



RAPPORTI ISTISAN 15|39

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Attività fisica nella prevenzione dell'osteoporosi

A.V. Stazi



AMBIENTE
E SALUTE

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Attività fisica
nella prevenzione dell'osteoporosi**

Anna Velia Stazi

Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Rapporti ISTISAN
15/39

Istituto Superiore di Sanità
Attività fisica nella prevenzione dell'osteoporosi.
Anna Velia Stazi
2015, 31 p. Rapporti ISTISAN 15/39

L'osteoporosi è una malattia cronico-degenerativa caratterizzata da bassa densità di massa ossea (*Bone Mass Density*, BMD) associata a fratture scheletriche secondarie. La diminuzione della BMD è la conseguenza di uno sbilanciamento del processo di osteogenesi con la prevalenza del riassorbimento osseo rispetto alla formazione ossea. L'osteoporosi colpisce prevalentemente le donne in post-menopausa ma anche gli uomini più anziani ed è spesso associata con l'ipotiroidismo. L'osteoporosi è una malattia multifattoriale associata a fattori di rischio endogeni (corredo genetico, ormoni, sesso, razza) ed esogeni come gli stili di vita. Tra questi ultimi, l'attività fisica gioca un ruolo cruciale, sia nell'incrementare la BMD fino al raggiungimento del picco ottimale di massa ossea (*Bone Mass Peak*, BMP) sia nel contrastare la riduzione della BMD che fisiologicamente si verifica nel corso degli anni. Questo rapporto presenta una rassegna delle evidenze e delle conoscenze scientifiche sul ruolo dell'attività fisica nella prevenzione e cura dell'osteoporosi.

Parole chiave: Malattie cronico-degenerative; Osteoporosi; Fratture; Fattori di rischio; Stile di vita; Esercizio fisico

Istituto Superiore di Sanità
Physical activity in the prevention of osteoporosis.
Anna Velia Stazi
2015, 31 p. Rapporti ISTISAN 15/39 (in Italian)

Osteoporosis is a metabolic chronic-degenerative disease characterized by low BMD (Bone Mass Density) associated with secondary skeletal fractures, most often involving the spine, the hip, and the femur. BMD decrease is the consequence of unbalanced osteogenesis, with higher bone resorption than bone formation. Osteoporosis affects predominantly postmenopausal women, but also older men and it is often associated with hypogonadism. Osteoporosis is considered a multifactorial disease due to the presence of both endogenous (genetic constitution, cytokines, sex, race) and exogenous life-style factors. Among latter, physical activity plays a crucial role both in increasing BMD up to the BMP (Bone Mass Peak) and in contrasting the physiological reduction of BMD during the years. Aim of this report is to present a review of the evidence and scientific knowledge on the role of physical activity in the prevention and treatment.

Key words: Chronic-degenerative disease; Osteoporosis; Fractures; Risk factors; Lifestyle; Exercises

Per informazioni su questo documento scrivere a: annavelia.stazi@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Stazi AV. *Attività fisica nella prevenzione dell'osteoporosi*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/39).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*
Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



INDICE

Introduzione	1
Fisiopatologia dell'osteoporosi	3
Osteoporosi e prodotti finali della glicazione avanzata	4
Fattori di rischio di osteoporosi	7
Fattori di rischio endogeni.....	7
Fattori di rischio esogeni.....	8
Carenza di calcio e di vitamina D.....	8
Stili di vita.....	11
Attività fisica e osteoporosi	12
Meccanismi d'azione dell'attività fisica nell'osteoporosi	14
Esercizio fisico e attività delle cellule ossee.....	14
Forza di gravità e osteoporosi.....	15
Esercizio fisico e ormoni sessuali.....	16
Ulteriori effetti dell'attività fisica sul tessuto osseo	19
Esercizio fisico e metabolismo energetico.....	19
Conoscenza del VO ₂ max per stabilire l'attività fisica.....	20
Esercizi fisici per la prevenzione dell'osteoporosi	21
Conclusioni	23
Bibliografia	25
Appendice	
Processo di meccano-trasduzione del tessuto osseo.....	29

INTRODUZIONE

Con il termine osteoporosi si intende una alterazione degenerativa delle ossa, caratterizzata da una ridotta massa ossea e resistenza dovuta al deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo costituente lo scheletro, la struttura portante del nostro organismo.

Il tessuto osseo è un tipo particolare di tessuto connettivo vivo e mineralizzato che, nonostante queste caratteristiche, mostra una notevole durezza e resistenza meccanica. Tuttavia, anche se tale tessuto presenta questi requisiti, con l'osteoporosi, è soggetto ad un maggiore rischio di fratture patologiche soprattutto dell'anca, della colonna vertebrale, del femore e del polso sia se si tratta di osteoporosi primaria (non si può identificare una causa) che di osteoporosi secondaria (si può identificare una causa) (1).

Il sistema scheletrico svolge, oltre a quella di sostegno, importanti funzioni:

- protezione di parti molli e delicate, come nella scatola cranica e nella gabbia toracica;
- equilibrio insieme a muscoli e articolazioni con il controllo dei nervi;
- movimento essendo strettamente connesso ai muscoli;
- emopoiesi, ovvero di produrre globuli rossi, bianchi e piastrine tramite il midollo osseo;
- plasticità, in quanto dà forma al corpo;
- deposito di sali minerali (2).

Per quanto riguarda quest'ultima funzione, il tessuto osseo viene considerato un serbatoio di calcio, il catione più abbondante del corpo umano, in quanto circa il 99% è presente in tale tessuto determinandone sia la rigidità e la resistenza che lo svolgimento delle funzioni sopraindicate nei diversi processi fisiologici e biochimici di ciascun individuo (3).

Le molteplici attività del calcio delle ossa fanno comprendere maggiormente quanto sia importante mantenere il tessuto osseo integro e in buono stato di salute; la diminuzione del calcio conduce a un aumento di rischio del depauperamento del minerale dalle ossa contribuendo allo sviluppo di patologie ossee.

È da evidenziare che l'osteoporosi, pur essendo considerata una patologia ossea, può essere anche valutata, se non adeguatamente prevenuta e/o trattata, come un processo para-fisiologico la cui presenza predispone a varie condizioni patologiche che conducono principalmente a:

- diminuzione della qualità e della speranza di vita;
- maggior rischio di fratture patologiche (es. alla colonna vertebrale).

L'aumento di rischio di fratture patologiche può sviluppare complicanze come ad esempio immobilismo e/o altre menomazioni. L'immobilismo può condurre, a sua volta, ad una serie di effetti negativi sul corpo e sul suo funzionamento che comprendono conseguenze, sull'apparato cardiocircolatorio, respiratorio, gastroenterico, urinario, tegumentario e sul sistema nervoso e psichico (4).

Come un circolo vizioso, la immobilità dovuta a tali malattie può portare a danni del tessuto osseo e, soprattutto tra le persone anziane, questo deve essere considerato attentamente in quanto può determinare uno stato sempre più ingravescente di disabilità fino alla morte (5).

Tuttavia, anche in presenza delle condizioni patologiche sopra elencate, il *British Medical Journal* nel 2002 ha deciso ad includere l'osteoporosi nell'elenco delle "non-malattie" (6).

La crescente diffusione della malattia osteoporotica è stata evidenziata da studi epidemiologici, questo perché le condizioni patologiche ossee, con l'aumento significativo della vita media della popolazione, sono diventate più evidenti a causa della progressione della sua gravità che cresce con l'invecchiamento dell'individuo.

Gli studi epidemiologici indicano che l'osteoporosi costituisce un importante problema sociale, economico e sanitario.

Nei Paesi del mondo occidentale l'osteoporosi coinvolge milioni di persone soprattutto nei soggetti anziani e le fratture, a essa associate, hanno un enorme impatto in termini di morbilità e mortalità.

I dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) evidenziano che oltre 75 milioni di persone in Europa, Giappone e USA sono affette da osteoporosi che, nella sola Europa e USA, causa più di 2,3 milioni di fratture ogni anno. Riferendosi alle sole fratture di femore, si stima che nel 1990 se ne siano verificate tra 1,3 e 1,7 milioni e nel 2025 si possa arrivare a 3 milioni (7).

In Italia, lo studio ESOPPO (*Epidemiological Study On the Prevalence of Osteoporosis*), la prima indagine epidemiologica sulla diffusione dell'osteoporosi condotta in medicina generale, ha visto coinvolti 83 centri sparsi su tutto il territorio nazionale. Lo studio ha rivelato che il 23% delle donne di oltre i 40 anni e il 14% degli uomini di oltre i 60 anni sono affetti da osteoporosi avvalorando l'ipotesi che le donne sono circa 4 volte più a rischio degli uomini. Generalmente una donna su 2 e un uomo su 8 di età superiore ai 50 anni, avrà una frattura dell'anca e, anche se non si manifesta tale frattura, nel corso della vita dell'individuo può accadere, come il primo sintomo, o una frattura vertebrale e/o la riduzione della colonna (8).

I dati epidemiologici dimostrano ulteriormente che l'osteoporosi è una patologia diffusa, anche se non ci si accorge di averla fino a quando non compaiono i primi sintomi, indicando spesso che la malattia è già in fase avanzata; per tale motivo l'osteoporosi viene definita "malattia silente" se non si fa una corretta prevenzione.

FISIOPATOLOGIA DELL'OSTEOPOROSI

Per comprendere la complessità nell'instaurarsi dell'osteoporosi, è utile descrivere brevemente la sua fisiopatologia.

Il tessuto osseo è costituito da cellule disperse in una matrice extracellulare, formata da una componente fibrosa abbondante composta principalmente da fibre di collagene di tipo I e da una componente amorfa molto ridotta di natura essenzialmente glicoproteica che ha la peculiarità di essere formata anche da minerali (es. idrossiapatite di calcio); il 99% del calcio contenuto nel nostro corpo si trova depositato nelle ossa. Con il progredire dell'età si determina una alterazione della microstruttura ossea causata da cambiamenti quantitativi e qualitativi dei suoi componenti proteici e minerali.

Tuttavia, è bene sottolineare che la perdita di massa ossea è una condizione fisiologica e inevitabile con l'invecchiamento, perdita che viene descritta con il termine di osteopenia. L'osservazione dell'andamento dell'osteopenia può servire da campanello d'allarme per l'accadimento delle condizioni patologiche che conducono non solo all'osteoporosi, ma anche all'altra malattia metabolica delle ossa, ovvero l'osteomalacia.

Le differenze essenziali tra le due malattie possono essere riassunte nel seguente modo:

- l'*osteomalacia* è il risultato di un difetto nel processo di costruzione delle ossa che le rende morbide in quanto presenta una alterazione di tipo qualitativo, principalmente per difetto della mineralizzazione della matrice proteica;
- l'*osteoporosi* si sviluppa a causa di un indebolimento delle ossa precedentemente costruite che le rende fragili in quanto presenta una alterazione essenzialmente di tipo quantitativo per riduzione della matrice minerale ossea che è normalmente formata (9).

Questa distinzione evidenzia che l'osso è un tessuto complesso in continua evoluzione che implica l'esistenza di processi di edificazione di nuove cellule ossee (calcificazione) più lento nelle zone dell'osso che vanno irrobustite e processi di demolizione (assorbimento) più rapido nelle zone che possono essere alleggerite. La continua attività, ovvero il "turnover osseo", si svolge parallelamente sullo stesso osso ma in zone diverse rendendo le ossa più idonee alle esigenze funzionali delle varie età (10).

