

Osteoporosi: definizione e cause

Definizione

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata dalla progressiva riduzione della densità delle ossa (che diventano più porose) e dall'assottigliamento delle ossa stesse al di sotto del limite necessario per lo svolgimento della funzione di sostegno da queste esercitata.

Per le loro caratteristiche di durezza e scarsa flessibilità, le ossa costituiscono di fatto l'impalcatura sulla quale si regge il corpo, a cui conferiscono forma e limite, garantendogli stabilità e possibilità di movimento.

Il tessuto osseo che le costituisce contiene minerali quali calcio e fosfati; è una struttura dinamica che va incontro a un continuo rimaneggiamento (rimodellamento), attraverso i processi di formazione di nuovo tessuto osseo e riassorbimento di tessuto osseo, per tutto il corso della vita, anche dopo la fine della fase di accrescimento corporeo.

La regolazione dei processi di rimodellamento è affidata a un meccanismo ormonale, che coinvolge prevalentemente l'ormone paratiroideo (prodotto e immesso nel sangue dalle ghiandole paratiroidi, situate ai lati della tiroide), la vitamina D e la calcitonina.

Altri regolatori ormonali del rimodellamento osseo comprendono gli ormoni sessuali (estrogeni, testosterone), gli ormoni tiroidei, i corticosteroidi (tra cui il cortisone), l'insulina e i fattori di crescita (tra cui l'ormone della crescita). Ogni anno può essere depositato e rimosso fino a circa un quinto del calcio totale scheletrico.

Nei soggetti giovani adulti le quantità di tessuto osseo riassorbito e formato si equivalgono, mentre negli individui anziani, e in particolare nei pazienti con osteoporosi, la quantità di nuovo tessuto osseo è inferiore a quella distrutta, per cui la massa scheletrica va incontro a una progressiva diminuzione. Infatti, con l'avanzare dell'età sia gli uomini sia le donne dopo i 50 anni perdono dall'1 al 3 per cento di massa ossea all'anno.

In particolare, nell'osteoporosi la riduzione di massa ossea si accompagna a un'anomala mineralizzazione del tessuto osseo superstite, cioè ad alcune anomalie del processo attraverso il quale i minerali come calcio e fosforo si depositano all'interno del tessuto osseo.

Questo comporta un deterioramento della sua architettura che ne determina un aumento della fragilità e, di conseguenza, un aumento del rischio di fratture in seguito a traumi anche di minima entità.

Epidemiologia

Anche se gli uomini non ne sono immuni (soprattutto quelli con carenza di testosterone, gli anziani e gli alcolisti cronici), sono molto più colpite le donne. Si stima che questa malattia interessi il 25-40 per cento delle donne sopra i 50 anni e il 70 per cento delle donne dopo i 70 anni.

La perdita della funzionalità ovarica e la conseguente riduzione di estrogeni che si verifica in seguito alla menopausa e l'allungamento della vita media favoriscono l'insorgenza dell'osteoporosi e soprattutto il rischio di fratture ossee. Tale eventualità si verifica, infatti, in una donna anziana su tre.

In particolare, il 25 per cento delle donne di 70 anni e il 50 per cento di quelle di 80 anni hanno almeno una frattura vertebrale. È stato calcolato che negli USA il numero di persone affette da osteoporosi sia compreso tra i 20 e i 30 milioni di individui (in prevalenza donne) mentre in Italia sia compreso tra i 3,5 e i 5 milioni, e che di questi ultimi, circa un milione e mezzo presenti una sintomatologia dolorosa.

In base ai dati italiani, a causa dell'osteoporosi, ogni anno si verificano 70.000 ricoveri per fratture dell'anca, 20.000 per fratture vertebrali, 19.000 per fratture del polso o in altre sedi.

Cause

L'osteoporosi può essere dovuta a numerose cause, alcune delle quali ancora sconosciute. Essenzialmente è dovuta alla perdita di calcio e di sali minerali ed è un fenomeno in parte fisiologico, in quanto è conseguenza dei cambiamenti metabolici e ormonali ai quali va incontro l'organismo con l'avanzare dell'età.

