

## Osteoporosi

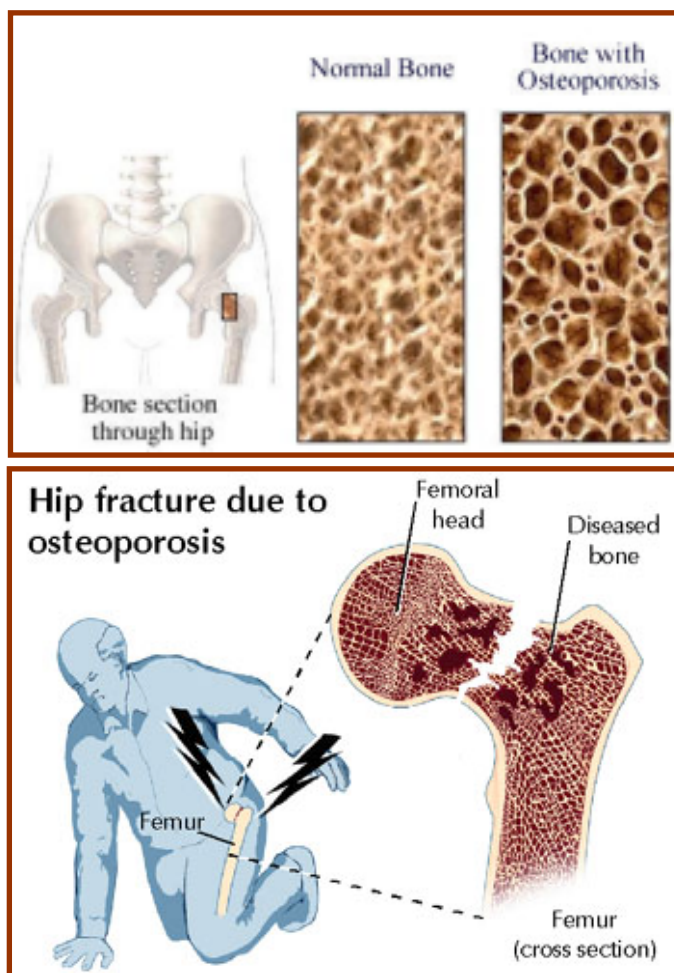
L'osteoporosi è una riduzione della sostanza ossea rispetto all'unità di volume dell'osso ed un aumento della sua fragilità. Alla fragilità concorre anche un'alterazione dell'architettura scheletrica e un aumentato o alterato rimodellamento osseo.

Una certa riduzione della densità minerale ossea è un fisiologico processo dell'invecchiamento, che diviene patologico quando l'ammontare della perdita o l'alterazione della struttura rende l'osso

suscettibile di rottura anche di fronte a stimoli banali. Ne sono colpiti sia uomini che donne, ma queste ultime, particolarmente dopo la menopausa, presentano un'incidenza circa 3 volte superiore. I punti maggiormente a rischio sono il collo del femore e le vertebre.

Nell'arco della vita ogni donna ha più del 40% di probabilità di andare incontro ad una frattura e l'uomo il 13%. Negli anziani il rischio di mortalità in caso di frattura del femore aumenta del 20% nel primo anno dall'incidente. Circa la metà delle persone che incorrono in una frattura osteoporotica non ritorna al precedente grado di autonomia<sup>1</sup>. Molto alti anche i costi assistenziali e sociali del fenomeno.

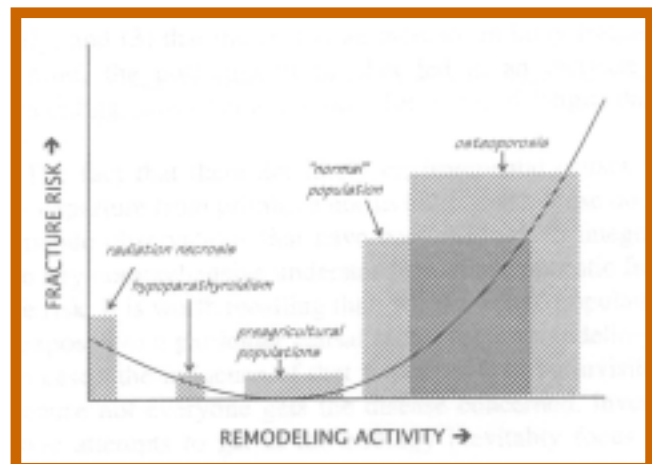
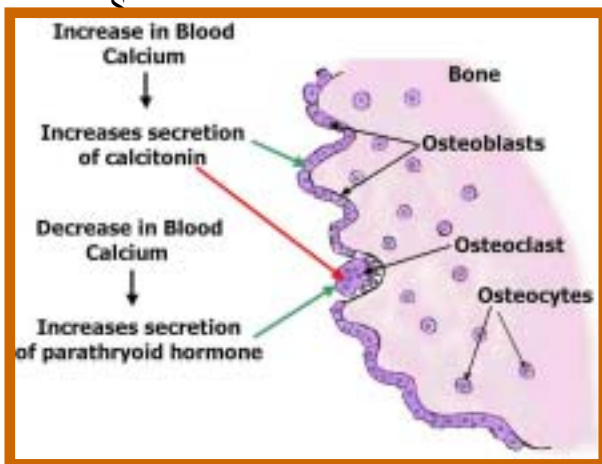
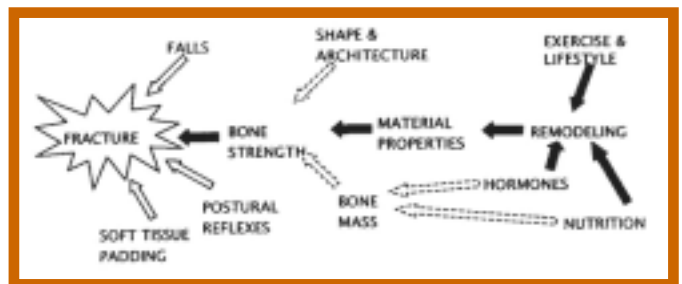
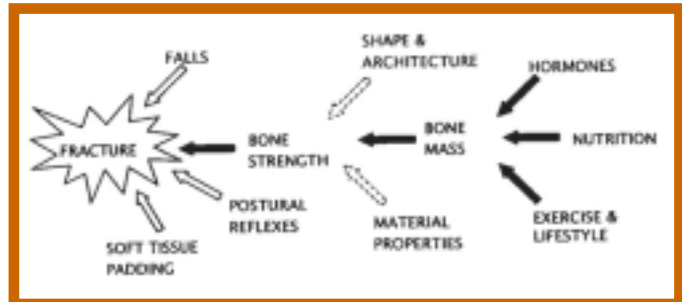
Tra i fattori protettivi figurano un alto peso corporeo (in controtendenza al rischio cardiovascolare, diabete e ipertensione), un moderato uso di bevande alcoliche (per la presenza di antiossidanti come il resveratrolo o per l'etanolo stesso), una costante attività fisica (30 minuti 3 volte la settimana<sup>2</sup>) e, nelle donne, l'uso della terapia sostitutiva ormonale dopo la menopausa, che però deve essere continuata a lungo<sup>3</sup>. Giocano invece a sfavore l'abitudine al tabacco<sup>4</sup>, recenti cadute, diabete mellito, demenza, altre disfunzioni cognitive, l'alcoolismo, forse in piccolo grado la caffeina<sup>5</sup> e la sedentarietà<sup>6</sup>.