La presenza del turnover osseo permette all'osso, passando attraverso fasi di trasformazione e rimodellamento, di modificarsi continuamente e continuamente di ripararsi; la densità di massa ossea (*Bone Mass Density*, BMD) costituisce la densità di massa ossea corrispondente al contenuto di minerali che risulta caratteristico per ciascuna fase, fasi che possono essere così riassunte:

- incremento della massa ossea conseguente alla crescita staturale;
- raggiungimento del picco di massa ossea (*Bone Mass Peak*, BMP): il BMP rappresenta la quantità di tessuto minerale osseo presente alla fine dell'accrescimento ed è caratteristico per ciascun individuo (16-18 anni per le femmine e 20-22 per i maschi);
- consolidamento fino all'età di 20-25 anni quando viene raggiunto l'assetto definitivo in termini di lunghezza delle ossa e robustezza;
- decremento della massa ossea: inizia tra i 35-45 anni nelle donne e tra i 40-50 anni nell'uomo e prosegue per tutta la vita.

Quanto maggiore è la massa ossea raggiunta al BMP, tanto più gli adulti risulteranno protetti nei confronti del decremento della massa ossea. Il valore del BMP, infatti, può condizionare l'evoluzione delle patologie ossee negli anni della vecchiaia soprattutto quando l'azione protettiva dagli ormoni sessuali, testosterone per gli uomini ed estrogeni per le donne, diminuisce (11).

Il progredire dell'età aumenta il rischio di osteoporosi in quanto il turnover osseo subisce modifiche per alterazioni dell'equilibrio tra le cellule che costruiscono l'osso nuovo (gli osteoblasti) e quelle che riassorbono quello vecchio (gli osteoclasti). Gli osteociti, le cellule precursori delle cellule ossee e più numerose del tessuto osseo, dopo aver secreto la matrice ossea, rimanendo quiescenti, contribuiscono alla regolazione dell'attività degli osteoblasti e osteoclasti che insieme controllano il tessuto osseo.

Con l'invecchiamento si ha maggiore fragilità del tessuto osseo che corrisponde ai cambiamenti della densità degli osteociti con conseguente alterazione dell'attività di osteoblasti, osteoclasti e osteociti; come mostrato poi, gli osteociti giocano un ruolo importante nella perdita della massa ossea associata con l'osteoporosi (12).

Inoltre, recenti ricerche hanno evidenziato che la patogenesi e lo sviluppo dell'osteoporosi implicano la presenza di una incontrollata e continua esposizione a stress ossidativo. Dei molti mediatori critici pro-infiammatori di stress ossidativo i più studiati sono le specie reattive dell'ossigeno (*Reactive Oxygen Species*, ROS) e i prodotti finali della glicazione avanzata (*Advanced Glycation End-products*, AGE) (13).

Per il loro crescente interesse nella patogenesi dell'osteoporosi, gli AGE verranno trattati qui di seguito.

Osteoporosi e prodotti finali della glicazione avanzata

Nel corso degli ultimi anni, alcuni studi hanno indicato che molte malattie legate all'invecchiamento come l'osteoporosi e la maggior parte delle cosiddette "malattie cronicodegenerative" – diabete, malattie cardio-vascolari (*Cardio-Vascular Diseases*, CVD), dislipidemie e sovrappeso-obesità – implicano la presenza di AGE dimostrandosi fattori determinanti come precursori di queste patologie.

Le malattie cronicodegenerative sono le malattie più diffuse invalidanti e mortali che colpiscono i Paesi ricchi. Esse sono in rapporto con lo stile di vita "occidentale" e sono il risultato di abitudini di vita sbagliate, tra le quali la dieta, l'abuso di sostanze voluttuarie (es. fumo, alcol, caffè, droghe) e la mancanza di attività fisica.

Considerando che tutti questi fattori di rischio sono modificabili, particolarmente l'esercizio fisico regolare può essere sia un mezzo per prevenire e gestire le malattie cronicodegenerative, sia un mezzo per amministrare positivamente i costi relativi alla loro prevenzione e gestione.

Inoltre, le malattie cronicodegenerative hanno anche in comune le caratteristiche di:

- risultare pauci-asintomatiche;
- presentare complicanze soprattutto tra la popolazione adulta (14).

Tuttavia, la crescente incidenza delle malattie cronicodegenerative richiede e spinge, verso lo sviluppo di nuove strategie preventive come il controllo della presenza di AGE che, insieme ad idonei stili di vita, può essere un valido aiuto per il raggiungimento di tali obiettivi.

Gli AGE derivano dalla glicazione (reazione chimica non enzimatica) che permette alle molecole di zucchero di reagire con proteine sia nel sangue che fuori e dentro le cellule, dando

luogo alla formazione di glicoproteine deformate e mal funzionanti; tale processo viene definito reazione di Maillard.

È importante dire che, inizialmente, il processo di glicazione determina la formazione di prodotti, detti basi di Schiff (es. immine secondarie) e prodotti di Amadori (es. HbA1c: *glycated-Hemoglobin*), che, solo nel tempo, subiscono lenti e complessi riarrangiamenti intramolecolari fino alla formazione di AGE. Gli AGE, possedendo una reattività superiore rispetto allo zucchero di provenienza, interagiscono con i recettori di membrana (*Receptor for Advanced Glycation End-products*, RAGE) presenti su differenti tipi di cellule.

Per questo motivo tale interazione è importante, non solo per la patogenesi dell'osteoporosi, ma anche nello sviluppo di altre malattie cronico-degenerative che possiedono i RAGE. L'interazione AGE-RAGE induce l'attivazione del fattore nucleare $K\beta$ (*Nuclear Factor-Kappa 1 β* , NF-K1 β) in cellule recanti RAGE (es. cellule che partecipano al turnover osseo); questa interazione si traduce in un aumento dell'espressione di citochine (IL-1 β : *Intereukin-1 β*), fattori di crescita (*Tumor Necrosis Factor- α* , TNF- α) e molecole di adesione (15), dando luogo al processo infiammatorio.

I prodotti di Maillard, oltre a derivare da prodotti glicosilati, si formano anche a partire da intermedi di derivazione lipidica, da cui poi si generano i prodotti finali della lipossidazione avanzata (*Advanced Lipoxidation End-products*, ALE); la dislipidemia è un fenomeno molto frequente, che costituisce un ulteriore importante fonte di alterazione proteica (16) e, pertanto, di osteoporosi.

In particolare, l'accumulo di AGE all'interno del tessuto osseo induce la formazione di legami incrociati covalenti con le proteine implicate nelle proprietà biomeccaniche del tessuto osseo come: BGP (*Bone-GLA-Protein* o osteocalcina dove GLA sta per *Bone γ -carboxyglutamate-protein*), BSP (*Bone Sialo-Proteins* o sialoproteine) e collagene. Il collagene, in particolare, è la proteina più abbondante nell'uomo e negli animali, costituendo circa il 30% delle proteine corporee totali, da qui l'importanza di questi eventi soprattutto nelle ossa dove il collagene è contenuto più del 60% del totale (17).

Questo comporta che la glicazione delle proteine ossee, disturbando l'equilibrio del processo di rimodellamento del tessuto osseo, favorisce la perdita dell'osso; tale squilibrio è un fattore di rischio basilare di osteoporosi.

Inoltre, la sintesi e l'accumulo di AGE sia circolanti che entro l'osso, potrebbero innescare un circolo vizioso, denominato *inflammaging*, la cui parola racchiude i processi di infiammazione e invecchiamento che possono instaurare e poi sostenere, lo sviluppo di osteoporosi (18).

È da evidenziare che gli AGE serici potrebbero essere utilizzati per monitorare la gravità e la progressione dell'osteoporosi; un aumento del livello serico di AGE può rappresentare un nuovo approccio terapeutico per l'osteoporosi primaria e secondaria (19).

Da quanto descritto si evidenzia che:

- la complessità dei meccanismi patogenetici che conducono all'osteoporosi implicano l'esistenza di molteplici fattori di rischio che, agendo sull'attività delle cellule ossee, influenzano i *pathway* anabolici e/o catabolici del segnale nell'osso (20);
- la presenza di AGE conferma come meccanismi legati all'invecchiamento, soprattutto post-genetici come la reazione di Maillard, contribuiscono fortemente, mediante numerosi processi dannosi, al declino età-dipendente di strutture e funzioni tissutali (21);
- l'esistenza di recettori di AGE su differenti tipi cellule spiega come l'interazione AGE-RAGE è importante, non solo per la patogenesi dell'osteoporosi, ma anche nello sviluppo di altre malattie cronico-degenerative (es. diabete mellito, sistema cardiovascolare, dislipidemie) (15) che si associano spesso alla stessa osteoporosi suggerendo,

ulteriormente, che l'esercizio fisico rappresenta un fattore che agisce positivamente nell'andamento di tali patologie;

- l'azione dell'attività fisica sulle altre malattie cronico-degenerative per la prevenzione dell'osteoporosi promuove, pertanto, non solo gli effetti positivi diretti sul metabolismo osseo ma, agendo anche su tali patologie (22), può aiutare a gestire indirettamente l'osteoporosi;
- la multifattorialità dell'osteoporosi, da renderla una patologia ad alto interesse clinico-patologico.

Identificare, perciò, i fattori di rischio osteoporotici o anche una parte di essi vuole dire sia migliorare la conoscenza della perdita dell'osso durante le fasi di declino che fornire una base per interventi preventivi e/o terapeutici sulla massa dell'osso.

FATTORI DI RISCHIO DI OSTEOPOROSI

I fattori di rischio osteoporotici sono:

- *Endogeni*
 - età,
 - corredo genetico e familiarità,
 - ormoni e citochine,
 - razza, sesso/etnicità;
- *Esogeni*
 - Patologie,
 - farmaci e metalli tossici,
 - alimentazione e carenze di nutrienti,
 - stili di vita.

Una particolare ma importante distinzione è che mentre i fattori di rischio esogeni possono essere corretti, i fattori di rischio endogeni non possono essere corretti (23).

Questi fattori di rischio, pur avendo meccanismi d'azione differenti, possono controllare la funzionalità delle cellule osteoblastiche, osteoclastiche e osteocitiche in modo indipendente od in sinergia tra loro. La mancanza del controllo delle cellule osseo e/o del sinergismo a favore della prevalenza dell'azione degli osteoclasti su quella degli osteoblasti, comporta la graduale demineralizzazione e la conseguente fragilità ossea (24).

Fattori di rischio endogeni

Per comprendere il concetto di azione indipendente e/o sinergica dei fattori di rischio osteoporotici, va detto che sono presenti una varietà di fattori di rischio endogeni che, pur non essendo modificabili, possono interagire con quelli esogeni modificabili come gli stili di vita, la scarsa assunzione di calcio e di altri micronutrienti.

Per meglio comprendere tale interazione, i fattori endogeni possono essere identificati come locali e sistemici:

- *Fattori locali*
come le citochine, i fattori di crescita, le prostaglandine e le leucotrieni che sono una famiglia di glicoproteine della cui importanza si evince dall'essere regolatori della moltiplicazione e della crescita di numerosi tessuti e cellule, sia durante la fase dello sviluppo che durante il corso della vita;
- *Fattori sistemici*
come gli ormoni calciotropi – paratormone (*ParaThyroid Hormone*, PTH), calcitonina, vitamina D –, gli ormoni sessuali e i glucocorticoidi che possiedono un'attività modulatrice sulla crescita e la differenziazione degli osteoblasti e degli osteoclasti (25).

