INDICE

ABSTRACT .....

CAPITOLO PRIMO - L'OSTEOPOROSI .....

1.1 Introduzione 3

1.2 Definizione 5

1.3 Il sistema scheletrico 7

1.1 Classificazione e fattori di rischio 10

CAPITOLO SECONDO - DIAGNOSI E APPROCCI TERAPEUTICI .....

2.La valutazione della densità ossea e diagnosi 18

2.2 Terapia farmacologica 20

2.3 Trattamento nutrizionale 21

2.4 Miti da sfatare 31

2.5 Approfondimento sull'attività fisica 32

CAPITOLO TERZO - STUDIO OSSERVAZIONALE .....

3.1 Obiettivi 34

3.2 Materiali e Metodi 34

3.3 Risultati 38

3.4 Discussione 40

CONCLUSIONI .....

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA .....

RINGRAZIAMENTI .....

ABSTRACT

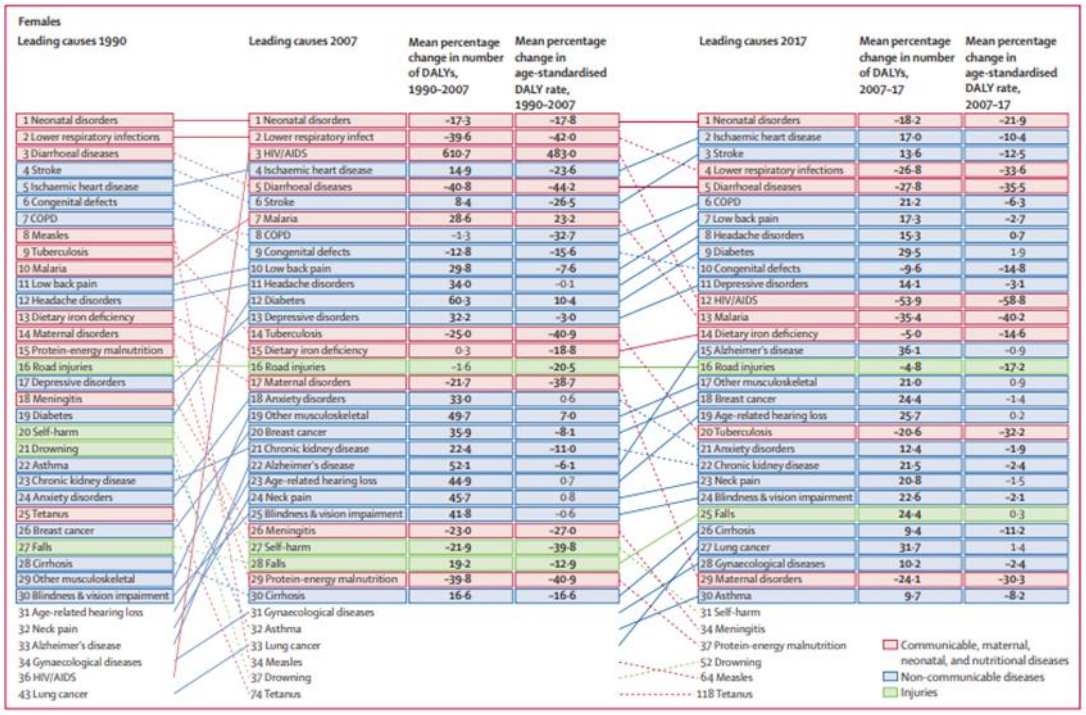
Lo stato dell'arte attuale evidenzia che un'assunzione di calcio inadeguata rispetto ai fabbisogni influenza in maniera negativa la densità minerale ossea ed è un fattore di rischio per osteoporosi e fratture da fragilità.
Lo studio che segue quantifica l'assunzione alimentare di calcio in una popolazione di pazienti affetti da osteoporosi e propone la valutazione di un'eventuale influenza di esso sulla densità minerale ossea e su altri parametri ematochimici.
È stato somministrato ai pazienti inclusi nello studio (n= 50) un questionario di frequenza di consumo di alcuni alimenti contenenti calcio per il calcolo del minerale stesso nell'alimentazione di ognuno.
I risultati ottenuti evidenziano una ridotta assunzione giornaliera e settimanale di calcio rispetto alle raccomandazioni. La dieta dei pazienti nello studio non apporta sufficienti quantità di calcio, incluso se si considera il calcio derivato dall'apporto idrico giornaliero.
La collaborazione tra medico endocrinologo e dietista è risultata necessaria nella somministrazione dei questionari e nell'interpretazione dei dati.

Parole chiave: assunzione di calcio, densità minerale ossea, osteoporosi

CAPITOLO PRIMO - L'OSTEOPOROSI

1.1 Introduzione

Il nostro paese, l'Italia, sta subendo un importante e progressivo invecchiamento della sua popolazione, che gode di un'aspettativa di vita maggiore, per questo motivo una sfida per il Sistema Sanitario Nazionale è quella di far fronte alle necessità di un gran un numero di cittadini a dover curare numerose morbidità con l'aumentare dell'età.
Secondo i dati ISTAT relativi al 1° Gennaio 2019 infatti, le persone di 65 anni e oltre costituiscono il 22,8% della popolazione totale italiana e sono proprio quelle più esposte al rischio di sviluppare patologie cronico degenerative inclusa l'osteoporosi.
L'assistenza sanitaria delle cronicità ha un impatto considerevole anche per quanto riguarda l'ambito economico, essa rappresenta infatti circa il 70-80% della spesa sanitaria non solo a livello nazionale ma anche mondiale, considerando poi che l'80% di tutte le patologie sono proprio quelle croniche.
Per valutare il reale impatto delle malattie croniche e conoscere quali siano le principali responsabili della disabilità a livello globale è stata condotta un'analisi tra il 1990 e il 2017 per osservare i cambiamenti avvenuti nelle classifiche in termini di DALYs (anni previsti in buona salute e anni di vita corretti per la disabilità) a indicare e quantificare l'impatto di una determinata patologia o condizione sulla qualità di vita dei soggetti. Lo studio è stato esteso a 195 città. Si osserva che la problematica delle cadute nel 1990 era al ventisettesimo posto, mentre nel 2017 ottiene il venticinquesimo. I disordini muscolo-scheletrici dalla posizione ventinove raggiungono la diciassettesima. (figura 1)



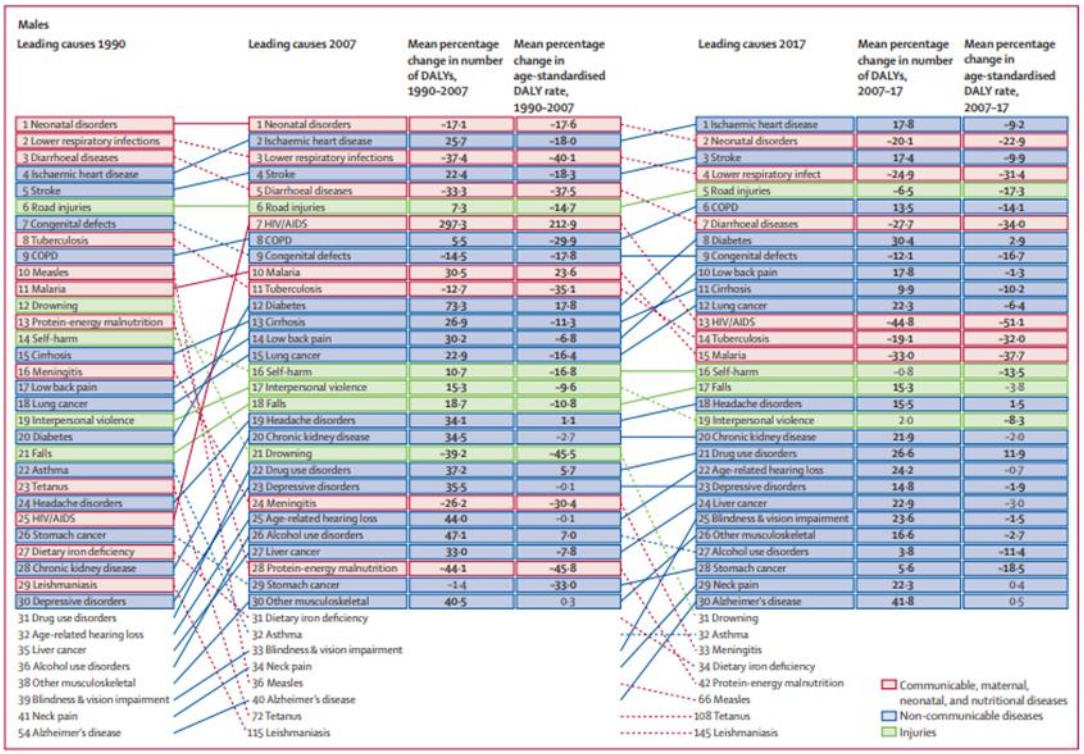


Figura 1. Classificazione delle principali patologie croniche in termini di DALYs

In Italia la situazione rispecchia l'andamento globale, con un ottenimento di varie posizioni dei due parametri presi in considerazione, le cadute sono dal dodicesimo posto nel 1990 all'undicesimo tra le cause di disabilità mentre i disordini muscolo-scheletrici sono passati dalla ventiduesima posizione alla diciassettesima.

Nella regione Marche l'indice di invecchiamento è pari a 191,3 e risulta nettamente superiore a quello della media italiana che è 168,9.
A questo proposito la Regione Marche insieme alle Aziende del Servizio Sanitario Regionale, l'Università Politecnica delle Marche e altri enti, ha attivato una campagna di sensibilizzazione per l'osteoporosi "Ossi duri…si diventa", che mira alla prevenzione dei cittadini, dei caregiver e degli operatori della sanità, per fare in modo che ogni persona sia responsabile della propria salute e possegga tutti gli strumenti necessari per farlo.

1.2 Definizione

Il termine osteoporosi deriva dalla lingua greca οστέον= osso e πόρος= buco.
È definita come una malattia sistemica dello scheletro ad eziopatogenesi multifattoriale caratterizzata da alterazioni qualitative della microarchitettura scheletrica e dalla compromissione della massa ossea che predispongono ad una minore resistenza meccanica e dunque ad un'aumentata fragilità ossea con incremento del rischio di andare incontro a fratture spontanee o indotte da minimi traumi.
Le fratture da fragilità tipiche dell'osteoporosi possono interessare tutto lo scheletro, sono però specialmente soggette le vertebre, il femore prossimale e l'omero prossimale, e l'estremo distale del radio (frattura di Colles).
Spesso le fratture da osteoporosi vengono misconosciute poiché asintomatiche e nella gran parte dei casi sono riscontrate accidentalmente dopo radiografie effettuate per altri motivi.
Nel 1990 si sono verificate intorno a 1.700.000 fratture di femore e se ne prevedono nel 2050 circa 6.300.000 secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

L’incidenza di questa malattia come per altre cronicità è direttamente proporzionale all’invecchiamento; infatti, una gran fetta della popolazione ultraottantenne ne soffre anche se può insorgere a qualsiasi età.

In Italia lo studio più diffuso è lo studio ESOPO (Epidmiological Study On the Prevalence of Osteoporosis) condotto nel 2001 che ha dimostrato la reale prevalenza della patologia nella popolazione: il 22,8% delle donne over 40 (figura 3) e il 15,5% degli uomini over 60 (figura 2) soffre di osteoporosi; il 42,3% delle donne e il 40,4% degli uomini nelle stesse fasce di età è affetto da osteopenia.