Si può parlare di osteoporosi quando non si raggiunge una massa ossea ottimale prima dei 30 anni, oppure quando il ritmo di riassorbimento di tessuto osseo supera quello di formazione di nuovo tessuto osseo con conseguente perdita di massa ossea.

Quando la massa ossea diventa inferiore al livello critico, si verificano fratture dopo traumi anche minimi, che diventano più frequenti con l'ulteriore perdita ossea.

Per definire meglio la malattia e il relativo rischio di frattura rispetto a quadri clinici di limitata perdita di massa ossea, (osteopenia) che possono verificarsi in condizioni fisiologiche quali la menopausa e la vecchiaia, l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha indicato per il sesso femminile una classificazione (o un punteggio) definito **T score**, dei valori di massa ossea ottenuti mediante l'esecuzione della densitometria (l'esame più utilizzato per valutare la densità della massa ossea).

Rispetto al valore medio della massa ossea che viene raggiunto dalla popolazione sana alla maturità, ossia intorno ai 30 anni, si identificano quattro quadri clinici distinti: **normale** (T score compreso tra +1 DS e -1 DS), **osteopenia** (T score compreso tra -1 e -2,5 DS), **osteoporosi potenzialmente a rischio di fratture per piccoli traumi** (T score inferiore a -2,5 DS) e **osteoporosi conclamata** (T score inferiore a -2,5 DS e presenza di fratture).

Parlando di osteoporosi, generalmente ci si riferisce a quella che insorge dopo la menopausa e a quella senile.

Si possono riconoscere due fasi distinte della perdita di massa ossea: una fase accelerata, che si verifica in donne in menopausa, per la perdita della funzionalità ovarica e la conseguente carenza di estrogeni, e, più raramente, in uomini con insufficiente attività ormonale dei testicoli e conseguente carenza di testosterone (che è l'ormone maschile simile agli estrogeni femminili) e una fase lenta correlata all'età, che si verifica in entrambi i sessi (pur avendo una frequenza superiore nelle donne).

Nei primi 15-20 anni dall'inizio della menopausa le donne vanno incontro a una temporanea accelerazione della perdita ossea. La maggior parte della massa ossea viene perduta nei primi 4-8 anni dopo la menopausa, dopo i quali la perdita accelerata diminuisce notevolmente.

Nel 10-20 per cento delle donne si verificano un'esagerazione e un prolungamento della fase postmenopausale di perdita ossea accelerata, che determinano l'osteoporosi di tipo I. Responsabile di questo tipo di osteoporosi, è la carenza di estrogeni che porta a un aumento del ricambio osseo, con un riassorbimento maggiore rispetto all'osteoformazione.

La fase lenta di perdita ossea inizia all'incirca intorno ai 35 anni, continua costantemente fino alla vecchiaia, ed è responsabile dell'osteoporosi di tipo II. In questo tipo di osteoporosi, la riduzione della formazione ossea rispetto al riassorbimento determina un aumento della perdita ossea.

Da tutto ciò si comprende come, nei primi anni dall'inizio della menopausa, nelle donne si verificano contemporaneamente entrambi i processi di impoverimento osseo, quello lento e quello accelerato, i cui effetti di sommano tra di loro.

Sebbene i fattori ormonali e metabolici siano i principali regolatori del rimodellamento osseo, anche fattori fisici, come la forza muscolare e la distribuzione del carico corporeo legata al portamento, contribuiscono alla formazione e al mantenimento di un apparato scheletrico sano.

Dato che la forza muscolare diminuisce con l'invecchiamento, la perdita di massa e solidità ossea nella popolazione in postmenopausa e anziana può dipendere anche dalla riduzione della forza muscolare applicata alle ossa.

La massa scheletrica si adatta, infatti, al carico che deve sostenere; pertanto, il riposo a letto prolungato determina una massa scheletrica inferiore a quella normalmente necessaria per sostenere il corpo.

