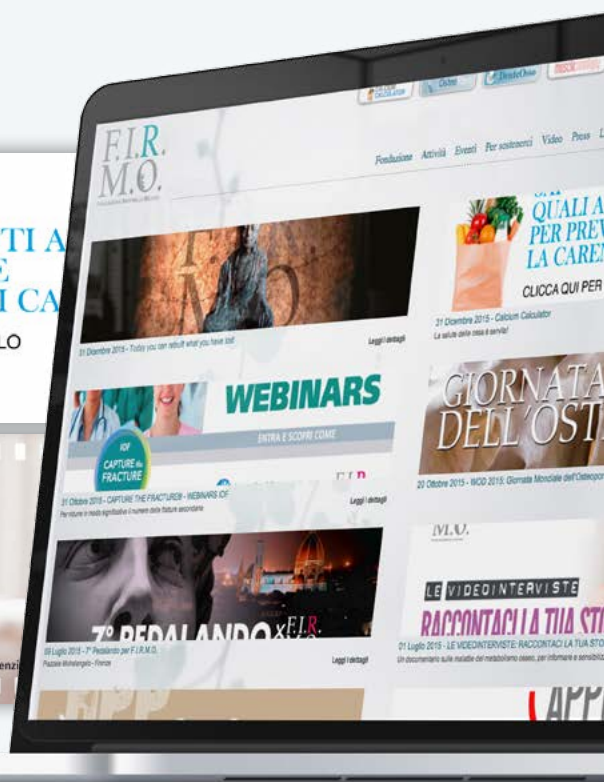


ALIMENTAZIONE SANA, OSSA SANE

COME I FATTORI NUTRIZIONALI INFLUISCONO SULLA SALUTE
DEL SISTEMA MUSCOLO-SCHELETRICO NEL CORSO DELLA VITA



F.I.R.M.O. online



Costantemente **aggiornato** e **rinnovato** ogni anno, il sito Internet della Fondazione ha visto crescere regolarmente negli anni il numero degli accessi.

Il sito si è rivelato uno strumento formidabile di informazione e formazione, un mezzo che permette il collegamento diretto tra i pazienti e il mondo della

scienza, la voce che informa sulle iniziative della Fondazione e non solo.

Di semplice consultazione e chiara articolazione, strutturato in più sezioni e ricco di link che reindirizzano verso argomenti di interesse, il sito è diventato sempre più un punto di riferimento per tutti, ma soprattutto per i malati.

F.I.R.
M.O.
FONDAZIONE RAFFAELLA BECAGLI

www.fondazionefirmo.com

La Giornata Mondiale dell'Osteoporosi (World Osteoporosis Day: WOD) celebrata annualmente il 20 Ottobre dalla International Osteoporosis Foundation (IOF) è un evento di straordinaria popolarità con una partecipazione globale ricca di innumerevoli appuntamenti.

Per l'Italia è la Fondazione F.I.R.M.O. a comunicare il tema dell'anno attraverso una serie di eventi e con la distribuzione di materiale informativo alla popolazione. E questo ci rende estremamente orgogliosi.

*Il tema per il 2015 è l'importanza della nutrizione per la salute dello scheletro, con una parola d'ordine: **"A tavola la salute delle ossa per tutta la vita!"**. Con questo formidabile slogan si vuole sottolineare la responsabilità che ogni persona ha nel prevenire la perdita di massa ossea attraverso una alimentazione che apporti giornalmente la giusta quantità di calcio.*

L'osteoporosi, con le fratture da fragilità che ne conseguono, è un fenomeno globale, che si sviluppa in modo silenzioso, perché il nostro scheletro è paludato e i segni e sintomi di malattia sono per lungo tempo intangibili. I costi delle fratture da fragilità sono immensi e per il nostro Paese quantificati per le sole spese ospedaliere in 1,5 miliardi di Euro ogni anno. Ma i costi indiretti sono ben superiori a queste cifre, con spese che si decuplicano. Non correre ai ripari oggi con giuste indicazioni sulle regole per prevenire le fratture, ci costringerà a lasciare alle future generazioni un compito troppo difficile, quello di dover pagare le fratture di un mondo che invecchia!

È comune convincimento che programmi educazionali e una corretta informazione permetteranno di conoscere, e di conseguenza di prevenire, una malattia ancora negletta nei programmi di salute pubblica. Le industrie farmaceutiche producono farmaci innovativi per fronteggiare il problema del paziente fratturato, ma cosa stiamo facendo concretamente per prevenire la fragilità ossea attraverso un appropriato stile di vita? Ancora troppo poco. Eppure che l'alimentazione rappresenti la base della prevenzione di tutte le malattie croniche è chiaro a tutti, e l'osteoporosi non fa eccezione.

*Con questo messaggio ben chiaro in mente la Fondazione F.I.R.M.O. presenta oggi la brochure **"A tavola la salute delle ossa per tutta la vita!"**, predisposta da IOF sull'argomento. Come tutte le nostre brochure, facilmente scaricabili dal sito, anche questa aiuterà il lettore a capire meglio i segreti di una alimentazione appropriata per l'osso.*

La Campagna WOD 2015 vedrà tutti, operatori sanitari, nutrizionisti, insegnanti e soprattutto la gente, coinvolti in una nuova consapevolezza che permetta una corretta autogestione dello stile di vita per la prevenzione della fragilità ossea. Siamo certi che questo testo sarà di grande aiuto e confidiamo che EXPO, che celebra l'alimentazione come momento unificante di visione del futuro del nostro pianeta, possa aiutarci a trasmettere un messaggio che riteniamo di formidabile importanza.

Insieme a tavola potremo sconfiggere le fratture, l'ambiziosa missione della Fondazione F.I.R.M.O.. Non è mai troppo tardi per iniziare!

Maria Luisa Brandi

Presidente

F.I.R.M.O. Fondazione Raffaella Becagli

Membro del Comitato Scientifico di IOF



CHE COS'È L'OSTEOPOROSI?

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata da una bassa massa ossea e dal deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, con conseguente aumento del rischio di frattura. L'osteoporosi si verifica quando la massa ossea diminuisce più rapidamente di quanto il corpo sia in grado di sostituirla, portando a una perdita netta di resistenza dell'osso. Come risultato lo scheletro diventa fragile, tanto che anche un lieve urto o una caduta minore possono provocare una frattura, (detta frattura da fragilità). L'osteoporosi non dà segni o sintomi fino a quando non si verifica una frattura, questo è il motivo per cui è spesso detta una 'malattia silenziosa'.

L'osteoporosi colpisce tutte le ossa del corpo; tuttavia le fratture si verificano più frequentemente a livello delle vertebre (colonna vertebrale), al polso e all'anca. Sono comuni anche le fratture da osteoporosi del bacino, del braccio e della gamba. L'osteoporosi in sé non è dolorosa, ma le fratture possono causare dolore, disabilità significativa e anche mortalità. Sia la frattura dell'anca che quella della colonna vertebrale sono associate a un rischio più elevato di morte: il 20% di coloro che subiscono una frattura dell'anca muore entro 6 mesi dopo la frattura.

OSSO NORMALE



UNA MALATTIA COMUNE

Si stima che in tutto il mondo si verifichi una frattura da osteoporosi ogni tre secondi. A 50 anni di età, una donna su tre e un uomo su cinque sono destinati a subire una frattura nella loro vita residua. Per le donne, il rischio di subire una frattura dell'anca è superiore al rischio combinato di sviluppare il cancro mammario, ovarico e uterino. Per gli uomini, il rischio è più alto di quello di sviluppare il cancro alla prostata. Circa il 50% delle persone che subiscono una frattura da osteoporosi ne subiranno un'altra, con un rischio in crescita esponenziale a ogni nuova frattura.

UN CRESCENTE PROBLEMA DI SALUTE PUBBLICA

Il rischio di subire una frattura aumenta esponenzialmente con l'età, non solo per la diminuzione della densità minerale ossea, ma anche a causa della maggiore frequenza di cadute tra gli anziani. Gli anziani rappresentano il segmento in più rapida crescita della popolazione. Pertanto, con l'aumento dell'aspettativa di vita per la maggior parte della popolazione del mondo, i costi finanziari ed umani associati a fratture osteoporotiche aumenteranno drammaticamente se non si interviene con la prevenzione.



OSSO OSTEOPOROTICO

SOMMARIO

▪ Prefazione	5
▪ Come si modificano le necessità nutrizionali nel corso della vita	6
▪ Nutrizione materna: partire in vantaggio nella vita	8
▪ La costruzione dell'osso nell'infanzia e nell'adolescenza: accumulare per il futuro	11
▪ Mantenere la massa ossea in età adulta: arginare la perdita ossea	17
▪ Gli speciali bisogni nutrizionali degli anziani: lotta contro la fragilità e riduzione delle cadute e delle fratture	23
▪ Malattie e disturbi che alterano lo stato nutrizionale	28
▪ Bibliografia	31

PREFAZIONE

Il nostro scheletro si forma prima della nascita, ci sostiene nella vita, e può resistere a lungo dopo la morte. Indipendentemente da età, sesso, razza o nazionalità, tutti abbiamo uno scheletro. Eppure questo organo essenziale è spesso dato per scontato. La presente relazione della Giornata Mondiale dell'Osteoporosi 2015 si concentra sulle esigenze nutrizionali del nostro scheletro durante il corso della vita, da prima della nascita fino alla morte.

Per cominciare dall'inizio, dobbiamo fare in modo che le donne in gravidanza siano nutrite correttamente per sostenere lo sviluppo del bambino nell'utero. A questo proposito, rappresentano un motivo di preoccupazione le indagini eseguite in tutto il mondo, che hanno evidenziato come in gravidanza siano molto comuni bassi livelli di assunzione di calcio e vitamina D.

L'osteoporosi è stata definita una malattia pediatrica con conseguenze geriatriche. Per lo sviluppo scheletrico, l'infanzia e l'adolescenza sono periodi critici, che determineranno il picco di massa ossea di un individuo. Questo è il momento per massimizzare l'accumulo nella 'banca dell'osso', perché durante il resto della vita si dovranno fare 'prelievi' a scapito di tale picco. Anche se la genetica gioca un ruolo significativo nel determinare la crescita scheletrica, le decisioni prese da genitori e figli per quanto riguarda l'alimentazione e l'esercizio fisico possono avere un profondo effetto sul rischio di fratture che potranno avvenire più avanti nella vita. È nostro dovere garantire ai nostri figli una dieta equilibrata, ricca di calcio, vitamina D e proteine, e assicurarsi che facciano un adeguato esercizio fisico per avviarli a una vita lunga, sana e attiva.

Per gli adulti dai venti ai sessant'anni, l'obiettivo deve essere quello di evitare la perdita prematura di osso e quello di mantenere uno scheletro sano. C'è pieno accordo tra le organizzazioni leader in tutto il mondo sulla quantità di calcio da assumere nella dieta. Tuttavia, per quanto riguarda le donne in gravidanza e gli adolescenti in generale – in particolare per le ragazze adolescenti di alcuni paesi – numerose segnalazioni provenienti da tutte le regioni del mondo indicano che l'assunzione di calcio è spesso molto al di sotto delle raccomandazioni delle linee guida nazionali. Per quanto riguarda la vitamina D, gli sforzi della IOF per mapparne la carenza, dipingono un quadro davvero allarmante in tutte le età e in tutte le regioni. Altri fattori dietetici che possono incidere negativamente sulla salute delle ossa includono il consumo eccessivo di alcol e di bevande contenenti



Cyrus Cooper

NIHR Musculoskeletal Biomedical Research Unit, Nuffield, Department of Orthopaedics, University of Oxford, Oxford, UK

MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton General Hospital, Southampton, UK

Bess Dawson-Hughes

Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University, Boston, MA, USA

Catherine M. Gordon

Divisions of Adolescent Medicine and Endocrinology, Hasbro Children's Hospital, Alpert Medical School of Brown University, Providence, RI, USA

René Rizzoli

Division of Bone Diseases, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

caffè. Inoltre, come in tutte le cose, trovarsi agli estremi della distribuzione di massa corporea – cioè essere sottopeso o in sovrappeso – è negativo per le ossa.

L'osteoporosi, e le fratture da fragilità da essa provocata, sono più comuni tra gli anziani nella nostra società. Mentre l'incidenza delle fratture causate da fragilità ossea è in rapido aumento in tutto il mondo, a causa dell'invecchiamento della generazione del baby boom, anche un recente studio sull'incidenza attuale e futura delle fratture in Cina mette in evidenza la minaccia rappresentata dall'osteoporosi. Nel 2010 nella popolazione cinese con più di 50 anni si sono verificati circa 2,3 milioni di fratture, una cifra che è destinata a salire a quasi 6 milioni entro il 2050. La nutrizione gioca un ruolo importante per i nostri anziani, come componente di un più largo sforzo teso a garantire che individui ad alto rischio di fratture, in particolare quelli che hanno subito fratture da fragilità in passato, ricevano un trattamento ottimale per prevenire future fratture.

Sebbene l'osteoporosi colpisca soprattutto gli anziani, i comportamenti e le decisioni prese nel corso della vita, nel bene e nel male, possono contribuire notevolmente al rischio di un individuo di subire una frattura da fragilità. Questo rapporto fornisce indicazioni chiare su come la nutrizione sia in grado di supportare la salute delle ossa e dei muscoli in ogni fase della vita.

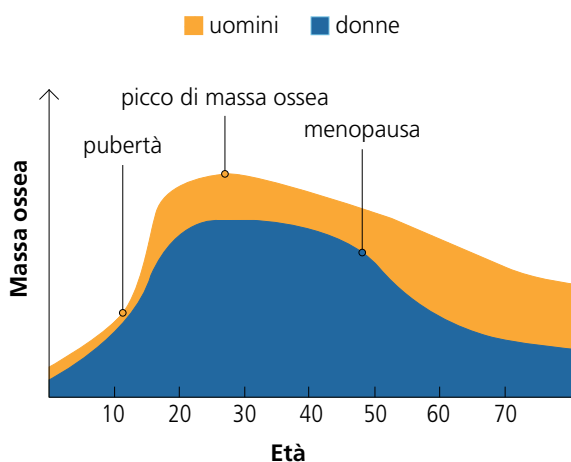


Come si modificano le necessità nutrizionali nel corso della vita

UNA NUTRIZIONE CORRETTA, CHE INCLUDA CALCIO,
PROTEINE E VITAMINE SUFFICIENTI, È ESSENZIALE PER
COSTRUIRE E MANTENERE UNO SCHELETRO IN SALUTE
A OGNI ETÀ

Nel corso della vita la dimensione del nostro scheletro e la quantità di osso in essa contenuto cambiano in modo significativo. Come illustrato nella *Figura 1*, durante i primi 10-12 anni di vita, la massa ossea aumenta in modo costante, sia nei ragazzi sia nelle ragazze. Durante la pubertà, il tasso di accumulo di massa ossea accelera, con un aumento più rapido nei maschi¹, con conseguente raggiungimento del picco di massa ossea (PBM) verso la metà dei vent'anni. Successivamente, negli uomini si verifica in età avanzata un declino graduale, mentre nelle donne si ha un periodo di perdita ossea accelerata per alcuni anni dopo la menopausa.

FIGURA 1 Massa ossea nel corso della vita²



Gli obiettivi principali per una buona salute ossea nelle varie fasi della vita sono i seguenti:

- **Bambini e adolescenti:** raggiungere il potenziale genetico di picco di massa ossea
- **Adulti:** evitare la perdita prematura di osso e mantenere uno scheletro sano
- **Anziani:** prevenzione e trattamento dell'osteoporosi

Una nutrizione adeguata per la costruzione e il mantenimento dello scheletro è essenziale per il raggiungimento di questi obiettivi. I nutrienti più importanti sono il calcio, la vitamina D e le proteine. Questa relazione presenta anche il ruolo di altri micronutrienti, tra cui la vitamina A, le vitamine del gruppo B, la vitamina K, il magnesio e lo zinco.