## Osteoporosi: dalla densità minerale ossea al rimodellamento

Come suggerisce Heaney<sup>7</sup> è cambiato un paradigma, anzi, *il* paradigma dell'osteoporosi. La densità minerale ossea (BMD), *non c'entra* con il rischio di fratture negli anziani, un po' come non c'entra il BMI nella valutazione del rischio obesità nell'anziano. Il nuovo padrone si chiama rimodellamento osseo.

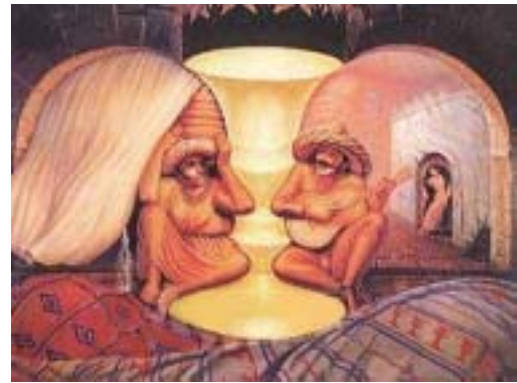
Vediamo qualche motivazione fornitaci sempre da Heaney: individui anziani hanno 10 volte il rischio di andare incontro a fratture rispetto a persone giovani con la stessa BMD; le persone iperparatiroidiche hanno 3 volte il rischio di fratture delle normo paratiroidiche, nonostante la stessa BMD; il PTH non è solo il responsabile dell'eliminazione del Ca attraverso le urine, ma anche il principale artefice del rimodellamento; le terapie anti osteoporotiche che risultano molto efficaci nel ridurre l'incidenza di fratture non sono altro che terapie antiassorbitive, che abbassano il livello di rimodellamento, e la diminuzione dell'incidenza di fratture interviene prima o nonostante il recupero di massa ossea. Non cambiano le terapie, cambia la spiegazione.



0

## Osteoporosi e BMI

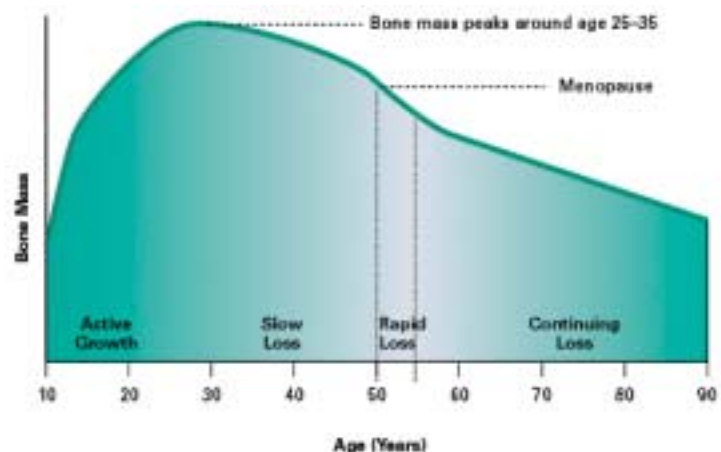
Un noto adagio di fisiologia recita che “la funzione fa l’organo”. Così le donne obese in post menopausa risultano un po’ protette dal rischio di fratture spontanee, forse in virtù del maggior sforzo cui è sottoposta la loro struttura scheletrica, oppure per un effetto ormonale residuo del tessuto adiposo. Nei maschi anziani è solo la struttura muscolare che protegge dall’osteoporosi, nella donna sia la massa magra che quella grassa<sup>8</sup>. Alle stesse conclusioni arrivano Kirchengast et al<sup>9</sup>, su 77 donne e 60 uomini tra i 60 e 92 anni, mentre secondo Pluijm et al<sup>10</sup>, su 522 ultra65enni, pur confermando i dati sulle femmine, non trova nei maschi nessuna correlazione tra BMD e massa magra o grassa che sia.



La terapia dietetica ipocalorica, se da un lato migliora gli indici di rischio cardiovascolare dall’altra diminuisce la densità minerale ossea totale, delle braccia e delle gambe, sia nelle donne in pre che post menopausa<sup>11</sup>. Nelle donne sane, non obese, in pre e peri-menopausa, anche un modesto calo corporeo di 3-4 Kg induce una perdita ossea doppia al femore rispetto alle donne con peso stabile, con una perdita ossea proporzionale alla perdita di peso, solo parzialmente compensata dall’attività fisica. Il fenomeno è di particolare interesse visto il grande numero di donne che si sottopone a uno o più cicli di dimagrimento durante la propria vita<sup>12</sup>. I motivi di questa perdita ossea anche per piccole diminuzioni di peso sono oscure. Secondo gli autori possibili spiegazioni sono 1) diminuito stress meccanico che causa un’alterazione del rimodellamento osseo, osservabile da un aumento del N-telopeptide, 2) adattamento fisiologico al minor carico di lavoro, che appare poco credibile anche in funzione della modesta diminuzione, 3.2 Kg in media, 3) diminuzione della massa grassa con parallela diminuzione dei precursori degli androgeni, 4) diminuito apporto di calcio dovuto alla dieta.

Qualunque sia la motivazione (e queste certamente non appaiono particolarmente brillanti), occorre un’attenta valutazione del rischio totale prima di procedere ad una dieta ipocalorica in una donna anziana. In particolare deve essere valutato lo stato di avanzamento della malattia osteoporotica in rapporto ai benefici attesi dal calo ponderale, la presenza di disfunzioni cardiovascolari, l’eventuale concomitanza di diabete mellito o ipertensione, l’età e le aspettative della donna. È infatti da ricordare che il rischio cardiovascolare associato all’obesità diminuisce all’aumentare dell’età, fino quasi ad annullarsi - rispetto alle normopeso - sopra gli 80 anni, e forse anche ad invertirsi, mentre il rischio di fratture aumenta con l’età ed è maggiore nelle normopeso.

In questa immagine una raffigurazione della progressiva perdita di densità minerale ossea durante l’arco di vita di una donna.



