25-hydroxycholecalciferol (25OHD) was assessed by RIA (DiaSorin, Stillwater, USA) after acetonitrile extraction. Detection limit was 3 ng/mL. Intraassay and interassay CV were 5% to 7% and 9% to 11%, respectively. High-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) was measured by immunoturbidimetric latex

assay (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Detection limit was 0.15 mg/L. Intraassay and interassay (CV) were <10%.⁽³⁴⁾ Serum creatinine was measured using a modified kinetic Jaffé method and glomerular filtration rate (GFR) was estimated with the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation.⁽³⁵⁾

Statistical analysis

The analyses were performed using R software, version 3.3.3 (©2017; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <https://www.r-project.org/>). Simple correlations were studied using the Pearson's correlation coefficient. Comparisons according to the quartile of RALM-u.l. or relative grip strength were performed by analysis of covariance (ANCOVA) for continuous variable without and with age adjustment. Chi-square test or Fisher's exact test were used for class variables. Linear mixed effect models were used to explore the evolution of bone parameters according to the classes of relative muscle strength and RALM-u.l. To construct the model, bivariate analysis was first performed to explore the association between independent variables and each bone parameter with a simple linear regression and an alpha risk of 10%. The selection of the variables was based on the previously published data from this study^(28–31) and on the analysis of the link between comorbidities and bone microarchitectural variables. Model assumptions were checked by histograms and quantile-quantile plots of residuals. Quality of statistical model for a given set of variables was assessed with the Akaike Information Criterion (AIC) and the coefficient of determination (R^2). The conditions for the validity of fixed effect models have been verified graphically. Random coefficient models were added to characterize individual trajectories in order to allow individual prediction. Log-transformed variables were used to obtain results in percentages. The final models were adjusted for age, BMI, calcium intake, leisure physical activity, length of forearm, AFTC, bio-17 β -E2, PTH, 25OHD, GFR, log-hsCRP (continuous), current smoking, occupational physical activity, Parkinson's disease, ischemic heart disease (classes), age-time interaction, and GFR-age interaction. In addition, the model for continuous variables was adjusted for height (collinearity between the variables was checked by the variation inflation factor = 4.8). Other variables were nonsignificant, had no impact on the results, and were not retained in the final model.

Result

Among the 821 recruited men, 789 had distal radius scans of good quality and were followed. Among them, 640 (81%) and 446 (57%) men had good quality scans at 4 and 8 years, respectively. The reasons for nonparticipation were death (61 and 168), poor health status (32 and 126), relocation (3 and 7), and poor quality of the scans (53 and 42). Men who did not have the complete follow-up ($n = 343$) were older than the 446 who did (79 versus 74 years, $p < 0.001$). After adjustment for age, they were heavier, had lower grip strength, less leisure physical activity, and lower levels of testosterone and 25OHD ($p < 0.001$ for all).

Aging-related changes of bone microarchitecture with ages

BMC and Tt.vBMD decreased significantly in all the age groups; ie, the means in each group differed significantly from zero

(Table 1). All the cortical variables decreased significantly with aging in all the age groups ($p < 0.001$). Tb.vBMD slightly increased in the youngest group, but significantly decreased in the oldest one. Tb.Th decreased only in the oldest group. Tb.Ar and Tb.Sp.SD increased mainly in older groups. Aging-related deterioration of all the variables significantly accelerated with age ($p < 0.001$ for trend). Results were similar when the aging-related changes were expressed as the percentage.

RALM-u.l.

Lean mass of the upper limbs was correlated with height ($r = 0.60$, $p < 0.001$) whereas RALM-u.l. was not ($r = 0.02$, $p = 0.45$). Men in the lowest quartile of RALM-u.l. were older (Table 2). After adjustment for age, they had lower weight, BMI, grip strength, and leisure physical activity compared to the highest quartile. Men with Parkinson's disease had more rapid loss of BMC, Tt.vBMD, cortical bone, and Tb.vBMD, whereas men with ischemic heart disease had slightly greater loss of cortical bone (Supporting Tables 2–4).

BMC and Tt.vBMD decreased significantly with aging in all the RALM-u.l. quartiles (ie, the means differed from 0). After adjustment for confounders, the aging-related loss of Tt.vBMD was more rapid in the lowest quartile versus the highest quartile and versus the three upper quartiles combined ($p < 0.001$) (Table 3). Ct.Th, Ct.Ar, and Ct.vBMD decreased in all the quartiles. The annual rate of decrease of Ct.Th, Ct.Ar, and Ct.vBMD was higher in the lowest quartile versus the highest quartile and versus the three upper quartiles combined ($p < 0.001$). Tb.Ar increased significantly in all the quartiles ($p < 0.001$). The increase was more rapid in the lowest quartile versus the highest quartile and versus the three upper quartiles combined ($p < 0.001$).

Tb.vBMD, subendocortical Tb.vBMD (s.e.Tb.vBMD), and Central.Tb.vBMD increased with aging in all the quartiles ($p < 0.05$), but less so in the lowest quartile versus the highest one. Tb.N, Tb.Th, and Tb.Sp did not change significantly during the follow-up and did not vary by the RALM-u.l. quartile. Tb.Sp.SD decreased significantly with aging in the three upper quartiles, but not in the first quartile. The rate of annual change in Tb.Sp.SD differed significantly between the lowest and the highest quartiles ($p < 0.01$).

For all the variables, the results were similar in the analyses using the percentage values of the aging-related changes.

Relative grip strength

Grip strength was correlated with height ($r = 0.37$, $p < 0.001$) whereas relative grip strength was more weakly correlated ($r = 0.21$, $p < 0.001$). Men in the lowest quartile of the relative grip strength were significantly older than those in the highest one and, after adjustment for age, had lower RALM-u.l. (both $p < 0.001$) (Table 4).

BMC and Tt.vBMD decreased significantly in all the quartiles ($p < 0.001$) (Table 5). Rate of loss slowed across the increasing quartiles (trend $p < 0.005$) and was greater in the first versus the fourth quartile. All the cortical variables decreased significantly with aging in all the quartiles (all $p < 0.001$). The rate of decline of cortical measures decreased across the increasing quartiles of the grip strength (p for trend $p < 0.001$ for all). For all of them, the annual rate of decrease was twofold higher in the lowest versus the highest quartile. Tb.Ar increased significantly with aging in all the quartiles ($p < 0.001$). The rate of bone marrow cavity expansion decreased across the quartiles of relative grip

Table 1. Aging-Related Deterioration of Bone Microarchitecture According to Age Groups