Pertanto, l'associazione dei fattori locali e sistemici con i fattori esogeni spiega, ancor più, la patogenesi multifattoriale dell'osteoporosi.

Fattori di rischio esogeni

Nel loro complesso, i fattori di rischio esogeni possono essere così riassunti:

- *Presenza di patologie*
(es. malattie intestinali, ipertiroidismo, iperparatiroidismo);
- *Assunzione di farmaci*
(es. antibiotici, cortisonici, diuretici, antipsicotici, chemioterapici);
- *Ingestione casuale di metalli tossici*
(es. piombo, cadmio, alluminio e mercurio);
- *Elevato consumo di alimenti*
(es. cibi ricchi di proteine animali, prodotti caseari, grassi saturi, zucchero, sale – importante è l'assunzione di alimenti ricchi di antiossidanti);
- *Inibizione dell'assorbimento di fattori nutrizionali causati da altri nutrienti*
(es. l'inibizione dell'assunzione di calcio per la presenza di acido ossalico negli spinaci e nei pomodori e di acido fitico nei cereali e farine integrali);
- *Carenza di vitamine e minerali*
(es. vitamine C, B6, K, E, A, e magnesio, zinco, ferro, fosforo, fluoro, rame, boro) in quanto la loro presenza è necessaria per il normale metabolismo e turnover osseo;
- *Carenza di calcio e di vitamina D* (26);
- *Stili di vita*
(es. consumo di alcol e caffeina, fumo, inattività fisica) (27).

Carenza di calcio e di vitamina D

Per l'importanza della carenza del calcio e della vitamina D nello sviluppo dell'osteoporosi questi argomenti meritano una attenzione maggiore.

Il ruolo delle supplementazioni di tali micronutrienti nella dieta dei pazienti osteopenici è da tempo riconosciuto ed è il trattamento ottimale non farmacologico di grande importanza.

Per il calcio e la vitamina D, come per tutti i micronutrienti, ogni fase di sviluppo dell'individuo presenta particolari fabbisogni giornalieri stabilite secondo le indicazioni dei LARN (Livelli di Assunzioni Giornalieri Raccomandati) per la popolazione italiana (28).

Secondo i LARN le assunzioni raccomandate di calcio e di vitamina D sono:

- *Calcio*
nei lattanti è di 600 mg/die, nei bambini è di 800 mg/die; negli adulti maschi e femmine è di 1000 mg/die. Inoltre, nei periodi di gravidanza e allattamento è di 1200 mg/die; in premenopausa è di 1000 mg/die; in post-menopausa è di 1500 mg/die.
Di seguito sono elencati, in ordine decrescente, gli alimenti con il contenuto di calcio maggiore: formaggi (es. grana, parmigiano, emmenthal groviera, latteria, fontina, caciocavallo, provolone); latte (es. scremato, parzialmente scremato, intero, yogurt); erbe aromatiche e spezie (es. salvia, pepe nero, rosmarino, basilico, menta); legumi (es. soia, farina di soia, ceci, fagioli, fave, lenticchie, piselli); verdure (es. rucola, prezzemolo,

foglie di rapa, agretti, radicchio verde, biette, cicoria, rape, cardi, indivia, spinaci, asparagi, broccoletti, broccoletti di rapa, cavolfiori, porri, rape); frutta secca e oleosa (es. mandorle, fichi secchi, nocciole, noci fresche, pistacchi, uva secca); cereali e derivati (es. grano saraceno, pane al malto, farina e fiocchi di avena, pane di segale, panini al latte, germe di grano, preparazione a base di fiocchi di cereali, frutta secca, semi oleosi); pesce fresco (es. acciughe, polpi, calamari, gamberi, granchi, ostriche, cozze).

Per ciò che riguarda l'acqua, questo alimento merita un'attenzione a parte, in quanto le acque possono differire molto l'una dall'altra per quantità e per assimilabilità del calcio contenuto. L'acqua è l'alimento che si assume quotidianamente in quantità superiore ad ogni altro alimento e che può consentire di introdurre calcio senza calorie e grassi animali. Tuttavia, nella sua scelta va posta una particolare attenzione, come per esempio, tra le acque minerali sono preferibili quelle che presentano bassi contenuti di sodio (29).

Il calcio contenuto negli alimenti viene assorbito attivamente nel tratto prossimale dell'intestino tenue, sia sotto forma di sali inorganici che legato a composti organici. L'assorbimento di questi composti avviene con la presenza di un fattore ormonale liposolubile 1,25-diidrossivitamina D3. Il 1,25-diidrossivitamina D3 è il metabolita attivo derivato da 25-idrossivitamina D3 che, insieme alla mediazione di due proteine trasportatrici: la proteina legante il calcio (*Calcium Binding Protein*, CaBP) e ATPasi (*Adenosine Triphosphatase*), determinano, a livello della membrana dei microvilli, l'ingresso del calcio nell'enterocita, consentendo il suo fisiologico utilizzo con conseguente corretto funzionamento dei macchinismi cellulari (30).

– *Vitamina D*

nei lattanti è di 10-25 µg/die; negli adulti maschi e femmine è di 5-10 µg/die. Inoltre, nei periodi di gravidanza e l'allattamento e durante l'accrescimento è raccomandata una dose di 10 µg/die. La vitamina D è particolarmente utile nella fase di accrescimento sia per il riassorbimento del calcio che per la fissazione dei sali di calcio nelle ossa e nei denti.

È da evidenziare che la vitamina D viene espressa come colecalciferolo (1 µg di colecalciferolo = 40 IU vitamina D) e che l'assunzione media raccomandata considera sia gli apporti alimentari sia la sintesi endogena effettuata attraverso la cute.

Anche per ciò che riguarda la vitamina D, qui di seguito sono elencati gli alimenti ricchi di vitamina D in ordine decrescente: olio di fegato di merluzzo; pesci grassi (es. aringhe, sgombri, salmone, sardine, merluzzo); latte e lattici (es. latte intero, burro, formaggi, yogurt); tuorlo d'uovo; frutta secca (es. noci, mandorle); verdure (es. ceci, fagioli, lenticchie) (31).

Per comprendere l'espressione della vitamina D come colecalciferolo e la sua sintesi attraverso la cute si deve considerare che la vitamina D, in realtà, è un gruppo di pro-ormoni liposolubili costituito da 5 diverse vitamine che sono: la vitamina D1, D2, D3, D4 e D5. Le più importanti sono la vitamina D2 o ergocalciferolo di provenienza vegetale e la vitamina D3 o colecalciferolo sintetizzata negli organismi animali per il 90%. La vitamina D3 a livello tissutale subisce una reazione di idrossilazione con formazione di 25-idrossivitamina D3 attiva. L'uomo è in grado di sintetizzare la vitamina D3 a partire da un precursore, con funzione di provitamina: il deidrocolesterolo derivato dal colesterolo per riduzione. Questa provitamina si trova nella pelle, in modo da assorbire l'energia radiante solare ovvero i raggi UVB (290-315 nm), provocando l'isomerizzazione a vitamina D3; un'appropriata esposizione al sole riduce il fabbisogno di vitamina D. L'altro 10% della vitamina viene assorbita attraverso gli alimenti; generalmente quella attivata dai raggi UVB è sufficiente a coprire il fabbisogno della vitamina negli adulti (32).

La necessità della corretta presenza di calcio e vitamina D è dovuta essenzialmente a :

- *per il calcio*
perché legandosi ai minerali (es. fosforo) forma dei cristalli che si depositano sulla matrice proteica dell'osso, reazione che è alla base della formazione della struttura ossea.
- *per la vitamina D*
perché permette l'assorbimento e conseguentemente il mantenimento dell'omeostasi del calcio e del fosfato.

L'importanza del mantenimento dell'omeostasi di tali micronutrienti si evidenzia quando la quantità della vitamina D non copre il fabbisogno giornaliero, non ci sono miglioramenti sulla massa ossea, dimostrando che la carenza di vitamina D si associa ad osteoporosi anche se la dieta è ricca di calcio (33).

La carenza di calcio e di vitamina D sono da ricordare sempre, in quanto il tessuto osseo è costantemente sottoposto a processi di calcificazione e/o decalcificazione e particolarmente con l'avanzare dell'età, le loro supplementazioni sono indispensabili.

Tuttavia, è da ricordare sempre che, se le somministrazioni di calcio e di vitamina D non sono sufficienti, sono indispensabili le terapie farmacologiche come nei casi gravi di osteoporosi che conducono a fratture spinali. In tali casi, è importante usare trattamenti, per esempio con farmaci anti-riassorbimento (es. bisfosfonati, denosumab) o farmaci anabolici (es. teriparatide) essendo, con meccanismi differenti, importanti e potenti inibitori del turnover dell'osseo. Si deve sottolineare che le terapie farmacologiche devono essere sempre associate con somministrazioni di calcio e di vitamina D.

Per l'importanza della terapia con i farmaci sopraindicati, in breve possiamo evidenziare, qui di seguito, il loro meccanismo d'azione:

- *Bisfosfonati*
Sono i farmaci tra i più usati, agiscono come inibitori specifici del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti senza effetto diretto sulla formazione dell'osso (34). Il farmaco si localizza, in maniera preferenziale, nei siti di riassorbimento attivo senza alterare il reclutamento e l'adesione degli osteoclasti; il tessuto osseo formato durante il trattamento è qualitativamente normale. Inoltre, studi hanno evidenziato, ancora di più, che i pazienti che assumono bisfosfonati, per il trattamento dell'osteomalacia o dell'osteoporosi, senza un giusto apporto di calcio non si ritengono adeguatamente trattati soprattutto se si tratta di persone anziane (35). I dati ottenuti in letteratura indicano che gli inibitori del turnover osseo, oltre ad essere utilizzati largamente nell'osteoporosi adulta, mantengono per questa fascia di popolazione la loro efficacia e la loro sicurezza (36).
- *Denosumab*
È un anticorpo monoclonale prodotto da una linea cellulare di mammifero (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) mediante le tecnologie del DNA ricombinante. In pratica, un anticorpo monoclonale è un anticorpo di tipo proteico che si sviluppa per riconoscere e legarsi a una struttura specifica, cioè l'antigene, presente nell'organismo. La prerogativa del denosumab è di formare degli immunocomplessi con il RANK-L (*Receptor Activator of Nuclear Factor κ B - Ligand*); il RANK-L è la proteina che agisce come segnale primario nella promozione della rimozione ossea legandosi al recettore cellulare RANK. Il denosumab legandosi al RANK-L e bloccandolo, riduce la formazione e l'attività degli osteoclasti. Generalmente, nelle condizioni dove si ha perdita di massa ossea vi è uno squilibrio tra l'attivatore osteoclastico (RANK-L), e l'inibitore osteoclastico cioè

osteoprotegerina (*Osteoprotegerin*, OPG) e, precisamente, si ha un aumento di RANK-L rispetto a OPG. Pertanto, il denosumab legandosi al RANK-L e bloccandolo, riduce la formazione e l'attività degli osteoclasti. Ciò riduce la perdita di tessuto osseo e mantiene inalterata la robustezza ossea, abbassando la probabilità del rischio di fratture. Inoltre, studi clinici hanno dimostrato che il denosumab possiede un profilo di sicurezza simile ai bifosfonati e che può essere altrettanto o più efficace dei bifosfonati nel prevenire la perdita ossea causata dall'artrite reumatoide o metastasi ossee (37).