## Osteoporosi ed attività fisica

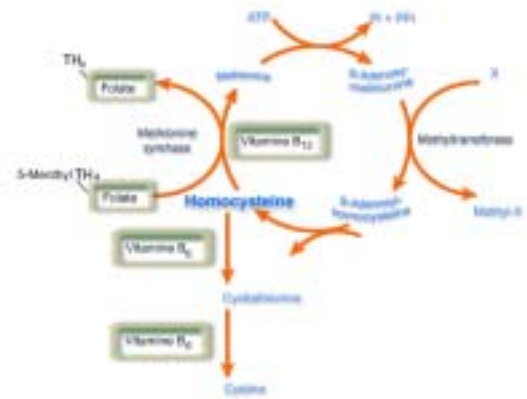
Il gruppo di Duchì<sup>13</sup> ha seguito per due anni 57 donne in post menopausa che hanno praticato regolare attività fisica e 130 donne sedentarie di controllo. Il gruppo attivo ha mostrato un significativo ( $p < 0.01$ ) aumento della densità minerale ossea rispetto alle sedentarie.

Ryan e colleghi<sup>14</sup>, in donne in post menopausa e senza terapia estrogenica riscontra solo una parziale protezione offerta dall'attività fisica durante una dieta ipocalorica. In effetti, come mostrato dal già citato articolo di Salamone et al, anche in donne in pre-menopausa (44-54 anni) una riduzione del peso pur attuata con la sola attività fisica è comunque associata ad una certa perdita di BMD.

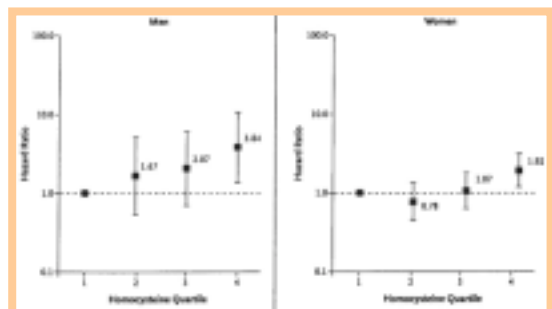
## Nuovi indici ematologici di rischio osteoporotico

Sono da poco disponibili importanti indici ematochimici di rimodellamento osseo. I più recenti studi clinici stanno infatti enfatizzando l'importanza dell'architettura ossea nella tenuta meccanica scheletrica più che la densità ossea, quella normalmente determinata con la densitometria. La struttura più che densità ossea è correlata con l'incidenza di frattura.

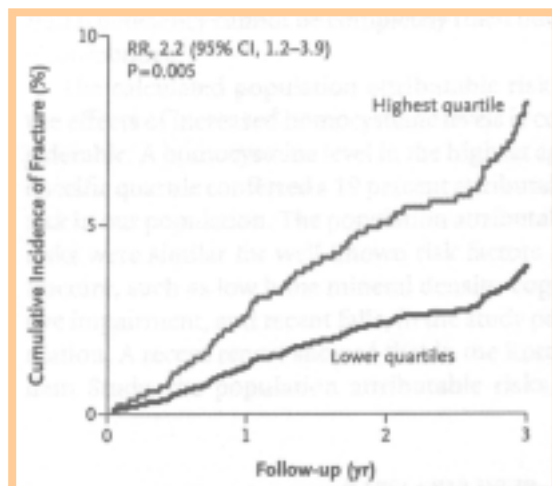
**omocisteina:** recentemente due autori, hanno fortemente correlato l'aumento dell'omocisteina nel plasma ai primi segnali di inizio di osteoporosi generalizzata e alla predittività di fratture ossee in persone anziane. Si tratta dello stesso aminoacido che diversi anni fa è balzato alla cronaca per la sua associazione con la malattia coronarica.



McLean et al<sup>15</sup>, hanno seguito 825 uomini e 1174 donne tra i 59 e i 91 anni con follow-up di 12 per associare livelli di omocisteina e fratture all'anca. Il rischio relativo tra gli estremi quartili è di quasi quattro volte nei maschi e 1,9 nelle donne.



van Meurs et al<sup>16</sup>, su due coorti separate per un totale di 2406 persone oltre i 55 anni con un follow-up di circa 8, trovano per entrambi i sessi un aumento del RR tra gli opposti quartini di concentrazione di omocisteina di 1,9 (IC da 1,4 a 2,6). A lato l'andamento nei primi tre anni di una delle due coorti considerate.



La determinazione della omocisteinemia si pone quindi come un importante ausilio nella valutazione del rischio osteoporotico sia nei maschi che nelle femmine. Si tratta di un parametro facilmente modificabile con la dieta, essendo reversibile con una supplementazione di

vitamina B6, B12 e folati. Non è ancora chiaro però se il ripristino con vitamine dei livelli sierici di omocisteina sia sufficiente a ridurre il rischio di frattura. I primi dati sul versante cardiologico non appaiono positivi, non sembra cioè, che si abbia una minor incidenza di infarti in seguito a normalizzazione della omocisteina con vitamine. L'omocisteina aumenta anche in seguito alla menopausa, e l'uso della terapia sostitutiva mantiene i livelli premenopausali. L'iperomocisteinemia potrebbe quindi essere solo un segnale di deficienza vitaminica o estrogenica e non essere di per se un fattore negativo per l'organismo, ma solo un segnale di un'alterata espressione di certe attività enzimatiche, un po' come spegnere l'allarme antincendio non estingue l'incendio stesso. Che sia solo un segnale di rischio o sia essa stessa il rischio, dal 2004 l'omocisteina è entrata nel bagaglio diagnostico sanitario osteoporotico<sup>17</sup>.

**pH urinario:** il pH ematico è strenuamente mantenuto da tutta una serie di tamponi statici e dinamici dell'organismo a  $7.4 \pm 0.02$ , pena la morte dell'individuo. Gran parte dei carichi acidi o basici introdotti con la dieta sono eliminati dal rene attraverso le urine. Il pH urinario riflette questo squilibrio. Urine acide indicano sia un'alimentazione con cibi raffinati e prodotti animali, che tendono a portare i sali di calcio in soluzione, mentre un pH basico indica un'alimentazione a base di frutta, verdura e cibi integrali, che è stato dimostrato proteggere dall'osteoporosi.

**N –telopeptide (e vari marcatori di rimodellamento):** è il frammento della porzione N terminale non elicoidale del collagene tipo I. E' un importante marker di riassorbimento osseo e si determina nelle urine. Presenta una scarsa sensibilità nel discriminare le donne osteopeniche dai controlli, ma in corso di trattamento con bisfosfonati la sua quota diminuisce del 60-80%. In genere, e per il momento è questo l'utilizzo dell'N-telopeptide e di tutti gli altri indici di rimodellamento osseo (dipiridinolina, desossi-dipiridinolina), non come predittori del rischio di fratture<sup>18</sup>. L'osteocalcina è invece un marker di neoformazione ossea, una proteina non collagenica prodotta dagli osteoblasti, che ha un picco verso i 16-18 anni e poi diminuisce con l'avanzare dell'età. Non sembra avere una migliore fortuna degli altri indici. Abbandonata del tutto la determinazione dell'idrossiprolina.