	60–70 years (Reference)	70–80 years	>80 years	<i>p</i> for trend
Change of bone microarchitecture in absolute values				
BMC (g/year)	-1.03 ± 0.09	-1.54 ± 0.15****	-2.89 ± 0.29****	<0.001
Tt.vBMD (mg/cm ³ /year)	-1.03 ± 0.09	-1.54 ± 0.15****	-2.89 ± 0.29****	<0.001
Ct.Th (μm/year)	-6.57 ± 0.03	-9.55 ± 0.05****	-15.18 ± 0.11****	<0.001
Ct.Ar (mm ² /year)	-0.52 ± 0.04	-0.79 ± 0.06****	-1.34 ± 0.12****	<0.001
Ct.vBMD (mg/cm ³ /year)	-2.96 ± 0.18	-4.35 ± 0.28****	-8.13 ± 0.54****	<0.001
Tb.Ar (mm ² /year)	<i>0.36 ± 0.03</i>	<i>0.51 ± 0.04***</i>	<i>0.78 ± 0.09****</i>	<0.001
Tb.vBMD (mg/cm ³ /year)	<i>0.24 ± 0.03</i>	<i>0.01 ± 0.07</i>	-0.79 ± 0.14****	<0.001
Central.Tb.vBMD (mg/cm ³ /year)	<i>0.39 ± 0.05</i>	<i>0.15 ± 0.07**</i>	-0.71 ± 0.15****	<0.001
s.e.Tb.vBMD (mg/cm ³ /year)	<i>0.02 ± 0.05</i>	-0.18 ± 0.08**	-0.93 ± 0.17****	<0.001
Tb.N (1/mm/year × 10 ³)	<i>2.98 ± 1.13</i>	<i>2.20 ± 1.73</i>	<i>-2.67 ± 3.32</i>	<0.001
Tb.Th (μm/year)	<i>-0.00 ± 0.04</i>	<i>-0.07 ± 0.07</i>	-0.28 ± 0.14*	<0.001
Tb.Sp (μm/year)	-0.77 ± 0.31	<i>-0.15 ± 0.48</i>	<i>1.51 ± 0.92*</i>	<0.001
Tb.Sp.SD (μm/year)	<i>-0.06 ± 0.26</i>	<i>0.78 ± 0.40*</i>	<i>5.21 ± 0.77****</i>	<0.001
Change of bone microarchitecture in percentage				
BMC (%/year)	-0.35 ± 0.03	-0.60 ± 0.05****	-1.32 ± 0.11****	<0.001
Tt.vBMD (%/year)	-0.35 ± 0.03	-0.60 ± 0.05****	-1.32 ± 0.11****	<0.001
Ct.Th (%/year)	-0.93 ± 0.09	-1.85 ± 0.14****	-4.06 ± 0.27****	<0.001
Ct.Ar (%/year)	-0.89 ± 0.08	-1.77 ± 0.13****	-4.09 ± 0.25****	<0.001
Ct.vBMD (%/year)	-0.37 ± 0.02	-0.55 ± 0.03****	-1.22 ± 0.07****	<0.001
Tb.Ar (%/year)	<i>0.12 ± 0.01</i>	<i>0.16 ± 0.02***</i>	<i>0.23 ± 0.03****</i>	<0.001
Tb.vBMD (%/year)	<i>0.13 ± 0.07</i>	<i>-0.04 ± 0.10***</i>	-0.67 ± 0.20****	<0.001
Central.Tb.vBMD (%/year)	<i>0.27 ± 0.03</i>	<i>0.00 ± 0.05**</i>	-0.50 ± 0.10****	<0.001
s.e.Tb.vBMD (%/year)	<i>0.01 ± 0.03</i>	-0.10 ± 0.04**	-0.49 ± 0.08****	<0.001
Tb.N (%/year)	<i>0.15 ± 0.06</i>	<i>0.09 ± 0.09</i>	<i>-0.17 ± 0.18</i>	<0.05
Tb.Th (%/year)	<i>-0.01 ± 0.06</i>	<i>-0.08 ± 0.10</i>	-0.46 ± 0.17*	<0.05
Tb.Sp (%/year)	-0.18 ± 0.06	<i>-0.09 ± 0.09</i>	<i>0.25 ± 0.18*</i>	<0.001
Tb.Sp.SD (%/year)	<i>-0.08 ± 0.09</i>	<i>0.20 ± 0.14*</i>	<i>1.58 ± 0.26****</i>	<0.001

Results are presented as adjusted means ± SE. Values of *p* are indicated by **p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.005, *****p* < 0.001 for the comparisons versus the reference group (fourth quartile). Bold values indicate a decrease significantly different from zero. Italic values indicate an increase significantly different from zero.

BMC = bone mineral content; vBMD = volumetric bone mineral density; Tt.vBMD = total vBMD; Ct.Th = cortical thickness; Ct.Ar = cortical area; Ct.vBMD = cortical vBMD; Tb.Ar = trabecular area; Tb.vBMD = trabecular vBMD; Central.Tb.vBMD = central trabecular vBMD; s.e.Tb.vBMD = subendocortical trabecular vBMD; Tb.N = trabecular number; Tb.Th = trabecular thickness; Tb.Sp = trabecular spacing; Tb.Sp.SD = trabecular spacing standard deviation (trabecular distribution).

strength (*p* < 0.001 for trend) and was nearly twofold more rapid in the lowest versus the highest quartile (*p* < 0.001).

Tb.vBMD increased significantly with aging in the upper quartile (*p* < 0.001) and was stable in the three lower quartiles. Central.Tb.vBMD increased significantly in the two upper quartiles and was stable in the two lower quartiles. s.e.Tb.vBMD did not change significantly in the three upper quartiles, but decreased in the lowest one. The rates of changes in all the three variables differed significantly between the extreme quartiles (*p* < 0.001). Tb.N, Tb.Th, and Tb.Sp did not change significantly with aging and did not vary according to the relative grip strength. The aging-related increase in Tb.Sp.SD was significantly more rapid in the two lower quartiles compared to the highest quartile (*p* < 0.05).

For all the variables, the results were similar in the analyses using the percentage values of the aging-related changes.

Relative grip strength, upper limb RASM, and bone microarchitecture

When ALM-u.l. and grip strength (not corrected for height) were both introduced in the model, lower values of each variable

were associated with more rapid decrease in BMC, Tt.vBMD, Ct.vBMD, Ct.Th, and Ct.Ar as well as more rapid increase in Tb.Ar (Table 6). In the trabecular compartment, lower ALM-u.l. and lower grip strength were each associated with more rapid increase in Tb.vBMD and Tb.N as well as more rapid decrease in Tb.Sp and Tb.Sp.SD. For all the variables, the results were similar in the analyses using the percentage values of the aging-related changes. The results were similar for relative grip strength and for RALM-u.l.

BMC and Tb.vBMD decreased in all the groups defined by the medians of the relative grip strength and of RALM-u.l. (*p* < 0.001 for all). Both groups with low relative grip strength had more rapid loss versus those with higher relative grip strength (greater than the median). The cortical parameters decreased with aging in all the groups (*p* < 0.001 versus 0). Tb.Ar increased significantly in all the groups (*p* < 0.001). Cortical measured decreased and Tb.Ar increased more rapidly in men who had low RALM-u.l. and low grip strength versus the other groups. Tb.vBMD, Central.Tb.vBMD, and s.e.Tb.vBMD increased with aging less in men who had both muscle-related variables below the respective medians compared to the men who had both variables above the

Table 2. Characteristics of the Cohort According to the RALM-u.l.

