



Atti del V Convegno Regionale SIMFER sull'Osteoporosi  
*Alimentazione, Riabilitazione e Osteoporosi*  
Pollenzo 31 marzo 2007



***Atti del V Convegno Regionale SIMFER sull'Osteoporosi***

***Alimentazione, Riabilitazione e Osteoporosi***

***31 marzo 2007***

***Pollenzo - Centro Congressi***

*Con il patrocinio di:*

SIMFER Piemonte e Valle d'Aosta  
SIMFER, Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitazione  
MFPRM, Mediterranean Forum of Physical Medicine and Rehabilitation  
Sezione SIMFER di Riabilitazione Ambulatoriale  
AIFI Piemonte  
Fondazione Banca d'Alba



## INDICE

### **Prevalenza dell'ipovitaminosi D in Italia**

Giancarlo Isaia

*Dipartimento di Medicina Interna Università degli Studi di Torino*

### **Approccio dietetico al soggetto con osteoporosi**

Giorgio Calabrese

*Università Cattolica Sacro Cuore di Piacenza*

### **Acque minerali quale risorsa di calcio**

Cesara Gregotti\*, Plinio Richelmi§

*\*Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica*

*§Direttore Scuola di Specializzazione in Idrologia Medica*

*Università degli Studi di Pavia*

### **Resveratrolo: uno "spazzino" contro le malattie neurodegenerative ed il dolore cronico**

Roberto Casale

*Divisione di Riabilitazione Neuromotorio III Istituto Scientifico F. S. Maugeri - IRCCS, Montescano (PV)*

### **Ruolo dell'ipovitaminosi D nella disabilità motoria**

Carlo Cisari

*SOC di Medicina Fisica e Riabilitazione ASO Maggiore della Carità, Novara*

### **Attività fisica, massa ossea e rischio di frattura**

Marco Monticone

*Istituto Scientifico di Lissone, IRCCS Fondazione S. Maugeri*

*Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi di Pavia*

### **Strategie di intervento farmacologico nel soggetto con osteoporosi**

Giovanni Arioli

*SOC di Medicina Fisica e Riabilitazione, Presidio Ospedaliero Destra Secchia, Pieve di Coriano (MN)*

### **Prevenzione dell'osteoporosi: età adolescenziale, adulta, riproduttiva, postmenopausale e senile**

Silvano Ferrari

*Master Terapia Manuale e Riabilitazione muscolo-scheletrica Università degli Studi di Padova*

### **Riabilitazione delle principali fratture osteoporotiche: rachide, arto superiore ed inferiore**

Tiziana Nava

*Gruppo scientifico per lo sviluppo della Riabilitazione Reumatologica, Milano*



## Prevalenza dell'ipovitaminosi D in Italia

Giancarlo Isaia, Stefania Di Bella

Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Torino  
SC "Medicina-Malattie Metaboliche dell'osso" ASO San Giovanni Battista di Torino

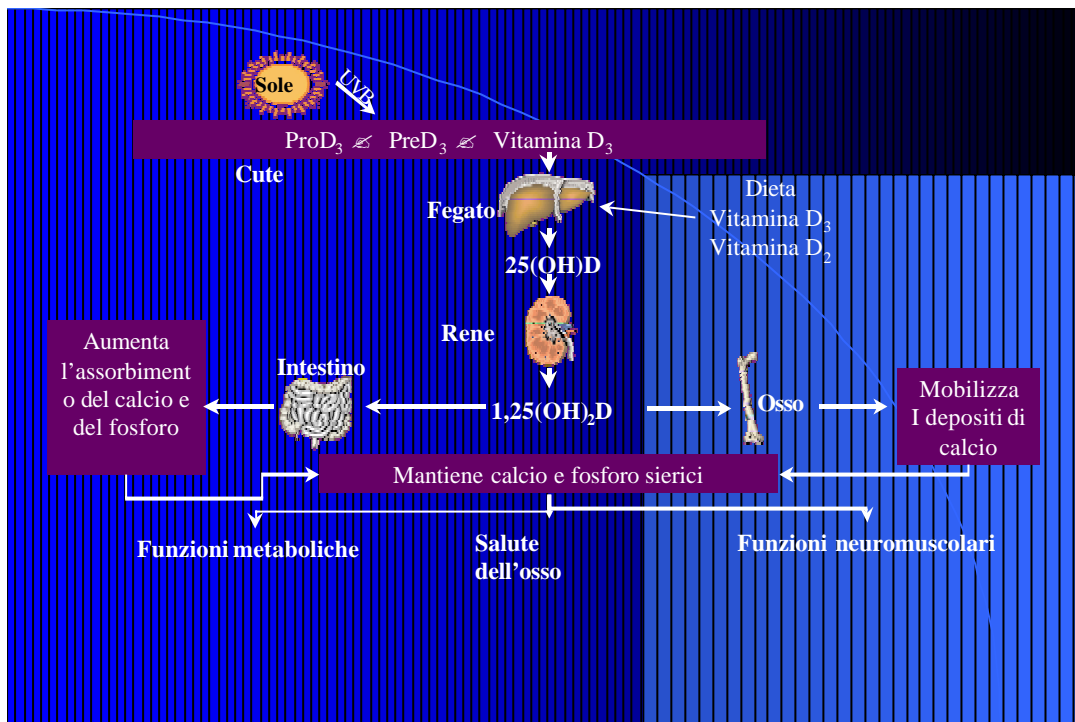
### Introduzione

La Vitamina D esercita la sua principale funzione fisiologica a livello del metabolismo fosfo-calcico sviluppando azioni di tipo ormonale sul tessuto osseo, sull'intestino, sul rene e sulle paratiroidi. Gran parte della Vitamina D circolante viene sintetizzata, per successive idrossilazioni del Colecalciferolo, che è un derivato del colesterolo, a livello del fegato e del rene, e viene infine trasportata per via ematica ai suoi tessuti bersaglio (intestino tenue ed osso), attraverso i quali regola l'omeostasi calcio fosforica (Figura 1). Una parte minoritaria della Vitamina D proviene invece dalla assunzione alimentare di ergocalciferolo (Vitamina D<sub>2</sub>) contenuto in alcuni cibi (Strutto, lardo, olio di fegato di merluzzo, tuorlo d'uovo, alcuni pesci, fegato di vitello). Quando la cute viene esposta ai raggi solari, le radiazioni ultraviolette penetrano nell'epidermide e trasformano il 7 Deidrocolesterolo in Colecalciferolo, o Vitamina D<sub>3</sub>, che viene poi trasferita dall'epidermide, veicolata da una proteina specifica, al fegato, dove viene metabolizzata a 25(OH)D<sub>3</sub>. Questo viene poi trasportato al rene dove va incontro ad una ulteriore idrossilazione ad opera della 25(OH)D<sub>1a</sub>-idrossilasi a formare l'1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, o Calcitriolo, che giunge ai vari organi bersaglio, dove la forma libera è captata dalle cellule e poi trasportata a livello di una proteina nucleare specifica che funge da recettore (VDR). Nell'intestino il VDR attivato stimola la sintesi della proteina legante il calcio ed a livello osseo stimola la produzione di osteocalcina, osteopontina e fosfatasi alcalina. L'azione biologica del Calcitriolo viene esercitata, per quanto riguarda il metabolismo minerale, in sinergia con l'Ormone Paratiroideo (PTH) e con la Calcitonina a livello degli organi bersaglio che sono il tessuto osseo, le ghiandole paratiroidi, il rene e l'intestino. A livello del **Tessuto osseo** promuove i processi di mineralizzazione sia mediante un effetto diretto sull'attività degli osteoblasti che attraverso un aumento dell'assorbimento intestinale di calcio e fosfato; a livello delle **Paratiroidi** regola la sintesi del PTH sia indirettamente, provocando un aumento dei livelli plasmatici del calcio ionizzato che a sua volta inibisce la secrezione di PTH, sia direttamente, mediante il legame con il VDR che porta ad una riduzione della sintesi e della secrezione del PTH per inibizione a livello della trascrizione del gene; nell'**Intestino** infine la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> incrementa l'efficienza del trasporto attivo del calcio attraverso la mucosa intestinale, agendo principalmente a livello del duodeno e facilitando il passaggio del calcio dal lume intestinale al circolo ematico. Sono noti infine anche numerosi **Effetti extra ossei** della Vitamina D (1) in quanto i suoi recettori specifici sono presenti anche in cellule di altri organi come la cute, la mammella, l'ipofisi, le cellule β del pancreas, le gonadi, il sistema nervoso centrale, la muscolatura scheletrica, i monociti circolanti, i linfociti B e T attivati ed in molte cellule del sistema immunitario, che potrebbe modulare attraverso l'inibizione della secrezione di IL 2 da parte dei linfociti T e delle immunoglobuline da parte di linfociti B. In effetti, nel topo la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> è in grado di prevenire il lupus eritematoso sistemico, l'encefalomielite autoimmune sperimentale, le malattie infiammatorie intestinali e il diabete e numerosi dati dimostrano anche un effetto antiproliferativo della 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in alcuni tumori come quello della mammella, della prostata e del colon.

Infine studi su ratti e sull'uomo hanno dimostrato che il deficit di vitamina D può causare una riduzione della secrezione insulinica e che la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> stimola l'attività delle cellule β pancreatiche riducendo l'intolleranza al glucosio (2). A tal proposito una nostra segnalazione ha confermato la presenza di una maggiore prevalenza di grave ipovitaminosi D (< 5 ng/ml) in donne diabetiche di tipo 2 rispetto a soggetti di controllo (3). Recenti studi confermano infine le



proprietà neuroprotettive della Vitamina D che induce la produzione di fattori di crescita neurotrofici e di glutatone con conseguente inibizione dello stress ossidativo (4).



**Figura 1: Metabolismo ed effetti della Vitamina**

### **Fisiopatologia dell'ipovitaminosi D**

La carenza cronica di vitamina D è valutabile con la determinazione plasmatica del suo metabolita  $25(\text{OH})\text{D}_3$  ed è considerata un importante fattore di rischio per l'osteoporosi (5,6,7). Generalmente vengono definiti normali i soggetti con livelli plasmatici di  $25(\text{OH})\text{D}_3$  superiori a 12 ng/ml (oppure a 30 nmol/l), mentre si parla di insufficienza quando il  $25(\text{OH})\text{D}_3$  è compreso fra 6 e 12 ng/ml (oppure fra 15 e 30 nmol/l) e di carenza se è inferiore a 6 ng/ml (oppure a 15 nmol/l). La conseguenza clinica della carenza di Vitamina D nell'adulto è l'**osteomalacia**, che è un'osteopatia demineralizzante caratterizzata dalla presenza di tessuto osteoide non calcificato superiore alla norma, tale da condizionare una patologica fragilità dello scheletro, mentre nel bambino si configura ad una situazione di **rachitismo**, caratterizzato da un deficit di ossificazione, da una riduzione della crescita corporea, da deformità scheletriche e da fratture patologiche. La causa più frequente di ipovitaminosi D è rappresentata dal deficit di substrato per l'idrossilazione epatica, mentre più raramente sono presenti un'alterata funzionalità epatica, un deficit di sintesi della proteina legante la vitamina D, oppure un catabolismo accelerato della  $25(\text{OH})\text{D}_3$ .

### **Prevalenza dell' ipovitaminosi D in Italia**

Da tempo è emerso il rilievo piuttosto sorprendente che l'incidenza di ipovitaminosi D fra la popolazione anziana europea è maggiore in vari Paesi del Mediterraneo fra cui l'Italia, (8,9), con un maggior rischio a carico degli anziani istituzionalizzati, di quelli iponutriti., che si espongono raramente ai raggi solari e dei portatori di alcune malattie croniche (10). Uno studio longitudinale, condotto sulla popolazione dell'Italia meridionale (11) al fine di valutare lo stato vitaminico D al variare delle stagioni, ha esaminato un piccolo gruppo di soggetti giovani di entrambi i sessi: la prevalenza di ipovitaminosi D (livelli sierici di  $25(\text{OH})\text{D}_3$  inferiori a 30 nmol/l) è risultata del 17.8% in inverno e del 2.2% in estate, con maggiore prevalenza nelle donne. Un altro studio (12) ha esaminato 570 donne in postmenopausa residenti nel Nord Italia ed ha evidenziato una ipovitaminosi D nel 38.5% di tutto il campione nel periodo tra dicembre e



maggio e nel 12.5% nell'altra metà dell'anno. Nel 2003 uno studio multicentrico (13) ha coinvolto in tutte le Regioni Italiane ed ha esaminato circa 700 donne di età compresa tra 60 e 80 anni: si è potuto confermare i dati sulla elevata prevalenza di ipovitaminosi D e di iperparatiroidismo secondario in tutto il Paese, nettamente maggiore rispetto a quello riscontrato in altri Paesi Europei (8,9) (Figura 2). Sono stati riscontrati livelli di 25(OH)D<sub>3</sub> inferiori a 5 ng/ml nel 27% ed inferiori a 12 ng/ml nel 76% delle donne esaminate. Inoltre, i livelli di 25(OH)D<sub>3</sub> e PTH sono risultati significativamente correlati ( $r = -0,38$ ).

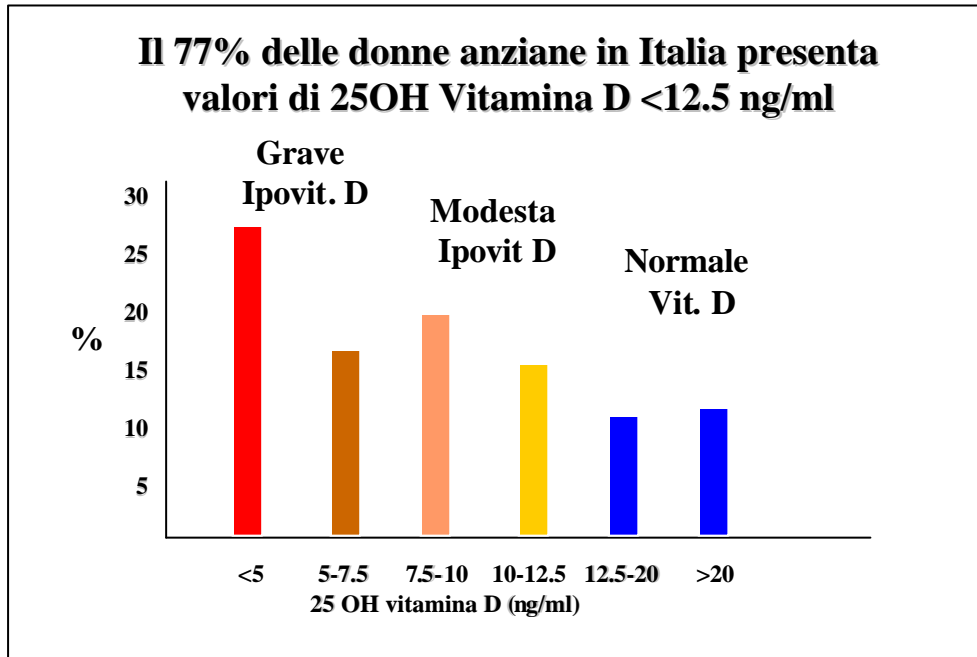


Figura 2: Distribuzione dei livelli di 25(OH)D<sub>3</sub> nelle donne anziane in Italia

Utilizzando poi un questionario validato, si è potuto evidenziare che i fattori significativamente predittivi dei livelli di 25(OH)D<sub>3</sub> sono l'età, l'esposizione al sole, il numero di gravidanze, il livello di istruzione, i giorni di vacanza trascorsi in località marine e il punteggio dell'intake giornaliero di calcio (Tabella 1). Le medie dei valori di 25(OH)D<sub>3</sub>, aggiustati per età, sono risultate significativamente inferiori nelle 25 donne che avevano subito una frattura dell'anca (7,1±2,2 ng/ml) rispetto al resto del campione (11,0±9,9 ng/ml). In particolare, è stata riscontrata una frattura dell'anca nel 5,8% nei soggetti con livelli di 25(OH)D<sub>3</sub> inferiori a 5 ng/ml, nel 3,9% in quelli con livelli compresi tra 5 e 12 ng/ml, ed in nessuna delle donne con 25(OH)D<sub>3</sub> maggiore di 12 ng/ml.

	25 idrossivitamina D			p
	≤5 ng/ml n=190	5-12 ng/ml n=359	>12 ng/ml n=151	
<b>Età (anni)</b>	68,6 ± 6,1	67,5 ± 5,7	66,7 ± 5,7	<0,004
<b>PTH (ng/ml)</b>	44 ± 28,3	36,4 ± 24,6	27,7 ± 33,8	<0,000
<b>Esposizione solare</b>	1,98 ± 0,93	2,20 ± 0,89	2,54 ± 0,92	<0,000
<b>Esposizione solare per età</b>	1,99 ± 0,91	2,19 ± 0,88	2,51 ± 0,91	<0,002
<b>ADL 17(media)</b>	1,37 ± 0,45	1,28 ± 0,41	1,23 ± 0,34	<0,05
<b>ADL 17per età</b>	1,35 ± 0,44	1,30 ± 0,43	1,26 ± 0,32	0,05
<b>Mobility ADL</b>	1,58 ± 0,66	1,45 ± 0,62	1,38 ± 0,54	<0,05
<b>Mobility ADL per età</b>	1,58 ± 0,66	1,49 ± 0,64	1,38 ± 0,54	<0,05
<b>N° di Fratture femorali (%)</b>	11 (5,8%)	14 (3,9%)	0 (0%)	<0,05

Tabella1: Valori medi di alcune variabili in tre livelli di 25 OHD



Questo studio ha inoltre evidenziato che livelli molto ridotti di 25(OH)D<sub>3</sub> si accompagnano ad una maggiore compromissione delle attività della vita quotidiana (Activities of Daily Living) e del grado di mobilità (Mobility ADL) dei Pazienti, come ad esempio uscire di casa, usare le scale, camminare per almeno 400 metri, trasportare oggetti pesanti. Infine, un nostro recentissimo studio, in cui abbiamo esaminato 239 pazienti di entrambi i sessi ricoverati in una divisione di Medicina Interna della Città di Torino (14), ha evidenziato che l'ipovitaminosi D si associa all'età, alla malnutrizione, ed all'ipoalbuminemia e che le alterazioni del metabolismo calcio fosforico, presenti nel 56.6% dei Pazienti, erano state identificate, durante la degenza, solo nel 13% di essi.

### **Conclusioni**

E' stato da tempo dimostrato che supplementi di Vitamina D e di calcio nella popolazione anziana determinano una riduzione dell'incidenza delle fratture (15), nonché un incremento della densità minerale ossea (BMD) (16). Due meta-analisi hanno esaminato i dati ottenuti da diversi trial clinici al fine di valutare gli effetti della supplementazione di vitamina D sul rischio di caduta nei soggetti anziani (17,18): i risultati indicano che la supplementazione di vitamina D sembra ridurre il rischio di cadute tra i soggetti con più di 60 anni, anche istituzionalizzati e che l'assunzione di Vitamina D alla dose di 700-800 UI/die è in grado di ridurre di oltre il 20% il rischio relativo di fratture femorali e non vertebrali del 23%, rispetto alla sola assunzione di calcio o placebo. Gli studi condotti in Italia hanno dimostrato che il deficit di vitamina D è senza dubbio una condizione estremamente comune nel nostro Paese e che l'ipovitaminosi D si associa ad un rischio più elevato di iperparatiroidismo secondario, di fratture d'anca e ad una riduzione delle normali attività quotidiane. Inoltre tale condizione non risulta adeguatamente riconosciuta e pertanto non viene per lo più attivato un sistematico approccio terapeutico specifico. La ragione di tale fenomeno, da considerare piuttosto singolare in un Paese ad elevata esposizione alla luce solare, potrebbe essere ricercata nella scarsa diffusione di cibi addizionati con Vitamina D: mentre in altre realtà Europee o Americane è stato da tempo accettato dalle popolazioni, dagli Operatori Sanitari e dalle Istituzioni pubbliche la necessità di integrare regolarmente l'alimentazione con Vitamina D, in Italia tale messaggio non ha ancora trovato una soddisfacente risposta. Nel Veneto è stata recentemente attuata una sistematica somministrazione per via orale di Vitamina D (un singolo bolo di 400.000 UI di Vitamina D<sub>2</sub> una volta l'anno) ad un consistente gruppo di donne ultrasessantacinquenni nelle quali è stata successivamente verificata una significativa riduzione dell'incidenza di fratture femorali rispetto a soggetti di controllo (19). Considerato il basso costo della Vitamina D ed i suoi benefici a livello dello scheletro e di altri organi, riteniamo che questo intervento, se esteso a tutto il Paese, apporterebbe importanti risultati nella prevenzione delle fratture da osteoporosi.

### **Bibliografia**

1. Isaia G.C, Di Stefano M., Bergui S. (2006) The pleiotropic actions of Vitamin D Clin. Cases in Mineral and Bone Metabolism 3:35-42
2. Mathieu C, Gysemans C, Giuliotti A. et al. (2005) Vitamin D and diabetes. Diabetologia; 48:1247-1257
3. Isaia G, Giorgino R., Adami S. (2001) High prevalence of Hypovitaminosis D in Female type 2 diabetic population. Diabetes care 24:1496
4. Landfield PW, Cadwallader-Neal L.(1998) Long-term treatment with calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub>) retards a biomarker of hippocampal aging in rats.Neurobiol Aging;19:469-477
5. Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP et al (1982) Vitamin D and bone health in the elderly.Am J Clin Nutr 36:805-806
6. Lips P, Netelenbos JC, Jongen MJM et al. (1982) Histomorphometric profile and vitamin D status in patients with hip fracture. Metab Bone Dis Relat Res 4:85-93





7. Oomms ME, Lips P, Roos JC, Vijght van der WJF et al. (1995) Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 10:1177–1184
8. Lips P, Duong T, Oleksik A et al. (2001) A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1212–1221
9. Wielen van der RPJ, Lowik MRH, Berg van den H, Groot de LCPGM, Haller J, Moreiras O, Staveren van WA (1995) Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 346:207–210
10. Thomas KK, Lloyd-Jones MD, Thadhani RI et al. (1998) Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 338:777–783
11. Carnevale V, Modoni S, Pileri M et al. (2001) Longitudinal evaluation of vitamin D status in healthy subjects from southern Italy: seasonal and gender differences. *Osteoporos Int* 12:1026-1030
12. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T et al. (1999) High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening. *Osteoporos Int* 9:226-229
13. Isaia GC, Giorgino R, Rini GB et al. (2003) Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int* 14:577-582
14. Corino A., D'Amelio P, Gancia R et al. (2007) Hypovitaminosis D in internal medicine inpatients. *Calcif Tissue Int* 80:76-80
15. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F et al. (1992) Vitamin D and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 327:1637–1642 581
16. Dawson-Hughes B, Harris SS et al. (1997) Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 337:670–676
17. Bischoff- Ferrari HA, Dawson-Hughes B et al. (2004) Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 291(16):1999-2006
18. Bischoff- Ferrari HA, Willett WC et al. (2005) Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 293(18):2257-64
19. Rossini, M, Alberti V., Flor L. et al. (2004). Effect of oral vitamin D 2 yearly bolus on hip fracture risk in elderly women: a community primary prevention study. *Aging Clin Exp Res* 16: 432-436.



## Approccio dietetico al paziente con osteoporosi

*Prof. Giorgio Calabrese*  
*Università Cattolica di Piacenza*  
*Università di Torino*  
*Università La Sapienza di Roma*  
*CDA member of EFSA*  
*VICE PRESIDENTE CONSIGLIO SCIENTIFICO I.N.R.A.N.*

### Introduzione

L'osteoporosi è una condizione caratterizzata dalla diminuzione della massa ossea e dal deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo.