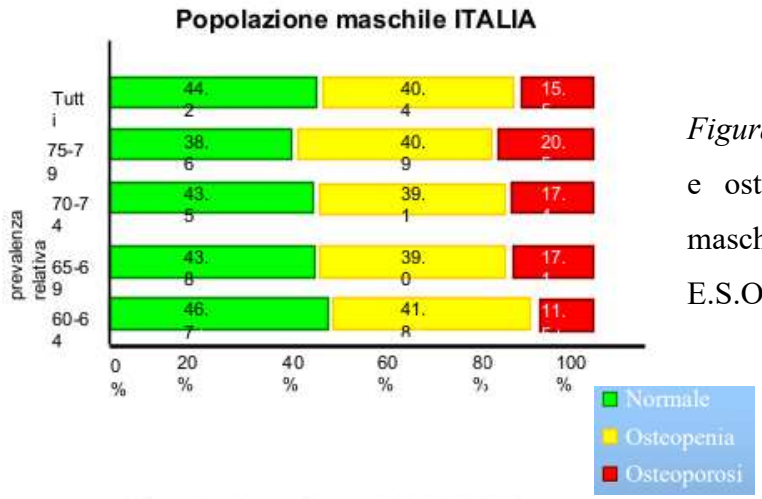


Figura 2. Prevalenza di osteopenia e osteoporosi nella popolazione maschile in Italia, studio E.S.O.P.O.

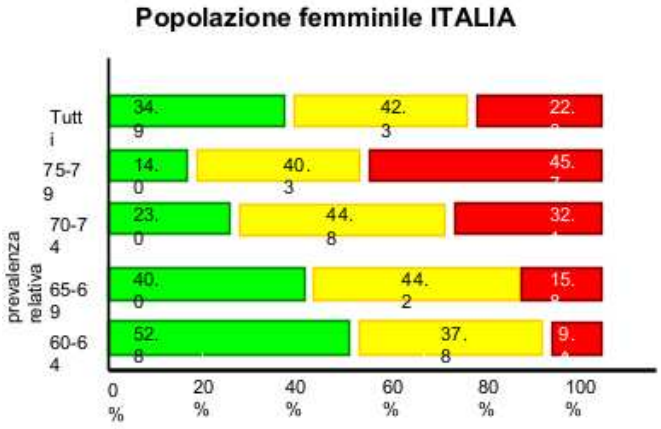


Figura 3. Prevalenza di osteopenia e osteoporosi nella popolazione femminile in Italia, studio E.S.O.P.O.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha più volte segnalato l’importanza di focalizzare l'attenzione su questa malattia e soprattutto sulle fratture da fragilità. Nel corso della propria vita, infatti il 40% circa della popolazione incorre in una frattura del

femore, di vertebra o di polso, nella maggioranza dei casi dopo i 65 anni, con rilevanti costi sociali ed economici, in crescita parallela all'aumento dell'aspettativa media di vita della popolazione.

Si distinguono due forme di osteoporosi: la forma primaria, rappresentata dall'osteoporosi idiopatica e da quella che insorge nel periodo post-menopausale/senile, si definisce tale quando non sono identificate cause sottostanti; le forme secondarie, sono invece determinate da alcune patologie o dall'utilizzo di alcuni farmaci che determinano uno sbilanciamento tra i processi di formazione e riassorbimento.

1.3 Il sistema scheletrico

Lo scheletro umano è formato dall'unione di più di 200 ossa per mezzo delle articolazioni, che hanno diverse funzioni essenziali per l'organismo.
Una prima funzione vitale è quella di contenere il midollo osseo, necessario alla proliferazione delle cellule emopoietiche, in secondo luogo le ossa fungono da protezione per molti organi vitali quali cervello, polmoni e cuore, lo scheletro inoltre rappresenta l'impalcatura interna del corpo e, assieme alla muscolatura scheletrica, consente la locomozione, infine le ossa costituiscono la principale sede di deposito di numerosi sali minerali, in particolare di calcio.
Le ossa possono essere intese come organi, dotate di differenti forme, volumi e colori e possono differire tra loro per caratteristiche strutturali a seconda della funzione che svolgono. Le ossa sono formate da tessuto osseo spugnoso e
corticale, dal midollo osseo e dalla cartilagine articolare. A seconda della funzione meccanica dell'osso la percentuale di osso corticale e spugnoso varia, l'osso corticale è il principale responsabile della resistenza.
Le ossa si classificano in base alla loro conformazione in ossa lunghe, ossa piatte o larghe e ossa brevi o corte.
La principale componente della massa totale ossea è rappresentata dalla massa inorganica, rispettivamente per ordine decrescente da fosfato di calcio, carbonato di calcio, fosfato di magnesio, fluoruro di calcio e ossido di ferro.

Una peculiarità molto importante delle ossa è quella essere molto resistenti ma allo stesso tempo leggere, questo permette di compiere movimenti agevolmente e allo stesso tempo di resistere alle forze di compressione, trazione, torsione e di taglio grazie all'organizzazione micro e macro-architetturale della struttura ossea.
Le cellule del tessuto osseo sono cellule altamente specializzate, distinte in quattro tipi cellulari: cellule osteoprogenitrici o preosteoblasti, osteoblasti, osteociti ed osteoclasti.
Degni di particolare interesse sono gli osteoblasti poiché ricoprono un ruolo da protagonisti nella formazione di nuovo tessuto, ovvero generano il sostegno su cui i cristalli di fosfato di calcio andranno a depositarsi per la formazione del nuovo osso. Sono cellule deputate alla neoformazione di tessuto osseo in un processo definito osteogenesi. Producono matrice ossea, soprattutto collagene e alcune proteine deputate alla maturazione.
Gli osteociti sono definiti come le cellule principali dell'osso maturo, sono le cellule più numerose e derivano dagli osteoblasti che hanno terminato il loro lavoro di neoformazione. Essi svolgono un ruolo nella regolazione delle concentrazioni di minerali e proteine, essenzialmente sono responsabili del rilascio di calcio dall'osso al torrente ematico e della deposizione degli stessi nella matrice.
Gli osteoclasti per ultimo sono grandi cellule multinucleate, che godono di una attività erosiva nei confronti della matrice ossea; dunque, sono responsabili del processo di osteolisi, cioè del riassorbimento osseo.

Un concetto molto importate è che il tessuto osseo anche nell'adulto è estremamente dinamico, in quanto esposto continuamente a fenomeni di rimodellamento strutturale a ritmo variabile a seconda dell'età.
Il processo di rimodellamento osseo è complesso e dinamico, ma soprattutto deve essere in equilibrio; quindi, ai processi di riassorbimento devono corrispondere meccanismi di neoformazione. Il rimodellamento osseo è necessario per lo sviluppo delle ossa ed è essenziale anche per mantenere costanti i livelli di calcio e fosforo nell'organismo. Ogni anno circa nel soggetto adulto il 10% del tessuto osseo viene rigenerato attraverso questo meccanismo.
Esso si compie attraverso l'alternanza di riassorbimento e neoformazione, coordinati e controllati da una serie di fattori e ormoni.

Tutto inizia con l'attivazione degli osteoclasti, indotta dalla sintesi di RANKL, la quale viene stimolata a sua volta dalla riduzione del carico meccanico, dalla presenza di citochine pro-infiammatorie o dal paratormone e la Vitamina D3. Successivamente entrano in gioco gli osteoblasti che stimolano l'osteogenesi.

Il picco di massa ossea rappresenta la quantità di tessuto osseo presente alla fine del processo di maturazione scheletrica e può costituire un valore predittivo per il rischio di fratture e osteoporosi. Il picco di massa ossea è determinato da fattoi genetici, dal livello di attività fisica, all'alimentazione, in particolare dall'assunzione di vitamina D, calcio e proteine.
Un basso apporto proteico con la dieta è dannoso per l'ottimizzazione del picco di massa ossea, si è visto indurre un ritardo di crescita dovuto alla ridotta sintesi di IGF-I che ha un ruolo chiave nel metabolismo calcio-fosfato.
Un ulteriore vantaggio importante di una adeguata assunzione proteica è quello di aver un impatto positivo anche sull'attività fisica, anch'essa necessaria per un buon accrescimento osseo.

Durante l'infanzia e il periodo adolescenziale le ossa continuano a crescere, aumentando sia in lunghezza che in spessore, fino a circa 20 anni, quando si sarà formato il 90% circa della massa ossea dell'adulto. Successivamente la crescita cessa e inizia una fase detta di consolidamento, che nella donna termina a 25 anni, mentre nell'uomo continua fino ai 30, in questa fase si raggiunge il picco di massa ossea, che dipende oltre che da fattori genetici, anche dal livello di attività fisica,
dall'alimentazione e dal quadro ormonale con un riferimento specifico agli ormoni sessuali.
Una volta che l'osso è formato, esso rimane in continua evoluzione, come visto subendo il rimodellamento osseo, nel soggetto adulto i processi di rimodellamento sono in equilibrio, mentre rispettivamente nella donna a partire dalla menopausa e nell'uomo dai 65-70 anni prevale il riassorbimento e lo scheletro inizia a diminuire.

Fisiologia dell'osso

Il metabolismo di calcio e fosforo è regolato da essenzialmente tre fattori: il paratormone (PTH), la calcitonina (CT) e 1,25OHD3 (calcitriolo).

Il PTH, ormone sintetizzato dalle ghiandole paratiroidi gioca un effetto sulla stimolazione del RANKL, quindi sull'inibizione degli osteoblasti e attiva allo stesso tempo il riassorbimento osseo per mano degli osteoblasti. Questo ormone stimola il riassorbimento osseo di calcio e fosforo, mentre a livello renale incrementa l'assorbimento di calcio a sfavore di quello di fosfato.

La calcitonina viene secreta in base ai livelli di calcemia dalle cellule chiare della tiroide, svolge un'azione ipocalcemizzante in opposizione all'attività del PTH.

Il calcitriolo, essenzialmente la forma attiva della vitamina D, stimola rispettivamente nell'intestino e a livello renale l'assorbimento e il riassorbimento di calcio e fosforo. Per quanto riguarda il suo effetto diretto sullo scheletro non ci sono evidenze ancora a riguardo.

1.4 Classificazione e fattori di rischio per osteoporosi e fratture da fragilità

Classificazione

Come accennato in precedenza esiste una classificazione dell'osteoporosi che distingue le due forme in osteoporosi primaria e secondaria.

Le forme primarie

L'osteoporosi giovanile rappresenta una tipologia di osteoporosi primaria, essa può insorgere durante l'infanzia o l'età evolutiva a causa di mutazioni genetiche che determinano alterazioni della massa ossea, sia in termini qualitativi che quantitativi. Si definisce la forma idiopatica quando la causa della ridotta massa ossea non è nota.

La forma più nota e frequente di osteoporosi primaria e quella post-menopausale, causata in primis dal deficit di ormoni estrogeni dovuto alla menopausa stessa che comporta una rapida perdita di osso, predisponendo così la donna a un maggior rischio di fratture in particolare di vertebre e radio distale. L'osteoporosi di questo tipo è caratterizzata inoltre da un incremento del turnover osseo.

Le forme secondarie

L'osteoporosi può essere scatenata da una serie di numerose patologie o dall'utilizzo di alcuni tipi di farmaci e in questi casi si definisce osteoporosi secondaria.

Le malattie che possono condurre a osteoporosi sono varie e interessano differenti organi e apparati, sono: malattie endocrine e metaboliche, malattie ematologiche, gastrointestinali come celiachia e malassorbimento intestinale, malattie genetiche, reumatiche e renali, oltre ad altre condizioni patologiche come anoressia nervosa, fibrosi cistica, sclerosi multipla, BPCO e malattia di Parkinson.

L'iperparatiroidismo primario è un disturbo endocrino che riguarda il metabolismo del calcio e del fosforo, dovuto alla produzione di ormone paratiroideo (PTH) con conseguente ipercalcemia, esso è il regolatore più importante della concentrazione calcica extracellulare; infatti, è la principale causa di ipercalcemia.

I principali e più comuni farmaci imputati nella patogenesi dell'osteoporosi sono in primo luogo i glucocorticoidi, farmaci utilizzati nelle patologie infiammatorie e autoimmuni, l'esposizione cronica ad essi stimola il riassorbimento e riduce la neoformazione di osso. La severità della patologia e dell'occorrere di fratture è modulata dall'intensità della terapia; quindi, dalla dose e dalla durata e può dipendere anche dalla patologia sottostante per la quale il paziente viene trattato.

Altri farmaci degni di nota sono eparina e anticoagulanti, anticonvulsivanti, immunosoppressori, antiandrogeni, inibitori di pompa protonica, antiretrovirali e altri.