**Vitamina D:** è utile in qualche caso di deficit di vitamina D, ma ha un utilizzo limitato e comunque specialistico<sup>19</sup>. Da utilizzare quando la terapia farmacologica non funziona.

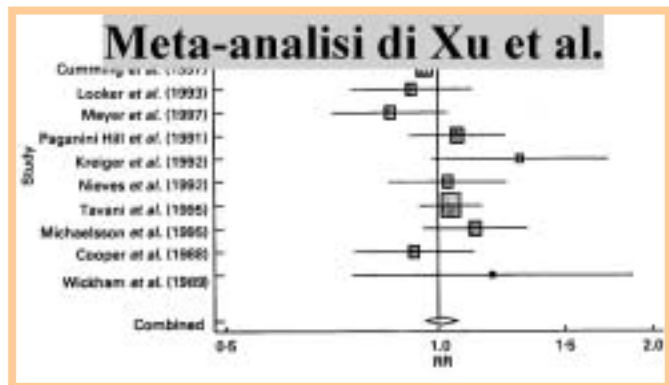
### ***Osteoporosi e calcio***

Sono stati condotti innumerevoli trial per valutare la prevenzione delle fratture offerta da supplementazioni di calcio nella dieta. Nonostante le raccomandazioni di moltissime società scientifiche non c'è alcuna evidenza incontrovertibile che ciò corrisponda a verità. Le donne americane soffrono di molte più fratture delle europee, nonostante assumano molto più calcio, e le asiatiche meno delle europee nonostante ne assumano ancora meno (ma questo è spiegabile dal minor rischio dovuto alla minor statura e al clima senza ghiaccio o neve che aumenta il rischio di cadute e di fratture). Ovverosia, mentre una ridotta assunzione di calcio predispone sicuramente all'osteoporosi e ad una maggiore incidenza di fratture, una supplementazione oltre i valori raccomandati (1200 mg/die) non è detto offra dei vantaggi consistenti. Il calcio nell'osteoporosi sembra dividere gli esperti in due correnti: a favore e contro, senza tante vie di mezzo<sup>20</sup>. È, forse, verosimile che qualche effetto protettivo le supplementazioni di calcio in realtà lo offrano, ma potrebbe trattarsi o di un miglioramento lieve, per cui difficilmente emerge statisticamente se non con grandi numeri, oppure di un effetto offuscato da molti altri importanti fattori confondenti, non tutti noti e quindi controllabili.

Una meta-analisi di Shea et al<sup>21</sup>, su 15 trial eseguiti dopo il 2001 per un totale di 1806 partecipanti con follow-up di almeno due anni ha trovato una densità ossea nei trattati sicuramente superiore dei controlli, con un rischio relativo di fratture vertebrali di  $RR = 0.79$  (CI da 0.43 a 1.09), e non vertebrali di  $RR = 0.86$  (CI da 0.43 a 1.72). quindi, l'indiscusso aumento di densità

ossea è corrisposto ad una diminuzione di rischio di fratture, ma con intervalli di confidenza così ampi da rendere equivoco il risultato soprattutto per le fratture extravertebrali.

In un'altra meta-analisi di soli studi prospettici, Xu et al<sup>22</sup>, non riscontrano alcuna protezione per qualsiasi tipo di frattura in donne oltre i 35 anni. Secondo Meyer<sup>23</sup>, questa mancanza di efficacia potrebbe essere semplicemente dovuta a carenza di vitamina D, soddisfatta la quale, la supplementazione di calcio esplicherebbe i suoi effetti. Un supporto nutrizionale prudente di vitamina D potrebbe essere di 25 microgrammi/die, in modo da mantenere una concentrazione sierica di 25(OH)D di 80 nmol/L<sup>24</sup>.



Interessante una review di Heaney et al<sup>25</sup>, nella quale gli autori correlano l'aumentata introduzione di calcio con la diminuzione della massa grassa o del peso delle persone. Ogni aumento di 300 mg di Ca/die, corrisponderebbe una diminuzione di 1 Kg di peso nei ragazzi e 2.5-3.0 Kg negli adulti.



Secondo Cifuentes et al<sup>26</sup>, una supplementazione di calcio potrebbe essere utile nelle donne in post menopausa che si sottopongono a dieta ipocalorica. Nelle donne con introito di 1 g/die di calcio è stato ottenuto un assorbimento di 195±49 mg/die di calcio, mentre quelle con un introito di 1.8 g/die hanno ottenuto un assorbimento di 348±118 mg/die, senz'altro più adeguato ai bisogni.

Nei vegetariani l'assunzione di calcio non sembra essere compromessa. L'alta concentrazione di fitati che potrebbero rendere insolubili i sali di calcio è un problema momentaneo. Dopo alcuni giorni l'organismo si adatta, riprendendo un adeguato assorbimento del calcio e degli altri ioni bivalenti.

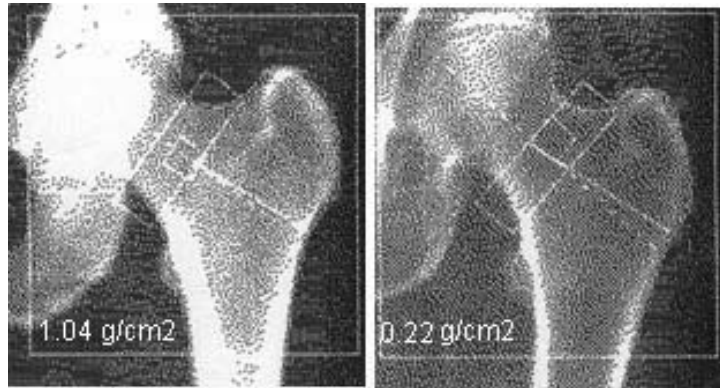
Kohlenberg-Mueller & Raschia<sup>27</sup> riscontrano un'introito di 843±140 mg/die nei vegan e di 1322±303 mg/die nei lattovovegetariani, con un bilancio del calcio positivo per entrambi.

In donne anziane cinesi, Lau et al<sup>28</sup>, riscontrano una BMD nel collo del femore inferiore nelle donne vegan o lattovo-vegetariane che nelle onnivore e nessuna differenza della BMD vertebrale.