– *Teriparatide*

È importante evidenziare che, nel corso degli ultimi anni, si sono sviluppate nuove terapie per la cura dell'osteoporosi soprattutto per pazienti con alto rischio di fratture osteoporotiche, una di queste terapie comprende l'uso di tale molecola (38). Teriparatide è il frammento attivo con 1–34 amminoacidi avente sequenza identica alla parte terminale del PTH che possiede 84 amminoacidi. Analogamente all'ormone umano, agisce come anabolizzante stimolando l'osteogenesi mediante effetti diretti sugli osteoblasti, che aumentano sia l'assorbimento intestinale che il riassorbimento tubulare di calcio. La terapia con teriparatide ha mostrato di incrementare la formazione ossea e di ridurre significativamente le fratture vertebrali in pazienti gravi, ma con un modesto effetto sulle fratture non vertebrali (39).

Stili di vita

Oltre alle carenze di micronutrienti, tra i fattori di rischio esogeni, lo stile di vita degli individui sono un fattore importante nell'influenzare l'equilibrio osseo sia nella fase di formazione dello scheletro sia durante gli anni della vecchiaia. Da questo si comprende come gli stili di vita, se corretti preventivamente fin dall'età dello sviluppo, possono determinare un minore impatto sui fattori di rischio locali e sistemici portando ad un miglioramento della patogenesi dell'osteoporosi.

Gli stili di vita comprendono vari fattori di rischio che sono:

- l'inattività fisica;
- l'uso eccessivo di caffè;
- il fumo di sigarette;
- l'abuso di alcol.

Sulla base di quanto descritto e dai dati disponibili in letteratura, in questo lavoro verrà trattato lo stile di vita che sta ricevendo un'attenzione particolare ovvero l'inattività fisica, che può condurre all'aumento del rischio di fratture osteoporotiche in ambedue i sessi.

L'attività fisica, costituendo una sana e sicura prevenzione e cura non invasiva dell'osteoporosi, può essere praticata da tutti gli individui (es. anziani, donne in gravidanza) senza un particolare aggravio sulla spesa pubblica. Pertanto, il lavoro vorrebbe fornire un contributo informativo sul ruolo dell'attività fisica nella prevenzione dell'osteoporosi; la conoscenza di tale ruolo potrebbe dare maggiore enfasi alla conoscenza della complessa patogenesi dell'osteoporosi.

ATTIVITÀ FISICA E OSTEOPOROSI

L'importanza della associazione tra inattività fisica e osteoporosi è stata evidenziata da varie ricerche che hanno indicato che, le fratture osteoporotiche, principalmente quelle dell'anca, sono le fratture maggiormente riscontrabili in persone con uno stile di vita più sedentario rispetto alle persone che conducono una vita più attiva. Ad esempio, le donne che siedono per più di 9 ore al giorno hanno il 50% in più di probabilità ad avere una frattura dell'anca rispetto a quelle che siedono meno di sei ore al giorno (40).

In particolare, le ricerche hanno mostrato che gli adulti con vita sedentaria hanno una perdita del 3-8% di massa muscolare ogni decennio, accompagnata da riduzione di velocità metabolica e di accumulo di grasso, mentre chi fa esercizio fisico favorisce lo sviluppo delle ossa aumentando la BMD dell'1-3%. Inoltre, l'attività fisica nelle donne in post-menopausa aumenta la BMD, negli anziani riduce la perdita della BMD e durante la crescita e adolescenza promuove aumenti di BMD in quelle regioni dello scheletro dove si esercita il peso e il carico come la colonna vertebrale e il collo del femore (41).

Questo evidenzia che l'attività fisica ha un ruolo cruciale sull'osso, sia nell'incrementare la BMD fino al raggiungimento di un buon BMP, sia nel ridurre la percentuale della BMD che fisiologicamente diminuisce nel corso degli anni anche se, in presenza di osteoporosi, si potrebbe pensare erroneamente che l'esercizio stesso possa portare alle fratture.

Inoltre, si deve ricordare che la crescita di BMD, caratteristica di ciascun individuo, è un processo naturale che raggiunge l'acme intorno ai 16-18 anni per le femmine e 20-22 anni per i maschi; pertanto, per chi vuole migliorare la sua massa ossea deve concentrarsi maggiormente su infanzia e adolescenza (11).

Per avvalorare l'importanza dell'esercizio fisico nel raggiungimento di BMP per ottimizzare i livelli di BMD al fine di ridurre il rischio di sviluppare l'osteoporosi in età avanzata, l'*American Society for Bone and Mineral Research* ha pubblicato un importante studio svedese (42) eseguito su larga scala in giovani adulti (1068 uomini con una età media di 24 anni), indicando che l'aumento dell'attività fisica, per un periodo di oltre 5 anni, è associato a:

- un aumento generale del contenuto minerale osseo (*Bone Mineral Content*, BMC) basato principalmente sul contenuto di calcio e di fosforo, essenziali minerali nelle fasi di crescita e/o rafforzamento;
- un incremento di BMD areale (aBMD) dell'anca e della colonna lombare dovuto all'aumento volumetrico (vBMD) dell'osso corticale e trabecolare ($p < 0,001$);
- un vantaggioso sviluppo nella grandezza dell'area corticale e nella densità dell'osso trabecolare della tibia ($p < 0,001$).

La colonna lombare, l'anca e la tibia sono le principali parti dello scheletro che lo studio ha preso come riferimento di sviluppo e consolidamento delle ossa; in particolare, la BMC e la aBMD venivano misurate mediante l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*, DEXA), mentre la vBMD e la grandezza dell'osso erano misurate mediante la tomografia computerizzata quantitativa periferica (*peripheral Quantitative Computed Tomography*, pQCT) (42).

In breve la DEXA è una tecnica specifica di cui si avvale la Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC) per misurare la BMC e la BMD cioè per misurare la quantità e la densità di sali minerali (sali di calcio) contenuti nello scheletro. La MOC-DEXA, la più utilizzata, si basa sul principio dell'attenuazione differenziata di un fascio di raggi X a due livelli energetici nell'attraversare i tessuti del corpo umano; questa attenuazione è registrabile ed

è correlata alla composizione corporea del soggetto esaminato. L'apparecchio utilizza un piccolissimo fascio di raggi X a dosi molto basse con assenza di dispersione nell'ambiente.

La pQCT è una Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) quantitativa delle ossa periferiche con cui si studiano particolarmente le ossa degli arti come radio e tibia ed è questa l'unica tecnica non invasiva che studia la reale densità di tessuto osseo in un dato volume in mg/cm^3 senza la sovrapposizione di altri tessuti; la densità ossea può essere calcolata separatamente nella componente trabecolare e corticale o calcolate insieme.

L'importanza della conoscenza di raggiungere tale ottimizzazione è dovuta essenzialmente al fatto che per l'osteoporosi, non vi è attualmente né una terapia preventiva né una terapia che garantisce un recupero ideale, pur esistendo ottime terapie curative come già indicato.

Questo ribadisce, con grande enfasi, la necessità della prevenzione della malattia con l'attuazione di strategie efficaci, come gli esercizi fisici, che consolidano e/o migliorano lo stato dell'osso durante la crescita (43). Un regolare esercizio fisico non solo rafforza le ossa, aiutando a prevenire l'osteoporosi, ma se si è già in presenza di osteoporosi, l'esercizio può contribuire a mantenere la massa ossea; questo è supportato da studi di correlazione positiva tra attività fisica, forza muscolare e BMD (41). Tuttavia, alcune ricerche hanno considerato le possibili variabili individuali come l'età, il sesso e l'attività ormonale che possono interferire su tale correlazione (44).

Inoltre, è importante tenere presente che, per il raggiungimento e mantenimento di buoni livelli di BMP, i fattori genici condizionano del 70-80% i livelli di massa ossea, mentre per il 20-30% rivestono notevole importanza altri fattori e, tra i più noti, ricordiamo la carenza di calcio e di vitamina D (45).

MECCANISMI D'AZIONE DELL'ATTIVITÀ FISICA NELL'OSTEOPOROSI

Dopo aver considerato l'importanza dell'esercizio fisico come prevenzione dell'osteoporosi, è utile valutare i meccanismi mediante i quali l'attività fisica sistematica consente l'incremento e/o la salvaguardia del tessuto osseo.

Gli effetti benefici degli esercizi fisici sulle varie condizioni che conducono all'osteoporosi, possono essere spiegati dalla loro capacità di interferire, in modo diverso, con i *pathway* anabolici o catabolici del segnale nell'osso (20). Tale diversità è dovuta alla possibilità che l'esercizio fisico agisca positivamente o in maniera diretta (es. attraverso le cellule ossee) o in maniera indiretta (es. attraverso gli ormoni sessuali) sullo sviluppo e/o mantenimento della massa ossea.

Esercizio fisico e attività delle cellule ossee

Per comprendere l'associazione tra l'attività fisica e le cellule ossee dobbiamo considerare che il tessuto osseo ha una notevole capacità di regolare la sua massa e la sua architettura in risposta ad un'ampia gamma di stimoli meccanici come: lo scorrimento dei fluidi (es. i vasi sanguigni e linfatici nei canali di Havers), la forza di gravità e la presenza delle vibrazioni (es. le vibrazioni causate dal movimento delle ciglia presenti sulla superficie degli osteociti).

Altri stimoli meccanici applicati all'osso sono costituiti dalle tensioni e dalle deformazioni dovuta al carico e/o alla contrazione muscolare. Nel loro complesso, gli stimoli sono in grado di interferire con la proliferazione e con la differenziazione degli osteoblasti, osteoclasti e osteociti in quanto in queste cellule sono presenti recettori sensibili a tali stimoli.

Studi *in vitro*, oltre ad accertare la varietà degli stimoli meccanici, hanno evidenziato la presenza di "meccano-recettori" nelle cellule ossee, come (46):

- le *molecole di adesione* (es. integrine e caderine) che sono proteine collocate sulla superficie cellulare coinvolte nel legame con altre cellule o con la matrice extracellulare;
- il *citoscheletro* per la sua capacità di essere, non solo un'intelaiatura statica, ma di essere dinamico in base alle sue molteplici funzioni (es. interazione extracellulare, contrazione cellulare, movimento delle cellule, divisione cellulare);
- i *canali ionici* che rispondono allo stress membranale aprendo i loro fori (es. il canale dello ione Ca^{2+} viene attivato dall'allungamento della membrana cellulare); è interessante evidenziare che in alcune cellule (es. cellule uditive, cellule visive) dei tessuti neurosensoriali i canali ionici sono già attivi e, pertanto, non presentano recettori sensoriali (47).

I meccano-recettori insieme ai vari *pathway* trasduttori del segnale, sono coinvolti nel processo meccano-transduzionale che trasforma lo stimolo meccanico in segnale biochimico che, per ultimo, regola l'espressione genica.

