

## Sommario

|   |    |
|---|----|
| Introduzione .....                            | 1  |
| L'osteoporosi .....                           | 1  |
| Definizione.....                              | 1  |
| Classificazione .....                         | 2  |
| Epidemiologia ed impatto socio-economico..... | 2  |
| Il tessuto osseo .....                        | 3  |
| Etiopatogenesi.....                           | 7  |
| Fattori di rischio .....                      | 8  |
| Quadro clinico.....                           | 9  |
| Diagnosi e Follow-Up.....                     | 10 |
| Diagnosi di laboratorio.....                  | 10 |
| Diagnosi Strumentale.....                     | 11 |
| FRAX .....                                    | 13 |
| Trattamento .....                             | 13 |
| Trattamento farmacologico .....               | 14 |
| Il trattamento riabilitativo .....            | 19 |
| Conclusione.....                              | 24 |
| Bibliografia .....                            | 25 |

## Introduzione

L'obiettivo di questo modulo è quello di imparare ad inquadrare dal punto di vista riabilitativo il paziente osteoporotico a rischio di frattura da fragilità, fornendo le nozioni necessarie per fare una corretta diagnosi, mettere in atto strategie preventive e prescrivere un trattamento adeguato.

## L'osteoporosi

### Definizione

L'Osteoporosi è una patologia sistemica caratterizzata da una diminuzione quantitativa generalizzata della massa ossea e da alterazioni qualitative del tessuto osseo con diminuzione della componente minerale di calcio e fosforo foriere di un incremento del rischio di frattura da fragilità [1].

Le sedi più frequenti di frattura da fragilità sono il corpo vertebrale, l'estremo prossimale del femore, l'estremo distale del radio e l'estremo prossimale dell'omero. La frattura si realizza quando il carico che l'osso deve supportare supera la sua capacità di resistenza. Oggi si ritiene che la resistenza sia legata oltre che alla quantità dell'osso (massa) anche alla sua qualità (architettura, composizione e distribuzione spaziale delle macromolecole, presenza di microfratture).

## Classificazione

La moderna classificazione distingue l'Osteoporosi in due forme:

1. Forma Primaria, a insorgenza postmenopausale o legata all'avanzare dell'età (osteoporosi senile).
2. Forme Secondarie a patologie sistemiche di natura:
  - endocrina (ipogonadismo, ipocortisolismo, iperparatiroidismo, acromegalia, diabete mellito di tipo 1);
  - ematologica (talassemia, mieloma multiplo);
  - gastro-enterica (malassorbimento intestinale, morbo celiaco);
  - reumatica (lupus eritematoso sistemico, spondilite anchilosante, sclerodermia);
  - renale (insufficienza renale cronica, acidosi tubulare cronica);
  - iatrogene (cortisonici, anticoagulanti, diuretici dell'ansa);
  - altre condizioni, patologiche o meno, di varia natura (BPCO, fumo, trapianti d'organo, emocromatosi).

## Epidemiologia ed impatto socio-economico

L'osteoporosi e le conseguenti fratture da fragilità sono tra i maggiori problemi socio-sanitari del mondo occidentale. Recenti studi hanno dimostrato un incremento numerico della patologia osteoporotica sia in Italia che nel Vecchio Continente [2].

L'Epidemiological Study On the Prevalence of Osteoporosis (ESOPO), pubblicato nel 2006, è la prima indagine epidemiologica sull'osteoporosi estesa all'intero territorio Italiano. In 83 centri specialistici sono stati valutati circa 16.000 soggetti ai quali è stata eseguita una misurazione della Densità Minerale Ossea con metodica ultrasonometrica. Lo studio ha evidenziato una prevalenza di Osteoporosi e di Osteopenia rispettivamente del 10% e del 36% negli uomini di età compresa tra 60 e 79 anni e del 18,5% e del 44,7% nelle donne di età compresa tra i 40 e i 79. È stata inoltre osservata in ambedue i sessi una significativa associazione tra osteoporosi e presenza di fratture nella storia clinica individuale [3].

In Italia, si stima che siano affetti da Osteoporosi circa 3,5 milioni di donne e circa un milione di uomini, numeri destinati ad aumentare in quanto si prevede

che nei prossimi 20 anni la percentuale della popolazione italiana al di sopra dei 65 anni d'età aumenterà del 25%.

Secondo i dati del Ministero della Salute, il numero di fratture vertebrali in Italia supera i 100.000 casi all'anno.

Tra il 2000 ed il 2005 ci sono stati 507.671 casi di fratture d'anca nella popolazione italiana  $\geq$  65 anni, con un incremento delle ospedalizzazioni del 28,5% in 6 anni [4].

La situazione in Europa è ben espressa dall'Epidemiology of Vertebral Osteoporosis Study (EVOS), condotto su circa 16.000 cittadini, che ha riscontrato la presenza di deformità vertebrali valutabili come frattura nel 12% degli uomini e nel 14% delle donne tra 65 e 70 anni di età e nel 18% degli uomini e nel 25% delle donne nella fascia compresa tra 76 e 79 anni [5]. Inoltre è stato stimato che, in Europa, nel 2010, si sono verificate 2,46 milioni di fratture delle quali il 67% riguarda il sesso femminile. Le più frequenti riguardano le altre fratture, seguite da quelle dell'anca, dell'avambraccio e, appunto, vertebrali [2].

Le fratture dell'anca sono sicuramente quelle con le conseguenze più infauste, si stima che in Europa, il 24% delle donne e il 33% degli uomini muoia entro l'anno successivo alla frattura [6,7]. In uno studio prospettico su 2.660 pazienti colpiti da frattura d'anca, infatti, si è visto che la mortalità a 30 giorni è del 9%, a 90 giorni del 19%, a 1 anno del 30%; la mortalità in pazienti operati entro 1 giorno è dell'8,7%, dei pazienti operati tra 1 e 4 giorni di ritardo del 7,3% , in pazienti operati oltre i 4 giorni del 10,7%, con una significativa differenza persistente a 90 giorni e 1 anno [8]. Tra coloro che sopravvivono, circa il 40% sono incapaci di camminare in maniera indipendente e fino al 60% non sono completamente in grado di svolgere le attività fondamentali della vita quotidiana [9]. Di conseguenza, circa un terzo di questi pazienti vive in centri di assistenza nell'anno successivo alla frattura [7,10,11].

L'impatto economico di una patologia così diffusa è naturalmente imponente. Si calcola che in Italia il costo per il trattamento non farmacologico delle fratture da osteoporosi superi i 2 miliardi di euro all'anno. Uno studio europeo ha calcolato che ogni anno in Italia, Svezia, Regno Unito, Germania e Francia si spendono circa 31 miliardi di Euro per trattare le fratture da Osteoporosi [12]. Le fratture dell'estremo prossimale del femore contribuiscono al 56% dei costi, quelle vertebrali al 5%, quelle del polso al 2%, mentre il restante 37% è rappresentato da un gruppo misto di fratture [12].

A ciò deve essere, ovviamente, aggiunto il costo delle terapie farmacologiche e della spesa sociale (giornate lavorative perse, invalidità, ecc.). È comprensibile quindi il grande interesse rivolto allo sviluppo di nuove strategie di prevenzione e trattamento di questa diffusa patologia.

## **Il tessuto osseo**

L'osso è un tessuto connettivo particolare, in quanto mineralizzato. Questo giustifica le sue particolari caratteristiche di resistenza, flessibilità e leggerezza.

Le sue funzioni principali sono quella antigravitaria o di sostegno, di movimento (nelle ossa si inseriscono i muscoli) e di reservoir ionico (soprattutto calcio e fosforo).

All'osservazione macroscopica si possono distinguere due tipi di osso: spugnoso e compatto.

L'osso spugnoso ha un aspetto alveolare ed è costituito da sottili trabecole formate da lamelle addensate che si ramificano in una rete nelle cui maglie è accolto il midollo osseo.

L'osso compatto appare invece come una solida massa eburnea.

L'osso compatto e l'osso spugnoso sono presenti in tutte le ossa, ma in rapporti diversi e con distribuzione diversa. Nelle ossa lunghe la diafisi è formata da un cilindro cavo, la cui parete, formata da osso compatto, circonda la cavità centrale midollare in cui è accolto il midollo osseo. L'epifisi delle ossa lunghe e le ossa corte sono invece formate da osso spugnoso rivestito da un sottile strato di osso compatto. Le ossa piatte sono costituite da due tavolati interno ed esterno di osso compatto che racchiudono uno strato interno di osso spugnoso chiamato diploe.

L'organizzazione microscopica del tessuto osseo è uguale in tutti e due i casi e possiamo distinguere un'organizzazione lamellare.

Le ossa non lamellari sono caratterizzate dal fatto che le fibre collagene non si organizzano in lamelle stratificate ma decorrono in spessi fasci intrecciati, con lacune disperse irregolarmente nella matrice. Sono presenti solo nelle prime fasi di formazione dell'osso, nelle prime fasi di riparazione dell'osso e nei punti di inserzione dei tendini.

Le ossa lamellari sono il risultato del rimaneggiamento dell'osso non lamellare e si riscontrano nell'adulto. Sono costituite da strati di lamelle parallele sovrapposte l'una all'altra, le fibre collagene sono orientate nella stessa direzione in uno stesso strato osseo e in direzioni differenti rispetto alle lamelle vicine.

La superficie esterna delle ossa è rivestita da una guaina connettivale, il periostio, che manca a livello delle cartilagini articolari e nei punti di inserzione tendinea e legamentosa. Le cavità interne sono rivestite da uno strato cellulare che forma l'endostio.

Le lamelle ossee si possono disporre in varia maniera; nelle ossa lunghe alcune lamelle (3-5) formano il sistema circonferenziale esterno che racchiude l'osso al di sotto del periostio. A ridosso della cavità midollare si trovano altre 2-3 lamelle che formano il sistema circonferenziale interno; tra questi due sistemi si trovano gli osteoni che somigliano a cilindretti solidi percorsi al loro interno in senso longitudinale da un lume cavo che contiene dei vasi. Le lamelle degli osteoni sono disposte concentricamente attorno al canale centrale. Gli osteoni si dicono anche sistemi di Havers e il canale centrale è denominato canale di Havers.