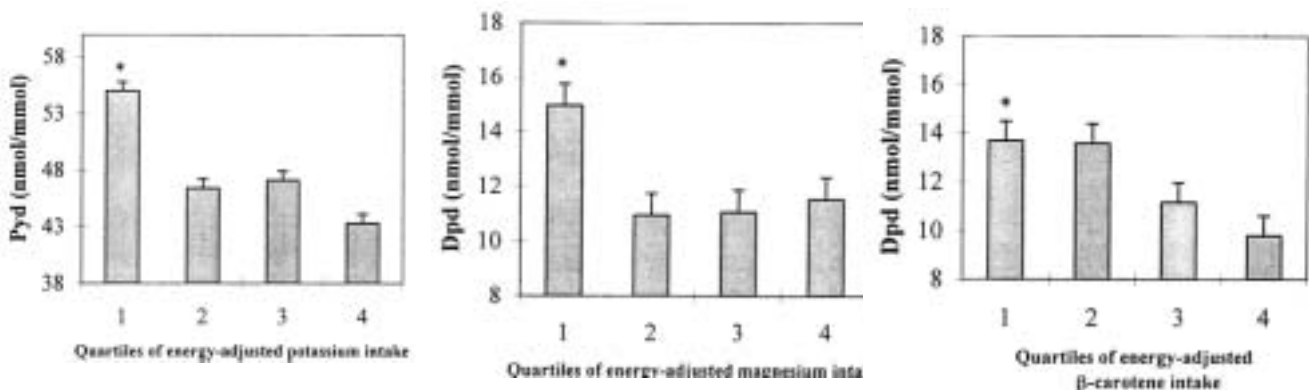
## Osteoporosi: dal calcio alla matrice!

Vedere l'osso come un accumulo di calcio appare, invero, un po' riduttivo. L'osso è un tessuto connettivo, formato da una serie di cellule e da una matrice extracellulare. In questa matrice, i cristalli di idrossiapatite sono tenuti compatti da molecole di collagene. La "densità minerale ossea" dipende quindi dalla salute del collagene e di tutte le cellule che partecipano alla formazione di questa matrice. Il calcio presente nell'osso, inoltre, pur rappresentando il



99% di tutto il calcio dell'organismo, è pur sempre il calcio di gran lunga meno importante per la vita. Il calcio riveste un ruolo di preminenza nei potenziali di membrana, nella trasmissione dei segnali ormonali, nel funzionamento enzimatico, nella coagulazione del sangue e nella contrazione muscolare. La concentrazione della calcemia (ed in particolare del calcio ionico, che ne è la forma metabolicamente attiva), è quindi tenuta strenuamente entro limiti ristrettissimi, e l'organismo usa la struttura scheletrica come deposito di calcio per tutte le esigenze immediate di approvvigionamento di questo fondamentale ione. La densità minerale ossea e in generale la resistenza alle fratture dipendono quindi: 1) dalla *salute* degli altri componenti della matrice, 2) dalla *salute* delle cellule che compongono il tessuto osseo e 3) dalla *salute* dell'organismo.

In quest'ottica si comprende il lavoro di New e colleghi<sup>29</sup>, i quali riscontrano diminuiti livelli di marcatori del riassorbimento osseo (dipiridinolini) proporzionali all'assunzione di zinco, potassio, magnesio,  $\beta$ -carotene e fibre tra la popolazione suddivisa in quartili.



Per la vitamina C è stato riscontrato un effetto soglia, oltre il quale non solo non si ha più aumento di BMD, ma addirittura diminuzione. Questa diminuzione (pure marcata), potrebbe essere anche solo un capriccio statistico destinato ad essere ridimensionato da successivi studi, ma mette in evidenza ancora una volta il pregiudizio comune, anche medico, che le vitamine debbano comunque fare bene, specialmente la C. Al massimo non farebbero niente, essendo tranquillamente eliminate dall'organismo. In realtà, sempre più evidenze sono lì a dimostrarci che per tutto c'è una misura, oltre la quale si paga pegno<sup>30</sup>. L'unica eccezione alla regola sembra essere al momento l'acido folico nella prevenzione della spina bifida quando somministrato *prima e durante* le prime fasi della gestazione<sup>31</sup>, e forse nella riduzione del rischio legato all'iperomocisteinemia.

## Osteoporosi e alimentazione

Pressoché tutti gli autori sono concordi nel ritenere che una adeguata introduzione di calcio (soprattutto con il latte) e vitamina D negli anni della fanciullezza e dell'adolescenza sono un'importante assicurazione per avere in tarda età un buon patrimonio minerale<sup>32</sup>.

Per mantenerlo, un'altrettanta unanimità di evidenze indicano un effetto protettivo di un'alimentazione ad alto tenore di frutta, verdura e alimenti integrali (pane, pasta, riso).

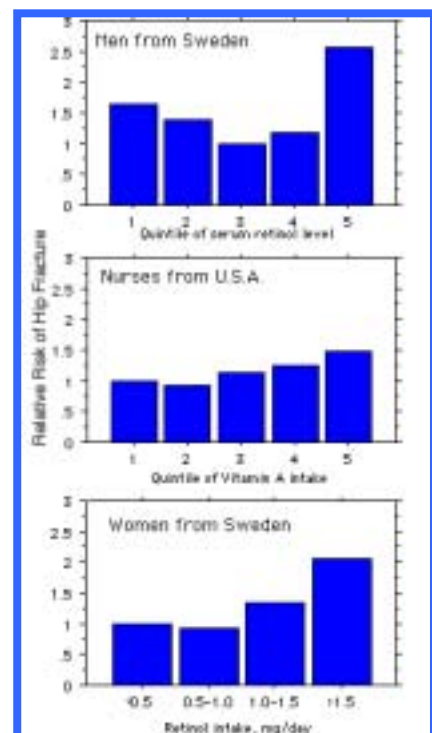
Nel 1999 su Nature, un articolo di Muhlbauer & Li<sup>33</sup>, pur constatando la mancanza di forti evidenze a favore di un effetto protettivo dei più comuni vegetali (aglio, cipolle, brassicacee, patate, carote), sulle fratture osteoporotiche, dimostrano il forte effetto protettivo che questi alimenti hanno sulle caviglie. Concludono sperando in un effetto analogo sugli umani, invitandoli ad un abbondante consumo quotidiano.

New et al, trovano una relazione positiva tra assunzione di frutta e verdura e BMD. Rilevano che un aumento dell'introito di Mg e K è inversamente correlato all'eliminazione urinaria di piridinolinio, uno dei principali marker di riassorbimento osseo.

Il gruppo di Tucher, su 907 anziani tra 69 e 93 anni afferenti allo studio Framingham e suddivisi in sei classi a seconda della qualità dei cibi consumati riscontra una densità ossea significativamente superiore nei maschi con un'alimentazione a più alto tenore di frutta e verdura e valori inferiori in entrambi i sessi nei soggetti con un alto consumo di zucchero e dolci (*candy*).