I meccano-recettori si comportano come specifici "sensori" dello stimolo meccanico (meccano-sensori); tanto è più grande lo stimolo meccanico, tanto più sarà importante il processo di meccano-transduzione. Per tale motivo, l'esercizio fisico può agire come un

ulteriore carico che stimola i mecano-sensori presenti nelle cellule ossee dando vita al processo di mecano-trasduzione.

Il processo di mecano-trasduzione nelle cellule ossee, è quindi un fenomeno essenziale per il mantenimento della omeostasi scheletrica che gioca un ruolo importante nella fisiologia, non solo delle cellule ossee, ma anche delle cellule di altri tessuti.

In particolare, nelle cellule ossee la mecano-trasduzione aiuta a raggiungere e/o mantenere la BMD massima (48) stimolando selettivamente gli osteoblasti, osteoclasti e osteociti che rispondono con la proliferazione e la differenziazione cellulare, soprattutto in condizioni di danno del tessuto osseo come nel caso dell'osteoporosi (49).

Nel tessuto osseo, gli osteociti sono le cellule che possiedono maggiore capacità di rilevare lo stress meccanico esercitato dall'attività fisica. Queste cellule dirigono l'osteogenesi dove è più necessaria per aumentare la resistenza ossea e conseguentemente la massa ossea.

In condizioni di assenza di carico, le funzioni degli osteoclasti aumentano, provocando un maggiore riassorbimento della massa ossea, mentre con l'esercizio fisico si ha la diminuzione degli effetti inibitori degli osteoclasti sulla massa ossea. Questa si realizza sia mediante la riduzione dell'osteoclastogenesi che attraverso l'inibizione della funzione osteoblastica (50).

Il meccanismo fisiologico mediante il quale la rete osteocitaria, incorporata nella matrice ossea, regola la massa ossea in condizioni di carico e di non carico, è stato oggetto di ricerche in vivo su linee di topo mancanti della funzione osteocitaria.

Gli studi hanno rivelato la presenza di una molecola recettore dello stress meccanico presente sugli osteociti; tale molecola, denominata PDK-4 (*Pyruvate Dehydrogenase Kinase-4*), ha la capacità di interferire con l'espressione del gene mecano-sensibile *TNFSF11 Factor-Kappa B-Ligand* che codifica una proteina recettoriale di membrana presente negli osteoblasti: RANK-L. Pertanto, la RANK-L in condizioni di carico dà il via al processo osteoblastogenico, mentre in assenza di carico innesca il via al processo di osteoclastogenico (51).

Per regolare la corretta formazione del tessuto scheletrico sono quindi necessarie stimolazioni meccaniche; l'attività fisica fornisce un ulteriore e importante stimolo al mantenimento dell'integrità del tessuto osseo.

Tuttavia, è necessario evidenziare che lo stimolo meccanico esercitato dall'attività fisica sistematica sulle cellule ossee, avviene attraverso un meccanismo di trazione/contrazione muscolare (52) in presenza della forza gravitazionale (53) della cui importanza si parlerà qui di seguito.

Il processo di mecano-trasduzione del tessuto osseo può essere schematizzato come riportato in Appendice.

Forza di gravità e osteoporosi

Se si elimina la forza gravitazionale, che agisce longitudinalmente sull'apparato osseo-muscolare, si alterano i meccanismi fisiologici di equilibrio tra riassorbimento osseo e neoformazione ossea, con conseguente perdita di osso che porta ad osteoporosi, accompagnandosi ad ipotrofia muscolare da mancata sollecitazione (54).

Così gli astronauti sono soggetti alla perdita di BMD in quanto viene a mancare il rimodellamento osseo, essendo questo stimolato dalla forza di gravità attraverso il peso del corpo. I voli spaziali hanno dimostrato che l'assenza di gravità provoca osteoporosi più o meno reversibile anche in persone giovani e in ottima forma fisica.

L'assenza di carico determina una perdita di BMD in forme diverse, sia a livello dello scheletro assiale (ossa della testa, del tronco e gabbia toracica), sia a livello dello scheletro appendicolare (ossa degli arti, cintura scapolare e cintura pelvica) (55). Una perdita di osso

spugnoso è già evidente dopo i primi 30 giorni di permanenza nello spazio e supera il 20% dopo sei mesi (56).

Idealmente ci si aspetta che l'organismo degli astronauti si trovi in assenza totale di gravità e che conseguentemente venga a trovarsi in totale mancanza di peso. In realtà, nei voli spaziali si verificano piccoli scostamenti dalla condizione ideale che portano i corpi ad assumere piccoli valori di peso in una condizione di micro-gravità. Nella micro-gravità l'organismo percepisce il calo della forza gravitazionale applicata longitudinalmente allo scheletro e agisce, di conseguenza, alleggerendo un apparato scheletrico sovradimensionato rispetto alle nuove condizioni in cui viene a trovarsi (57).

Studi *in vitro*, eseguiti in ambiente micro-gravitazionale su un modello di tessuto murino, hanno rilevato come alla perdita progressiva della massa ossea corrisponda un aumento dell'espressione del gene AQP9 (Aquaporin9). La proteina AQP9 appartiene alla famiglia delle proteine trans-membranali (*AQP-system*, AQP-s) che sono dei canali deputati al trasporto selettivo delle molecole di acqua. Le AQP-s mostrano attività biofisica per la loro capacità di aumentare la permeabilità delle membrane cellulari (58).

Gli studi hanno rivelato che la differenziazione degli osteoclasti include un aumento importante del volume di queste cellule e che le AQP-s sono fondamentali per la formazione degli osteoclasti multinucleati dal loro precursore mononucleato. In particolare, dei dieci AQP-s esaminati, solo il gene AQP9 è stato espresso per la differenziazione delle linee cellulari osteoclastiche specialmente nel processo di fusione (59). Pertanto, AQP9 potrebbe rappresentare un promettente target per la prevenzione e/o gestione della perdita di massa ossea.

È interessante evidenziare che, paragonando l'assenza di carico nelle situazioni di micro-gravità con il nuoto, questo movimento, pur facendo bene a muscoli, cuore, articolazioni, non è particolarmente utile per l'osso, poiché in acqua non viene sostenuto il peso (60). In acqua l'osso risente della mancanza dello stimolo della forza di gravità, come avviene per gli astronauti anche se il nuoto potrebbe avere un effetto positivo indiretto sull'osso mantenendo la forza e la massa muscolare.

È utile sempre evidenziare che a differenza del nuoto, l'attività fisica anche semplice (es. camminare, pedalare, salire le scale a piedi, ballare) rappresenta un buon deterrente alla perdita di massa ossea in quanto stimola la forza di gravità e quindi il peso del corpo; un pratico allenamento per i pazienti è di camminare almeno per 30-60 minuti al giorno (61).

Esercizio fisico e ormoni sessuali

Per comprendere come l'attività fisica agisce indirettamente sul metabolismo anabolico e catabolico del segnale nelle cellule ossee, si deve ricordare che i fattori di rischio endogeni di osteoporosi sono identificati come locali e sistemici che, pur non essendo modificabili, possono interagire con quelli esogeni modificabili come gli stili di vita (25).

Questa interazione è particolarmente importante negli adulti donne (62) e uomini (63) in cui avvengono importanti cambiamenti ormonali. Per tale motivo gli stili di vita, come l'attività fisica, hanno un ruolo significativo nell'interferire sul meccanismo d'azione degli ormoni sessuali steroidei (estrogeni, progestinici, androgeni).

Gli ormoni sessuali sono molecole determinanti per la qualità della salute sia della cartilagine che dell'osso in quanto hanno la capacità di regolare la mecano-trasduzione e, pertanto, di controllare indirettamente il metabolismo del tessuto osseo (64).

Il calo fisiologico dei livelli di estrogeni durante la menopausa sono considerati come una delle principali cause di perdita di massa ossea età-dipendente, determinato, in primo luogo, da un aumentato riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti.

Ciò è evidente nelle donne di mezza età, nelle quali la classica terapia sostitutiva ormonale estrogenica (*Hormone-Replacement Therapies*, HRT), può essere una parte di una strategia globale per prevenire l'osteoporosi nel periodo peri-menopausale. Tuttavia, *The Women's Health Initiative* non raccomanda la terapia ormonale, come una strategia di prevenzione assoluta per affrontare i danni che la carenza di estrogeni può causare, oltre al tessuto osseo, alle molte altre malattie croniche (65). Tale posizione si basa, soprattutto, sul fatto che la terapia estrogenica può provocare un aumento del rischio di cancro al seno dopo 3-5 anni di utilizzo (66).

Per ovviare ai potenziali rischi associati alla terapia sostitutiva sono state proposte strategie alternative per il trattamento dell'osteoporosi in post-menopausa che hanno previsto l'uso di modulatori selettivi del recettore estrogenico (*Selective Estrogen Receptor Modulators*, SERM).

I SERM (es. raloxifene, tamoxifene) sono un gruppo eterogeneo di composti non steroidei che funzionano, in modo gene-specifico e tessuto-specifico, come agonisti o antagonisti dei recettori estrogenici (*Estrogen Receptors*, ER), presenti nelle cellule bersaglio. I SERM hanno dimostrato di avere gli stessi benefici mostrati dagli estrogeni sulle ossa, senza però causare effetti negativi al seno e all'endometrio (67).

In particolare, il raloxifene è una molecola non steroidea chimicamente correlata e analoga al tamoxifene (capostipite delle molecole con attività estrogenica di tipo agonista/antagonista) che ha evidenziato una selettività tissutale, con antagonismo su utero e mammella (inibendo la proliferazione dell'epitelio mammario e dell'endometrio) e agonismo su osso e metabolismo lipidico (preservando la densità minerale ossea e mostrando un effetto ipolipemizzante). Un tale profilo farmacologico indica un potenziale effetto antiosteoporotico e cardioprotettore simile a quello degli estrogeni, in assenza di rischio per il carcinoma della mammella e/o dell'utero (68).

Ricerche hanno indicato che i SERM, sono particolarmente indicati per la cura della malattia osteoporotica legata ai fattori di rischio di tipo esogeni come gli stili di vita. Uno stile di vita non adeguato, come la dieta ricca di zuccheri e/o di lipidi, influisce negativamente sulla qualità della massa ossea in quanto determina l'accumulo di mediatori critici pro-infiammatori di stress ossidativo come gli AGE nel collagene (di cui si è già parlato).

L'aumento degli AGE è rilevabile dai livelli elevati di omocisteina e pentosidina serica e vengono ampiamente utilizzati come *marker* di modificazioni ossidative; in particolare, il raloxifene agisce mediante legami incrociati con l'omocisteina accumulata nel collagene. Questo porta a valutare che i SERM possono essere attualmente considerati efficaci agenti terapeutici nel controllare la presenza di AGE (69) e, perciò, di controllo del danno al tessuto osseo.

Questo suggerisce ulteriormente l'importanza dell'attività fisica che, agendo positivamente sulla dieta ricca di zuccheri e/o di lipidi, può rendere più efficace l'effetto anti-riassorbimento dei SERM. Intervenendo con l'esercizio fisico nelle donne in menopausa in terapia con i SERM, si possono riscontrare già, dopo 6 mesi, gli effetti positivi dell'esercizio sulla BMD (70).

Per evidenziare l'efficacia dell'esercizio fisico sugli ormoni steroidei, numerosi studi *in vivo* hanno valutato come tali esercizi possono influenzare i *pathway* della steroidogenesi.