Si dicono invece canali di Volkman altri canali vascolari che decorrono perpendicolarmente rispetto all'asse maggiore degli osteoni.

Infine altre lamelle formano un sistema detto sistema interstiziale o breccia dell'osso che si trova tra gli osteoni; si tratta di osteoni in via di riassorbimento che assumono così una forma poliedrica per adattarsi alle superfici degli osteoni che stanno loro attorno.

Nell'osso spugnoso le lamelle si aggregano in maniera disordinata formando le trabecole, mentre nell'osso compatto si dispongono parallelamente le une alle altre, formando strutture molto regolari e compatte.

Il tessuto osseo è costituito da cellule e matrice intercellulare (organica ed inorganica).

Le cellule che costituiscono il tessuto osseo sono: cellule osteoprogenitrici o preosteoblasti, osteoblasti, osteociti ed osteoclasti.

I **preosteoblasti** sono elementi fusati presenti sulla superficie delle trabecole ossee in via di ossificazione e nel tessuto connettivo delle cavità midollari dell'osso. Esse derivano da cellule mesenchimali pluripotenti e sono in grado di differenziarsi sia in osteoblasti sia in altre cellule osteoprogenitrici.

Gli **osteoblasti** sono cellule rotondeggianti basofile che presentano attività fosfatasica alcalina e granuli PAS-positivi. Entrano nella formazione del tessuto osseo secernendo i componenti organici della matrice e regolando la deposizione dei sali minerali. Tali cellule, dopo aver prodotto la sostanza intercellulare, rimangono imprigionate nella matrice mineralizzata all'interno di lacune ossee e diventano pertanto osteociti.

Gli **osteociti** sono le cellule più numerose nell'osso maturo. Esse sono accolte in cavità di forma lenticolare scavate nelle lamelle (lacune ossee). Presentano un corpo cellulare appiattito provvisto di numerosi prolungamenti alloggiati nei canalicoli ossei. Questi prolungamenti sono connessi alla loro terminazione con prolungamenti analoghi provenienti da cellule vicine e la loro funzione è quella di connettere le cellule tra di loro e con i vasi che si trovano nel periostio, nell'endostio e nei canali vascolari (di Havers e di Volkmann). Questa connessione rende possibile lo scambio di sostanze nutritive e di segnali tra le cellule incarcerate nella matrice mineralizzata.

Gli **osteoclasti** derivano dalla fusione sinciziale di cellule staminali emopoietiche appartenenti alla linea monocito-macrofagica. Sono cellule giganti plurinucleate e sono presenti sulla superficie delle trabecole ossee in via di riassorbimento. Producono enzimi (fosfatasi acida e altri) e sostanze che permettono loro di distruggere la matrice che incontrano, di mobilizzare i sali minerali, riassorbire il calcio dalla matrice.

La matrice intercellulare del tessuto osseo è costituita da una porzione di natura organica, grosso modo simile a quella degli altri connettivi, ed una componente minerale calcificata.

La componente organica della matrice intercellulare è costituita prevalentemente da fibre collagene di tipo I (90%) e da una sostanza amorfa, composta da due piccoli proteoglicani, la decorina e il biglicano, e le glicoproteine non collageniche. Alcune di queste (fibronectina, trombospondina, osteopontina o OPN, sialoproteina ossea o BSP) sono classificabili come proteine di adesione. Le proteine più importanti sono

l'osteocalcina, l'osteonectina e le BMP (Bone Morphogenic Protein). La proteina più abbondante dopo il collagene è l'osteocalcina prodotta dagli osteoblasti in seguito a stimolazione da parte della vitamina D. Essa è in parte rilasciata in circolo e per questo può rappresentare un marker di neoformazione ossea. L'osteonectina costituisce il 3% della matrice organica, si lega al collagene promuovendone la mineralizzazione; in alcune patologie osteopeniche è notevolmente ridotta come nell'*osteogenesis imperfecta*. La matrice organica e soprattutto le fibre collagene conferiscono al tessuto la resistenza alla trazione ed alla pressione.

La componente inorganica rappresenta la caratteristica distintiva del tessuto osseo. I costituenti inorganici sono, infatti, responsabili della durezza e della rigidità dell'osso.

Il processo di mineralizzazione inizia già durante lo sviluppo embrionale dei vertebrati ma si completa solo durante lo sviluppo postnatale. In un individuo adulto, la componente minerale costituisce circa il 65% del peso secco del tessuto osseo. Essa è costituita principalmente da calcio, combinato con ossigeno, fosforo e idrogeno a formare l'idrossiapatite  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ , un composto minerale che forma sottili cristalli a forma di prismi, della lunghezza di 20 nm e dello spessore di circa 2 nm.

Nonostante la caratteristica durezza e resistenza, l'osso non è un tessuto statico, ma si modifica e si ripara continuamente. Questo avviene attraverso due processi: modeling e remodeling.

Il **modeling** è un processo consistente nella neoformazione ed incremento della massa ossea che avviene principalmente nel soggetto in accrescimento. Consta di tre meccanismi: accrescimento per apposizione periostale, accrescimento in lunghezza (bone growth) e formazione del callo osseo (bone repair).

L'**accrescimento per apposizione periostale** consiste nell'aumento di spessore dell'osso dovuto all'attività di osteoblasti in attiva proliferazione e con proprietà osteogeniche presenti sulla superficie interna del periostio, al limite con il tessuto osseo.

L'**accrescimento in lunghezza** avviene a livello della cartilagine di coniugazione o disco epifisario che separa l'epifisi dalla diafisi e a livello della metafisi che è la zona di transizione tra disco epifisario e diafisi. Quando la cartilagine di coniugazione si ossifica, lo sviluppo in lunghezza si arresta.

La **formazione del callo osseo** ripete sommariamente quello che succede nell'accrescimento encondrale (calcificazione encondrale).

Il **remodeling** o rimodellamento osseo è quel processo ciclico in cui il tessuto osseo più vecchio viene rimosso per essere sostituito con altro tessuto più giovane.

Ogni anno circa il 10% del tessuto osseo viene modificato e ciò avviene grazie a un fine equilibrio endocrino che porta alla modificazione del tessuto osseo in base alle richieste funzionali. Responsabili del rinnovamento osseo sono gli osteoclasti, osteoblasti e gli osteociti che agiscono all'interno di specifici punti definiti BMU (Basic Multicellular Unit).

## Etiopatogenesi

La patogenesi dell'osteoporosi risiede in un alterato equilibrio fra il riassorbimento, ad opera degli osteoclasti, e la neo-apposizione di tessuto osseo, ad opera degli osteoblasti. Queste due attività metaboliche sono in equilibrio fino all'età di 50 anni, epoca in cui ogni individuo comincia a perdere tra lo 0,5 e l'1% di massa ossea all'anno. Nella donna si assiste ad un incremento della perdita, secondario al deficit estrogenico tipico dell'epoca post-menopausale, che può diventare rilevante anche dopo soli pochi anni.

Rientrano tra i fattori determinanti l'etiopatogenesi dell'osteoporosi il picco di massa ossea, il quadro ormonale e le abitudini di vita.

Il picco di massa ossea è condizionato oltre che dalle abitudini di vita (alimentazione, attività sportiva, vita sedentaria, etc.) anche da fattori genetici. Sono stati descritti polimorfismi dei geni che codificano i recettori della vitamina D, degli estrogeni, dell'IL6, del TGF $\beta$ . Può influenzare il picco di massa ossea anche l'insorgenza di patologie osteopenizzanti in età giovanile.

Da un punto di vista fisiopatologico, risulta fondamentale comprendere i meccanismi di neoformazione ossea regolati principalmente dal paratormone (PTH). Quest'ultimo è il principale responsabile della stimolazione dell'osteoclastogenesi agendo sugli osteoblasti mediante un aumento della produzione di RANKL e M-CSF e diminuzione di Osteoprotegerina (OPG). Anche la 1,25-diidrossivitamina D3 agisce probabilmente allo stesso modo.

L'evento iniziale del riassorbimento è l'adesione dell'osteoclasta alla matrice attraverso i recettori integrinici. Ciò comporta la costituzione di un anello circolare a contatto con la matrice, detto zona chiara o sigillante nel quale sono presenti i podosomi, strutture che hanno la funzione di isolare l'ambiente in cui si svolgerà l'azione erosiva e di trasmettere segnali extracellulari che avviano il processo di riassorbimento. In seguito avviene l'acidificazione dello spazio extracellulare per azione di una pompa protonica. Il PH-acido che ne consegue solubilizza i sali minerali, determinando l'esposizione della matrice organica alla digestione enzimatica mediata dal rilascio di una proteasi lisosomiale (catepsina K) e di una metalloproteasi. Successivamente al riassorbimento avviene la neoformazione ossea mediata dagli osteoblasti; queste cellule inizialmente producono nuovo tessuto osteoide, che è la matrice ossea non ancora calcificata, in un lasso di tempo di 2-3 mesi. Successivamente avviene la calcificazione che è un processo più lento che può richiedere fino a 1-2 anni. Dopo aver elaborato la sostanza ossea alcuni osteoblasti rimangono imprigionati nella matrice calcificata, all'interno di lacune ossee, trasformandosi in osteociti. Una graduale perdita di densità ossea è evidenziabile sia nell'uomo che nella donna nel corso del processo di invecchiamento, ma certamente il sesso femminile subisce una perdita ossea più rapida e marcata dopo la menopausa, determinata principalmente dal calo dei livelli estrogenici. Studi recenti suggeriscono che gli effetti degli estrogeni e della loro deficienza sul rimodellamento osseo sono in parte dovuti all'attivazione del sistema RANKL/RANK/OPG [13]. Nelle donne in post-menopausa, a seguito del calo dei livelli estrogenici, vengono espressi livelli

aumentati di RANKL da parte degli osteoblasti, e ciò suggerisce che vi sia una modifica del rapporto tra RANKL e OPG che favorisce il riassorbimento osseo, con conseguenze negative sull'omeostasi dello scheletro [13]. Inoltre, nella forma postmenopausale, si assiste ad un diminuito assorbimento intestinale di calcio, una diminuita idrossilazione di vitamina D, diminuite secrezione endogene di calcitonina e riduzione della funzionalità degli osteoblasti e tutte queste funzioni sono regolate in modo positivo dalla produzione di estrogeni. Anche le abitudini di vita possono creare questo squilibrio osseo, favorendo lo sviluppo dell'osteoporosi anche in soggetti in giovane età. Tra queste ricordiamo sicuramente la scarsa attività fisica, che rappresenta un importante fattore di rischio insieme alla ridotta massa corporea, al fumo, all'abuso di alcool ed a un introito insufficiente di calcio.