	RALM-u.l.				<i>p</i> †	<i>p</i> ††
	QI <2.33 kg/m ² (<i>n</i> = 203)	QII 2.33–2.52 kg/m ² (<i>n</i> = 206)	QIII 2.52–2.73 kg/m ² (<i>n</i> = 207)	QIV >2.73 kg/m ² (<i>n</i> = 173)		
Age (years)	74.6 ± 0.7****	72.8 ± 0.7****	71.0 ± 0.7	70.4 ± 0.5	<0.001	
Weight (kg)	70.9 ± 1.0****	76.4 ± 1.0****	79.9 ± 1.0****	86.1 ± 0.7	<0.001	<0.001
BMI (kg/m ²)	25.15 ± 0.29****	26.96 ± 0.29****	28.00 ± 0.29****	30.44 ± 0.20	<0.001	<0.001
Leisure PA (hours/week)	3.59 ± 0.61****	5.34 ± 0.61*	5.02 ± 0.61****	6.82 ± 0.43	<0.001	<0.001
RALM (kg/m ²)	7.33 ± 0.05****	7.95 ± 0.05****	8.44 ± 0.05****	9.17 ± 0.03	<0.001	<0.001
RALM-u.l. (kg/m ²)	2.16 ± 0.01****	2.43 ± 0.01****	2.627 ± 0.01****	2.94 ± 0.01		
Grip strength (kPa)	0.62 ± 0.01****	0.69 ± 0.01*	0.70 ± 0.01	0.73 ± 0.01	<0.001	<0.001
Calcium intake (mg/day)	757 ± 24	735 ± 24	790 ± 23	780 ± 27	0.09	
SHBG (nmol/L)	52.4 ± 1.43****	41.9 ± 1.43****	42.1 ± 1.42****	36.8 ± 1.42	<0.001	<0.005
PTH (pg/mL)	50 ± 2.4***	50 ± 2.4***	49 ± 2.4*	44 ± 1.7	<0.05	
25OHD (nmol/L)	20.6 ± 0.9*	21.8 ± 0.9	23.1 ± 0.9	22.5 ± 0.6	0.07	
Testosterone (nmol/L)	12.8 ± 0.4****	11.4 ± 0.4****	11.9 ± 0.4****	11.2 ± 0.4	<0.001	<0.005
AFTC (pg/mL)	238 ± 9	237 ± 9	247 ± 9	243 ± 6	0.67	
Total 17β-oestradiol (pmol/L)	52 ± 2****	52 ± 2****	55 ± 1****	55 ± 2	<0.001	
Bio-17β-E2 (pmol/L)	34 ± 1****	38 ± 1*	39 ± 1	40 ± 1	<0.001	<0.05
hsCRP (ng/mL), median (IQR) ^a	1.48 (0.85, 3.31)	1.6 (0.77, 2.96)	1.96 (0.89, 4.00)	1.70 (0.98, 3.08)	0.12	
GFR (mL/min)	71.0 ± 1.5	69.7 ± 1.5	70.9 ± 1.5	70.2 ± 1.1	0.38	
Comorbidities, <i>n</i> (%)						
Occupational PA (weak-average)	102 (50)	114 (55)	113 (55)	85 (49)	<0.05	
Fall	49 (24)	44 (21)	37 (18)	36 (21)	0.31	
Cancer	30 (15)	30 (15)	22 (11)	25 (14)	0.54	
COPD	12 (6)	13 (6)	9 (4)	17 (10)	0.41	
Parkinson disease	4 (2)	4 (2)	2 (1)	5 (3)	0.70	
Diabetes	19 (9)	25 (12)	25 (12)	29 (17)	0.41	
Stroke	10 (5)	10 (5)	5 (2)	7 (4)	0.49	
Ischemic heart disease	34 (17)	32 (16)	35 (17)	29 (17)	0.86	

Values of *p* are indicated as: **p* <0.05, ***p* <0.01, ****p* <0.005, *****p* <0.001 versus QIV (reference group).

RALM = relative appendicular lean muscle mass; RALM-u.l. = RALM of the upper limbs; QI–QIV = quartiles 1–4; *p*† = without age adjustment; *p*†† = with adjustment for age; PA = physical activity; SHBG = sex hormone-binding globulin; PTH = parathyroid hormone; 25OHD = 25-hydroxyvitamin D; AFTC = apparent free testosterone concentration; Bio-17β-E2 = bioavailable 17β-estradiol; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; GFR = glomerular filtration rate; COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

^aComparison of median of hsCRP was by Kruskal-Wallis and ANCOVA for comparison with age adjustment.

medians. Tb.N increased and Tb.Sp and Tb.Sp.SD decreased in the reference group, but remained stable in men who had both muscle-related variables below the medians. However, the differences between the groups were not significant. For all the variables, the results were similar in the analyses using the percentage values of the aging-related changes.

Discussion

In a cohort of older men followed up prospectively, low grip strength and low RALM-u.l. are associated with more rapid aging-related decrease in BMC, Tt.vBMD and cortical variables, and with greater increase in Tb.Ar. Low grip strength is a slightly stronger determinant of the deterioration of bone microarchitecture than low RALM-u.l.

Our results are consistent with the previous data. However, these were mainly cross-sectional analyses using methods of poor resolution.^(6,10,16) These studies did not distinguish between current interactions and long-term impact of shared determinants of bone and muscle status: genetic factors, body

size, health, and nutritional status during the life. Prospective studies were fewer and focused on the growing population and high-level sportsmen.^(3,20,36–39) The studies focused on the intensive physical training do not permit to establish which one (mass or force) has a stronger impact on bone. Data on the impact of lean mass on bone in older home-dwelling subjects are limited to short-term prospective studies in postmenopausal women and in older men and focused on aBMD measured by DXA.^(11–14)

Our data show that low grip strength is associated with rapid deterioration of cortical bone microarchitecture, the impact of low grip strength being greater than that of low RALM-u.l. It suggests that the aging-related deterioration of bone microarchitecture is directly influenced by muscle strain. Muscle contraction actively creates a strain diffused through the bone with a decreasing gradient of intensity.⁽⁴⁰⁾ The strain acts mainly on cortical bone which is in direct contact with the insertions of the tendons. Moreover, greater Tb.Ar increase in men with low muscle mass and/or strength suggests that the mechanical strain is diffused until the

Table 3. Bone Microarchitecture According to the RALM-u.l.

	RALM.u.l.			
	QI <2.33 kg/m ²	QII 2.33–2.52 kg/m ²	QIII 2.52–2.73 kg/m ²	QIV (ref) ≥2.73 kg/m ²
Change in bone microarchitectural variables in absolute values				
BMC (g/year)	-0.13 ± 0.01*	-0.11 ± 0.01	-0.11 ± 0.01	-0.10 ± 0.01
Tt.vBMD (mg/cm ³ /year)	-1.14 ± 0.21****	-0.63 ± 0.20	-0.60 ± 0.19	-0.50 ± 0.17
Ct.Th (μm/year)	-6.58 ± 0.98*	-4.66 ± 0.96	-3.96 ± 0.92	-4.37 ± 0.81
Ct.Ar (mm ² /year)	-0.48 ± 0.08	-0.33 ± 0.07	-0.30 ± 0.07	-0.34 ± 0.06
Ct.vBMD (mg/cm ³ /year)	-2.99 ± 0.39***	-1.92 ± 0.38	-1.86 ± 0.36	-1.71 ± 0.31
Tb.Ar (mm ² /year)	<i>0.39 ± 0.06*</i>	<i>0.26 ± 0.06</i>	<i>0.23 ± 0.06</i>	<i>0.25 ± 0.05</i>
Tb.vBMD (mg/cm ³ /year)	<i>0.28 ± 0.10*</i>	<i>0.45 ± 0.10</i>	<i>0.32 ± 0.09*</i>	<i>0.54 ± 0.08</i>
Central.Tb.vBMD (mg/cm ³ /year)	<i>0.43 ± 0.11*</i>	<i>0.59 ± 0.10</i>	<i>0.48 ± 0.10*</i>	<i>0.70 ± 0.09</i>
s.e.Tb.vBMD (mg/cm ³ /year)	<i>0.06 ± 0.12</i>	<i>0.24 ± 0.12</i>	<i>0.11 ± 0.11</i>	<i>0.30 ± 0.10</i>
Tb.N (1/mm/year × 10 ³)	<i>1.57 ± 2.41</i>	<i>4.38 ± 2.34</i>	<i>5.05 ± 2.24</i>	<i>5.06 ± 1.97</i>
Tb.Th (μm/year)	<i>0.02 ± 0.09</i>	<i>0.01 ± 0.09</i>	<i>-0.03 ± 0.09</i>	<i>0.07 ± 0.08</i>
Tb.Sp (μm/year)	<i>-0.42 ± 0.66</i>	-1.83 ± 0.64	-1.42 ± 0.61	-1.32 ± 0.54
Tb.Sp.SD (μm/year)	<i>0.09 ± 0.56**</i>	-1.52 ± 0.54	-0.69 ± 0.52	-1.41 ± 0.45
Change in bone microarchitectural variables in percentage				
BMC (%/year)	-1.37 ± 0.13**	-0.84 ± 0.13	-0.80 ± 0.12	-0.66 ± 0.11
Tt.vBMD (%/year)	-0.37 ± 0.08****	-0.12 ± 0.07	-0.14 ± 0.07	-0.07 ± 0.06
Ct.Th (%/year)	-0.88 ± 0.20****	-0.44 ± 0.17	-0.41 ± 0.16	-0.33 ± 0.12
Ct.Ar (%/year)	-0.67 ± 0.18****	-0.27 ± 0.17	-0.23 ± 0.12	-0.21 ± 0.12
Ct.vBMD (%/year)	-0.71 ± 0.06****	-0.48 ± 0.05	-0.46 ± 0.05	-0.42 ± 0.05
Tb.Ar (%/year)	<i>0.14 ± 0.02*</i>	<i>0.10 ± 0.02</i>	<i>0.08 ± 0.02</i>	<i>0.09 ± 0.01</i>
Tb.vBMD (%/year)	<i>0.18 ± 0.06*</i>	<i>0.29 ± 0.07</i>	<i>0.20 ± 0.06</i>	<i>0.32 ± 0.06</i>
Central.Tb.vBMD (%/year)	<i>0.32 ± 0.14*</i>	<i>0.59 ± 0.14</i>	<i>0.42 ± 0.13</i>	<i>0.60 ± 0.11</i>
s.e.Tb.vBMD (%/year)	<i>0.04 ± 0.06</i>	<i>0.12 ± 0.05</i>	<i>0.05 ± 0.05</i>	<i>0.14 ± 0.04</i>
Tb.N (%/year)	<i>-0.07 ± 0.13</i>	<i>0.31 ± 0.12</i>	<i>0.26 ± 0.12</i>	<i>0.24 ± 0.10</i>
Tb.Th (%/year)	<i>-0.04 ± 0.12</i>	<i>0.00 ± 0.12</i>	<i>-0.04 ± 0.11</i>	<i>0.08 ± 0.10</i>
Tb.Sp (%/year)	<i>0.19 ± 0.13</i>	-0.35 ± 0.13	-0.30 ± 0.12	-0.29 ± 0.10
Tb.Sp.SD (%/year)	<i>0.58 ± 0.19**</i>	-0.52 ± 0.18	-0.29 ± 0.18	-0.54 ± 0.15