Nelle persone anziane un adeguato apporto proteico (1.2 g/Kg peso corporeo ideale) sembra favorire la BMD in presenza di un sufficiente apporto di calcio (1200 g/die) e vit D<sup>34,35</sup>. I dati in tal senso non sono inequivoci, alcuni autori, specialmente in studi longitudinali, non trovano questa associazione, altri solo parziali, con un miglioramento in alcuni distretti e nessuna modifica in altri<sup>36</sup>. Di sicuro una sottoalimentazione, frequente negli anziani, predispone sia ad una perdita di osso, sia ad una debolezza fisica con aumento delle probabilità di caduta<sup>37</sup>.

Inadeguati apporti di vitamina K sembrano correlati ad un aumento del rischio di fratture sia nei maschi che nelle femmine anziani<sup>38</sup>, mentre sempre Booth et al<sup>39</sup> rilevano in un range di età più ampio (29-86 anni) un'associazione tra basso introito di vit K e diminuzione di BDM nelle femmine ma non nei maschi.



Per la vitamina A esiste un bilancio abbastanza delicato tra assunzione e BMD. Fino alle dosi raccomandate (RDA), l'assunzione migliora la densità minerale ossea, poi la diminuisce, sia nei maschi, che nelle femmine, che negli anziani<sup>40</sup>.

Tra le sostanze chimiche presenti nel mondo vegetale che maggiormente hanno attratto l'attenzione in questo campo figurano i cosiddetti *fitoestrogeni*. A differenza di quelli maschili, i recettori degli ormoni sessuali femminili godono di una certa *tolleranza* con il ligando specifico, così che molte altre sostanze normalmente presenti nella nostra alimentazione possono in qualche modo interagire ed ottenere una risposta simil-estrogenica. Indipendentemente dalla loro struttura chimica, a tutte le sostanze chimiche che presentano questo comportamento è stato dato il nome di fitoestrogeni. Il nesso è evidente: se la perdita di massa ossea è dovuto alla menopausa, l'assunzione di alte dosi di questi fitoestrogeni potrebbe compensare il calo ormonale fisiologico. Hanna et al<sup>41</sup>, in 500 donne tra i 40 e 80 anni non hanno evidenziato alcuna differenza di densità minerale ossea tra donne a vari gradi di assunzione di isoflavonoidi e lignine, mentre erano significativamente diversi alcuni marcatori di rimodellamento osseo, soprattutto nelle donne più magre. Wech et al<sup>42</sup>, hanno valutato la BMD in oltre 11.500 uomini e donne vegetariani (e quindi ad alto contenuto di fitoestrogeni), ed onnivori, non riscontrando alcuna differenza nelle donne e una lieve diminuzione di BMD nei maschi vegetariani. La perdita era maggiore se poi consumavano anche regolarmente soia, un alimento a forte concentrazione di estrogeni. Secondo gli autori questa differenza tra maschi e femmine è imputabile al diverso meccanismo ormonale nei due sessi.

Esistono certamente molte spiegazioni per l'effetto protettivo di frutta e verdura nella prevenzione dell'osteoporosi. Gli alimenti animali sono certamente molto più *monotoni* di quelli vegetali. Ovvero, le specie chimiche reperibili nel mondo vegetali sono innumerevoli e in parte ancora poco conosciute o sconosciute del tutto. È quindi abbastanza logico supporre che – oltre al parco di vitamine e sali minerali presenti – possano esservi presenti tutta quella serie di principi attivi che rendono molti alimenti vegetali “funzionali” alla promozione della salute, e che variano al variare della famiglia botanica di appartenenza e da specie a specie.

Una qualità che però è in comune a quasi tutti i vegetali è il fatto di produrre nell'organismo quella che è definita una reazione alcalina, in contrasto con gli alimenti animali che producono invece un carico acido. Questo è testimoniato dal semplice esame delle urine alla voce pH. I vegetariani producono urine basiche, con un pH attorno a 8; espellono cioè un eccesso di basi rispetto alla neutralità corporea fissata a  $7.400 \pm 0.02$ ,



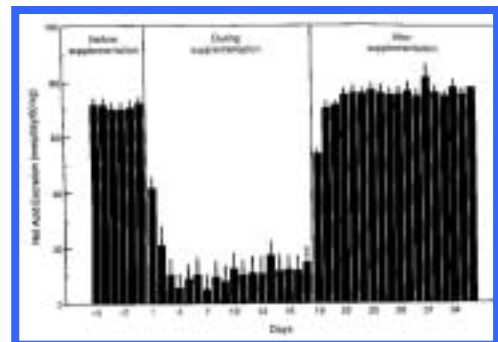
mentre le persone che si nutrono soprattutto di alimenti animali o raffinati come dolci e tramezzini, producono urine acide, con un pH di circa 5; espellono cioè un eccesso di acidi.

È stato dimostrato che l'acidosi metabolica in animali da esperimento stimola il riassorbimento osseo, con perdita di minerale e di matrice, inibizione della rideposizione e osteopenia. Situazioni analoghe sono presenti nelle persone affette da acidosi metabolica cronica nelle quali, perdurando lo stimolo acido, si arriva a quadri di osteomalacia<sup>43</sup>.

Tra i compiti *ausiliari* della struttura scheletrica vi è sia il mantenimento della calcemia, sia la funzione tampone sistemica, l'osso cioè, partecipa al mantenimento dell'equilibrio acido-base assieme ai più noti tamponi bicarbonato, fosfato, proteico, ai meccanismi di regolazione respiratorio, renale e muscolare.

L'osso, oltre che essere una riserva di calcio lo è anche di basi, come i carbonati di Ca, K e Na. In seguito ad un carico acido persistente generati da precursori alimentari, si ha riduzione del pH extracellulare e dei bicarbonati, che sono un segnale potente ed indipendente di riassorbimento osseo e di inibizione della neoformazione.

In un interessante lavoro, Sebastian et al<sup>44</sup>, hanno mostrato che la somministrazione orale di bicarbonato di K in donne in post-menopausa (allo scopo di neutralizzare gli acidi della dieta), migliorava nettamente il bilancio calcio/fosfati, riducendo il riassorbimento osseo e migliorando la neo formazione, con una netta diminuzione dell'escrezione di acidi urinaria.