Osteoporosi: evoluzione e diagnosi

Evoluzione

La riduzione della massa scheletrica e il deterioramento dell'architettura del tessuto osseo causati dall'osteoporosi provocano un aumento della fragilità scheletrica e, di conseguenza, un aumento del rischio di frattura.

Le parti maggiormente soggette a frattura sono le vertebre, il polso e l'anca (il collo del femore), e, in misura minore, l'omero, la tibia, le coste e il bacino. In particolare, i corpi vertebrali possono schiacciarsi nella parte inferiore della colonna dorsale e nella parte superiore della colonna lombare in seguito a flessioni, sollevamenti o salti compiuti bruscamente.

Il dolore è acuto, ma di solito cessa dopo alcuni giorni e il paziente può riprendere a camminare in 4-6 settimane. Talora, il cedimento vertebrale non comporta alcuna sintomatologia dolorosa e può causare deviazioni della colonna vertebrale che danno luogo alla cosiddetta gobba della vedova.

Più frequentemente, quando compaiono i segni e i sintomi dell'osteoporosi, si è già verificata una consistente perdita di massa ossea e sono già comparse delle fratture spontanee, ossia non determinate da cadute o grossi traumi.

Si possono manifestare: dolore (per esempio a livello della colonna vertebrale, causato da una frattura da compressione recente, o da deformità meccaniche a seguito di fratture multiple pregresse), disabilità, riduzione della statura (per perdita ossea e fratture vertebrali), deformità meccaniche (causate da fratture vertebrali da compressione, che possono interferire con la respirazione e con i processi addominali, oltre a produrre inestetismi).

L'osteoporosi di tipo I, tipica delle donne in menopausa, si accompagna prevalentemente a fratture delle vertebre, della porzione dell'avambraccio più vicina al polso e della caviglia.

Nell'osteoporosi di tipo II, che si manifesta in uomini e donne di età superiore a 70-75 anni, sono più frequenti le fratture del collo del femore, della porzione dell'omero vicina alla spalla, della porzione di tibia vicina al ginocchio, del bacino e delle vertebre. Nel sangue, i livelli calcio, fosforo e fosfatasi alcalina sono normali.

Può essere presente un aumento del calcio nelle urine.

In molti pazienti affetti da osteoporosi, l'evoluzione della malattia comporta il verificarsi di fratture. Non sempre l'intervento chirurgico è in grado di risolvere il danno provocato dalla frattura e molti soggetti (in Italia circa 18.000 casi annui) riportano un'inabilità permanente, soprattutto a seguito della frattura del collo del femore.

In un terzo dei casi, questo tipo di frattura determina un peggioramento della qualità della vita sia per la ridotta autonomia motoria, sia per l'insorgenza della paura di nuove cadute.

In Italia, il costo socio-assistenziale della malattia osteoporotica è stato stimato pari a circa 3.000 miliardi annui, dei quali, circa 1.000 miliardi per le ospedalizzazioni per frattura del femore.

Diagnosi

Dato che non esistono per questa malattia sintomi precoci e che l'esordio della sintomatologia dolorosa coincide con la comparsa di una frattura (che, peraltro, non necessariamente provoca dolore), la malattia osteoporotica può non essere riconosciuta per lungo tempo.

Gli esami di laboratorio non sono molto indicativi in quanto i livelli di calcio, fosfati, fosfatasi alcalina rilevati nel sangue dei pazienti con osteoporosi generalmente sono normali. Per arrivare alla diagnosi di osteoporosi il medico valuta esami strumentali che forniscono informazioni sullo stato della massa ossea.

A tale scopo utilizza tecniche d'indagine che forniscono, oltre a una valutazione quantitativa della massa ossea stessa, anche un accertamento delle eventuali fratture e una previsione del rischio che queste possano verificarsi.

È estremamente importante che tali esami siano in grado di evidenziare anche variazioni modeste della massa ossea, in modo da poter condurre alla diagnosi già nella fase iniziale della malattia e fornire inoltre indicazioni sull'andamento della malattia e sulla risposta alle terapie. La comune radiografia è indispensabile per la diagnosi delle fratture, ma non è in grado di evidenziare perdite di massa ossea inferiori al 30-40 per cento.