### **Fattori di rischio**

L'identificazione di alcuni importanti fattori di rischio consente di mettere in atto efficaci misure di prevenzione dell'osteoporosi. Essi si distinguono in:

#### **Fattori di rischio modificabili:**

- Scarsa attività fisica
- Basso peso corporeo (BMI < 20)
- Ridotto introito di calcio
- Carenza di vit D
- Abuso di alcool
- Fumo di sigaretta
- Elevato consumo di caffè

#### **Fattori di rischio non modificabili:**

- Età avanzata
- Menopausa precoce
- Amenorrea primaria e secondaria
- Ipogonadismo
- Impiego prolungato di alcuni farmaci ( cortisonici, ormoni tiroidei, eparina, etc.)
- Familiarità per fratture osteoporotiche
- Comorbidità (artrite reumatoide, patologie neuromuscolari, etc.)

Alcuni fattori aumentano il rischio fratturativo mediante la riduzione della massa ossea (sesso femminile, inadeguato apporto di calcio con la dieta, scarsa attività fisica, menopausa precoce). Altri aumentano il rischio o le conseguenze delle cadute (disabilità, abuso di benzodiazepine, fattori ambientali, abuso alcolico). Altri ancora agiscono sia sulla massa ossea che sul rischio di cadute (età, fumo, basso peso corporeo, carenza di vitamina D).

I fattori genetici giustificano circa il 30% del rischio di osteoporosi. Tuttavia la ricerca di polimorfismi genetici correlati ad una bassa massa ossea per l'individuazione di soggetti geneticamente a rischio appare al momento ingiustificata.



## Quadro clinico

L'Osteoporosi è una patologia ad insorgenza molto lenta, soprattutto nella forma senile, e quindi i sintomi spesso sono subdoli e, a volte, molto aspecifici. Nelle forme di Osteoporosi secondarie i sintomi possono presentarsi in maniera più repentina associati a un corredo sintomatologico specifico per ogni patologia. In effetti l'Osteoporosi si presenta come una malattia asintomatica. Potremmo definire come unico sintomo proprio di questa malattia dolori ossei intensi e persistenti localizzati per lo più nelle zone dello scheletro sede degli eventi fratturativi.

Il quadro clinico più evidente è, infatti, rappresentato dalle complicanze dell'Osteoporosi, e cioè dalle cosiddette fratture a bassa energia che possono coinvolgere vari distretti ossei.

Per definizione, una frattura "low energy" è una lesione ossea causata da traumi di lieve entità, che in un soggetto con BMD (Bone Mineral Density) nella norma, non si verifica. È stato osservato che il rischio di frattura inizia ad aumentare con valori densitometrici di T-score  $< -2.5$  DS, che secondo l'OMS, rappresenta la soglia per diagnosticare la presenza di Osteoporosi. Recenti studi stimano che il 75% delle fratture nei soggetti con più di 50 anni è stata causata da una frattura "low energy", mentre nelle persone con più di 90 anni questa percentuale sale al 100% [2,3].

Una frattura vertebrale deve essere sospettata quando un paziente anziano riferisce un intenso dolore vertebrale insorto improvvisamente e, all'esame clinico, dimostra un marcato dolore nei passaggi posturali a letto. Le vertebre più frequentemente coinvolte negli eventi fratturativi sono le ultime vertebre dorsali (D8-D12) e le prime vertebre lombari (L1-L3). Le fratture vertebrali da fragilità possono essere diagnosticate con il metodo semiquantitativo o con la morfometria vertebrale. Il primo si basa su una prima fase di valutazione visiva delle immagini radiografiche del rachide per la diagnosi differenziale delle deformità vertebrali e, quindi, sulla gradazione visiva della frattura vertebrale osteoporotica in lieve, moderata o grave. Il secondo invece è rappresentato dalla misurazione delle altezze dei corpi vertebrali al fine di accertare la presenza di una nuova frattura vertebrale sulla base di una riduzione del valore soglia di 4mm o del 15% di riduzione di una delle altezze del corpo vertebrale. La morfometria viene eseguita sulle immagini del rachide dorsale e lombosacrale ottenute con la radiologia convenzionale (RX) o con la metodica DXA. Le fratture delle ossa lunghe, invece, sono sempre sintomatiche e causano dolore di intensità marcata ed impotenza funzionale. Tra queste è bene menzionare quelle delle ossa dell'avambraccio, dell'omero e soprattutto dell'estremo superiore del femore.

Le fratture del femore si possono verificare a livello del collo (zona sub capitale o trans cervicale) o a livello della regione trocanterica (inter trocanterica o extra capsulare). Quest'ultima risulta essere la frattura più caratteristica nel paziente con Osteoporosi e l'incremento sesso-specifico e età-specifico del rischio di fratture del femore è maggiore per quelle trocanteriche che per quelle del collo [2,14]. Dopo l'intervento chirurgico, il rischio maggiore è rappresentato dalle forti limitazioni funzionali a cui può andare incontro il paziente. La frattura del femore risulta essere gravata da una elevata

mortalità [15]. I fattori che influenzano la mortalità sono rappresentati dal sesso, dall'età, dal tipo di frattura, dallo stato nutrizionale, dallo stato mentale, dalle patologie associate, dal grado di autonomia pre frattura, dai fattori legati alla chirurgia.

Anche la frattura di Colles è più frequente nei pazienti osteoporotici. L'evento fratturativo è spesso accompagnato da un frattura del processo stiloide del radio. Si presenta con dolore, tumefazione, ecchimosi, impotenza funzionale ed eventuale deviazione della mano. A differenza della frattura del femore, quella del polso è meno grave in termini di disabilità e di mortalità, anche se i dati inerenti a questa patologia sono sottostimati. Comunque, nei pazienti osteoporotici, il rischio di avere altre fratture aumenta dopo aver subito già una frattura di Colles [16].

Una diagnosi precoce dell'Osteoporosi diventa, quindi, fondamentale in un contesto di prevenzione delle numerose complicanze che si accompagnano alle varie fratture da fragilità.

### **Diagnosi e Follow-Up**

La diagnosi di osteoporosi e del rischio di future fratture da fragilità include l'anamnesi, l'esame obiettivo, esami di laboratorio che ci danno informazioni sul rimodellamento osseo, l'esame densitometrico per valutare la densità minerale ossea (BMD) e varie radiografie dello scheletro.

L'anamnesi prevede la raccolta di informazioni sulla storia clinica del paziente e sulle sue abitudini di vita, soffermandosi in particolare su tutti quelli che possono rappresentare dei fattori di rischio: fratture precedenti, storia familiare di osteoporosi o frattura da fragilità, presenza di patologie o assunzione di farmaci che possano interferire con il metabolismo osseo, introito di calcio e vitamina D, attività fisica e, nel caso delle donne, storia mestruale.

All'esame obiettivo, tra le altre cose, verrà valutata la postura del paziente ed il particolare se c'è stata negli ultimi tempi una riduzione della sua altezza ed un aumento della cifosi che è indicativa della presenza di una deformità vertebrale.

### **Diagnosi di laboratorio**

La valutazione laboratoristica è utile nella diagnostica dell'osteoporosi sia perché permette una diagnosi differenziale con altre malattie che possono comportare una ridotta BMD sia perché permette di individuare forme di osteoporosi secondaria.

Possiamo distinguere esami diagnostici di primo e di secondo livello.

Gli esami di I livello sono:

- VES
- Emocromo
- QPE
- Calcemia e fosforemia

- Fosfatasi alcalina totale
- Creatininemia
- Calciuria delle 24 ore

Gli esami di secondo livello sono:

- Calcio ionizzato
- TSH
- PTH
- 25-OH-vitamina D
- Cortisoluria delle 24 ore
- Testosterone libero
- Anticorpi anti-transglutaminasi

Possiamo inoltre valutare i marker del turnover osseo, distinguendoli in marker della neoformazione e del riassorbimento osseo.

I marker della neoformazione sono: l'osteocalcina, l'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (BAP) e i propeptidi del collagene di tipo I (PICP e PINP).

I marker del riassorbimento sono: la piridinolina urinaria (PYR), la desossipiridinolina urinaria (D-PYR) e i telopeptidi N- e C- terminali del collagene di tipo I (uNTx, uCTx e sCTx).

Questi esami sono utili per identificare i cosiddetti soggetti "fast losers" che hanno una maggiore velocità di perdita della massa ossea. L'incremento dei marker di riassorbimento è associato ad un aumento del rischio di frattura, indipendentemente dal valore della BMD.

I marker del turnover osseo sono stati ampiamente utilizzati per monitorare l'efficacia ed il meccanismo d'azione di nuovi farmaci. Uno dei vantaggi dei marker biochimici, infatti, è che cambiamenti significativi dei loro valori si possono riscontrare già dopo poche settimane dall'inizio del trattamento.

Recentemente è stato proposto il loro utilizzo anche per valutare l'aderenza dei pazienti al trattamento farmacologico [17].