Secondo la definizione formulata nel 1993 e accettata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'osteoporosi è caratterizzata essenzialmente da una ridotta massa ossea. A tale fine l'OMS ha identificato quale criterio diagnostico densitometrico dell'osteoporosi una riduzione della massa ossea al disotto di 2,5 deviazioni standard rispetto al picco di massa ossea dei soggetti normali (T-score < -2,5). Tuttavia, l'osteoporosi è di per sé scarsamente sintomatica ed il suo rilievo medico e sociale deriva dalle complicanze, cioè le fratture da fragilità, di cui la prevalenza e l'incidenza aumentano in proporzione esponenziale col ridursi della massa ossea. Negli Stati Uniti il 17% di tutte donne postmenopausali di razza bianca presenta osteoporosi alla misura della densità ossea femorale, rispetto al 12% delle donne di razza ispanica ed all'8% di quelle di razza africana. La prevalenza di osteoporosi è anche fortemente correlata all'età e nella popolazione inglese incrementa dal 4% di osteoporosi del femore prossimale nelle donne di 50-59 anni al 48% nelle donne di oltre 80 anni. Ovviamente la prevalenza di osteoporosi aumenta se si misurano più siti scheletrici: nella popolazione femminile bianca postmenopausale degli Stati Uniti circa un terzo, pari a 9,4 milioni di donne, presenta osteoporosi del femore, del rachide o dell'avambraccio. I dati di prevalenza di osteoporosi nella popolazione maschile sono molto più limitati, tuttavia lo studio epidemiologico statunitense NHANES III ha dimostrato che circa il 7% degli uomini di razza bianca ultrasessantenni presentano una densità femorale osteoporotica.

### La terapia dietetica

Le indicazioni nutrizionali per la prevenzione e il trattamento della patologia osteoporotica risultano pressoché sovrapponibili.

Di seguito verranno brevemente considerate le componenti alimentari maggiormente implicate nello sviluppo della patologia. Da un punto di vista dietetico sono molteplici i fattori da considerare:

1. Proteine
2. Calcio
3. Fibra
4. Vitamina D
5. Fosfati
6. Magnesio
7. Fluoruri
8. Sodio e potassio
9. Vitamina K
10. Vitamine del gruppo B





11. Fibra
12. Fitoestrogeni
13. Alcool
14. Caffaina

### **Proteine**

Le proteine favoriscono l'assorbimento del calcio a livello intestinale e la sua fissazione alla matrice ossea, infatti condizioni di malnutrizione proteica si associano a ridotto accrescimento scheletrico. Un'elevata assunzione di proteine comporta un abbassamento del pH urinario da provocare ipercalciuria. L'effetto sfavorevole dell'eccesso proteico sul metabolismo del calcio potrebbe spiegare quello che è stato definito il paradosso del calcio: tassi di frattura risultano più elevati in quei paesi in cui le assunzioni di calcio sono più alte, rispetto a quelli in cui le assunzioni proteiche sono più basse. Anche una dieta con apporto di proteine animali preponderante rispetto all'apporto di proteine di origine vegetale può essere concausa di osteoporosi. E' stato, infatti, recentemente dimostrato che vi è una più rapida perdita di tessuto osseo a livello del collo del femore in donne anziane con diete in cui è invertito il rapporto proteine animali / proteine vegetali (Sellmeyer et al. 2001).

### **Calcio**

Il calcio è una delle principali componenti della matrice ossea, pertanto una sua inadeguata assunzione può rappresentare un fattore di rischio per la malattia. Allo stato attuale le indicazioni relative all'assunzione di calcio restano quelle della SINU.

### **Fibra**

Dal punto di vista dietetico, un eccessivo apporto di fibra con gli alimenti può ridurre l'assorbimento di calcio. L'incremento di assunzione di fibre alimentari da 22 a 53g/die produce una perdita netta di calcio di 109mg/die perchè il calcio legandosi alla fibra non viene assorbito.

### **Vitamina D**

Il metabolismo del calcio è strettamente legato alla presenza e all'attività della vitamina D. Come indicazione generale un' adeguata esposizione alla luce solare è fondamentale, ove non possibile, è da consigliare un incremento dell'apporto dietetico anche con alimenti fortificati.

### **Fosfati**

Come il calcio anche il fosforo rappresenta un elemento fondamentale per la formazione della matrice ossea.

Studi a breve termine evidenziano come regimi alimentari in cui elevati apporti di fosforo siano combinati bassi apporti di calcio, possono associarsi ad una riduzione della densità della massa ossea.

### **Magnesio**

Il ruolo del magnesio non è ancora chiaro, ma una sua adeguata assunzione sembra correlarsi positivamente alla densità della massa ossea.

### **Fluoruri**

Il fluoro svolge un'azione positiva nella formazione dell'osso, ma se assunti in dosi farmacologiche causa fluorosi e alterazioni dell'osso (Garzon et al., 1998)

### **Sodio e potassio**



Sodio: una sua eccessiva assunzione può compromettere lo stato di salute dell'osso

Potassio: elevate assunzioni di potassio sono associati ad una elevata densità ossea. (Tucker et al. 1999)

### **Fitoestrogeni**

Secondo la definizione del *Working Group on Phytoestrogen - Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer products and Environment* un fitoestrogeno è "...un qualsiasi composto o metabolita vegetale in grado di indurre una risposta biologica nei vertebrati, mimando o modulando l'azione degli estrogeni endogeni, generalmente attraverso un legame con i recettori estrogenici". In natura, i fitoestrogeni sono presenti sotto forma di precursori in circa 350 piante, ma la maggiore concentrazione è stata evidenziata in prevalenza nelle *Leguminosae*, tra cui spiccano, per il contenuto di isoflavoni, i semi di soia.

Gli isoflavoni sono in grado di modulare il turnover osseo. Consumo suggerito 60-100 mg/die (Mazur et al. 1998)

### **Vitamina K**

In qualità di cofattore enzimatico è implicata nei processi di gamma carbossilazione dell'acido glutammico per la produzione di osteocalcina. Con l'età questo processo tende a diminuire con l'aumentare delle concentrazioni di osteocalcina non carbossilata, meno attiva.

### **Vitamine gruppo B**

Alcuni studi sembrano dimostrare un legame tra bassi livelli di vitamine del complesso B e bassa densità minerale ossea con aumentata incidenza di frattura dell'anca.

### **Caffeina**

Studi di popolazione non hanno confermato azioni positive tra assunzione di caffeina e riduzione della densità minerale ossea o aumento di processi di demineralizzazione dell'osso. Solo uno studio su donne anziane ha dimostrato una associazione positiva tra elevate assunzioni di caffeina (>300 mg/die) e tassi elevati di riduzione della densità minerale ossea.

### **Alcool**

Studi su etilisti hanno messo in evidenza come l'etanolo, assunto in quantità importanti, favorisca la perdita di massa minerale ossea e aumenti del rischio di frattura.

### **Bibliografia**

Mazur W, Adlercreutz H, Naturally occurring oestrogens in food. *Pure Appl. Chem* 70: 1759-1776, 1998

Osteoporosis: nutritional aspects. Eds AP Sinopoulos e C Galli. Karger 1993

Tucker KL, Hannan MT, Chen H et al.: Potassium, magnesium, and fruit and vegetables intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 69: 727-736, 1999

Sellmeyer et al. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:118-122



## Acque minerali quale risorsa di calcio

*Cesara Gregotti\* e Plinio Richelmi<sup>§</sup>*

*\*Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica*

*§Direttore Scuola di Specializzazione in Idrologia Medica  
Università degli Studi di Pavia*

Le acque per poter essere definite “minerali” devono corrispondere ad alcuni requisiti di base:

- 1) portata della sorgente costante anche al variare delle stagioni,
- 2) batteriologicamente pure,
- 3) concentrazione di sali minerali costante nel tempo.

Assolte queste caratteristiche, le acque minerali vengono quindi definite in base a criteri identificativi codificati nel 1933 e che tengono conto di caratteristiche generali (colore, odore, sapore etc.), chimiche e chimico-fisiche. Tra le più importanti indagini da svolgere vi è la determinazione del residuo fisso che è il valore di riferimento per la classificazione delle acque sia ad uso termale che imbottigliate. Il residuo fisso è calcolato in unità di peso (mg/l) e si ottiene facendo evaporare a bagno maria a 100°C una quantità di acqua di 500 cc. in un contenitore di materiale inerte cui fa seguito un'essiccazione prima a 500°C e poi a 700°C. In base al residuo fisso le acque minerali vengono classificate in: oligominerali con R.F. < 200 mg/l; mediominerali con R.F. 200-1000 mg/l; minerali con R.F. > ai 1000 mg/l.

In Italia, grazie alla sua particolare struttura geologica, sono presenti numerosissime sorgenti di acque minerali, anche termali, aventi caratteristiche chimiche più diverse. In base a tali caratteristiche possono essere definite bicarbonate (>600 mg/l), solfate (>200 mg/l), clorurate (>200 mg/l), magnesiate (>50 mg/l), fluorate (>1 mg/l), ferruginose (>1 mg/l di Fe<sup>++</sup>), sodiche (>200 mg/l) e calciche (>150 mg/l).

Le acque minerali possono pertanto offrire una ampia disponibilità di sali necessari all'organismo umano. In particolare se prendiamo in considerazione le acque calciche reperibili sul mercato italiano possiamo rilevare come esse siano solitamente anche bicarbonate e corrispondano a circa il 10% delle acque in commercio. Alcune di queste acque hanno un contenuto decisamente considerevole di ione Ca (350-500 mg/l), concentrazione tale da poter essere interessante sotto il profilo di integrazione nel fabbisogno dietetico giornaliero.

Pubertà, gravidanza, allattamento e menopausa sono sicuramente momenti in cui una corretta alimentazione può divenire uno strumento per la prevenzione di alcune patologie. In particolare un adeguato apporto di calcio e di magnesio può influire sul decorso dell'osteoporosi.

Il calcio, necessario per l'organismo umano, viene assunto con gli alimenti e viene assorbito a livello intestinale solo se dissociato in sale calcico, sia per diffusione passiva che per fenomeni attivi mediati dal metabolita attivo della vitamina D. La quantità di calcio assorbita può variare a seconda del fabbisogno ( es. gravidanza ed allattamento), può essere influenzata da altri fattori ad esempio si riduce in caso di assunzione di alte dosi di alcool e di diete ricche di sodio e si riduce nell'età avanzata. La Società Italiana di Nutrizione Umana raccomanda di assumere 1000-1200 mg di calcio/die dai 7 ai 17 anni di età, periodo di massimo accrescimento dello scheletro e 800-1000 mg/die nelle età successive. Durante la gravidanza e l'allattamento, il livello di assunzione deve essere aumentato a 1200 mg/die. Nella fase perimenopausale e nei 10 anni post-menopausali, la quantità raccomandata è tra i 1200-1500 mg/die.



La maggior parte del calcio alimentare è presente nei prodotti caseari. Nell'adolescenza e nella gravidanza il latte ed i suoi derivati rappresentano solitamente la fonte primaria e ben tollerata di calcio, ma in età più avanzata le condizioni alimentari possono cambiare. Le diverse abitudini di vita, la necessità di evitare il sovrappeso, la frequente comparsa di ipercolesterolemia e di intolleranza ai latticini, portano spesso ad eliminare i prodotti caseari. Con l'avanzare dell'età, l'eventuale insorgenza di patologie croniche (ipertensione e cardiopatie) richiedono spesso una alimentazione priva di grassi, con poche calorie ed iposodica. Patologie quali il diabete, l'ipertiroidismo e l'iperparatiroidismo, e l'assunzione di corticosteroidi, interferiscono con il metabolismo del calcio favorendo una osteoporosi secondaria.

Laddove quindi l'apporto di calcio con la dieta, dovuto ad una riduzione od eliminazione dei prodotti caseari risulti diminuito o divenisse necessario aumentarne i quantitativi, un ruolo importante è attribuibile all'assunzione di acque ricche di calcio a basso contenuto di sodio.



## **Resveratrolo: uno spazzino contro le malattie neurodegenerative ed il dolore cronico**

*Roberto Casale*

*Divisione di Neuroriabilitazione III, Serv. di Neurofisiopatologia, Unità di Riabilitazione del Dolore, Istituto di Riabilitazione di Montescano, Fondazione "S. Maugeri" IRCCS, 27040*

*Montescano*

### **Riassunto**

Al progressivo miglioramento delle condizioni di vita ed al conseguente aumento della lunghezza della stessa, fa riscontro un aumento delle malattie neurodegenerative e del dolore cronico. Ognuna di queste patologie ha carichi assistenziali enormi sia in termini di costo per l'assistenza ospedaliera, generata dai frequenti ricoveri, sia dal punto di vista socio-familiare con un coinvolgimento dei nuclei familiari pressoché totale.

Questo articolo prenderà in considerazione il possibile uso degli antiossidanti ed in particolar modo quello del resveratrolo, come possibile prevenzione delle malattie neurodegenerative e nella presa in carico globale del paziente con dolore cronico.

### **1) Introduzione**

Nel corso del secolo che si è appena concluso abbiamo assistito ad una rinascita del vino non solo da un punto di vista edonistico e nutrizionale, ma anche per quanto riguarda gli aspetti preventivo-terapeutici che alcuni contenuti nobili del vino possiedono.

Negli anni '70, iniziano a comparire nella letteratura scientifica importanti contributi attestanti qualità terapeutiche importantissime del vino (St. Leger et al., 1979; Criqui et al 1994). La domanda che gli autori di quegli articoli si posero si può così sintetizzare: se è vero, come è vero, che una alimentazione a base di grassi e colesterolo, fa aumentare in maniera consistente il rischio di malattie cardiovascolari, come è possibile che vi siano popolazioni che pur avendo un regime alimentare molto ricco di acidi grassi, abbiano una percentuale di malattie cardiovascolari simile, se non più bassa, di quella riscontrabile in nazioni a bassissimo consumo di grassi? La risposta ovviamente non fu immediata, ma dati inconfutabili hanno successivamente dimostrato come non sia l'alcol ma siano piuttosto i contenuti cosiddetti nobili del vino a svolgere una azione protettiva nei confronti delle malattie cardiovascolari e neurodegenerative ((St. Leger et al., 1979; Marques-Vital et al 1995; Woodward et al 1995; Rimm et al 1996). Recentemente inoltre gli effetti di questi contenuti nobili sono stati anche studiati sui meccanismi di generazione del dolore.

### **2) Stress ossidativo, neurodegenerazione e dolore**



Nel produrre energia la cellula produce delle scorie che devono essere eliminate a loro volta, impegnando altra energia per il loro smaltimento. Quando la cellula non riesce a tener dietro a queste due richieste: di energia e di smaltimento delle scorie, queste ultime iniziano ad accumularsi nella cellula e a danneggiare i normali processi metabolici cellulari e mitocondriali. In particolare sono i prodotti del consumo di ossigeno a dare quello che viene chiamato danno o stress ossidativo della cellula. Questo danno è causato dalla presenza dei radicali liberi dell'ossigeno che si generano durante il metabolismo ossidativo, ovverosia durante tutti quei processi che si svolgono in presenza di ossigeno, e che la cellula non riesce a smaltire adeguatamente. Conseguentemente i termini danno o stress ossidativo definiscono uno stato della cellula in cui la cellula stessa non riesce a difendersi dalla presenza di particolari specie reattive dell'ossigeno (ROS), prodotte dal metabolismo cellulare e non eliminate dalla cellula. (Halliwell et al, 1985). Il termine specie reattive dell'ossigeno o Reactive Oxygen Species da cui la sigla ROS, qualifica una serie di molecole quali il radicale ossidrilico e l'anione superossido in grado di indurre processi ossidativi all'interno di una cellula. L'ossido nitrico (NO) fa parte di questa categoria. La sua azione a livello spinale nella genesi mantenimento della riposta nocicettiva è di fondamentale importanza, assieme alla attivazione della cascata dell'acido arachidonico Più specificatamente per quanto riguarda il dolore è noto che l'arrivo di una vollee afferenziale nocicettiva di sufficiente durata ed intensità è in grado, attraverso vari meccanismi, di alterare la permeabilità cellulare agli ioni  $Ca^{++}$ . Questi entrati nelle cellule del corno dorsale, attivano due differenti cascate: dall'acido arachidonico con produzione di COX2 e quella dell'ossido nitrico (NO). L'No è un ROS e la sua espressione indica, come detto, uno stato di attivazione/sofferenza cellulare.

### **3) Gli antiossidanti nella dieta: vino e resveratrolo**

In pratica la fonte di approvvigionamento più ricca di antiossidanti è quella derivante dagli alimenti. L'assunzione con la dieta di antiossidanti può quindi essere fondamentale per contrastare l'aumento dei ROS. I composti a maggior azione di difesa contro i radicali liberi sono il glutatione, la Vitamina C, i carotenoidi, i flavonoidi, i polifenoli e gli enzimi antiossidanti. Questi vengono genericamente accomunati sotto il termine di scavenger perché hanno l'azione di spazzare via i radicali liberi come uno spazzino, appunto scavenger, in inglese.

Se per taluni alimenti è facile comprendere i benefici che possono derivare dalla loro assunzione, per il vino bisogna intraprendere un percorso di avvicinamento che, conosciuto e studiato dai ricercatori, lo è meno per il consumatore. Sono a tutti noti i devastanti effetti dell'alcoolismo sul sistema nervoso, e il dissolvimento della personalità che il suo abuso produce. Parlare quindi di effetti benefici del vino può sembrare azzardato se non addirittura biasimevole. Lo scenario però sta cambiando, almeno per quanto riguarda il vino, da quando nella prima metà degli anni novanta, sulla prestigiosissima rivista scientifica Lancet fu pubblicata una indagine epidemiologica svolta in Francia.. In questa ricerca la bassa incidenza di patologie vascolari a fronte di una dieta ricca di grassi fu attribuita al moderato consumo di vino ed alla sua capacità di ridurre l'aggregabilità piastrinica (Renaud et al, 1992). Questa attività è stata principalmente attribuita ad un composto polifenolico, il resveratrolo, a cui nel corso di successive ricerche sono state attribuite altre importanti proprietà quali quella antiossidante e neuroprotettiva E' per quest'ultima ragione che al di là di altri composti del vino ad azione biologica, la nostra attenzione si accentrerà sul resveratrolo presente nel vino. (Virgili et al, 2000). Va sottolineato ancora che da questi lavori e da altri lavori presenti in letteratura medica emerge quindi chiaramente la dicotomia tra effetti nefasti dell'assunzione smodata della molecola alcool, in ogni sua formulazione commerciale, da





altre proprietà, questa volta benefiche, associate ai composti nobili presenti del vino. Questi ultimi sono una componente strutturale del vino e concorrono a conferirne le qualità quali appunto colore, stabilità chimico-fisica e capacità di invecchiamento.

Per quanto riguarda il resveratrolo le sue azioni biologiche sono veramente molte. Queste sono in grado di espletare una azione di protezione cardiovascolare e di neuroprotezione, di favorire attività antiossidative ed immunomodulatorie, di modificare la sintesi lipidica epatica, di inibire l'aggregazione piastrinica e di inibire la produzione di eicoesanoidi pro-aterogenici nelle piastrine e nei neutrofili (Chanvitayapongs et al, 1997; Leung et al, 1996; Nigdicar et al, 1998; Sato et al, 2000; Frankel et al, 1993; Han et al, 1990).

#### **4) Resveratrolo malattie neurodegenerative e dolore.**

Come detto il resveratrolo è in grado di modificare differenti substrati e che alcuni di questi sono coinvolti nelle malattie neurodegenerative e nella nocicezione.

La monoaminossidasi è un enzima che si trova in molti tessuti ma principalmente nel fegato e nel cervello. Un meccanismo attraverso cui si esplica l'azione antiossidante del resveratrolo è quello della inibizione della monoaminossidasi A (Han et al., 1990).

Quando nel cervello si genera una ischemia, ovverosia una riduzione di flusso ematico in quell'area, essa è seguita da fenomeni di riperfusione messi in atto dall'organismo per cercare di portare sangue alla zona lesa. Sia l'ischemia che il tentativo di riperfondere la zona colpita da ischemia inducono uno stress ossidativo mediato in gran parte dalla monoaminossidasi. Tale stress va a sommare i propri effetti a quelli del danno vascolare vero e proprio. Su cellule cerebrali di cavia, in vitro, è stata studiata l'attività antiossidante del resveratrolo dopo induzione di uno stato di stress ossidativo da ischemia-riperfusione (Leung & Mo, 1996). Il resveratrolo non solo riduceva tale stress ma potenziava gli effetti di altre sostanze antiossidanti quali vitamina C ed E.

Nel cervello la monoaminossidasi catalizza l'ossidazione di un gran numero di monoammine. Le monoammine sono i principali neurotrasmettitori ed includono la adrenalina, la noradrenalina e la serotonina. Per questo motivo è stata ventilata una sua utilità anche nelle depressioni e in seconda istanza anche sul dolore.

Dati comparsi recentemente in letteratura, sostengono che nelle malattie neurodegenerative il fattore NF-KB è attivato e svolgerebbe una funzione protettiva nella demenza di Alzheimer (Mattson MP et al, 1997) e nel Parkinson (Hunot S et al, 1997) Poiché quindi al fattore NF-kB vengono attribuite azioni anti-apoptiche ne risulta che qualsiasi composto in grado di bloccare agenti attivatori del fattore NF-kB possiedono, in seconda battuta, un effetto anti-apoptico. Questa stessa azione sui fattori di crescita tumorale è stata segnalata come avere una azione antinocicettiva. L'azione del resveratrolo sul dolore è assai interessante perchè sembrerebbe agire sui meccanismi di base della cascata proinfiammatoria. Il resveratrolo infatti esplica azioni antinocicettive attraverso una sua interazione con l' NO (Sharma et al 2007). Sull'infiammazione il resveratrolo non agirebbe solo sulla produzione di NO ma inibirebbe in vitro anche la produzione di PGE2 dai mononucleati del sangue periferico (Hougee et al., 2005) riducendo in ultima analisi l'espressività e l'azione delle ciclossigenasi 2 (COX-2) (Granados-Soto 2003).

Inoltre vi sono evidenze che la sua azione antinocicettiva possa interessare anche meccanismi di tipo oppiatergico (Gupta et al 2004) nonché esplicare tale azione attraverso una sua interazione con il fattore tumorale di crescita denominato TNF-alpha (Hougee et al. 2005). Queste azioni sui meccanismi di base sono state testate sia su modelli animali che nell'uomo (Sharma et al. 2007; Hougee et al. 2005) con sorprendenti risultati.



## 5) Conclusioni

In conclusione le peculiarità citoprotettive del resveratrolo sono così molteplici da poter destare il dubbio che si tratti di una specie di Sacro Graal in grado di curare mille ed un male (Casale 2002).

Cercando di tirare un po' le somme, possiamo dire che sul resveratrolo la letteratura scientifica attesta una serie di meccanismi di azione dimostrati e supportati ormai da una consistente messe di dati di laboratorio. Vale quindi la pena, in chiusura, di riassumere i più importanti, ed in ogni caso di citare solo quelli supportati dalla letteratura scientifica. Ciò allo scopo ultimo di sottolineare che se la ricerca clinica sull'uomo ha ormai sufficientemente chiarito il così detto paradosso francese sulla cardioprotezione, ampi spazi di ricerca e di applicazione clinica sono ancora da esplorare per quanto riguarda l'azione di protezione contro le malattie neurodegenerative nonché sull'impiego degli antiossidanti ed in particolare del resveratrolo come terapia di supporto nel dolore cronico..