Calcio

Il calcio è un importante elemento costitutivo del nostro scheletro: per 1 kg di calcio presente nel corpo di un adulto medio, il 99% risiede nelle ossa. Il calcio è presente nell'osso sotto forma di un complesso minerale chiamato idrossiapatite che conferisce resistenza allo scheletro. Gioca anche un ruolo importante nella funzionalità del sistema nervoso e muscolare, i quali richiedono che i livelli di

calcio sierico nel sangue siano strettamente controllati. Come risultato, lo scheletro funge da 'riserva' di calcio. Qualora i livelli ematici dovessero diminuire, l'ormone paratiroideo (PTH), secreto dalle ghiandole paratiroidee del collo, fa rilasciare calcio nel sangue dallo scheletro, per compensare la riduzione della concentrazione di calcio in circolazione. Il calcio è importante per la salute delle ossa durante tutto il corso della vita, in particolare durante l'adolescenza, quando viene accumulata circa la metà della nostra massa ossea³.

La vitamina D

La vitamina D svolge due ruoli chiave nello sviluppo e nel mantenimento della salute delle ossa⁴:

- Aiuta l'assorbimento del calcio dal cibo nell'intestino
- Garantisce il corretto rinnovamento e la mineralizzazione delle ossa

In particolare, la vitamina D, quando è stata scoperta nel 1922, è stata chiamata così per errore. Infatti non si tratta di una vera vitamina, perché non è necessaria una fonte nutritiva per sostenerne i livelli normali nel corpo. La vitamina D dovrebbe essere più correttamente definita come precursore dell'ormone. Un ormone è una sostanza chimica prodotta da un organo e trasportata dal flusso sanguigno ad un organo bersaglio, dove causa una specifica azione biologica. La vitamina D è prodotta a livello della pelle quando questa è esposta ai raggi UV-B della luce solare, ma può anche essere ottenuta da alimenti come il pesce azzurro. La carenza di vitamina D nei bambini può portare a ritardo di crescita e deformità delle ossa, noti come rachitismo. Gli stessi processi negli adulti portano a osteomalacia, che è un 'ammorbimento' delle ossa dovuto alla scarsa mineralizzazione. Gradi più lievi di insufficienza di vitamina D sono comuni, e possono predisporre all'osteoporosi^{5,6}.

Proteine

Le proteine alimentari forniscono al corpo una fonte di aminoacidi importante per sostenere la costruzione della matrice ossea. Esse hanno anche un effetto favorevole sull'osso, aumentando i livelli ematici del fattore di crescita insulino-simile tipo I (IGF-I), che svolge un ruolo rilevante nella formazione dell'osso⁷. Variazioni nell'assunzione di proteine durante l'infanzia e l'adolescenza possono avere effetto sulla crescita scheletrica e influire sul potenziale genetico di raggiungimento del PBM⁸. Nei più anziani, il basso apporto di proteine è associato a perdita di densità minerale ossea (BMD, dall'inglese Bone Mass Density) a livello dell'anca e della colonna vertebrale⁹. La supplementazione di proteine in pazienti che hanno subito una frattura dell'anca ha dimostrato di ridurre la perdita ossea post-frattura, le complicanze mediche e la tempistica della degenza ospedaliera di riabilitazione¹⁰.



Nutrizione materna: partire in vantaggio nella vita

UNA CRESCITA RIDOTTA DOVUTA A UNA NUTRIZIONE MATERNA INADEGUATA È ASSOCIATA CON UNO SCARSO CONTENUTO DI MINERALE NELL'OSSO NEL MOMENTO DI COSTITUZIONE DEL PICCO DI MASSA OSSEA E NELLA VITA SUCCESSIVA, OLTRE CHE AD UN AUMENTATO RISCHIO DI FRATTURE

Negli ultimi due decenni, si è affermata l'idea che le influenze ambientali della vita intrauterina e l'inizio di vita postnatale possano avere implicazioni sulla salute in età adulta. Sono state dimostrate correlazioni tra aree con alti tassi di malattie cardiovascolari e aree che presentavano alti tassi di mortalità infantile nei 50 anni precedenti^{11, 12}. Questo rafforza l'ipotesi che le malattie croniche non trasmissibili della vita adulta possano derivare da un'alterazione tra l'ambiente vissuto in utero e quello sperimentato nei primi mesi di vita. Sta diventando sempre più chiaro che l'ambiente dei primi anni di vita ha conseguenze a lungo termine nello sviluppo muscolo-scheletrico^{13, 14}, infatti una scarsa crescita durante l'infanzia è associata a un ridotto contenuto minerale osseo nel picco di massa ossea e nella vita adulta¹⁵, oltre che a un aumento del rischio di frattura^{16, 17}. Studi di coorti madre-figlio hanno rivelato particolari fattori che possono intervenire in queste associazioni durante la gravidanza, quali la costituzione corporea materna, gli stili di vita, l'attività fisica, la dieta e i livelli di vitamina D¹⁸⁻²¹.

Il ruolo della dieta della madre durante la gravidanza

Durante il terzo trimestre avviene gran parte dello sviluppo osseo nel feto, processo che richiede un totale di 30 g di calcio²². Durante la gravidanza l'assorbimento intestinale di calcio della madre aumenta e un introito troppo basso può essere un fattore di rischio per una bassa massa ossea nei neonati, in particolare nelle aree dove il contenuto di calcio nella dieta è cronicamente basso²³. Durante la gestazione lo sviluppo osseo della prole appare legato alla dieta materna: le diete più salutari sono associate ad una maggiore massa ossea della prole²⁴, e il micronutriente più strettamente associato allo sviluppo osseo della prole nel periodo gestazionale è la vitamina D.

Il ruolo della vitamina d materna

Il deficit di vitamina D è comune durante la gravidanza. Uno studio di coorti madri-figli condotto a Southampton (Regno Unito) ha mostrato che nell'ultima fase della gravidanza molte madri presentavano concentrazioni circolanti non sufficienti di 25-idrossivitamina D_{25(OH)D}: 11-20 ng/mL per il 31% e <11 ng/mL per il 18%²⁰. Le concentrazioni inferiori di 25(OH)D erano associate a una riduzione del BMC e della BMD dell'intero corpo e della colonna lombare nei figli a 9 anni di età. Un altro studio degli stessi ricercatori ha evidenziato una correlazione tra le concentrazioni materne di vitamina D in gravidanza e la massa ossea neonatale²⁵. Ad oggi, solo uno studio su un piccolo campione ha preso in esame l'impatto della supplementazione di vitamina D in gravidanza, compresa una valutazione della mineralizzazione ossea nella prole²⁶. Per far fronte a questa lacuna, uno studio randomizzato controllato su larga scala, "UK Maternal Vitamin D Osteoporosis Study (MAVIDOS)", sta testando se la prole di madri che

hanno assunto un'integrazione di vitamina D in gravidanza abbia una maggiore massa ossea al momento della nascita rispetto alla prole di madri che non l'hanno assunta²⁷.

La vitamina D è il micronutriente gestazionale che è stato associato più strettamente con lo sviluppo osseo della prole

Linee guida dietetiche ed esigenze delle future mamme

Stati Uniti d'America

Nel febbraio 2015, un rapporto per il Segretario della sanità e dei servizi umani e il Ministro dell'agricoltura³¹ del Dietary Guidelines Advisory Committee (Comitato Consultivo per le Linee Guida Dietetiche, DGAC) ha scoperto che vari nutrienti sono insufficientemente consumati rispetto al fabbisogno medio stimato (EAR) o ai livelli di un adeguato apporto (AI) stabiliti dall'Istituto di Medicina (IOM)³². Sono le vitamine A, D, E, C, l'acido folico, il calcio, il magnesio, le fibre e il potassio. Tra questi, il calcio, la vitamina D, le fibre e il potassio sono stati definiti "sostanze nutritive di elevata importanza per la salute pubblica", per i documentati collegamenti con esiti negativi per la salute. Per quanto riguarda il calcio e la vitamina D, i risultati del DGAC fanno eco a quelli della Food and Drug Administration (FDA) che, in previsione di una proposta di legge sulle etichette nutrizionali, ha definito il calcio e la vitamina D nutrienti "importanti per la sanità pubblica"³³. In particolare, il 90% delle donne in gravidanza ha rivelato un introito di vitamina D sotto l'EAR, mentre il 24% ha rivelato un introito di calcio sotto l'EAR. Ciò ha portato la DGAC a sottolineare che il calcio è un nutriente insufficientemente consumato tra le donne in gravidanza, e che ciò preoccupa la sanità pubblica. La American Academy of Pediatrics (AAP)³⁴, la Endocrine Society³⁵ e la National Osteoporosis Foundation³⁶, hanno proposto alcune strategie per raggiungere la dose giornaliera raccomandata (RDA – Recommended Dietary Allowance) di vitamina D, tra le quali:

- Il consumo di alimenti fortificati
- L'ampliamento della gamma di prodotti lattiero-caseari fortificati
- In certi casi, l'uso di un supplemento di vitamina D o un multivitaminico che la comprenda

Le strategie per migliorare l'assunzione di calcio comprendono un aumento del consumo di latticini o prodotti fortificati.

Regno Unito

Il Servizio Sanitario Nazionale (NHS) nel Regno Unito raccomanda che le future mamme assumano un supplemento di 10 mcg (400 UI) di vitamina D al giorno in gravidanza e allattamento³⁷. Inoltre le

donne che assumono la vitamina D attraverso un integratore multivitaminico non dovrebbero usare integratori con vitamina A (troppo retinolo potrebbe essere dannoso per il feto).

Nel 2014, l'Istituto Nazionale per la Salute ed Eccellenza Clinica (NICE) ha pubblicato la "Guida per la sanità pubblica n.56", sull'incremento dell'uso di integratori di vitamina D tra le categorie a rischio, comprese le donne in gravidanza³⁸. La guida evidenzia che la principale fonte naturale è costituita dalla luce solare. Tuttavia, da metà ottobre a inizio aprile in Gran Bretagna non c'è luce solare ultravioletta di lunghezza d'onda tale da permetterne la sintesi cutanea, di conseguenza un significativo gruppo di adulti e bambini presentano bassi livelli di vitamina D³⁹.

Interazione tra geni e ambiente in utero

Il meccanismo biologico per cui le influenze durante la vita intrauterina hanno un ruolo sull'insorgenza di malattie nell'adulto è detto 'plasticità dello sviluppo'¹³. Molto diffuso nel mondo naturale, questo fenomeno è causato dalla determinazione ambientale di un fenotipo attraverso l'espressione del gene alterato. Così, un singolo genotipo può generare più fenotipi, a seconda delle esposizioni ambientali in periodi critici dello sviluppo. Nei mammiferi, la plasticità dello sviluppo fornisce un processo per apportare cambiamenti prima della nascita, per consentire alla generazione successiva di plasmare il proprio fenotipo, adattandosi meglio all'ambiente¹⁴. La *Figura 2* illustra come la modulazione precoce dei fattori ambientali possa influire sulla progressione di una malattia nel corso della vita.

La scienza dell'epigenetica – alla lettera 'al di fuori della genetica convenzionale' – si riferisce a informazioni che possono passare alla generazione

FIGURA 2 Alterazione del fenotipo nel corso della vita e potenziale modulazione dei fattori ambientali in epoca precoce¹⁴.



Adattamento da *J Bone Miner Res* 2014; 29:1917-1925 con il permesso di John Wiley and Sons.

successiva, ma che non sono contenute nel codice del DNA. I meccanismi epigenetici sono fondamentali per regolare l'espressione genica durante lo sviluppo²⁸: un organismo ha la capacità di ottimizzare l'espressione genica nella prole, cosicché questa possa nascere meglio adattata all'ambiente prevalente. I processi molecolari primari che consentono che l'espressione genica sia accesa o spenta sono metilazione del DNA, modificazione degli istoni cromatina e RNA non codificanti.

Due studi hanno fornito evidenze delle influenze epigenetiche sullo sviluppo dell'osteoporosi:

- **l'ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS)** è importante nel metabolismo osseo, poiché gioca un ruolo nella funzione degli osteociti, osteoblasti e osteoclasti²⁹. I ricercatori hanno cercato di mettere in relazione lo stato di metilazione del promotore del gene eNOS a livello del cordone ombelicale con le dimensioni del tessuto osseo e densità minerale ossea in bambini di 9 anni. È risultata evidente l'associazione tra lo stato di metilazione alla nascita e dimensioni e densità minerale delle ossa.
- **il recettore-alfa retinoidi X (RXRA)** è un cofattore essenziale per l'azione dell'1,25-diidrossivitamina D³⁰. La metilazione del promotore del gene RXRA nel cordone ombelicale è stata inversamente associata alla percentuale del contenuto minerale osseo (% BMC) e BMC corretta per le dimensioni del corpo a 4 anni. Gli studi epigenetici potranno fornire una base per sviluppare nuovi biomarcatori, utili a identificare i bambini a rischio di malattie ossee in età avanzata.

Con il tempo gli studi epigenetici potranno fornire una base per lo sviluppo di nuovi biomarcatori utili a identificare i bambini a maggior rischio di problemi di salute delle ossa in età avanzata.



La costruzione dell'osso nell'infanzia e nell'adolescenza: accumulare per il futuro

L'OBIETTIVO PRIMARIO PER I BAMBINI E GLI ADOLESCENTI
È QUELLO DI RAGGIUNGERE IL LORO POTENZIALE GENETICO
DI PICCO DI MASSA OSSEA

In larga misura, il corso della salute delle ossa durante tutta la vita è impostato nei nostri primi due decenni. Le azioni intraprese o meno durante l'infanzia e l'adolescenza determinano se una persona raggiungerà il proprio potenziale genetico di picco di massa ossea (PBM). L'analisi delle relative influenze del picco BMD, della perdita ossea legata all'età e della menopausa sullo sviluppo dell'osteoporosi hanno mostrato che un aumento del 10% del picco BMD ritarderebbe lo sviluppo dell'osteoporosi di 13 anni⁴⁰. Mentre la genetica contribuisce fino all'80% sulla varianza della BMD osservata nella popolazione, alcuni fattori modificabili hanno un impatto sul processo di crescita scheletrica di ciascun bambino.

Dalla nascita fino all'età adulta, il BMC aumenta di 50 volte⁴¹. Circa la metà della nostra massa ossea è accumulata nell'adolescenza⁴¹, un quarto è acquisita nei due anni in cui si raggiunge il picco di velocità di crescita⁴². L'età del picco di accumulo del calcio è stata individuata in 14 anni per i ragazzi e 12,5 anni per le ragazze⁴². Fino ai 10-12 anni non ci sono differenze significative nella massa ossea tra ragazzi e ragazze, ma durante la pubertà la durata di accumulo di massa ossea è più lunga nei ragazzi, che quindi avranno ossa più grandi¹. Steroidi sessuali e ormone della crescita, o fattore di crescita insulino-simili (IGF-I) fanno parte degli assi del sistema endocrino di controllo dell'aumento di massa ossea durante l'infanzia e l'adolescenza⁴³. Ricercatori svedesi hanno studiato il rapporto tra il testosterone libero, l'estradiolo e la dimensione dell'osso corticale – il forte 'involucro esterno' delle ossa – in giovani uomini⁴⁴, scoprendo che gli androgeni aumentano, mentre gli estrogeni riducono, le dimensioni osso-corticali. Perciò, durante la pubertà, i ragazzi sviluppano ossa più grandi delle ragazze, accumulando maggiore massa ossea.

Latte e latticini forniscono fino all'80% della dose giornaliera di calcio per i bambini a partire dal secondo anno di vita in poi

Oltre alla genetica e al sesso, l'etnia e la razza sono fattori non modificabili che influenzano l'accumulo di massa ossea^{45,46}.

L'impatto di fattori modificabili sullo sviluppo scheletrico

Un rapporto clinico pubblicato nel 2014 dalla American Academy of Pediatrics ha evidenziato alcuni fattori modificabili che influenzano l'accumulo di massa ossea in bambini e adolescenti³⁴:

- Nutrizione
- Esercizio e stile di vita
- Peso corporeo e sua composizione
- Stato ormonale

'I fattori ambientali, in particolare la dieta e l'attività fisica sono in grado di modulare la massa ossea⁴⁷⁻⁴⁹. Gli effetti favorevoli di una dieta bilanciata potrebbero quindi essere considerati come una misura di prevenzione primaria per l'osteoporosi in età adulta'.

Professor René Rizzoli⁵⁰

NUTRIZIONE

I nutrienti più importanti per ottimizzare la salute delle ossa in bambini e adolescenti sono calcio, vitamina D e proteine. Tra le scelte alimentari che possono incidere negativamente sulla salute delle ossa c'è il cosiddetto 'dislocamento del latte' – per cui le bevande gassate sono consumate al posto del latte – e diete ad alto contenuto di sodio. Il consumo di bevande gassate è in aumento in tutto il mondo ed una meta-analisi ha mostrato che ciò va associato a un minor apporto di latte, calcio e altri nutrienti⁵¹.