## Diagnosi Strumentale

La diagnosi strumentale dell'osteoporosi si effettua misurando la densità minerale ossea mediante le metodiche Dual-energy X-ray Absorptiometry DXA, Quantitative Ultrasounds (QUS), Quantitative Computerized Tomography (QCT), Periferical QCT (p-QCT), e radioassorbimetria.

Clinicamente trovano impiego le densitometrie ossee che possono essere a singolo raggio fotonico-raggio X o doppio raggio fotonico-doppio raggio X. Tuttavia oggi per la misurazione della densità minerale ossea si esegue quasi esclusivamente la tecnica a doppio raggio X DXA che rappresenta l'esame strumentale gold standard. Questa metodica permette di valutare il Bone Mineral Content (BMC, g/cm di segmento osseo) e la Bone Mineral Density (g/cm<sup>2</sup> di segmento osseo). Può essere eseguita a livello di diversi segmenti scheletrici quali il femore prossimale, la colonna lombare, il radio prossimale e distale, il calcagno o con tecnica "total body".

La refertazione densitometrica dell'osteoporosi si basa sul confronto tra il valore di BMD del soggetto esaminato espresso come deviazione standard e il valore medio della BMD di giovani adulti sani dello stesso sesso (T-score). Il valore della BMD può anche essere espresso in raffronto al valore medio di soggetti di pari età e sesso (Z-score).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha proposto 4 categorie diagnostiche per le donne bianche in post-menopausa combinando la BMD e la presenza della frattura osteoporotica:

1. Normale: T-score superiore a -1 DS
2. Osteopenia : T-score compreso tra -1 e -2,5 DS
3. Osteoporosi: T-score inferiore a -2,5 DS
4. Osteoporosi severa: T-score inferiore a -2,5 DS e contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità [1].

La frattura da fragilità può essere definita come una frattura che compare spontaneamente o in seguito ad un trauma minore come la caduta dalla stazione eretta.

La scelta di porre il cut-off a -2,5 DS deriva da dati epidemiologici che dimostrano come più del 50% dei soggetti che subisce una frattura da fragilità presenta una BMD inferiore a questo valore.

Nelle donne in pre-menopausa, negli uomini con età inferiore a 50 anni e nei bambini i criteri diagnostici dell'OMS non possono essere applicati. In queste categorie di pazienti l'International Society for Clinical Densitometry (ISCD) raccomanda l'utilizzo dello Z-score, utilizzando come cut-off il valore di -2 DS per distinguere soggetti normali per quel range di età e quelli con una ridotta densità ossea per l'età cronologica [18].

Con le metodiche ultrasonometriche è possibile valutare l'attenuazione del raggio ultrasonico nell'attraversare l'osso e la sua velocità. Il rapporto tra questi due valori rappresenta l'indice di stiffness che è un indice di rigidità. Può essere eseguita a livello del calcagno o delle falangi. Anche in questo caso possiamo prendere in considerazione i valori di T-score e Z-score ed in particolare a livello del calcagno un valore di T-score < -2,5 definisce la presenza di osteoporosi. Per quanto riguarda gli ultrasuoni alle falangi il valore di T-score necessario per fare diagnosi di osteoporosi è pari a -3,2. Questo parametro deriva da studi statistici: si è osservato che il numero di persone fratturate che presentavano valori al di sotto di -3,2 all'ultrasonografia alla falange corrispondeva al numero di persone fratturate con valori al di sotto di -2,5 ottenuti mediante altre tecniche.

Alcuni studi hanno suggerito che le metodiche ad ultrasuoni abbiamo un'efficacia simile alla DXA nel discriminare i pazienti osteoporotici e non. Tuttavia gli ultrasuoni non sono stati ancora ampiamente validati per il monitoraggio degli effetti dei trattamenti farmacologici. Per questi motivi, oggi, la QUS può essere utilizzata per predire il rischio di frattura, ma non per fare diagnosi di osteoporosi o per il monitoraggio dei trattamenti [19].

La tomografia quantitativa computerizzata permette di misurare non solo la BMD e il BMC ma anche la densità vera espressa come  $g/cm^3$ . Tuttavia la

DXA è preferita rispetto alla QCT per i tempi e i costi inferiori e la minore esposizione alle radiazioni ionizzanti.

La p-QCT, dedicata allo studio dei segmenti periferici, permette di avere in alcuni casi una ricostruzione tridimensionale delle trabecole fornendo informazioni sulla microarchitettura ossea. La sua diffusione e la sua applicazione clinica sono però ancora limitate.

La radioassorbimetria utilizza un marcante radioattivo come il calcio radioattivo che a contatto con l'osso emette radiazioni quantificabili mediante appositi detettori. Questo metodo è riservato a tecniche di sperimentazione scientifica e non viene utilizzato nella routine.

È inoltre possibile effettuare un esame morfometrico sulla radiografia latero-laterale del tratto dorso-lombare della colonna vertebrale, con lo scopo di evidenziare la presenza di eventuali fratture vertebrali.

Le fratture vertebrali dovrebbero sempre essere sospettate in caso di rachialgia e perdita di altezza.

Per valutare la severità delle fratture vertebrali si può utilizzare il metodo semi-quantitativo proposto da Genant, che prevede di misurare le altezze anteriori, intermedie e posteriori dei corpi vertebrali e di confrontarle con quelle dei corpi vertebrali adiacenti non fratturati. Il grado di severità della frattura è basato sull'entità della riduzione di una o più altezze [20].

Le caratteristiche delle fratture vertebrali possono essere valutate in maniera più precisa con morfometri computerizzati o con la risonanza magnetica (MRI).

## **FRAX**

Nel recente rapporto tecnico dell'OMS si è fatta strada un'ulteriore evoluzione della definizione di Osteoporosi, focalizzata sul concetto di rischio di frattura nel tempo. A questo scopo, l'OMS, in collaborazione con l'International Osteoporosis Foundation (IOF), ha sviluppato, attraverso studi di coorte basati sulla popolazione di Europa, Nord America, Asia e Australia, un algoritmo di valutazione del rischio fratturativo, il FRAX. Questo algoritmo ci permette di calcolare la probabilità di un paziente di subire una frattura da fragilità nel corso dei successivi 10 anni. Il modello include fattori di rischio quali l'età, il sesso, il peso, l'altezza e la BMD del collo femorale (se disponibile) ed altri fattori di rischio clinici rilevanti, come una precedente frattura da fragilità, un'anamnesi familiare di fratture d'anca, l'utilizzo terapeutico di glucocorticoidi, una diagnosi pregressa di artrite reumatoide o di osteoporosi secondaria e abitudini di vita come il consumo di alcool o di sigarette [21,22].

## **Trattamento**

L'obiettivo principale del trattamento dell'osteoporosi è quello di prevenire le fratture da fragilità.

La prevenzione costituisce una delle tappe più importanti dell'approccio clinico alla patologia osteoporotica. Le linee guida del National Osteoporosis Foundation (NOF) per prevenire e trattare l'osteoporosi comprendono 5 step fondamentali per la salute dell'osso:

1. impegnarsi nel portare regolarmente dei pesi e nell'esercizio terapeutico volto al rinforzo muscolare
2. assumere le dosi quotidiane raccomandate di calcio e vitamina D
3. evitare il fumo di sigaretta e l'alcool
4. parlare con il proprio medico riguardo alla salute dell'osso
5. sottoporsi a un test per la BMD e assumere i farmaci quando necessario

La prevenzione dell'osteoporosi si esplica su due livelli:

- Prevenzione primaria: prevenire l'osteoporosi e la prima frattura.
- Prevenzione secondaria: prevenire ulteriori fratture e danni secondari.

In questa sezione sono descritti i principali trattamenti farmacologici dell'osteoporosi ed le basi neurofisiologiche del trattamento riabilitativo.

### **Trattamento farmacologico**

Sono diversi i farmaci approvati per la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi. Questi farmaci sono efficaci nel ridurre il rischio di fratture vertebrali, ed in alcuni casi anche di quelle non vertebrali, nelle donne osteoporotiche.

I farmaci per l'osteoporosi possono grossolanamente essere distinti in due categorie: gli anti-riassorbitivi (o anti-catabolici) e gli anabolici.

Tra i farmaci anti-riassorbitivi ricordiamo gli estrogeni, i modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni (SERMs), i bisfosfonati ed il denosumab. Essi agiscono riducendo il riassorbimento dell'osso (e di conseguenza la sua formazione), favorendo un aumento della BMD.

Tra I farmaci anabolici abbiamo il paratormone (PTH1-84) ed il teriparatide (PTH1-34) che stimolano la formazione dell'osso (e di conseguenza il suo riassorbimento), aumentando così la BMD.

Anche il Ranelato di Stronzio agisce riducendo il rischio di frattura, ma ha solo un debole effetto sul rimodellamento osseo e probabilmente migliora la resistenza dell'osso agendo principalmente sulle sue proprietà minerali.

In aggiunta al trattamento farmacologico una supplementazione di calcio e vitamina D dovrebbe essere sempre prescritta per assicurarne un introito adeguato e massimizzare gli effetti dei farmaci.

### ***Terapia ormonale sostitutiva (TOS)***

La somministrazione di estrogeni, da soli o in combinazione con progestinici, rallenta il metabolismo osseo ed aumenta la BMD a livello di tutti i siti scheletrici sia nelle donne in menopausa precoce che tardiva [23,24]. L'efficacia anti-fratturativa degli estrogeni è stata dimostrata da importanti

studi osservazionali come il Women's Health Initiative e da alcuni trial randomizzati. Questi studi mostrano che la terapia con estrogeni riduce il rischio di frattura dal 20 a 35% [25-27] e che la sua sospensione comporta un'accelerazione del metabolismo osseo, una riduzione della BMD ed una perdita dell'efficacia anti-fratturativa.