Il resveratrolo:

- inibisce i radicali perossidi e idrossidi;
- ha una azione potenziante i fattori anticarcinogenetici
- media gli effetti antinfiammatori inibendo la funzione cicloossigenasica (COX) ed idroperossidasi;
- inibisce l'azione dell'NO
- ha una azione antimutagena ed antiproliferativa
- concorre alla regolazione dei fattori nucleari trascrizionali (NF- $\kappa$ B), a livello della traslocazione nucleare
- inibisce le monoamminoossidasi in vivo
- favorisce la sintesi di collagene
- ha azioni fitoestrogeniche
- ha azione ipocolesterolemizzante
- concorre alla inibizione della aggregabilità piastrinica

## BIBLIOGRAFIA

- Casale R. Effetti biologici e possibili applicazioni cliniche del resveratrolo: dal paradosso francese alla proposta italiana. In *Invinosalus 32° Oltrevini*, Casteggio, 3-8 Settembre 2002
- Chanvitayapongs, S., Draczynska-Lusiak, B., and Sun, A. Y. Amelioration of Oxidative Stress by Antioxidants and Resveratrol in PC12 Cells. *Neuroreport* 8 (1997): 1499-1502.
- Criqui, M. H, and Ringel, B. L. Does Diet or Alcohol Explain the French Paradox? *The Lancet* 344 (1994): 1719-1723.
- Frankel, E., Waterhouse, A. L., and Kinsella, J. E. Inhibition of Human LDL Oxidation by Resveratrol. *The Lancet* 341 (1993):1103-1104.
- Granados-Soto V. Pleiotropic effects of resveratrol. *Drug News Perspect.* 2003 Jun;16(5):299-307.
- Gupta YK, Sharma M, Briyal S. Antinociceptive effect of trans-resveratrol in rats: Involvement of an opioidergic mechanism. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2004 Nov;26(9):667-72.



- Halliwell B, Gutteridge JMC Oxigen radicals and the nervous system. *Trents Neurosci* 1985; 6: 22-26.
- Han, Y. N., Ryu, S. Y., and han, B. H. Antioxidant Activity of Resveratrol Closely Correlates with its Monamine Oxidase-A Inhibitory Activity. *Arch Pharm Res* 13 (1990): 132-135.
- Hunot S, Brugg B, Ricard D, Michel PP, Muriel MP, Ruberg M, et al. Nuclear translocation of NF-kB is increased in dopaminergic neurons of patients with Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:7531-6.
- Hougee S, Faber J, Sanders A, de Jong RB, van den Berg WB, Garssen J, Hoijer MA, Smit HF. Selective COX-2 inhibition by a *Pterocarpus marsupium* extract characterized by pterostilbene, and its activity in healthy human volunteers. *Planta Med.* 2005 May;71(5):387-92.
- Leung, A., and Mo, Z. Protective Effects of Polydatin, an Active Compound from *Polygonum cuspidatum*, on cerebral Ischemia Damage in Rats. *Clin Pharm Bull* 12 (1996):128-129.
- Marques-Vidal, P., Cambou, J. P., Nicaud, V., Luc, G., Evans, A., Arveiler, D., Bingham, A. and Cambien, F. Cardiovascular Risk Factors and Alcohol Consumption in France and Northern Ireland. *Atherosclerosis* 115 (1995):225-232.
- Mattson MP, Goodman Y, Luo H, Fu W, Furukawa K. Activation of NF-kB protects hippocampal neurons against oxidative stress-induced apoptosis: evidence for induction of manganese superoxide dismutase and suppression of peroxynitride production and protein tyrosine nitration. *J Neurosci Res* 1997;49:681-97.
- Renaud S., De Longeril M. Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992;339: 1523.
- Rimm, E. B., Klatsky, A., Grobbee, D., and Stampfer, M. J. Review of Moderate Alcohol Consumption and Reduced Risk of Coronary Heart Disease: Is the Effect Due to Beer, Wine, or Spirits? *British medical Journal* 312 (1996):731-736.
- Sato, M., Maulik, G., Bagchi, D., and Das, K. Myocardial Protections by Protykin, a Novel Extract of trans-resveratrol and Emodin. *Free Radical Research* 32 (2000): 135-144.
- Sharma S, Kulkarni SK, Chopra K. Effect of resveratrol, a polyphenolic phytoalexin, on thermal hyperalgesia in a mouse model of diabetic neuropathic pain. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007 Feb;21(1):89-94.
- Sharma S, Chopra K, Kulkarni SK. Effect of insulin and its combination with resveratrol or curcumin in attenuation of diabetic neuropathic pain: participation of nitric oxide and TNF-alpha. *Phytother Res.* 2007 Mar;21(3):278-83.
- St Leger, A. S., Cochrane, A. L., and More, F. Factors Associated with cardiac Mortality in Developed Countries with Particular Reference to the Consumption of Wine. *The Lancet* 1 (1979): 1017-1020.
- Virgili M Contestabile M. Partial neuroprotection of in vivo excitotoxic brain damage by chronic administration of the red wine antioxidant agent, trans-resveratrol in rats. *Neurosci Lett.* 2000 Mar 10;281(2-3):123-6.
- Woodward, M. and Tunstall-Pedoe, H. Alcohol Consumption, Diet, Coronary Risk factors, and Prevalent Coronary Heart Disease in Men and Women in the Scottish Heart Health Study. *J Epidemiol Common Health* 49 (1995):354-362.



## **Ruolo dell'ipovitaminosi D nella disabilità motoria**

*Carlo Cisari*

*SOC di Medicina Fisica e Riabilitazione ASO Maggiore della Carità, Novara*

La vitamina D è una vitamina liposolubile che si presenta sotto due forme principali dall'attività biologica molto simile: il colecalciferolo ( $D_3$ ), derivante dal colesterolo e sintetizzato negli organismi animali, e l'ergocalciferolo ( $D_2$ ), di provenienza vegetale (ergosterolo). La storia della scoperta della vitamina D parte nel 1919 quando venne evidenziato che bambini affetti da rachitismo guarivano se esposti alla luce ultravioletta. Un risultato simile lo si ottenne nel 1922 da A.F. Hess e H.B. Gutman usando, però, la luce solare e nello stesso periodo venne ipotizzata da Mc Collum l'esistenza di un composto liposolubile essenziale per il metabolismo delle ossa, studiando l'azione antirachitica dell'olio di fegato di pesce dal quale riuscì ad identificare una componente attiva. Nel 1923 Goldblatt e Soames riuscirono a dimostrare che quando il 7-deidrocolesterolo, presente nella pelle, viene colpito dai raggi ultravioletti esso dà origine ad un composto avente la stessa attività biologica del composto lipofilo di Mc Collum. La struttura della vitamina D venne identificata nel 1930 da A. Windaus. Gli studi strutturali hanno permesso di identificare le due forme della vitamina D e che l'ergocalciferolo viene formato quando i raggi ultravioletti colpiscono la sua forma provitaminica di origine vegetale, l'ergosterolo, mentre il colecalciferolo si produce, come detto precedentemente, dall'irradiazione del 7-deidrocolesterolo. L'assorbimento della vitamina D segue gli analoghi processi cui le altre vitamine liposolubili sono sottoposte. In vari tessuti il colecalciferolo subisce una reazione di idrossilazione con formazione di 25-idrossicolecalciferolo [ $25(OH)D$ ] il quale passa nella circolazione generale e si lega ad una proteina trasportatrice specifica. Arrivato nel rene, il 25 (OH)D può subire due diverse reazioni di idrossilazione, catalizzate da differenti idrossilasi che danno origine, rispettivamente, all'1,25-diidrossicolecalciferolo [ $1,25(OH)D$ ], la componente attiva, ed al 24,25-diidrossicolecalciferolo [ $24,25(OH)D$ ], una forma inattiva. A livello della cute si forma l'altra forma attiva della vitamina D, l'ergocalciferolo, tramite trasformazione dell'ergosterolo. I raggi ultravioletti favoriscono la conversione del 7-deidrocolesterolo che può dare origine al colecalciferolo ma anche a due prodotti inattivi. La quantità di  $D_3$  e  $D_2$  prodotti dipende dalle radiazioni ultraviolette dalla superficie cutanea esposta, dal suo spessore e pigmentazione e dalla durata della permanenza alla luce. Nei mesi estivi la sovrapproduzione di vitamina D ne consente l'accumulo, così che la si possa avere a disposizione anche durante il periodo invernale.

La vitamina D favorisce il riassorbimento di calcio a livello renale, l'assorbimento intestinale di fosforo e calcio ed i processi di mineralizzazione dell'osso ed anche di differenziazione di alcune linee cellulari e in alcune funzioni neuromuscolari non ancora chiarite completamente. L'azione dell' 1,25(OH)D è alquanto anomala per una vitamina in quanto agisce secondo le caratteristiche proprie degli ormoni steroidei: entra nella cellula e si va a legare ad un recettore nucleare che va a stimolare la produzione di varie proteine, specie trasportatori del calcio.

La regolazione dei livelli di calcio e fosforo nell'organismo avviene insieme all'azione di due importanti ormoni: la calcitonina ed il paratormone. La calcitonina ha azioni opposte a quelle della vitamina D, favorendo l'eliminazione urinaria e la deposizione di calcio nelle ossa. Ciò si traduce in una diminuzione dei livelli plasmatici di calcio. Il paratormone, invece, inibisce il riassorbimento renale dei fosfati, aumenta quello del calcio e stimola il rene a produrre



24,25(OH)D. A livello dell'osso, esso promuove il rilascio di calcio. La produzione di questi ormoni e di vitamina D è strettamente dipendente dalla concentrazione plasmatica di calcio: una condizione di ipocalcemia stimola la produzione di paratormone e di 24,25(OH)D. Un aumento del calcio plasmatico, invece, favorisce la sintesi di calcitonina. Il delicato equilibrio che si viene a creare determina una buona regolazione dei processi di mineralizzazione. Pochi alimenti contengono quantità apprezzabili di vitamina D. Un alimento particolarmente ricco è l'olio di fegato di merluzzo. Seguono, poi, i pesci grassi (tipo salmoni ed aringhe), latte e derivati ed uova. Le prime alterazioni, in caso di deficienza di vitamina D, consistono in: diminuzione dei livelli sierici di calcio e fosforo con conseguente iperparatiroidismo secondario ed aumento della concentrazione di fosfatasi alcalina. Successivamente si hanno alterazione dei processi di mineralizzazione con rachitismo (nel bambino) ed osteomalacia (nell'adulto) e debolezza muscolare, deformazione ossea e dolori. I livelli di assunzione non sono perfettamente noti. Il problema consiste nel fatto che in condizioni normali l'esposizione alla luce solare è sufficiente a garantire livelli di vitamina D accettabili. Il problema nasce in individui che non si espongono alla luce o che presentano richieste maggiorate di vitamina. Generalmente gli adulti, per le ragioni di cui sopra, non hanno bisogno di assumere vitamina D, a meno che debbano restare sempre al chiuso, purché mantengano un buon introito di calcio o fosfato. Gli anziani tendono a stare meno alla luce e la loro sintesi endogena di vitamina diminuisce per cui si può ricorrere ad una supplementazione. Recenti osservazioni (Holick) hanno evidenziato una notevole diffusione dell'ipovitaminosi D in molte fasce di popolazione, anche in età giovanile e ciò sia per una modificazione delle abitudini di vita sia per una minor esposizione ai raggi UV (Vetri, creme solari, ...).

La vitamina D ha assunto recentemente un ruolo molto rilevante nella prevenzione delle fratture da osteoporosi in quanto numerosi AA (Pfeifer, Bischoff, Flicker,...) hanno evidenziato nei soggetti con ipovitaminosi D minori prestazioni motorie e una maggior facilità alle cadute. In particolare è stata evidenziata un quadro di miopatia prossimale con diminuzione delle fibre di tipo 2.

Altri studi (Isaia et al) tendono a evidenziare una notevole diffusione dell'ipovitaminosi D nella popolazione anziana in Italia (ove non viene praticata la supplementazione dei cibi come in altre nazioni europee) e una stretta relazione tra questo dato e le capacità motorie.

Viene pertanto sottolineata la necessità di valutare, specie nei pazienti anziani, la necessità di una supplementazione di vitamina D e non solo per l'obiettivo del metabolismo osseo.



## **Attività fisica, massa ossea e rischio di frattura**

*Marco Monticone*

*Istituto Scientifico di Lissone, IRCCS Fondazione S. Maugeri*

*Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi di Pavia*

### **Introduzione**

La riduzione della forza dell'osso e il conseguente aumento del rischio di frattura associato all'invecchiamento rappresenta un rilevante problema sociale.

Sebbene siano ormai svariati i principi attivi di natura farmacologica sviluppati per prevenire e trattare la riduzione della forza dell'osso, una strategia terapeutica condivisa e complementare è rappresentata dalla prescrizione di attività fisica e di esercizio fisico motorio.

La premessa concettuale a ciò, nota ormai da oltre un secolo, è rappresentata dall'assunto che l'osso rappresenti un tessuto mecano-sensitivo che, omeostaticamente, si adatta agli stimoli meccanici ambientali.

Ciò che progressivamente è stato approfondito in questi ultimi anni, e per il quale persistono ancora non poche incertezze, è il ruolo dei molteplici fattori in grado di influenzare la risposta meccanica dell'osso. La migliore conoscenza delle numerose variabili, fisiologiche e fisiopatologiche, coinvolte nel processo di mineralizzazione (età evolutiva) e di demineralizzazione (età adulta e senescenza) è in grado di incrementare gli effetti dell'attività fisica sull'apparato locomotore e, potenzialmente, di ridurre l'incidenza delle fratture secondarie ad osteoporosi.

### **Cenni di biomeccanica applicata all'attività osteo-formatrice**

Come è noto, l'osso è biomeccanicamente stimolato da sollecitazioni specifiche, continue e favorevoli all'attività osteo-metabolica. È il carico dinamico diretto e gravante sull'osso che, sfruttando l'effetto piezoelettrico così determinato, è in grado di stimolare l'attività osteo-formatrice.

Il modellamento osseo, dunque, è strettamente dipendente dalle forze di trazione, di compressione e miste che vengono ad agire su di esso. Le fibre ossee si orientano secondo una legge carico-dipendente: orizzontali per effetto della compressione, verticali per effetto della trazione. Un aumento o una diminuzione dell'attività fisica, soprattutto caratterizzata da esercizi in catena cinetica chiusa ed in carico diretto (osteogenico), provoca cambiamenti strutturali a carico dell'osso, dei legamenti e dei tendini. L'inattività, inoltre, non incide solo sulla forza muscolare, sull'osso e sulle articolazioni, ma, diminuisce anche le forze trasmesse da legamenti e tendini all'osso.

Il carico esterno necessario per indurre un adeguato livello di tensione non è ancora perfettamente conosciuto e molti dei modelli biomeccanici sviluppati su animale non mostrano di essere applicabili con sicurezza anche a livello umano. Sebbene sia stabilita una iniziale relazione diretta tra stress meccanico e stimolo osteogenico, questa relazione perde linearità





qualora le capacità elastiche e plastiche dell'osso vengano superate (modulo di elasticità di Young), lasciando un confine pericoloso e mal definito tra livello adattivo osseo e livello di frattura.

Durante lo svolgimento di attività motoria, esercizi ad alto impatto diretto devono prevedere adeguati periodi di riposo, rispettando il potenziale osteogenico: l'adeguato adattamento osseo in senso mineralizzante evocabile può, infatti, precocemente esaurirsi, esponendo il soggetto non solo ad uno stimolo osteogenico inefficace, ma soprattutto ad un aumentato rischio di frattura. In base a questo fenomeno, definito di desensibilizzazione, la risposta osteogenica al carico meccanico non aumenta più qualora la frequenza di carico si prolunghi eccessivamente nel tempo. Sono a tal riguardo raccomandate brevi sessioni di esercizi, da svolgersi in più momenti della giornata e durante più giornate della settimana.

L'adattamento osteogenico, purchè adeguato e ben dosato, non si perde nel tempo e un osso costantemente allenato mantiene soddisfacenti risposte osteoclastiche anche con il passare degli anni.

### **Massa ossea e mineralizzazione**

L'età costituisce uno dei principali fattori in grado di influenzare la risposta dell'apparato locomotore al carico meccanico. Uno scheletro giovane, infatti, è estremamente recettivo allo stimolo meccanico e il maggior effetto di un'attività fisica avviene soprattutto durante lo sviluppo scheletrico. I maggiori picchi di massa ossea al termine della crescita si raggiungono nei soggetti che iniziano l'attività fisica in età pre-pubere o peri-pubere, rispetto a chi inizia un'attività sportiva durante l'età adolescenziale più avanzata.

Iniziare, dunque, a svolgere attività fisica precocemente rappresenta con ogni probabilità il principale determinante dello stato di salute osseo per l'intera esistenza successiva. È essenziale, comunque, sottolineare che lo svolgimento dell'attività fisica debba essere regolare e continuativo nel tempo: sebbene non univoci, emergono dati clinici e laboratoristici in base ai quali la sospensione prolungata dell'attività fisica in età evolutiva determini la regressione dell'incremento della massa ossea già ottenuta con precoce ritorno ai livelli basali.

Svolgere attività fisica durante la crescita è altresì importante non solo per acquisire maggior contenuto minerale osseo, ma anche per modificare positivamente le caratteristiche strutturali dell'apparato scheletrico, migliorando la presenza e la neo-apposizione periostale, preziosa riserva osteoblastica in età adulta e miglior baluardo protettivo in età anziana rispetto all'osso endostale.

In condizioni di normalità, lo svolgimento intensivo e tanto più precoce possibile di attività fisica generale deve essere fortemente raccomandato. Una dieta ricca di calcio e di vitamina D è altrettanto raccomandata.

Purtroppo, diverse patologie possono concorrere a ridurre il picco di massa ossea in età evolutiva. Tra queste ricordiamo per completezza, tra le cause primitive l'osteoporosi idiopatica giovanile e l'osteogenesi imperfetta, e tra le cause secondarie patologie ortopediche (scoliosi idiopatica giovanile), neuromuscolari (paralisi cerebrale infantile, distrofia muscolare di Duchenne), croniche (leucemie, connettiviti sistemiche, malattie gastro-enteriche, nefropatie, trapianti), endocrine (pubertà ritardata, ipogonadismo, deficit di GH, ipertiroidismo, iperparatiroidismo, diabete mellito), iatrogene (glucocorticoidi, immunosoppressori, eparina).

### **Massa ossea e demineralizzazione**

Il divenire biologico del tessuto osseo si fonda sul corretto equilibrio dei fenomeni di riassorbimento e di neo-apposizione minerale costantemente presenti. Una volta raggiunto il picco di massa ossea, il bilancio scheletrico viene, dunque, regolato dal processo di rimodellamento, suddiviso in due fasi definite di rimodellamento e di neoformazione che, procedendo appaiate, consentono il mantenimento dell'integrità scheletrica.



Più dettagliatamente, la perdita di massa ossea riconosce due possibili meccanismi patogenetici. Il primo consiste nell'aumento del turnover scheletrico, con incremento delle unità di rimodellamento attive sulle superfici ossee: questo processo è potenzialmente reversibile se il rimodellamento osseo procede appaiato e se il bilancio scheletrico viene mantenuto. Il secondo meccanismo è rappresentato dal disaccoppiamento del riassorbimento rispetto alla neoformazione e la quantità di osso formata da ogni unità di rimodellamento è inferiore alla quantità di osso riassorbita: questo evento, irreversibile, è correlabile ad un aumento del riassorbimento o ad una riduzione della formazione.

Del tutto recente è la scoperta di due proteine di derivazione osteoblastica responsabili dell'accoppiamento delle due fasi del turnover scheletrico. Un fattore di differenziazione osteoclastica, il RANK-Ligand, stimolerebbe la produzione degli osteoclasti attraverso il legame con il recettore RANK, presente sulla membrana cellulare dei loro precursori. Una seconda proteina, detta Osteoprotegerina, (OPG), complessandosi con il RANK-Ligand, ne impedirebbe il legame al RANK. Quando il rimodellamento osseo aumenta, una maggiore quantità di RANK-Ligand si legherebbe al suo recettore specifico, promuovendo un aumento della proliferazione osteoclastica. Al contrario, quando il rimodellamento osseo si riduce, la produzione di RANK-Ligand diminuisce, aumenta l'OPG che, competendo con il RANK, determina la riduzione della proliferazione osteoclastica.

Le alterazioni del rimodellamento si associano, inoltre, a modificazioni dell'architettura scheletrica, componente fondamentale della resistenza meccanica e delle capacità biomeccaniche generali dello stesso.

### ***Quali fattori implicati in età adulta e anziana?***

Le alterazioni del rimodellamento osseo in senso demineralizzante dipendono, anche in età adulta e anziana, da molteplici fattori di natura endogena, in particolare, endocrino-ormonale e metabolica, nonché di natura esogena, quali le variazioni del carico nell'ambito dell'attività fisica, della forza di gravità e della forza/tensione muscolare.

La densità minerale ossea diminuisce fisiologicamente con l'avanzare dell'età, e in particolare nel sesso femminile, attraverso due fasi distinte: una fase precoce ed una fase lenta. La prima è caratterizzata dalla deficienza estrogenica, soggiunge a 50 anni e coincide con una rapida perdita di massa ossea. Questa fase tende nel tempo ad attenuarsi e superati i 60 anni viene sostituita dalla fase lenta, caratterizzata da un aumento del Paratormone (PTH) e da un progressivo esaurimento funzionale osteoblastica, in cui la riduzione è inferiore all'1% annuo.

Come descritto per l'età evolutiva, la riduzione della densità minerale ossea può insorgere secondariamente a neoplasie, endocrinopatie, gastro-enteropatie, reumopatie, nefropatie, trapianti e terapie farmacologiche (steroidi, immunosoppressive ed epariniche) prolungate. Il ruolo dell'attività fisica è riconfermato, sebbene il trattamento elettivo dell'osteoporosi sia finalizzato alla cura della causa primaria.

Alle cause di Osteoporosi primitiva e secondaria si associa frequentemente la tendenza alla sedentarietà e alla ipocinesia, con minori sollecitazioni meccaniche scheletriche, indispensabili per il mantenimento di un buon trofismo osseo.

In queste fasce di età, l'attività fisica deve essere raccomandata, incoraggiandone la regolarità. L'acquisizione di un corretto stile di vita motorio in età adulta riveste importanti e benefiche ricadute non solo a livello osseo, ma anche a livello generale e psico-fisico.

Come stabilito nella recente revisione Cochrane su esercizio ed osteoporosi, in età anziana, e in particolare nei soggetti a medio-alto rischio di frattura, è necessario programmare attività rieducative densità minerale ossea-specifiche, continuative e finalizzate al miglioramento



dell'attività aerobica, cardio-respiratoria, di resistenza, di coordinazione, di equilibrio e del cammino.

Educare i soggetti osteopenici e osteoporotici rappresenta un ulteriore target della presa in carico riabilitativa, migliorando le strategie ergonomiche e diminuendo il rischio di caduta.

## Conclusioni

Nel tentativo di ridurre il peso sociale della Malattia Osteoporotica è raccomandato promuovere l'attività fisica quale efficace strategia di intervento terapeutico a livello dell'apparato locomotore. Un programma di attività fisica mirata può migliorare il picco di massa ossea al termine dell'età evolutiva, mantenere la massa ossea, prevenire la demineralizzazione e rafforzare le abilità motorie generali dell'apparato locomotore in età adulta e anziana.

L'effetto dell'esercizio fisico sulla massa ossea dipende dalla sua modalità di esecuzione: il risultato finale è determinato dalla specificità e selettività osteogenica dell'esercizio, offrendo un positivo beneficio alle strutture coinvolte nell'attività fisica svolta.

Sono riportati sufficienti livelli di evidenza a favore dell'attività fisica quale elemento protettivo della salute del nostro scheletro ad ogni età: durante l'età evolutiva per i comprovati benefici a livello di picco di massa ossea e di miglior neo-apposizione periostale; in età adulta, al fine di mantenere il più a lungo possibile il patrimonio di massa ossea raggiunto, promuovendo corretti stili di vita motoria; in età anziana, limitando demineralizzazione e rischio di frattura, migliorando al contempo forza, resistenza, coordinazione ed equilibrio.