Calcio

La principale fonte di nutrimento per i bambini nel primo anno di vita è il latte materno o in formula. L'insufficiente assunzione di calcio è un problema diffuso in tutto il mondo⁵², riscontrato in particolare tra le donne in età fertile⁵³ e in gravidanza³¹. Gli studi che hanno esaminato l'impatto dell'assunzione materna di calcio durante la fase avanzata della gravidanza e durante l'allattamento sul contenuto di calcio del latte materno hanno riportato risultati dubbi. Studiosi spagnoli hanno esplorato la relazione tra assunzione di calcio e livelli sierici di calcio nel terzo trimestre di gravidanza, e i livelli di calcio nel latte di transizione (giorni 13-14 di lattazione) e maturo (giorno 40 di lattazione)⁵⁴. Le madri con un basso apporto di calcio (<1.100 mg/die) non hanno mostrato un calo dei livelli sierici durante la gravidanza o l'allattamento, né sono diminuiti i livelli

di calcio nel loro latte di transizione, mostravano però nel loro latte maturo livelli di calcio più bassi del 15% rispetto alle donne con più elevata assunzione di calcio (>1.100 mg/die). Tuttavia, altri studi hanno rilevato che i livelli di calcio nel latte materno sono indipendenti dall'assunzione di calcio da parte della madre, anche tra le donne con assunzione di calcio molto bassa^{55, 56}. Sembrerebbe che i meccanismi fisiologici, inclusi i cambiamenti nel metabolismo del calcio, l'efficienza intestinale di assorbimento e il riassorbimento a livello renale, operino per fornire il calcio necessario alla produzione di latte materno⁵⁷.

Latte e latticini forniscono fino all'80% della dose giornaliera di calcio per i bambini a partire dal secondo anno di vita. Gli studi basati su dati raccolti nei paesi sviluppati hanno valutato il consumo di latte di bambini e adolescenti negli ultimi decenni⁵⁸. In Francia⁵⁹, Germania⁶⁰ e negli Stati Uniti⁶¹ a partire dagli anni '70 sono state segnalate tendenze al ribasso. Com'era prevedibile, un crescente numero di evidenze suggerisce che una diminuzione del consumo di latte coincida con l'aumento del consumo di bevande zuccherate⁵⁸.

Nella *Tabella 1* sono indicate le dosi giornaliere di riferimento (RDA) di calcio raccomandate dallo IOM negli Stati Uniti per fascia di età dei bambini³². Dato che un bicchiere di latte da 240 ml, una tazza di yogurt o 42 g di formaggio forniscono circa 300 mg di calcio, non dovrebbe essere difficile raggiungere le RDA. Tuttavia, meno del 15% delle adolescenti negli Stati Uniti consuma la RDA, con l'assunzione media di appena 876 mg/die⁶². Uno studio del 2014 nel Regno Unito ha valutato l'assunzione di calcio nella dieta dei bambini in età prescolare⁶³. Mentre il Dipartimento della Sanità britannico suggerisce una dose giornaliera di riferimento (RNI) di calcio – che è una misura paragonabile alla RDA – significativamente inferiore alla RDA della IOM (350 mg/die rispetto a 700 mg/die per i bambini dai 18 mesi ai 3,5 anni), è preoccupante che l'assunzione media di calcio in questo periodo della vita sia diminuita da 806 mg/die a 768 mg/die. Se valutato alla luce della RDA di 700 mg/die raccomandato dal IOM, questi dati suggeriscono che un terzo dei

bambini di 18 mesi assumeva una RDA inferiore a quella raccomandata, con una percentuale che arriva al 45% nel caso di bambini di 3,5 anni di età.

Vitamina D

La vitamina D3 è sintetizzata dalla pelle quando il 7-deidrocolesterolo è esposto ai raggi UV-B della luce solare. Dopo il trasferimento al fegato, è metabolizzata a 25(OH)D, attualmente considerato il miglior indicatore dello stato della vitamina D. Successivamente l'idrossilazione secondaria a 1,25-diidrossivitamina D [1,25(OH)2D] nel rene produce la forma biologicamente attiva dell'ormone.

La sintesi della vitamina D dipende da diversi fattori, tra cui la latitudine, la pigmentazione della pelle e l'uso di creme solari. Durante i mesi invernali, coloro che vivono a latitudini superiori al 33°, negli emisferi settentrionali o meridionali, non dispongono di un'esposizione ai raggi UV-B sufficiente a sintetizzare la vitamina D. Ma l'insufficienza di questa vitamina è stata osservata in tutto il mondo⁵², compresi i paesi assolati come l'Australia⁶⁴, dove la protezione solare per prevenire il cancro della pelle è diventata un uso comune. Rapporti da Asia⁶⁵, Europa⁶⁶⁻⁷¹, Medio Oriente⁷², America del Nord⁷³ e Oceania⁷⁴⁻⁷⁶ suggeriscono che nei bambini sono altamente prevalenti bassi livelli di vitamina D, come illustrato dalla mappa elaborata dallo IOF e riportata nella *Figura 3*⁷⁷.

La dose giornaliera di riferimento (RDA) della vitamina D raccomandata dalla IOM per fascia di età dei bambini è indicata nella *Tabella 2*³². Gli alimenti naturalmente ricchi di vitamina D sono un piccolo gruppo, che comprende pesce azzurro (ad esempio salmone, sgombero e sardine) e fegato. In alcuni paesi margarina e cereali per la colazione sono addizionati con vitamina D. Un recente studio paneuropeo ha concluso che i consumatori adolescenti di cereali pronti al consumo (RTECS – ready-to-eat-cereals) mostravano una buona assunzione di micronutrienti, tra cui la vitamina D, rispetto ai non consumatori di RTECS⁷⁸.

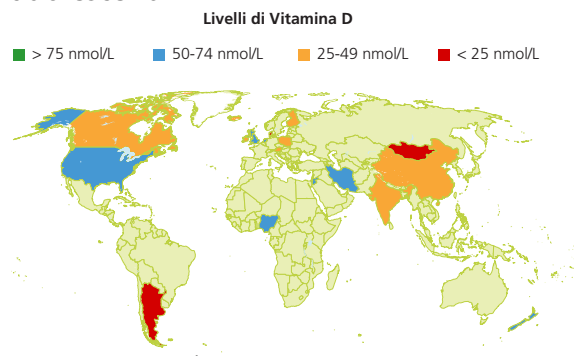
TABELLA 1 U.S.A. Istituto di Medicina – consumi giornalieri di riferimento del calcio³²

ETÀ	CALCIO RDA (mg/die)	CALCIO UL (mg/die) ¹
0-6 mesi	200 ²	1.000
6-12 mesi	260 ²	1.500
1-3 anni	700	2.500
4-8 anni	1.000	2.500
9-13 anni	1.300	3.000
14-18 anni	1.300	3.000

1. Il limite superiore (UL) evidenzia un livello oltre il quale vi è il rischio di eventi avversi.

2. Poiché non sono state stabilite per i bambini dosi giornaliere raccomandate (RDA), viene qui mostrato il valore di apporto adeguato (AI). AI è un valore che soddisfa le esigenze della maggior parte dei bambini.

FIGURA 3 . IOF - mappa dello stato della vitamina D nei bambini e negli adolescenti⁷⁷



Le linee guida di diversi paesi raccomandano l'assunzione supplementare di vitamina D per lattanti e bambini^{34, 64, 79}. Nel 2012, i Chief Medical Officers delle quattro nazioni del Regno Unito hanno scritto a tutti i medici di base, infermieri,

assistenti domiciliari specializzati e farmacisti fornendo consigli specifici per la prescrizione e la raccomandazione di un supplemento di vitamina D a quei gruppi di popolazione a rischio di carenza⁷⁹. I consigli riguardanti i bambini erano i seguenti:

- Tutte le donne in gravidanza e che allattano dovrebbero assumere un supplemento giornaliero contenente 10 mcg (400 UI) di vitamina D, per garantire le necessità della madre e costruire adeguate riserve fetali per la prima infanzia
- Tutti i neonati e i bambini tra i 6 mesi e i 5 anni dovrebbero assumere un supplemento giornaliero di vitamina D, sotto forma di gocce, per aiutarli a raggiungere la dose, raccomandata per questa fascia di età, di 7-8,5 mcg al giorno. Tuttavia i bambini alimentati con latte per lattanti non ne avranno bisogno fino a che non ricevano meno di 500 ml di

TABELLA 2 . USA Istituto di Medicina – consumi giornalieri di riferimento di vitamina D³²

ETÀ	VITAMINA D RDA (IU/die)	VITAMINA D UL (IU/die) ¹
0-6 mesi	400 ²	1.000
6-12 mesi	400 ²	1.500
1-3 anni	600	2.500
4-8 anni	600	3.000
9-13 anni	600	4.000
14-18 anni	600	4.000

¹ Il limite superiore (UL) evidenzia un livello oltre il quale vi è il rischio di eventi avversi.

² Poiché non sono state stabilite per i bambini dosi giornaliere raccomandate (RDA), viene qui mostrato il valore di apporto adeguato (AI). AI è un valore che soddisfa le esigenze della maggior parte dei bambini.

TABELLA 3 U.S.A. Istituto di Medicina – consumi giornalieri di riferimento di proteine³²

ETÀ	PROTEINE RDA (g/die)	PROTEINE AMDR (g/die) ¹
0-6 mesi	9.1 ²	ND ³
7-12 mesi	11	ND ³
1-3 anni	13	5-20
4-8 anni	19	10-30
9-13 anni	34	10-30
14-18 anni (<i>Maschi</i>)	52	10-30
14-18 anni (<i>Femmine</i>)	46	10-30

¹ L'intervallo di distribuzione accettabile dei macronutrienti (AMDR) corrisponde al range di assunzione per una particolare fonte di energia che è associato ad un ridotto rischio di malattie croniche, fornendo l'apporto di nutrienti essenziali. Se un individuo consuma in eccesso rispetto alla AMDR, vi è la possibilità di aumentare il rischio di malattie croniche e di un'insufficiente assunzione di nutrienti essenziali.

² Poiché per i bambini di età compresa tra 0-6 mesi non è stata stabilita la dose giornaliera raccomandata (RDA), viene qui mostrato il valore di apporto adeguato (AI). AI è un valore che soddisfa le esigenze della maggior parte dei bambini.

³ Non determinabile (ND) a causa della mancanza di dati sugli effetti avversi in questa fascia di età e per la preoccupazione relativa ai rischi nel gestire la quantità in eccesso. La fonte di assunzione dovrebbe essere solo dal cibo, per impedire elevati livelli di assunzione.

latte artificiale al giorno, in quanto questo è già arricchito con vitamina D. I neonati allattati al seno possono necessitare di gocce a partire da 1 mese di età, se la madre non ha assunto supplementi di vitamina D in gravidanza

Proteine

Le proteine alimentari sono una fonte di aminoacidi necessari per costruire la matrice ossea. Il latte fornisce proteine di alta qualità, per lo più caseina, ma anche proteine del siero, che contengono elementi promotori della crescita⁸⁰. I bambini sani che hanno ricevuto dosi supplementari di latte nella dieta, e quindi proteine in più, hanno registrato aumenti significativi dell'IGF-I rispetto ai soggetti di controllo⁸¹. La variazione dell'assunzione di proteine, all'interno del range di normalità di bambini e adolescenti ben nutriti, può influenzare la crescita scheletrica e così avere un impatto sulla capacità di ciascun bambino di raggiungere il proprio potenziale genetico di PBM⁸⁰. Le dosi giornaliere di riferimento delle proteine per fascia di età dei bambini raccomandate dall'IOM sono indicate nella *Tabella 3*³².

ESERCIZIO E STILE DI VITA

Nel 2013, Osteoporosis Australia ha pubblicato "Costruire ossa sane per tutta la vita" (Building healthy bones throughout life) che comprende una rassegna dell'impatto dell'esercizio fisico sulla salute delle ossa⁶⁴. È riconosciuto che l'infanzia e l'adolescenza sono il periodo cruciale della vita in cui l'esercizio fisico può avere sulla salute delle ossa l'effetto più significativo a lungo termine. La raccomandazione principale relativa all'esercizio fisico nei bambini e negli adolescenti era:

- 'incoraggiare le scuole a inserire una serie varia e divertente di attività sotto carico e sport nei loro programmi di educazione fisica. Per esempio la partecipazione giornaliera a brevi periodi (5-10 minuti) mirati, multidirezionali, di attività moderata o elevata, come saltare, saltare la corda o ballare'

PESO E COMPOSIZIONE CORPOREA

Per una salute ottimale delle ossa occorre un peso corporeo sano nell'infanzia e nell'adolescenza. Un indice di massa corporea (BMI) alle estremità dello spettro può rappresentare una minaccia per lo sviluppo dello scheletro.

È dimostrato che l'anoressia nervosa ha un forte impatto negativo sulla densità minerale ossea nelle adolescenti⁸² e nei ragazzi⁸³, così come sugli indici di forza scheletrica^{84, 85}.

Bambini in sovrappeso e obesi hanno una bassa massa e superficie ossea rispetto al peso⁸⁶ e hanno maggiori probabilità di andare incontro a ripetute fratture al polso⁸⁷.



Trend delle fratture nell'infanzia e nelle fasi successive della vita

L'incidenza di fratture degli arti nella popolazione mostra una distribuzione bimodale in funzione dell'età, con il primo picco coincidente con la pubertà sia per i ragazzi che per le ragazze⁸⁸. Studiosi svizzeri hanno cercato di determinare se la PBM fosse bassa tra le ragazze che hanno subito fratture⁸⁹. Prima e durante la fase iniziale della pubertà, BMC e la larghezza della diafisi radiale erano inferiori nelle ragazze con frattura rispetto al gruppo senza frattura. Nella fase finale della pubertà BMC a livello del radio ultradistale, trocantere femorale e della colonna lombare erano significativamente più basse nelle ragazze con fratture. Durante la pubertà, i guadagni in BMC nei vari siti scheletrici erano minori per le ragazze con fratture. Di conseguenza i ricercatori hanno concluso che le fratture durante l'infanzia possono essere considerate indicatori di bassa PBM e persistente fragilità ossea. Uno studio simile nel Regno Unito ha scoperto che i bambini con frattura tendono ad avere uno scheletro più piccolo rispetto alla dimensione generale del loro corpo⁹⁰.

Una questione chiave è se una frattura nell'infanzia predisponga gli individui ad un più elevato rischio di fratture nella vita adulta. Nel 2014, i ricercatori della Mayo Clinic negli Stati Uniti hanno valutato i parametri di forza e architettura ossea in bambini che avevano sofferto di fratture del polso per un trauma lieve (come una caduta dalla propria altezza, al contrario di una caduta dalla bicicletta, classificata come trauma moderato)⁹¹. Ne è emerso che i bambini con fratture da trauma lieve presentavano un assottigliamento dell'osso corticale ed un'alterazione della microstruttura ossea a livello del radio distale e della tibia, rispetto al gruppo di controllo dello stesso sesso senza storia di una precedente frattura. Ciò suggerisce che le fratture del polso nei bambini abbiano due cause distinte:

1. fratture derivanti da trauma lieve, che suggeriscono una fragilità scheletrica di fondo
2. fratture derivanti da traumi moderati, quando la forza delle ossa risulta essere normale

Lo stesso gruppo ha poi studiato giovani donne e uomini adulti (età 20-40 anni), che avevano subito una frattura al polso da trauma lieve nell'infanzia (prima dei 18 anni)⁹². Questi, in buono stato di salute, hanno mostrato una minore forza ossea, la compromissione dell'osso corticale al polso, e una più bassa BMD al polso, all'anca e a tutto lo scheletro rispetto al gruppo di controllo. Tali risultati suggeriscono la necessità di interventi specifici sullo stile di vita di bambini e adolescenti che subiscono fratture del polso a causa di un trauma lieve, per migliorare la salute delle loro ossa a lungo termine.

La valutazione della salute delle ossa in un bambino in crescita o in un adolescente

Nel 2014, la Società Internazionale per la Densitometria Clinica ha pubblicato la revisione della propria posizione ufficiale sulla comunicazione dei risultati di densitometria nei bambini⁹³. Le raccomandazioni principali formulate sono state:

Quali sono i siti più idonei e riproducibili per la densitometria nei bambini?