Metodi di indagine più adatti per indicare se sussiste il rischio di fratture e per seguire nel tempo la velocità di perdita ossea e l'efficacia della terapia sono la densitometria minerale ossea, la TAC (tomografia assiale computerizzata), la RMN (risonanza magnetica nucleare) quantitativa e l'analisi dell'attivazione neutronica.

Questi esami sono in grado di indicare se sussiste il rischio di fratture e consentono di monitorare nel tempo la velocità di perdita ossea e l'efficacia della terapia. Fra questi metodi, il più utilizzato nella pratica clinica è la densitometria, mentre la TAC e la RMN vengono praticamente utilizzate solo a scopo di ricerca, in quanto sono già costose ed espongono il paziente a una dose maggiore di radiazioni.

La densitometria esamina, singolarmente o insieme, le vertebre lombari, il collo del femore, il polso o tutto lo scheletro; l'esame contemporaneo di più sedi permette una maggiore precisione diagnostica e una migliore previsione delle fratture. Attualmente, tra i vari tipi di densitometria, la più utilizzata in clinica è quella a doppio raggio X.

Osteoporosi: prevenzione

L'obiettivo del trattamento dell'osteoporosi è, in ultima analisi, quello di ridurre l'incidenza delle fratture e lo si persegue cercando di rallentare e dunque ridurre la perdita della massa ossea.

Sebbene attualmente non vi siano cure specifiche per guarire l'osteoporosi, vi sono parecchi farmaci in grado di rallentare, e talora di fermare, la perdita di massa ossea.

Per il trattamento dell'osteoporosi si seguono due indirizzi: quello della prevenzione della perdita di massa ossea e quello della terapia dell'osteoporosi già instauratasi.

La prevenzione è l'approccio più efficace e può essere messo in atto ben prima che inizi la perdita di massa ossea (prevenzione primaria), semplicemente intervenendo sui fattori di rischio modificabili.

Sebbene tuttora non sia stata rilevata una correlazione diretta tra causa ed effetto, si ritiene che rappresentino fattori di rischio predisponenti all'insorgenza dell'osteoporosi, la menopausa, l'insufficiente attività ormonale delle gonadi (ovaie e testicoli), l'età avanzata, l'appartenenza al sesso femminile, la familiarità, la razza bianca, la corporatura minuta (con ossa piccole e scarsa muscolatura), il peso (l'eccessiva magrezza e l'obesità) e anche alcune condizioni come l'immobilità prolungata, la vita sedentaria (ma anche l'esercizio fisico estremo che provoca interruzione dei cicli mestruali).

Inoltre la mancata esposizione al sole, l'abuso di alcol e di fumo, i disordini alimentari con ridotto apporto di calcio (diete sbilanciate), l'assunzione prolungata di alcuni farmaci (quali i cortisonici e gli anticonvulsivanti), il malassorbimento intestinale, alcune malattie croniche (quali l'artrite reumatoide, malattie epatiche e renali), alcuni disordini ormonali (come l'ipertiroidismo e l'iperparatiroidismo, che consistono nell'esagerata secrezione di ormoni prodotti rispettivamente dalla tiroide e dalle ghiandole paratiroidi).

In particolare, le donne che entrano precocemente in menopausa per cause fisiologiche o chirurgiche (quelle a cui sono state asportate le ovaie prima dell'età di 45 anni) e che non hanno ricevuto una terapia ormonale sostitutiva a base di estrogeni sono maggiormente predisposte all'osteoporosi.

In tutte queste situazioni, attraverso meccanismi diversi, si determina un impoverimento di calcio a livello osseo con il conseguente aumento della perdita di massa ossea.

Dunque in primo luogo è necessario eliminare fattori quali fumo e alcol, e valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio connesso all'uso di alcuni farmaci, incoraggiare l'esercizio fisico (un'attività fisica regolare aiuta a conservare la massa ossea). Infine, non va dimenticato che l'osteoporosi può essere prevenuta e combattuta efficacemente anche a tavola con una dieta ricca di calcio.