## Bibliografia

1. Warden SJ, Fuchs RK, Turner CH. Steps for targeting exercise towards the skeleton to increase bone strength. *Eur Med Phys* 2004; 40: 223-32.
2. Turner CH, Robling AG. Designing exercise regimens to increase bone strength. *Exerc Sport Sci Rev.* 2003 Jan ; 31(1):45-50.
3. Hofbauer LC et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000;15:2-12
4. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, Wells G, Tugwell P, Cranney A. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002, Issue 2. Art. No.: CD000333. DOI: 10.1002/14651858.
5. Kerr D, Morton A, Dick I, Prince R. Exercise effects on bone mass in postmenopausal women are site-specific and load-dependent. *J Bone Miner Res.* 1996 Feb; 11(2): 218-25.
6. Cussler EC, Lohman TG, Going SB, Houtkooper LB, Metcalfe LL, Flint-Wagner HG, Harris RB, Teixeira PJ. Weight lifted in strength training predicts bone change in postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(1): 10-17.
7. Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): redefining Wolff's law: the remodeling problem. *Anat Rec.* 1990 Apr; 226(4): 414-22.
8. Forwood MR. Mechanical effects on the skeleton: are there clinical implications? *Osteoporos Int* 2001; 12(1): 77-83.
9. Kohrt WM, Ehsani AA and Stanley J. Birge, JR. Effects of exercise involving predominantly either joint-reaction or ground-reaction forces on bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res.* 1997 Aug; 12(8): 1253-1261.
10. Prince R, Devine A, Dick I, Criddle A, Kerr D, Kent N, Price R, Randell A. The effects of calcium supplementation (milk powder or tablets) and exercise on bone density in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 1995 Jul; 10(7): 1068-1075.
11. Lord SR, Ward JA, Williams P, Zivanovic E. The effects of a community exercise program on fracture risk factors in older women. *Osteoporos Int* 1996; 6(5): 361-7.



12. Preisinger E, Alacamlioglu Y, Pils K, Saradeth T, Schneider B. Therapeutic exercise in the prevention of bone loss. A controlled trial with women after menopause. *Am J Phys Med Rehabil.* 1995 Mar-Apr; 74(2):120-3.
13. Grove KA, Londeree BR. Bone density in postmenopausal women: high impact vs low impact exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1992 Nov; 24(11): 1190-4.
14. Pruitt LA, Taaffe DR, Marcus R. Effects of a one-year high-intensity versus low-intensity resistance training program on bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res.* 1995 Nov; 10(11): 1788-95.
15. Bravo G, Gauthier P, Roy PM, Payette H, Gaulin P, Harvey M, Peloquin L, Dubois MF. Impact of a 12-month exercise program on the physical and psychological health of osteopenic women. *J Am Geriatr Soc.* 1996 Jul; 44(7): 756-62.
16. Smidt GL, Lin SY, O'Dwyer KD, Blanpied PR. The effect of high-intensity trunk exercise on bone mineral density of postmenopausal women. *Spine.* 1992 Mar; 17(3): 280-5.
17. Sinaki M, Wahner HW, Offord KP, Hodgson SF. Efficacy of nonloading exercises in prevention of vertebral bone loss in postmenopausal women: a controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 1989 Jul; 64(7): 762-9.
18. Sinaki M, Khosla S, Limburg PJ, Rogers JW, Murtaugh PA. Muscle strength in osteoporotic versus normal women. *Osteoporos Int.* 1993 Jan; 3(1): 8-12.
19. Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, Wollan P, Gelzcer R, Mullan BP, Collins DA, Hodgson SF. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone.* 2002 Jun, 30(6): 836-41.
20. Martin D, Notelovitz M. Effects of aerobic training on bone mineral density of postmenopausal women. *J Bone Mineral Res.* 1993 Aug; 8(8): 931-6.
21. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA.* 2002 Nov 13; 288(18): 2300-6.
22. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (4): CD000340.
23. Robertson MC, Devlin N, Gardner MM, Campbell AJ. Effectiveness and economic evaluation of a nurse delivered home exercise programme to prevent falls. 1: Randomised controlled trial. *BMJ.* 2001 Mar 24; 322(7288): 697-701.
24. Jensen J, Lundin-Olsson L, Nyberg L, Gustafson Y. Fall and injury prevention in older people living in residential care facilities: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med.* 2002 May; 136(10): 733-1.
25. Liu-Ambrose T, Khan KM, Eng JJ, Janssen PA, Lord SR, McKay HA. Resistance and agility training reduce fall risk in women aged 75 to 85 with low bone mass: a 6-month randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2004 May; 52(5): 657-65.

### **Lettura consigliata**

- Albanese CV, Passariello R *Osteoporosi e malattie metaboliche dell'osso.* Editore UTET Div. Scienze Mediche, Milano, 2006



## **Strategie d'intervento farmacologico nel soggetto con osteoporosi**

*Giovanni Arioli*

*Azienda Ospedaliera "C. Poma" Mantova*

*Divisione di R.R.F. e Reumatologia*

*P.O. Destra Secchia-Pieve di Coriano (Mantova)*

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una ridotta massa ossea e da alterazioni qualitative (macroarchitettura e microarchitettura, proprietà minerali) che si accompagnano ad aumento del rischio di frattura. (1)

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura.

I provvedimenti non farmacologici (dieta, attività fisica) o l'eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, igiene di vita) possono essere raccomandati a tutti in assenza di controindicazioni.

L'utilizzo di farmaci specifici, rivolti sia alla prevenzione, sia alla terapia, è condizionato dal rapporto rischio/beneficio, rischi superiori al 20-30% a 10 anni rappresentano una soglia di intervento socialmente inconfutabile. Condizioni di rischio di questa entità sono quelli associati a precedenti fratture osteoporotiche ed alla terapia cortisonica (almeno per dosi > 5 mg/die, prednisone equivalenti, assunti continuativamente per più di tre mesi). In questi ultimi due casi il rischio di frattura è così elevato che la decisione di prescrivere una terapia farmacologica può prescindere dai valori densitometrici.

### **Epidemiologia**

L'OP rappresenta una malattia di rilevanza sociale. L'incidenza dell'osteoporosi aumenta con l'età sino ad interessare la maggior parte della popolazione oltre l'ottava decade di vita. Si stima che ci siano oggi, in Italia, circa 3,5 milioni di donne ed 1 milione di uomini affetti da osteoporosi. Il "life time risk" di andare incontro ad una tipica frattura osteoporotica a carico del polso distale, dei corpi vertebrali o del femore prossimale è del 15% circa per ogni sito e del 40% per un qualsiasi sito. Nella popolazione italiana oltre i 50 anni d'età il numero di fratture di femore è superiore alle 55.000 unità/anno. Alterazioni morfologiche vertebrali sono state riscontrate in oltre il 20% dei soggetti di oltre 65 anni d'età di entrambi i sessi.

Le fratture osteoporotiche hanno importanti implicazioni sociali ed economiche oltre che sanitarie. I pazienti con frattura del femore prossimale presentano entro un anno dalla frattura, un tasso di mortalità del 15-30%. Tra gli anziani le fratture osteoporotiche sono una delle maggiori cause di mortalità, sostanzialmente sovrapponibile a quella per ictus e carcinoma mammario e 4 volte superiore a quella per carcinoma endometriale.

Il 50% delle donne con frattura di femore presenta una consistente riduzione del livello di autosufficienza e, in circa il 20% dei casi, richiede una istituzionalizzazione a lungo termine. (2) Donne di 50 anni di età con una frattura vertebrale hanno il 25% di possibilità di avere una nuova frattura entro 5 anni, questa percentuale può essere ridotta del 50 % in seguito a trattamento farmacologico. (3,4,5)

### **Trattamento dell'osteoporosi:**

- 1) Interventi non farmacologici:
  - apporto di Calcio e Vitamina D





L'insufficiente apporto giornaliero di Calcio nella popolazione italiana (in particolare in età senile) e l'elevata incidenza di ipovitaminosi D nei soggetti ultrasessantenni, sono correlati ad un notevole aumento dell'osteoporosi, fratture osteoporotiche e morbilità generale.

L'efficacia dell'integrazione di calcio e vitamina D per la prevenzione delle fratture in generale, e di quelle d'anca in particolare, nelle donne sane in età postmenopausale rimane controversa. In base ad un recente studio di Jackson, l'integrazione di 1000 mg di calcio elementare sotto forma di carbonato di calcio e 400 UI di vitamina D3 al giorno, nell'arco di 7 anni determina un lieve ma significativo miglioramento nella densità ossea dell'anca (aumento della BMD pari all'1,06 %), non riduce significativamente le fratture d'anca ed aumenta il rischio di calcolosi renale. Le pazienti che ricevono calcio e vitamina D presentano un tasso di rischio di frattura d'anca pari a 0,88, e di frattura del rachide di rilevanza clinica pari a 0,9. L'esclusione dei dati delle donne che hanno sospeso il trattamento in studio ha ridotto il tasso di rischio di frattura d'anca a 0,71. Gli effetti rilevati non variano significativamente sulla base dei livelli di vitamina D precedenti all'entrata nello studio. (6)

In un lavoro di Simonelli, eseguito su una popolazione anziana con fratture secondarie a traumi modesti, si evidenzia una carenza di vitamina D in tutti i pazienti ricoverati per frattura, confermando l'indicazione di un adeguato e costante apporto di vitamina D in una popolazione ad alto rischio di frattura. (7) Il deficit di Vitamina D e lo scarso apporto giornaliero di calcio sono stati osservati, in un elevato numero di soggetti anziani ricoverati in reparti di riabilitazione e geriatria ed i pazienti con il più basso valore di BMD avevano un iperparatiroidismo secondario. Tuttavia, supplementi di calcio e vitamina D sembrano essere in grado di ridurre significativamente il rischio di frattura. (8, 9)

In Italia la supplementazione con vitamina D si è rivelata utile persino in prevenzione primaria tra gli anziani. L'intervallo terapeutico per la vitamina D è molto ampio e questa vitamina può essere somministrata anche in boli. Gli schemi raccomandati variano tra 400 U/die a 400.000 U ogni 1-6 mesi. Il colecalciferolo, alla dose di 800 UI/die, con l'aggiunta di calcio, ha dimostrato di ridurre del 25% l'incidenza delle fratture dell'anca in donne ottuagenarie istituzionalizzate in casa di riposo. (10) Questi dati, la maneggevolezza della terapia, la scarsa incidenza di effetti collaterali (ipercalcemia ed ipercalciuria) ed il basso costo, rendono la prescrizione di vitamina D (400-800 UI/die per os) utile nel soggetto con età superiore ai 70 anni.

L'alimentazione bilanciata con il supplemento di alcuni cibi assicura un apporto di calcio sufficiente (tre spuntini al giorno con latte o latticini es. un bicchiere di latte, uno yogurt o 30 g di formaggio stagionato). Conseguentemente, le dosi consigliabili di supplementi di calcio vanno commisurate al grado di carenza alimentare. Il calcio è consigliato alla dose di 1000-1500 mg ad integrazione alimentare della dieta nei soggetti anziani. In un recente studio di Prince è stato proposto l'aumento dell'apporto di calcio con la dieta quale intervento sanitario pubblico per la prevenzione delle fratture osteoporotiche; è stata esaminata la capacità dell'integrazione del calcio di diminuire il rischio di fratture di rilevanza clinica nelle donne anziane, nonché il suo meccanismo di azione. In base ai risultati dello studio, l'integrazione con compresse di carbonato di calcio per un totale di 1200 mg/die è inefficace quale intervento sanitario pubblico per la prevenzione delle fratture di rilevanza clinica nella popolazione ambulatoriale anziana a causa della scarsa compliance a lungo termine, ma risulta invece efficace in caso di buona aderenza alla terapia. Le pazienti trattate con calcio presentano un miglioramento della qualità ossea, in base ai dati ricavati mediante DXA, ecografia quantitativa e TAC periferica quantitativa, a livello di calcagno, collo femorale e di tutto lo scheletro nel suo complesso, nonché un aumento della resistenza ossea. L'unico effetto collaterale provocato dal trattamento è la costipazione. (11) La supplementazione con calcio (specie se si superano i 1000 mg/die) è controindicata in presenza di condizioni associate a rischio di ipercalcemia (es. iperparatiroidismo primitivo, granulomatosi croniche, insufficienza cortico-surrenale, ipotiroidismo) e nelle





ipercalciurie idiopatiche. Qualche cautela va anche osservata in caso di terapia concomitante con tiazidici o in presenza di insufficienza renale.

Al momento non è noto l'effetto terapeutico dei farmaci per l'osteoporosi in condizioni di inadeguato apporto di calcio e vitamina D. Infatti, in tutti i trials terapeutici condotti sull'attività anti-fratturativa (bisfosfonati, SERMS, PTH, stronzio), sia ai pazienti in placebo che quelli in trattamento attivo veniva raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, quasi sempre con supplementi contenenti 500-1000 mg di calcio e 400 U di vitamina D. Anche in uno studio di Kobayashi, pubblicato nel 2005, è stata confermata l'efficacia dell'uso del calcitriolo, un metabolita della vit D, contemporaneamente con farmaci antiriassorbitivi (alendronato, etidronato, HRT) nell'incrementare la BMD in tutti i pazienti trattati. (12) L'uso dei metaboliti attivi della Vitamina D (come l'alfa-calcidiolo ed il calcitriolo), pur avendo dimostrato di aumentare la BMD e di ridurre l'incidenza di fratture in donne in postmenopausa, non è indicato per la prevenzione dell'ipovitaminosi D, in quanto presenta maggiori rischi di ipercalcemia ed ipercalciuria, è perciò attualmente indicato solo in casi selezionati come grave insufficienza renale od epatica, grave malassorbimento intestinale o ipoparatiroidismo.

- apporto di proteine, fibre, fosforo, magnesio, rame, zinco, ferro

L'aumento dell'apporto proteico in soggetti con inadeguato introito riduce il rischio di fratture del femore in entrambi i sessi. L'apporto di fibre alimentari non è mai stato studiato in relazione all'incidenza di osteoporosi. Per carenze o eccessi alimentari di fosforo, magnesio, rame e zinco non sono state osservate correlazioni significative con il rischio di frattura o con la densità minerale nelle donne. Un elevato introito di ferro potrebbe associarsi ad un rischio aumentato di fratture di femore.

## 2. Interventi farmacologici

Per quanto concerne il trattamento farmacologico le molecole, attualmente in uso, sono quasi esclusivamente rappresentate da inibitori del riassorbimento osseo: terapia ormonale sostitutiva, modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (SERMS), calcitonina, bisfosfonati (alendronato, risedronato, etidronato, clodronato, pamidronato, ibandronato). Altre possibilità sono offerte dai fluoruri, farmaci anabolizzanti (steroidi anabolizzanti, ipriflavone), vitamina K, ranelato di stronzio e teriparatide.

### Terapia ormonale sostitutiva

Un calo della produzione degli ormoni ovarici femminili, durante il climaterio, comporta un aumento del rimodellamento dello scheletro che insieme ad una riduzione della capacità ricostruttiva determina un'accelerazione della perdita ossea. Il trattamento con estrogeni prescritto nelle fasi iniziali della menopausa, per controllare i disturbi vasomotori e per prevenire le cardiopatie ischemiche, è efficace anche nella prevenzione della perdita di massa ossea e quindi dell'osteoporosi. In età postmenopausale, infatti, la somministrazione di estrogeni è in grado di prevenire la perdita ossea e di indurre un aumento della densità ossea. (13) Questo effetto non si limita ai primi anni dopo la menopausa, ma si osserva ad ogni età postmenopausale. La prescrizione di estrogeni per alcuni mesi o pochi anni dopo l'insorgenza della menopausa non sembra essere un trattamento adeguato per l'osteoporosi che invece richiede tempi piuttosto lunghi (5-10 anni). La terapia ormonale sostitutiva comprende vari regimi, che si diversificano per la molecola utilizzata (estrogeni coniugati, estradiolo, composti sintetici), via di somministrazione (orale, transdermica, gel, crema, spray), dosaggio e associazione o meno con progestinici (assunti in modo ciclico o continuativo). Una review di Minkin del 2004 conferma che l'azione dei diversi estrogeni e progestinici non è uguale,



conseguentemente ogni protocollo terapeutico dovrebbe essere personalizzato tenendo conto delle necessità e dei rischi globali di ogni singola paziente trattata; nel caso si renda necessario ridurre i sintomi della menopausa, la terapia ormonale sostitutiva rimane una valida possibilità.(14) (Tabella n°1)

Tabella n° 1: Terapia ormonale sostitutiva : dosaggio

ORMONE UTILIZZATO	DOSE
Estrogeni coniugati	0,625 mg/die
Estradiolo orale	2,00 mg/die
Estradiolo transdermico	0,5 mg/die
Estradiolo in gel	1,00-2,00 mg/die
Estrone	1,25 mg/die
Tibolone	2,5 mg/die

La terapia sequenziale ha dimostrato di essere migliore nelle donne giovani, perchè la sospensione dei flussi mestruali è meglio tollerata. Per quanto concerne l'attività sul metabolismo osseo degli estrogeni, essi mantengano la loro efficacia anche quando vengono somministrati dopo i 70 anni, ma il dato è controverso. (15) Dubbi sorgono anche sull'eventualità che dopo la sospensione del trattamento estrogenico si verifichi un'accelerazione della perdita di massa ossea, entro pochi anni dalla sospensione del farmaco. (16) Gli effetti collaterali degli estrogeni, l'iperplasia ed il carcinoma dell'endometrio, possono essere prevenuti associando un progestinico alla dose di 5-10 mg/die come il medrossiprogesterone, oppure il noretisterone alla dose di 0,5-1 mg/die per almeno 12-15 giorni ad ogni ciclo di terapia. (17) Nonostante l'effetto positivo sulle fratture, a cui si aggiunge la riduzione del rischio di carcinoma colon-rettale, il trial WHI ha confermato in maniera inconfutabile che la terapia ormonale sostitutiva, perlomeno in donne con una età relativamente avanzata aumenta significativamente il rischio di carcinoma della mammella, ictus, cardiopatia ischemica ed eventi tromboembolici con un rapporto rischio/beneficio sfavorevole. Risultati sovrapponibili sono stati osservati anche in altri studi epidemiologici di grandi dimensioni. Questi risultati hanno indotto le autorità europee ad eliminare l'indicazione "prevenzione e trattamento dell'osteoporosi" dal foglietto illustrativo. (18,5) Esistono, inoltre, controindicazioni alla prescrizione della terapia ormonale sostitutiva assolute e relative. (vedi tabella n°2)

Tabella n°2: Controindicazioni alla prescrizione degli estrogeni

<b>Controindicazioni Assolute:</b>
-Cancro estrogeno dipendente
-Metrorragia
-Malattia tromboembolica
-Malattia epatica grave
<b>Controindicazioni Relative:</b>
-Ipertensione arteriosa
-LES
-Pregresso cancro mammario o endometriale
-Storia familiare di cancro mammario
-Endometriosi
-Emicrania
-Diabete mellito
-Colelitiasi
-Malattia epatica lieve



Ne consegue che la terapia ormonale sostitutiva è sicuramente efficace nella prevenzione della perdita ossea postmenopausale in donne con ridotta massa ossea e in donne con menopausa precoce (prima dei 45 anni) e nella prevenzione delle fratture, ma nel caso si renda necessario condurre terapie di lunga durata non può rappresentare, per ragioni di "sicurezza", la terapia di prima scelta nel trattamento dell'osteoporosi. La terapia ormonale rappresenta per molte donne un aiuto importante per il controllo dei sintomi legati alla menopausa, ma la sua prescrizione in funzione solo del rischio osteoporotico è oggi "fuori indicazione".

Tuttavia, nella pratica clinica, il rischio osteoporotico può essere messo nel bilancio vantaggi-svantaggi per il trattamento sintomatico dei disturbi menopausali con terapia ormonale sostitutiva.

### Modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (SERMS)

I modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERMS) sono composti sintetici in grado di legarsi al recettore per gli estrogeni e produrre effetti agonistici a livello osseo ed epatico e antagonisti per mammella ed apparato genito-urinario.(19) In commercio sono disponibili due SERMS, il tamoxifene ed il raloxifene, e vari SERMS sono in fase di studio. Il tamoxifene ha effetti ossei, ma non è stato studiato adeguatamente per il trattamento dell'osteoporosi; il raloxifene è l'unico SERMS attualmente approvato per la prevenzione e trattamento dell'osteoporosi. (20) Il raloxifene, oltre ad incrementare la massa ossea a livello rachideo e femorale con effetto protettivo prevalente a livello vertebrale, consente di ridurre il fibrinogeno con un'azione positiva nel prevenire l'incidenza della cardiopatia ischemica. Esso previene la perdita ossea dei primi anni dopo la menopausa, determina un incremento del 2-3% della densità ossea in donne con osteoporosi e riduce il rischio di frattura. L'efficacia antifratturativa del raloxifene è stata valutata in un solo studio di grandi dimensioni (MORE), ma finora non era stata ancora effettuata un'analisi sistematica dell'efficacia anti-frattura vertebrale del raloxifene che includesse i risultati degli studi più recenti. Nello studio MORE è stata effettuata una meta-analisi di tutti gli studi randomizzati in doppio cieco controllati con placebo per determinare se la riduzione nel rischio di fratture vertebrali, riportata con il raloxifene, fosse coerente da uno studio all'altro, e per definire in modo più accurato la stima del rischio. In base all'analisi in questione, non è stata rilevata alcuna eterogeneità significativa fra gli studi esaminati. Per quanto riguarda il rischio di frattura, le stime dell'OR sono state 0,6 per il raloxifene 60 mg/die, e 0,51 per il raloxifene 120/150 mg/die. Dopo 3 anni, il raloxifene alla dose di 60 mg/die ha ridotto l'incidenza di nuove fratture vertebrali sia nelle donne con fratture vertebrali preesistenti (30%), sia nelle donne senza precedenti fratture (-50%); con questi dati, gli autori ritengono di poter affermare che il raloxifene riduce il rischio di frattura vertebrale in modo costante nelle donne in età postmenopausale. In questo studio è stata contemporaneamente osservata una riduzione significativa dell'incidenza di carcinoma della mammella invasivo e di eventi cardiovascolari in relazione ad un significativo miglioramento dell'assetto lipidico (21). Sono attualmente in corso studi per valutare l'efficacia del raloxifene nella prevenzione del cancro della mammella in donne postmenopausali ad alto rischio e nella prevenzione delle patologie cardio-vascolari(22). Il raloxifene non migliora i fenomeni vasomotori postmenopausali e può accentuarne l'incidenza. Gli effetti collaterali più comuni sono rappresentati da un aumento dei fenomeni vasomotori e dei crampi agli arti inferiori.