I siti scheletrici preferiti per le misurazioni di BMC e BMD-area (ABMD) nella maggior parte dei soggetti pediatrici sono la colonna vertebrale postero-anteriore e tutto il corpo, eccetto la testa (TBLH). Altri siti possono essere utili a seconda della necessità clinica. Si noti che l'anca non è un sito preferito nei bambini in crescita, a causa della variabilità dello sviluppo scheletrico.

Qual è il metodo migliore per la segnalazione della 'aBMD' nei bambini; quali correzioni dovrebbero essere fatte sulle dimensioni delle ossa, l'altezza, la massa magra, l'età scheletrica, o lo stadio puberale?

Nei bambini con bassa statura e ritardo della crescita, i risultati di BMC e ABMD misurati nella colonna vertebrale e in tutto il corpo, eccetto la testa (TBLH,) devono essere aggiustati. Per la colonna vertebrale, si devono modificare utilizzando densità minerale ossea apparente (BMAD) o l'altezza (per l'età) Z-score. Per TBLH, si aggiustano utilizzando l'altezza Z-score.

Quali sono i più appropriati database normativi da utilizzare durante l'infanzia?

Un set di dati di riferimento appropriato deve

includere un campione sufficientemente grande di rappresentanti sani della popolazione generale, per includere la variabilità nelle misure dell'osso che consideri sesso, età e razza/etnia.

È inoltre fornita una guida dettagliata sugli elementi che devono essere inclusi nel report della assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) per bambino/adolescente.

Modelli pediatrici di osteoporosi indotta da malnutrizione

Oltre all'anoressia nervosa, altre malattie infantili che comportano malnutrizione hanno un impatto negativo sullo sviluppo dello scheletro. Queste malattie includono:

- Malattia infiammatoria intestinale (IBD)
- Fibrosi cistica
- Celiachia

Molti aspetti del metabolismo osseo, nei bambini affetti da IBD, sono inibiti, compreso il rimodellamento osseo e la crescita lineare⁹⁴. Studi sui bio-marker indicano che la formazione dell'osso e il riassorbimento osseo sono minori del 30-50% rispetto ai valori normali. Al momento della diagnosi, i bambini con IBD, in particolare quelli con malattia di Crohn, mostrano spesso una crescita stentata. Il controllo dell'infiammazione, una migliore alimentazione e una regolare attività fisica sono le componenti chiave della gestione della IBD nei bambini al fine della salute delle ossa.

Una percentuale significativa di bambini affetti da fibrosi cistica (FC) hanno bassa BMD⁹⁵. Nel 2011, la European Cystic Fibrosis Society ha pubblicato le linee guida generali per la valutazione, la prevenzione e il trattamento della malattia ossea in pazienti con FC⁹⁶.

Una recente meta-analisi ha riferito che le fratture erano quasi due volte più comuni nelle persone con celiachia diagnosticata clinicamente rispetto a quelli senza tale malattia⁹⁷. Un Position Statement pubblicato in Canada nel 2012 raccomanda che il BMD sia valutato un anno dopo la diagnosi della celiachia nei bambini, se la loro aderenza a una dieta priva di glutine (GFD) non è rigorosa, e che una dieta priva di glutine rappresenta il trattamento più importante per la perdita di massa ossea⁹⁸.



Mantenere la massa ossea in età adulta: arginare la perdita ossea

L'OBIETTIVO PRIMARIO PER GLI ADULTI È EVITARE LA PERDITA
PREMATURA DI OSSO E MANTENERE UNO SCHELETRO SANO

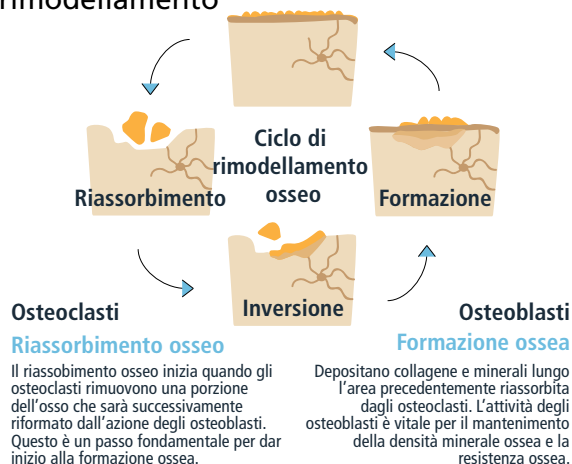
L'osso è metabolicamente attivo per tutta la vita

Le nostre ossa sono in un perpetuo stato di ricambio nel corso della vita, in modo tale che l'intero scheletro viene sostituito ogni decennio⁹⁹. Questo processo è noto come ciclo di rimodellamento osseo, illustrato in *Figura 4*. Le cellule osteoclasti sono reclutate nei siti con microlesioni per rimuovere l'osso vecchio (riassorbimento osseo). Una volta che hanno completato il loro compito, gli osteoblasti – le cellule che formano l'osso – depositano nuovo tessuto osseo per riempire il vuoto creato dagli osteoclasti. Affinché la quantità totale di osso rimanga costante, il tasso di riassorbimento osseo deve essere equivalente al tasso di formazione ossea. In parole povere, nei bambini e negli adolescenti sani e ben nutriti la velocità di formazione supera il tasso di riassorbimento. Durante l'età adulta, avviene un periodo di

equilibrio tra formazione e riassorbimento mantenendo la quantità di massa ossea. Dopo la menopausa, le donne vanno incontro a un periodo di rapida perdita ossea, dato che il riassorbimento osseo supera la formazione ossea, a causa della mancanza dell'azione protettiva degli estrogeni¹⁰⁰. Negli uomini la perdita ossea tende ad accelerare dopo i 70 anni¹⁰¹.

Una dieta equilibrata, ricca di calcio, vitamina D e proteine, e un adeguato apporto di altri importanti micronutrienti sono elementi essenziali per mantenere uno scheletro sano durante l'età adulta. Anche eseguire regolari esercizi con pesi svolge un ruolo importante per garantire una buona salute ossea negli adulti. Questa sezione del report fornisce agli adulti consigli sulla dieta, per ridurre al minimo la probabilità che l'osteoporosi, e le fratture da fragilità da essa provocate, peggiorino la loro qualità della vita e la loro autonomia negli anni a venire. Inoltre, saranno prese in considerazione le scelte di vita che possono provocare l'insorgenza precoce di osteoporosi. È infine riassunta l'evidenza attuale per quanto riguarda il ruolo degli integratori alimentari.

FIGURA 4 Rinnovamento delle ossa nel corso della vita attraverso il ciclo di rimodellamento



I componenti chiave di una dieta sana per l'osso

CALCIO

A tutte le età, il calcio ha un ruolo chiave nella salute delle ossa. Il calcio viene assorbito nell'intestino tenue sia passivamente sia da un meccanismo di trasporto attivo che necessita della vitamina D. Oltre alla mineralizzazione dello scheletro, il calcio gioca un ruolo fondamentale nel funzionamento del sistema nervoso e muscolare. Un insufficiente apporto di calcio con la dieta si traduce in bassi livelli di calcio nel sangue. Quando ciò si verifica si avvia un meccanismo di compensazione altamente efficace.

TABELLA 4 Alimenti ricchi di calcio in una serie di gruppi di alimenti

CIBO	PORZIONE MEDIA	CALCIO (mg)
Latte	200 ml	240
Yogurt naturale	150 g	207
Formaggio stagionato (Parmigiano, Cheddar, ...)	30 g	240
Cavolo	50 g (crudo)	32
Semi di sesamo	15 g	22
Budino di riso	200 g	210
Pesce (merluzzo, trota, aringa)	120 g	20
Pasta (cotta)	180 g	26
Fichi, essiccati	60 g	96
Tofu	120 g	126

I recettori sensibili al calcio (CaSR) situati sulle ghiandole paratiroidi, che sono piccole ghiandole endocrine a livello del collo, agiscono come sensori estremamente precisi dei livelli di calcio nel sangue¹⁰². Quando il calcio nel sangue è troppo basso, viene rilasciato il PTH, che aumenta i livelli attraverso diversi meccanismi:

- Stimolazione degli osteoclasti per riassorbire l'osso e rilasciare calcio tramite l'azione sugli osteoblasti
- Aumento dell'assorbimento del calcio gastrointestinale attivando la vitamina D
- Riassorbimento di calcio dai reni

Latte e altri latticini sono le fonti di calcio più prontamente disponibili nella dieta. Altri alimenti sono buone fonti di calcio, come alcuni ortaggi verdi (ad esempio broccoli, cavolo riccio, cavolo cinese); pesce intero in scatola, come le sardine; frutta a guscio (mandorle e noci del Brasile in particolare); e tofu. La quantità di calcio ottenibile da questi alimenti viene indicata nella *Tabella 4*.

Va inoltre notato che alcune acque minerali e acque di rubinetto forniscono un prezioso apporto di calcio, che può essere utile anche per le persone intolleranti al lattosio. Ad esempio, la concentrazione di calcio nell'acqua del rubinetto varia da 1 mg/l a 135 mg/l negli Stati Uniti e in Canada, ma la filtrazione può rimuovere quasi il 90% del calcio¹⁰³. Alcune acque minerali possiedono più di 200 mg/l di calcio. È importante che coloro che scelgono di ottenere dall'acqua una quota del calcio nella loro dieta, conoscano con precisione la quantità di calcio nell'acqua bevuta.

Le raccomandazioni delle principali organizzazioni mondiali per quanto riguarda l'assunzione di calcio nella dieta per gli adulti sono tra loro coerenti:

- **Australia:** la dose giornaliera di calcio raccomandata (RDI) dal National Health and Medical Research Council per gli adulti di età compresa tra 19-50 anni è di 1.000 mg/die¹⁰⁴
- **USA:** La RDI IOM di calcio per gli adulti di età compresa tra 19-50 anni è di 1.000 mg/die³²

TABELLA 5 Deficit nutrizionale di calcio in alcuni paesi (riprodotto per gentile concessione del Prof. Meinrad Peterlik)⁵²

REGIONE E NAZIONE	ETÀ (ANNI)	RDI ¹ (mg/die)	ASSUNZIONE DI CALCIO (mg/die)		STUDIO
			maschi	femmine	
Europa					
Austria	19-79	>1.000	561 (±290) ^b	576 (±309) ^b	Kudlacek et al ¹⁰⁶
	<40	1.000	604 (±345) ^b	560 (±299) ^b	
	40-60	>1.000	590 (±318) ^b	561 (±287) ^b	
Germania	18-79	>1.000	1,181 (902-1.535)	1.082 (849-1.379)	Hintzpeter et al ¹⁰⁷
	Adulti	1.000	619 (213-1.025)	705 (313-1.094)	Anke ¹⁰⁸
	40-64	>1.000	774 (334-1.330) ^c	707 (287-1.225) ^c	Schulze et al ¹⁰⁹
UK ⁶	45-55	1.000	1.133 (950-1.316)	1.063 (931-1.195)	Vyas et al ¹¹⁰
Nord America					
USA	19-50	1.000	812 (788-837)	626 (596-659)	Ma et al ¹¹¹
Sud-Est Asia					
Bangladesh	16-40	1.000		180 ^d	Islam et al ¹¹²
Indonesia	18-40	1.000		270 (239-302) ^e	Green et al ¹¹³
Malesia	18-40	1.000		386 (353-420) ^e	Green et al ¹¹³
Sud Pacifico					
Australia	20-94	>1.000		643 (±340) ^b	Pasco et al ¹¹⁴
Nuova Zelanda	40-64	>1.000	794 (8-1.580) ^d	794 (8-1.580) ^d	Metcalf et al ¹¹⁵

¹RDI raccomandata da FAO/OMS¹⁰⁵ • ² Media (± DS) • ³ Media (10° e 90° percentile) • ⁴Media (intervallo) • ⁵Media (95% CI) • ⁶Bianchi, popolazione urbana

Organizzazione Mondiale della Sanità/ Food and Agriculture Organization delle Nazioni Unite: OMS/FAO consumo giornaliero di riferimento per il calcio per gli adulti di età compresa tra 25-50 anni è di 1.000 mg/die¹⁰⁵

Pertanto è fonte di notevole preoccupazione il fatto che in molti paesi sia stata registrata una carenza di assunzione di calcio, come illustrato nella *Tabella 5*.

Il deficit osservato nell'assunzione di calcio solleva la questione del ruolo dei supplementi di calcio nei soggetti sani. Un dibattito in corso nella comunità scientifica ha cercato di stabilire il rapporto rischio/beneficio dell'assunzione supplementare di calcio, per quanto riguarda gli effetti benefici sulla salute delle ossa rispetto agli impatti negativi sul sistema cardiovascolare. Supplementi di calcio dovrebbero essere utilizzati solo quando necessario a portare l'assunzione totale di calcio al livello raccomandato negli adulti sani.

LA VITAMINA D

La vitamina D ha un effetto benefico sulla salute delle ossa nel corso della vita, operando attraverso una serie di meccanismi fisiologici:

- Facilitare l'assorbimento nell'intestino del calcio assunto con il cibo¹¹⁶
- Garantire il corretto rinnovamento e la mineralizzazione delle ossa¹¹⁷
- Ridurre i livelli di PTH in modo da ridurre la perdita ossea indotta dal PTH^{118,119}
- Aumentare la BM¹²⁰
- Stimolare direttamente il tessuto muscolare e ridurre così il rischio di cadute^{121,122}

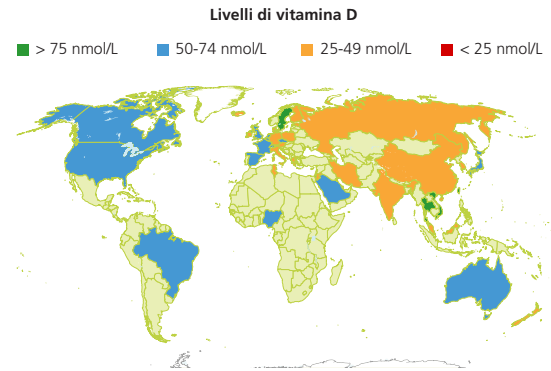
TABELLA 6 Fonti alimentari naturali di vitamina D

ALIMENTO	VITAMINA D (UI/100 g)*
Salmone selvaggio	600-1000
Salmone allevato	100-250
Sardine in scatola	300-600
Sgombro in scatola	250
Tonno in scatola	236
Olio di fegato di merluzzo	400-1000 per cucchiaino
Funghi Shiitake freschi	100
Funghi Shiitake essiccati	1600
Tuorlo d'uovo	20 per tuorlo

*per 100 g se non diversamente stabilito
UI: Unità Internazionale

La fonte primaria di vitamina D proviene dall'esposizione al sole, che innesca la sintesi nella pelle ma, come evidenziato in precedenza, l'insufficienza di vitamina D è diventata un problema globale, a causa di alcuni fattori, come il passare

FIGURA 5 IOF - mappa dello stato della vitamina D negli adulti



la maggior parte del tempo in casa. Pochissimi alimenti sono naturalmente ricchi di vitamina D, ma esistono alcune buone fonti, riportate nella *Tabella 6*. La RDA IOM per la vitamina D (come colecalciferolo) per gli adulti di età compresa tra i 19 e i 70 anni è di 600 UI al giorno (15 mg/die)³².

Nel 2009 un gruppo di lavoro IOF ha pubblicato una revisione dello stato globale della vitamina D e dei fattori che influenzano l'ipovitaminosi D¹²³. Come riportato in precedenza relativamente ai bambini e adolescenti, bassi livelli di vitamina D sono molto diffusi anche negli adulti di tutto il mondo, come illustrato dalla mappa IOF sullo stato della vitamina D riportata nella *Figura 5*⁷⁷.