Results are presented as adjusted means ± SE. Bold indicates a decrease significantly different from zero. Italics indicates an increase significantly different from zero. Models were adjusted for age, body mass index, calcium intake, leisure and occupational physical activity, length of forearm, apparent free testosterone, parathyroid hormone, 25-hydroxycholecalciferol, bioavailable 17β-oestradiol, log-transformed C-reactive protein, GRF, current smoking, Parkinson's disease, age and time interaction, and GFR-age interaction. Values of *p* are indicated as: **p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.005, *****p* < 0.001 for the comparisons versus the reference group (fourth quartile).

RALM-u.l. = relative appendicular lean muscle mass of the upper limbs; QI–QIV = quartiles 1–4; BMC = bone mineral content; vBMD = volumetric BMD; Tt.vBMD = total vBMD; Ct.Th = cortical thickness; Ct.Ar = cortical area; Ct.vBMD = cortical vBMD; Tb.Ar = trabecular area; Tb.vBMD = trabecular vBMD; Central.Tb.vBMD = central trabecular vBMD; s.e.Tb.vBMD = subendocortical trabecular vBMD; Tb.N = trabecular number; Tb.Th = trabecular thickness; Tb.Sp = trabecular spacing; Tb.Sp.SD = trabecular spacing standard deviation (trabecular distribution); GRF = glomerular filtration rate.

endocortical surface where it regulates the bone resorption-formation balance.

Low physical activity leads to low osteoblastic activity and high osteoclastic activity.^(36,41) Mechanosensation of osteocytes contributes to the regulation of bone remodeling.^(42–44) This phenomenon is observed mainly near the endocortical surface where the lower strain from outside cannot overcome increasing bone resorption, which results in cortical thinning due to endocortical resorption and cortical pore perforation.⁽⁴⁵⁾ This mechanism produces cortical remnants on the endocortical surface resembling trabecular bone which the HR-pQCT software includes in trabecular bone.⁽⁴⁶⁾ Trabecularization of the inner cortical layer results in an increase in Tb.Ar associated with the spurious stability of Tb.vBMD, which was found previously.^(36,47) The inclusion of thick cortical remnants results in a spurious stability of Tb.N and Tb.Th. Because they are few and chaotically distributed, their inclusion has no impact on Tb.Sp.SD. Thus, the apparent stability of trabecular variables reflects technical limits of Hr-pQCT and endocortical trabecularization. Of note, the oldest men and men with the lowest grip strength

had a significant decrease in Tb.vBMD despite the largest increase in Tb.Ar. This suggests a rapid loss of trabecular bone in these groups.

This phenomenon results in an erroneous assessment of aging-related changes in trabecular bone. To account for trabecularization and to limit the measurement bias, we subdivided the trabecular compartment into two parts: central part undergoing only aging-related decline and subendocortical part undergoing trabecularization and aging-related decline. However, these results are not clear. In the reference group (high RALM-u.l. and/or high grip strength), Central.Tb.vBMD increases more than s.e.Tb.vBMD. Such difference is not observed in the high-risk group and the difference between the extreme groups is greater for Central.Tb.vBMD than s.e.Tb.vBMD. These results may be partly explained by the functioning of the algorithm. Tb.Ar increases, but the central compartment occupies the constant percentage of the Tb.Ar. Thus, the central compartment in the follow-up scans is slightly larger than in the initial scans and it includes a ring of the denser bone from the s.e.Tb.vBMD.

Table 4. Sample Characteristics According to Relative Grip Strength

	Relative grip strength				<i>p</i> †	<i>p</i> ††
	QI <34.2 kPa/m (<i>n</i> = 204)	QII 34.2–40.5 kPa/m (<i>n</i> = 203)	QIII 40.5–47.7 kPa/m (<i>n</i> = 206)	QIV (ref.) >47.7 kPa/m (<i>n</i> = 176)		
Age (years)	77.0 ± 0.6****	73.4 ± 0.6****	70.6 ± 0.6****	67.8 ± 0.4	<0.001	
BMI (kg/m ²)	27.66 ± 0.35	27.91 ± 0.35	27.54 ± 0.36	27.55 ± 0.25	0.71	
Weight (kg)	77.6 ± 1.1	78.5 ± 1.1	78.6 ± 1.1	78.7 ± 0.7	0.74	
Leisure PA (hours/week)	4.37 ± 0.62**	4.69 ± 0.62*	5.52 ± 0.62	6.14 ± 0.44	<0.05	
RALM (kg/m ²)	7.95 ± 0.08****	8.21 ± 0.08**	8.261 ± 0.08**	8.49 ± 0.05	<0.001	<0.005
RALM-u.l. (kg/m ²)	2.43 ± 0.03****	2.54 ± 0.02***	2.55 ± 0.02**	2.65 ± 0.02	<0.001	<0.001
Grip strength (kPa)	0.48 ± 0.01****	0.62 ± 0.02****	0.74 ± 0.02****	0.91 ± 0.01		
Calcium intake (mg/day)	776 ± 23	743 ± 23	756 ± 24	788 ± 16	0.23	
SHBG (nmol/L)	49.05 ± 1.45****	44.53 ± 1.45****	40.33 ± 1.46****	39.10 ± 1.44	<0.001	
PTH (pg/mL)	54.6 ± 2.4****	49.7 ± 2.4*	46.9 ± 2.4	43.8 ± 1.7	<0.001	
25OHD (nmol/L)	20.2 ± 1.0****	21.9 ± 0.9***	21.7 ± 0.9***	24.3 ± 0.6	<0.001	
Testosterone (nmol/L)	11.5 ± 0.4****	11.8 ± 0.4****	11.6 ± 0.4****	12.4 ± 0.4	<0.001	
AFTC (pg/mL)	219 ± 9****	238 ± 9***	243 ± 9**	266 ± 6	<0.001	
Total 17β-estradiol (pmol/L)	53 ± 1****	52 ± 1****	51 ± 1****	57 ± 1****	<0.001	
Bio-17β-E2 (pmol/L)	35 ± 1****	36 ± 1****	37 ± 1****	41 ± 1	<0.001	
hsCRP (ng/mL), median (IQR) ^a	1.98 (0.91, 4.67)	1.76 (1.01, 3.59)	1.58 (0.75, 2.71)	1.36 (0.77, 2.69)	<0.001	
GFR (mL/min)	69.1 ± 1.5*	70.5 ± 1.5	69.7 ± 1.5	72.2 ± 1.0	0.18	
Comorbidities, <i>n</i> (%)						
Occupational PA (weak-average)	76 (37)	93 (46)	126 (61)	120 (68)	<0.001	
Fall	56 (27)	48 (24)	24 (12)	40 (23)	<0.005	
Cancer	27 (13)	31 (15)	28 (14)	22 (13)	0.59	
COPD	10 (5)	17 (8)	20 (10)	4 (2)	<0.01	
Parkinson disease	10 (5)	3 (1)	2 (1)	0 (0)	<0.01	
Diabetes	39 (19)	29 (14)	16 (8)	14 (8)	<0.001	
Stroke	9 (4)	12 (6)	7 (3)	4 (2)	0.21	
Ischemic heart disease	47 (28)	39 (20)	30 (15)	15 (9)	<0.001	