Il raloxifene è un farmaco in grado di ridurre l'incidenza di fratture vertebrali nelle donne con osteoporosi postmenopausale, ma non è, finora, risultato in grado di prevenire le fratture extra-vertebrali; è indicato nella prevenzione della perdita ossea postmenopausale in donne con ridotta densità ossea e nella prevenzione delle fratture vertebrali in donne con osteoporosi postmenopausale. Il raloxifene rappresenta, quindi, un farmaco di prima scelta nelle donne ad alto rischio di frattura vertebrale per i suoi potenziali vantaggi su rischio di neoplasia mammaria



e su assetto lipidico mentre non è indicato nelle donne a rischio di frattura di femore o di tromboembolismo venoso (in generale donne anziane).(23)

### *Calcitonina*

La calcitonina è un ormone polipeptidico prodotto dalle cellule C della tiroide ad effetto ipocalcemizzante; questo ormone ha avuto successo negli anni passati nella terapia dell'osteoporosi per l'effetto inibitore sul riassorbimento osseo e l'effetto analgesico centrale alla dose di 50-100 UI/die con iniezione e di 200 UI/die con spray nasale. (24) Essendo un polipeptide non può essere somministrato per via orale, inizialmente veniva utilizzato solo per via iniettiva, ma la frequente comparsa di eventi avversi ne ha limitato l'uso, per ovviare questa problematica è stato messo a punto anche uno spray nasale. La calcitonina per via nasale è efficace nella prevenzione delle fratture vertebrali in donne in menopausa con severa osteoporosi, ma non si è dimostrata efficace nella prevenzione delle fratture non vertebrali, la BMD femorale e vertebrale non subisce variazioni rilevanti o viene solo modestamente incrementata. In uno studio multicentrico di Stock con calcitonina spray nasale, a differenti dosaggi di 100, 200 e 400 UI/die è stata, infatti, evidenziata una riduzione del 48% delle fratture vertebrali, con la sola posologia di 200 UI/die. (25) L'uso della calcitonina è in grado di rallentare o prevenire la perdita ossea che si verifica nei pazienti che hanno da poco iniziato una terapia con glucocorticoidi; mentre in pazienti con osteoporosi steroidea stabilizzata la calcitonina è in grado di stabilizzare o migliorare la BMD. La calcitonina, inoltre, ha un effetto analgesico sulle fratture vertebrali recenti. La difficoltà a tollerare il farmaco a causa dei frequenti effetti collaterali nel 30% dei pazienti, unitamente all'elevato costo ed ai dubbi sull'efficacia nella prevenzione delle fratture, ne condizionano attualmente la prescrizione. L'unica vera controindicazione assoluta è l'intolleranza alla calcitonina o al suo veicolo. Reazioni allergiche severe o crisi anafilattiche sono evenienze rare. Frequente (30%) è l'irritazione della mucosa nasale tra i soggetti che hanno utilizzato la forma spray per un periodo di 5 anni, più raramente sono stati riportati epistassi (<15%), disturbi nasali vari (<15%) ed ulcerazioni nasali (<5%). Molti dei disturbi riportati sono lievi o moderati tanto da non richiedere la sospensione del trattamento, rari gli eventi avversi severi (<1%). Più frequenti sono gli effetti collaterali della terapia per via iniettiva. I più comuni sono nausea e vomito (<40%) e reazioni cutanee (<35%), reazioni non severe che, comunque, possono condurre alla sospensione del trattamento. Rari gli eventi avversi seri (<1%). (26) In letteratura sono presenti diversi studi relativi all'uso della calcitonina (in genere di salmone e nella formulazione spray nasale) nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale; sono studi di piccole dimensioni su obiettivi surrogati quali le variazioni dei markers bioumorali e della densitometria, dai quali emerge la capacità della calcitonina di produrre modeste riduzioni del turnover osseo e modesti aumenti della densità ossea. Esiste un solo studio (PROOF) che può avere un adeguato valore statistico per poter valutare l'efficacia della calcitonina nella prevenzione delle fratture. (27) In questo studio il dosaggio di 200 U/die di calcitonina spray nasale è risultata in grado di ridurre le fratture vertebrali del 33-36% rispetto al placebo. Malgrado lo studio sia controllato in doppio cieco l'evidenza scientifica emersa non è ottimale per l'assenza di un effetto dose dipendente (400 U/die non hanno dimostrato alcun effetto protettivo sulle fratture) e per l'elevata incidenza di drop-out. Lo studio non aveva potere statistico adeguato per valutare le fratture non vertebrali. Esiste un altro studio che ha valutato l'effetto della calcitonina in donne in età fertile dal quale, tuttavia, non sono emersi benefici nei soggetti trattati. (28)

### ***Bisfosfonati***



I bisfosfonati sono composti sintetici in grado di fissarsi elettivamente sulle superfici ossee sottoposte a rimodellamento dove sono in grado di bloccare l'attività osteoclastica con un meccanismo d'azione diverso in funzione della presenza o meno di un gruppo aminico. Tutti i bisfosfonati, sviluppati per il trattamento delle malattie focali scheletriche o dell'osteoporosi, riducono in maniera dose-dipendente il turnover osseo con incrementi proporzionali della densità ossea. Queste molecole presentano notevoli differenze in termini di potenza farmacologica, di entità dell'inibizione del riassorbimento osseo, di tossicità e di posologia pur appartenendo tutte alla classe dei bisfosfonati. (29) L'assorbimento orale dei bisfosfonati è assai modesto (0.5-5%) anche quando il farmaco è assunto a stomaco vuoto. L'emivita plasmatica è di circa 1 ora con clearance prevalentemente renale (40-80%). La rimanente quota viene captata dal tessuto osseo dove il farmaco ha una lunga emivita. Gli eventi avversi che più frequentemente si associano al trattamento con bisfosfonati sono quelli a carico dell'apparato gastrointestinale e sono spesso dose dipendenti. Nei soggetti in età fertile con ridotta massa ossea od osteoporosi l'uso dei bisfosfonati non è stato adeguatamente sperimentato e non deve essere raccomandato se non a fronte di identificate cause secondarie. Tuttavia, vi sono circostanze in cui questi farmaci possono, comunque, venire utilizzati ed in questi casi, vista la mancanza di dati relativi alla sicurezza del loro uso in situazioni particolari, è opportuno considerare una contraccezione e la sospensione del trattamento in caso di gravidanza. I bisfosfonati rappresentano i farmaci di prima scelta nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale e nella prevenzione delle fratture (30,31). Negli ultimi 30 anni, i bisfosfonati sono stati utilizzati nel trattamento di diverse patologie dell'osso e sono numerosi gli studi che hanno confermato l'efficacia dei bisfosfonati nel ridurre il rischio di frattura vertebrale e non vertebrale, nel rallentare il turnover osseo e nell'incrementare la BMD lombare e femorale, presentando contemporaneamente un elevato profilo di sicurezza e tollerabilità in pazienti affetti da osteoporosi. (32,33,34,35,36)

– Alendronato e risedronato

L'alendronato ed il risedronato sono molecole che, nei trials clinici, hanno dimostrato una indubbia efficacia terapeutica, sia nel garantire significativi aumenti della BMD, sia nel prevenire fratture da fragilità ossea. Queste molecole possono essere utilizzate con una somministrazione giornaliera (alendronato 10 mg/die, risedronato 5 mg/die) o settimanale (alendronato 70 mg/sett, risedronato 35 mg/sett). La somministrazione settimanale è risultata ugualmente efficace con una minore incidenza di effetti collaterali ed una maggiore compliance dei pazienti in trattamento. (37,38,39,40)

Il risedronato garantisce benefici prolungati in termini di mineralizzazione ed architettura dell'osso, due fattori determinanti chiave della resistenza ossea, nell'arco di cinque anni, il che supporta la sua efficacia a lungo termine nella riduzione del rischio di fratture. Lo dimostra uno studio di Borah condotto per valutare il decorso temporale delle variazioni nella mineralizzazione e nell'architettura dell'osso mediante triple biopsie in donne con osteoporosi postmenopausale sottoposte a trattamento a lungo termine con risedronato. I risultati ottenuti sono coerenti con la riduzione del turnover osseo ottenuta in tre anni con il risedronato, riduzione mantenuta anche nell'arco di cinque anni. Il risedronato, dopo tre anni di trattamento, si è dimostrato in grado di ripristinare il grado di mineralizzazione dell'osso ed il rapporto fra osso a bassa ed alta mineralizzazione, il che suggerisce che questo trattamento possa riportare il turnover osseo ai livelli sani premenopausali nelle donne con osteoporosi postmenopausale. L'analisi con micro-TAC convenzionale ha ulteriormente confermato che il volume osseo e l'architettura trabecolare non cambiano dopo cinque anni di trattamento rispetto a quanto riscontrato all'inizio dello stesso, questo dato suggerisce che il risedronato garantisce la conservazione a lungo termine dell'architettura trabecolare nelle donne con osteoporosi postmenopausale (41).





L'efficacia dell'alendronato è scientificamente dimostrata nella prevenzione delle fratture vertebrali, femorali e non vertebrali nelle donne in menopausa, in accordo con i criteri dell'evidence based medicine. (42)

L'alendronato aumenta in maniera rilevante la massa ossea a livello di tutti i siti misurati. Nei pazienti in terapia con estrogeni o raloxifene, il trattamento con alendronato ha indotto ulteriori aumenti di massa ossea anche se non vi è alcuna dimostrazione che a questo dato si accompagni un maggiore effetto protettivo dalle fratture. (43) L'alendronato è in genere ben tollerato. L'unico effetto indesiderato riportato è quello dell'esofagite. L'incidenza di questo effetto collaterale si riduce assumendo il farmaco correttamente (abbondante acqua e posizione eretta) ed è più raro con la formulazione settimanale.

Le recenti meta-analisi che hanno valutato i diversi studi clinici condotti con alendronato e risedronato hanno confermato la loro capacità nel ridurre significativamente sia il rischio delle fratture vertebrali (alendronato: -48%, risedronato: -36%) sia il rischio di fratture non vertebrali (alendronato: -49%, risedronato: -27%) (44). Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un trial americano, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato, della durata di un anno, che ha confrontato gli effetti sulla BMD vertebrale e femorale e sui marker di rimodellamento osseo dell'alendronato 70 mg/1 volta alla settimana e del risedronato 35 mg/1 volta alla settimana. I risultati ottenuti sulla BMD del trocantere femorale hanno evidenziato, dopo 1 anno, aumenti densitometrici significativamente superiori dell'alendronato (3,4%) rispetto a quelli ottenuti dal risedronato (2,1%) con differenze di incremento fra i due farmaci già presenti dopo 6 mesi di terapia (1,3%), ad un anno di terapia l'alendronato si è rivelato più efficace anche a livello del collo del femore, del femore totale e della colonna vertebrale (L1-L4). Il profilo di sicurezza e tollerabilità è risultato sovrapponibile fra i due trattamenti, non sono state riportate differenze fra i due farmaci per quanto riguarda l'incidenza di eventi avversi gastrointestinali di grado lieve o più grave, responsabili della sospensione della terapia. Questo studio conferma i benefici effetti di alendronato e risedronato sulla BMD lombare e femorale nell'osteoporosi postmenopausale ottenuti mediante un'attività antiriassorbitiva ed una soppressione del turnover osseo; tuttavia, è stato evidenziato che l'effetto dell'alendronato sulla BMD lombare e femorale è significativamente superiore a quello ottenuto dal risedronato.

L'alendronato e il risedronato sono in grado di aumentare la densità ossea vertebrale in 3 anni rispettivamente del 10 e del 6%. Entrambi hanno una ampia documentazione di efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali (incluse quelle di femore) ridotte di circa il 40-50% in 3 anni (45,46).

Il risedronato e l'alendronato, oltre ad essere i farmaci di prima scelta nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi in donne in età postmenopausale ed elevato rischio di frattura, si sono confermati efficaci nella prevenzione (risedronato) e nel trattamento (risedronato e alendronato) dell'osteoporosi cortisonica prevenendo lo sviluppo di fratture vertebrali, incrementando la BMD a livello vertebrale e stabilizzando o incrementando la BMD a livello femorale.

L'alendronato è l'unica molecola studiata nel trattamento dell'osteoporosi maschile; si è dimostrata in grado di aumentare, in maniera significativa, la BMD sia a livello vertebrale che del collo femorale e di ridurre l'incidenza di fratture vertebrali.(47)

– Etidronato e clodronato

L'etidronato è stato il primo bisfosfonato che ha dato risultati positivi nella cura dell'osteoporosi. (48,49) E' in genere ben tollerato. Scarse sono le segnalazioni di disturbi gastrointestinali, tra i quali il più frequente è la diarrea. Qualora l'etidronato venga somministrato continuativamente per lungo tempo, può provocare deficit della normale mineralizzazione ossea con un quadro simile all'osteomalacia. Per questo motivo l'etidronato viene utilizzato in maniera ciclica, tipicamente secondo il seguente schema: 400 mg al giorno per 2 settimane ogni 3 mesi. (50,51)





Due RCTs hanno valutato l'efficacia sul rischio di frattura del trattamento ciclico con etidronato in donne in menopausa con pregresse fratture vertebrali. In entrambi questi studi l'etidronato induceva significativi aumenti della massa ossea con una variabile riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali. Nessuna protezione è stata documentata nei confronti delle fratture non vertebrali e di quelle femorali. In conclusione, da questi studi emergerebbe la capacità dell'etidronato di assicurare una sensibile protezione nella prevenzione di nuovi eventi fratturativi vertebrali in donne in menopausa con osteoporosi severa.(52,53)

Il trattamento ciclico con etidronato è stato utilizzato in combinazione con la terapia estrogenica in donne in menopausa. In uno studio randomizzato dopo 4 anni la terapia combinata aveva prodotto incrementi densitometrici sia a livello femorale che vertebrale maggiori rispetto a quelli ottenuti usando i due trattamenti singolarmente (54). Vi sono ampie documentazioni relative alla capacità dell'etidronato di preservare la BMD nei pazienti in terapia. L'etidronato si è dimostrato in grado di contrastare la perdita ossea che si verifica dopo l'avvio della terapia steroidea (55) e nello studio di Adachi (56) emergerebbe anche un effetto preventivo sulle fratture vertebrali. Due studi clinici controllati, della durata di 2 anni, su pazienti in terapia cronica con corticosteroidi hanno confermato la capacità dell'etidronato di aumentare la massa ossea (57). I dati di questi studi supportano l'uso dell'etidronato sia nella prevenzione che nel trattamento dell'osteoporosi cortisonica.

Il Clodronato è un bisfosfonato registrato in Italia per la cura dell'osteoporosi anche se sono disponibili dati limitati, spesso basati su esperienze di breve durata, su un numero modesto di pazienti e focalizzati solo sulla valutazione della massa ossea. Risultati densitometrici positivi, seppur di modesta entità, sono stati riportati a livello vertebrale sia con la formulazione orale, sia con quella intramuscolare ed endovenosa. (58) La biodisponibilità del clodronato orale come quella degli altri bisfosfonati è ridotta e quindi il farmaco deve essere assunto a digiuno. Manca invece l'effetto irritativo sulla mucosa esofagea tipico dei bisfosfonati di ultima generazione. Un'esperienza con la formulazione intramuscolare (59) si è prolungata per 2 anni e prevedeva due diverse posologie: 100 mg/im ogni settimana o ogni 2 settimane. Il dosaggio superiore è risultato in grado di aumentare la massa ossea vertebrale di circa il 4% , mentre nessun effetto significativo è emerso a livello femorale. I risultati del trattamento con 100 mg ogni 2 settimane sono stati ancor più modesti. Non è semplice confrontare questi risultati con quelli ottenuti con altri bisfosfonati. In generale è possibile affermare che l'entità del miglioramento densitometrico è sovrapponibile a quello che si osserva nei pazienti trattati con etidronato ciclico, ma inferiore a quello fatto registrare dagli aminobisfosfonati (alendronato o risedronato). Il clodronato rappresenta, quando è utilizzato per via intramuscolare e nei pazienti in politerapia, un trattamento di semplice esecuzione nella prevenzione della perdita ossea e nel mantenimento dei valori densitometrici. Non appare invece supportato scientificamente l'utilizzo di questa molecola in soggetti con grave osteoporosi ed in particolare in prevenzione secondaria (soggetti con pregressa frattura vertebrale o femorale).

L'etidronato ed il clodronato aumentano la densità vertebrale e mantengono stabile quella a livello del collo femorale nelle donne in menopausa. L'efficacia anti-fratturativa è stata documentata in studi non conclusivi e limitatamente alle fratture vertebrali. Queste molecole rappresentano, quindi, farmaci di seconda scelta che hanno trovato utilizzo nella prevenzione primaria per il loro minor costo.

#### – Pamidronato

Il pamidronato è un bisfosfonato non citotossico che non interferisce con il processo di rimodellamento osseo, condizione necessaria per mantenere inalterata o migliorare la qualità dell'architettura ossea. Risulta essere perciò una terapia efficace nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale.(60,61) In uno studio finalizzato a determinare l'efficacia e la tollerabilità di somministrazioni cicliche di pamidronato in un gruppo di donne con osteoporosi



postmenopausale severa, è emerso che la somministrazione di pamidronato (30 mg ev ogni 3 mesi), in aggiunta di Ca e Vit D, comporta un maggiore incremento della BMD nelle pazienti trattate rispetto al gruppo placebo (trattato con Ca e Vit D) con evidente efficacia e con un buon profilo di sicurezza e di tollerabilità. (62)

La somministrazione endovenosa di pamidronato (30 mg/ev ogni 3 mesi) ha dimostrato di essere ben tollerata da pazienti con osteoporosi postmenopausale e di aumentare la BMD vertebrale; questa molecola potrebbe rappresentare un valido trattamento dell'osteoporosi postmenopausale o corticosteroidea, in alternativa ai bisfosfonati attualmente in uso, nei soggetti con intolleranza gastrointestinale ai bisfosfonati orali. (63,64,65)

L'apparente correlazione fra ritenzione scheletrica ed effetto anti-riassorbimento dei bisfosfonati potrebbe avere implicazioni per la progettazione di regimi terapeutici ottimali in pazienti con metastasi ossee da tumore mammario. Infatti, i bisfosfonati somministrati per via endovenosa ogni 3-4 settimane risultano efficaci per la gestione delle metastasi ossee di tumori mammari, ma le risposte variano da paziente a paziente, e non è noto se gli attuali dosaggi e gli intervalli di somministrazione siano appropriati per ogni singola paziente. Un'influenza della farmacocinetica dei bisfosfonati sull'azione anti-riassorbimento potrebbe contribuire a questa variabilità nella risposta. Allo scopo di testare questa ipotesi, è stata determinata la ritenzione scheletrica del pamidronato somministrato per via endovenosa e la sua associazione con il tasso di riassorbimento osseo in pazienti con metastasi ossee da tumore mammario. In base ai risultati, la ritenzione del pamidronato risulta correlata al tasso prevalente di turnover osseo nei pazienti precedentemente non trattati, ma non in quelli già trattati in precedenza. Il tasso di riassorbimento osseo dopo il trattamento appare correlato alla quantità di pamidronato trattenuta. Durante un anno di trattamento, la ritenzione del pamidronato è risultata costante, questo dato indica l'assenza di saturazione dei siti di legame ossei con il trattamento. La variabilità della ritenzione fra le singole pazienti può essere attribuita al numero di siti di legame disponibili. Comunque, questo aspetto sembra essere correlato al turnover osseo solo prima dell'inizio del trattamento (66).

#### – Ibandronato

L'ibandronato è un potente bisfosfonato contenente azoto, di comprovata efficacia sull'animale in deplezione di estrogeni, approvato dall'US Food and Drug Administration (FDA) nel trattamento e nella prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale con somministrazione per via orale quotidiana (maggio 2003) e mensile (marzo 2005). A livello clinico, è stato dimostrato che l'ibandronato, somministrato per via orale, sia giornalmente che a giorni alterni, presenta una significativa efficacia sull'incremento della BMD, del turnover osseo e sulla prevenzione delle fratture vertebrali nell'osteoporosi postmenopausale, risultando ben tollerato in tutti i pazienti (compresi quelli con disturbi intestinali). (67,68)

Un recente studio di Pyon ha confermato l'efficacia e la tollerabilità della somministrazione mensile di 150 mg di ibandronato nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale (69).

L'utilizzo dell'ibandronato con somministrazione mensile (per os o ev) in pazienti affetti da osteoporosi sembra rappresentare una valida alternativa futura di trattamento ai bisfosfonati somministrati per os, con posologia giornaliera e settimanale. Poiché la somministrazione quotidiana o settimanale influenza negativamente l'aderenza alla terapia a lungo termine, la somministrazione mensile del farmaco permetterebbe di ottenere una migliore compliance del paziente. Inoltre, la somministrazione mensile di ibandronato, consente di ridurre l'incidenza degli effetti collaterali a livello gastroenterico senza comprometterne l'efficacia e la tollerabilità. (70) Un potenziale ruolo dell'ibandronato assunto una volta al mese nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale è stato confermato in uno studio pilota, recentemente pubblicato, di Rengister. Questo studio, che si proponeva di valutare sicurezza, farmaco-



dinamica e farmaco-cinetica dell'ibandronato somministrato per os 1 volta al mese in donne in età postmenopausale, ha evidenziato nel gruppo trattato, una evidente riduzione del turnover osseo, una buona tolleranza al farmaco con un profilo di sicurezza ed un'incidenza di effetti collaterali a livello del tratto gastroenterico superiore simili al gruppo placebo. (71)

– Neridronato

Il neridronato appartiene alla classe dei bisfosfonati, agisce sul metabolismo osseo inibendo il riassorbimento osseo senza modificare il processo di mineralizzazione. Il trattamento con neridronato comporta riduzioni significative sia dei parametri di riassorbimento, come l'idrossiprolina e il telopeptide N-terminale del collagene di tipo I urinari, sia della fosfatasi alcalina, indice di turnover osseo. I parametri di riassorbimento subiscono decrementi molto rapidi, pochi giorni nel caso di somministrazione parenterale, anticipando di alcune settimane la riduzione della fosfatasi alcalina, che mostra un andamento più lento e graduale. La rapida inibizione del riassorbimento osseo provoca un transitorio disaccoppiamento tra i processi di neoformazione e quelli di riassorbimento; questo stato perdura sino a quando non viene raggiunto un nuovo equilibrio, con l'adeguamento della neosintesi ossea ad un livello di turnover più basso. La prevalenza dei processi di osteosintesi durante la fase di disaccoppiamento determina la riduzione dell'afflusso di calcio verso l'ambiente extracellulare ed un temporaneo aumento della secrezione di paratormone (PTH). L'insorgenza di un iperparatiroidismo secondario permette di contrastare l'ipocalcemia incrementando la sintesi di calcitriolo e stimolando l'assorbimento intestinale di calcio. Inoltre, l'aumento del PTH diminuisce il riassorbimento tubulare dei fosfati, diminuendone in tal modo la concentrazione sierica. Attualmente, l'indicazione terapeutica del neridronato è rappresentata dall'osteogenesi imperfetta. Sono in commercio due forme farmaceutiche da 25 mg (soluzione iniettabile per uso intramuscolare ed endovenoso) e da 100 mg (concentrato per soluzione per infusione, per uso endovenoso). Il neridronato viene somministrato con dosi che variano dai 25 mg a 100 mg/ev, in rapporto al peso corporeo, in un'unica somministrazione per infusione lenta, previa diluizione in 250-500 ml di soluzione fisiologica. La posologia orientativa è di 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 mesi. Negli adulti la dose totale può essere frazionata in dosi im da 25 mg/die fino a 4 giorni consecutivi ogni 3 mesi. L'utilizzo è controindicato in pazienti che manifestano ipersensibilità al principio attivo o ad altri farmaci del gruppo dei bisfosfonati, in soggetti affetti da insufficienza renale grave, in donne in gravidanza e allattamento. Durante il trattamento con neridronato devono essere monitorati la funzionalità renale, nonché il calcio e il fosfato sierici. E' necessario essere prudenti quando si somministrano bisfosfonati assieme agli aminoglicosidi perché ambedue i principi attivi possono abbassare la calcemia per periodi di tempo prolungati.

## **Fluoruri**

Lo ione fluoro è uno stimolatore della neosintesi dell'osso prevalentemente trabecolare ed il trattamento dovrebbe sempre essere associato alla somministrazione di calcio per evitare una deficitaria mineralizzazione dell'osso neoformato che condiziona l'insorgenza di un iperparatiroidismo secondario ed un riassorbimento dell'osso corticale, favorendo così le fratture delle ossa lunghe come il femore. I fluoruri non si sono dimostrati in grado di ridurre l'incidenza di fratture vertebrali e non vertebrali in donne con osteoporosi postmenopausale malgrado l'evidente aumento della BMD vertebrale che essi inducono. A livello femorale i fluoruri inducono solo modesti aumenti della BMD. I fluoruri, pertanto, non sono indicati per il trattamento dei soggetti affetti da osteoporosi postmenopausale. Non vi sono studi su pazienti non ancora in menopausa. Gli studi eseguiti sui pazienti con osteoporosi cortisonica o nel



maschio (72,73,74,75,76) sono di piccole dimensioni e pertanto non in grado di dimostrare un eventuale effetto sulle fratture. Quindi, i fluoruri non sono indicati nel trattamento delle donne non ancora in menopausa e dell'uomo. La tossicità dei fluoruri è dose dipendente e varia a seconda della formulazione utilizzata. Gli effetti collaterali più frequenti sono a carico dell'apparato gastrointestinale e di quello scheletrico con dolore agli arti inferiori e fratture da stress.