Nonostante l'effetto positivo sulle fratture, a cui si aggiunge una riduzione del rischio di carcinoma colon-rettale, questi farmaci comportano un aumento del rischio di carcinoma della mammella, di ictus, di cardiopatia ischemica, e di eventi trombo-embolici [25-28]. Per questo motivo ad oggi sono prescritti solo dopo aver considerato prima tutti gli altri farmaci e dopo aver dettagliatamente spiegato alle pazienti tutti i rischi ed i benefici che possono comportare. Le donne che accettano questo tipo di trattamento per combattere i sintomi perimenopausali dovrebbero utilizzare il farmaco per il più breve tempo possibile ed al dosaggio più basso possibile [28].

### *Modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni (SERMs)*

I modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni sono composti sintetici in grado di legarsi selettivamente al recettore estrogenico con effetti agonisti a livello osseo ed epatico e antagonisti a livello di mammella ed apparato genito-urinario.

In Italia, attualmente sono disponibili: il tamoxifene, il raloxifene e il bazedoxifene

Il tamoxifene è utilizzato come anti-estrogenico nel cancro della mammella ed ha un'azione agonista al recettore per gli estrogeni anche a livello osseo nelle donne in post-menopausa.

Il raloxifene (60-120 mg/die) riduce il metabolismo osseo, aumenta la BMD dal 2 al 3% a livello del rachide lombare e del collo femore [29,30] e riduce l'incidenza di fratture vertebrali del 40-50% [31-33]. Il raloxifene inoltre riduce significativamente il rischio di cancro della mammella ormonodipendente [33-35] e non influenza il rischio di eventi cardiovascolari [33,36]. Tuttavia aumenta il rischio trombo-embolico e di ictus [33,37-39].

Il bazedoxifene (20-40 mg/die) ha la stessa azione del raloxifene nel ridurre il metabolismo osseo, aumenta del 2% la BMD della colonna lombare, previene la perdita ossea a livello dell'anca [40,41], riduce del 40% il rischio di fratture vertebrali e delle fratture non vertebrali nelle donne ad alto rischio di frattura [41]. Il suo profilo di sicurezza è simile a quello del raloxifene.

### *Bisfosfonati*

I bisfosfonati sono analoghi del pirofosfato inorganico in grado di fissarsi elettivamente sulle superfici ossee sottoposte a rimodellamento. In queste sedi bloccano l'attività osteoclastica riducendo il turn over osseo con incrementi proporzionali della densità ossea. Il loro meccanismo d'azione si differenzia per la presenza o meno di un gruppo aminico. Si distinguono in bisfosfonati azotati e non azotati.

I Bisfosfonati non azotati (etidronato e clodronato) interferiscono con il metabolismo energetico della cellula poiché vengono riconosciuti come

analoghi dell'ATP. Tuttavia, una volta inglobati dalla cellula, non possono essere scissi e quindi non forniscono energia determinando così la morte cellulare. Pertanto si tratta di farmaci molto potenti ma poco maneggevoli da utilizzare quando si vuole ottenere un'azione rapida e di breve durata, per evitare il rischio di osteomalacia.

I Bisfosfonati azotati (alendronato, risidronato, ibandronato, zoledronato, pamidronato e neridronato) agiscono sulla via del colesterolo (via del mevalonato) bloccando la farnesil-pirofosfato sintetasi (FPP-S). Tale blocco provoca la prenilazione delle proteine ovvero induce il ritiro dell'orletto a spazzola e la morte dell'osteoclasta.

L'alendronato riduce i marker del riassorbimento e della formazione ossea, aumenta la BMD, riduce dal 30 al 50% l'incidenza delle fratture vertebrali e non, sia nelle donne con osteoporosi stabilizzata (con una frattura vertebrale prevalente) che in quelle con T-score<-2 non fratturate [42,43], riduce del 45% il rischio di frattura dell'anca nelle donne anziane [44] e riduce l'incidenza delle fratture vertebrali negli uomini affetti da osteoporosi [45]. Questo farmaco è anche in grado di prevenire la perdita di massa ossea negli uomini con carcinoma prostatico che fanno terapia di deprivazione androgenica [46] ed è efficace nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi [47].

Il risidronato ha la stessa efficacia dell'alendronato nel ridurre l'incidenza di nuove fratture vertebrali e non, nelle donne con bassa BMD ed in quelle con una frattura vertebrale prevalente [48,49] e riduce del 40% l'incidenza delle fratture d'anca nelle donne osteoporotiche ultrasessantenni [50]. La sua efficacia è stata dimostrata anche nel trattamento dell'osteoporosi maschile [51] e nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi [52]. Recenti studi hanno dimostrato l'efficacia di questo farmaco sia in donne in trattamento con inibitori dell'aromatasi per tumore mammario [53,54] che in uomini in terapia di deprivazione androgenica per tumore della prostata [55].

L'ibandronato è disponibile in commercio sia per via orale che endovenosa. Nelle donne con osteoporosi postmenopausale è in grado di ridurre del 50% l'incidenza delle fratture vertebrali [56,57] e del 30-40% delle non vertebrali [58,59].

La somministrazione di una dose di 5 mg all'anno di acido zoledronico nelle donne in post-menopausa si è dimostrata efficace nell'incrementare la BMD e nel ridurre del 70% le fratture vertebrali e del 25% quelle non vertebrali [60]. È stato visto, inoltre, che nelle persone anziane di entrambi i sessi che hanno subito una frattura d'anca, l'acido zoledronico, somministrato da 14 a 90 giorni dall'intervento chirurgico, è in grado di aumentare al BMD a livello dell'anca, di ridurre l'incidenza di nuove fratture e di ridurre del 30% il tasso di mortalità [61,62]. È efficace anche nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi [63] e negli uomini in terapia di deprivazione androgenica per tumore della prostata [64].



Il neridronato è l'unico bisfosfonato indicato per il trattamento della Osteogenesi Imperfetta.

Gli amino-bisfosfonati assunti per os possono causare erosioni esofagee anche severe, tuttavia la disponibilità di formulazioni a dosaggio settimanale o mensile e l'osservanza delle norme di assunzione del farmaco hanno ridotto drasticamente l'incidenza di questi effetti collaterali.

Recentemente è stato visto che l'uso dei bisfosfonati a dosi particolarmente elevate, come avviene nelle metastasi ossee, si associa ad un aumentato rischio di sviluppo di una sindrome definita Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) [65,66]. Questo effetto collaterale è molto più raro nei pazienti che utilizzano i bisfosfonati per il trattamento dell'osteoporosi, ma aumenta se gli stessi si sottopongono ad interventi sul cavo orale con esposizione del tessuto osseo [67-69]. Una regolare igiene orale è fondamentale come misura di prevenzione. In caso di intervento odontoiatrico invasivo si consiglia l'utilizzo di antisettici locali e antibiotici nei giorni antecedenti l'intervento e per 5-6 giorni dopo. Una breve sospensione del bisfosfonato è probabilmente non necessaria.

Un altro evento avverso che si può, anche se raramente, riscontrare dopo anni di terapia con bisfosfonati è la comparsa di fratture atipiche (trasversali) subtrocanteriche femorali [70-75].

Per quanto riguarda la somministrazione di bisfosfonati azotati per via e.v. (ma anche di bisfosfonati orali a dosi elevate), in alcuni casi questa può essere associata ad un quadro clinico simil-influenzale della durata di 1-3 giorni, caratterizzato da febbre e dolori muscolo-scheletrici diffusi. Nei casi in cui la sindrome sia accentuata e protratta è consigliabile una terapia steroidea per 2-3 giorni.

### ***Denosumab***

Alla base della differenziazione, attivazione e sopravvivenza dell'osteoclasta c'è il legame del RANKL (RANK ligando) con il recettore RANK che si trova sulle cellule della linea osteoclastica. Il denosumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato che si lega al RANKL con una forte affinità e specificità, bloccando l'interazione tra il RANKL ed il RANK ed inibendo così il riassorbimento dell'osso. Nelle donne in menopausa con una bassa BMD, la somministrazione sottocutanea di 60mg di denosumab ogni 6 mesi incrementa la BMD dall'1 al 7%, a seconda del sito scheletrico che si va ad analizzare [76], riduce del 70% il rischio di fratture vertebrali e del 20% quello di fratture non vertebrali [77]. La sua efficacia anti-fratturativa è stata dimostrata anche negli uomini anziani in terapia di deprivazione androgenica per tumore della prostata [78].

### ***Paratormone (PTH)***

La somministrazione sottocutanea del PTH stimola l'attività osteoblastica con

un effetto anabolizzante. Sono stati registrati alla EMEA per la terapia dell'osteoporosi postmenopausale severa due farmaci: il frammento 1-34 (teriparatide) e la molecola intatta 1-84. Dato il loro notevole costo queste terapie sono riservate ai pazienti a più elevato rischio (almeno 3 fratture vertebrali o 2 fratture vertebrali con una di femore) o “non-responsivi” ai farmaci anti-riassorbitivi (estrogeni, SERM o bisfosfonati).

Questi farmaci incrementano fortemente la BMD a livello trabecolare e quindi della colonna lombare. Nelle donne osteoporotiche con una frattura vertebrale prevalente il teriparatide riduce del 65% l'incidenza di nuove fratture vertebrali e del 53% quella delle fratture non vertebrali (3). Nelle donne in menopausa con bassa BMD, il PTH(1-84) riduce di circa il 60% l'incidenza delle fratture vertebrali (4).

I possibili effetti collaterali sono: nausea, crampi agli arti inferiori ed aumentata incidenza di ipercalcemia.

### *Ranelato di stronzio*

La parte attiva del ranelato di stronzio è rappresentata dallo stronzio che si sostituisce al calcio nei cristalli di idrossiapatite dell'osso. Esso aumenta moderatamente i marker di neoformazione ossea riducendo quelli di riassorbimento ed aumenta in maniera progressiva dose-dipendente la BMD [81,82]. Riduce del 40% l'incidenza di fratture vertebrali [81] e del 15% quella delle fratture non vertebrali (del 31% nelle donne più anziane) [83,84]. Una post-hoc analisi ha inoltre dimostrato che il ranelato di stronzio reduce di circa il 40% l'incidenza delle fratture di femore nelle donne anziane con osteoporosi severa [83,84].