Una ricerca eseguita su animali da laboratorio ha dimostrato che un allenamento fisico, di lunga durata, conduce all'aumento della steroidogenesi nel muscolo scheletrico contenente gli enzimi (es. 5 α -riduttasi, aromatasi) che sintetizzano gli ormoni sessuali steroidi. Lo studio, evidenziando l'aumento delle concentrazioni degli enzimi steroidogenici e degli ormoni sessuali dei muscoli scheletrici, ha sottolineato che gli esercizi di resistenza (di cui si parlerà poi)

incrementano la concentrazione di DHT (dihydrotestosterone) muscolare attraverso la 5 α -riduttasi muscolare. Questo suggerisce che il metabolismo degli androgeni locali, bioattivato dalla 5 α -riduttasi, può partecipare nell'adattamento della muscolatura scheletrica all'allenamento fisico (71).

Studi clinici hanno indicato che le donne in post-menopausa, nonostante il basso livello di ormoni steroidei circolanti, hanno un'alta concentrazione locale di enzimi steroidogenici nel muscolo scheletrico (72) confermando, ulteriormente, la necessità di fare attività fisica per questa fascia di popolazione al fine di stimolare tali enzimi; anche in combinazione con la terapia agonista dei SERM.

In conclusione, l'attività fisica può quindi preservare la salute dell'osso modulando gli ormoni sessuali, sia agendo indirettamente sui ER mediante l'attività agonista/antagonista dei SERM, che direttamente sulla steroidogenesi attraverso la 5 α -riduttasi muscolare.

ULTERIORI EFFETTI DELL'ATTIVITÀ FISICA SUL TESSUTO OSSEO

L'attività fisica, oltre a promuovere effetti diretti sul tessuto osseo (cellule ossee e ormoni sessuali), può determinare ulteriori effetti positivi sull'osso che risultano di estrema importanza per il benessere dell'individuo.

Qui di seguito verranno elencati alcuni di questi:

- mantenere un buon livello di trofismo osseo che favorisce la prevenzione delle cadute e delle fratture;
- incrementare la funzionalità, la forza e la struttura muscolo-scheletrica che facilita la stabilità dell'individuo;
- avere maggiori stimoli meccanici esercitati sull'osso;
- ottenere la riduzione dei dolori muscolo-scheletrici particolarmente del dolore lombare con conseguente miglioramento dell'equilibrio fisico e la postura (73);
- migliorare e/o mantenere efficienti i riflessi, il senso di stabilità, la deambulazione, la coordinazione, propriocezione e il tempo di reazione, principalmente nelle persone anziane;
- controllare il movimento veloce e lento, l'indipendenza funzionale e la capacità cognitive (74);
- avere benefici immediati sullo stato di salute durante la crescita che influenzeranno positivamente la salute degli adulti, come per esempio i benefici su apparato cardiorespiratorio e circolazione del sangue permettendo così alle ossa di ricevere più nutrienti;
- ottenere benefici sulla psiche (75);
- alleviare il disagio associato all'artrite e fibromialgia (76);
- aumentare il metabolismo energetico.

Esercizio fisico e metabolismo energetico

Per ciò che riguarda gli effetti positivi degli esercizi fisici sul metabolismo energetico, bisogna sottolineare che fare esercizio fisico vuole dire anche seguire una buona alimentazione, costituita essenzialmente da cibi contenenti carboidrati, grassi e proteine.

Questi nutrienti, combinandosi con l'ossigeno, vengono trasportati dall'emoglobina alle cellule mediante il sistema cardiovascolare formando energia sotto forma di ATP; tale energia sarà rilasciata in seguito favorendo l'attività cellulare.

Il rilascio di ATP nelle cellule muscolari permette a tali cellule di contrarsi per facilitare l'attività osteoblastica. La quantità di produzione di ATP è caratteristica per ogni nutriente, in quanto i singoli nutrienti, possedendo specifiche e uniche proprietà, determinano le quantità disponibili di ossigeno da usare come fonte energetica per improntare l'attività fisica al meglio (77).

Questo sottolinea la necessità di avere il sistema cardiovascolare in buono stato di salute che, permettendo di utilizzare bene i nutrienti, sviluppa quantità di ATP idonee a favorire l'attività osteoblastica e, conseguentemente, a prevenire e/o riparare i danni causati dall'osteoporosi.

Conoscenza del VO_{2max} per stabilire l'attività fisica

Per valutare la disponibilità di ossigeno usato per un periodo di solido, intenso e specifico esercizio fisico, si utilizza il massimo consumo di ossigeno (VO_{2max}). Il VO_{2max} è un parametro biologico che esprime la quantità di ossigeno consumata quando un individuo è in esercizio fisico massimo in un dato periodo di tempo. Si tratta di un indicatore di fitness cardio-polmonare che aiuta a capire il livello di resistenza aerobica di una persona e, conseguentemente, consente di aumentare e/o monitorare le prestazioni sia di individui con elevate forze cardio-polmonari e perciò con elevati VO_{2max} , sia di pazienti con diverse forze cardio-polmonari e quindi con diversi VO_{2max} .

Dal momento che esiste una forte correlazione tra VO_{2max} e HR_{max} (*Heart Rate_{max}*) per semplificare, molti allenatori e atleti durante un esercizio fisico, o persone che semplicemente camminano o corrono, usano tradizionalmente monitorare HR_{max} per valutare l'intensità di un allenamento (78).

Il VO_{2max} è espresso in mL/kg/min (millilitri per kg di peso corporeo al minuto) ed è importante evidenziare che risulta tipico per alimento:

- VO_{2max} è del 100% o vicino al 100% per carboidrati che sono la fonte primaria di energia per brevi prestazioni come per esempio lo sprint;
- VO_{2max} è del 50% o meno del 50% per grassi e carboidrati che possono servire come fonte di energia per la cellula in gare di resistenza.

VO_{2max} per le proteine non è identificabile in quanto sono raramente utilizzate come fonte di energia per attivare la potenza muscolare, mentre vengono utilizzate per mantenere e riparare i tessuti del corpo come quello osseo, particolarmente sensibile al trascorrere dell'età (79).

Non solo è importante conoscere VO_{2max} per alimento per avere maggiori prestazioni, ma è necessario stabilire per età, sesso e peso, l'entità e la durata di un aumento della spesa energetica; un'attività fisica intensa negli adulti, dopo 45 min, aumenta il tasso metabolico, che può implicare la perdita di peso; quindi, tale attività deve essere monitorata (80), anche se si è in presenza di una dieta equilibrata.

Da quanto descritto si sottolinea, ancor più, che l'amministrazione dell'attività fisica favorisce:

- 1) lo sviluppo e il mantenimento della struttura scheletrica durante l'infanzia, l'adolescenza e in età adulta sia in persone in buono stato di salute che non in buono stato di salute (81);
- 2) l'equilibrio dietetico, durante la vita di un individuo, può sostenere sia un giusto apporto energetico per eseguire un esercizio in regimi più efficaci sia un adeguato materiale di riparo per i danni subiti dall'osso.

ESERCIZI FISICI PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEOPOROSI

Per comprendere quanto esposto fino ad ora, qui di seguito verranno elencati alcuni degli esercizi fisici che determinano il benessere dell'organismo, in particolar modo verranno evidenziati quelli riguardanti la salute del tessuto osseo.

Prima, però di descrivere gli esercizi fisici idonei per la prevenzione e/o cura dell'osteoporosi, per maggiore chiarezza, è bene fare un distinguo tra l'esercizio fisico e attività fisica che intende invece un'altra tipologia di movimento. I termini attività fisica ed esercizio fisico possono essere così distinti:

- *Attività fisica*
prevede tutti i movimenti del corpo che comportano un normale dispendio energetico come il camminare in modo regolare, le attività quotidiane, le faccende domestiche, il lavoro, fare le scale e la spesa;
- *Esercizio fisico*
prevede i movimenti ripetitivi, programmati e strutturati specificamente destinati al miglioramento della forma fisica e della salute che possono comprendere il nuoto, il camminare a ritmo sostenuto, l'andare in bicicletta, fare ginnastica aerobica e hobbies di natura attiva (es. il giardinaggio).

Per completezza, è da differenziare lo sport dall'attività fisica e dall'esercizio fisico che comporta, invece, situazioni competitive, strutturate e sottoposte a regole (82).

Generalmente, per la malattia osteoporotica, pur essendo una malattia cronico-degenerativa, può essere meglio adottare gli esercizi fisici mentre per le altre malattie cronico-degenerative l'attività fisica può essere più vantaggiosa. Tuttavia, questa distinzione deve essere valutata caso per caso secondo le necessità del singolo paziente sia se si tratta di osteoporosi e/o sia delle altre malattie-cronico-degenerative.

Fatto questo distinguo, è importante evidenziare che ci sono due gruppi importanti di esercizi che, stimolando e mantenendo la massa e la densità ossea, aiutano a prevenire e/o curare l'osteoporosi:

- *Resistance training exercises*
Si tratta di allenamenti contro la resistenza, sono esercizi che usano la forza muscolare per migliorare la massa muscolare e rafforzare le ossa. Questi esercizi inducono i muscoli a contrarsi contro una resistenza esterna con l'aspettativa che l'osso aumenta il tono, la massa, la resistenza e la forza dove l'azione dei tendini, tirando sulle ossa, aumenta la resistenza e/o robustezza dell'osso.
Generalmente, gli esercizi indicati per l'osteoporosi utilizzano flessioni, pesi (es. pesi liberi, macchine per pesi), attrezzature (es. manubri, sbarre, assi, corde) di una palestra per aumentare la massa muscolare e quindi favorire il potenziamento dell'osso. Per completezza, in base al tipo di allenamento, tali esercizi vengono detti anche allenamento di forza (*strength training*), allenamento con i pesi (*weight training*) o sollevamento pesi (*weight lifting*) (83). Dal tipo di esercizio si evince che si tratta di allenamenti fisici anaerobici, cioè con un'attività di potenza che si sviluppa in un breve lasso di tempo. Gli allenamenti anaerobici che si distinguono da quelli aerobici cioè con un'attività a bassa intensità e di lunga durata come i *weight-bearing exercises* che hanno lo scopo di

migliorare la capacità di trasporto e utilizzo dell'ossigeno e di garantire un'ottimale gestione dei substrati energetici;

– *Weight-bearing exercises*

Si tratta di allenamenti di peso-rapporto in cui si sostiene il proprio peso in opposizione alla forza di gravità. Sono movimenti dove i piedi e le gambe sostenendo il peso provocano i muscoli e i tendini a tirare sul tessuto osseo contro la forza di gravità. A sua volta il tessuto osseo stimola le cellule osteoblastiche a produrre più osso. Il carico sulle ossa è creato tramite il proprio peso corporeo, come passeggiare, correre, ballare, saltare o fare jogging; in pratica, questi esercizi determinano una scossa al muscolo e osso come quando si mette un piede con forza sul terreno (84).

Per tutto questo, è giusto ribadire sia che l'esercizio fisico regolare dovrebbe iniziare dall'infanzia e adolescenza ed essere sostenuto durante il corso della vita, sia che è un'attività economica e sicura per migliorare la forza dell'osso permettendo la riduzione del rischio di fratture osteoporotiche.