Adulti a elevato rischio di insufficienza di vitamina D sono:

- Abitanti di latitudini con minima esposizione alla luce solare
- Individui obesi
- Individui con pelle scura
- Individui che non possono esporre la pelle al sole per motivi medici o culturali
- Individui con malattie che riducono l'assorbimento di vitamina D da parte dell'intestino

Mentre per la carenza di vitamina D non è raccomandato uno screening della popolazione, la misurazione della 25(OH)D nel siero dei soggetti ad alto rischio consente la valutazione della risposta all'assunzione di supplementi di vitamina D e l'eventuale necessità di aggiustamento della dose¹²⁴. Nel 2013, la Preventive Services Task Force degli Stati Uniti (USPSTF) ha valutato gli effetti dell'assunzione di supplementi di vitamina D, con o senza calcio, sulla salute delle ossa in adulti residenti in comunità¹²⁵. La USPSTF è giunta alle seguenti conclusioni:

- L'attuale evidenza scientifica non è sufficiente a valutare il bilancio di benefici e rischi derivanti dall'assunzione di supplementi di vitamina D e di calcio combinati per quanto riguarda la prevenzione primaria delle fratture in donne sane in premenopausa o negli uomini
- L'attuale evidenza scientifica non è sufficiente a valutare il bilancio di benefici e rischi derivanti dall'assunzione supplementare giornaliera superiore a 400 UI di vitamina D3 e a 1000 mg di calcio per la prevenzione primaria delle fratture nelle donne in postmenopausa non residenti in comunità

PROTEINE

Le proteine sono una fonte di aminoacidi necessari a mantenere la struttura ossea. Le proteine stimolano anche il rilascio di IGF-I, che può aumentare la produzione di matrice ossea, incrementando l'attività degli osteoblasti. Nel 2009 è stata pubblicata la prima revisione sistematica ed una meta-analisi del rapporto tra proteine alimentari e salute delle ossa in adulti sani¹²⁶. I ricercatori hanno rilevato un'associazione positiva tra l'assunzione di proteine, BMD e BMC, e una riduzione dei marker di riassorbimento osseo. Sebbene l'effetto fosse ridotto, e un rapporto ben definito tra proteine nella dieta e rischio di frattura non sia stato identificato, le attuali linee guida sono state considerate appropriate per una corretta alimentazione nei confronti della salute delle ossa.

VITAMINA K

La vitamina K è necessaria per creare osteocalcina,

**Sia per gli uomini
che per le donne,
l'assunzione giornaliera
di più di due unità
di alcol può aumentare
il rischio di fratture
da fragilità, mentre
più di quattro unità
al giorno possono
raddoppiare il rischio**

la seconda proteina più abbondante nelle ossa dopo il collagene. Studi epidemiologici hanno mostrato che le diete ad alto contenuto di vitamina K sono associate con un minor rischio di fratture negli anziani¹²⁷. Buone fonti alimentari di vitamina K includono verdure a foglia verde – come lattuga, spinaci e cavolo –, fegato, alcuni alimenti fermentati – come formaggi fermentati e natto (soia fermentata) – e frutta secca (prugne). Studi randomizzati controllati sull'assunzione di supplementi di vitamina K1 o K2 non hanno dimostrato l'aumento della BMD presso i principali siti scheletrici¹²⁸. Di conseguenza, sono necessari ulteriori studi per determinare il ruolo degli integratori della vitamina K per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi.

VITAMINE B E OMOCISTEINA

L'omocisteina è un aminoacido che può interferire con la sintesi del collagene, la principale proteina nell'osso. Quando i livelli ematici di vitamina B6, vitamina B12 e di acido folico sono bassi, i livelli di omocisteina possono aumentare. Di conseguenza, l'insufficienza di vitamina B potrebbe compromettere la salute delle ossa, questo concetto è supportato da studi osservazionali che hanno trovato un'associazione tra alti livelli di omocisteina, bassi livelli di BMD¹²⁹ e un aumentato rischio di frattura dell'anca nelle persone anziane¹³⁰. Tuttavia, una revisione del 2014 ha concluso che le incoerenze all'interno dei dati attuali richiedono studi definitivi per valutare il ruolo delle vitamine del gruppo B nella prevenzione dell'osteoporosi¹³¹.

VITAMINA A

Il ruolo della vitamina A nella salute delle ossa

è controverso¹³². L'elevato apporto di vitamina A preformata, che può essere ottenuta da fonti alimentari di origine animale come il fegato, altre frattaglie e oli di pesce, è stato associato con osteoporosi e frattura dell'anca. Tuttavia, i carotenoidi, che sono precursori della vitamina A, sono stati associati con il miglioramento della salute delle ossa. I carotenoidi possono essere ottenuti da verdure a foglia verde, carote, zucche, peperoni rossi e gialli, mango, papaia e albicocche. L'assunzione contemporanea di integratori di olio di pesce e di un integratore multivitaminico potrebbe portare ad un'eccessiva assunzione di vitamina A, così molti paesi mettono in guardia dal farlo.

MAGNESIO

Circa la metà del magnesio totale del corpo è immagazzinata nello scheletro¹³³. Il magnesio svolge un ruolo importante nella formazione ossea, stimolando la proliferazione degli osteoblasti. La carenza di magnesio è rara nelle popolazioni ben nutrite. Tuttavia, poiché il suo assorbimento diminuisce con l'età, gli anziani possono essere a rischio di una lieve carenza. Buone fonti di magnesio sono verdure verdi, legumi, noci, semi, cereali non raffinati, pesce e frutta secca (albicocche, prugne, uva passa).

ZINCO

Lo zinco svolge un ruolo nel rinnovamento del tessuto osseo e nella mineralizzazione. La carenza di zinco è di solito associata a malnutrizione, deficit di calorie e di proteine, ed è stata segnalata come diffusa negli anziani che vivono in comunità¹³⁴.

Anche se le diete vegetariane non comportano necessariamente un'inferiore assunzione di zinco, per i vegetariani la biodisponibilità dello zinco può essere inferiore, quindi possono esserne richieste assunzioni maggiori¹³⁵. Le fonti di zinco sono la carne rossa magra, il pollame, i cereali integrali, i legumi e la frutta secca (pesche, prugne, albicocche).

Equilibrio acido-base della dieta

L'idea che la dieta ad alto contenuto di acido possa causare la perdita di massa ossea è stata oggetto di dibattito nei media non scientifici negli ultimi anni. Nel 2011, una revisione sistematica e una meta-analisi della letteratura scientifica hanno cercato di valutare le relazioni causali tra carico acido dietetico e osteoporosi¹³⁶. I ricercatori hanno concluso che nessuna associazione era evidente e che, al contrario, non vi è alcuna prova che una dieta alcalina possa proteggere la salute delle ossa. Un limite di questa meta-analisi era il fatto che gli studi primari non sono stati ponderati per dimensione del campione, e che nello studio erano inclusi soggetti giovani e meno giovani. Studi più recenti hanno valutato l'impatto dell'assunzione di supplementi di citrato di potassio sul bilancio del calcio¹³⁷, sulla densità ossea, sulla microarchitettura, e sulla previsione del rischio di fratture da FRAX^{®138}. I risultati di questi studi di relativamente piccola scala indicano che sono necessari studi più ampi e più estesi nel tempo per determinare l'impatto dell'assunzione di supplementi di sali alcalini di potassio (cioè citrato o bicarbonato) sull'incidenza di fratture.

Stili di vita che possono influenzare negativamente la salute delle ossa

Alcol · Più di due unità al giorno di alcol possono aumentare il rischio di incorrere in una frattura da fragilità, mentre più di quattro unità al giorno possono raddoppiare il rischio di frattura¹³⁹. Per chi beve alcol, la moderazione è la scelta più sana per la salute delle ossa. Fino a due bicchieri di vino da 120 ml al giorno non influiscono negativamente sulla salute delle ossa.

Caffeina · La caffeina aumenta le perdite urinarie e fecali di calcio e così, in combinazione con una dieta a basso contenuto di calcio, ha la potenzialità di influenzare negativamente la salute delle ossa¹⁴⁰. Uno studio svedese suggerisce che un'assunzione di caffeina pari a 330 mg al giorno (cioè quattro tazze da 600 mL) potrebbe essere associata con un aumento del 20% del rischio di fratture osteoporotiche rispetto a un'assunzione di caffeina inferiore a 200 mg al giorno¹⁴¹. Tuttavia, aumentando di 40 mg l'assunzione di calcio per ogni tazza di caffè con caffeina bevuta, si controbilancia la potenziale perdita di calcio¹⁴².

Sottonutrizione e sovranutrizione · Il BMI è la misurazione della magrezza e può essere utilizzato per valutare il rischio di osteoporosi¹⁴³. Un BMI tra 20 e 25 kg/m² è generalmente considerato ideale. Un BMI inferiore a 19 è considerato indice di sottopeso ed è un fattore di rischio per l'osteoporosi. Dati emergenti suggeriscono anche che l'idea che l'obesità protegga dall'osteoporosi può essere fallace¹⁴⁴. Nel 2010, l'analisi dello Addenbrookes Hospital nel Regno Unito ha registrato una prevalenza sorprendentemente elevata di obesità nelle donne in postmenopausa con fratture da fragilità¹⁴⁵. Inoltre, il Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) ha riferito che le donne obese con frattura richiedono un periodo di ricovero più lungo per il trattamento e hanno minori capacità funzionali e una peggiore qualità di vita in termini di salute rispetto alle donne non obese¹⁴⁶.



Gli speciali bisogni nutrizionali degli anziani: lotta contro la fragilità e riduzione delle cadute e delle fratture

L'OBIETTIVO PRINCIPALE PER GLI ANZIANI È PREVENIRE
E TRATTARE L'OSTEOPOROSI

La malnutrizione negli anziani

La malnutrizione è molto diffusa tra gli anziani¹⁴⁷. Per quanto riguarda calcio, vitamina D e proteine, i fattori che possono contribuire a un'insufficiente disponibilità di questi nutrienti essenziali per la salute delle ossa sono i seguenti:

Calcio

- Diminuzione del complessivo apporto energetico alimentare, comprese le fonti di calcio
- Diminuzione dell'assorbimento intestinale di calcio, aggravato da bassi livelli di vitamina D
- Diminuzione della capacità delle cellule intestinali di adattarsi al basso apporto di calcio
- Diminuzione del riassorbimento di calcio da parte dei reni

Vitamina D

- Ridotta esposizione alla luce solare per quanti sono costretti a stare in casa
- Diminuzione della capacità da parte della pelle di sintetizzare la vitamina D
- Diminuzione della capacità renale di convertire la vitamina D nella sua forma attiva

Proteine

- Diminuzione della risposta degli anabolizzanti alle proteine ingerite
- Maggiore bisogno di proteine per compensare le condizioni infiammatorie e cataboliche

Necessità di calcio, vitamina D e proteine

Alcuni esperti hanno pubblicato una guida delle sostanze nutrienti importanti per la salute delle ossa negli anziani. Le dosi giornaliere di riferimento raccomandate dall'IOM per il calcio, la vitamina D

e le proteine sono indicate nella *Tabella 7*. Lo IOM ha concluso che un livello di 25(OH)D di 40 nmol/L (16ng/mL) copre le esigenze di circa metà della popolazione, mentre un livello di 25(OH)D di 50 nmol/L (20 ng/mL) copre i requisiti di più del 97,5% della popolazione. Le raccomandazioni dello IOM riguardo alle proteine sono basate su un apporto di 0,8 g/kg/die per gli adulti.

Le seguenti indicazioni di società scientifiche si concentrano sulla cura dei pazienti con osteoporosi o ad aumentato rischio di osteoporosi. Queste raccomandano generalmente dosi più elevate di 25(OH)D rispetto a quelle indicate dallo IOM.

Nel 2010, l'IOF ha pubblicato un 'position statement' sulle dosi raccomandate di vitamina D per gli anziani¹⁴⁸. Per determinare il livello di 25(OH)D nel siero necessario ad evitare cadute e fratture, sono stati considerati i risultati delle meta-analisi^{122,149}. Per quanto riguarda le cadute, è necessario un livello sierico medio di 25(OH)D di almeno 60 nmol/L (24 ng/mL) per ridurre il rischio¹²². Con riferimento alle fratture, i livelli medi di 25(OH)D nel siero associati a ridotto rischio sia di fratture non vertebrali sia di frattura dell'anca erano rispettivamente di 66 nmol/L (26,4 ng/mL) e 74 nmol/L (29,6 ng/mL)¹⁴⁹. Di conseguenza, il gruppo di lavoro IOF ha proposto un livello target di 25(OH)D di 75 nmol/L (30 ng/mL) per gli individui più anziani.

Il fabbisogno medio stimato di vitamina D per gli anziani, per raggiungere un livello sierico 25(OH)D di 75 nmol/L (30 ng/mL), è da 20 a 25 mcg al giorno (800-1.000 UI al giorno). Tuttavia, sarebbero necessarie dosi molto più elevate per assicurare che quasi tutti gli adulti più anziani raggiungano il livello target. Nei soggetti ad alto rischio, è raccomandata la misurazione sierica di 25(OH)D.

La dose necessaria di vitamina D potrebbe essere stimata in base al concetto che ogni 2,5 mcg (100 IU) aggiunti al giorno la 25(OH)D aumenta di circa 2,5 nmol/L (1 ng/mL)¹⁵⁰. Per le persone ad alto rischio si raccomanda poi di ripetere i test dopo tre mesi dall'inizio dell'assunzione di supplementi di vitamina D, al fine di verificare che l'obiettivo sia stato effettivamente raggiunto.

TABELLA 7 U.S.A. Istituto di Medicina, consumi giornalieri di riferimento di calcio, vitamina D e proteine per gli anziani³²

ETÀ	SESSO	CALCIO RDA (mg/die)	VITAMINA D RDA (UI/die)	PROTEINE RDA (g/die)
51-70 anni	Femmina	1.200	600	46
	Maschio	1.000	800	56
>70 anni	Femmina	1.200	600	46
	Maschi	1.200	800	56

Nel 2011, una *task force* della Endocrine Society ha pubblicato la "Linea Guida della Pratica Clinica" sulla valutazione, il trattamento e la prevenzione della carenza di vitamina D³⁵. Le principali raccomandazioni di questa linea guida per le persone anziane sono:

- Lo screening per la carenza di vitamina D è raccomandato nei soggetti a rischio di deficit, mentre non lo è in individui non a rischio
- Gli adulti di età tra 50 e 70 anni e oltre i 70 anni richiedono rispettivamente almeno 600 e 800 IU al giorno di vitamina D. Tuttavia, per aumentare il livello ematico di 25(OH)D sopra a 75 nmol/L (30 ng/mL) possono essere necessarie 1500-2000 IU al giorno di vitamina D supplementare
- Gli adulti carenti di vitamina D devono essere trattati con 50.000 UI di vitamina D2 o vitamina D3 una volta alla settimana per 8 settimane, o l'equivalente di 6000 UI di vitamina D2 o vitamina D3 al giorno, per raggiungere un livello ematico di 25(OH)D sopra 75 nmol/L (30 ng/mL); dopo il trattamento deve essere seguita una terapia di 1500-2000 IU al giorno per mantenere il livello raggiunto

Nel 2012, la Geriatric Medicine Society dell'Unione Europea (EUGMS), in collaborazione con altre organizzazioni scientifiche, ha istituito un Gruppo Internazionale di Studio (Study Group PROT-AGE) allo scopo di rivedere le necessità alimentari di proteine al momento dell'invecchiamento. Nel 2013, il Gruppo di Studio PROT-AGE ha pubblicato un Position Paper che ha fornito le seguenti raccomandazioni fondamentali¹⁵¹:

- Per mantenere la funzione fisica, gli anziani hanno bisogno di più proteine nella dieta rispetto ai più giovani; gli anziani ne dovrebbero consumare una dose media giornaliera compresa almeno tra 1-1,2 g/kg di peso corporeo/die
- La maggior parte degli adulti più anziani con una patologia acuta o cronica hanno una necessità ancora maggiore di una dieta proteica (es 1,2-1,5 g/kg di peso corporeo/die); persone affette da grave patologia, o infortunio, o con marcata malnutrizione possono necessitare fino a 2,0 g/kg di peso corporeo/die di proteine
- Gli anziani con gravi patologie renali che non sono in dialisi (tasso stimato di filtrazione glomerulare [GFR] <30 ml/min/1,73 m²) sono un'eccezione alla regola: questi individui hanno bisogno di limitare l'assunzione di proteine
- La qualità delle proteine, i tempi di assunzione e l'assunzione supplementare di aminoacidi possono essere considerati in modo da ottenere i maggiori benefici, ma sono necessari ulteriori studi per formulare raccomandazioni esplicite

- L'esercizio fisico, a livelli individuali che siano sicuri e tollerabili, è raccomandato in combinazione con una maggiore assunzione di proteine

Il Position Paper commenta anche specificamente il tema della necessità di proteine per pazienti con frattura dell'anca e persone con osteoporosi. Un'assunzione complementare di proteine o una dieta maggiormente proteica da parte di persone anziane ricoverate in ospedale con una frattura

Prevenire la perdita muscolare è importante perché riduce il rischio di cadute e degli infortuni da esse causate, tra cui le fratture da fragilità

dell'anca ha dimostrato di migliorare la densità ossea^{126, 152}, ridurre il rischio di complicanze¹⁵³⁻¹⁵⁵ e ridurre i tempi di riabilitazione¹⁵². Tra le persone anziane con osteoporosi, è stata segnalata una maggiore densità minerale ossea nel caso in cui l'assunzione di proteine era a livelli superiori a 0,8 g/kg di peso corporeo/die, o è stata comunque pari al 24% dell'apporto energetico totale^{126, 156-158}.