### **Osteoporosi...al maschile**

L'osteoporosi è considerata una tipica malattia femminile. In effetti, la menopausa ed i profondi cambiamenti ormonali che ne seguono, predispongono le donne ad un forte diminuzione della massa ossea non riscontrabile nei maschi. Così i 4/5 di tutte le fratture osteoporotiche interessano il gentil sesso. Ma questo significa anche che una frattura su cinque interessa il maschio! Le conseguenze di queste fratture appaiono peraltro più gravi in questi che nelle femmine e considerando che gli uomini vivono in media diversi anni in meno delle donne (diminuendone per così dire l'incidenza), ecco spiegato il motivo di questo paragrafo.



Questo pregiudizio ha fatto sì che ancora oggi non esistano studi sull'efficacia terapeutica dei trattamenti anti-osteoporotici sugli uomini, i quali si devono accontentare di estrapolazioni di quelli femminili. L'FDA, al 1999 non aveva ancora approvato i farmaci in uso nelle donne in post menopausa nei maschi anche se, al bisogno, sono *ovviamente* utilizzati<sup>45</sup>. Nel 2004, in mancanza di linee guida, Vondracek & Hansen consigliano l'alendronato<sup>46</sup>. Non è sicuramente noto neanche se l'attività fisica nei maschi sia un fattore di protezione. Karlsson<sup>47</sup> raccomanda comunque un costante training, essendo la cessazione di ogni attività il vero tallone d'Achille dello sport, in

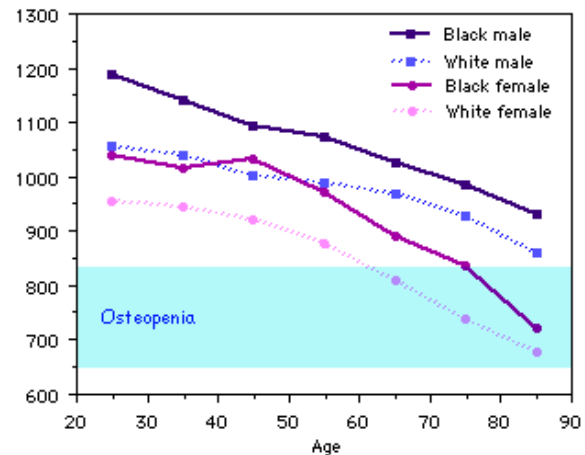
seguito al quale si ha abbastanza rapidamente la perdita dei vantaggi acquisiti. Segnala inoltre molte evidenze indirette a favore della riduzione del rischio di frattura per l'attività fisica.

Tra i maggiori fattori di rischio di frattura dell'anca per osteoporosi nei maschi identificati da Kanis et al<sup>48</sup>, su 730 uomini con questa patologia figurano un basso BMI, una bassa esposizione solare, una bassa attività fisica, un basso consumo di latte e formaggi e deficit mentali. Secondo questi autori i fattori di rischio modificabili spiegano circa il 54% delle fratture dell'anca.

Come rilevato da Broussard & Magnus su 5.550 persone dello studio NHAMES III, si tratta di fattori non dissimili da quelli presenti nelle donne o in altri gruppi etnici, dove peraltro il grado di incidenza subisce diverse modifiche tanto da rendere inutili l'esecuzione di una BDM in maschi neri. Gli autori notano inoltre un forte aumento del rischio in presenza di due o più fattori di rischio.

Ma per Lima et al<sup>49</sup>, la maggior parte degli stati osteoporotici maschili sono secondari a ipogonadismo, ad uso di glucocorticoidi o di altri farmaci come la tiroxina. Di simile avviso il gruppo di Audran<sup>50</sup>, che vi aggiunge l'alcoolismo, il fumo di sigaretta e un basso apporto di calcio e vitamina D. Altre cause secondarie secondo Orwoll et al<sup>51</sup>, sono l'ipertensione, la perdita di peso, artrite reumatoide, gastrectomia, cancro, malattie croniche polmonari e ipertiroidismo.

Per ultima un'osservazione controcorrente di Kobyliansky et al<sup>52</sup>, sulla patogenesi dell'osteoporosi. Secondo i loro studi i fattori ambientali (dieta, clima ed attività fisica), avrebbero un ruolo secondario rispetto alla centralità della componente genetica, monogenica, che controllerebbe il metabolismo sia del tessuto osseo corticale che spugnoso.



## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Kulak CA, Bilezikian JP: Osteoporosis: preventive strategies. *Int J Fertil Womens Med.* 1998 Mar-Apr;43(2):56-64
- <sup>2</sup> South-Paul JE: Osteoporosis: part II. Nonpharmacologic and pharmacologic treatment. *Am Fam Physician.* 2001 Mar 15;63(6):1121-8.
- <sup>3</sup> George GH, MacGregor AJ, Spector TD: Influence of current and past hormone replacement therapy on bone mineral density: a study of discordant post menopausal twins. *Osteoporos Int.* 1999;9(2):158-62.
- <sup>4</sup> Spangler JG, Quandt S, Bell RA: Smokeless tobacco and osteoporosis: a new relationship? *Med Hypotheses.* 2001 May;56(5):553-7.
- <sup>5</sup> Hansen SA, Folsom AR, Kushi LH, Sellers TA: Association of fractures with caffeine and alcohol in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Public Health Nutr.* 2000 Sep;3(3):253-61.