Gli effetti collaterali osservati sono: alterazione dell'alvo, lieve aumento del rischio trombo-embolico e rarissimi casi di sindrome di DRESS.

### *Calcio e vitamina D*

Abbiamo già ricordato come un adeguato introito di calcio e vitamina D siano fondamentali per la mineralizzazione dello scheletro e il raggiungimento del picco di massa ossea.

Nelle donne in post-menopausa i supplementi di calcio rallentano la perdita ossea ed incrementano la BMD. Il fabbisogno giornaliero di calcio (1-1,5 grammi) può essere soddisfatto con la normale alimentazione aumentando, se necessario, il consumo di latte e suoi derivati (un litro di latte, sia intero che scremato contiene circa 1,2 grammi di calcio), pesce (specialmente pesce azzurro), broccoli, spinaci, fagioli ecc. Anche le comuni acque minerali da tavola contengono apprezzabili quantità di calcio.

La vitamina D è un fattore determinante per l'assorbimento del calcio; nella dieta, la regolare presenza di uova, fegato, pesce, può fornire le 400-800 UI giornaliere di vitamina D. Nel caso in cui questo tipo di dieta sia difficile da seguire, risulta più facilmente attuabile la supplementazione della vitamina.

Una particolare attenzione deve essere rivolta ai soggetti di età superiore ai 60 anni, che risultano essere particolarmente carenti di vitamina D. Ciò può essere ricondotto sia alla scarsa propensione ad esporsi alla luce solare (in tutte le stagioni) sia alla scarsa tendenza ad introdurre con l'alimentazione quei cibi che rappresentano l'unica fonte alimentare in grado di fornire adeguate quantità di vitamina D. I metaboliti attivi della vitamina D sono l'1 $\alpha$ -idrossicolecalciferolo [1 $\alpha$ (OH)D] e l'1 $\alpha$ ,25-idrossicolecalciferolo [1 $\alpha$ ,25(OH)2D].

Recenti evidenze suggeriscono che la routinaria supplementazione con calcio e vitamina D da soli o in associazione è raccomandata come terapia aggiuntiva agli interventi farmacologici. Tutti i trial di registrazione dei farmaci sono stati, infatti, condotti su pazienti che ricevevano un'adeguata supplementazione di calcio e vitamina D.

Recenti studi hanno dimostrato che una supplementazione giornaliera di 1-2 g di calcio e di 700-800 UI di vitamina D al giorno riduce fino al 23% l'incidenza delle fratture non vertebrali ed, in particolare, del 26% quella delle fratture dell'anca [85,86], mentre dosi più basse di vitamina D (400 UI/die) non riducono il rischio di frattura [87]. Inoltre, è stato visto che, dosi più alte di vitamina D che permettono il raggiungimento di un livello sierico di 25OHD >60 nmol/L possono ridurre il rischio di caduta [88].

### **Il trattamento riabilitativo**

Come già detto accanto alle terapie farmacologiche un ruolo molto importante rivestono gli approcci non farmacologici ed in particolare l'esercizio terapeutico.

L'ipotesi che l'attività fisica sia in grado di prevenire l'osteoporosi è basata sul presupposto che essa possa regolare il raggiungimento di un maggiore bone peak ed il mantenimento di un'adeguata massa ossea attraverso un'azione di stimolazione della neoformazione e di inibizione del riassorbimento osseo.

Che l'osso sottoposto a carico modifichi la massa, la forma, la geometria e la sua architettura interna è noto sin dai lavori di Wolff [89]. In esperimenti su animali Rubin ha comprovato che l'incremento di massa ossea è proporzionale al carico [90]. Successivamente<sup>7,8</sup> è stata documentata la stimolazione della trasformazione delle lining cells in osteoblasti se sottoposte ad un carico meccanico [91,92]. Si è visto, inoltre, che i livelli di c-fos e mRNA sono aumentati nell'osso sottoposto a carico meccanico<sup>9</sup>, testimonianza dell'attività replicativa dei precursori cellulari [93]. Normalmente, in condizioni fisiologiche e nelle attività della vita quotidiana, l'osso è sottoposto a carichi compresi tra 200 e 2500 microstrain. Quando, per svariati motivi, il carico causa una deformazione inferiore ai 200 microstrain vi è una stimolazione, nell'osso compatto, del riassorbimento osseo con porotizzazione della corticale, espansione midollare e perdita trabecolare nell'osso spongioso. Al di sopra dei 2.500 microstrain si stimola, invece, il modeling con espansione periostale e ridotto riassorbimento endostale.

Le sperimentazioni su animali di laboratorio hanno dimostrato che sottoponendo l'ulna destra dei ratti a carichi con frequenza di 360 cicli/die la

resistenza al carico in rottura aumenta del 64-87% ed il Bone Mineral Content (BMC) del 5-12%. Tali dati sembrano dimostrare che probabilmente l'attività fisica agisce modificando prima l'architettura interna dell'osso e poi incrementando il BMC. Una proiezione nell'essere umano ci darebbe un incremento di resistenza al carico in rottura del 7-12% per ogni 1% di incremento di BMC [94].

È probabile, inoltre, che sia importante la presenza di pause durante l'applicazione degli stress meccanici. Rubin et al. hanno dimostrato che una stimolazione a bassa frequenza con pause di 10 secondi realizza un buon incremento dell'osso trasecolare [95]. Anche studi sull'uomo hanno dimostrato la grande efficacia dell'esercizio fisico sulla massa ossea e sul rischio di fratture da fragilità. In particolare in uno studio sperimentale, Slemenda ha evidenziato una correlazione positiva tra i livelli di attività fisica e la BMD nei diversi siti scheletrici dei soggetti in accrescimento [96]. Biewener ha dimostrato come ci sia una probabile maggiore azione dell'esercizio sulla parte compatta dell'osso [97]. Successivamente in un lavoro di Petterson si è visto che le attività sportive con carico in stazione eretta si associano a modificazioni della geometria dell'osso [98]. In caso di un'attività sportiva asimmetrica (come ad esempio il tennis) è stato visto che vi è un incremento maggiore del BMC a livello dell'arto impegnato rispetto al contro laterale [99].

Anche in età più avanzata l'efficacia di un buon esercizio fisico sul rischio di frattura da fragilità è documentata da numerosi studi. Feskanich ha raccolto i dati riguardanti 61.200 donne in post-menopausa (40-77 anni) ed ha rilevato che i soggetti che camminavano per più di 4h/sett presentavano il 41% in meno di rischio di fratturarsi l'anca [100].

In un recentissimo lavoro di Borer è stato postulato che l'esercizio fisico è più efficace quando è dinamico, di una certa intensità e frequenza ed è relativamente breve ma intermittente [101]. Inoltre, risulta necessario associare un adeguato apporto nutrizivo ed in particolare di Ca<sup>++</sup> e vit D.

Qin et al. hanno rilevato che i soggetti che praticavano regolarmente e per più di 3h/sett la ginnastica cinese (Tai Chi) presentavano una più alta BMD ed una migliore funzionalità neuromuscolare rispetto alla popolazione di controllo [102]. Il Tai Chi Chuan è una ginnastica orientale che consiste in una serie di movimenti aggraziati, fluidi, in sequenza continua, con spostamento del carico da piede a piede e abbassamento del centro di gravità. Come conseguenza realizza un miglior controllo neuromuscolare, riduce il rischio di caduta e migliora i sistemi protettivi per contrastare il danno dell'eventuale caduta. Si ritiene che tra i fattori della ridotta incidenza di fratture di femore da fragilità nella popolazione orientale, a fronte di una maggiore riduzione del BMD con gli anni, vi sia l'influenza protettiva di questa tipica ginnastica cinese [103].

In una revisione sistematica della letteratura sul ruolo dell'esercizio nell'osteoporosi postmenopausale è stato sottolineato che gli studi su questo argomento presentano numerosi limiti (campioni piccoli, variabilità dell'accuratezza della misura di densità ossea, eterogeneità dei criteri d'inclusione). Da questa metanalisi è stato, comunque, confermato che vi è un aumento della BMD sito-specifico che coinvolge il femore prossimale negli esercizi per l'anca (ad es. jogging), la colonna lombare negli esercizi di

rinforzo degli estensori del rachide, il polso negli esercizi che impegnano in maniera elettiva gli arti superiori [104].

La riduzione dell'attività fisica è un fattore fondamentale di rischio per cadute e fratture soprattutto del femore [105,106]. In uno studio effettuato su 9.704 donne è stato visto che l'alto livello di attività fisica era associato a un ridotto rischio di fratture del femore, ma non del polso [107].

In una recente metanalisi su 13 RCT riguardanti l'importanza dell'esercizio fisico e della fisioterapia nella prevenzione delle cadute negli anziani è stata dimostrata l'efficacia dei soli programmi individualizzati basati sul rinforzo muscolare progressivo, esercizi per l'equilibrio e training della deambulazione [108]. Non presentava efficacia nella prevenzione delle cadute, il solo esercizio in soggetti istituzionalizzati.

I migliori risultati sulla prevenzione delle cadute si avrebbero con un programma di strategie individualizzate comprendenti educazione, modificazione dell'ambiente, programmi individualizzati di esercizio, ausili, farmaci, ortesi e training di problem-solving [109].

L'esercizio fisico è importante anche per contrastare la sarcopenia tipica dell'epoca postmenopausale. La sarcopenia è ad eziologia multifattoriale: corredo genetico, riduzione dell'attività fisica secondaria all'invecchiamento, deficit ormonali e dei fattori di crescita, ridotto apporto energetico e ridotta sintesi di proteine muscolari, degenerazione del sistema nervoso, stress ossidativo ed alterazioni del sistema immunitario. Il fatto che la perdita di massa muscolare, così come l'osteopenia, sia più veloce dopo la menopausa suggerisce che vi sia una forte correlazione con le variazioni dello stato ormonale ovarico.