Values of *p* are indicated as follows: **p* <0.05, ***p* <0.01, ****p* <0.005, *****p* <0.001 for QI versus QIV, QII versus QIV, QIII versus QIV obtained by ANCOVA.

QI–QIV = quartiles 1–4; *p*† = *p* value without age adjustment; *p*†† = *p* with age adjustment; PA = physical activity; RALM = relative appendicular lean muscle mass; RALM-u.l. = RALM of the upper limbs; SHBG = sex hormone-binding globulin; PTH = parathyroid hormone; 25OHD = 25-hydroxyvitamin D; AFTC = apparent free testosterone concentration; Bio-17β-E2 = bioavailable 17β-estradiol; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; GFR = glomerular filtration rate; COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

^aComparison of median of hsCRP by Kruskal-Wallis and ANCOVA for comparison with age adjustment.

The mechanism of the interaction between muscle strength and bone structural decline is not clear. High muscle strength may reflect better health status. Muscles of the forearm have no insertions in the region assessed by HR-pQCT and cannot directly affect bone at this site, but may contribute to joint reaction forces by creating strains in this region. In postmenopausal women, high strength of leg extensors reduced bone loss at the lower limbs.⁽⁴⁸⁾ In men after spinal cord injury, electrically induced muscle contraction (without physical impact on bone) increased tibia aBMD.⁽⁴⁹⁾ Resistance training had a positive effect on hip and spine aBMD, cortical and trabecular vBMD of the femur, and tibia cortical thickness in older men.^(50–52) Thus, muscle strength may counteract the deleterious effect of other factors (hypogonadism, secondary hyperparathyroidism, low-grade inflammation). Our models adjusted for PTH, sex steroid hormones, hsCRP, etc. suggest that, for given levels of these factors, high muscle strength reduces deterioration of bone microarchitecture induced by these factors. By contrast, men with low muscle mass and

strength may have accelerated bone deterioration, because they cannot develop mechanical strains and induce bone formation to reduce bone loss.

Thus, on the basis of this reasoning, we speculate that sarcopenia/dynapenia contributes to bone loss in older men. Therefore, bone status should be assessed in sarcopenic/dynapenic patients. In addition, resistance training may limit the aging-related bone structural decline.

The strengths of our study are that we assessed bone microarchitecture by HR-pQCT during a long-term follow-up in a cohort of home-dwelling older men. Our data expand compared to the previous studies that assessed longitudinally bone structure in young individuals or BMD in postmenopausal women or older men. The use of the mixed models limits the impact of the incomplete follow-up and to adjust for multiple confounders.

We recognize limitations. It is a single-center cohort composed of home-dwelling, white (98%), older men. Our data may not be extrapolated to women and other ethnic

Table 5. Bone Parameters According to Relative Grip Strength

	Relative grip strength			
	QI <34.2 kPa/m	QII 34.2–40.5 kPa/m	QIII 40.5–47.7 kPa/m	QIV (Ref.) >47.7 kPa/m
Change in bone microarchitectural variables in absolute values				
BMC (g/year)	-0.15 ± 0.01****	-0.13 ± 0.01**	-0.11 ± 0.01	-0.10 ± 0.01
Tt.vBMD (mg/cm ³ /year)	-1.30 ± 0.23****	-1.03 ± 0.20***	-0.72 ± 0.18	-0.49 ± 0.15
Ct.Th (μm/year)	-8.14 ± 1.09****	-5.21 ± 0.93	-4.94 ± 0.88	-4.27 ± 0.71
Ct.Ar (mm ² /year)	-0.64 ± 0.32****	-0.41 ± 0.07	-0.36 ± 0.07	-0.32 ± 0.05
Ct.vBMD (mg/cm ³ /year)	-3.57 ± 0.43****	-2.43 ± 0.37	-2.03 ± 0.35	-1.75 ± 0.28
Tb.Ar (mm ² /year)	<i>0.45 ± 0.07***</i>	<i>0.30 ± 0.06</i>	<i>0.30 ± 0.06</i>	<i>0.24 ± 0.04</i>
Tb.vBMD (mg/cm ³ /year)	<i>0.19 ± 0.11*</i>	<i>0.16 ± 0.10***</i>	<i>0.39 ± 0.09</i>	<i>0.50 ± 0.07</i>
Central.Tb.vBMD (mg/cm ³ /year)	<i>0.38 ± 0.12*</i>	<i>0.25 ± 0.10***</i>	<i>0.56 ± 0.09</i>	<i>0.67 ± 0.08</i>
s.e.Tb.vBMD (mg/cm ³ /year)	<i>-0.07 ± 0.14*</i>	<i>0.04 ± 0.12</i>	<i>0.16 ± 0.11</i>	<i>0.26 ± 0.09</i>
Tb.N (1/mm/year × 10 ³)	<i>7.02 ± 2.69</i>	<i>4.27 ± 2.30</i>	<i>5.40 ± 2.17</i>	<i>4.80 ± 1.75</i>
Tb.Th (μm/year)	-0.22 ± 0.11*	<i>-0.07 ± 0.09</i>	<i>-0.03 ± 0.09</i>	<i>0.06 ± 0.07</i>
Tb.Sp (μm/year)	-2.00 ± 0.74	<i>-1.19 ± 0.63</i>	-1.48 ± 0.59	-1.42 ± 0.48
Tb.Sp.SD (μm/year)	<i>0.10 ± 0.63</i>	<i>-0.32 ± 0.54</i>	<i>-0.99 ± 0.50</i>	-1.27 ± 0.41
Change in bone microarchitectural variables in percentage				
BMC (%/year)	-1.50 ± 0.15****	-1.14 ± 0.13**	-0.95 ± 0.12	-0.74 ± 0.09
Tt.vBMD (%/year)	-0.42 ± 0.09****	-0.30 ± 0.07****	-0.17 ± 0.07	<i>-0.08 ± 0.08</i>
Ct.Th (%/year)	-1.25 ± 0.22****	-0.43 ± 0.18	-0.34 ± 0.17	<i>-0.24 ± 0.12</i>
Ct.Ar (%/year)	-1.18 ± 0.20****	-0.46 ± 0.17	<i>-0.28 ± 0.16</i>	<i>-0.18 ± 0.13</i>
Ct.vBMD (%/year)	-0.44 ± 0.06****	-0.27 ± 0.05	-0.21 ± 0.05	-0.18 ± 0.04
Tb.Ar (%/year)	<i>0.15 ± 0.02****</i>	<i>0.11 ± 0.02</i>	<i>0.10 ± 0.01</i>	<i>0.08 ± 0.04</i>
Tb.vBMD (%/year)	<i>0.11 ± 0.08*</i>	<i>0.10 ± 0.07**</i>	<i>0.24 ± 0.06</i>	<i>0.31 ± 0.07</i>
Central.Tb.vBMD (%/year)	<i>0.36 ± 0.16</i>	<i>0.24 ± 0.13***</i>	<i>0.48 ± 0.13</i>	<i>0.60 ± 0.10</i>
s.e.Tb.vBMD (%/year)	-0.23 ± 0.06****	-0.13 ± 0.05**	<i>-0.05 ± 0.05</i>	<i>0.03 ± 0.04</i>
Tb.N (%/year)	<i>0.38 ± 0.14</i>	<i>0.22 ± 0.12</i>	<i>0.04 ± 0.11</i>	<i>0.25 ± 0.09</i>
Tb.Th (%/year)	-0.28 ± 0.14*	<i>-0.11 ± 0.12</i>	<i>-0.03 ± 0.11</i>	<i>0.07 ± 0.09</i>
Tb.Sp (%/year)	<i>-0.10 ± 0.13</i>	<i>-0.02 ± 0.12</i>	<i>-0.13 ± 0.12</i>	<i>-0.15 ± 0.08</i>
Tb.Sp.SD (%/year)	<i>0.38 ± 0.20</i>	<i>0.41 ± 0.18</i>	<i>0.06 ± 0.17</i>	<i>-0.09 ± 0.11</i>