Fattori di rischio

Il rischio di sviluppare la malattia osteoporotica è legato a numerosi fattori sia modificabili che no, tutti fattori che comunque comportano una riduzione della resistenza dello scheletro e delle ossa con un rischio aumentato di incorrere in fratture da fragilità per traumi anche di entità molto lieve. Tutti i meccanismi che stanno alla base della patogenesi dell'osteoporosi e ne predispongono al rischio debbono essere considerate nel loro insieme poiché interagiscono in maniera sinergica tra loro.

Gli interventi terapeutici per contrastare l'osteoporosi sono volti principalmente a minimizzare i fattori di rischio e a promuovere la salute delle ossa.

Fattori di rischio non modificabili

Tra i fattori di rischio non modificabili si considerano l'età, il sesso femminile, l'etnia, la familiarità e le pregresse fratture.

Un primo fattore di rischio predisponente all'insorgenza di fratture osteoporotiche è l'età, con l'avanzare degli anni, infatti, aumenta esponenzialmente l'incidenza delle fratture. In primo luogo, perché si verifica una fisiologica riduzione della densità minerale ossea, in secondo luogo perché si verificano alterazioni qualitative della struttura scheletrica, aumentano gli episodi di cadute e si riducono le risposte protettive.

Il sesso femminile è un altro determinante importante per la salute delle ossa, la donna infatti ha uno scheletro più fragile rispetto a quello maschile, e dopo la menopausa va incontro ad una perdita ulteriormente accelerata di massa ossea.

Le popolazioni europee, nordamericane e asiatiche sono quelle maggiormente affette da osteoporosi.

La genetica influisce in maniera importante sulla quantità di massa ossea, e la familiarità incide particolarmente sul rischio di fratture, in modo specifico per la frattura di femore. Alla base della causa genetica dell'osteoporosi vi sono alcuni polimorfismi che codificano per il recettore degli estrogeni e della Vitamina D e per il collagene di tipo 1.

Anche le comorbidità sono messe in relazione con il rischio di frattura, per esempio il Morbo di Parkinson è una condizione patologica che correla a maggior rischio di incorrere in fratture.

Un ultimo fattore di rischio sono le fratture pregresse, avere subito un evento di frattura in precedenza nel corso della propria vita, dimostrano gli studi epidemiologici condotti, è un fattore di rischio per una recidiva dello stesso trauma, sia nel sesso femminile che in quello maschile, indipendentemente dal sito di frattura.

A mano a mano che le fratture aumentano aumenta anche il rischio di nuove fratture. Le fratture osteoporotiche del bacino, dell'anca e della colonna vertebrale sono tipicamente associate a un futuro rischio di frattura osteoporotica.

Fattori di rischio modificabili

I principali fattori di rischio modificabili che entrano in gioco nello sviluppo delle patologie croniche inclusa l'osteoporosi sono rappresentati da alcuni stili di vita scorretti, tra i quali l'abitudine tabagica, il consumo di alcol, l'eccesso ponderale, la sedentarietà e un'alimentazione poco adeguata che producono un effetto dannoso con l'aumentare del tempo di esposizione, che quindi incrementa nella popolazione adulta e a maggior ragione in quella anziana.

Il fumo di sigaretta è stato dimostrato recentemente da studi essere una possibile causa di disequilibrio nel turnover osseo influenzando negativamente la massa ossea e quindi costituisce un fattore di rischio per l'osteoporosi e fratture.

In Italia l'abitudine tabagica è piuttosto frequente, un italiano di quattro è fumatore con una frequenza maggiore riscontrata nel sesso maschile e il consumo medio di sigarette giornaliero risulta di 12 sigarette.

I meccanismi fisiopatologici del fumo di sigaretta non sono del tutto evidenti poiché sono stati condotti pochi studi a riguardo, una prima spiegazione è data dal fatto che spesso i fumatori hanno un Indice di Massa Corporea più basso rispetto a chi non fuma, questo è causa di un diminuito effetto meccanico per lo stimolo all'osteogenesi, inoltre la ridotta massa grassa ostacola la conversione degli

androgeni in estrogeni e inoltre una terza possibile spiegazione ancora non del tutto accertata riguarda la riduzione di leptina al diminuire del BMI e la correlazione di essa alla massa ossea. (Wong, Christie e Wark, 2007)

Il fumo compromette anche l'assorbimento intestinale di calcio, incrementa il cortisolo plasmatico e gli ormoni androstenedione e deidroepiandrosterone.

Fumare, come noto, è un fattore di rischio per lo sviluppo di radicali liberi, che hanno effetti sul riassorbimento osseo e collaborano alla riduzione della massa ossea.

Importante come già suggerito in precedenza valutare nel complesso il soggetto per una possibile presenza di fattori confondenti legati alle abitudini, scarso livello di attività fisica, consumo di alcol e ridotto intake di calcio dietetico per esempio, infatti spesso i fumatori sono coloro che consumano più unità alcoliche e praticano poca attività fisica.

L’alcol è un alimento ampiamente consumato non sono in Italia ma a livello mondiale, esso determina degli effetti negativi su molti tessuti e organi vitali incluso il sistema scheletrico promovendo effetti dannosi sia direttamente che in maniera indiretta.
Tuttavia, studi ipotizzano che un consumo moderato di alcol possa al contrario determinare un incremento di massa e densità ossea dovuto all’aumento della calcitonina, ormone tiroideo che reprime il riassorbimento osseo, anche se gli studi riportano risultati contraddittori.
È evidente quindi l’importanza di definire la dose di consumo consentita: un consumo leggero prevede un’assunzione di 1-10g di etanolo giornalmente mentre un consumo pesante è definito da un intake superiore ai 30g al giorno (Ganry et al.).
È stato evidenziato che un consumo elevato di alcol nel cronico riduce la massa ossea per riduzione dell’attività degli osteoblasti in differenti compartimenti dello scheletro anche se ci sono alcune differenze legate al genere e al profilo ormonale, nella donna infatti è possibile un effetto protettivo degli estrogeni.

L’attività fisica regolare è considerata parte integrante dei programmi finalizzati alla gestione della salute ossea, comporta numerosi effetti benefici, sia in termini di performance che di salute.
Essa collabora nel mantenimento della forza e della resistenza oltre che è utile nel migliorare la coordinazione e la flessibilità, le sollecitazioni meccaniche dovuta allo svolgimento dell’attività determinano un buon trofismo dell’osso per il
mantenimento del picco di massa ossea. L’esercizio è un elemento fondamentale per la salute delle ossa nella riduzione del rischio di osteoporosi e fratture, basti pensare che un periodo minimo di immobilizzazione è sufficiente a compromettere in maniera importante la massa ossea.
Praticare con regolarità attività fisica riduce il rischio di cadute e migliora la qualità della vita, mentre l’inattività si associa a livelli minori di densità minerale ossea e osteoporosi in futuro.
Soggetti particolarmente a rischio sono le donne in menopausa in quanto possono perdere fino a un 20% della massa ossea nei primi anni della menopausa.
È efficace l’associazione di esercizi aerobici e di esercizi finalizzati alla resistenza e alla forza, per contrastare la degradazione strutturale delle ossa per l’invecchiamento.

Si possono classificare due tipi attività fisica: l'attività aerobica e l'attività di rinforzo muscolare.
Le donne attive che praticano dai 120 ai 300 minuti di attività di intensità moderata alla settimana sono soggette in maniera ridotta a osteoporosi e frattura dell'anca.
La deambulazione è già una prima forma di attività utile e a portata di mano di tutti, tollerata anche dalle persone più anziane, sempre sotto controllo e valutazione medica.
Un allenamento che comprenda esercizi di equilibrio, in carico con impatto moderato e di rinforzo muscolare sono utili nel miglioramento della massa ossea del femore e rachide lombare.
Per concludere l'attività fisica andrebbe promossa a tutti per la prevenzione e per la promozione della salute poiché è un elemento fondamentale che migliora e riduce il rischio di sviluppare numerose patologie croniche inclusa l'osteoporosi.
Si raccomanda di svolgere attività fisica tutti i giorni, se possibile all'aria aperta per contribuire alla sintesi di vitamina D, la cui importanza è stata ribadita già più volte.
A questo proposito, negli ultimi anni si è riscontrato un decremento dei passi giornalieri legato alla pandemia COVID-19. Uno studio recente ha preso in esame proprio i passi giornalieri di 5443 soggetti e ha confrontato il conteggio pre COVID-19 e post pandemia evidenziando una riduzione notevole. Dai risultati ottenuti si osserva un calo significativo dell'attività fisica in termini di conteggio di passi giornalieri a causa della pandemia che continua anche dopo il termine delle restrizioni per prevenire la diffusione del virus.

L'impatto ambientale sulla salute delle ossa è ormai noto, le ossa infatti sono dei siti di deposito di numerosi metalli pesanti introdotti nell'organismo con la dieta.
Questi metalli, come piombo, mercurio, alluminio si legano al calcio e vengono sequestrati nello scheletro. Il piombo, per esempio ha un effetto dannoso sulle ossa poiché provoca una diminuzione della concentrazione di vitamina D e degli osteoblasti, e allo stesso tempo determina un incremento degli osteoclasti. Tutto ciò fa sì che avvenga una perdita di massa ossea, fattore di rischio per l'insorgenza dell'osteoporosi.

L'eccesso ponderale e l'obesità è un fattore di rischio per la salute delle ossa, questo dato è ormai supportato da diverse prove.

L' interazione tra la patologia dell'obesità e l'osteoporosi è complessa e non del tutto chiarita, l'obesità è divenuta un problema globale assai diffuso, oggi infatti si parla di epidemia di obesità data la sua frequenza nella popolazione.

Nel caso italiano, è emerso dall'indagine PASSI condotta nel biennio 2021-2022 a proposito della valutazione di dati sul peso e altezza di soggetti italiani adulti, che 4 adulti su 10 sono in eccesso ponderale, di cui un terzo obeso e il restante in sovrappeso.

L'obesità agisce attraverso diversi meccanismi che hanno un impatto negativo sulla salute delle ossa: alterazioni che riguardano alcuni ormoni deputati alla regolazione del metabolismo osseo, infiammazione sistemica e stress ossidativo.

Un tempo si pensava che l'obesità potesse ricoprire un ruolo protettivo utile nella prevenzione della perdita di massa ossea, ad oggi questo falso credere è stato abbattuto; infatti, si può evidenziare un'elevata prevalenza di donne obese in post menopausa che hanno subito eventi di frattura.

Oggi, l'adiposità viene associata al rischio di osteopenia e osteoporosi anche se i meccanismi alla base di questa interazione sono molto complessi e non del tutto identificati e chiariti.

Una prima possibile spiegazione è legata alla leptina, ormone secreto primariamente dagli adipociti e che ricopre un ruolo fondamentale nella regolazione del senso di fame inducendo lo stimolo della sazietà all'ipotalamo. Nel soggetto obeso i livelli di leptina sono generalmente elevati, in una condizione definita leptino-resistenza. Gli studi sulla leptina hanno riportato risultati contrastanti, sembrerebbe che questo ormone promuova la proliferazione degli osteoblasti e allo stesso tempo ostacoli l'osteoclasto genesi mentre un deficit della stessa porta a riduzione della massa ossea. In altri studi in vivo si ipotizza che il suo effetto possa dipendere dal sito e dalla modalità di somministrazione, che se periferica ha un effetto protettivo e stimola la formazione di tessuto osseo, mentre se centrale determina l'effetto opposto per attivazione del Sistema Simpatico.

Inoltre, è bene ricordare che nei soggetti obesi una problematica comune è il deficit di vitamina D, le cui le funzioni sull'organismo in generale e in particolare sullo scheletro sono importanti. È stato osservato che il dosaggio di vitamina D è inversamente associato al peso corporeo, al BMI e alla percentuale di FM. La supplementazione della stessa nei soggetti normopeso rispetto a quelli obesi risulta più efficace, probabilmente perché' il tessuto adiposo tende a sequestrare la vitamina. Un altro effetto che provoca la deficienza

di vitamina D è il ridotto assorbimento di calcio, che a sua volta, se non è presente in adeguate quantità ha effetti dannosi per la salute delle ossa.
In ultimo, l'obesità centripeta, a livello quindi della circonferenza addominale, determina un aumento della pressione sulle vertebre, inducendo ad un rischio maggiore di fratture da compressione.