- 
- <sup>6</sup> Tucker KL, Hannan MT, Chen H, Cupples LA, Wilson PWF, Kiel DP: Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr*, 1999 April Vol 69 N°4: 727-736.
- <sup>7</sup> Heaney RP: Is the paradigm shifting? *Bone* 33 (2003) 457-465.
- <sup>8</sup> Visser M, Kiel DP, et al: Muscle mass and fat mass in relation to bone mineral density in very old men and women: the Framingham heart study. *Appl radiat Isot*. 1998 May-Jun ;49(5-6) :745-7.
- <sup>9</sup> Kirchengast S, Peterson B, hauser G, Knogler W: Body composition characteristics are associated with the bone density of the proximal femur end in middle-and old aged women and men. *Maturitas*. 2001 Aug 25;39(2):133-45.
- <sup>10</sup> Pluijm SM, Visser M, et al: Determinants of bone mineral density in older men and women: body composition as mediator. *J Bone Miner Res*. 2001 Nov;16(11):2142-51.
- <sup>11</sup> Jensen LB, Quaade F, Sorensen OH: Bone loss accompanying voluntary weight loss in obese humans. *J Bone Miner Res* 9:459-463, 1994.
- <sup>12</sup> Salamone LM, et al: Effect of a lifestyle intervention on bone mineral density in premenopausal women: a randomised trial. *Am J Clin Nutr* Vol 70, N 1,97-103. July 1999.
- <sup>13</sup> Douchi T, Yamamoto S, et al: The effects of physical exercise on body fat distribution and bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas*. 2000 Apr 28;35(1):25-30.
- <sup>14</sup> Ryan AS, Nicklas BJ, Dennis KE: Aerobic exercise maintains regional bone mineral density during weight loss in postmenopausal women. *J Appl Physiol* 84:1305-1310. 1998.
- <sup>15</sup> McLean RR, Jacques PF, et al: Homocysteine as a predictive factors for hip fracture in older persons. *N Engl J Med*. May 13, 2004;350:2042-9.
- <sup>16</sup> Van Meurs JBC, et al : Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med*. May 13, 2004, 350;20:2033-41.
- <sup>17</sup> Raisz LG: Homocysteine and osteoporotic fracture – culprit or bystander? *N Engl J Med*. May 13, 2004, 350;20:2089-90.
- <sup>18</sup> Plebani M, Zaninotto M: I nuovi marcatori biochimici di riassorbimento osseo. *Osteoporosi. Monografia* 13-17.
- <sup>19</sup> Crandal C: Valutazione di laboratorio per l'osteoporosi. *M&D* 2004 Sett:11-15.
- <sup>20</sup> MacDonald HB: High-calcium diets and fracture prevention. *Am J Clin Nutr*. May 2002. 75;5:950-951.
- <sup>21</sup> Shea B, Wells G, Cranney A, et al: Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD004526.
- <sup>22</sup> Xu L, McElduff P, D'Este C, Attia J: Does dietary calcium have a protective effect on bone fractures in women? A meta-analysis of observational studies. *Br J Nutr* (2004), 91:625-634.
- <sup>23</sup> Meyer HE: Calcium and osteoporotic fractures. *Br J Nutr*. (2004), 91:505-506.
- <sup>24</sup> Heaney RP, Weaver CM: Calcium and vitamin D: *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003 Mar;32(1):181-94.
- <sup>25</sup> Heaney RP, Davies KM, Barger-Lux MJ: Calcium and weight: clinical studies. *J Am Coll Nutr*. 2002 Apr;21(2):152S-155S.
- <sup>26</sup> Cifuentes M, Riedt CS, et al: Weight loss and calcium intake influence calcium absorption in overweight postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2004 Jul;80(1):123-30.
- <sup>27</sup> Kohleberg-Mueller K, Raschka L: Calcium balance in young adults on a vegan and lactovegetarian diet. *J Bone Miner Metab*. 2003;21(1):28-33.
- <sup>28</sup> Lau EM, Kwok T, Woo J, Ho SC: Bone mineral density in Chinese elderly female vegetarians, vegan, lacto-vegetarians and omnivores. *Eur J Clin Nutr*. 1998. Jan ;52(1) :60-4.
- <sup>29</sup> New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA, Reid DM: Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1831-9.
- <sup>30</sup> Francini Pesenti F: Anche le vitamine uccidono. Edizioni GB. [www.gbedizioni.com](http://www.gbedizioni.com).
- <sup>31</sup> Daly LE, Kirke PN, et al: Folate levels and neural tube defects. *JAMA* 1995 Dec6; 274(21):1698-73.
- <sup>32</sup> Advani S, Wimalawansa SJ: Bones and nutrition: common sense supplementation for osteoporosis. *Curr Womens Health Rep*. 2003 Jun;3(3):187-92.

- 
- <sup>33</sup> Muhlbauer RC, Li F: Effect of vegetables on bone metabolism. *Nature* Vol401; 23 sett 1999:343-344.
- <sup>34</sup> Dawson-Hughes B, Harris SS: Calcium intake influences the association of protein intake with rates of bone loss in elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 2002 Apr;75(4):773-9.
- <sup>35</sup> Whitin SJ, et al: Dietary protein, phosphorus and potassium are beneficial to bone mineral density in adult men consuming adequate dietary calcium. *J Am Coll Nutr.* 2002 Oct;21(5):402-9.
- <sup>36</sup> Rapuri PB, Gallagher JC, Haynatzka V: Protein intake: effects on bone mineral density and the rate of bone loss in elderly women. *Am J Clin Nutr.* 2003 Jun;77(6):1517-25.
- <sup>37</sup> Eastell R, Lambert H: Strategies for skeletal health in the elderly. *Proc Nutr Soc.* 2002 May;61(2):173-80.
- <sup>38</sup> Booth SL, Tucker KL, et al: Dietary vitamin K intake are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 2000 May;71(5):1201-8.
- <sup>39</sup> Booth SL, Broe KE, et al: Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. *Am J Clin Nutr.* 2003 Feb;77(2):512-6.
- <sup>40</sup> Promislow JH, Goodman-Gruen D, et al: Retinol intake and bone mineral density in the elderly : the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res.* 2002 Aug;17(8):1349-58.
- <sup>41</sup> Hanna K, Wong J, et al: Phytoestrogen intake, excretion and markers of bone health in Australian women. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2004;13(Suppl):S74.
- <sup>42</sup> Welch A, Bingham S, et al: Calcaneum broadband ultrasound attenuation relates to vegetarian an omnivoros diets differently in men and women: an observation from the EPIC\_Norfolk population study. *Osteoporos Int.* 2004 Oct 5 (in via di pubblicazione, reperito su Medline).
- <sup>43</sup> Kraut JA, Coburn JW: Bone, acid, and osteoporosis. *NEJM* 1994 June 23, Vol330; N25:1821-2.
- <sup>44</sup> Sebastian A, Steven MD, et al: Improve mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *NEJM.* 1994;330:1776-81.
- <sup>45</sup> Siddiqui NA, Shetty KR, Duthie EH Jr: Osteoporosis in older men: discovering when and how to treat it. *Geriatrics.* 1999 Sep;54(9):20-2, 27-8, 30 passim.
- <sup>46</sup> Vondracek SF, Hansen LB: Current approaches to the management of osteoporosis in men. *Am J Health Syst Pharm.* 2004 Sep 1;61(17):1801-11.
- <sup>47</sup> Karlsson M: Is exercise of value in the prevention of fragility fractures in men?. *Scand J Med Sci Sports.* 2002 Aug;12(4):197-210.
- <sup>48</sup> Kanis J, Johnell O: Risk factors for hip fracture in men from southern Europe; the MEDOS study. *Osteoporos Int.* 1999;9(1):45-54.
- <sup>49</sup> Lima F, Baima Filho J et al: Osteoporosis in men *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1997 Mar-Apr;52(2):80-5.
- <sup>50</sup> Audran M, Legrand E, et al: Osteoporosis in males. *Ann Med Interne (Paris).* 2000 Sep;151(5):399-407.
- <sup>51</sup> Orwoll ES, Bevan L, Phipps KR: Determinants of bone mineral density in older men. *Osteoporos Int.* 2000;11(10):815-21.
- <sup>52</sup> Kobyliansky E, Karasik D, et al: Bone ageing: genetics versus environmental. *Ann Hum Biol.* 2000 Sep\_oct;27(5):433-51.