Results are presented as adjusted means ± SE. Models were adjusted for age, body mass index, calcium intake, leisure and occupational physical activity, length of forearm, apparent free testosterone, bioavailable 17β-estradiol, 25-hydroxycholecalciferol, parathyroid hormone, log-transformed C-reactive protein, GRF, current smoking, Parkinson's disease, age and time interaction, and GFR-age interaction. Bold indicates a decrease significantly different from zero. Italics indicate an increase significantly different from zero. Values of *p* are indicated as follows: **p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.005, *****p* < 0.001 for the comparisons versus the reference group (QIV).

QI–QIV = quartiles 1–4; vBMD = volumetric BMD; Tt.vBMD = total vBMD; Ct.Th = cortical thickness; Ct.Ar = cortical Area; Ct.vBMD = cortical vBMD; Tb.Ar = trabecular area; Tb.vBMD = trabecular vBMD; Central.Tb.vBMD = central trabecular vBMD; s.e.Tb.vBMD = subendocortical trabecular vBMD; Tb.N = trabecular number; Tb.Th = trabecular thickness; Tb.Sp = trabecular spacing; Tb.Sp.SD = trabecular spacing standard deviation (trabecular distribution); GRF = glomerular filtration rate.

groups. Elderly volunteers in research studies are healthier versus population of similar age. Older and sicker men are less likely to return for the follow-up visits, which may underestimate aging-related bone decline. The attrition (43%) is sizeable, but as the men who dropped out were in poorer health, they may have had greater bone loss so our findings may be underestimated. Assessment of bone microarchitecture may be inaccurate due to partial volume effects. Tb.Th and Ct.Th are calculated, not measured. HR-pQCT does not account for the intrinsic age-related bone deterioration (microdamage, mineral imperfection, abnormal posttranslational modification of bone proteins). We assessed muscle mass and strength, lifestyle and health status at baseline; however, their changes during the follow-up may influence the rate of deterioration of bone microarchitecture. Factors secreted by bone (FGF23, PGE2, interleukin-6, CXCL1) may affect muscle metabolism and modify bone-muscle interaction during the follow-up.^(53,54) Our study is observational and residual confounding is possible. The associations may simply

reflect the fact that healthier men have higher muscle mass and strength as well as smaller bone microarchitectural deterioration in men.

In summary, our prospective study shows the association of muscle status (mainly muscle strength) with the aging-related bone microarchitectural decline in the older men. This finding needs confirmation in other cohorts and the existing inconsistent data on the link between muscle strength and fracture risk need elucidation.^(55,56) Such findings may be clinically important. Dynapenia may be recognized as a risk factor for bone fragility and included in the indications for DXA. Rehabilitation and treatment of sarcopenia/dynapenia may reduce the aging-related bone loss and to prevent bone fragility.

Disclosures

All authors state that they have no conflicts of interest.

Table 6. Aging-Related Changes in Bone Microarchitecture Parameters According to the Grip Strength and ALM-u.l. Expressed as Continuous Variables in Absolute Values Not Corrected for Height and According to Medians of RALM-u.l. and Relative Grip Strength

	Absolute values not corrected for height ^a		Medians of RALM.u.l. (kg/m ²) and relative grip strength (kPa/m) ^b	
	Grip strength (per SD decrease)	ALM-u.l. (per SD decrease)	<2.53 kg/m ² <40.5 kPa/m	>2.53 kg/m ² >40.5 kPa/m
Change in bone microarchitectural variables in absolute values				
BMC (g/year)	-0.11 ± 0.01****	-0.12 ± 0.01****	-0.14 ± 0.02***	-0.13 ± 0.01**
Tt.vBMD (mg/cm ³ /year)	-0.61 ± 0.08****	-0.51 ± 0.07*	-1.29 ± 0.21****	-0.75 ± 0.19
Ct.Th (μm/year)	-4.47 ± 0.39**	-4.46 ± 0.39**	-7.06 ± 0.99**	-4.99 ± 0.90
Ct.Ar (mm ² /year)	-0.32 ± 0.03**	-0.32 ± 0.03**	-0.52 ± 0.08****	-0.37 ± 0.07
Ct.vBMD (mg/cm ³ /year)	-1.91 ± 0.15****	-1.68 ± 0.13****	-3.28 ± 0.39****	-2.08 ± 0.35
Tb.Ar (mm ² /year)	0.27 ± 0.04*	0.26 ± 0.03*	0.43 ± 0.09*	0.29 ± 0.08
Tb.vBMD (mg/cm ³ /year)	0.43 ± 0.04****	0.47 ± 0.04****	0.16 ± 0.10****	0.42 ± 0.09
Central.Tb.vBMD (mg/cm ³ /year)	0.58 ± 0.04****	0.63 ± 0.09**	0.25 ± 0.11****	0.59 ± 0.1
s.e.Tb.vBMD (mg/cm ³ /year)	0.27 ± 0.05*	0.24 ± 0.05	0.02 ± 0.12*	0.34 ± 0.11
Tb.N (1/mm/year × 10 ³)	4.61 ± 2.13**	4.95 ± 2.18**	3.60 ± 2.42	4.70 ± 2.90
Tb.Th (μm/year)	0.02 ± 0.03	0.03 ± 0.04	-0.09 ± 0.10	0.02 ± 0.09
Tb.Sp (μm/year)	-1.39 ± 0.26*	-1.52 ± 0.23*	-1.23 ± 0.66	-1.55 ± 0.67
Tb.Sp.SD (μm/year)	-1.07 ± 0.22**	-1.37 ± 0.19**	-0.43 ± 0.56	-0.91 ± 0.51
Change in bone microarchitectural variables in percentage				
BMC (%/year)	-0.88 ± 0.05****	-0.89 ± 0.04****	-1.51 ± 0.13****	-1.03 ± 0.13*
Tt.vBMD (%/year)	-0.13 ± 0.03****	-0.08 ± 0.02*	-0.39 ± 0.08****	-0.18 ± 0.07
Ct.Th (%/year)	-0.27 ± 0.07****	-0.27 ± 0.08****	-0.96 ± 0.20****	-0.36 ± 0.18
Ct.Ar (%/year)	-0.16 ± 0.07*	-0.21 ± 0.07****	-0.91 ± 0.18****	-0.35 ± 0.16
Ct.vBMD (%/year)	-0.19 ± 0.02****	-0.16 ± 0.02****	-0.40 ± 0.05****	-0.22 ± 0.05
Tb.Ar (%/year)	0.10 ± 0.01**	0.09 ± 0.01**	0.18 ± 0.03*	0.11 ± 0.03
Tb.vBMD (%/year)	0.27 ± 0.03**	0.28 ± 0.08	0.10 ± 0.07****	0.28 ± 0.06
Central.Tb.vBMD (%/year)	0.52 ± 0.05**	0.56 ± 0.09**	0.28 ± 0.14**	0.53 ± 0.13
s.e.Tb.vBMD (%/year)	0.10 ± 0.02*	0.11 ± 0.03	-0.01 ± 0.06	0.10 ± 0.05
Tb.N (%/year)	0.26 ± 0.05*	0.28 ± 0.05**	0.21 ± 0.13	0.25 ± 0.11
Tb.Th (%/year)	0.02 ± 0.05	0.03 ± 0.05	-0.14 ± 0.12	0.04 ± 0.11
Tb.Sp (%/year)	-0.29 ± 0.05*	-0.32 ± 0.05*	-0.22 ± 0.13	-0.28 ± 0.12
Tb.Sp.SD (%/year)	-0.41 ± 0.07**	-0.52 ± 0.07*	0.06 ± 0.19	-0.38 ± 0.17