In ogni caso è importante tenere presente che la massa ossea tende a ridursi progressivamente a cominciare dai 35 anni, quindi molti anni prima della comparsa dei sintomi, della menopausa o della diagnosi clinica di osteoporosi. Se negli anni precedenti la massa ossea si è ben consolidata, i rischi di andare incontro a osteoporosi si riducono.

Pertanto, si comprende l'importanza della prevenzione, perché, quando ormai la demineralizzazione è in atto, non è possibile fare miracoli. Il momento più opportuno per iniziare una terapia farmacologica preventiva, da affiancare alle norme comportamentali riportate sopra, è rappresentato dai primi anni dopo la menopausa, quando la perdita ossea è massima.

Tuttavia, non è mai troppo tardi per iniziarla, anche molti anni dopo la menopausa o quando sia già avvenuta una perdita ossea rilevante.

Osteoporosi: trattamento e riabilitazione

Gli strumenti terapeutici, di cui, a oggi, dispone il medico, agiscono su tre fronti: aumentano la quantità di calcio assorbito dall'organismo, aumentano la mineralizzazione delle ossa, riducono la demineralizzazione, vale a dire la perdita di calcio da parte del tessuto osseo.

Farmaci

Esistono diverse categorie di farmaci, efficaci su diversi fattori della malattia.

Calcio

Se si fissa alle ossa risulta dal bilancio tra quello assunto con la dieta e quello eliminato fisiologicamente o utilizzato in varie reazioni biochimiche. Quando per ridurre la perdita ossea non si possono eliminare alcuni fattori di rischio (quali l'assunzione di alcuni farmaci) bisogna ricorrere all'assunzione supplementare di calcio (purché il paziente non soffra di calcolosi renale o non abbia elevati livelli di calcio nel sangue).

Vitamina D

Stimola l'assorbimento di calcio. La maggior fonte di vitamina D è la luce del sole, ma si trova anche in alcuni alimenti. Viene somministrata di solito in associazione al calcio.

Fluoro

Sotto forma di fluoruro, può aumentare la ritenzione di calcio.

La cosiddetta **terapia ormonale sostitutiva** consiste nella somministrazione di altri farmaci quali quelli elencati di seguito.

Estrogeni

Nelle donne in menopausa, se protratta per anni, la somministrazione di estrogeni riduce la velocità di riassorbimento osseo, facendo recuperare la massa ossea persa e prevenendo le fratture. Inoltre, l'assunzione di estrogeni riduce il rischio di malattie cardiache e di ictus.

Oltre alla classica formulazione in compresse, è possibile somministrare estrogeni anche attraverso l'applicazione di un cerotto; spesso, insieme agli estrogeni, viene somministrato il progesterone, secondo vari schemi, per prevenire l'aumento del rischio di cancro dell'utero e della mammella che può accompagnarsi all'assunzione prolungata di estrogeni.

Androgeni

La terapia con androgeni (testosterone) è ugualmente efficace in uomini con insufficiente attività ormonale dei testicoli e, di conseguenza, bassi livelli di testosterone nel sangue e osteoporosi.

Anabolizzanti

Gli steroidi anabolizzanti, derivati sintetici del testosterone, messi a punto nel tentativo di dissociare gli effetti anabolizzanti del testosterone dai suoi effetti mascolinizzanti, hanno un effetto simile a quello degli estrogeni, ossia una diminuzione del riassorbimento osseo, e sembrano avere anche un effetto di stimolazione dell'ossificazione.

Tuttavia, a causa del loro problematico rapporto rischio/beneficio, dovuto agli effetti collaterali anche importanti che si possono associare al loro uso, queste sostanze sono controindicate per terapie profilattiche a lungo termine ma possono essere utili in donne anziane con fratture da compressione e scarsa massa ossea che non risponde ad altri farmaci.

Altri farmaci

Bifosfonati

Tra i quali l'alendronato, bifosfonato di terza generazione. Aumentano la densità ossea e diminuiscono la perdita di massa ossea e le fratture al pari degli estrogeni, quando vengono assunti quotidianamente per anni.