Per compiere le varie tipologie di allenamenti, per la prevenzione e/o cura dell'osteoporosi, si devono, però, tenere presente vari fattori che vanno dalla fascia di età allo stato di salute delle persone, considerando se si tratta di prevenzione primaria o di prevenzione secondaria:

- 1) la *prevenzione primaria* avviene durante la crescita e l'adolescenza e gli esercizi, con un adeguato apporto di calcio e vitamina D, hanno lo scopo sia di ottenere un elevato BMP che di prevenire precocemente eventuali deformità scheletriche;
- 2) la *prevenzione secondaria* avviene durante la mezza età e gli esercizi proposti hanno lo scopo di ridurre il rischio di riassorbimento della massa ossea e conseguentemente il rischio di fratture osteoporotiche. La prevenzione secondaria, in realtà, è una prevenzione multifattoriale che riguarda, oltre agli esercizi, l'aspetto nutrizionale e l'aspetto farmacologico (85).

CONCLUSIONI

L'osteoporosi è una patologia cronico-degenerativa del metabolismo osseo che deve essere tenuta molto sotto controllo in quanto, intaccando la microstruttura del tessuto osseo, determina l'incremento della sua fragilità con conseguente aumento del rischio di fratture che conducono a morbidità e mortalità soprattutto in uomini e donne anziane (86).

Da qui si comprende che una priorità importante nella prevenzione e cura dell'osteoporosi è lo sviluppo di terapie predittive per identificare e gestire i soggetti ad alto rischio di osteoporosi.

Negli ultimi anni si è evidenziato che l'attività fisica, non è solo un efficace strumento di prevenzione per l'osteoporosi, ma è ormai diventata una precisa strategia di intervento nei confronti di persone con diverse tipi di malattia come le malattie cronico-generative, quali per esempio il diabete mellito di tipo 2, le CVD e le dislipidemie. Questo è importante in quanto l'attività fisica, non solo di per sé, ha effetti positivi diretti sul metabolismo osseo ma, agendo anche sulle malattie cronico-degenerative (22), può aiutare a gestire indirettamente l'osteoporosi.

Ciò pone la necessità che l'esercizio fisico dovrebbe essere inserito nel normale iter preventivo e/o terapeutico per il trattamento di queste patologie da essere considerato come un farmaco "salvavita" a cui, per chi soffre di osteoporosi, dovrebbe rivolgersi particolarmente. Inoltre, la consapevolezza che non ci siano attualmente farmaci preventivi rende l'esercizio fisico un'attività di estrema utilità. In ogni caso, le evidenze suggeriscono che l'osteoporosi è più facile da prevenire che da guarire completamente anche in presenza di farmaci migliorativi e/o che la possono tenere sotto controllo.

La gestione dell'attività fisica per l'osteoporosi è importante da intraprendere soprattutto da quando, dopo vari anni, all'osteoporosi è stata attribuita una giusta rilevanza clinica relazionata alla sua ingravescenza resa anche possibile dall'aumento significativo della vita media della popolazione. L'allungamento della vita ha dato maggiore visibilità a tale patologia, tanto da essere considerata un serio problema di sanità pubblica e socio-economico.

L'importanza della attività fisica è stata anche evidenziata dall'OMS che stima che circa 1,9 milioni di decessi in tutto il mondo sono attribuibili alla inattività fisica e che almeno 2,6 milioni di morti sono dovuti al sovrappeso o all'obesità (87), patologie che spesso si associano ad osteoporosi (88).

Inoltre, l'OMS ha reso noto che l'inattività fisica interviene per il 10-16% nel cancro del seno, colon e retto e nel diabete di tipo 2, e per il 22% nelle CVD; il peso di queste e di altre malattie croniche, inclusa l'osteoporosi, è rapidamente aumentato negli ultimi decenni (87).

Basta pensare che, solo in Italia, si stima che ci sono circa 3,5 milioni di donne e 1 milione di uomini affetti da osteoporosi e che oltre il 20% della popolazione, intorno ai 65 anni di età, presenta danni alla colonna vertebrale (8).

In conclusione, il sistema scheletrico è la struttura portante del nostro organismo ed è soggetto ad un continuo processo di rinnovamento attraverso una fase di distruzione del tessuto, seguita da una fase di ricostruzione delle strutture microscopiche dell'osso. L'alternanza di tali fasi porta il tessuto osseo ad essere più vulnerabile agli insulti esterni ambientali, rendendolo più soggetto a danni importanti come l'osteoporosi e le fratture ossee ad essa associate. Pertanto, è necessario che lo sviluppo delle ossa sia seguito e curato non solo in età adulta, ma anche durante la fase di accrescimento dell'adolescenza fino alla fase di raggiungimento del BMP e addirittura prima della nascita. Per tali motivi, un'importante strategia di conservazione dell'osso è il perseguire giusti e sani stili di vita fin dalla adolescenza che possono essere attuati

anche prima che si manifesta la patologia ed eseguire attività fisica, può essere considerato un utile deterrente della perdita di massa ossea.

Per tutto ciò, l'attività fisica può essere considerata come un "farmaco" che opportunamente "somministrato" previene l'osteoporosi, garantendo considerevoli vantaggi sia alle singole persone, sia al Servizio Sanitario Nazionale riducendo le ospedalizzazioni e l'uso dei farmaci.

BIBLIOGRAFIA

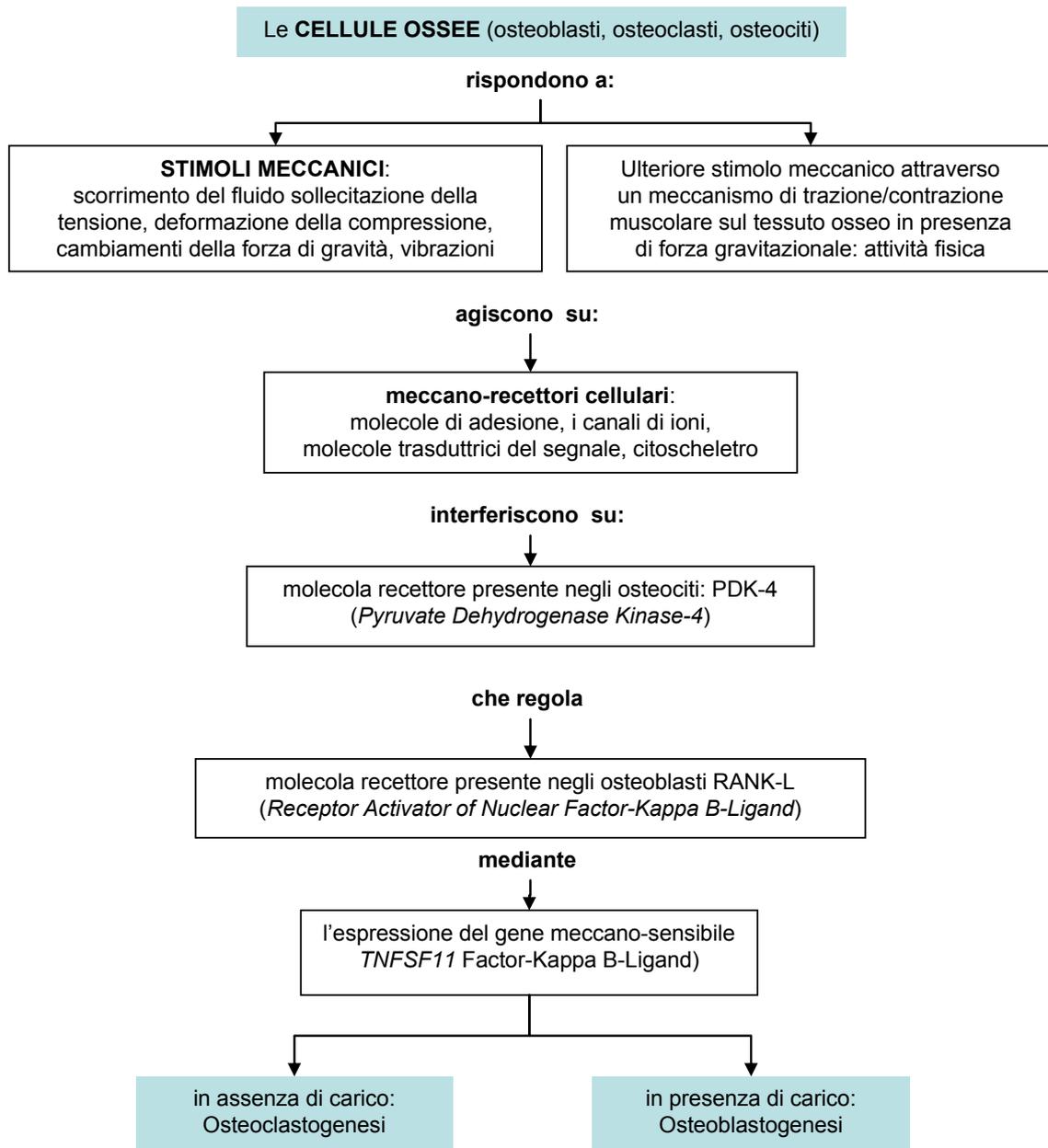
1. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 2008;29:441-64.
2. Zimmermann KA. *Skeletal system: facts, function & diseases*. LiveScience; 2015.
3. Emkey RD, Emkey GR. Calcium metabolism and correcting calcium deficiencies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41:527-56.
4. Macfarlane J. Other physical consequences of disability. *Handb Clin Neurol* 2013;110:315-22.
5. Sossi I, De Matteis D. *Sindrome da immobilizzazione. Informazioni per degenti, parenti ed amici*. Trieste: Azienda-Ospedaliero Universitaria "Ospedali Riuniti"; 2013.
6. Smith R. In search of "non-disease". *BMJ* 2002;324:883-5.
7. WHO. *Prevention and management of osteoporosis*. Geneva: World Health Organization; 2003. (Technical Report Series n. 921).
8. Maggi S, Noale M, Giannini S, Adami S, Defeo D, Isaia G, Sinigaglia L, Filippini P, Crepaldi G: ESOP Study Group. Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESOP study. *Osteoporos Int* 2006;17:237-44.
9. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011;377:1276-87.
10. Hadjidakis DJ, Il Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1092:385-96.
11. Stazi AV, Trecca A, Trinti B. Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders. *World J Gastroenterol* 2008;14:498-505.
12. Del Fattore A, Teti A, Rucci N. Bone cells and the mechanisms of bone remodelling. *Front Biosci* 2012;4:2302-21.
13. Prasad C, Imrhan V, Marotta F, Juma S, Vijayagopal P. Lifestyle and Advanced Glycation End products (AGEs) burden: its relevance to healthy aging. *Aging Dis* 2014;5:212-17.
14. Saulle R, Semyonov L, La Torre G. Cost and cost-effectiveness of the Mediterranean diet: results of a systematic review. *Nutrients* 2013;5:4566-86.
15. Hein GE. Glycation endproducts in osteoporosis--is there a pathophysiologic importance? *Clin Chim Acta* 2006;371:32-6.
16. Vistoli G, De Maddis D, Cipak A, Zarkovic N, Carini M, Aldini G. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free Radic Res* 2013;47 Suppl 1:S3-27.
17. Viguier-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporos Int* 2006;17:319-36.
18. Sanguineti R, Puddu A, Mach F, Montecucco F, Viviani GL. Advanced glycation end products play adverse proinflammatory activities in osteoporosis. *Mediators Inflamm* 2014;2014:975872.
19. Yang DH, Chiang TI, Chang IC, Lin FH, Wei CC, Cheng YW. Increased levels of circulating advanced glycation end-products in menopausal women with osteoporosis. *Int J Med Sci* 2014;11:453-60.
20. Marie PJ, Kassem M. Extrinsic mechanisms involved in age-related defective bone formation. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:600-9.
21. Robert L, Labat-Robert J. Role of the Maillard reaction in aging and age-related diseases. Studies at the cellular-molecular level. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:5-10.
22. Nishimune H, Stanford JA, Mori Y. Role of exercise in maintaining the integrity of the neuromuscular junction. *Muscle Nerve* 2014;49:315-24.