Results are presented as adjusted means ± SE. All the models were adjusted for age, body mass index, calcium intake, leisure and occupational physical activity, length of forearm, apparent free testosterone, parathyroid hormone, 25-hydroxycholecalciferol, bioavailable 17β-estradiol, log-transformed C-reactive protein, GRF, current smoking, Parkinson's disease, age-time interaction, and GRF-age interaction. Bold values indicate a decrease significantly different from zero. Italic values indicate an increase significantly different from zero.

ALM-u.l. = appendicular lean mass of the upper limbs; RALM-u.l. = relative appendicular lean mass of the upper limbs; BMC = bone mineral content; vBMD = volumetric bone mineral density; Tt.vBMD = total vBMD; Ct.Th = cortical thickness; Ct.Ar = cortical area; Ct.vBMD = cortical vBMD; Tb.Ar = trabecular area; Tb.vBMD = trabecular vBMD; Central.Tb.vBMD = central trabecular vBMD; s.e.Tb.vBMD = subendocortical trabecular vBMD; Tb.N = trabecular number; Tb.Th = trabecular thickness; Tb.Sp = trabecular spacing; Tb.Sp.SD = trabecular spacing standard deviation (trabecular distribution); GRF = glomerular filtration rate. *These models include continuous variables not divided by height. Therefore, the models are additionally adjusted for height. Values of *p* are indicated as follows: **p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.001, *****p* < 0.0001 for comparisons versus 0.

^bValues of *p* are indicated as follows: **p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.005, *****p* < 0.001 for comparisons versus the reference group (>2.53 kg/m², >40.5 kPa/m).

Acknowledgments

This work was supported by grants from the Roche pharmaceutical company, Basle, Switzerland, from Agence Nationale de la Recherche (ANR-07-PHYSIO-023-01), from Abondement ANVAR (E1482.042), and from Hospices Civils de Lyon (50564).

Authors' roles: Study design: PS and RC. Study conduct: PS. Data collection: PS. Data analysis: PW, RE, and PS. Data interpretation: PW, RC, RE, and PS. Drafting manuscript: PW and PS. Revising manuscript content: PW, RC, RE, and PS. Approving final version of manuscript: PW, RC, RE, and PS. PS takes responsibility for the integrity of the data analysis.

References

1. Manini TM, Clark BC. Dynapenia and aging: an update. *J Gerontol Ser A*. 2012;67A:28–40.
2. De Rekeneire N, Visser M, Peila R, et al. Is a fall just a fall: correlates of falling in healthy older persons. The Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:841–6.
3. Haapasalo H, Kontulainen S, Sievänen H, Kannus P, Järvinen M, Vuori I. Exercise-induced bone gain is due to enlargement in bone size without a change in volumetric bone density: a peripheral quantitative computed tomography study of the upper arms of male tennis players. *Bone*. 2000;27:351–7.
4. Parfitt AM. The two faces of growth: benefits and risks to bone integrity. *Osteoporos Int*. 1994;4:382–98.
5. Lorentzon M, Mellström D, Ohlsson C. Association of amount of physical activity with cortical bone size and trabecular volumetric BMD in young adult men: the GOOD Study. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1936–43.
6. Proctor DN, Iii LJM, Khosla S, Crowson CS, O'Connor MK, Riggs BL. Relative influence of physical activity, muscle mass and strength on bone density. *Osteoporos Int*. 2000;11:944–52.
7. Szulc P, Blaizot S, Boutroy S, Vilayphiou N, Boonen S, Chapurlat R. Impaired bone microarchitecture at the distal radius in older men with low muscle mass and grip strength: the STRAMBO study. *J Bone Miner Res*. 2013;28:169–78.
8. Burghardt AJ, Buie HR, Laib A, Majumdar S, Boyd SK. Reproducibility of direct quantitative measures of cortical bone microarchitecture of the distal radius and tibia by HR-pQCT. *Bone*. 2010;47:519–28.
9. Szulc P, Beck TJ, Marchand F, Delmas PD. Low skeletal muscle mass is associated with poor structural parameters of bone and impaired balance in elderly men—the MINOS Study. *J Bone Miner Res*. 2005;20:721–9.
10. Iki M, Saito Y, Dohi Y, et al. Greater trunk muscle torque reduces postmenopausal bone loss at the spine independently of age, body size, and vitamin D receptor genotype in Japanese women. *Calcif Tissue Int*. 2002;71:300–7.
11. Chen Z, Lohman TG, Stini WA, Ritenbaugh C, Aickin M. Fat or lean tissue mass: which one is the major determinant of bone mineral mass in healthy postmenopausal women? *J Bone Miner Res*. 1997;12:144–51.
12. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Sharpe SJ, Gamble GD. Determinants of the rate of bone loss in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:950–4.
13. Bleicher K, Cumming RG, Naganathan V, et al. Predictors of the rate of BMD loss in older men: findings from the CHAMP study. *Osteoporos Int*. 2013;24:1951–63.
14. Scott D, Seibel M, Cumming R, et al. Sarcopenic obesity and its temporal associations with changes in bone mineral density, incident falls, and fractures in older men: the Concord Health and Ageing in Men Project. *J Bone Miner Res*. 2017;32:575–83.
15. Glüer CC, Asbmr. Quantitative computed tomography in children and adults. In: Rosen CJ, Compston J, editors. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2008. p. 158–63.
16. Blain H, Vuillemin A, Teissier A, Hanesse B, Guillemin F, Jeandel C. Influence of muscle strength and body weight and composition on regional bone mineral density in healthy women aged 60 years and over. *Gerontology*. 2001;47:207–12.
17. Szulc P, Duboeuf F, Marchand F, Delmas PD. Hormonal and lifestyle determinants of appendicular skeletal muscle mass in men: the MINOS study. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:496–503.
18. Bauer DC. Investigation of metabolic bone diseases. In: Rosen CJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2013. p. 249–50.
19. Lotz JC, Gerhart TN, Hayes WC. Mechanical properties of trabecular bone from the proximal femur: a quantitative CT study. *J Comput Assist Tomogr*. 1990;14:107–14.
20. Kontulainen S, Sievänen H, Kannus P, Pasanen M, Vuori I. Effect of long-term impact-loading on mass, size, and estimated strength of humerus and radius of female racquet-sports players: a peripheral quantitative computed tomography study between young and old starters and controls. *J Bone Miner Res*. 2003;18:352–9.
21. Reina P, Cointy GR, Nociolino L, et al. Analysis of the independent power of age-related, anthropometric and mechanical factors as determinants of the structure of radius and tibia in normal adults. A pQCT study. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2015;15:10–22.
22. Belavý DL, Armbrecht G, Blenk T, et al. Greater association of peak neuromuscular performance with cortical bone geometry, bone mass and bone strength than bone density: a study in 417 older women. *Bone*. 2016;83:119–26.
23. Geusens P, Chapurlat R, Schett G, et al. High-resolution in vivo imaging of bone and joints: a window to microarchitecture. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:304–13.
24. Edwards MH, Gregson CL, Patel HP, et al. Muscle size, strength, and physical performance and their associations with bone structure in the Hertfordshire Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2013;28:2295–304.
25. Edwards MH, Ward KA, Ntani G, et al. Lean mass and fat mass have differing associations with bone microarchitecture assessed by high resolution peripheral quantitative computed tomography in men and women from the Hertfordshire Cohort Study. *Bone*. 2015;81:145–51.
26. LeBrasseur NK, Achenbach SJ, Melton LJ, Amin S, Khosla S. Skeletal muscle mass is associated with bone geometry and microstructure and serum insulin-like growth factor binding protein-2 levels in adult women and men. *J Bone Miner Res*. 2012;27:2159–69.
27. Warden SJ, Roosa SMM, Kersh ME, et al. Physical activity when young provides lifelong benefits to cortical bone size and strength in men. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:5337–42.
28. Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H. Effects of knee extensor muscle strength on the incidence of osteopenia and osteoporosis after 6 years. *J Bone Miner Metab*. 2014;32:550–5.
29. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6508–15.
30. Pauchard Y, Liphardt A-M, Macdonald HM, Hanley DA, Boyd SK. Quality control for bone quality parameters affected by subject motion in high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Bone*. 2012;50:1304–10.
31. Argoud T, Boutroy S, Claustat B, Chapurlat R, Szulc P. Association between sex steroid levels and bone microarchitecture in men: the STRAMBO Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1400–10.
32. Szulc P, Hawa G, Boutroy S, et al. Cortical bone status is associated with serum osteoprotegerin concentration in men: the STRAMBO Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2216–26.
33. Chaitou A, Boutroy S, Vilayphiou N, et al. Association of bone microarchitecture with parathyroid hormone concentration and calcium intake in men: the STRAMBO study. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:151–9.
34. Rolland T, Boutroy S, Vilayphiou N, Blaizot S, Chapurlat R, Szulc P. Poor trabecular microarchitecture at the distal radius in older men with increased concentration of high-sensitivity C-reactive protein—the STRAMBO study. *Calcif Tissue Int*. 2012;90:496–506.