Nel 2014, la Società Europea per gli Aspetti Clinici ed Economici dell'Osteoporosi e dell'Osteoartrite (ESCEO) ha pubblicato una dichiarazione di consenso sul ruolo delle proteine alimentari e della vitamina D nel mantenimento della salute muscolo-scheletrica in donne in post-menopausa¹⁵⁹. Le raccomandazioni principali includono:

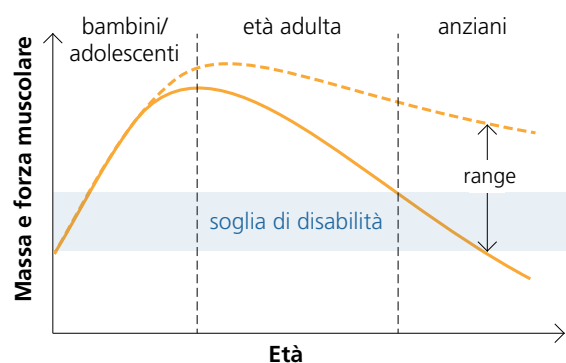
- L'apporto proteico alimentare ottimale di 1,0-1,2 g/kg di peso corporeo/die con almeno 20-25 g di proteine di alta qualità ad ogni pasto principale
- L'assunzione di 800 UI al giorno di vitamina D per mantenere livelli sierici di 25(OH)D superiori a 50 nmol/L (20 ng/mL)
- L'apporto di 1.000 mg di calcio al giorno
- L'attività fisica regolare, 3-5 volte a settimana, in combinazione con l'assunzione di proteine in prossimità dell'esercizio fisico

Un tema comune è evidente a tutte queste linee guida: l'adeguato apporto alimentare di calcio, vitamina D e proteine è una componente essenziale per un'efficace cura dell'osso per le persone anziane.

L'impatto della nutrizione sul sistema muscolare negli anziani

Con l'avanzare dell'età, oltre alla diminuzione della massa ossea, possiamo perdere la massa muscolare e la forza. Questo processo è noto come sarcopenia, dal greco *sarx* (carne) e *penia* (povertà), ed è comunemente indicato come una perdita di massa muscolare correlata all'età. Analogamente all'andamento dello sviluppo e della successiva perdita di massa ossea, la massa e la forza muscolo-scheletrica raggiungono un picco nei primi anni

FIGURA 6 Il cambiamento della massa e della forza muscolare nel corso della vita¹⁶⁰



Adattamento da *Osteoporos Int* 2013;24:1555-1556 con permesso di Springer.

dell'età adulta e poi gradualmente diminuiscono, come illustrato nella *Figura 6*. Prevenire la perdita muscolare è importante perché riduce il rischio di cadute e degli infortuni da esse causate, tra cui le fratture da fragilità.

Nel 2010, il Gruppo di Lavoro Europeo sulla Sarcopenia negli Anziani (EWGSOP) ha sviluppato una definizione clinica e criteri diagnostici condivisi riguardo la sarcopenia correlata all'età¹⁶¹. La diagnosi di sarcopenia dipende sia dalla presenza di una bassa massa muscolare, sia di una bassa funzionalità

muscolare (cioè resistenza o prestazioni). Lo EWGSOP ha utilizzato queste caratteristiche per definire ulteriormente fasi quali 'presarcopenia', 'sarcopenia' e 'sarcopenia grave'. Sono stati sottoposti a revisione una vasta gamma di strumenti che possono essere utilizzati per misurare le variabili specifiche di massa muscolare, forza muscolare e performance fisica.

Una delle prime applicazioni delle raccomandazioni dello EWGSOP è stata quella di determinare la prevalenza di sarcopenia nella popolazione nell'ambito dello Hertfordshire Cohort Study (HCS), compiuto nel Regno Unito¹⁶². Sono state utilizzate due tecniche per valutare gli individui: come markers di bassa massa muscolare sono stati usati il terzo più basso di massa magra DXA (LM) e il terzo più basso della massa libera da grasso della base della plica cutanea (FFM). Tra i 103 uomini residenti in comunità che hanno partecipato allo Hertfordshire Sarcopenia Study (HSS, età media 73 anni), la prevalenza di sarcopenia è stata del 6,8% e del 7,8% quando si utilizza rispettivamente il terzo più basso di DXA LM e FFM. La prevalenza di sarcopenia tra i 765 maschi e le 1022 donne (età media 67 anni) partecipanti allo HCS è stata rispettivamente del 4,6% e del 7,9%.

Nel 2013, il Gruppo di Lavoro Nutrizione IOF ha pubblicato un Position Paper sull'impatto della nutrizione sulla massa muscolare, sulla forza e sulle prestazioni negli anziani¹⁶⁰. Siccome le proteine svolgono un ruolo importante nella salute del muscolo, è stato raccomandato un apporto di 1-1,2 g/kg di peso corporeo/die. La revisione della letteratura scientifica ha individuato una correlazione, seppur moderata, tra la vitamina D e la forza muscolare, suggerendo un ruolo della vitamina D nello sviluppo e nella conservazione della massa e funzionalità muscolare. Inoltre, gli autori hanno concluso che l'equilibrio acido-base della dieta gioca un ruolo importante nel mantenimento della massa muscolare.

Trattamento dell'osteoporosi

La maggior parte del trattamento farmacologico per l'osteoporosi deve essere eseguito tra gli anziani. Come evidenziato dalla campagna IOF Capture the Fracture^{163, 164}, è evidente un ampio e persistente divario per quanto riguarda la cura dell'osteoporosi tra le persone anziane ad alto rischio di fratture da fragilità, vale a dire coloro che hanno subito fratture



da fragilità già in passato. Sono in corso importanti iniziative in tutto il mondo per eliminare questo divario, attraverso l'applicazione generalizzata dei Fracture Liaison Services (FLS)¹⁶⁵⁻¹⁷⁰.

La meta-analisi delle principali terapie autorizzate per il trattamento dell'osteoporosi suggerisce che nel corso di 3 anni di farmacoterapia può essere ottenuta una riduzione del 30-50% dell'incidenza delle fratture¹⁷¹. Oggi abbiamo una vasta scelta di agenti farmacologici efficaci, che possono essere assunti come compresse giornaliere, settimanali o mensili, o come iniezioni giornaliere, trimestrali, semestrali o annuali. I reports della Giornata Mondiale dell'Osteoporosi 2013 e 2014 hanno considerato in dettaglio come questi trattamenti debbano essere utilizzati per prevenire le fratture in donne e uomini^{100, 101}. Poiché i sistemi sanitari adottano misure per eliminare il divario di cura per la prevenzione secondaria, l'avvento di calcolatori di rischio assoluto di frattura, come FRAX[®] forniscono agli operatori sanitari la possibilità di eseguire in modo sistematico la prevenzione primaria delle fratture^{172, 173}.

Dato il carico umano ed economico che le fratture da fragilità pongono all'umanità, è necessaria un'azione urgente su scala globale. Nella sola Cina, si prevede un aumento del numero di fratture annuali da fragilità da 2.330.000 casi nel 2010 a 5.990.000 casi entro il 2050¹⁷⁴. Dato che la popolazione del mondo invecchia, fallire nell'implementare le nostre conoscenze sulla prevenzione delle fratture non può essere un'opzione da considerare.

**Sebbene
l'adozione di uno
stile di vita sano
nel corso
della vita sia
importante,
i medicinali
sono fondamentali
per proteggere
i pazienti
ad alto rischio**

La necessità di una gestione farmacologica

Anche se una nutrizione sana per l'osso, l'esercizio fisico, ed abitudini di vita non dannose sono importanti in tutto il corso della vita, le terapie farmacologiche sono cruciali per la protezione da fratture dei pazienti ad alto rischio.

L'efficacia antifrattura dei trattamenti approvati per le donne in postmenopausa e per gli uomini con osteoporosi quando sono associati con calcio e vitamina D varia tra il 30 e il 50%. Quando si prescrive un trattamento farmacologico specifico, il medico prenderà in considerazione il profilo di rischio individuale del paziente, incluso il rischio di uno specifico tipo di fratture (colonna vertebrale oppure femore), le condizioni di co-morbidità, l'assunzione di altri farmaci e le preferenze del paziente. Infine, anche le considerazioni sul costo, il rapporto costo-efficacia, i piani di assicurazione e le politiche sanitarie nazionali influenzano senza dubbio la scelta delle opzioni terapeutiche.

I trattamenti farmacologici, non tutti disponibili in tutti i paesi, sono:

- I bisfosfonati (alendronato, risedronato, ibandronato, l'acido zoledronico)
- Denosumab
- Terapia ormonale sostitutiva
- SERM: Raloxifene
- Ranelato di stronzio
- Ormoni paratiroidi: Teriparatide e PTH (1-84)

La scarsa aderenza alla terapia dell'osteoporosi è un problema importante. Purtroppo, fino alla metà dei pazienti interrompe il trattamento dopo un anno. I pazienti hanno bisogno di essere incoraggiati a continuare il trattamento loro prescritto e a consultare il proprio medico se l'assunzione dei farmaci dà luogo a problemi.



Malattie e disturbi che alterano lo stato nutrizionale

I DISTURBI DELL'APPARATO GASTROINTESTINALE POSSONO AVERE EFFETTO SULL'ASSORBIMENTO DEI NUTRIENTI, ESPONENDO LE PERSONE A UN AUMENTATO RISCHIO DI FRATTURE E OSTEOPOROSI. SI RACCOMANDA, IN QUESTI CASI, DI TENERE SOTTO CONTROLLO IL PROPRIO INTROITO DI NUTRIENTI ESSENZIALI

Malattia infiammatoria intestinale

Con IBD ci si riferisce ad una serie di malattie che sono caratterizzate da infiammazione dell'intestino. Le più comuni tra tali patologie sono il morbo di Crohn e la colite ulcerosa:

- Il morbo di Crohn provoca ulcere a livello del piccolo e grande intestino
- La colite ulcerosa di solito provoca ulcere nella parte inferiore dell'intestino crasso

I sintomi di questi disturbi tendono a manifestarsi in modo intermittente e comprendono diarrea, crampi e dolori addominali, febbre e perdita di peso. Una serie di fattori predispone i malati di queste patologie ad un aumentato rischio di fratture e di perdita di massa ossea:

- Scarsa assunzione di cibo e carente stato nutrizionale
- Scarso assorbimento dei nutrienti da parte dell'intestino danneggiato (tra cui calcio, vitamina D, proteine e calorie)
- Interventi chirurgici per rimuovere parti dell'intestino
- Trattamento con farmaci glucocorticoidi per ridurre l'infiammazione
- Modifiche ormonali indotte dalla malattia gastrointestinale
- Rilascio di citochine, come parte del processo infiammatorio, che aumentano la perdita di calcio dalle ossa

Un'analisi su larga scala del National Taiwan Database Health Insurance Research ha identificato fattori predittivi specifici per l'osteoporosi e le fratture tra i malati di IBD¹⁷⁵. Rispetto a gruppi di controllo simili per età e sesso, i malati di IBD hanno mostrato tassi significativamente più alti di osteoporosi (circa il 30%) e quelli che richiedono il ricovero in ospedale per IBD hanno un rischio notevolmente aumentato di osteoporosi e fratture.

Le misure di prevenzione dell'osteoporosi devono essere incluse nella complessiva strategia di cura dei pazienti che presentano questi disturbi, assicurando loro un apporto di calcio e vitamina D adeguato, sia attraverso la dieta sia tramite integratori. Altre misure per prevenire la perdita ossea includono evitare un'eccessiva assunzione di alcol e di fumo e praticare regolare esercizio fisico, in particolare di sollevamento. I farmaci per l'osteoporosi possono essere raccomandati per alcuni pazienti, ad esempio gli anziani che seguono una terapia con

glucocorticoidi a lungo termine e quelli con fratture da fragilità precedenti, come stabilito dal medico.

Celiachia

La celiachia (CD) è una malattia genetica autoimmune caratterizzata da intolleranza al glutine (un gruppo di proteine) presente nel grano, segale e orzo. A volte è anche denominata sprue celiaca, enteropatia glutine-sensibile, o semplicemente intolleranza al glutine, ed è un disordine relativamente comune visto che interessa circa lo 0,5-1% della popolazione. Uno studio multicentrico, eseguito nel 2014, dal Regno Unito ha riferito che la CD necessita da 1 a 31 visite per cure secondarie presso cliniche di gastroenterologia¹⁷⁶. Le persone colpite soffrono danni ai villi, le minuscole protrusioni simili a dita che rivestono la superficie dell'intestino coinvolte nell'assorbimento dei nutrienti del cibo. I sintomi includono diarrea, perdita di peso, anemia, affaticamento, crampi muscolari e carenze nutrizionali; la malattia deve essere controllata dalla stretta aderenza ad una dieta priva di glutine.

Le persone con CD possono avere un aumentato rischio di osteoporosi se il disturbo non è diagnosticato o è scarsamente controllato, a causa dell'insufficiente assorbimento dei nutrienti dal cibo (tra cui calcio e vitamina D), portando talvolta ad una chiara malnutrizione. La CD è comunemente più frequente tra i pazienti con osteoporosi rispetto a quelli senza osteoporosi. Di conseguenza, dato che la celiachia può talvolta non avere sintomi, i medici possono richiedere degli esami di screening per la celiachia quando un individuo presenta l'osteoporosi. La malattia può anche rivelarsi se un paziente carente di vitamina D non mostra alcuna risposta (cioè i livelli ematici non cambiano) dopo aver ricevuto una dose terapeutica elevata di vitamina D.