A differenza degli estrogeni, i bifosfonati non prevenendo le vampate di calore, gli attacchi cardiaci e gli ictus, ma non aumentano il rischio di cancro alla mammella e all'utero. La terapia a base di bifosfonati è però più costosa di quella a base di estrogeni.

Calcitonina

È un ormone che si oppone all'attività dell'ormone paratiroideo; pertanto, inibisce il riassorbimento osseo e può prevenire la perdita di massa ossea o aumentare la massa ossea, quando viene assunta per almeno due anni (ma non sembra essere in grado di prevenire le fratture). Inoltre, la calcitonina riduce il dolore in quanto stimola l'aumento di endorfine, sostanze endogene presenti nel Sistema nervoso centrale dotate di proprietà analgesiche morfino-simili.

Può essere somministrata per via iniettiva (iniezione intramuscolo) o per inalazione nasale (mediante spray intranasale). La terapia a base di calcitonina è, però, più costosa degli altri trattamenti; pertanto, è indicata soprattutto quando non sia attuabile un trattamento con estrogeni o bifosfonati o quando è presente dolore.

Riabilitazione

Oltre alle terapie farmacologiche, fanno parte del trattamento dell'osteoporosi anche terapie integrate.

Terapia fisica

Un programma di esercizi specifici dovrebbe essere insegnato dai fisioterapisti ai pazienti, i quali dovrebbero continuare ad eseguire tali esercizi a casa per un periodo di tempo indefinito.

Riabilitazione

Gli obiettivi della riabilitazione includono, oltre alla cessazione della perdita di massa ossea, anche l'aumento dell'attività fisica (con conseguente ripristino della massa e della forza muscolari), il mantenimento della mobilità delle articolazioni, il ripristino dell'indipendenza, il sollievo dal dolore, l'insegnamento del comportamento per evitare fratture e il miglioramento dell'equilibrio e della postura.

Inoltre, in caso di osteoporosi a carico della colonna vertebrale, potrebbe essere utile anche l'uso di un **busto ortopedico**, che però dovrebbe essere utilizzato come apparecchio temporaneo che può essere abbandonato quando si segue un programma di fisioterapia.

La sua utilità principale consiste nel fornire sostegno durante la fase acuta della frattura per permettere la deambulazione. Gli scopi del busto ortopedico sono la diminuzione del dolore, la protezione contro ulteriori danni e la prevenzione o l'aiuto a correggere le deformazioni che seguono alle fratture vertebrali.

I busti ortopedici assolvono a questi compiti fornendo supporto al tronco, limitando il movimento e tentando di riallineare le vertebre, ma la loro efficacia è, di solito, limitata.

Il dolore può essere per lo più alleviato mediante la somministrazione di analgesici associati alla terapia fisica. Anche i massaggi possono essere utili per ridurre le contratture muscolari. Tutti i trattamenti sopra citati sono utili nella prevenzione di ulteriori perdite di massa ossea in quanto riducono principalmente il riassorbimento osseo.

Vi è però la speranza realistica che in futuro nuove terapie in grado di aumentare considerevolmente la massa ossea, come per esempio la terapia di associazione o la terapia sequenziale, attualmente ancora sperimentali, possano dimostrarsi efficaci e quindi diventare disponibili per un utilizzo più diffuso.

Terapia di associazione

Consiste nella somministrazione concomitante di più di un farmaco: si aumenta la sintesi di osso e se ne diminuisce il rimodellamento mediante l'utilizzo simultaneo di attivatori (che stimolano il rimodellamento, come il fluoruro, i fosfati, l'ormone della crescita e l'ormone paratiroideo) e

inibitori (che riducono il rimodellamento, come il calcio, gli estrogeni, il progesterone, il testosterone, i bifosfonati, gli steroidi anabolizzanti).

Terapia sequenziale

Consiste nella somministrazione di attivatori prima e di inibitori dopo, seguita da un periodo senza alcun trattamento farmacologico e quindi dalla ripetizione della sequenza.