Maggiori effetti collaterali sono stati riportati con l'uso di fluoro puro o di monofluorofosfato, mentre minori sono stati gli effetti con l'uso di preparazioni rivestite da un involucro gastroresistente o di preparazioni a lento rilascio.

### **Farmaci anabolizzanti:**

- Steroidi anabolizzanti.

Gli steroidi anabolizzanti sono consigliati nei soggetti più anziani per l'azione anabolizzante sull'apparato muscoloscheletrico e per il benefico effetto sulla cenestesi, ma non si hanno dati certi dell'effetto preventivo sulle fratture; inoltre, nelle donne, dopo un uso prolungato del farmaco, può comparire una virilizzazione con irsutismo,.

Il nandrolonedecanoato (50 mg/im ogni 3-4 settimane) e lo stanazolo (5 mg/die per os) sono attualmente i farmaci più utilizzati.

- Ipriflavone.

L'ipriflavone è un fitoestrogeno sintetico, analogo degli isoflavoni, il dosaggio è di 600 mg/die (200 mg x 3/die) Esso sembra essere efficace nel mantenimento della massa ossea vertebrale in donne in menopausa, ma vi sono forti dubbi sulla sua sicurezza di impiego e non vi sono dati certi sull'effetto preventivo delle fratture. L'ipriflavone non è stato studiato nei maschi e nelle donne in premenopausa. Le esperienze con questo farmaco sono numerose, ma molto eterogenee per le differenti tecniche densitometriche utilizzate, per i diversi siti studiati, per il mancato uso di supplementi di calcio e vitamina D nel gruppo trattato o nel placebo. Per questo motivo non è possibile, al momento, esprimere un giudizio adeguato. Inoltre, mancano i dati relativi all'effetto dell'ipriflavone su altri tessuti estrogeno sensibili (utero e mammella) e lo studio più vasto pubblicato ha segnalato la comparsa di un severo effetto collaterale quale una significativa linfopenia in 29 delle 237 donne trattate (77,78,79,80). Questo studio è l'unico che ha valutato l'effetto del farmaco sulle fratture, senza dimostrarne alcun effetto protettivo; tuttavia, questo dato potrebbe essere conseguente al ridotto numero di eventi verificatisi nel gruppo placebo nel corso dei 3 anni di trial. Sono comunque necessari studi adeguati per dimostrare il reale effetto di questo trattamento sulle fratture.

### **Vitamina K**

La vitamina K interferisce in maniera rilevante sul metabolismo osseo. In pazienti fratturati di femore sono stati riscontrati livelli circolanti di vitamina K inferiori rispetto a quelli dei soggetti controllo non fratturati e studi osservazionali supportano l'ipotesi che un elevato introito alimentare di vitamina K possa avere un effetto protettivo sulle fratture femorali. (81) Questi rilievi hanno condotto a studi clinici controllati sull'effetto della vitamina K (in genere menatrenone 45 mg/die) che, tuttavia, presentano il difetto di non aver considerato sia nel gruppo in trattamento che nel placebo l'uso contemporaneo di supplementi di calcio e vitamina D. (82,83,84,85,86,87) La vitamina K non è efficace nella prevenzione della perdita ossea associata all'esaurimento ovarico indotto farmacologicamente, può rallentare la perdita ossea



in donne con osteoporosi postmenopausale, ma non vi sono evidenze della sua superiorità rispetto al trattamento con calcio e vitamina D; inoltre, non è stata studiata nel maschio o nelle donne in premenopausa. Non è perciò indicata per la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale e nel trattamento del maschio e delle donne non ancora in menopausa.

## **Ranelato di stronzio**

Il ranelato di stronzio è un trattamento antiosteoporotico avente un duplice meccanismo d'azione: aumenta la formazione ossea e riduce l'assorbimento con un riequilibrio del turnover osseo in favore della sua neoformazione.

E' stato dimostrato che il ranelato di stronzio stimola la replicazione delle cellule preosteoblastiche e di conseguenza l'attività di formazione ossea degli osteoblasti, riduce il riassorbimento osseo attraverso la diminuita formazione di cellule osteoclastiche, incrementa i markers di formazione ossea e riduce quelli di riassorbimento inducendo la formazione d'osso in pazienti osteoporotici. (88,89)

L'indicazione clinica del ranelato di stronzio, fornita nella dichiarazione ufficiale dell'Agenzia Europea dei Farmaci e confermata dall'Agenzia Italiana del Farmaco, è per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale riducendo il rischio di fratture vertebrali e dell'anca.

Un programma di sviluppo in fase III, su larga scala, ha valutato l'efficacia anti-frattura del ranelato di stronzio. Questo programma era costituito da uno studio run-in e da due studi clinici internazionali (SOTI e TROPOS).

Questi studi hanno confermato che il duplice meccanismo d'azione riduce il rischio di frattura vertebrale e femorale.

Nello studio SOTI, l'utilizzo del ranelato di stronzio (2 g/die per via orale) ha ridotto significativamente il rischio di subire una nuova frattura vertebrale del 49% rispetto al placebo, già dal primo anno di terapia e del 41% al termine dei 3 anni nelle pazienti con pregresse fratture vertebrali; inoltre, ha aumentato la BMD a livello lombare del 14,4% rispetto al placebo a 3 anni. (90,91)

Nello studio TROPOS è stata valutata l'incidenza delle fratture non vertebrali e dell'anca a seguito del trattamento con stronzio ranelato 2 g/die per via orale nell'arco di 3 anni. Lo studio dimostra che il trattamento con stronzio ranelato offre un mezzo sicuro ed efficace per ridurre il rischio di fratture non vertebrali e d'anca nelle donne in età postmenopausale con osteoporosi. La riduzione del rischio complessivo di frattura nei pazienti trattati è stata maggiore del 16% e quella del rischio di fratture maggiori del 19%. Le donne osteoporotiche di oltre 74 anni trattate con ranelato di stronzio sono andate incontro ad una diminuzione del 36% del rischio di frattura d'anca. Inoltre, nei soggetti trattati è stato riscontrato un aumento della BMD del collo del femore pari all'8,2% e dell'anca nel suo complesso pari al 9,8%, nell'arco di 3 anni (92,93,94).

Il ranelato di stronzio rappresenta un trattamento che ha dimostrato di ridurre il rischio di fratture vertebrali e periferiche in donne con osteoporosi di oltre 80 anni di età. (95)

Negli studi clinici SOTI e TROPOS il ranelato di stronzio ha dimostrato di essere ben tollerato, in particolare a livello del tratto gastroenterico superiore. Gli effetti collaterali più frequenti sono stati: nausea, cefalea, diarrea, dermatite, eczema; tuttavia, la loro incidenza non ha differito significativamente tra i pazienti trattati con ranelato di stronzio e quelli appartenenti al gruppo placebo. Infine, questo nuovo farmaco ha dimostrato di essere sicuro e ben tollerato anche nelle pazienti anziane (età > 80 anni).

## **Teriparatide**





La teriparatide, ormone paratiroideo (PTH) umano ricombinato, aumenta la resistenza dell'osso stimolando la neoformazione ossea agendo a livello sia periostale che endostale, ampliando il diametro osseo, ispessendo la corticale e le trabecole esistenti e probabilmente stimolando la formazione di ulteriori trabecole e di nuove interconnessioni fra loro. (96)

Il PTH è stato approvato nel 2004 per il trattamento dell'osteoporosi severa.

E' stata ampiamente dimostrata l'efficacia della teriparatide nel trattamento dell'osteoporosi in quanto incrementa la formazione ossea, riduce il rischio di frattura vertebrale del 65% ed aumenta la BMD femorale e vertebrale. (5,13,21,23,97,98,99,100,101,102,103)

E' in commercio in Europa per il trattamento sottocutaneo dell'osteoporosi postmenopausale. I principali effetti collaterali riportati sono rappresentati da nausea, cefalea, crampi, ipercalcemia ed iperuricemia.

La somministrazione sottocutanea quotidiana e la necessità di conservare il farmaco in frigorifero rappresentano gli svantaggi principali del trattamento con teriparatide.

Un recente lavoro di Ste-Marie, condotto per determinare se la teriparatide fosse in grado di garantire ulteriori effetti sulla BMD, quando veniva somministrata in combinazione alla terapia ormonale sostitutiva (HRT), ha dimostrato che l'aggiunta della teriparatide (un agente osteoformante) all'HRT (un agente anti-riassorbimento) garantiva incrementi nella BMD che andavano al di là di quelli determinati dalla sola HRT. La teriparatide iniettata una volta al giorno, attiva nuovi percorsi di formazione ossea nei soggetti con osteoporosi; mentre l'HRT previene l'osteoporosi riducendo sia il riassorbimento che la formazione dell'osso. Gli effetti collaterali della teriparatide, se somministrata in congiunzione all'HRT, risultano simili a quelli descritti per il farmaco da solo: soltanto nausea e crampi risultano più frequenti con la combinazione dei due farmaci. Inoltre, sia che la terapia con teriparatide venga iniziata contemporaneamente a quella con HRT o, almeno, un anno dopo quest'ultima, l'effetto incrementale sulla BMD rispetto alla sola HRT rimane invariato. (104)

## **Conclusioni**

Essendo l'osteoporosi una patologia multifattoriale, l'approccio farmacologico deve incidere su diversi livelli e su molteplici situazioni di rischio. L'obiettivo del trattamento deve essere sia preventivo che curativo ottimizzando il picco di massa ossea e preservando le caratteristiche strutturali dello scheletro per prevenire le fratture ossee su base osteoporotica responsabili di un aumento di morbilità e mortalità. Queste fratture interessano il più delle volte le vertebre e sono indicative di ulteriori future fratture vertebrali e femorali. Conseguentemente, risulta estremamente importante individuare precocemente i pazienti a rischio di frattura per intervenire con terapie farmacologiche, associate a cambiamenti dello stile di vita. Inoltre, poiché l'osteoporosi è una patologia cronica che richiede terapie a lungo termine, devono essere considerati i fattori che aumentano la compliance e che migliorano l'efficacia e la sicurezza dei farmaci prescritti. (105,106)

Infine, si sottolinea il concetto che il trattamento preventivo delle fratture in soggetti giovani dovrebbe essere effettuato quando viene rilevato un rischio relativamente elevato, come, ad esempio, il riscontro di una notevole riduzione della massa ossea con evidenza di un'abnorme fragilità dello scheletro e frequenza di fratture. (107)

## **Bibliografia**

- 1) Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of Osteoporosis; Am J Med, 1993, 94:646-650
- 2) Adami. Linee guida per la diagnosi, la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi. SINOPSI.



- 3) Kaptoge S, Armbrecht G et al. When should the doctor order a spine x ray? Identifying Vertebral fractures for osteoporosis Care : results from the european prospective osteoporosis Study (EPOS) J Bone Miner Res. 19(12):1982-93,2004
- 4) Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Prospective: How many women have osteoporosis? J Bone Miner Res 1992; 7:1005-1010
- 5) Zizic TM . "Pharmacologic prevention of osteoporotic fractures." Am Fam Physician. 2004 Oct 1 ;70(7):1219-20
- 6) Jackson RD et al. [Calcio, vitamina D e rischio di frattura](#) N Engl J Med. 2006 Feb 16;354(7):669-83
- 7) Simonelli C, Weiss TW, Morancey J, Swanson L, Chen YT. Prevalence of Vitamin D inadequacy in a minimal trauma fracture population. Curr Med Res Opin. 2005 Jul; 21(7): 10969-74
- 8) [Shinchuk LM](#), [Morse L](#), [Huancahuari N](#), [Arum S](#), [Chen TC](#), [Holick MF](#) Vitamin d deficiency and osteoporosis in rehabilitation inpatients. [Arch Phys Med Rehabil](#). 2006 Jul;87(7):904-8
- 9) Deplas A, Debiais F, Alcalay M, Bontoux D, Thomas P. Bone density, parathyroid hormone, calcium and vitamin D nutritional status of institutionalized elderly subjects. J Nutr Health Aging. 2004; 8(5):400-4
- 10) Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and colecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women; BMJ 1994; 308:1081-1082
- 11) Prince RL et al. [Fratture: calcio efficace solo in caso di buona compliance](#) Arch Intern Med. 2006 Apr 24;166(8):869-75
- 12) Kobayashi S, Shiraki M, Takaoka K. Effects on concurrent therapy for patient with osteoporosis. Clin Calcium. 2005 Apr; 15(4):661-5
- 13) Doggrel SA. Present and future pharmacotherapy for osteoporosis. Drugs today (Barc) 2003 Aug ; 39(8); 633-57
- 14) Minkin MJ. Considerations in choice of oral vs. transdermal hormone therapy: a review. J Reprod Med 2004 Apr; 49(4):311-20
- 15) Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR, for the study of Osteoporotic Fractures Research Group (SOF). Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Ann Intern Med 1995; 122:9-16
- 16) Lindsay R, MacLean A, Kraszewski A, Hart DM, Clark AC, Garwood J. Bone response to termination of oestrogen treatment. Lancet 1978; 1:1325-1327.
- 17) Lindsay R. Estrogens in prevention and treatment of osteoporosis. Schweiz Med Wochenschr 1989 Dec 16; 119(50):1806-10
- 18) Cohen PG. Estradiol induced inhibition of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1: an explanation for the postmenopausal hormone replacement therapy effects. Med Hypothesis, 2005; 64(5):989-91
- 19) 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 randomised clinical trial. Multiple outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA 1999; 282:637-645
- 20) Uebelhart D. Therapy of osteoporosis: bisphosphonates, SERMS, teriparatide and strontium. Z. Rheumatol. 2003 Dec;62(6):512-7
- 21) Tremolieres F. Specific estrogen receptor modulators SERMS. Presse Med 2002 Sep 7;31(28):1323-8
- 22) Lippuner K. Medical treatment of vertebral osteoporosis. Eur Spine J. 2003 Oct; 12 suppl 2:8132-41. Epub 2003 Sep 17
- 23) Seeman E et al. [L'efficacia anti-frattura del raloxifene](#) Osteoporos Int. 2006 Feb;17(2):313-6
- 24) Mehta NM. Calcitonin for osteoporosis and bone pain. Curr Pharm Des. 2003;9(32):2659-76
- 25) Stock JL, Avioli LV, et al. Calcitonin-salmon nasal spray reduces the incidence of new vertebral fractures in postmenopausal women: three-year interim results of the PROF study. J Bone Miner Res 1997; 12:S149





- 26) Repchinsky C (editor) Compendium of pharmacocinetics and specialties. 36. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2001:236-7, 244-5, 294-6
- 27) Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, Genant HK, Gimona A, Harris S. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *Am J Med* 2000;109:267-76.
- 28) Arnala I, Saastamoinen J, Alhava EM. Salmon calcitonin in the prevention of bone loss at perimenopause. *Bone* 1996;18:629-32
- 29) Wada S. Bisphosphonates: the molecular targets and mechanism in action. *Clin Calcium* 2005 May; 15 (5): 819-24
- 30) Lems WF. Clinical implications of new insights into the regulation of bone resorption. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005 Jul 23;149(30):1664-7
- 31) Nancollas GH. Novel insights into action of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2005 Jul 19. (epub ahead of print)
- 32) [Fassbender WJ](#), [Stumpf UC](#), [Kurth A](#). The successful development of bisphosphonates in the therapy of osteoporosis. *Med Klin (Munich)*. 2006 Jun;101 Suppl:6-14.
- 33) McClung M. Use of highly potent bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep.* 2003 Dec 1(3):116-22
- 34) Greenspan SL. Bisphosphonates : safety and efficacy in the treatment and prevention of osteoporosis. *Am Fam Physician.* 2001 May 15;63(10):1913-4,1916
- 35) Licata AA. Discovery, clinical development and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother.* 2005 Apr 39(4):668-77. Epub 2005 Mar 8
- 36) Bauer DC et al. [Turnover osseo, fratture ed alendronato](#) *J Bone Miner Res.* 2006 Feb;21(2):292-9
- 37) [Bartl R](#), [Gotte S](#), [Hadji P](#), [Hammerschmidt T](#) Adherence with daily and weekly administration of oral bisphosphonates for osteoporosis treatment. *Dtsch Med Wochenschr.* 2006 Jun 2;131(22):1257-62
- 38) Delmas PD. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005 Jul;17(4):462-6
- 39) Mathoo JM. Rational use of bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep* 2004 Mar;2(1):17-23
- 40) Chapurlat RD. Clinical Pharmacology of potent new bisphosphonates of postmenopausal osteoporosis. *Treat Endocrinol* 2005;4(2):115-25
- 41) Borah B et al. [Osteoporosi postmenopausale: risedronato preserva mineralizzazione ed architettura](#) *Bone.* 2006 Mar 27
- 42) [Ringe JD](#). Drug therapy for prevention of falls and . *Med Klin (Munich)*. 2006 Jun;101 Suppl:1-5
- 43) Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, Walsh BW, Harris ST, Reagan JE, et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3076-81.
- 44) Cranney A. Osteoporosis Methodology Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* : 2002 Aug; 23(4): 570-8
- 45) Rosen CJ. Treatment with once –weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. Fosamax Actonel Comparison Trial Investigators. *J Bone Res.* 2005 Jan; 20(1): 141-51. 2004 Sep 29
- 46) Sebban AI. Response to therapy with once –weekly alendronate 70 mg compared to once-weekly risedronate 35 mg in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2004 Dec; 20(12):2031-41
- 47) Watts NB. Bisphosphonates treatment in osteoporosis. *Clin Geriatr Med.* 2003 May; 19(2):395-414



- 48)Guanabens N, Farrerons J, Perez-Edo L, Monegal A, Renau A, Carbonell J. Cyclical etidronate versus sodium fluoride in established postmenopausal osteoporosis: a randomized 3-year trial. *Bone* 2000;27:123-8.
- 49)Gurlek A, Bayraktar M, Gedik O. Comparison of calcitriol treatment with etidronate-calcitriol and calcitonin-calcitriol combinations in Turkish women with postmenopausal osteoporosis: a prospective study. *Calcif Tissue Int* 1997;61:39-43
- 50)Iwamoto J. Efficacy of oral etidronate for skeletal diseases in Japan. *Yonsei Med J.* 2005 Jun 30; 46(3):313-20
- 51)Ringe JD. Efficacy of etidronate and sequential monofluorophosphate in severe postmenopausal osteoporosis : a pilot study. *Rheumatol Int* 2005 May; 25(4):296-300. Epub 2005 Mar 16
- 52)Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:1265-71
- 53)Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;323:73-9.
- 54)Wimalawansa SJ. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1998;104:219-26.
- 55)Jenkins EA, Walker-Bone KE, Wood A, McCrae FC, Cooper C, Cawley MID. The prevention of corticosteroid-induced bone loss with intermittent cyclical etidronate. *Scand J Rheumatol* 1999;28:152-6.
- 56)Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202-11.
- 57)Geusens P, Dequeker J, Vanhoof J, Stalmans R, Boonen S, Joly J, et al. Cyclical etidronate increases bone density in the spine and hip of postmenopausal women receiving long term corticosteroid treatment. A double blind, randomised placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:724-7.
- 58)McCloskey E, Selby P, De Takats D, Bernanrd J, Davies M et al: Effects of clodronate on vertebral fracture risk in osteoporosis: a 1 year interim analysis; *Bone* 2001; 28, 3, 310-315.
- 59)Rossini M, Braga V, Gatti D, Gerardi D, Zamberlam N, Adami S. Intramuscular clodronate therapy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1999;24: 125-12.,
- 60)Reid IR Continuous Therapy with pamidronate, a potent bisphosphonate, in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Metab* 1994 Dec ; 79(6):1595-9
- 61)Montouri E. Osteoporosis. Detection. Prevention and Treatment. *Medicina (B Aires)* 1993;53(1):65-76
- 62)Vujasinovic-Stupar N Cyclic intravenous pamidronate in treatment of osteoporosis. *Med Pregl.* 2002 Nov-Dec;57(11-12):545-50
- 63)Vis M. The effect of intravenous pamidronate versus oral alendronate on bone mineral density in patient with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005 May 10
- 64)Cauza E. Pamidronate increases bone mineral density in women with postmenopausal or induced osteoporosis *J Clin Pharm Ther* 2005 Feb; 30(1):96
- 65)Chan SS. Intravenous pamidronate in the treatment and prevention of osteoporosis. *Intern Med J* 2004 Apr; 34(4):162-6
- 66)Cremers SC, Papapoulos SE, Gelderblom H, Seynaeve C, den Hartigh J, Vermeij P, van der Rijt CC, van Zuylen L. [Tumore mammario, ritenzione pamidronato e riassorbimento osseo.](#) *J Bone Miner Res.* 2005 Sep;20(9):1543-7
- 67)Reginster JY et al. [Ibandronato mensile nell'osteoporosi postmenopausale](#) *Osteoporos Int.* 2006 Feb;17(2):159-66



- 68) Epstein S. Biological properties and mechanism of action of ibandronate: application to treatment of osteoporosis. *Bone*. 2005 Oct; 37(4): 245-51
- 69) [Pyon EY](#) Once-monthly ibandronate for postmenopausal osteoporosis: review of a new dosing regimen. *Clin Ther*. 2006 Apr;28(4):475-90
- 70) Reginster JY Oral ibandronate : a less frequency administered therapeutic option for postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Oct;6 (13):2301-13
- 71) Reginster JY. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the monthly oral pilot study. *J clin endocrinol Metab* 2005 Sep; 90(9):5018-24. Epub 2005 Jun 21
- 72) Lippuner K, Haller B, Casez JP, Montandon A, Jaeger P. Effect of disodium monofluorophosphate, calcium and vitamin D Supplementation on bone mineral density in patients chronically treated with glucocorticosteroids: a prospective, randomized, double-blind study. *Miner Electrolyte Metab* 1996;22:207-13.
- 73) Guaydier-Souquieres G, Kotzki PO, Sabatier JP, Basse-Cathalinat B, Loeb G. In corticosteroid-treated respiratory diseases, monofluorophosphate increases lumbar bone density: a double-masked randomized study. *Osteoporos Int* 1996;6:171-7.
- 74) Lems WF, Jacobs JW, Bijlsma JW, van Veen GJ, Houben HH, Haanen HC, et al. Is addition of sodium fluoride to cyclical etidronate beneficial in the treatment of corticosteroid induced osteoporosis? *Ann Rheum Dis* 1997;56:357-63.
- 75) Lems WF, Jacobs WG, Bijlsma JW, Croone A, Haanen HC, Houben HH, et al. Effect of sodium fluoride on the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis *Osteoporos Int* 1997;7:575-82.
- 76) Rizzoli R, Chevalley T, Slosman DO, Bonjour JP. Sodium monofluorophosphate increases vertebral bone mineral density in patients with corticosteroid induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1995;5:39-46.
- 77) Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, Devogelaer JP, Roux C, Fechtenbaum J, et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1482-8.
- 78) Cecchetti M, Bellometti S, Cremonesi G, Solimeno LP, Torri G. Metabolic and bone effects after administration of ipriflavone and salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis. *Biomed Pharmacother* 1995;49:465-8.
- 79) Katase K, Kato T, Hirai Y, Hasumi K, Chen JT. Effects of ipriflavone on bone loss following a bilateral ovariectomy and menopause: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int* 2001;69:73-7.
- 80) Ohta H, Komukai S, Makita K, Masuzawa T, Nozawa S. Effects of 1-year ipriflavone treatment on lumbar bone mineral density and bone metabolic markers in postmenopausal women with low bone mass. *Horm Res* 1999;51: 178-83.
- 81) Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:74-9.
- 82) Iwamoto I, Kosha S, Noguchi SI, Murakami M, Fujino T, Douchi T, et al. A longitudinal study of the effect of vitamin K-2 on bone mineral density in postmenopausal women a comparative study with vitamin D-3 and estrogen-progestin therapy. *Maturitas* 1999;31:161-4.
- 83) Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of combined administration of vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 2000;5:546-51.
- 84) Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of menatetrenone on bone mineral density and incidence of vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a comparison with the effect of etidronate. *J Orthop Sci* 2001;6:487-92. Shiraki M, Kushida K, Fukunaga
- 85) M, Kishimoto H, Kaneda K, Minaguchi H, et al. A placebo-controlled, single-blind study to determine the appropriate alendronate dosage in postmenopausal Japanese patients with osteoporosis. *Endocr J* 1998;45:191-201.