Nel 2014, la British Society of Gastroenterology (BSG) ha pubblicato le linee guida per la diagnosi e la gestione della celiachia in età adulta¹⁷⁷. Le raccomandazioni in materia di salute delle ossa includono:

- Nei pazienti che presentano fattori di rischio addizionali per l'osteoporosi, o se di età superiore ai 55 anni la densità ossea dovrebbe essere misurata dopo un anno di dieta
- I pazienti adulti con CD dovrebbero avere un apporto di calcio di almeno 1.000 mg al giorno
- Una dieta priva di glutine è la strategia di gestione di base per la prevenzione dell'osteoporosi

Cattiva digestione ed intolleranza al lattosio

Coloro che non sono in grado di digerire tutto il lattosio ingerito, si dicono soffrire di una maldigestione del lattosio. Ciò è causato da un deficit dell'enzima lattasi, prodotto nell'intestino tenue, che è responsabile della trasformazione del lattosio (lo zucchero principale presente nel latte) in zuccheri semplici, che vengono poi assorbiti dal corpo. L'intolleranza al lattosio può determinare sintomi a livello addominale (per esempio crampi, gonfiore) derivanti dall'incapacità di digerire il lattosio. La prevalenza dell'intolleranza al lattosio varia significativamente tra le razze e in funzione dell'età. Una revisione sistematica della letteratura pubblicata nel 2010 ha riportato¹⁷⁸:

- La prevalenza di intolleranza al lattosio è molto bassa nei bambini e rimane bassa in età adulta tra gli individui di discendenza europea settentrionale
- La prevalenza di intolleranza al lattosio in afro-americani, ispanici, asiatici, e nelle popolazioni degli indiani d'America può essere superiore al 50% nell'ultima fase dell'infanzia e nell'età adulta

Nel 2010, lo US National Institutes of Health (NIH) ha pubblicato una dichiarazione condivisa sulla intolleranza al lattosio e la salute¹⁷⁹. I componenti chiave inclusi nella dichiarazione sono:

- L'intolleranza al lattosio è una vera e importante sindrome clinica, ma la sua vera prevalenza non è nota
- La maggior parte delle persone con malassorbimento del lattosio non hanno un'intolleranza clinica al lattosio. Molte persone che pensano di essere intolleranti al lattosio non hanno un deficit di assorbimento del lattosio
- Molti individui con intolleranza al lattosio, reale o percepita, evitano i latticini e assumono una quantità insufficiente di calcio e vitamina D, il che può predisporli alla diminuzione della crescita delle ossa, all'osteoporosi, e ad altri

effetti negativi per la salute. Nella maggior parte dei casi, gli individui non hanno bisogno di eliminare completamente il consumo di latticini

- Per gli individui intolleranti al lattosio sono necessari approcci dietetici basati sull'evidenza, con o senza latticini e strategie di assunzione di supplementi, per garantire il consumo adeguato di calcio e di altri nutrienti
- Per quanti presentano intolleranza al lattosio, e che pertanto evitano i prodotti lattiero-caseari, così come per chi fornisce loro assistenza sanitaria, dovrebbero essere sviluppati e convalidati programmi educativi ed approcci comportamentali, per migliorare la nutrizione e la sintomatologia

Come affermato dal gruppo NIH, essere intolleranti al lattosio non preclude necessariamente l'assunzione di tutti i prodotti lattiero-caseari nella dieta; alcune persone con questo disturbo possono ancora bere piccole quantità di latte senza subire alcun sintomo. In alcuni paesi è disponibile latte con ridotta quantità di lattosio. Lo yogurt con fermenti vivi spesso può essere tollerato, perché i batteri nelle colture producono l'enzima lattasi, e alcuni formaggi stagionati contengono solo quantità trascurabili di lattosio. Un'altra alternativa è quella di assumere compresse o gocce di lattasi con i latticini. Altri alimenti e bevande in grado di fornire buone fonti di calcio sono le verdure a foglia verde, noci, pesce in scatola con ossa edibili, come salmone e sardine, bevande arricchite di calcio e acque minerali ricche di calcio.

Coloro che sono intolleranti al lattosio devono consultare il proprio medico per discutere il modo migliore per garantire un adeguato apporto di calcio, sia attraverso la dieta, o, se necessario, attraverso l'uso di integratori.



BIBLIOGRAFIA

- Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R (2009) *The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis*. Salud publica Mex. 51 Suppl 1:55-17.
- Cooper C, Melton LJ, 3rd (1992) *Epidemiology of osteoporosis*. Trends Endocrinol Metab.: TEM 3:224-229.
- Institute of Medicine (2011) *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. In.
- Lips P, van Schoor NM (2011) *The effect of vitamin D on bone and osteoporosis*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 25:585-591.
- Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, et al. (2012) *A global representation of vitamin D status in healthy populations*. Arch Osteoporos 7:155-172.
- Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, Pierroz DD, Weber P, Hoffmann K (2014) *A systematic review of vitamin D status in populations worldwide*. Br J Nutr. 111:23-45.
- Heaney RP (2009) *Dairy and bone health*. J Am Coll Nutr. 28 Suppl 1:825-905.
- Conigrave AD, Brown EM, Rizzoli R (2008) *Dietary protein and bone health: roles of amino acid-sensing receptors in the control of calcium metabolism and bone homeostasis*. Annu Rev Nutr. 28:131-155.
- Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP (2000) *Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study*. J Bone Miner Res. 15:2504-2512.
- Bonjour JP (2011) *Protein intake and bone health*. Int J Vitam Nutr Res. 81:134-142.
- Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ (1989) *Weight in infancy and death from ischaemic heart disease*. Lancet. 2:577-580.
- Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C (2002) *Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis*. Int J Epidemiol. 31:1235-1239.
- Holroyd C, Harvey N, Dennison E, Cooper C (2012) *Epigenetic influences in the developmental origins of osteoporosis*. Osteoporos Int. 23:401-410.
- Harvey N, Dennison E, Cooper C (2014) *Osteoporosis: a lifecourse approach*. J Bone Miner Res. 29:1917-1925.
- Baird J, Kurshid MA, Kim M, Harvey N, Dennison E, Cooper C (2011) *Does birthweight predict bone mass in adulthood? A systematic review and meta-analysis*. Osteoporos Int. 22:1323-1334.
- Javaid MK, Eriksson JG, Kajantie E, Forsen T, Osmond C, Barker DJ, Cooper C (2011) *Growth in childhood predicts hip fracture risk in later life*. Osteoporos Int. 22:69-73.
- Cooper C, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C, Tuomilehto J, Barker DJ (2001) *Maternal height, childhood growth and risk of hip fracture in later life: a longitudinal study*. Osteoporos Int. 12:623-629.
- Harvey NC, Javaid MK, Arden NK, et al. (2010) *Maternal predictors of neonatal bone size and geometry: the Southampton Women's Survey*. J Dev Orig Health Dis. 1:35-41.
- Godfrey K, Walker-Bone K, Robinson S, Taylor P, Shore S, Wheeler T, Cooper C (2001) *Neonatal bone mass: influence of parental birthweight, maternal smoking, body composition, and activity during pregnancy*. J Bone Miner Res. 16:1694-1703.
- Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, Arden NK, Godfrey KM, Cooper C, Princess Anne Hospital Study G (2006) *Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study*. Lancet. 367:36-43.
- Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, et al. (2014) *Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review*. Health Technol Assess. 18:1-190.
- Namgung R, Tsang RC (2003) *Bone in the pregnant mother and newborn at birth*. Clin Chim Acta. 333:1-11.
- Ganpule A, Yajnik CS, Fall CH, et al. (2006) *Bone mass in Indian children—relationships to maternal nutritional status and diet during pregnancy: the Pune Maternal Nutrition Study*. J Clin Endocrinol Metab. 91:2994-3001.
- Cole ZA, Gale CR, Javaid MK, Robinson SM, Law C, Boucher BJ, Crozier SR, Godfrey KM, Dennison EM, Cooper C (2009) *Maternal dietary patterns during pregnancy and childhood bone mass: a longitudinal study*. J Bone Miner Res. 24:663-668.
- Harvey NC, Javaid MK, Poole JR, Taylor P, Robinson SM, Inskip HM, Godfrey KM, Cooper C, Dennison EM, Southampton Women's Survey Study G (2008) *Paternal skeletal size predicts intrauterine bone mineral accrual*. J Clin Endocrinol Metab. 93:1676-1681.
- Congdon P, Horsman A, Kirby PA, Dibble J, Bashir T (1983) *Mineral content of the forearms of babies born to Asian and white mothers*. BMJ. 286:1233-1235.
- Harvey NC, Javaid K, Bishop N, Kennedy S, Papageorgiou AT, Fraser R, Gandhi SV, Schoenmakers I, Prentice A, Cooper C (2012) *MAVIDOS Maternal Vitamin D Osteoporosis Study: study protocol for a randomized controlled trial*. The MAVIDOS Study Group. Trials. 13:13.
- Jaenisch R, Bird A (2003) *Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals*. Nature. 33 Suppl:245-254.
- Harvey NC, Lillycrop KA, Garratt E, et al. (2012) *Evaluation of methylation status of the eNOS promoter at birth in relation to childhood bone mineral content*. Calcif Tissue Int. 90:120-127.
- Harvey NC, Sheppard A, Godfrey KM, et al. (2014) *Childhood bone mineral content is associated with methylation status of the RXRA promoter at birth*. J Bone Miner Res. 29:600-607.
- Dietary Guidelines Advisory Committee (2015) *Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee: Advisory Report to the Secretary of Health and Human Services and the Secretary of Agriculture*. In U.S. Department of Agriculture, Department of Health and Human Services - USA (eds). Washington DC.
- Institute of Medicine (2015) *Dietary Reference Intakes Tables and Application*. <http://www.iom.edu/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/DRI-Tables.aspx> Accessed 24 February 2015.
- U.S. Department of Health and Human Services (2014) *Food Labeling: Revision of the Nutrition and Supplement Facts Labels*; Proposed Rule. Federal Register [Internet]. In Food and Drug Administration (ed).
- Golden NH, Abrams SA, Committee on N (2014) *Optimizing bone health in children and adolescents*. Pediatrics. 134:e1229-1243.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM, Endocrine S (2011) *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab. 96:1911-1930.
- National Osteoporosis Foundation (2015) *Calcium and Vitamin D: What You Need to Know*. <http://nof.org/articles/10> Accessed 24 February 2015.
- Choices N (2015) *Vitamins and nutrition in pregnancy: Vitamin D in pregnancy*. <http://www.nhs.uk/conditions/pregnancy-and-baby/pages/vitamins-minerals-supplements-pregnant.aspx#close> Accessed 24 February 2015.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2014) *Vitamin D: increasing supplement use among at-risk groups*. NICE public health guidance 56. In. London.
- Food Standards Agency (2007) *Update on Vitamin D: Position statement by the Scientific Advisory Committee on Nutrition*. In Department of Health (ed). Norwich.
- Hernandez CJ, Beaupre GS, Carter DR (2003) *A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis*. Osteoporos Int. 14:843-847.
- Parfitt AM (1997) *Genetic effects on bone mass and turnover-relevance to black/white differences*. J Am Coll Nutr. 16:325-333.
- Bailey DA, Martin AD, McKay HA, Whiting S, Mirwald R (2000) *Calcium accretion in girls and boys during puberty: a longitudinal analysis*. J Bone Miner Res. 15:2245-2250.
- Russell M, Breggia A, Mendes N, Klibanski A, Misra M (2011) *Growth hormone is positively associated with surrogate markers of bone turnover during puberty*. Clin Endocrinol (Oxf). 75:482-488.
- Lorentzon M, Swanson C, Andersson N, Mellstrom D, Ohlsson C (2005) *Free testosterone is a positive, whereas free estradiol is a negative, predictor of cortical bone size in young Swedish men: the GOOD study*. J Bone Miner Res. 20:1334-1341.
- Burrows M, Baxter-Jones A, Mirwald R, Macdonald H, McKay H (2009) *Bone mineral accrual across growth in a mixed-ethnic group of children: are Asian children disadvantaged from an early age? Calcif Tissue Int. 84:366-378*.
- Hui SL, Perkins AJ, Harezlak J, Peacock M, McClintock CL, Johnston CC, Jr. (2010) *Velocities of bone mineral accrual in black and white American children*. J Bone Miner Res. 25:1527-1535.
- Rizzoli R, Bonjour JP (2010) *Osteoporosis: pathophysiology and clinical management*. In Adler RA (ed) *Determinants of peak bone mass acquisition*, 2nd edn. Humana Press, New York, p 1e22.
- Rizzoli R, Bonjour JP (1999) *Determinants of peak bone mass and mechanisms of bone loss*. Osteoporos Int. 9 Suppl 2:517-23.
- Rizzoli R, Bianchi ML, Garabedian M, McKay HA, Moreno LA (2010) *Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly*. Bone. 46:294-305.
- Rizzoli R (2014) *Nutritional aspects of bone health*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 28:795-808.
- Vartanian LR, Schwartz MB, Brownell KD (2007) *Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis*. Am J Public Health. 97:667-675.
- Peterlik M, Boonen S, Cross HS, Lamberg-Allardt C (2009) *Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: an emerging world-wide public health problem*. Int J Environ Res Public Health. 6:2585-2607.
- Jung ME, Stork MJ, Stapleton J, Bourne JE, Martin Ginis KA (2014) *A systematic review of behavioural interventions to increase maternal calcium intake*. Matern Child Nutr.
- Ortega RM, Martinez RM, Quintas ME, Lopez-Sobaler AM, Andres P (1998) *Calcium levels in maternal milk: relationships with calcium intake during the third trimester of pregnancy*. Br J Nutr. 79:501-507.
- Kalkwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC, Ranz J, Ho M (1997) *The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning*. N Engl J Med. 337:523-528.
- Prentice A, Jarjou LM, Cole TJ, Stirling DM, Dibba B, Fairweather-Tait S (1995) *Calcium requirements of lactating Gambian mothers: effects of a calcium supplement on breast-milk calcium concentration, maternal bone mineral content, and urinary calcium excretion*. Am J Clin Nutr. 62:58-67.
- Olausson H, Goldberg GR, Laskey MA, Schoenmakers I, Jarjou LM, Prentice A (2012) *Calcium economy in human pregnancy and lactation*. Nutr Res Rev. 25:40-67.
- Dror DK, Allen LH (2014) *Dairy product intake in children and adolescents in developed countries: trends, nutritional contribution, and a review of association with health outcomes*. Nutr Rev. 72:68-81.
- Lioret S, Dubuisson C, Dufour A, Touvier M, Calamassi-Tran G, Maire B, Volatier JL, Lafay L (2010) *Trends in food intake in French children from 1999 to 2007: results from the INCA (etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires) dietary surveys*. Br J Nutr. 103:585-601.
- Alexy U, Kersting M (2003) *Time trends in the consumption of dairy foods in German children and adolescents*. Eur J Clin Nutr. 57:1331-1337.
- Nielsen SJ, Popkin BM (2004) *Changes in beverage intake between 1977 and 2001*. Am J Prev Med. 27:205-210.