Bibliografia

1. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:646-50.
2. Consensus Development Statement. Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Osteop Int* 1997; 7:1-6.
3. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement Online 2000 March 27-29; 17(1): 1-36.
4. Matkovic V, Fontana D, Tominac C et Al. Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:878-84.
5. Heaney RP. Bone mass, nutrition and other life style factors. *Am J Med* 1993; 95(5A):29S.
6. Carriè Fassler AL, Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. *Pediatric Clin North America* 1995; 42(4):811-24
7. Mascarenhas MM, Tershakovec AM, Stettler N. Nutrition intervention in childhood for the prevention of chronic diseases in adulthood. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11:598-604.
8. Cumming SR, Nevitt MC. A hypothesis: the cause of hip fractures. *J Gerontol* 1989; 44:M107-11.
9. Linee guida diagnostiche e terapeutiche dell'osteoporosi postmenopausale e senile. *Bollettino SIOP. Supplemento* 1999.
10. Hawker GA. The epidemiology of osteoporosis. *J Rheumatol* 1996; 23 (suppl. 45):2-5.
11. Riggs BL, Melton. Clinical heterogeneity of involutional osteoporosis: implications for preventive therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1220-33.
12. Black Sandler R, Slemenda CW, LaPorte RE, Cauley JA, Schramm MM, Barresi ML, Kriska AM. Postmenopausal bone density and milk consumption in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 1985; 42:270-4
13. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW et al. Calcium supplementation and increase in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327:82-5.
14. Weaver CM. Calcium requirements of physically active people. *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (suppl):579S-84S.
15. Dawson-Hughes B, Dalal GE, Krall EA et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990; 323:878-81.
16. Reid IR, Ames RW, Evans MC et al. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl Med* 1993; 328:460-4.
17. . Heaney RP. Thinking straight about calcium. *N Engl J Med* 1993; 328:503-4.
18. Celotti F., Bignamini A.: Dietary calcium and mineral/vitamin supplementation: a controversial problem. *J. Int. Med. Res.* 27:1-14,1999.
19. Matkovic V, Kostial K, Simonovic I et al. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:340-51.
20. Riggs BL, Wahner HW, Melton I 111 et al. Dietary calcium intake and rates of bone loss in women. *J Clin Invest* 1987; 80:979-85.

21. . Chan GM, Hoffman K, McMurry M. Effects of dairy products on bone and body composition in pubertal girls. *J Pediatr* 1995; 126:551-6
22. Heaney RP, Recker RR, Weaver CM: Absorbability of calcium sources: the limited role of solubility. *Calcif Tissue Int* 1990; 46:303-4.
23. Harvey JA, Zobitz MM, Pack CYC. Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J. Bone Miner Res* 1988, 3:253-9.
24. Olson RE. Osteoporosis and vitamin K intake. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1031-1032.
25. Ebeling PR, Sandgren ME, DiMaggio EP et Al. Evidence of an age-dependent decrease in intestinal responsiveness to vitamin D: relationship between serum 1,25 (OH)₂D and intestinal vitamin D receptor concentrations in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:176-83.
26. Breslau NA. Calcium, estrogen, and progestin in the treatment of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20:691 -715.
27. Tsai KS, Heath H 111, Kumar R et Al. Impaired vita min D metabolism with aging in women. Possible role in pathogenesis of senile osteoporosis. *J Clin Invest* 1984; 73: 1668-74.
28. Reid IR. Correction-Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 329:1281.
29. Harvey JA, Zobitz MM, Pack CYC. Calcium citrate: reduced propensity for the crystallization of calcium oxalate in urine resulting from induced hypercalciuria of calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:1223-6.
30. Guillemant J, Le HT, Accarie C, du Montcel ST, Delabroise AM, Arnaud MJ, Guillemant S. Mineral water as a source of dietary calcium: acute effects on parathyroid function and bone resorption in young men. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:999-1002.
31. Osteoporosis: nutritional aspects. Eds AP Sinopoulos e C Galli. Karger 1993.
32. Sellmeyer DE, Stone KL, Sebastian A, Cummings SR. A high ratio of dietary animal to vegetable protein increases the rate of bone loss and the risk of fracture in postmenopausal women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:118-122.