- 86) Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Miura M. Vitamin K-2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15:515-21.
- 87) Somekawa Y, Chiguchi M, Harada M, Ishibashi T. Use of vitamin K2 (Menatetrenone) and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the prevention of bone loss induced by leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2700-4.
- 88) Canalis E. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone* 1996;18:517-523
- 89) Wattel A. Strontium ranelate decreases in vitro osteoclastic differentiation and bone resorption. *Osteoporosis Int* 2005;16(3),S53-S54
- 90) Meunier PJ. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N. Engl J Med* 2004; 350: 459-468
- 91) Ortolani S. et al. Stronzio ranelato ed osteoporosi post-menopausale. *Bone*. 2006 Feb; 38(2 Suppl 1):19-22
- 92) Adami S. *Bone*. [Efficacia anti-frattura dello stronzio ranelato](#) 2006 Feb;38(2 Suppl 1):23-7
- 93) [Manette C](#), [Collette J](#), [Sarlet N](#), [Tancredi A](#), [Zegels B](#), [Reginster JY](#) Comprehensive therapy in osteoporosis using a single drug: from ADFR to strontium ranelate. [Curr Med Chem](#). 2006;13(13):1585-90
- 94) Reginster JY. Strontium ranelate reduces the risk of non-vertebral fracture in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5):2816-2822
- 95) Seeman E. Vertebral and nonvertebral antifracture efficacy of strontium ranelate in very elderly women with osteoporosis. *Osteoporos Int*.2005; 16(3):S6
- 96) Seeman E. Reconstructing the skeleton with intermittent parathyroid hormone. *Trends Endocrinol Metabol*. 2001 Sep;12(7):281-3
- 97) Lundkvist J et al. [Osteoporosi postmenopausale: conveniente il PTH](#) *Osteoporos Int*. 2006 Feb;17(2):201-11
- 98) [Cranney A](#), [Papaioannou A](#), [Zytaruk N](#), [Hanley D](#), [Adachi J](#), [Goltzman D](#), [Murray T](#), [Hodsman A](#); [Clinical Guidelines Committee of Osteoporosis Canada](#) Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review. [CMAJ](#). 2006 Jul 4;175(1):52-9
- 99) [Arden NK](#), [Earl S](#), [Fisher DJ](#), [Cooper C](#), [Carruthers S](#), [Goater M](#). Persistence with teriparatide in patients with osteoporosis: the UK experience. [Osteoporos Int](#). 2006 Jul 6
- 100) [Liu H](#), [Michaud K](#), [Nayak S](#), [Karpf DB](#), [Owens DK](#), [Garber AM](#). The cost-effectiveness of therapy with teriparatide and alendronate in women with severe osteoporosis. [Arch Intern Med](#). 2006 Jun 12;166(11):1209-17
- 101) Meunier PJ. Large clinical trials for osteoporosis. *Terapie*. 2003 Sept-Oct; 58(5): 415-20
- 102) Nevitt MC. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005 Sep 2.
- 103) Grey A. Emerging and potential therapies for osteoporosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005 Mar; 14(3):265-78
- 104) Ste-Marie LG et al. [Teriparatide, HRT e BMD](#) *J Bone Miner Res*. 2006 Feb;21(2):283-91
- 105) Leib ES. Treatment of low bone mass in premenopausal women: when may it be appropriate? *Curr Osteoporos Rep*. 2005 Mar;3(1):13-8
- 106) Greenblatt D. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Pharmacotherapy*. 2005 Apr;25(4):574-84
- 107) Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group (SOF). Risk factors for hip fractures in white women. *N Engl J Med* 1995; 332:767-773





## **Prevenzione dell'osteoporosi: quali esercizi nell'età adolescenziale, adulta, riproduttiva, postmenopausale e senile?**

*Silvano Ferrari*  
*Fisioterapista – Milano*  
*Master in Riabilitazione Muscolo-scheletrica*  
*Università degli Studi di Padova*

L'obiettivo della prevenzione nell'osteoporosi è quello di non far scendere la massa ossea sotto la "soglia di frattura". Sebbene fattori genetici determinano le caratteristiche dell'osso, lo stile di vita gioca un ruolo rilevante. Una dieta adeguata, poco fumo e poco alcool, ma soprattutto l'attività fisica sono elementi fondamentali per mantenere una appropriata densità ossea.

La traccia per progettare il tipo di intervento preventivo nelle diverse realtà dell'osteoporosi è contenuta nella legge di Wolff: "l'osso si adatta alle forze cui è sottoposto modificando la quantità e la distribuzione della sua massa". Il carico è quindi l'elemento essenziale per mantenere l'osso nelle migliori condizioni strutturali (indipendentemente dalle influenze genetiche (1)), poiché il corpo reagisce ad ogni età aggiungendo nuove cellule che aiutano a tenere l'osso forte.

Due tipi di esercizi sono importanti per stimolare e mantenere la massa e la densità ossea: gli esercizi in carico e gli esercizi di rinforzo muscolare.

Gli esercizi in carico sono quelli in cui le ossa ed i muscoli lavorano contro la gravità; in base alle diverse condizioni individuali dei soggetti, jogging, cammino, fare le scale, alzarsi dalla sedia e ballare sono esercizi sotto carico, e devono sempre essere consigliati. Al contrario, il nuoto e la bicicletta non lo sono.

Una semplice ricerca su PubMed utilizzando le parole chiave "osteoporosi" e "nuoto" evidenzia risultati più significativi per le attività che presentano una risposta al carico quando comparate alle attività in acqua (2, 3, 4, 5, 6). Anche nella pratica della bicicletta come unica attività, come si verifica nei ciclisti professionisti, si riscontra minor densità minerale ossea, con alto rischio di sviluppare osteoporosi con l'avanzare dell'età (7). Nuoto e bicicletta quindi, seppur largamente praticate, non sono da preferirsi alle attività in carico e dovrebbero esser consigliate solo in casi particolari (meglio comunque dell'inattività).

Gli esercizi di rinforzo sono invece importanti perché la perdita di forza muscolare diminuisce le forze naturali che agiscono sull'osso (8, 9). Le attività che aumentano la massa muscolare e quindi il potenziamento osseo sono essenzialmente gli esercizi controresistenza, utilizzando pesi liberi o macchinari.

Per ottenere corretti stimoli biomeccanici sull'osso occorrono sforzi assiali, sia di tipo compressivo che distrattivo. Sono le *correnti piezoelettriche* che vengono generate sui cristalli ossei che costituiscono un potente stimolo di attivazione osteoblastica. Occorre una adeguata contrazione muscolare affinché la tensione delle strutture muscolo-tendinee sul periostio sia in grado di determinare potenziali piezoelettrici, e quando il carico generato è parallelo agli assi longitudinali dell'osso, la densità minerale ossea può incrementare (10, 11, 12, 13, 14).

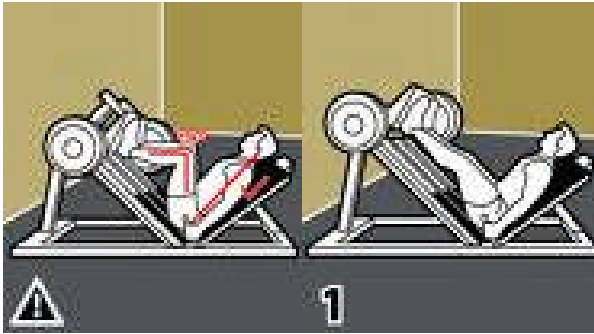


Fig 1 - Esercizio alla "leg press" per il carico assiale negli arti inferiori (Caruso 2005)

Alla luce delle considerazioni fatte finora, diviene interessante presentare quale grado di attività fisica e quali esercizi specifici si sono mostrati utili nella ricerca scientifica per prevenire l'Osteoporosi in ogni fase della vita.

Una dieta equilibrata e l'attività fisica sono fondamentali già nell'**adolescenza**, perché il tessuto osseo accumulato durante l'età tra gli 11 e i 13 anni equivale approssimativamente alla quantità di tessuto osseo perso durante i 30 anni seguenti la menopausa (15). Risultati analoghi sono stati registrati in uno studio condotto su ragazze che praticavano da alcuni anni sport in carico con età media di 15 anni (16). Purtroppo, una ricerca effettuata in Italia su ragazze con età dai 9 ai 12 anni (17), ha mostrato che un'alta percentuale non assume una dose giornaliera di calcio adeguata, e che, man mano che aumenta l'età, l'assunzione di calcio diminuisce. Inoltre, la maggior parte di esse pratica attività non competitive in scarico (principalmente bicicletta). Si è visto invece che giovani che effettuano 40 minuti di attività fisica vigorosa ogni giorno, hanno mediamente un aumento dell'8% di area ossea e del 10% di resistenza ossea rispetto a quelli che fanno meno attività (18). Per incrementare il picco di massa ossea in adolescenti, Langendonck e coll. (1) hanno utilizzato un programma di esercizi ad alto impatto, effettuato tre volte la settimana per nove mesi consecutivi. Anche dai 12 ai 22 anni l'esercizio è risultato l'elemento predominante nel determinare la validità ossea tra diverse variabili dello stile di vita (19).

Uno studio finlandese sulle donne in fase **pre-menopausa** (dai 35 ai 40 anni) ha mostrato che esercizi ad alto impatto sono efficaci per migliorare la densità minerale ossea (20). Anche in questo studio viene raccomandato che l'attività fisica deve essere **IMPEGNATIVA** per il corpo (ad alto impatto), tanto più si avvicina il periodo della menopausa e tanto più questo periodo è precoce.

Numerose ricerche sono state fatte per la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in **post-menopausa**, confermando anche in questo caso che la densità minerale ossea era mantenuta o incrementata con l'esercizio terapeutico (21,22). Interessante notare che parimenti ad altre fasi l'incremento di densità ossea è in relazione al calcio assunto, quando questo è accompagnato dall'esercizio (2; 23). Quest'ultimo deve essere dinamico e non statico, di intensità adeguata, non saltuario, relativamente breve ma intermittente, e deve imporre uno sforzo eccedente l'abituale carico scheletrico.

Un'indicazione di training vigoroso, ad alto impatto, della durata di due anni, attuato positivamente su donne in menopausa recente (da 1 a 8 anni), con osteopenia (24), è riportata nella tabella I.

Completamente diverso lo stimolo indotto dal regolare utilizzo del *Tai Chi Chuan*, ma sembra anch'esso in grado di ritardare la diminuzione di densità ossea nelle donne in post-menopausa (25). Lo stesso risultato è stato evidenziato in un altro studio, prospettico e randomizzato, che ha dimostrato che sono sufficienti 45 minuti al giorno, 5 giorni alla settimana, per 12 mesi (26). Anche nei **soggetti anziani** l'attività fisica riduce la perdita di massa ossea (27). Una ricerca che ha confrontato e analizzato l'efficacia di tre gruppi di esercizi (28), ha concluso che gli esercizi aerobici hanno una significativa efficacia sulla massa ossea del rachide e del polso, gli





esercizi con resistenze e macchinari hanno una significativa efficacia sulla massa ossea del rachide e del polso ed il cammino ha efficacia sulla massa ossea del femore e del rachide. Ancora più specifiche le indicazioni che arrivano dalle ricerche eseguite dalla Sinaki in soggetti in post-menopausa con osteoporosi. Questi lavori hanno evidenziato l'importanza degli esercizi in estensione e quelli per il rinforzo dei muscoli della schiena per diminuire le fratture vertebrali da compressione (29, 30) e la necessità di aggiungere la riabilitazione propriocettiva e la correzione dell'ipercifosi per prevenire il rischio di cadute (31, 32, 33).

La postura ipercifotica è spesso considerata un importante fattore di rischio per le fratture, indipendentemente da bassi valori di densità ossea o fratture pregresse (34). La correzione posturale dovrebbe quindi essere sempre ricercata per la salute delle donne, dall'adolescenza alla menopausa, come raccomandano le Lineeguida sviluppate dall'Associazione dei Fisioterapisti Canadesi per la Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (35).

Focalizzare l'estensione dorsale per ridurre la cifosi toracica, enfatizzare la presa di coscienza corporea, l'allungamento assiale e l'allineamento, oltre che rinforzare gli addominali senza utilizzare "crunches", sono obiettivi degli esercizi modificati della tecnica *Pilates* (OsteoPilates), ma non risulta ricerca in merito.

Le indicazioni di eseguire esercizi specifici per le proprietà ossee, migliorare la postura e l'equilibrio trovano ancor più riscontro nella **osteoporosi senile**, dove contrastare la perdita di massa ossea e prevenire il rischio di caduta, maggior fattore contribuente delle fratture sintomatiche nelle persone anziane (36), è un obiettivo primario. Circa il 30% delle persone sopra i 65 anni cadono ogni anno; l'inattività e la riduzione della funzione neuromuscolare sono fattori di rischio ben conosciuti per le cadute e le fratture d'anca (37, 38, 39, 40).

Migliorare l'equilibrio sembra efficace (41), ma anche il Tai Chi sembra utile per prevenire il rischio di caduta (42, 43, 44), e nella prevenzione dell'osteoporosi nelle persone anziane ha un buon rapporto costo/beneficio (45).

Altri fattori intrinseci devono essere considerati nella prevenzione delle cadute (deficit visivi e uditivi, patologie vestibolari, ipotensione ortostatica, riduzione iatrogena della soglia di coscienza (benzodiazepine ecc.), scarsa coordinazione, ipostenia muscolare), ed estrinseci (calzature inappropriate, fattori ambientali -scarsa illuminazione, superfici sconnesse, tappeti, ecc.-, presenza di animali domestici) (46).

Un discorso a parte dovrebbe essere fatto per l'*allenamento vibratorio*, utilizzato negli astronauti durante e dopo il loro soggiorno nello spazio (47) e nell'allenamento sportivo. Il valore terapeutico delle vibrazioni (ampiezza delle oscillazioni laterali da 7 a 14 mm, tre serie di 2 minuti ciascuna, tre volte la settimana) riguarda il loro effetto osteogenico e giustifica l'applicazione in medicina geriatrica in senso generale ed in alcune patologie specifiche come l'osteoporosi, ma non dovrebbero sostituirsi alla pratica di uno stile di vita sano e benefico.

## CONCLUSIONI

La prevenzione dell'osteoporosi deve riflettersi in uno stile di vita sano e dinamico e deve riguardare tutte fasce di età. Il tipo di attività e l'esecuzione di specifici esercizi sono condizioni importanti per mantenere la corretta osteogenesi. L'indicazione più importante che si evince dalla letteratura scientifica è che solo sforzi vigorosi, assiali e in carico, superiori a quelli che il corpo subisce nelle normali attività quotidiane, siano efficaci.

Anche nell'età avanzata tali indicazioni sono rilevanti, da attuarsi insieme ad un programma più specifico per il miglioramento dell'equilibrio e la prevenzione del rischio di caduta.



## BIBLIOGRAFIA

- 1) Van Langendonck L, Claessens AL, Vlietinck R, Derom C, Beunen G. Influence of weight-bearing exercises on bone acquisition in prepubertal monozygotic female twins: a randomized controlled prospective study. *Calcif Tissue Int.* 2003 Jun;72(6):666-74.
- 2) Branca F. Physical activity, diet and skeletal health. *Public Health Nutr.* 1999 Sep;2(3A):391-6. Review.
- 3) Courteix D, Lespessailles E, Peres SL, Obert P, Germain P, Benhamou CL. Effect of physical training on bone mineral density in prepubertal girls: a comparative study between impact-loading and non-impact-loading sports. *Osteoporos Int.* 1998;8(2):152-8.
- 4) Nagata M, Kitagawa J, Miyake T, Nakahara Y. Effects of exercise practice on the maintenance of radius bone mineral density in postmenopausal women. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci.* 2002 Sep;21(5):229-34.
- 5) Turner LW, Bass MA, Ting L, Brown B. Influence of yard work and weight training on bone mineral density among older U.S. women. *J Women Aging.* 2002;14(3-4):139-48.
- 6) Pereira-Silva JA, Costa Dias F, Fonseca JE, Canhao H, Resende C, Viana Queiroz M. Low bone mineral density in professional scuba divers. *Clin Rheumatol.* 2004 Feb;23(1):19-20.
- 7) Nichols GF, Palmer JE, Levy SS. Low bone mineral density in highly trained male master cyclists. *Osteoporos Int.* 2003 Aug;14(8):644-9
- 8) Frost HM. Changing views about 'Osteoporoses' (a 1998 overview). *Osteoporos Int.* 1999;10(5):345-52
- 9) Burr DB. Muscle strength, bone mass, and age-related bone loss. *J Bone Miner Res.* 1997 Oct;12(10):1547-51. Review.
- 10) Caruso JF, Hamill JL, Hernandez DA, Yamauchi M. A comparison of isoload and isoinertial leg press training on bone and muscle outcomes. *J Strength Cond Res.* 2005 Aug;19(3):592-8.
- 11) Churches AE, Howlett CR, Walron KJ et al., The response of living bone to controlled time-varying loading: method and preliminary results. *J Biomech.* 1979;12(1):35-45
- 12) Hart RT, Davy DT, Heiple KG. A computational method for stress analysis of adaptive elastic materials with a view toward applications in strain-induced bone remodeling. *J Biomech Eng.* 1984 Nov;106(4):342-50.
- 13) Tsubota K, Adachi T, Tomita Y. Functional adaptation of cancellous bone in human proximal femur predicted by trabecular surface remodeling simulation toward uniform stress state. *J Biomech.* 2002 Dec;35(12):1541-51
- 14) Dalen N, Olsson KE. Bone mineral content and physical activity. *Acta Orthop Scand.* 1974;45(2):170-4.
- 15) Bonjour P. Invest in Your Bone: how diet, lifestyles and genetics affect bone development in young people. International Osteoporosis Foundation 2001
- 16) Barkai HS, Nichols JF, et al. Influence of sports participation and menarche on bone mineral density of female high school athletes. *J Sci Med Sport.* 2006 Jul 14; [Epub ahead of print]
- 17) Coaccioli S, Ponteggia M, Ponteggia F, Fatati G, Di Gianvito A, Puxeddu A. Osteoporosis prevention: a reasoned examination of food habits and physical activities in a schoolchildren population in central Italy. *Clin Ter.* 2006 Nov-Dec;157(6):489-94
- 18) Janz KF et al. Everyday activity predicts bone geometry in children: the Iowa bone development study. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2004 36(7):1124-1131.
- 19) Lloyd T. Lifestyle factors and the development of bone mass and bone strength in young women. *J Pediatr* 2004; 144(6):776-82
- 20) Vainionpaa A, Korpelainen R, Leppaluoto J, Jamsa T. Effects of high-impact exercise on bone mineral density: a randomized controlled trial in premenopausal women. *Osteoporos Int.* 2005 Feb;16(2):191-7.



- 21) Hartard M, Haber P, Ilieva D, Preisinger E, Seidl G, Huber J. Systematic strength training as a model of therapeutic intervention. A controlled trial in postmenopausal women with osteopenia. *Am J Phys Med Rehabil.* 1996 Jan-Feb;75(1):21-8.
- 22) Preisinger E, Alacamlioglu Y, Pils K, Saradeth T, Schneider B. Therapeutic exercise in the prevention of bone loss. A controlled trial with women after menopause. *Am J Phys Med Rehabil.* 1995 Mar-Apr;74(2):120-3.
- 23) Borer KT. Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women: interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. *Sports Med.* 2005 ;35(9):779-830. Review.
- 24) Kemmler W, Engelke K, Weineck J, Hensen J, Kalender WA. The Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study: a controlled exercise trial in early postmenopausal women with low bone density-first-year results. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003 May;84(5):673-82.
- 25) Qin L, Au S, Choy W, Leung P, Neff M, Lee K, Lau M, Woo J, Chan K. Regular Tai Chi Chuan exercise may retard bone loss in postmenopausal women: a case-control study. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:1355-9.
- 26) Chan K, Qin L, Lau M, Woo J, Au S, Choy W, Lee K, Lee S. A randomized, prospective study of the effects of Tai Chi Chun exercise on bone mineral density in postmenopausal women. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:717-22.
- 27) Hughes VA, Frontera WR, Dallal GE, Lutz KJ, Fisher EC, Evans WJ. Muscle strength and body composition: associations with bone density in older subjects. *Med Sci Sports Exerc.* 1995 Jul;27(7):967-74.
- 28) Bonaiuti D., Shea B., Iovine R., Negrini S., et al Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 (3): CD 000333
- 29) Sinaki M, Mikkelsen BA. Postmenopausal spinal osteoporosis: flexion versus extension exercises. *Arch Phys Med Rehabil.* 1984 Oct;65(10):593-630.
- 30) Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, Wollan P, Gelzcer R, Mullan BP, Collins DA, Hodgson SF. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone.* 2002 Jun;30(6):836-41.
- 31) Sinaki M, Lynn SG. Reducing the risk of falls through proprioceptive dynamic posture training in osteoporotic women with kyphotic posturing: a randomized pilot study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002 Apr;81(4):241-6.
- 32) Sinaki M, Brey RH, Hughes CA, Larson DR, Kaufman KR. Significant reduction in risk of falls and back pain in osteoporotic-kyphotic women through a Spinal Proprioceptive Extension Exercise Dynamic (SPEED) program. *Mayo Clin Proc.* 2005 Jul;80(7):849-55.
- 33) Sinaki M, Brey RH, Hughes CA, Larson DR, Kaufman KR. Balance disorder and increased risk of falls in osteoporosis and kyphosis: significance of kyphotic posture and muscle strength. *Osteoporos Int.* 2005 Aug;16(8):1004-10.
- 34) Huang MH, Barrett-Connor E, Greendale GA, Kado DM. Iperkyphotic posture and risk of future osteoporotic fractures: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res.* 2006 Mar;21(3):419-23.
- 35) Lineeguida sviluppate dall'Associazione dei Fisioterapisti Canadesi per la Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
- 36) Geusens P, Autier P, Boonen S, Vanhoof J, Declerck K, Raus J. The relationship among history of falls, osteoporosis, and fractures in postmenopausal women. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002 Jul;83(7):903-6.
- 37) Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD000340. Review.
- 38) Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995 Mar 23;332(12):767-73.



- 39) Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E, Meunier PJ, Breart G. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet*. 1996 Jul 20;348(9021):145-9.
- 40) Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P, Boonen S, Preisinger E, Minne HW; ASBMR Working Group on Musculoskeletal Rehabilitation. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res*. 2004 Aug;19(8):1208-14.
- 41) Madureira MM, Takayama L, et al. Balance training program is highly effective in improving functional status and reducing the risk of falls in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int*. 2006 Nov 7 [Epub ahead of print]
- 42) Wolf SL, Barnhart HX, Kutner NG, McNeely E, Coogler C, Xu T. Reducing frailty and falls in older persons: an investigation of Tai Chi and computerized balance training. Atlanta FICSIT Group. *Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques*. *J Am Geriatr Soc*. 1996 May;44(5):489-97.
- 43) Li F, Harmer P, Fisher KJ, McAuley E, Chaumeton N, Eckstrom E, Wilson NL. Tai Chi and fall reductions in older adults: a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Feb;60(2):187-94.
- 44) Lane JM, Nydick M. Osteoporosis: current modes of prevention and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 1999 Jan;7(1):19-31. Review.
- 45) Henderson NK, White CP, Eisman JA. The roles of exercise and fall risk reduction in the prevention of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998 Jun;27(2):369-87
- 46) Nava T. *La riabilitazione Integrata delle Malattie Reumatiche*. Masson editore, Milano, 2006.
- 47) Bisciotti GN. Aspetti neurofisiologici ed applicativi dell'allenamento vibratorio. *SdS Anno XXIV*, 66: 53-59, 2005



Tabella I – Protocollo utilizzato da Kemmler e coll. (11) in grado di incrementare significativamente la densità ossea nella colonna lombare nel gruppo degli esercizi (1.3%,  $P < .001$ ). Nel gruppo di controllo, dopo due anni, la densità ossea era diminuita (-1.2%,  $P < .01$ ). Il programma, consisteva in due sessioni settimanali (60–70 min) più due sessioni aggiuntive a casa (25 min).