CAPITOLO SECONDO – DIAGNOSI E APPROCCI TERAPEUTICI

2.1 Valutazione della densità ossea e diagnosi di osteoporosi

Il deterioramento della massa ossea generalmente decorre silente per molti anni e dunque anche la diagnosi di osteoporosi se non ricercata specificatamente è tardiva e giunge solo in occasione di una frattura.

La densitometria ossea o mineralometria ossea computerizzata, MOC è l'esame strumentale di riferimento per la diagnosi di osteoporosi e consente di misurare la densità minerale ossea, ovvero la somma dei minerali presenti nel tessuto scheletrico totale o in particolari distretti.
Questa tecnica è accurata e precisa e offre un valore espresso in termini di Deviazioni Standard, da confrontare con il valore medio degli adulti sani detto T-score oppure l'esito dell'esame viene confrontato con il valore medio della massa minerale ossea una popolazione campione di uguale età e sesso (Z-score). Più vi è differenza tra il valore misurato rispetto alla media, maggiore è la deviazione standard.

La DXA è oggi la tecnica più utilizzata nella diagnosi di osteoporosi, è una tecnica ad assorbimetria di Raggi X e permette la valutazione di contenuto minerale osseo espresso in grammi per cm per ogni segmento scheletrico.

La diagnosi di osteoporosi può essere confermata con un valore di T-score inferiore a 2,5 Deviazioni Standard. Secondo l'OMS con un t-score alla DXA o MOC < -1 ma > -2,5 si parla di condizione di osteopenia, che significa bassa densità ossea. (figura 4)

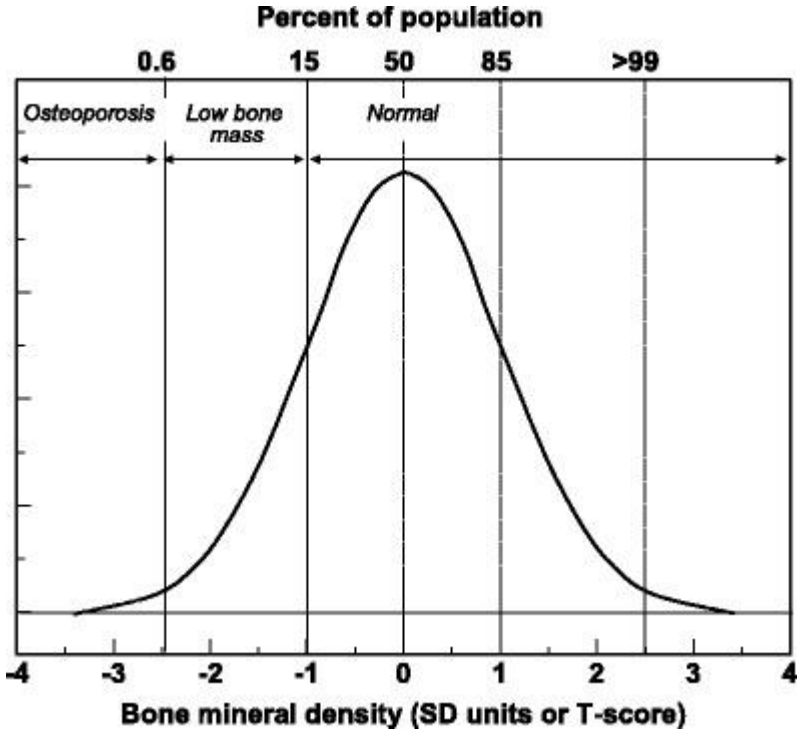


Figura 4. Distribuzione della densità minerale ossea in giovani donne sane in unità SD e valori soglia per l'osteoporosi e la ridotta massa ossea

L'ISCD (International Society for Clinical Densitometry) ha ampliato i criteri diagnostici:

- Donne in menopausa e uomini di età pari o superiore a 50 anni ricevono diagnosi di osteoporosi con riferimento ai valori di T-score suggeriti dall'OMS.
- Nella diagnosi di osteoporosi in donne in premenopausa, uomini con età inferiore a 50 anni e bambini si deve invece fare riferimento allo z-score. Per la diagnosi questo deve essere inferiore al range atteso per l'età, dunque < -2.0.

Inoltre una precisazione importante è che la presenza di frattura osteoporotica, quindi da trauma lieve è un indicatore sufficiente per diagnosticare osteoporosi severa, indipendentemente dal t.score. (figura 5)

INTERVALLO	BMD (T-SCORE)
Normale	>-1
Osteopenia	da –1 a –2.4
Osteoporosi	**≤-2.5**
Osteoporosi Severa	**≤-2.5 + frattura** (vertebrale o femorale)

(figura 5) Interpretazione dei valori di T-score nella diagnosi di osteoporosi secondo la classificazione WHO-ISCD.

Esiste un ulteriore metodologia per la diagnosi di osteoporosi che si basa sull'osservazione del dosaggio di alcuni markers specifici del turnover osseo, attraverso un'analisi delle urine o del siero, si tratta di diagnosi bioumorale.
Questi markers si distinguono in markers di neoformazione e riassorbimento.
Livelli elevati di markers di turnover osseo indicano una perdita di massa incrementata. Tuttavia, questo tipo di indagine non viene effettuata di routine per la sua elevata variabilità, viene utilizzata solo in particolari casi come in presenza di patologia epatica per elevazione di fosfatasi alcalina.

2.2 Trattamento farmacologico dell'osteoporosi

Al momento esistono in commercio e vengono utilizzati differenti farmaci approvati dalla FDA per la terapia anti-osteoporosi, finalizzata alla riduzione del rischio di frattura. Questi farmaci possono essere classificati in due categorie: farmaci antiriassorbitivi e anabolici.

Il trattamento farmacologico deve essere preso in considerazione ed essere attivato in presenza di fratture osteoporotiche di anca e vertebre, in soggetti con T score < -2.5 e in soggetti di età superiore a 50 anni con osteopenia.

Farmaci con azione antiriassorbitiva:

I Bisfofonati sono dei farmaci di sintesi che si legano alla superficie ossea durante la fase di rimodellamento e determinano un'azione diretta verso gli osteoclasti bloccando il riassorbimento.

Il Denosumab è un anticorpo monoclonale che inibisce l'azione del RANKL, per questo motivo riduce l'attivazione e la maturazione degli osteoclasti. Questa terapia spesso induce ipocalcemia, per questo motivo è necessario intervenire con l'alimentazione per assicurare un apporto adeguato sia di calcio che di vitamina D.

L'utilizzo di una terapia ormonale sostitutiva, con soli estrogeni in associazione a progestinici determina incremento della massa ossea. Se da una parte però la terapia è utile nella riduzione delle fratture, dall'altra è stato visto come aumenta il rischio di carcinoma alla mammella, ictus, eventi trombo-embolici, per questo la terapia ormonale non viene utilizzata di routine.

Farmaci ad azione anabolica:

Il Teriparatide, ovvero il frammento 1-34 di paratormone è utilizzato nella terapia anti-osteoporotica perché stimola in maniera nettamente maggiore la neoformazione piuttosto che il riassorbimento. Questo farmaco determina una sintomatologia di lieve entità come nausea e crampi agli arti inferiori, oltre che

ipercalcemia. È controindicata in soggetti iperparatiroidei, con Morbi di Paget, con insufficienza renale severa, tumori dello scheletro.

Il Paratormone somministrato sottocute stimola invece gli osteoblasti a deporre tessuto osseo, esercita dunque un'azione anabolica. Esistono attualmente due farmaci: il PTH 1-34 e 1-84.

2.3 L'alimentazione

La prevenzione dell'osteoporosi si basa prevalentemente sul mantenimento di un corretto stile di vita e sulla correzione dei fattori di rischio modificabili.

Una corretta alimentazione, che includa un sufficiente apporto di calcio, proteine e vitamina D è essenziale per costruire e mantenere uno scheletro sano e funzionale a tutte le età.

Il dietista è il professionista della salute che ha le competenze per fornire indicazioni dietetiche e comportamentali al fine di ottimizzare il picco di massa ossea nelle prime fasi della vita e in età adulta per prevenire la riduzione della densità ossea.

L'operato del dietista nel percorso della patologia osteoporotica deve seguire le raccomandazioni OMS che prevedono:

- Adeguati apporti di calcio e vitamina D
- Riduzione dell'assunzione di sodio
- Limitazione dell'assunzione di alcol
- Incremento del consumo di frutta e verdura (effetto alcalinizzante sul pH urinario)

Il calcio

Primo tra tutti, il calcio è un prezioso minerale che gioca un ruolo da protagonista per la salute delle nostre ossa. È il catione più rappresentato nell'organismo umano ed è contenuto per il 99% in ossa e denti sotto forma di fosfato, carbonato e fluoruro di calcio, mentre il restante 1% circola in forma solubile nei liquidi organici e nel plasma ricoprendo un ruolo fondamentale in un gran numero di funzioni vitali quali funzione neuromuscolare, coagulazione, azione ormonale, trascrizione genica e metabolismo cellulare.

Il Calcio alimentare impatta notevolmente sul metabolismo osseo e sulla salute delle ossa, è importante soddisfare fabbisogni in tutte le fasi della vita, un'inadeguata assunzione di calcio in infanzia e in adolescenza; infatti, limita l'accrescimento osseo e l'entità del picco di massa ossea; in età avanzata invece favorisce la riduzione della BMD e aumenta il rischio di fratture.

I fabbisogni di questo minerale variano a seconda dell'età e subiscono l'influenza sia di fattori genetici che biologici e ambientali.

I fabbisogni di calcio tra gli italiani spesso non risultano soddisfatti, per questo occorre correggere le carenze con adeguato approccio alimentare.

L'OMS ha affermato che un'intake alimentare di calcio giornaliera inferiore a 400-500 mg è associata a un maggior rischio di fratture osteoporotiche in soggetti anziani.
Il fabbisogno giornaliero di calcio varia a seconda dell'età, del sesso, della presenza o meno di patologie ed è incrementato nella donna durante la gestazione, le raccomandazioni attuali sull'assunzione di calcio per la popolazione italiana sono quelle identificate dalla Società Italiana di Nutrizione Umana.
Secondo i LARN i livelli di assunzione di rifermento (PRI) per gli adulti sono di 1000 mg/die fino ai 60 anni quando si alzano a 1200 mg/die; la donna in gravidanza e durante la menopausa ha dei fabbisogni maggiori (1200 mg/die).

Fabbisogno di calcio	mg/die
1-5 anni	800
6-10 anni	800-1200
11-24 anni	1200-1500
25-50 anni	1000
In gravidanza o allattamento	1200-1500
Donne in postmenopausa in trattamento estrogenico/Uomini di 50-65 anni	1000
Donne in postmenopausa senza trattamento estrogenico/Uomini di età superiore ai 65 anni	1200

Figura 6. Fabbisogno quotidiano di calcio in mg/die in base all'età

In caso di carenza, una supplementazione di calcio è utile nell'incrementare la massa ossea e ridurre il rischio di fratture, specie se somministrato con la vitamina
D. è utile ricordare che con la supplementazione di calcio si può promuovere la comparsa di calcolosi renale mentre con l'assunzione naturale di calcio con la dieta questo non avviene, dunque, il ricorso a integrazione di calcio deve essere limitato ai casi in cui vi è reale necessità.

Durante l'infanzia e l'adolescenza il target principale dell'alimentazione nell'ottica di prevenire patologie legate allo scheletro è quello di ottimizzare l'entità del picco di massa ossea.
Il latte e i suoi derivati sono la principale fonte di calcio nella dieta dei bambini, il latte materno costituisce la prima e unica fonte di nutrimento del neonato, alimento ideale in grado di soddisfare tutti i fabbisogni, inclusi quelli di calcio.