35. Schoppet M, Rauner M, Benner J, Chapurlat R, Hofbauer LC, Szulc P. Serum fetuin-A levels and abdominal aortic calcification in healthy men—the STRAMBO study. *Bone*. 2015;79:196–202.
36. Kawalilak CE, Johnston JD, Olszynski WP, Kontulainen SA. Characterizing microarchitectural changes at the distal radius and tibia in postmenopausal women using HR-pQCT. *Osteoporos Int J*. 2014;25:2057–66.
37. Young D, Hopper JL, Macinnis RJ, Nowson CA, Hoang NH, Wark JD. Changes in body composition as determinants of longitudinal changes in bone mineral measures in 8 to 26-year-old female twins. *Osteoporos Int J*. 2001;12:506–15.
38. Farr JN, Laddu DR, Blew RM, Lee VR, Going SB. Effects of physical activity and muscle quality on bone development in girls. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45:2332–40.
39. Jackowski SA, Baxter-Jones ADG, Gruodyte-Raciene R, Kontulainen SA, Erlandson MC. A longitudinal study of bone area, content, density, and strength development at the radius and tibia in children 4–12 years of age exposed to recreational gymnastics. *Osteoporos Int*. 2015;26:1677–90.
40. Hwang J, Knapik GG, Dufour JS, et al. A biologically-assisted curved muscle model of the lumbar spine: model validation. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2016;37:153–9.
41. Buenzli PR, Thomas CDL, Clement JG, Pivonka P. Endocortical bone loss in osteoporosis: the role of bone surface availability. *Int J Numer Method Biomed Eng*. 2013;29:1307–22.
42. Bonewald LF. Mechanosensation and transduction in osteocytes. *Bonekey Osteovision*. 2006;3:7–15.
43. Klein-Nulend J, Bakker AD, Bacabac RG, Vatsa A, Weinbaum S. Mechanosensation and transduction in osteocytes. *Bone*. 2013;54:182–90.
44. Rubin CT, Rubin J, Judex S. Exercise and the prevention of osteoporosis. In: Rosen CJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2013. p. 396–402.
45. Burr DB. Cortical bone: a target for fracture prevention? *Lancet*. 2010;375:1672–3.
46. Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet*. 2010;375:1729–36.
47. Burt LA, Hanley DA, Boyd SK. Cross-sectional versus longitudinal change in a prospective HR-pQCT study. *J Bone Miner Res*. 2017;32:1505–13.
48. Uusi-Rasi K, Sievänen H, Heinonen A, Vuori I, Beck TJ, Kannus P. Long-term recreational gymnastics provides a clear benefit in age-related functional decline and bone loss. A prospective 6-year study. *Osteoporos Int*. 2006;17:1154–64.
49. Shields RK, Dudley-Javoroski S, Law LA. Electrically induced muscle contractions influence bone density decline after spinal cord injury. *Spine (1976)*. 2006;31:548–53.
50. Kukuljan S, Nowson CA, Sanders KM, et al. Independent and combined effects of calcium-vitamin D3 and exercise on bone structure and strength in older men: an 18-month factorial design randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:955–63.
51. Allison SJ, Poole KES, Treece GM, et al. The influence of high-impact exercise on cortical and trabecular bone mineral content and 3D distribution across the proximal femur in older men: a randomized controlled unilateral intervention. *J Bone Miner Res*. 2015;30:1709–16.
52. Suominen TH, Korhonen MT, Alén M, et al. Effects of a 20-week high-intensity strength and sprint training program on tibial bone structure and strength in middle-aged and older male sprint athletes: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int*. 2017;28:2663–73.
53. Wood CL, Pajevic PD, Gooi JH. Osteocyte secreted factors inhibit skeletal muscle differentiation. *Bone Rep*. 2017;6:74–80.
54. Li DJ, Fu H, Zhao T, Ni M, Shen FM. Exercise-stimulated FGF23 promotes exercise performance via controlling the excess reactive oxygen species production and enhancing mitochondrial function in skeletal muscle. *Metabolism*. 2016;65:747–56.
55. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015;386:266–73.
56. Cheung C-L, Tan KCB, Bow CH, Soong CSS, Loong CHN, Kung AW-C. Low handgrip strength is a predictor of osteoporotic fractures: cross-sectional and prospective evidence from the Hong Kong Osteoporosis Study. *Age Dordr Neth*. 2012;34:1239–48.