Prima fase (7 mesi)	Seconda fase (17 mesi)
<p><b>Lavoro sulla resistenza</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- corsa fino a 15 minuti nei primi tre mesi, poi corsa per 10 minuti, aerobica a basso impatto per 5 minuti ed ad alto impatto per altri 5 minuti</li><li>- varie forme di salto con la corda</li><li>- salti multidirezionali (4 sets di 15 ripet.)</li></ul> <p><b>Stretching</b> (8-10 gruppi muscolari, 1-2 sets per 30 secondi)</p> <p><b>Rinforzo muscolare</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 1° sessione: esercizi dinamici alle macchine (horizontal leg press, leg curls, bench press, rowing, leg adduction and abduction, abdominal flexion, back extension, latissimus dorsi pull, hyperextension, leg extension, shoulder raises, and hip flexion). Ogni esercizio era eseguito con il 50% della forza massima, con un movimento concentrico di 2 secondi, una tenuta isometrica di 1 secondo ed un ritorno in eccentrica di 2 secondi.</li><li>- 2° sessione: 12 -15 esercizi isometrici a differenti angoli di ROM per tutti i principali muscoli del gomito, delle spalle, del tronco, dell'anca e del ginocchio (2-4 sets con 6-10 secondi alla max intensità e 30 secondi di riposo).</li></ul> <p>In aggiunta, venivano eseguiti alcuni esercizi con gli elastici per la parte superiore del tronco (2 set di 20 ripetizioni).</p> <p>Dal 5° mese tutti gli esercizi erano più intensi o più lunghi e si iniziava una preparazione all'utilizzo dei pesi e dei manubri (chest press, vogatore, squats)</p>	<p><b>Lavoro sulla resistenza</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- corsa per 10 minuti</li><li>- aerobica</li><li>- salti multidirezionali (4 sets di 15 ripet.)</li></ul> <p><b>Stretching</b> (8-10 gruppi muscolari, 1-2 sets per 30 secondi)</p> <p><b>Rinforzo muscolare</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 1° sessione: esercizi dinamici alle macchine. Ogni esercizio era eseguito con il 70-90% della forza massima per 4 settimane, poi al 100% della forza massima (con un movimento concentrico di 2 secondi, una tenuta isometrica di 1 secondo ed un ritorno in eccentrica di 2 secondi.)</li><li>- 2° sessione: 12 -15 esercizi isometrici a differenti angoli di ROM per tutti i principali muscoli del gomito, delle spalle, del tronco, dell'anca e del ginocchio (2-4 sets con 6-10 secondi alla max intensità e 30 secondi di riposo).</li></ul> <p>Il lavoro con i manubri, i pesi e gli squats si alternavano ogni 3 mesi con gli esercizi con gli elastici (2-4 sets con 6-10 secondi eseguito con il 70-90% della forza massima per 4 settimane, poi al 100% (con un movimento concentrico di 2 secondi, una tenuta isometrica di 1 secondo ed un ritorno in eccentrica di 2 secondi).</p>

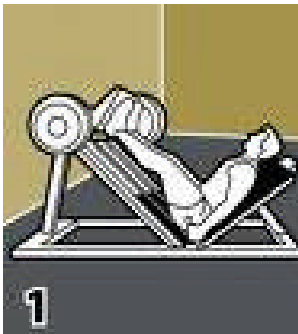
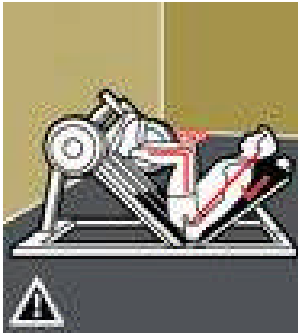


Fig 1 - Esercizio alla "leg press" per il carico assiale negli arti inferiori (Caruso 2005)





## **Riabilitazione delle principali fratture osteoporotiche: rachide, arto superiore ed inferiore**

*Tiziana Nava*  
*Fisioterapista – Milano*

*Gruppo scientifico per lo sviluppo della riabilitazione reumatologica*  
"National Action Network" Italiano della Bone and Joint Decade2000-2010 Monitor Project

### **INTRODUZIONE**

I principali meccanismi alla base del mantenimento, nell'adulto, delle normali caratteristiche biomeccaniche del tessuto osseo sono rappresentati, da un lato, dalla densità minerale ossea (bone mineral density - BMD) ottenuta al raggiungimento del picco di massa ossea (peak bone mass -PBM) e, dall'altro, dalle alterazioni quali-quantitative dell'osso che avvengono fisiologicamente dalla quarta decade. Il PBM è influenzato, per circa il 70%, da fattori genetici e, per il restante 30%, da fattori ambientali; lo stato ormonale, l'alimentazione e le abitudini di vita rappresentano i fattori non genetici, e quindi modificabili, sui quali è possibile influire per ottimizzare l'espressione fenotipica del PBM. Tra questi fattori l'attività fisica gioca un ruolo cruciale, sia nell'incrementare la BMD fino al raggiungimento del PBM, sia nel ridurre la percentuale della BMD che, dalla quarta decade, sarà inevitabilmente perduta.

Il ruolo degli stimoli meccanici sulle caratteristiche morfologiche dell'osso era stato intuito fin dal 1683 da Galileo, il quale aveva notato la correlazione tra dimensione dei segmenti scheletrici e peso corporeo. Nel 1892 l'anatomico tedesco Julius Wolff formulò una teoria, attualmente definita "legge di Wolff", secondo la quale "l'osso si adatta alle forze cui è sottoposto modificando la quantità e la distribuzione della sua massa" (1). Nel 1971 Basset postulò che la stimolazione meccanica delle fibrille collagene fosse in grado di indurre potenziali piezoelettrici che influiscono sulla componente ionica della matrice minerale dell'osso (2). Più recentemente questi concetti sono stati ripresi nella teoria generale della regolazione della massa ossea, conosciuta come "modello meccanostatico" (3-4).

Vi sono ormai molte evidenze che l'assenza di carico determini una perdita di BMD a livello sia dello scheletro assiale sia di quello appendicolare; Vico et al, valutando lo stato minerale osseo in 15 astronauti Russi, hanno osservato una perdita di osso spugnoso a livello della tibia che, già evidente dopo i primi 30 giorni di missione, raggiungeva il 23% dopo sei mesi in assenza di gravità (5).

Sebbene i meccanismi esatti, attraverso i quali gli stimoli meccanici possano modificare le caratteristiche dell'osso, non siano del tutto chiariti, la letteratura scientifica supporta una correlazione positiva tra attività fisica, forza muscolare e BMD a livello del rachide e del collo del femore (6).

Fratture vertebrali

Le fratture vertebrali sono molto frequenti; solo poche vengono diagnosticate e sono causa di elevati costi sociali (7).

Le donne sono colpite nella misura di 1 su 4 rispetto agli uomini (1 su 3). Una caratteristica delle fratture vertebrali è data dall'evento precipitante: nel 46% dei casi non esiste nessun fatto determinante la frattura, il 36% è causato da un trauma lieve, il 10% da trauma moderato, mentre la percentuale del trauma efficace si limita al 8%. Per quanto riguarda la sintomatologia legata alla patologia, per il 50% si tratta di fratture asintomatiche: in questo caso le persone limitano le attività quotidiane, aumentano il riposo a letto e peggiorano la qualità di vita (8); il 25% lamenta una sintomatologia a livello lombare. Il 25% sono fratture diagnosticate



cl clinicamente, di cui l'8% si riferisce a persone ospedalizzate. Solo il 19% delle donne fratturate sono sottoposte a terapia (9).

L'incidenza di fratture vertebrali sintomatiche è molto inferiore all'incidenza di cedimenti vertebrali asintomatici, rilevati casualmente a un controllo radiologico della colonna (10). Con l'aumentare progressivo del numero di fratture vertebrali le curve della colonna sul piano sagittale vengono modificate, soprattutto a livello della cifosi dorsale, che diventa sempre più accentuata. Ne conseguono due ordini di fattori negativi:

1. a livello morfologico si riscontra la diminuzione della statura e una prominenzza dell'addome, elementi che condizionano il paziente anche dal punto di vista estetico sempre a livello morfologico, ma con radicale peggioramento della qualità della vita e incremento della mortalità (11), può verificarsi una riduzione del volume della gabbia toracica, che influenza negativamente la respirazione. Come conseguenza dei mutamenti sopradescritti la paziente va incontro a condizionamenti, che pregiudicano l'equilibrio e la mobilità, con riduzione dell'attività fisica e, gradualmente, perdita di autonomia.

Accanto a queste problematiche si possono affiancare i seguenti aspetti clinici: dolore vertebrale (12), dolore toracico, affaticabilità, dolori addominali, inappetenza, dispnea, difficoltà di digestione, disturbi dell'alvo, disturbi del sonno.

Si crea pertanto un circolo vizioso: la frattura causa dolore, disabilità, disequilibri; il risvolto psicologico di tale situazione favorisce stati ansiosi, depressivi (13); si riduce l'attività fisica e aumenta il rischio di caduta (14).

La valutazione del paziente con frattura del rachide si sviluppa attraverso varie fasi che considerano: l'anamnesi del paziente, l'analisi dello stato funzionale settoriale e globale, l'analisi posturale, l'organizzazione gestuale, la coordinazione, l'equilibrio.

Oltre a tutti gli elementi sopra descritti, si integrano nella valutazione globale come dato oggettivo gli eventuali danni secondari, legati alle errate gestualità conseguenti ad attività lavorative, sportive e di vita quotidiana, al fine di modulare un percorso riabilitativo confacente e compatibile con le esigenze della persona (15).

Il programma riabilitativo deve intervenire: riducendo il dolore (16), potenziando la muscolatura estensoria del rachide (17), prevenendo e/o ridurre le retrazioni muscolo-tendinee (18), le limitazioni articolari, potenziando la respirazione, migliorando le reazioni di equilibrio (19), prevenendo ulteriori fratture (20), migliorando la postura.

La letteratura specifica e l'esperienza suggeriscono di articolare l'intervento in diversi momenti: Una prima fase è dedicata a tecniche di massaggio (linfodrenaggio, manipolazione della fascia, massaggio connettivale, massaggio classico), per permettere al paziente di abituarsi a una manualità estranea sul suo corpo dolente, unita al beneficio dell'applicazione della tecnica stessa (22,23,24). Una seconda fase è dedicata all'analisi del danno secondario, che può essere collocato anche distante sia in termini temporali che patologici dalla sede di lesione; l'intervento diventa condizione necessaria per recuperare in un percorso a ritroso tutte le alterazioni strutturate gradualmente nel tempo, con tecniche manuali quali: concetto Maitland (25), le metodiche di Mennel (26), o facilitazioni neuromuscolari; tecniche dolci quali il pompaggio (27).

Nella terza fase ci si avvale delle tecniche posturali (28); risulta chiaro come a questo livello possano accedere pazienti che collaborano attivamente sia su un piano cognitivo che a livello fisico grazie a un buon rapporto con il proprio corpo (29,30,31,32,33,34,35,36,37). Se i pazienti sono consapevoli del percorso terapeutico, esso acquista un significato non solo riabilitativo in senso stretto, ma rientra in un processo più ampio dove si modificano complessi sistemi neurofisiologici necessari per ripristinare schemi motori corretti e creare le condizioni per una postura migliore rispetto alla situazione di partenza (38,39,40,41,42,43).

La quarta fase prevede una serie di esercizi fisici eseguiti periodicamente a casa, in quanto è stato dimostrato che tale prassi terapeutica ha un'azione antalgica nei soggetti affetti da osteoporosi e migliora il benessere psicologico (44,45,46,47,48).



Il progetto riabilitativo nei crolli vertebrali prevede l'uso di ortesi: esse tengono sotto controllo il dolore e svolgono un ruolo di prevenzione secondaria oltre a favorire una riprogrammazione sensitivo-motoria e posturale del rachide. Numerosi studi dimostrano l'importanza delle ortesi immediatamente dopo l'evento fratturativo (49,50,51,52,53,54). Per i crolli vertebrali è prevista inoltre la vertebroplastica e la cifoplastica (55,56).

Protocolli riabilitativi nella frattura dell'avambraccio e del femore

Nel 1987 Ayalon e Simkin (57) hanno proposto protocolli riabilitativi, basati su sforzi con carico in trazione, compressione, flessione e torsione. Gli unici carichi applicati sono l'attività muscolare e il peso del corpo in esercizi come quelli di seguito citati: aggrapparsi ad una spalliera (tensione e trazione), spinte e torsione opponendosi a un partner (tensione e torsione), spingere contro un muro (compressione), cadute sulle braccia (flessione).

Chrischilles et al. nel 1991 in uno studio sulle conseguenze della frattura di femore nell'autonomia personale hanno verificato che il 70% delle persone autosufficienti in caso di frattura il 20% diventa dipendente mentre il 10% viene ricoverato in una casa di riposo; per quanto riguarda le persone non autosufficienti, dopo l'evento fratturativo il 50% diventa dipendente e l'altro 50% viene ricoverato in una casa di riposo. Risulta evidente da questa analisi quanto incida sull'autonomia personale e sulla qualità di vita nell'anziano la frattura di femore come dato altamente invalidante.

I protocolli di esercizi per gli arti inferiori sono impostati soprattutto sul carico gravitativo diretto, in cui le forze esterne applicate sono praticamente sempre in compressione (a esempio la corsa sul posto, abduzione e slanci di un arto in appoggio monopodalico) (59). Dall'analisi degli studi comparsi in letteratura sembra emergere, tuttavia, un trend all'incremento della BMD, misurata a livello del rachide e del femore, indipendentemente dalla tipologia di attività effettuata (Tab.I).

## CONCLUSIONI

Numerosi studi trasversali hanno evidenziato una correlazione positiva tra esercizio fisico e BMD. I dati emersi dagli studi RCT suggeriscono che gli esercizi ad alto impatto determinano incrementi maggiori della BMD, rispetto agli esercizi aerobici a basso impatto, e che l'effetto è sito-specifico, manifestandosi soprattutto a carico del rachide lombare. L'attività fisica in generale, e alcuni tipi di esercizio in particolare (Tai Chi), oltre agli effetti sulla BMD, inducono miglioramenti in molteplici aree della salute, migliorano l'equilibrio e la coordinazione e riducono il rischio di caduta nell'anziano. La riduzione del rischio di frattura, che rappresenta il fine ultimo di qualsiasi intervento nei pazienti osteoporotici, dovrà inoltre rappresentare l'end-point principale dei futuri studi prospettici volti a documentare l'efficacia dell'esercizio fisico nella prevenzione nel trattamento e nella cura dell'osteoporosi.

## Bibliografia

1. Wolff J. Das Gesetz der Transformation der Knochen. Verlag Hirshwald, Berlin, 1892.
2. Basset CA. Biological significance of piezoelectricity. *Calcif Tiss Int* 1971;1:252-72.
3. Frost HM. Mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporosis and the bone mass effects of mechanical and non-mechanical agents. *Bone Miner* 1987;2:73-85.
4. Frost HM. The role of changes in mechanical usages set points in the pathogenesis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1992;7:253-61.
5. 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.
6. Todd JA, Robinson RJ. Osteoporosis and exercise. *Postgrad Med J* 2003;79:320-23.



7. National Heart Lung and Blood Institute National Osteoporosis Foundation American Heart Association
8. Silverman et al., *Arthritis Rheum*, 2001
9. Gehlbach, 2000
10. Ismail AA et al, *Osteoporosis Int* 1999.
11. US Congress of Health Technology Assessment 1994, OTA- BP- H- 120.
12. Crue BL., Pinsky JJ. An approach to chronic pain of non-malignant origin. *Postgr Med* 1984; 60: 858-64.
13. Koren T., Rosenwinkel E. Spinal patterns as a predictor of personality profiles: a pilot study. Special section: relaxation and the motor system. *Int J Psychosom*, 1992; 39: 10-17.
14. Da Cunha H.M. Le syndrome de déficience posturale (SDP). *Agressologie* 1987; 28: 941-43.
15. Nava T. *La riabilitazione integrate delle malattie reumatiche* Masson, 2005.
16. Salaffi F., Nolli M., Albani A., Ferraccioli GF. Semantica degli stati algici acuti e cronici. *Seminari sul dolore* 1989; 2: 45-63.
17. McKenzie R.A. *The lumbar spine- mechanical diagnosis and therapy*, Spinal Publications 1981.
18. Hodges P.W., Richardson C.A. Inefficient muscular stabilization of the lumbar spine associated with low back pain, *Spine* vol 21 n.22 pp 2640-50 1996.
19. Sinaky M., et al Reducing the risk of falls through proprioceptive dynamic posture training in osteoporotic women with kyphotic posturing: a randomized pilot study, *Am J Phys Med Rehabil* ,2002 Apr;81(4):241-6.
20. Bravo G., Gauthier P., Roy PM., Payette H. et al. Impact of 12-month exercise program on the physical and psychological health of osteopenic women, *J Am Geriatr Soc*1996; 44:756-62.
21. Souchard PE. *Basi del metodo di rieducazione posturale globale. Il campo chiuso.* Marrapese, Roma 1994.
22. Stecco L. *La manipolazione neuroconnettivale.* Ed. Marrapese, Roma 1996.
23. Giardini D. *Il drenaggio linfatico manuale metodo originale del dr.Vodder.* Ed. BCM, Milano 1997.
24. Jacobs M. *Massage for the relief of pain: anatomical and Physiological consideration.* *Phys. Ther. Rev*, 1960; 40:96-7.
25. Weiting JM., Andary MT., Holmes T., Rechitein JJ. "Manipulation, Massage, and Traction. In: DeLisa JA. Ed. *Rehabilitation Medicine: Principles and Practice* (4th ed.). Lippincott-Raven, Philadelphia. In Press. 2003.
26. Maitland GD. *Vertebral manipulation . 5<sup>th</sup>* Butterworth-Heinemann, London 1986.
27. Mennel J. *Back pain.* J&A Churcill Ltd, London 1960.
28. Verkimpe-Morelli N, Bienfait M. *Armonizzazione statica globale. Metodo delle tre squadre.* Marrapese, Roma 1991.
29. Souchard PE. *Ginnastica posturale e tecnica Mezieres.* Marrapese, Roma 1992.
30. Ruggeri V. *Mente corpo malattia. Il Pensiero Scientifico*, Roma 1988.
31. Drosy J. *Vivere nel proprio corpo.* Ed. Ottaviano, Milano 1981.
32. American Psychiatric Association. *DSM-IV Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali.* Masson, Milano 1996.
33. Koren T, Rosenwinkel E. Spinal patterns as a predictor of personality profiles: a pilot study. Special section: relaxation and the motor system. *Int J Psychosom*, 1992; 39: 10-17.
34. Ruggeri V, Bartocci G, Marrucci L, Scoppa F. *Patologia rachidea e immaginario relazionale. Spinal pathology and relational imaginary. Resonances Europeennes du Rachis* 1998; 18: 781-790.



35. Lowen A. Bioenergetica. Feltrinelli, Milano 1983.
36. Lowen A. Il linguaggio del corpo. Feltrinelli, Milano 1978.
37. Lowen A. La spiritualità del corpo. Astrolabio, Roma 1991.
38. Bernard M. I riti del corpo: il presente di un'illusione. Tattili Ed., Roma 1974.
39. Gaager P.M, Werber B, Posturologia. Marrapese. Ed. Roma 2000.
40. Da Cunha H.M, Le syndrome de déficience posturale (SDP). *Agressologie* 1987; 28: 941-943.
41. Scoppa F. Posturologia: il modello neurofisiologico, il modello biomeccanico, il modello psicosomatico. *Attualità in terapia manuale e riabilitazione*, 2002; 1: 15-25.
42. Bourdiol R.J. Pied et statique. Maisonneuve, Paris 1980.
43. Bousquet L. Le catene muscolari. Marrapese, Roma 1998.
44. Ruggeri V. Mente corpo malattia. Il Pensiero Scientifico, Roma 1988.
45. Le Boulch J. Verso una scienza del movimento umano. Armando Editore, Roma 1975.
46. Perfetti C. Movimento azione recupero. Liviana, Padova 1986.
47. La Pierre A, La rieducazione fisica. Vol.1. Sperling & Kupfler, Milano 1975.
48. Le Boulch J, Educare con movimento. Armando, Roma 1982.
49. Grove KA., Londeree BR. Bone density in postmenopausal women: high impact vs low impact exercise, *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24:1190-94.
50. Palczewski D, Dawidowski W: Treatment program for osteoporotic fracture. *Przegl Lek.* 2000; 57(2):111-6.
51. Shirado O: Rehabilitation for musculoskeletal disorders in geriatric patients. *Hokkaido Igaku Zasshi.* 1997 Jul;72(4):389-96.
52. M. Monticone, S. Arzano, A. Barbarino, C. Testi, A. Moschi pp.656-658. *Europa MedicoPhysica* Vol.39, suppl.1 to N.3, Sept 2003 Iper 35: trattamento ortesico dinamico per il paziente con crolli vertebrali osteoporotici studio clinico controllato.
53. Kaplan RS et al: Effect of back supports on back strenght in patients with osteoporosis: a pilot study. *Mayo Clin Proc.* 1996 Mar;71(3):235-41.
54. Kaplan RS, Sinaki M.: Posture Training Support.
55. *Mayo Clin Proc.* 1993 Dec;68(12):1171-6
56. Sinaki M: Postmenopausal spinal osteoporosis: physical therapy and rehabilitation principles *Mayo Clin. Proc.* 1982 Nov; 57(11):699-703.
57. Peh WC, Gilula LA: Percutaneous vertebroplasty: indications, contraindications, and technique. *Br. J Radiol.* 2003 Jan; 76(901): 69-75.
58. Barr JD et al: Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. *Spine.* 2000 Apr. 15; 25(8):923-8.
59. Sinaki M., Mikkelsen BA. (1984) Postmenopausal spinal osteoporosis: flexion versus extension exercises, *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 65: 593-6.
60. Chrischilles et al. 1991
61. Todd JA, Robinson R.J. Osteoporosis and exercise. *Postgrad Med J* 2003;79:320-23.





Tab. I

**EFFICACIA DELL'ESERCIZIO FISICO NELL'ARRESTARE LA DIMINUZIONE O INCREMENTARE LA BMD IN SOGGETTI OSTEOPOROTICI**

Autore (ref.)	Anno	Disegno dello studio	Durata (mesi)	Tipo di esercizio	BMD (sede)	BMD
Beverly (40)	1989	Aperto	1,5	Isotonico	Radio	?
Chow (41)	1989	RCT	12	Basso impatto	Rachide	?
Hartard (42)	1996	RCT	12	Potenziamento	Rachide Collo del femore	? ?
Chien (43)	2000	RCT	6	Aerobico	Rachide Collo del femore	? ?
Iwamoto (44)	2001	RCT	6	Alto impatto	Rachide Collo del femore	? ?
Villareal (45)	2003	CT	9	Resistenza	Rachide Femore	? NS

RCT: randomizzato controllato

BMD: bone mineral density

NS: non significativo