L'allattamento materno esclusivo per i primi sei mesi di vita è associato ad una maggiore densità minerale ossea in adolescenza rispetto a coloro che hanno ricevuto un allattamento misto o tramite il solo latte in formula.

Il calcio è contenuto in quantità modeste in vari alimenti sia di origine animale che vegetale. Innanzitutto, il suo intake è associato prevalentemente al consumo di latte e latticini, che in soggetti onnivori contribuiscono per un 60% circa al soddisfacimento dei fabbisogni; tuttavia, questo minerale si trova naturalmente in numerosi alimenti di origine vegetale in particolare nelle crucifere (cavoli e broccoli), nella frutta secca soprattutto in mandorle, noci, sesamo e chia e infine nei legumi.
Tuttavia, è necessario prendere in considerazione che non tutto il calcio introdotto con la dieta viene assorbito e utilizzato, infatti sarebbe più opportuno parlare di biodisponibilità piuttosto che di apporto assoluto.
L' EFSA definisce la biodisponibilità come "Quantità di sostanza che viene assorbita nel sangue dopo essere stata assunta tramite vie diverse, alimentazione inclusa. Può riferirsi a vitamine, additivi, pesticidi o medicinali" [1].

L'assorbimento intestinale del calcio introdotto con la dieta avviene tramite meccanismi di trasporto sia passivi tramite diffusione semplice o facilitata, sia attivi grazie alla presenza della vitamina D e alle proteine leganti il calcio.
A ogni modo l'efficacia dei meccanismi di assorbimento varia da individuo a individuo, sia per fattori genetici oltre che per la capacità assorbitiva dell'intestino stesso, dalla velocità del transito intestinale e dalla biodisponibilità del calcio.

La presenza di alcuni nutrienti o microelementi presenti in alcuni alimenti, infatti, svolge un'azione 'sequestrante' riducendo in maniera significativa l'utilizzazione del calcio da parte dell'organismo. I più noti elementi a questo proposito sono l'ossalato, i fitati, i polifenoli, la fibra e gli acidi grassi.

[1] Definizione di biodisponibilità EFSA, autorità europea per la sicurezza alimentare

Per quanto riguarda la fibra alimentare è necessario ricordare che questa potenzialmente possiede un effetto prebiotico che può comunque migliorare i meccanismi di assorbimento anche del calcio.

Le fonti alternative di calcio sono utili quando per esempio il latte e i suoi derivati non sono tollerati o sono controindicati, nelle condizioni di ipercolesterolemia, obesità, intolleranza al lattosio e diete vegane.

Qualora non si riescano a soddisfare i fabbisogni di calcio il dietista può valutare la possibilità di agire con un'integrazione e/o l'utilizzo di alimenti fortificati.

In aggiunta occorre sottolineare che una dieta altamente ricca in proteine favorisce la perdita urinaria di calcio. Le proteine, inoltre, sia di origine animale che vegetale determinano una secrezione di acido endogeno e acidosi metabolica, a fronte di ciò aumentano il riassorbimento osseo e la sua dissoluzione fisiochimica

Oltre agli alimenti citati un supporto importante agli introiti di calcio è costituito dall'acqua, infatti, il calcio contenuto nell'acqua è assorbibile dall'organismo quasi come quello dei latticini. Pe la sua fondamentale importanza, all'acqua è dedicato un capitolo intero delle Linee Guida Nazionali per una sana alimentazione.

Si possono classificare le acque minerali naturali a seconda del quantitativo di Sali minerali al loro interno in:

- Acque minimamente mineralizzate
- Acque oligominerali
- Acque minerali
- Acque fortemente minerali

Un'altra caratteristica dell'acqua è la durezza, data principalmente dalla presenza di Sali di calcio e di magnesio, maggiore è il contenuto di questi due minerali più l'acqua risulta calcarea.

Nella scelta dell'acqua da bere ogni giorno bisogna tenere in considerazione quale sia il suo contenuto di calcio, specialmente se si è un soggetto a rischio per osteopenia e osteoporosi. Sia le acque di rete che in bottiglia, se dotate di elevate quantità di calcio possono aiutare nel soddisfacimento del fabbisogno di calcio, godendo di una biodisponibilità pari circa a quella di latte e derivati.

È necessario sfatare il mito che le acque calciche siano un fattore favorente la formazione di calcoli renali; infatti, sono tutt'altre le cause che faciliterebbero la precipitazione dei Sali di calcio a livello renale, al contrario si è evidenziato come un'acqua ricca in calcio possa aiutare nella prevenzione della calcolosi.
L'assunzione di un'acqua minerale determina un incremento del calcio urinario e allo stesso tempo una diminuzione di ossalato urinario, per questo motivo nel caso di acque ad alto contenuto calcico la saturazione delle urine è bassa e con difficoltà si viene a formare la cristallizzazione dell'ossalato di calcio per la formazione dei calcoli.

Uno studio multicentrico italiano del 2021 ha valutato l'assunzione alimentare di calcio tramite un questionario di frequenza, in un campione di pazienti (n=1793) caratterizzati da una bassa densità minerale ossea (figura 7). Si è potuto osservare che in Italia è molto alta la percentuale di soggetti che assumono ridotte quantità di calcio, tra i pazienti con una bassa densità ossea. I pazienti con un più ridotto apporto di calcio sono più giovani e hanno un BMI più elevato, oltre a una prevalenza di diabete mellito e nefrolitiasi maggiore.

	All subjects ($n=1793$)	I tertile ($n=598$)	II tertile ($n=598$)	III tertile ($n=597$)
Daily calcium intake (mg/day)	874.9	<723	723–1043	>1043
Sex (females)	1674 (93.4)	567 (94.8)	556 (93.0)	551 (92.3)
Premenopausal females	88 (5.3)	41 (7.2)[2]	28 (5.0)	19 (3.4)
Age (years)	65.0 (25–97)	64.5 (25–97)[2]	65.0 (28–90)[2]	66.0 (27–94)
BMI (kg/m^2)	24.6 (14.2–48.6)	25.1 (14.3–48.6)	24.2 (14.2–43.9)	24.3 (15.1–44.9)
Low BMD	778 (43.4)	253 (42.3)[2]	242 (40.5)[2]	283 (47.3)
Prevalence of calcium intake <700 mg/day	544 (30.3)	544 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prevalence of calcium intake >1200 mg/day	374 (20.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	374 (100)
Major fragility fractures	368 (20.5)	119 (19.9)[2]	99 (16.6)[1]	150 (25.1)
Other fragility fractures	334 (18.6)	102 (17.1)	119 (19.9)	113 (18.9)
Low BMD and/or major fragility fractures	901 (503)	297 (49.7)[2]	279 (46.7)[1]	325 (54.4)
Diabetes Mellitus	110 (6.1)	47 (7.9)	32 (5.4)	31 (5.2)
Hypercortisolism (endogenous or exogenous)	137 (7.6)	44 (7.3)	48 (8.0)	45 (7.5)
RA	269 (15.0)	87 (14.5)	93 (15.6)	89 (14.9)
Idiopathic hypercalciuria	65 (3.6)	31 (5.2)[2]	18 (3.0)	16 (2.7)
PHPT	30 (1.7)	7 (1.2)	11 (1.8)	12 (2.0)
Nephrolitiasis	132 (7.4)	47 (7.9)	49 (8.2)	36 (6.0)
Adverse reaction to food	90 (5.0)	41 (6.9)[2,3]	25 (4.2)	24 (4.0)
IBD	65 (3.6)	27 (4.5)	16 (2.7)	22 (3.7)
COPD	71 (4.0)	22 (3.7)	24 (4.0)	25 (4.2)

Figura 7. Caratteristiche cliniche della coorte e paragone tra gruppi di individui divisi per terzili di assunzione di calcio

Nell'intera coorte la mediana relativa all'assunzione di calcio è di 874,9 mg/die, solo nel 20,9% della popolazione ha un'assunzione di calcio adeguata. Sono stati suddivisi i pazienti in terzili, relativamente alla quantità di calcio assunto con la dieta: I terzile 68,3-723,7 mg/die, II terzile 725,0-1042,9 mg/die, III terzile 1043,1-3534,4 mg/die.

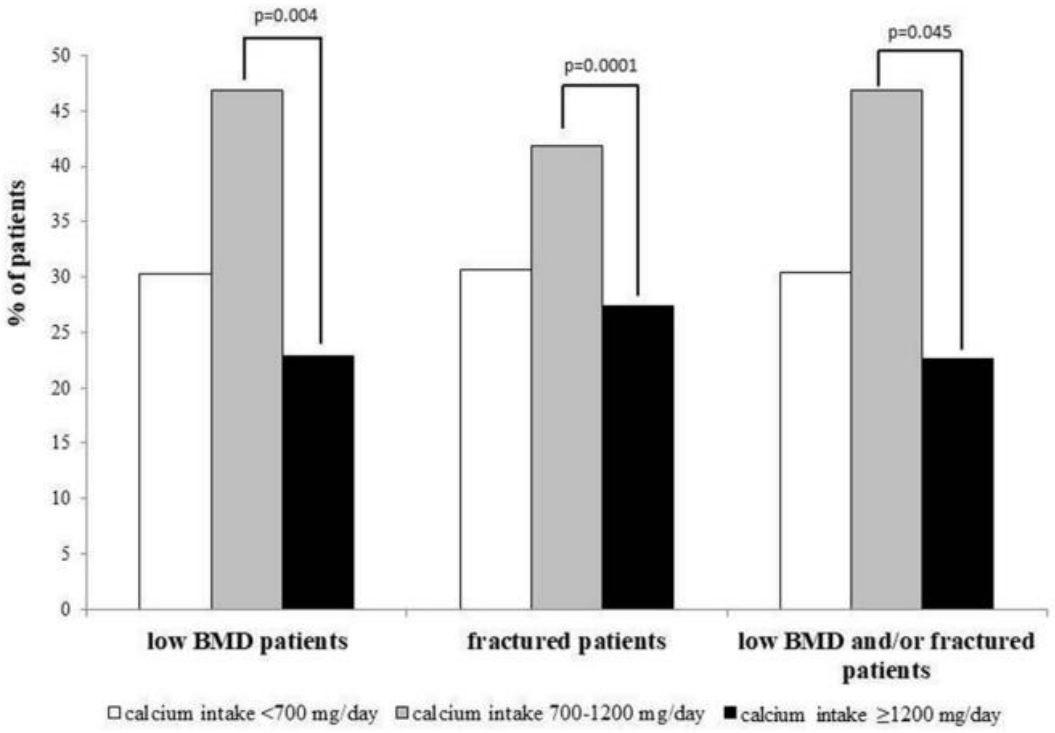


Figura 8. Distribuzione dell'assunzione di calcio in tre gruppi di soggetti

La vitamina D

La vitamina D è un pro-ormone liposolubile che interviene nella regolazione del metabolismo del calcio e del fosforo, promuovendo i processi di mineralizzazione ossea. I composti con attività vitaminica sono la vitamina D2 o ergocalciferolo, di origine esclusivamente esogena e la vitamina D3 o colecalciferolo da fonti sia esogena, da alcuni alimenti di origine animale, che endogena, mediante una reazione fotolitica in seguito all'esposizione ai raggi ultravioletti.

Il colecalciferolo viene convertito in calcifediolo dall'enzima epatico 25-idrossilasi sotto il controllo del paratormone (PTH) e successivamente attivato in calcitriolo dall'enzima renale 1-25-idrossilasi. Il calcitriolo, come visto è il diretto responsabile della regolazione dell'assorbimento intestinale del calcio, per questo motivo è essenziale garantirne adeguati livelli.

I livelli di vitamina D dunque influenzano la densità minerale ossea (BMD), il turnover osseo e l'incidenza di fratture. Differenti studi evidenziano come una carenza di Vitamina D comporti un incremento del ricambio osseo e del tasso di fratture e al contrario riduca la mineralizzazione dello scheletro.

La carenza di questa vitamina spesso è asintomatica, ma una carenza severa può comportare rachitismo nei bambini e osteomalacia negli adulti; inoltre, una ipovitaminosi induce iperparatiroidismo secondario e dunque una regolazione del metabolismo osseo a favore del riassorbimento.