Secondo Sipilä et al. l'esercizio fisico avrebbe effetti simili alla terapia estrogenica o agirebbe in maniera sinergica ad essa nel mantenimento della massa muscolare delle donne in post-menopausa [110].

La pianificazione di un programma di esercizio fisico per la donna in postmenopausa deve tener conto dei diversi quadri fisiopatologici che è possibile incontrare.

### *Donne sane in post-menopausa e donne osteopeniche*

Gli obiettivi del trattamento riabilitativo in questa popolazione comprendono il mantenimento o l'aumento della BMD, il rinforzo muscolare ed il miglioramento dell'equilibrio e della postura.

Si è visto che l'esercizio fisico è ritenuto un valido strumento per limitare la rapida perdita di densità ossea delle donne in menopausa. In particolare, sembra che l'esercizio ad alto impatto (ad elevata energia cinetica) abbia un'azione migliore sulla BMD rispetto agli esercizi che realizzano uno stress meccanico di entità minore. Tuttavia, questo tipo di esercizio è da consigliare solo per coloro che svolgono regolarmente attività fisica e comunque va sempre alternato ad esercizi a basso-medio impatto (aerobica, jogging). Coloro che non sono abituati a svolgere alcuna attività fisica dovrebbero, invece, limitarsi ad esercizi a basso-medio impatto.

Per essere efficaci, tutti i programmi di esercizio devono essere progressivi in termini di impatto e d'intensità. Infatti, solo gli stress meccanici non usuali hanno un effetto osteogenico.

È importante, inoltre, che il protocollo di esercizi fisici sia individualizzato, in modo da porre l'attenzione su problematiche come disturbi articolari, difficoltà ad imparare o a ripetere l'esercizio o disturbi di incontinenza.

Tra le attività sportive che rispettano questi obiettivi sono da preferire la ginnastica aerobica, il body motion, lo jogging, il nuoto e le danze ritmiche (vedi Tabella 1).

**Tabella 1. Donne sane in postmenopausa e donne osteopeniche**

|  |   |
|--|---|
| Obiettivi:   | <ul style="list-style-type: none"><li>• mantenimento/aumento della BMD,</li><li>• rinforzo muscolare,</li><li>• postura,</li><li>• equilibrio.</li></ul>    |
| Esercizi consigliati (esercizi ad alto impatto alternati ad esercizi a basso-medio impatto): | <ul style="list-style-type: none"><li>• ginnastica aerobica,</li><li>• body motion,</li><li>• jogging,</li><li>• nuoto,</li><li>• danze ritmiche.</li></ul> |

### *Donne osteoporotiche senza fratture*

Gli obiettivi del trattamento riabilitativo in questa popolazione comprendono la riduzione della perdita della BMD, il rinforzo muscolare ed il miglioramento dell'equilibrio e della postura.

Il protocollo riabilitativo comprende sia esercizi aerobici che di tonificazione muscolare. Per rallentare la perdita di massa ossea, nel primo periodo postmenopausale, è più importante il carico del numero delle ripetizioni effettuate. Pertanto sono da consigliare, in questa fase, tutti i programmi di rinforzo muscolare che prevedano un incremento progressivo della resistenza (tecnica di De Lorme), con 3 set di esercizi, ognuno di 10 ripetizioni, contro resistenza crescente dal 1° al 3° set. Tra un set e l'altro vi è un breve intervallo di riposo. La frequenza dell'esercizio di rinforzo deve essere bisettimanale o trisettimanale.

È importante ricordare che il rinforzo muscolare è sito-specifico ed è quindi molto importante scegliere gli esercizi da eseguire in base alle ossa su cui si vuole agire (quelle più frequentemente colpite dalle complicanze dell'osteoporosi, ovvero anca, vertebre e polso). Un'attività fortemente consigliata, anche perché di facile esecuzione e gradita dalle pazienti, è il cammino veloce o la corsa leggera della durata di un'ora, tre volte a settimana. Anche altre attività di esercizio come l'aerobica leggera, la danza ritmica o il nuoto possono ottenere dei risultati soddisfacenti in questa tipologia di pazienti.

Attenzione particolare va posta agli esercizi che prevedono movimenti di flessione e rotazione del tronco con pesi ed il sollevamento di carichi perché potrebbero favorire la comparsa di schiacciamenti vertebrali. Sono

assolutamente indicati gli esercizi in estensione della colonna vertebrale (vedi Tabella 2).

In questi soggetti l'esercizio va, ovviamente, associato alle terapie farmacologiche.

**Tabella 2. Donne osteoporotiche senza fratture**

|   |   |
|---|---|
| Obiettivi:  | <ul style="list-style-type: none"><li>• riduzione perdita BMD,</li><li>• rinforzo muscolare,</li><li>• postura,</li><li>• equilibrio.</li></ul>   |
| Esercizi consigliati (eseguire esercizi per il rinforzo muscolare sito-specifico a seconda dei distretti muscolari che si vogliono rinforzare): | <ul style="list-style-type: none"><li>• ginnastica aerobica (esercizi in estensione della colonna),</li><li>• body motion,</li><li>• jogging (cammino veloce o corsa leggera 1 h/3 volte a settimana),</li><li>• nuoto,</li><li>• danze ritmiche.</li></ul> |

***Donne con osteoporosi, storia di fratture ed aumentato rischio di caduta***

Gli obiettivi del trattamento riabilitativo in questa popolazione comprendono la prevenzione di ulteriori fratture e di cadute attraverso il miglioramento dell'equilibrio, della coordinazione e della postura e l'aumento della forza e della flessibilità.

In caso di frattura vertebrale recente è necessario un periodo di parziale immobilizzazione in corsetto fin tanto che il dolore persiste in maniera rilevante (di solito non oltre 1 mese). Dopo il periodo di immobilizzazione si può procedere ad esercizi di ripristino della flessibilità, della corretta postura e della forza muscolare. Il principale problema da affrontare in questa popolazione è che la tolleranza all'esercizio fisico può essere molto bassa per cui qualsiasi esercizio deve essere iniziato a bassa intensità (es. da seduti).

In particolare, per il rinforzo muscolare è bene iniziare con bracci di leva corti ed esercizi contro gravità e senza resistenza.

Sono consigliati gli esercizi in acqua calda perché, in questo ambiente, il movimento è agevolato e meno doloroso.

Anche per queste pazienti gli esercizi devono essere progressivi in termini di intensità e impatto.

Per quanto riguarda la prevenzione delle cadute è, innanzitutto, importante individuare, in modo da eliminarli o per lo meno ridurli, i fattori di rischio, intrinseci ed estrinseci, di cadute.

Tra le varie forme di esercizio fisico, il Tai Chi è risultato molto efficace nella prevenzione del rischio di caduta. Questa pratica sportiva comprende, infatti, programmi che migliorano l'equilibrio, la forza muscolare e la coordinazione motoria e dovrebbe essere raccomandata per tutte le donne con problemi di equilibrio e che non possono affrontare esercizi a maggiore impatto.

Tra gli esiti di frattura vertebrale da fragilità vi può essere una rachialgia cronica. La patogenesi di questo sintomo risiede, presumibilmente, nelle alterazioni biomeccaniche del rachide secondarie alla frattura, in particolare se cuneiforme. Un'ipercifosi dorsale è spesso presente nell'osteoporosi ed è secondaria a cedimenti vertebrali multipli. Gli esercizi di rieducazione posturale sono molto importanti, perché possono ridurre il dolore ed eventuali disturbi respiratori. Devono essere incoraggiati anche esercizi per incrementare l'espansione toracica.

Gli esercizi di rinforzo dei muscoli estensori del tronco sono molto importanti per prevenire il peggioramento delle deformità e la ulteriore diminuzione di massa ossea. Devono essere eseguiti in posizione prona, con un cuscino sotto l'addome sollevando il tronco dal piano del letto e successivamente utilizzando anche un piccolo peso sulle spalle. La tonificazione degli addominali va eseguita sempre con delordosizzazione lombare ottenuta mediante flessione di anche e ginocchia in posizione supina. Verranno eseguiti, in questa posizione, caute contrazioni dei muscoli addominali laterali (obliquo interno ed esterno e trasverso dell'addome) mediante tentativi di avvicinamento di una spalla al ginocchio controlaterale. Sono da proscrivere, invece, esercizi di rinforzo per il retto dell'addome. Tra le attività ginniche più gradite da questo gruppo di pazienti rimane lo jogging da eseguire per un'ora al giorno, almeno 3 volte alla settimana (vedi Tabella 3).

**Tabella 3. Donne con osteoporosi, storia di fratture ed aumentato rischio di caduta**

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Obiettivi:            | <ul style="list-style-type: none"><li>• prevenzione cadute</li><li>• equilibrio,</li><li>• coordinazione,</li><li>• postura,</li><li>• forza,</li><li>• flessibilità.</li></ul> |
| Esercizi consigliati: | <ul style="list-style-type: none"><li>• Tai Chi Chuan,</li><li>• jogging.</li></ul>   |

## Conclusione

L'esercizio fisico è una delle componenti di maggiore impatto nell'approccio non farmacologico all'osteoporosi e alle conseguenti fratture da fragilità. Esso è indicato in tutte le fasi del processo patologico ed in tutte le epoche della vita dell'individuo. I principi ispiratori ed i meccanismi di azione dell'esercizio fisico rimangono gli stessi ma vi è la possibilità di una notevole diversificazione della tipologia di attività fisica in base al tipo di paziente e al grado di severità della malattia.

È bene ricordare che il programma di esercizio fisico deve essere sempre personalizzato e deve essere inserito in una più generale pianificazione della presa in carico della paziente osteoporotica.