23. Jakobsen A, Laurberg P, Vestergaard P, Andersen S. Clinical risk factors for osteoporosis are common among elderly people in Nuuk, Greenland. *Int J Circumpolar Health* 2013;72:195-96.
24. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005;115:3318-25.
25. Pagani F. I marcatori biochimici di rimodellamento osseo. *Ligand Assay* 2011;16:136-37.
26. Stazi AV. Micronutrient deficiencies in osteoporosis. *Minerva Med* 2013;104:455-70.
27. Nachtigall MJ, Nazem TG, Nachtigall RH, Goldstein SR. Osteoporosis risk factors and early life-style modifications to decrease disease burden in women. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56:650-53.
28. Società Italiana di Nutrizione Umana. *Livelli di assunzione giornalieri raccomandati di energia e nutrienti per la popolazione italiana. Revisione 1996*. Roma: SINU; 2014.
29. Theobald HE. Dietary calcium and health. *British Nutrition Foundation Nutrition Bulletin* 2005;30:237-77.
30. Brini M, Carafoli E. Calcium pumps in health and disease. *Physiol Rev* 2009;89:1341-78.
31. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.
32. Gallagher RP, Lee TK, Bajdik CD, Borugian M. Ultraviolet radiation. *Chronic Dis Can* 2010;29 Suppl 1:51-68.
33. Sunycz JA. The use of calcium and vitamin d in the management of osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:827-36.
34. Mosekilde L, Vestergaard P, Rejnmark L. The pathogenesis, treatment and prevention of osteoporosis in men. *Drugs* 2013;73:15-29.
35. Nye AM, Hamrick I, Rauch A, Pound MW, Shelton PS. Documenting the use of calcium supplements with oral bisphosphonates. *Consult Pharm* 2013;28:31-8.
36. Dunn RL, Bird ML, Conway SE, Stratton MA. Use of bisphosphonates in older adults: how long is long enough? *Consult Pharm* 2013;28:39-57.
37. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Devchand P, Spadafora S, Smith J, Fan M, Jun S. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4875-82.
38. Eriksen EF, Keaveny TM, Gallagher ER, Krege JH. Literature review: the effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis. *Bone* 2014;67:246-56.
39. Montagnani A. Bone anabolics in osteoporosis: Actuality and perspectives. *World J Orthop* 2014;5:247-54.
40. Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P, Boonen S, Preisinger E, Minne HW. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res* 2004;19:1208-14.
41. Ryan AS, Ivey FM, Hurlbut DE, Martel GF, Lemmer JT, Sorkin JD, Metter EJ, Fleg JL, Hurley BF. Regional bone mineral density after resistive training in young and older men and women. *Scand J Med Sci Sports* 2004;14:16-23.
42. Nilsson M, Ohlsson C, Odén A, Mellström D, Lorentzon M. Increased physical activity is associated with enhanced development of peak bone mass in men: a five-year longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2012;27:1206-14.
43. Hind K, Burrows M. Weight-bearing exercise and bone mineral accrual in children and adolescents: a review of controlled trials. *Bone* 2007;40:14-27.
44. Cipriani C, Romagnoli E, Carnevale V, Raso I, Scarpiello A, Angelozzi M, Tancredi A, Russo S, De Lucia F, Pepe J, Minisola S. Muscle strength and bone in healthy women: effect of age and gonadal status. *Hormones* 2012;11:325-32.

45. Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2010;31:629-62.
46. Liedert A, Kaspar D, Blakytyn R, Claes L, Ignatius A. Signal transduction pathways involved in mechanotransduction in bone cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2006;349:1-5.
47. Sackin H. Stretch-activated ion channels. *Kidney International* 1995;48:1134-47.
48. Scott A, Khan KM, Duronio V, Hart DA. Mechanotransduction in human bone: in vitro cellular physiology that underpins bone changes with exercise. *Sports Med* 2008;38:139-60.
49. Khan KM. Mechanotransduction: how exercise heals at the tissue level. *Br J Sports Med* 2011;45:79.
50. Iolascon G, Resmini G, Tarantino U. Mechanobiology of bone. *Aging Clin Exp Res* 2013;25(Suppl 1):S3-7.
51. Moriishi T, Komori T. Regulation of bone mass by osteocyte network. *Clin Calcium* 2012;22:705-12.
52. Eyckmans J, Boudou T, Yu X, Chen CS. A Hitchhiker's Guide to Mechanobiology. *Developmental Cell* 2011;21;35-47.
53. Isaacson J, Brotto M. Physiology of mechanotransduction: how do muscle and bone "talk" to one another? *Clin Rev Bone Miner Metab* 2014;12:77-85.
54. Arfat Y, Xiao WZ, Iftikhar S, Zhao F, Li DJ, Sun YL, Zhang G, Shang P, Qian AR. Physiological effects of microgravity on bone cells. *Calcif Tissue Int* 2014;94:569-79.
55. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 Suppl 3:S131-39.
56. Vico L, Collet P, Guignandon A, Lafage-Proust MH et al. Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *Lancet* 2000;355:1607-11.
57. Zobel BB, Del Vescovo R, Oliva G, Russo V, Setola R. Assessing bone loss in micro-gravity: A fuzzy approach. *Comput Methods Programs Biomed* 2012;108:910-21.
58. Bu G, Shuang F, Wu Y, Ren D, Hou S. AQP9: a novel target for bone loss induced by microgravity. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;419:774-8.
59. Aharon R, Bar-Shavit Z. Involvement of aquaporin 9 in osteoclast differentiation. *J Biol Chem* 2006;281:19305-9.
60. Bergmann P, Body JJ, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Kaufman J, Reginster JY, Rozenberg S. Loading and skeletal development and maintenance. *J Osteoporos* 2010;2011:786752.
61. Nuti R, Martini G, Merlotti D, Valleggi F, De Paola V, Gennari L. Professional sport activity and micronutrients: effects on bone mass. *J Endocrinol Invest* 2005;28 (Suppl 10):S52-60.
62. Lumachi F, Camozzi V, Doretto P, Tozzoli R, Basso SM. Circulating PTH, Vitamin D and IGF-I levels in relation to bone mineral density in elderly women. *In Vivo* 2013;27:415-8.
63. Barrett-Connor E, Laughlin GA, Li H, Nielson CM, Wang PY, Dam TT, Cauley JA, Ensrud KE, Stefanick ML, Lau E, Hoffman AR, Orwoll ES. 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;27:2306-13.
64. Wolff RB, Gomes RC, Verna C, Maioral GC, Rampazo TC, Simões RS, Baracat EC, Soares Júnior JM. Molecular features of sexual steroids on cartilage and bone. *Rev Assoc Med Bras* 2012;58:493-7.
65. Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ, Gompel A, Henderson VW, Hodis HN, Lumsden MA, Mack WJ, Shapiro S, Baber RJ. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014;17:540-56.
66. Sood R, Faubion SS, Kuhle CL, Thielen JM, Shuster LT. Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach. *Int J Womens Health* 2014;6:47-57.
67. Lee WL, Cheng MH, Tarng DC, Yang WC, Lee FK, Wang PH. The benefits of estrogen or selective estrogen receptor modulator on kidney and its related disease-chronic kidney disease-mineral and bone disorder: osteoporosis. *J Chin Med Assoc* 2013;76:365-71.

68. Mirkin S, Pickar JH. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): A review of clinical data. *Maturitas* 2015;80:52-57.
69. Ohta H. Updates on lifestyle-related diseases and bone metabolism. Efficacy of selective estrogen receptor modulators (SERMs) in lifestyle-related osteoporosis. *Clin Calcium* 2014;24:1679-87.
70. Rutanen R, Luoto R, Raitanen J, Mansikkamäki K, Tomás E, Nygård CH. Short- and long-term effects of a physical exercise intervention on work ability and work strain in symptomatic menopausal women. *Saf Health Work* 2014;5:186-90.
71. Aizawa K, Iemitsu M, Maeda S, Mesaki N, Ushida T, Akimoto T. Endurance exercise training enhances local sex steroidogenesis in skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:2072-80.
72. Labrie F. All sex steroids are made intracellularly in peripheral tissues by the mechanisms of intracrinology after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015;145:133-8.
73. Jakobsen MD, Sundstrup E, Brandt M, Jay K, Aagaard P, Andersen LL. Effect of workplace- versus home-based physical exercise on musculoskeletal pain among healthcare workers: a cluster randomized controlled trial. *Scand J Work Environ Health* 2015;41:153-63.
74. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Nieman DC, Swain DP. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1334-59.
75. Loprinzi PD, Cardinal BJ, Loprinzi KL, Lee H. Benefits and environmental determinants of physical activity in children and adolescents. *Obes Facts* 2012;5:597-610.
76. Kelley GA, Kelley KS, Hootman JM. Effects of exercise on depression in adults with arthritis: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther* 2015;17:21.
77. Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. *Physiology of sport and exercise*. 5th ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2012.
78. Zavorsky GS. Evidence and possible mechanisms of altered maximum heart rate with endurance training and tapering. *Sports Med* 2000;29:13-26.
79. Quinn E. *Energy pathways for exercise - how carbohydrate, fat and protein fuels exercise*. Sports Nutrition; 2008.
80. Gibala MJ, Gillen JB, Percival ME. Physiological and health-related adaptations to low-volume interval training: influences of nutrition and sex. *Sports Med* 2014;44 Suppl 2:S127-37.
81. Knab AM, Shanely RA, Corbin KD, Jin F, Sha W, Nieman DC. A 45-minute vigorous exercise bout increases metabolic rate for 14 hours. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1643-648.
82. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985;100:126-31.
83. Langford GA, McCurdy KW, Ernest JM, Doscher MW, Walters SD. Specificity of machine, barbell, and water-filled log bench press resistance training on measures of strength. *J Strength Cond Res* 2007;21:1061-6.
84. Siegrist M. Role of physical activity in the prevention of osteoporosis. *Med Monatsschr Pharm* 2008;31:259-64.
85. Pigozzi F, Rizzo M, Giombini A, Parisi A, Fagnani F, Borrione P. Bone mineral density and sport: effect of physical activity. *J Sports Med Phys Fitness* 2009;49:177-83
86. Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, fractures, and diabetes. *Int J Endocrinol* 2014;2014:820615.
87. Dobbins M, Husson H, DeCorby K, LaRocca RL. School-based physical activity programs for promoting physical activity and fitness in children and adolescents aged 6 to 18. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD007651.
88. Shapses SA, Sukumar D. Bone metabolism in obesity and weight loss. *Annu Rev Nutr* 2012;32:287-309.

APPENDICE
Processo di meccano-trasduzione
del tessuto osseo



*Serie Rapporti ISTISAN
numero di dicembre 2015, 1° Suppl.*

*Stampato in proprio
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, dicembre 2015