La carenza di vitamina D è un problema diffuso che aumenta con l'aumentare dell'età.

Il dosaggio della 25(OH)D è l'indicatore più valido dello stato di vitamina D. Qualora si identifichi una carenza o una situazione di rischio è opportuno valutare la supplementazione. In primis per ripristinare i depositi e poi anche valori sierici (Figura 9).

nmol/L	ng/mL	Interpretazione
<25	<10	Grave carenza
25-50	10-20	Carenza
50-75	20-30	Insufficienza
75-125	30-50	Range ideale
125-375	50-150	Possibili effetti indesiderati?
>375	>150	Intossicazione

Figura 9. Indicazioni sull'interpretazione dei livelli di 25(OH)D da Reumatismo, 2016

È ampiamente diffusa la necessità di una supplementazione, che si è rivelata utile in ambito preventivo se associata ad un adeguato intake di calcio. Questa associazione di apporti ottimali di calcio e vitamina D è un presupposto necessario per l'inizio di un qualsiasi trattamento medico; infatti, la scarsa o non efficacia della terapia farmacologica nella maggior parte di casi è proprio dovuta alla carenza di uno dei due microelementi.

Un fattore di rischio per la carenza di questo pro-ormone è rappresentato dall'obesità. A questo proposito una recente revisione sistematica con metanalisi ha valutato la prevalenza della carenza di vitamina D nei bambini e adolescenti obesi di età compresa tre 0 e 18 anni rispetto al gruppo di controllo di soggetti in buono stato di nutrizione, ne risultò che il rischio relativo per l'associazione tra obesità e carenza di vitamina D nella popolazione campione era 1,41, la presenza di obesità rappresenta dunque un fattore di rischio per la carenza di vitamina D.

Si parla di carenza vitaminica per valori sierici di 25(OH)D inferiori a 20 ng/mL mentre l'insufficienza definita da valori compresi tra 20 mg/dL e 30 mg/dL.

L'assunzione giornaliera raccomandata (PRI) per prevenire eventuali carenze e complicanze anatomo-funzionali è di 15µg (600UI) nei bambini, adolescenti e adulti e di 20µg (800UI) negli anziani con età superiore a 75 anni per compensare la ridotta sintesi endogena.

Gli alimenti contengono naturalmente vitamina D in quantità molto ridotte e le fonti alimentari sono sfortunatamente limitate, il colecalciferolo si può trovare prevalentemente in pesci come Tonno e Salmone, fegato di manzo, olio di fegato di merluzzo, e in quantità minori in latte e derivati e tuorlo d'uovo. Per assicurarne un apporto alimentare maggiore sono stati formulati degli alimenti fortificati di vitamina D. Secondo le stime dell'ISTAT il fabbisogno di questa vitamina viene soddisfatto per un 90% dall'esposizione solare, la quota alimentare dunque ha un impatto minimo sul soddisfacimento dei fabbisogni.
L'esposizione ai raggi UVB rappresenta la principale fonte di vitamina D poiché induce il meccanismo di sintesi cutaneo e richiede circa tre giorni; tuttavia, la risposta dell'organismo a questo stimolo varia a seconda del momento del giorno in cui avviene l'esposizione, della latitudine, dell'età, della pigmentazione della pelle e dell'utilizzo di protezione solare.

Le proteine

L'apporto proteico consigliato nella prevenzione dell'osteoporosi e nel suo trattamento è lievemente superiore a quello per la popolazione generale e corrisponde a 1,0-1,2 g/kg/die, questa dose giornaliera è necessaria per ottimizzare la funzionalità muscolo-scheletrica e ridurre il rischio di complicanze dopo una frattura.
Occorre ribadire che le proteine possono rappresentare un fattore favorente la patologia osteoporotica sia nel caso di una carenza sia nel caso di un eccesso.
A livello intestinale, infatti le proteine svolgono il ruolo di favorire l'assorbimento di calcio, perciò è importante garantirne un adeguato apporto. Allo stesso tempo però se le proteine assunte con l'alimentazione sono in eccesso, si genera un abbassamento del pH urinario, dovuto al PRAL della dieta, ovvero al carico acido renale potenziale, che favorisce ipercalciuria.
Gli effetti delle proteine alimentari sul metabolismo osseo, però non dipendono solamente dalla quantità della proteina, bensì subiscono l'influenza di altri nutrienti presenti nell'alimento proteico. Se si pensa al latte, per esempio, la quota di calcio contenuto bilancia le sue perdite urinarie dovute al contenuto proteico. Allo stesso modo potassio e fosfato contribuiscono alla diminuzione del calcio urinario.

Fosforo

Il fosforo nell'organismo umano è contenuto per l'85% nelle ossa e nei denti, è un elemento necessario per la formazione della matrice ossea. L'assunzione di fosforo raccomandata dai LARN è di 700mg/die, se gli apporti di fosforo sono eccessivi e combinati a un apporto carente di calcio, comportano un innalzamento del PTH e dunque riduzione della massa minerale ossea.

Magnesio

Il magnesio è un prezioso microelemento che potrebbe ricoprire un ruolo nella prevenzione dell'osteoporosi per il suo coinvolgimento nell'omeostasi del calcio.

2.4 Miti da sfatare sull'alimentazione legata al consumo di latte e derivati

Consumo di latte tra gli adulti

Un dibattito ancora aperto è relativo al consumo di latte e derivati nei soggetti adulti. Questa discrepanza di pensiero nasce dal fatto che con l'avanzare dell'età diminuisce la quantità di lattasi nell'organismo, enzima deputato alla digestione del lattosio, disaccaride presente nel latte e in alcuni prodotti di sua derivazione.

A causa di questa mancanza deriva una sintomatologia gastrointestinale, infatti il lattosio non idrolizzato si accumula nell'intestino determinando un aumento della pressione osmotica e richiamo di acqua, ne seguono la fermentazione e produzione di CO2. Tutto ciò farebbe pensare a tanti che il consumo di latte non sia adeguato in età adulta.

È però stato evidenziato che il deficit primario di lattasi legato alla genetica e all'etnia di appartenenza può essere ridotto dalle abitudini alimentari, la presenza infatti di lattosio nella dieta sembra aumentare l'attività lattasica.

Tra consumo di latte e rischio di cancro sono stati condotti diversi studi, anche se ancora non ci sono conclusioni sufficienti. Rimangono dunque in vigore le raccomandazioni delle linee guida per una sana alimentazione, con 3 porzioni di latte o yogurt al giorno e 2-3 porzioni di formaggio fresco o stagionato a settimana.

Un consumo elevato di latticini potrebbe favorire il rischio di tumore al seno per un elevato apporto di grassi saturi, inoltre contiene il fattore di crescita insulino-simile (IGF-1) che ha un effetto evidenziato sulla crescita delle cellule tumorali del seno e degli estrogeni, che faciliterebbero errori di replicazione del DNA per incremento dell'attività mitotica.

Se da una parte ci sono tutti questi fattori di rischio, dall'altra il latte è un alimento ricco di calcio, lattoferrina, butirrato che al contrario svolgono un effetto protettivo nei confronti del cancro al seno. Perciò il rischio di sviluppare questo carcinoma è influenzato sia in positivo che in negativo dall'alimentazione, e non ci sono sufficienti dati per attestare l'associazione tra le due cose.

Una restrizione di prodotti lattiero-caseari non è comunque indicata nella prevenzione del tumore mammario.

Consumo di latte e malattie cardiovascolari, diabete e ipercolesterolemia

Per il contenuto di grassi saturi, si pensa che il latte faccia ingrassare e sia un alimento controindicato perché favorisce l'ipercolesterolemia e disturbi cardiovascolari. Queste credenze sono state abbattute da numerosi studi, tuttavia è bene preferire latticini a ridotto contenuto di grassi, e limitare quelli più stagionati a 1-2 volte a settimana, come suggeriscono le linee guida per una sana alimentazione.

Consumo di latte e calcolosi renale

Come detto già per il consumo di acque ad elevato contenuto di calcio vale la pena sfatare il mito che il latte favorisca la comparsa di calcoli renali appunto per il suo contento in calcio.

Al contrario la patogenesi dei calcoli è legata all'ipercalciuria, quindi alla perdita urinaria di calcio, che al contrario è favorita da una dieta povera di calcio, che a livello intestinale causa un maggiore assorbimento di ossalati.

2.5 Approfondimento sull'attività fisica

È stata evidenziata negli ultimi anni una relazione tra massa e geometria ossea e massa muscolare. Infatti, l'incremento della forza fisica muscolare determina di conseguenza un aumento della forza ossea. Questo meccanismo è in parte mediato da stimoli endocrini, in particolare dal rilascio di miochine, in particolare l'irisina, un ormone-simile.

L'irisina è una miochina secreta dal muscolo scheletrico, in seguito allo svolgimento di attività fisica, la quale invia segnali di attivazione per il sistema muscolo-scheletrico, ed è quindi un messaggero per la regolazione del metabolismo relativo all'asse muscolo-osso-grasso. Inizialmente, infatti, era stata identificata come miochina responsabile del fenomeno di browning a livello del tessuto adiposo, quindi di interesse relativo al trattamento dell'eccesso ponderale, successivamente è stata dimostrata anche la sua efficacia nel miglioramento della massa e della geometria ossea.

Dunque, l'attività fisica deve gran parte dei suoi benefici sullo scheletro e sulla salute delle ossa a questa molecola che agisce prevalentemente attivando gli osteoblasti per mezzo di un sistema recettoriale, non ancora ben identificato.

CAPITOLO TERZO - STUDIO OSSERVAZIONALE

3.1 Obiettivi

L'obiettivo di questo studio di tesi è stato quello di osservare e quantificare i livelli di assunzione alimentare di calcio in una popolazione campione di pazienti affetti da osteoporosi al fine di valutare la qualità della loro dieta e gli effetti che il calcio può avere sulla patologia di base, valutare inoltre la sensibilizzazione dei pazienti nei confronti dell' alimentazione, le loro conoscenze e l'attitudine del loro comportamento alimentare con particolare attenzione all'intake di calcio.
La terapia farmacologica dell'osteoporosi, infatti ha senza dubbio un impatto notevole sulla prognosi della malattia, intervenire però sui fattori di rischio e sui fattori protettivi può essere un'importante azione di prevenzione sia primaria che secondaria che può essere implementata in tutti i pazienti da un professionista specializzato nella nutrizione in stretta collaborazione con l'endocrinologo per la cura dell'osteoporosi. Il "take home message" è che il lavoro in team deve essere la via preferenziale nella cura delle patologie soprattutto quando queste sono caratterizzate da un'eziologia multifattoriale come l'osteoporosi, in cui la stretta collaborazione tra medico endocrinologo, dietista, infermiere, fisioterapista è una valida strategia terapeutica.
È stata esaminata la correlazione tra apporto dietetico di calcio e densità minerale ossea per osservare in che modo e in che misura l'alimentazione può essere utile nell'apportare benefici alla salute delle ossa.

3.2 Materiali e Metodi

Campionamento

Lo studio condotto è uno studio di tipo osservazionale per la valutazione e il calcolo dei livelli di intake di calcio attraverso la dieta in una popolazione campione.
Per la costruzione dello studio in esame sono stati intervistati 50 pazienti, sia di sesso maschile che femminile. Il primo criterio di inclusione per la partecipazione allo studio è

stato rappresentato dalla presenza di ridotta densità minerale ossea sia in pazienti con diagnosi di osteoporosi che osteopenia, inoltre il campione di pazienti selezionati è stato randomizzato all'interno della popolazione di pazienti seguiti dalla SOD Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo dell'Azienda Ospedaliera delle Marche.