## Bibliografia

1. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis: Technical report series 843. Geneva: WHO,1994
2. Ström O, Borgström F, Kanis JA, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation Arch Osteoporos, 2011.
3. Maggi S, Noale M, Giannini S, et al. Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESOP study. Osteoporos Int. 2006 Feb;17(2):237-44.
4. Piscitelli P, Gimigliano F, Gatto S, et al. Hip fractures in Italy: 2000–2005 extension study. Osteoporos Int (2010) 21:1323–1330.
5. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, et al. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 1996, 11:1010–1017.
6. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. Am J Epidemiol 1993, 137:1001.
7. Leibson CL, Tosteson AN, Gabriel SE, et al. Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. J Am Geriatr Soc 2002, 50:1644.
8. Johnell O, Kanis JA, Jonsson B et al. The burden of hospitalised fractures in Sweden. Osteoporos Int 2005, 16: 222–8
9. Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, et al. Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: a prospective study. J Gerontol 1990, 45:M101.
10. Riggs BL and Melton LJ 3rd. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. Bone 1995, 17:505S.
11. Kannus P, Parkkari J, Niemi S, et al. Epidemiology of osteoporotic ankle fractures in elderly persons in Finland. Ann Intern Med 1996, 125:975.
12. Ström O, et al. The Burden of Fractures in France, Germany, Italy, Spain, Sweden, and the UK. Osteoporosis International ECCEO 2011.
13. Delmas PD. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. J Clin Densitom 2008;11:325-3
14. Michaelsson K, Weiderpass E, Farahmand BY, et al. Differences in risk factor patterns between cervical and trochanteric hip fractures. Swedish Hip Fracture Study Group. Osteoporos Int 1999;10(6):487-94.
15. Melton LJ 3rd (2003) Adverse outcomes of osteoporotic fractures in the general population. J Bone Miner Res 18: 1139–41.
16. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res. 2000 Apr;15(4):721-39.
17. Delmas PD, Vrijens B, Roux C, et al. A Reinforcement Message Based on Bone Turnover Marker Response Influences Long-Term Persistence with Risedronate in Osteoporosis: The IMPACT Study. ASBMR 2003 [Poster M330]

18. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89(8):3651–3655.
19. Khaw KT, Reeve J, Luben R, et al. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet* 2004;363:197-202.
20. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48
21. Kanis JA, Glüer CC, for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis Int* 2000;11:192-202.
22. Odén A, Dawson A, Dere W, et al. Lifetime risk of hip fracture is underestimated. *Osteoporosis Int* 1999;8:599-603.
23. Bjarnason NH, Hassager C, Christiansen C. Postmenopausal bone remodelling and hormone replacement. *Climacteric* 1998, 1:72-79.
24. Torgerson DJ, Bell-Syer SE Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001, 285:2891-2897.
25. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003, 290:1729-1738.
26. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007, 335:239-250.
27. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002, 288:58-66.
28. U.S. Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005, 142:855-860.
29. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:3609-3617.
30. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997, 337:1641-1647.
31. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators *JAMA* 1999, 282:637-645.

32. Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, et al. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial. *J Bone Miner Res* 2008, 23:112-120.
33. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006, 355:125-137.
34. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96:1751-1761.
35. Grady D, Cauley JA, Geiger MJ, et al. Reduced incidence of invasive breast cancer with raloxifene among women at increased coronary risk. *J Natl Cancer Inst* 2008, 100:854-861.
36. Collins P, Mosca L, Geiger MJ, et al. Effects of the selective estrogen receptor modulator raloxifene on coronary outcomes in the Raloxifene Use for The Heart trial: results of subgroup analyses by age and other factors. *Circulation* 2009, 119:922-930.
37. Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R. Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008, 99:338-342.
38. Barrett-Connor E, Cox DA, Song J, et al. Raloxifene and risk for stroke based on the framingham stroke risk score. *Am J Med* 2009, 122:754-761.
39. Mosca L, Grady D, Barrett-Connor E, et al. Effect of raloxifene on stroke and venous thromboembolism according to subgroups in postmenopausal women at increased risk of coronary heart disease. *Stroke* 2009, 40:147-155.
40. Miller PD, Chines AA, Christiansen C, et al. Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2008, 23:525-535.
41. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008, 23:1923-1934.
42. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996, 348:1535-1541.
43. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, 85:4118-4124.
44. Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, et al. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005, 16:468-474.
45. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000, 343:604-610.
46. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007, 146:416-424.

47. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998, 339:292-299.
48. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999, 282:1344-1352.
49. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000, 11:83-91.
50. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001, 344:333-340.
51. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, et al. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res* 2009, 24:719-725.
52. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999, 42:2309-2318.
53. Reid DM, Doughty J, Eastell R, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev.* 2008;34 Suppl 1:S3-18.
54. Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 20;28(6):967-75.
55. Taxel P, Dowsett R, Richter L, et al. Risedronate prevents early bone loss and increased bone turnover in the first 6 months of luteinizing hormone-releasing hormone-agonist therapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2010 Nov;106(10):1473-6.
56. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004, 15:792-798.
57. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004, 19:1241-1249.
58. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin* 2008, 24:237-245.
59. Cranney A, Wells GA, Yetisir E, et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int* 2009, 20:291-297.
60. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007, 356:1809-1822.

61. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007, 357:1799-1809.
62. Eriksen EF, Lyles KW, Colón-Emeric CS, et al. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res* 2009, 24:1308-1313.
63. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009, 373:1253-1263.
64. Satoh T, Kimura M, Matsumoto K, et al. Single infusion of zoledronic acid to prevent androgen deprivation therapy-induced bone loss in men with hormone-naïve prostate carcinoma. *Cancer* 2009, 115:3468-3474.
65. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008, 23:826-836.
66. Magopoulos C, Karakinaris G, Telioudis Z, et al. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol* 2007, 28:158-163.
67. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 2009, 122(2 Suppl):S33-45.
68. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008, 42:841-847.
69. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, et al. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int* 2007, 18:1363-1370.
70. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009, 24:1095-1102.
71. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, et al. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res* 2009, 24:1736-1740.
72. Goh SK, Yang KY, Koh JS, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007, 89:349-353.
73. Kwek EB, Goh SK, Koh JS, et al. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury* 2008, 39:224-231.
74. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008, 358:1304-1306.
75. Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009, 20:1353-1562.

76. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006, 354:821-831.
77. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009, 361:756-765.
78. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009, 361:745-755.
79. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001, 344:1434-1441.
80. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007, 146:326-339.
81. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004, 350:459-468.
82. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis: a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 87:2060-2066.
83. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008, 58:1687-1695.
84. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:2816-2822.
85. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005, 293:2257-2264.
86. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, et al. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis - a clinical update. *J Intern Med* 2006, 259:539-552.
87. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006, 354:669-683.
88. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009 Oct 1;339:b3692.
89. Wolff JL. Das gesetz der transformation der knochen. A Hirschwald. Berlin, 1892.
90. Rubin CT, Lanyon LE. Regulation of bone mass by mechanical strain magnitude. *Calcif Tissue Int*. 1985 Jul;37(4):411-7.

91. Pead MJ, Skerry TM, Lanyon LE. Direct transformation from quiescence to bone formation in the adult periosteum following a single brief period of bone loading. *J Bone Miner Res.*; 3 (6): 647-56,1988.
92. Boppart MD, Kimmel DB, Yee JA, et al. Time course of osteoblast appearance after in vivo mechanical loading. *Bone*; 23 (5): 409-15, 1998.
93. Raab-Cullen DM, Thiede MA, Petersen DN, et al. Mechanical loading stimulates rapid changes in periosteal gene expression. *Calcif Tissue Int*; 55 (6): 473-8, 1994.
94. Robling AG, Hinant FM, Burr DB, et al.. Shorter, more frequent mechanical loading sessions enhance bone mass. *Med Sci Sports Exerc*;34 (2): 196-202, 2002.
95. Rubin C, Turner AS, Bain S, et al. Anabolism. Low mechanical signals strengthen long bones. *Nature*, 9; 412 (6847): 603-4, 2001.
96. Slemenda CW, Miller JZ, Hui SL, et al. Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. *J Bone Miner Res*; 6 (11): 1227-33, 1991.
97. Biewener AA, Bertram JE. Skeletal strain patterns in relation to exercise training during growth. *J Exp Biol*;185:51-69, 1993.
98. Petterson U, Nordstrom P, Lorentzon R. A comparison of bone mineral density and muscle strength in young male adults with different exercise level. *Calcif Tissue Int*; 64 (6): 490-8, 1999.
99. Kontulainen S, Sieyanen H, Kannus P, et al. 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*; 17 (12): 2281-9, 2002.
100. Feskanich D, Willtt W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA*; 13; 288 (18): 2300-6, 2002.
101. Borer KT. Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women: interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. *Sports Med*; 35 (9): 779-830, 2005.
102. Qin L, Choy W, Leung K, et al. Beneficial effects of regular Tai Chi exercise on musculoskeletal system. *J Bone Miner Metab*; 23 (2): 186-90, 2005.
103. Wong AM, Lin YC, Chou SW, Tang FT, Wong PY. Coordination exercise and postural stability in elderly people: Effect of Tai Chi Chuan. *Arch Phys Med Rehabil*; 82 (5): 608-12, 2001.
104. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*; (3): CD000333, 2002
105. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med*, 332: 767-773, 1995.
106. Dargent-Molina P, Favier F, Grangjean H, et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet*,; 348: 145-149, 1996

107. Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, et al. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. *Ann Intern Med*; 129: 81-88, 1998
108. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, et al. Intervention for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev*, 3: CD000340, 2001.
109. Jensen J, Lundin-Olsson L, Nyberg L, et al. Fall and injury prevention in older people living in residential care facilities: A cluster randomised trial. *Ann Intern Med*; 136: 733-741, 2002.
110. Sipilä, S., Taaffe, D. R., Cheng, S., Puolakka, J., Toivanen, J. and Suominen, H. Effects of hormone replacement therapy and high-impact physical exercise on skeletal muscle in post-menopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Clin. Sci.* 101, 147–157, 2001.