La percentuale di pazienti di sesso maschile che hanno preso parte alle indagini è dell'8%, rispetto a un 92% di soggetti di sesso femminile.
L'età media della popolazione campione è di 67 anni, all'interno di un range ampio con età minima di 30 anni ed età massima di 93, la mediana calcolata corrisponde alla media. (67)

Costruzione dello studio

L'assunzione di calcio con la dieta, espressa in mg/die è stata valutata per mezzo di un questionario specifico. Ad ogni paziente che ha preso parte allo studio è stato somministrato un questionario sulla frequenza alimentare di consumo settimanale di alcuni alimenti particolarmente ricchi in calcio (latte e derivati, frutta secca, alcune tipologie di verdure e pesci, altro).
Le quantità delle porzioni nel questionario sono riferite alle porzioni standard dei singoli alimenti in grammi o mediante misure domestiche (pezzo, tazza, vasetto, cucchiai).
Il questionario è stato somministrato da un singolo operatore in un unico momento.

Ad ogni partecipante è stato anche domandato l'apporto idrico giornaliero e i propri livelli di attività fisica, chiedendo di specificare se svolta all'aria aperta o meno.
È stata inoltre indagata la presenza di altri disturbi o condizioni relativi all'alimentazione (es. ipercolesterolemia, dieta vegetariana, intolleranza al lattosio…).

I questionari sono stati sottoposti ai pazienti in due diverse situazioni: la prima in occasione dell'esame della mineralometria ossea computerizzata (MOC) presso ambulatorio dell'osteoporosi, la seconda in concomitanza del day Hospital presso la SOD Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo dell'Azienda Ospedaliera delle Marche.

Ho preso parte alle indagini in prima persona recandomi nei giorni opportuni presso l'ambulatorio MOC nel primo caso e nel secondo caso nel reparto SOD Clinica di Endocrinologia dove i pazienti in day Hospital effettuavano l'infusione endovenosa del trattamento farmacologico per l'osteoporosi.
La partecipazione è stata volontaria e dunque sotto il consenso del paziente dopo essere stato anticipatamente informato riguardo il tipo di indagine.
Ogni paziente che ha acconsentito a partecipare alla ricerca ha prestato il suo consenso firmando l'informativa relativa al trattamento dei dati personali, indispensabili allo svolgimento dello studio.

Il ruolo del dietista nell'ambito delle patologie del metabolismo dell'osso è relativo all'educazione alimentare nella sensibilizzazione del paziente su quali sono le attenzioni da osservare nella dieta di tutti i giorni. Nella somministrazione pratica del questionario è stato importante il dialogo tra dietista e paziente per la corretta comprensione delle domande, sottoposte anche più volte e in maniera differente dall'operatrice per cercare di ottenere un dato il più reale e attendibile possibile. È stato utile l'utilizzo di misure casalinghe per comprendere la porzione di alimento assunta.

Per ogni questionario sono stati calcolati i livelli di assunzione di calcio settimanali, tramite foglio di calcolo Excel ed è stato creato un Database con i dati dei singoli pazienti (codice anonimo identificativo, data di nascita, data della somministrazione del questionario, calcio alimentare settimanale in mg, calcio alimentare giornaliero in mg, calcio in mg derivante dall'acqua, diagnosi, calcemia, fosforemia, PTH, vitD, T score L1-L4, FN tscore, FT tscore, TBS, fratture vertebrali, frattura femore, attività fisica).

Il questionario che è stato somministrato ai pazienti è un questionario di frequenza di consumo validato dalla società SIOMMS (figura 9).

Alimento			Porzione standard	Porzione assunta dal paziente nel singolo pasto	Numero di porzioni assunte dal paziente alla settimana
	latte	parzialmente scremato	tazza (1/4 di litro)		
		intero	tazza (1/4 di litro)		
	yogurt	intero	vasetto		
		magro	vasetto		
	formaggi	grattuggiati (grana/parmigiano, pecorino..)	cucchiaio (20 g)		
		porzionati stagionati (grana/parmigiano, pecorino, Emmenthal, groviera, fontina, caciocavallo)	pezzo (50 g)		
		porzionati media stagionatura (scamorza, taleggio, gorgonzola)	pezzo (70 g)		
		porzionati freschi (mozzarella, stracchino, ricotta, caciottina, crescenza)	porzione (125g)		
	verdure	broccoli bolliti	porzione (85 g)		
		cavolo verde	porzione (95 g)		
		fagiolini	porzione (90 g)		
	frutta secca	mandorle	n. 4		
		noci	n. 3		
		nocciole	n. 5		
	dolci	tiramisù	fetta		
		gelato alla vaniglia	porzione (75 g)		
	pesce	sardine sott'olio in scatola	porzione (100 g)		
		salmone in scatola	porzione (100 g)		
	pasta, riso, pane	pasta	porzione (100 g)		
		riso	porzione (100 g)		
		pane bianco	porzione (30 g)		
	frutta	albicocche snocciolate	n. 4		
		fico	n. 4		
		uva passa	2 cucchiai		
	altro	omelette con formaggio	2 uova		
		pizza margherita	porzione (410 g)		
		lasagne	porzione (100 g)		

Figura 9. Questionario di frequenza, SIOMMS

3.3 Risultati

Il campione di pazienti (n= 50) è stato inizialmente valutato in termini di quantificazione dell'assunzione settimanale e giornaliera di calcio, il valore ottenuto dal calcolo del calcio medio giornaliero risulta di 738,71 mg/die mentre quello settimanale di 5171,00 mg/calcio.
Considerando oltre all'introito di calcio dietetico anche quello introdotto tramite l'acqua la media si alza a 756,3 mg/calcio giornalieri e a 5294,0 mg/calcio alla settimana.

Il campione è stato poi suddiviso in cinque differenti gruppi a seconda della diagnosi personale. I gruppi ottenuti in base alla diagnosi sono:

Gruppo I: Normale mineralizzazione – tre pazienti
Gruppo II: Osteopenia post-menopausale – 5 pazienti
Gruppo III: Osteoporosi post-menopausale – 9 pazienti
Gruppo IV: Osteoporosi severa – 27 pazienti
Gruppo V: Osteoporosi secondaria – 5 pazienti

Nel campione analizzato in 23 pazienti è stata riscontrata la presenza di fratture vertebrali, mentre fratture femorali sono state osservate in 6 pazienti. Tra questi casi solo uno è caratterizzato dalla presenza di entrambe le fratture.

	Normale mineralizzazione ossea	Osteopenia post-menopausale	Osteoporosi post-menopausale	Osteoporosi severa	Osteoporosi secondaria	p-value tra gruppi
Assunzione giornaliera calcio (mg)	841,90 (531,68;1026,82)	479,16 (592,14;1037,36)	628,24 (586,43;839,24)	725,29 (467,00;923,10)	662,43 (401,42;873,71)	n.s.
Assunzione settimanale calcio (mg)	5893 (3721,80;7187,70)	5244,11 (4145,00;7261,50)	4397,70 (4105,00;5874,70)	5077,00 (3269,50;6461,50)	4637,00 (2810,00;6116,00)	n.s.

Assunzione calcio alimentare

L'assunzione media di calcio nei diversi gruppi risulta nel complesso insufficiente rispetto alle raccomandazioni sia considerando la media giornaliera che settimanale.
Si può osservare che nel gruppo dei soggetti con normale mineralizzazione ossea l'intake alimentare giornaliero di calcio è maggiore rispetto agli altri gruppi (841,9 mg/die). I soggetti con osteopenia post-menopausale invece hanno l'assunzione di calcio più ridotta in assoluto tra i vari gruppi (479,16 mg/die). I soggetti con diagnosi di osteoporosi post-menopausale assumono in media 628,24 mg di calcio al giorno con la sola dieta, coloro invece con osteoporosi severa 725, 29 mg/die e coloro con osteoporosi secondaria 662,43 mg/die.

La valutazione settimanale dell'apporto di calcio risulta anch'essa ridotta, questo serve ad avvalorare il dato giornaliero riportato e scongiura qualsiasi eventualità di errore nella raccolta dei dati e nel calcolo degli introiti.
Dai dati ottenuti si osserva che l'introito di calcio giornaliero corrisponde a quello settimanale e può essere dimostrata la sua carenza nella dieta dei pazienti.

Assunzione calcio totale (dieta e apporto idrico)

	Normale mineralizzazione ossea	Osteopenia post-menopausale	Osteoporosi post-menopausale	Osteoporosi severa	Osteoporosi secondaria	p-value tra gruppi
Assunzione giornaliera calcio (mg)	860,13 (546,51;10,45,05)	767,39 (605,71;1094,50)	652,55 (586,42;847,86)	791,28 (473,15;935,22)	674,58 (411,79;890,41)	n.s.
Assunzione settimanale calcio (mg)	6020,95 (3285,83;7315,35)	5371,75 (4240,00;7661,50)	4567,90 (4105,00;5935,10)	5539.00 (3312,05;6546,60)	4722,10 (2882,55;6232,87)	n.s.

L'acqua è un prezioso alimento nel favorire l'assunzione di calcio; infatti, i dati sopra riportano l'intake medio di calcio nei cinque differenti gruppi di pazienti considerando sia il calcio introdotto con la dieta sia quello derivato dall'acqua. Dalle statistiche si può osservare che l'assunzione media di calcio aumenta (756,3 mg/die), anche se tuttavia non si raggiungono i livelli raccomandati dai LARN, sia in termini di assunzione giornaliera che settimanale.

3.4 Discussione

Il nostro studio dimostra che l'assunzione giornaliera e settimanale di calcio con la dieta era inadeguata nei nostri pazienti osteoporotici.

Ciò è in linea con quanto osservato in una revisione pubblicata nel 2017, che rivelava una dieta inadeguata per apporto di calcio nella maggior parte delle aree geografiche analizzate. In alcuni è stato osservato il consumo più basso, nei paesi del continente asiatico (India, Indonesia, Cina, Vietnam), mentre solo i paesi del Nord Europa hanno avuto un apporto di calcio di a 1000 mg/giorno. In Italia, l'assunzione media giornaliera di calcio è stata di 765 mg/giorno appena superiore a quello osservato nel nostro studio. Per quei paesi in cui i dati erano stati stratificati per sesso e/o età, è stato riscontrato un apporto alimentare di calcio inferiore nelle donne e negli anziani, in contrasto con quanto osservato nel nostro studio. Tuttavia, nel nostro studio la differenza nell'assunzione di calcio tra pazienti maschi e femmine era minima e non statisticamente significativa. Inoltre, le donne rappresentavano la maggioranza (92%) della popolazione analizzata, e

ciò potrebbe aver contribuito a invalidare i dati statistici. Nel nostro studio abbiamo inoltre scoperto che l'assunzione giornaliera e settimanale di calcio era inferiore nei soggetti più giovani. È altresì interessante osservare come l'apporto di calcio fosse inferiore nei pazienti affetti da osteoporosi secondaria e post-menopausale, sebbeme il campione andrebbe aumentato.

Inoltre, di più della metà (64,8%) delle pazienti con osteoporosi secondaria erano affette da cancro al seno in trattamento con antiestrogeni terapia con un inibitore dell'aromatasi. Esistono pochi studi in letteratura sull'assunzione di nutrienti con la dieta

(e quindi anche calcio) nei soggetti affetti da forme secondarie di osteoporosi, in particolare in quelli affetti da malattie neoplastiche. Il nostro studio ha dimostrato che l'assunzione di calcio nella dieta è ben al di sotto delle soglie raccomandate in Italia in una coorte di pazienti ad alto rischio di osteoporosi e fratture da fragilità, quindi è essenziale consigliare il paziente sulle principali fonti alimentari di calcio fin dalla prima visita medica. Maggiore attenzione dovrebbe essere riservata ai soggetti più giovani, con parametri densitometrici ossei meno compromessi, senza storia di fratture patologiche e con osteoporosi secondaria, in quanto sono emersi nel nostro studio come le categorie di pazienti meno sensibilizzate. Tra i soggetti affetti da osteoporosi secondaria, le donne in terapia endocrina adiuvante per carcinoma mammario rappresentano un grande motivo di preoccupazione, poiché spesso presentano una ridotta densità minerale ossea e una storia di fratture già alla prima osservazione. Nonostante ciò, viene spesso sconsigliato il consumo di latticini, principale fonte di calcio. Date le ultime evidenze scientifiche, queste donne dovrebbero essere rassicurate e incoraggiate ad assumere alcuni latticini (soprattutto quelli a basso contenuto di grassi e fermentati) e fonti alimentari alternative di calcio. Il gruppo di pazienti con osteoporosi severa, sebbene abbiano introito di calcio inferiore alla normalità, comunque assumono più alimenti contenenti calcio, probabilmente in rapporto alla maggiore sensibilizzazione del problema clinico.

CONCLUSIONE

Per concludere è possibile affermare che, dati i risultati ottenuti, nella popolazione composta da soggetti con una ridotta massa ossea e diagnosi di osteoporosi/osteopenia l'assunzione non ottimale di calcio è prevalente, sia nei soggetti anziani che nei più giovani e in entrambi i sessi. La sensibilizzazione e le conoscenze di questi pazienti nei confronti dell'alimentazione relativamente in particolare all'assunzione di calcio ad oggi si dimostrano insufficienti, creando la necessità di improntare programmi di educazione alimentare allo scopo di ottenere benefici in termini sia di prevenzione primaria, nel ridurre dunque l'incidenza della patologia osteoporotica, che secondaria per il rallentamento della demineralizzazione ossea.

BIBLIOGRAFIA

1. **A. Ghiselli, M. Ticca, L. Rossi,** Linee guida per una sana alimentazione, CREA Revisione 2018
2. **AIFA**, Agenzia Italiana del Farmaco – scheda vitamina D
3. **Al-Bashaireh, A. M., Haddad, L. G., Weaver, M., Chengguo, X., Kelly, D. L., & Yoon, S**. (2018). The Effect of Tobacco Smoking on Bone Mass: An Overview of Pathophysiologic Mechanisms. Journal of Osteoporosis, 2018, 1–17. https://doi.org/10.1155/2018/1206235
4. **B. Dallapiccola, S. Moriconi, M. Barbagallo, P. Di Giulia,** Invecchiamento della popolazione e sostenibilità del SSN. Consiglio Superiore di Sanità, Sessione I, 15 Maggio 2020
5. **Cairoli E, Aresta C, Giovanelli L, Eller-Vainicher C, Migliaccio S, Giannini S, Giusti A, Marcocci C, Gonnelli S, Isaia GC, Rossini M, Chiodini I, Di Stefano M**; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism, Skeletal Diseases (SIOMMMS). Dietary calcium intake in a cohort of individuals evaluated for low bone mineral density: a multicenter Italian study. Aging Clin Exp Res. 2021 Dec;33(12):3223-3235. doi: 10.1007/s40520-021-01856-5. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33909280; PMCID: PMC8668846.
6. **Capodaglio EM**. Attività fisica, strumento di prevenzione e gestione delle malattie croniche [Physical activity, tool for the prevention and management of chronic diseases]. G Ital Med Lav Ergon. 2018 Jun;40(2):106-119. Italian. PMID: 30480395.
7. **Chevalley T, Rizzoli R.** Acquisition of peak bone mass. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2022 Mar;36(2):101616. doi: 10.1016/j.beem.2022.101616. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35125324.
8. **Colaianni, G., Mongelli, T., Colucci, S. *et al.*** Irisina, osso e muscolo. *L'Endocrinologo* **17**, 199–202 (2016). https://doi.org/10.1007/s40619-016-0222-x
9. **D. Ackermann; J.M. Baumann; A. Futterlieb; E.J. Zingg.** Influence of Calcium Content in Mineral Water on Chemistry and Crystallization Conditions in Urine of

Calcium Stone Formers. *European Urology* (1988) 14 (4): 305–308. https://doi.org/10.1159/000472966

10. **Dawson-Hughes Bess,** Interaction of Dietary Calcium and Protein in Bone Health in Humans, March 2003, The Journal of Nutrition, https://doi.org/10.1093/jn/133.3.852S
11. **Dennison EM, Compston JE, Flahive J, Siris ES, Gehlbach SH, Adachi JD, Boonen S, Chapurlat R, Díez-Pérez A, Anderson FA Jr, Hooven FH, LaCroix AZ, Lindsay R, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Rossini M, Roux C, Saag KG, Sambrook P, Silverman S, Watts NB, Greenspan SL, Premaor M, Cooper C;** Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). Bone. 2012 Jun;50(6):1288-93. doi: 10.1016/j.bone.2012.02.639. Epub 2012 Mar 9. PMID: 22426498; PMCID: PMC4886309.
12. **Desine S, Master H, Annis J, et al**. Daily Step Counts Before and After the COVID-19 Pandemic Among All of Us Research Participants. JAMA Netw Open. 2023;6(3):e233526. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.3526
13. **F.Cosman ,SJ de Beur , MS LeBoff , EM Leviecki , B. Tanner , S. Randall ,e R. Lindsay.** Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014; 25(10): 2359–2381. Published online 2014 Aug 15. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2
14. **F. Locatelli, S. Moriconi**, Ministero della Salute, Patologia ortopedica nelle condizioni di fragilità, CSS sezione I 2021
15. **Fiamenghi VI, Mello ED.** Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. J Pediatr (Rio J). 2021 May-Jun;97(3):273-279. doi: 10.1016/j.jped.2020.08.006. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33022267; PMCID: PMC9432231
16. **Filippini**, Elementi di Istologia e cenni di Embriologia. Piccin, 2020
17. **G. Guabello,** Metabolismo fosfo-calcico, ormoni e mediatori coinvolti nella regolazione, 28 Luglio 2019, Bone Health
18. **GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators**. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic

analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018 Nov 10;392(10159):1859-1922. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3. Erratum in: Lancet. 2019 Jun 22;393(10190):e44. PMID: 30415748; PMCID: PMC6252083.

19. **GBD 2017 Italy Collaborators**. Italy's health performance, 1990-2017: findings from the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Public Health. 2019 Dec;4(12):e645-e657. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30189-6. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31759893; PMCID: PMC7098474.
20. **Gkastaris K, Goulis DG, Potoupnis M, Anastasilakis AD, Kapetanos G.** Obesity, osteoporosis and bone metabolism. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2020 Sep 1;20(3):372-381. PMID: 32877973; PMCID: PMC7493444.
21. **Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA**. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos. 2013;8(1):136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24113837; PMCID: PMC3880487.
22. **Isaia**, Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi, Reumatismo, 2016
23. **J. Zang, M. Shen, S. Du, T. Chen, S. Zou.** The Association between Dairy Intake and Breast Cancer in Western and Asian Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Breast Cancer. 2015 Dec; 18(4): 313–322. Published online 2015 Dec 23. doi: 10.4048/jbc.2015.18.4.313
24. **Lips P, van Schoor NM**. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011 Aug;25(4):585-91. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.002. PMID: 21872800.
25. **Luisa Brandi, Lisa di Medio,** Fondazione Onda, Osservatorio nazionale sulla salute della donna e di genere, 2019, Osteoporosi, Update diagnosi, follow-up e terapia, Focus sul ruolo dei marcatori di turnover osseo.
26. **M. Rossini, S. Adami, F. Bertoldo, D. Diacinti, D. Gatti, S. Giannini, A. Giusti, N. Malavolta, S. Minisola, G. Osella, M. Pedrazzoni, L. Sinigaglia, O.**

Viapiana, G.C. Piano regionale della prevenzione 2020-2025 - Marche PDTA osteoporosi

27. **Marco Artico, Paolo Castano, Amelia Cataldi, Alessio S. Pirino, Principi -** Anatomia Umana, 2006
28. **Martini, Timmons, Tallitsh**, Anatomia Umana. Quinta edizione. 2012
29. **Massey LK**. Dietary animal and plant protein and human bone health: a whole foods approach. J Nutr. 2003 Mar;133(3):862S-865S. doi: 10.1093/jn/133.3.862S. PMID: 12612170.
30. **Maurel, D.B., Boisseau, N., Benhamou, C.L. et al**. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. Osteoporos Int 23, 1–16 (2012). https://doi.org/10.1007/s00198-011-1787-7
31. **Morin SN, Lix LM, Leslie WD**. The importance of previous fracture site on osteoporosis diagnosis and incident fractures in women. J Bone Miner Res. 2014 Jul;29(7):1675-80. doi: 10.1002/jbmr.2204. PMID: 24535832.
32. **Nguyen TV.** Air pollution: a largely neglected risk factor for osteoporosis. Lancet Planet Health. 2017;1(8):e311-e312. doi:10.1016/S2542-5196(17)30143-2
33. **P. Binetti, M. Marcelli, R. Biasi**, Manuale di nutrizione clinica e scienze e tecniche dietetiche applicate, Società Editrice Universo
34. **P. Cabitza**. Ortopedia, Società Editrice Esculapio, 2013
35. **Patrizia Cappelli, Vanna Vannucci**, Principi di chimica degli alimenti, Zannichelli 2016
36. **R. Nuti**. SIE, SIGG, SIMFER, SIMG, SIMI, SIOMMMS, SIR, SIOT, Linee Guida sulla gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità – Commissione Intrasocietaria per l'osteoporosi
37. **Ratajczak AE, Zawada A, Rychter AM, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak** I. Milk and Dairy Products: Good or Bad for Human Bone? Practical Dietary Recommendations for the Prevention and Management of Osteoporosis. Nutrients. 2021 Apr 17;13(4):1329. doi: 10.3390/nu13041329. PMID: 33920532; PMCID: PMC8072827.
38. **S.Adamo, P. Carinci, M.Molinaro, G.Siracusa, M.Stefanini, E.Ziparo**, Istologia di V. Monesi, 5° Edizione, Piccin, 2002

39. **Sara De Vincentis, Erica Taliani, Maria Rosaria Ambrosio, Bruno Madeo.** Densitometria Ossea (DEXA): come interpretarla evitando le trappole. 20-10-2020, Spcietà Italiana Endocrinologia
40. **SINU -** Società Italiana di Nutrizione Umana, 2014

SITOGRAFIA

https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/fumo

https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/sovrappeso

https://www.salute.gov.it/

https://www.siommms.it/

https://siommms.it/le-diverse-eta-dellosso/

https://www.asur.marche.it/ossi-duri...si-diventa

RINGRAZIAMENTI

Vorrei dedicare un ultimo spazio per ringraziare tutti coloro che mi hanno accompagnata nel percorso di studi fino ad ora e hanno contribuito con il loro supporto alla realizzazione di questa tesi.

Un sentito grazie alla mia relatrice, dott.ssa Giacchetti Gilberta per avermi permesso di condurre questo studio di tesi, per avermi guidata in tutto il percorso e per i suoi preziosi insegnamenti, grazie anche ai suoi collaboratori che si sono dimostrati essenziali nel compimento dell'elaborato.

Un grazie di cuore a tutti i miei compagni di corso con cui ho condiviso questo lungo viaggio, per aver alleggerito e allietato anche le sfide e momenti più duri, per il conforto reciproco e la squadra che abbiamo costruito, non sarebbe stato lo stesso senza di voi.

Un ringraziamento speciale va ai miei nonni, Gabriella e Felice, Paola e Renato, avete creduto in me fin dal primo giorno, anche quando gli ostacoli mi sembravano insuperabili mi avete dato la grinta necessaria per affrontarli con sicurezza, sarò per sempre grata a tutto quello che avete fatto per me.

Ai miei genitori, è grazie a voi se io oggi ho realizzato un sogno. A te mamma, per tutto il tempo che mi hai dedicato, per i tuoi preziosi consigli e i sacrifici che hai fatto mettendo sempre gli altri prima di te stessa. A te babbo, per avermi trasmesso la tua determinazione e per avermi stimolata a scegliere per me il futuro migliore e a sognare in grande.

Grazie a mia sorella Sofia per la dolcezza e l'affetto che hai sempre per me e a mio fratello Andrea che a modo tuo mi dimostri di esserci.

Alle mie amiche, ci siete sempre quando ne ho bisogno o semplicemente ho voglia di fare due chiacchiere, vi voglio un mondo di bene.

Grazie Gianmarco, più di tutti tu hai vissuto i miei momenti no e le mie paure, dandomi il conforto e l'amore di cui avevo bisogno. Sei la mia forza.