62. Bailey RL, Dodd KW, Goldman JA, Gahche JJ, Dwyer JT, Moshfegh AJ, Semplos CT, Picciano MF (2010) *Estimation of total usual calcium and vitamin D intakes in the United States*. J Nutr. 140:817-822.
63. Cribb VL, Northstone K, Hopkins D, Emmett PM (2014) *Sources of vitamin D and calcium in the diets of preschool children in the UK and the theoretical effect of food fortification*. J Hum Nutr Diet.
64. Ebeling PR, Daly RM, Kerr DA, Kimlin MG (2013) *An evidence-informed strategy to prevent osteoporosis in Australia*. Med J Aust. 198:90-91.
65. Choi YJ, Kim MK, Jeong SJ (2013) *Vitamin D deficiency in infants aged 1 to 6 months*. Korean J Pediatr. 56:205-210.
66. Zamora SA, Rizzoli R, Belli DC, Slosman DO, Bonjour JP (1999) *Vitamin D supplementation during infancy is associated with higher bone mineral mass in prepubertal girls*. J Clin Endocrinol Metab. 84:4541-4544.
67. Outila TA, Karkkainen MU, Lamberg-Allardt CJ (2001) *Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density*. Am J Clin Nutr. 74:206-210.
68. Guillemant J, Le HT, Maria A, Allemandou A, Peres G, Guillemant S (2001) *Wintertime vitamin D deficiency in male adolescents: effect on parathyroid function and response to vitamin D3 supplements*. Osteoporos Int. 12:875-879.
69. Lehtonen-Veromaa MK, Mottonen TT, Nuotio IO, Irijala KM, Leino AE, Viikari JS (2002) *Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study*. Am J Clin Nutr. 76:1446-1453.
70. Cheng S, Tyllavsky F, Kroger H, et al. (2003) *Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls*. Am J Clin Nutr. 78:485-492.
71. Tyllavsky FA, Cheng S, Lyttikainen A, Viljakainen H, Lamberg-Allardt C (2006) *Strategies to improve vitamin D status in northern European children: exploring the merits of vitamin D fortification and supplementation*. J Nutr. 136:1130-1134.
72. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Hajj Shahine C, Kizirian A, Tannous R (2001) *Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren*. Pediatrics. 107:E53.
73. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR (2002) *Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III*. Bone. 30:771-777.
74. Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, et al. (2006) *Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement*. Med J Aust. 185:268-272.
75. Rockell JE, Green TJ, Skeaff CM, et al. (2005) *Season and ethnicity are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in New Zealand children aged 5-14 y*. J Nutr. 135:2602-2608.
76. Rockell JE, Skeaff CM, Williams SM, Green TJ (2006) *Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations of New Zealanders aged 15 years and older*. Osteoporos Int. 17:1382-1389.
77. International Osteoporosis Foundation (2015) *Vitamin D status around the world in children, adolescents and adults*. <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics/vitamin-d-studies-map> Accessed 10 March 2015.
78. Michels N, De Henauw S, Breidenassel C, et al. (2014) *European adolescent ready-to-eat-cereal (RTEC) consumers have a healthier dietary intake and body composition compared with non-RTEC consumers*. Eur J Nutr.
79. Davies SC, Jewell T, McBride M, Burns H (2012) *Vitamin D - Advice on supplements for at risk: Gateway reference 17193*. In Welsh Government, Department of Health Social Services and Public Safety, The Scottish Government, Department of Health (eds). Cardiff Belfast Edinburgh London.
80. Rizzoli R (2008) *Nutrition: its role in bone health*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 22:813-829.
81. Cadogan J, Eastell R, Jones N, Barker ME (1997) *Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial*. BMJ 315:1255-1260.
82. Misra M, Aggarwal A, Miller KK, Almazan C, Worley M, Soyka LA, Herzog DB, Klibanski A (2004) *Effects of anorexia nervosa on clinical, hematologic, biochemical, and bone density parameters in community-dwelling adolescent girls*. Pediatrics. 114:1574-1583.
83. Misra M, Katzman DK, Cord J, Manning SJ, Mendes N, Herzog DB, Miller KK, Klibanski A (2008) *Bone metabolism in adolescent boys with anorexia nervosa*. J Clin Endocrinol Metab. 93:3029-3036.
84. DiVasta AD, Feldman HA, Beck TJ, LeBoff MS, Gordon CM (2014) *Does hormone replacement normalize bone geometry in adolescents with anorexia nervosa?* J Bone Miner Res. 29:151-157.
85. Misra M, Katzman DK, Clarke H, Snelgrove D, Brigham K, Miller KK, Klibanski A (2013) *Hip structural analysis in adolescent boys with anorexia nervosa and controls*. J Clin Endocrinol Metab. 98:2952-2958.
86. Goulding A, Taylor RW, Jones IE, McAuley KA, Manning PJ, Williams SM (2000) *Overweight and obese children have low bone mass and area for their weight*. Int J Obes Relat Metab Disord. 24:627-632.
87. Goulding A, Grant AM, Williams SM (2005) *Bone and body composition of children and adolescents with repeated forearm fractures*. J Bone Miner Res. 20:2090-2096.
88. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, Weaver C (2000) *Peak bone mass*. Osteoporos Int. 11:985-1009.
89. Ferrari SL, Chevalley T, Bonjour JP, Rizzoli R (2006) *Childhood fractures are associated with decreased bone mass gain during puberty: an early marker of persistent bone fragility?* J Bone Miner Res. 21:501-507.
90. Clark EM, Ness AR, Bishop NJ, Tobias JH (2006) *Association between bone mass and fractures in children: a prospective cohort study*. J Bone Miner Res. 21:1489-1495.
91. Farr JN, Amin S, Melton LJ, 3rd, Kirmani S, McCready LK, Atkinson EJ, Muller R, Khosla S (2014) *Bone strength and structural deficits in children and adolescents with a distal forearm fracture resulting from mild trauma*. J Bone Miner Res. 29:590-599.
92. Farr JN, Khosla S, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Kirmani S, McCready LK, Melton LJ, 3rd, Amin S (2014) *Diminished bone strength is observed in adult women and men who sustained a mild trauma distal forearm fracture during childhood*. J Bone Miner Res. 29:2193-2202.
93. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Kecskeemethy HH, Jaworski M, Gordon CM, International Society for Clinical D (2014) *Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions*. J Clin Densitom. 17:225-242.
94. Pappa H, Thayu M, Sylvester F, Leonard M, Zemel B, Gordon C (2011) *Skeletal health of children and adolescents with inflammatory bowel disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 53:11-25.
95. Bianchi ML, Romano G, Saraifogher S, Costantini D, Limonta C, Colombo C (2006) *BMD and body composition in children and young patients affected by cystic fibrosis*. J Bone Miner Res. 21:388-396.
96. Sernet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, et al. (2011) *European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines*. J Cyst Fibros. 10 Suppl 2:S16-23.
97. Heikkila K, Pearce J, Maki M, Kaukinen K (2015) *Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab. 100:25-34.
98. Fouda MA, Khan AA, Sultan MS, Rios LP, McAssey K, Armstrong D (2012) *Evaluation and management of skeletal health in celiac disease: position statement*. Can J Gastroenterol. 26:819-829.
99. Office of the Surgeon General (2004) *Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General*. In US Department of Health and Human Services (ed). Washington.
100. Dawson-Hughes B, El-Hajj Fuleihan G, Clark P (2013) *Bone care for the postmenopausal woman*. In Mitchell PJ, Misteli L (eds) World Osteoporosis Day Thematic Report. International Osteoporosis Foundation, Nyons.
101. Ebeling PR (2014) *Osteoporosis in men: Why change needs to happen*. In Mitchell PJ (ed) World Osteoporosis Day Thematic Report. International Osteoporosis Foundation, Nyons.
102. Centeno V, de Barboza GD, Marchionatti A, Rodriguez V, Tolosa de Talamoni N (2009) *Molecular mechanisms triggered by low-calcium diets*. Nutr Res Rev. 22:163-174.
103. Morr S, Cuartas E, Alwattar B, Lane JM (2006) *How much calcium is in your drinking water? A survey of calcium concentrations in bottled and tap water and their significance for medical treatment and drug administration*. HSS J. 2:130-135.
104. National Health and Medical Research Council (2006) *Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand including Recommended Dietary Intakes*. In.
105. Food and Agriculture Organization (2002) *Human vitamin and mineral requirements: Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation*. In. Rome.
106. Kudlacek S, Schneider B, Peterlik M, Leeb G, Klaushofer K, Weber K, Woloszczuk W, Willvonseder R, Austrian Study Group on Normative Values of Bone M (2003) *Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians*. Eur J Clin Invest. 33:323-331.
107. Hintzpetter B, Mensink GB, Thierfelder W, Muller MJ, Scheidt-Nave C (2008) *Vitamin D status and health correlates among German adults*. Eur J Clin Nutr. 62:1079-1089.
108. Anke M (2006) *Lebensnotwendigkeit, Toxizität, Versorgung, scheinbare Absorption und Bilanz der Alkali- und Erdalkalimetalle beim Menschen*. Sitzungsberichte der Mathematisch - Naturwissenschaftlichen Klasse der Akademie gemeinnütziger Wissenschaften. Verlag der Akademie gemeinnütziger Wissenschaften, Erfurt, Germany, pp 9-58.
109. Schulze MB, Linseisen J, Kroke A, Boeing H (2001) *Macronutrient, vitamin, and mineral intakes in the EPIC-Germany cohorts*. Ann Nutr Metab. 45:181-189.
110. Vyas A, Greenhalgh A, Cade J, Sanghera B, Riste L, Sharma S, Cruickshank K (2003) *Nutrient intakes of an adult Pakistani, European and African-Caribbean community in inner city Britain*. J Hum Nutr Diet. 16:327-337.
111. Ma J, Johns RA, Stafford RS (2007) *Americans are not meeting current calcium recommendations*. Am J Clin Nutr. 85:1361-1366.
112. Islam MZ, Lamberg-Allardt C, Karkkainen M, Ali SM (2003) *Dietary calcium intake in premenopausal Bangladeshi women: do socio-economic or physiological factors play a role?* Eur J Clin Nutr. 57:674-680.
113. Green TJ, Skeaff CM, Rockell JE, et al. (2008) *Vitamin D status and its association with parathyroid hormone concentrations in women of child-bearing age living in Jakarta and Kuala Lumpur*. Eur J Clin Nutr. 62:373-378.
114. Pasco JA, Henry MJ, Nicholson GC, Brennan SL, Kotowicz MA (2009) *Behavioural and physical characteristics associated with vitamin D status in women*. Bone. 44:1085-1091.
115. Metcalf PA, Scragg RK, Tukuutonga CF, Dryson EW (1998) *Dietary intakes of middle-aged European, Maori and Pacific Islands people living in New Zealand*. N Z Med J. 111:310-313.
116. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A (2003) *Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D*. J Am Coll Nutr. 22:142-146.
117. Priemel M, von Demarus C, Klatt TO, et al. (2010) *Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients*. J Bone Miner Res. 25:305-312.
118. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G (2005) *Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake*. JAMA 294:2336-2341.
119. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE (1997) *Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older*. N Engl J Med. 337:670-676.

120. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, Orav JE, Li R, Spiegelman D, Dietrich T, Willett WC (2009) *Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults*. *J Bone Miner Res.* 24:935-942.
121. Ceglia L, da Silva Morais M, Park LK, Morris E, Harris SS, Bischoff-Ferrari HA, Fielding RA, Dawson-Hughes B (2010) *Multi-step immunofluorescent analysis of vitamin D receptor loci and myosin heavy chain isoforms in human skeletal muscle*. *J Mol Histol.* 41:137-142.
122. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J (2009) *Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials*. *BMJ* 339:b3692.
123. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, et al. (2009) *Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D*. *Osteoporos Int.* 20:1807-1820.
124. Bischoff-Ferrari HA (2011) *Three steps to unbreakable bones: Vitamin D, calcium and exercise*. In Stenmark J, Misteli L (eds) *World Osteoporosis Day Thematic Report*. International Osteoporosis Foundation, Nyons.
125. Moyer VA, Force* USPST (2013) *Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement*. *Ann Intern Med.* 158:691-696.
126. Darling AL, Millward DJ, Torgerson DJ, Hewitt CE, Lanham-New SA (2009) *Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis*. *Am J Clin Nutr.* 90:1674-1692.
127. Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA (1999) *Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study*. *Am J Clin Nutr.* 69:74-79.
128. Hamidi MS, Gajic-Veljanoski O, Cheung AM (2013) *Vitamin K and bone health*. *J Clin Densitom.* 16:409-413.
129. Morris MS, Jacques PF, Selhub J (2005) *Relation between homocysteine and B-vitamin status indicators and bone mineral density in older Americans*. *Bone.* 37:234-242.
130. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, Hannan MT, Cupples LA, Kiel DP (2004) *Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons*. *N Engl J Med.* 350:2042-2049.
131. Clarke M, Ward M, Strain JJ, Hoey L, Dickey W, McNulty H (2014) *B-vitamins and bone in health and disease: the current evidence*. *Proc Nutr Soc.* 73:330-339.
132. Tanumihardjo SA (2013) *Vitamin A and bone health: the balancing act*. *J Clin Densitom.* 16:414-419.
133. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ (2015) *Magnesium in man: implications for health and disease*. *Physiol Rev.* 95:1-46.
134. Kvamme JM, Gronli O, Jacobsen BK, Florholmen J (2014) *Risk of malnutrition and zinc deficiency in community-living elderly men and women: the Tromso Study*. *Public Health Nutr.* 1-7.
135. Tucker KL (2014) *Vegetarian diets and bone status*. *Am J Clin Nutr.* 100 Suppl 1:329S-335S.
136. Fenton TR, Tough SC, Lyon AW, Eliasziw M, Hanley DA (2011) *Causal assessment of dietary acid load and bone disease: a systematic review & meta-analysis applying Hill's epidemiologic criteria for causality*. *Nutr J.* 10:41.
137. Moseley KF, Weaver CM, Appel L, Sebastian A, Sellmeyer DE (2013) *Potassium citrate supplementation results in sustained improvement in calcium balance in older men and women*. *J Bone Miner Res.* 28:497-504.
138. Jehle S, Hulter HN, Krapp R (2013) *Effect of potassium citrate on bone density, microarchitecture, and fracture risk in healthy older adults without osteoporosis: a randomized controlled trial*. *J Clin Endocrinol Metab.* 98:207-217.
139. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, Pols H, Tenenhouse A (2005) *Alcohol intake as a risk factor for fracture*. *Osteoporos Int.* 16:737-742.
140. Barger-Lux MJ, Heaney RP (1995) *Caffeine and the calcium economy revisited*. *Osteoporos Int.* 5:97-102.
141. Hallstrom H, Wolk A, Glynn A, Michaelsson K (2006) *Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women*. *Osteoporos Int.* 17:1055-1064.
142. Barrett-Connor E, Chang JC, Edelstein SL (1994) *Coffee-associated osteoporosis offset by daily milk consumption*. The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 271:280-283.
143. De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. (2005) *Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis*. *Osteoporos Int.* 16:1330-1338.
144. Migliaccio S, Greco EA, Wannenes F, Donini LM, Lenzi A (2014) *Adipose, bone and muscle tissues as new endocrine organs: role of reciprocal regulation for osteoporosis and obesity development*. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 17:39-51.
145. Premaor MO, Pilbrow L, Tonkin C, Parker RA, Compston J (2010) *Obesity and fractures in postmenopausal women*. *J Bone Miner Res.* 25:292-297.
146. Compston JE, Flahive J, Hooven FH, et al. (2014) *Obesity, health-care utilization, and health-related quality of life after fracture in postmenopausal women: Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW)*. *Calcif Tissue Int.* 94:223-231.
147. Hickson M (2006) *Malnutrition and ageing*. *Postgrad Med J.* 82:2-8.
148. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N (2010) *IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults*. *Osteoporos Int.* 21:1151-1154.
149. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B (2005) *Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *JAMA* 293:2257-2264.
150. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ (2003) *Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol*. *Am J Clin Nutr.* 77:204-210.
151. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, et al. (2013) *Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group*. *J Am Med Dir Assoc.* 14:542-559.
152. Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP (1998) *Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Ann Intern Med.* 128:801-809.
153. Milne AC, Potter J, Vivanti A, Avenell A (2009) *Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition*. *Cochrane Database Syst Rev.* CD003288.
154. Avenell A, Handoll HH (2010) *Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in older people*. *Cochrane Database Syst Rev.* CD001880.
155. Botella-Carretero JJ, Iglesias B, Balsa JA, Arrieta F, Zamarron I, Vazquez C (2010) *Perioperative oral nutritional supplements in normally or mildly undernourished geriatric patients submitted to surgery for hip fracture: a randomized clinical trial*. *Clin Nutr.* 29:574-579.
156. Devine A, Dick IM, Islam AF, Dhaliwal SS, Prince RL (2005) *Protein consumption is an important predictor of lower limb bone mass in elderly women*. *Am J Clin Nutr.* 81:1423-1428.
157. Meng X, Zhu K, Devine A, Kerr DA, Binns CW, Prince RL (2009) *A 5-year cohort study of the effects of high protein intake on lean mass and BMC in elderly postmenopausal women*. *J Bone Miner Res.* 24:1827-1834.
158. Dawson-Hughes B, Harris SS, Rasmussen H, Song L, Dallal GE (2004) *Effect of dietary protein supplements on calcium excretion in healthy older men and women*. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:1169-1173.
159. Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, et al. (2014) *The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)*. *Maturitas.* 79:122-132.
160. Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, et al. (2013) *Impact of nutrition on muscle mass, strength, and performance in older adults*. *Osteoporos Int.* 24:1555-1566.
161. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. (2010) *Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People*. *Age Ageing* 39:412-423.
162. Patel HP, Syddall HE, Jameson K, Robinson S, Denison H, Roberts HC, Edwards M, Dennison E, Cooper C, Aihie Sayer A (2013) *Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS)*. *Age Ageing* 42:378-384.
163. Akesson K, Mitchell PJ (2012) *Capture the Fracture: A global campaign to break the fragility fracture cycle*. In Stenmark J, Misteli L (eds) *World Osteoporosis Day Thematic Report*. International Osteoporosis Foundation, Nyon.
164. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, Kyer C, Cooper C, Group IOFFW (2013) *Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle*. *Osteoporos Int.*
165. Mitchell PJ, Ganda K, Seibel MJ (2015) *Australian and New Zealand Bone and Mineral Society Position Paper on Secondary Fracture Prevention Programs*. In. In press.
166. Osteoporosis Canada (2013) *Make the FIRST break the LAST with Fracture Liaison Services*. In.
167. Osteoporosis New Zealand (2012) *Bone Care 2020: A systematic approach to hip fracture care and prevention for New Zealand*. In. Wellington.
168. Chandran M, Tan MZ, Cheen M, Tan SB, Leong M, Lau TC (2013) *Secondary prevention of osteoporotic fractures--an "OPTIMAL" model of care from Singapore*. *Osteoporos Int.* 24:2809-2817.
169. Gittoes N, McLellan AR, Cooper A, et al. (2014) *Effective Secondary Prevention of Fragility Fractures: Clinical Standards for Fracture Liaison Services*. In. National Osteoporosis Society, Camerton.
170. National Bone Health Alliance (2014) *Fracture Prevention CENTRAL*. <http://www.nbha.org/fpc> Accessed 18 August 2014.
171. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C, Osteoporosis Methodology G, The Osteoporosis Research Advisory G (2002) *Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis*. *Endocr Rev.* 23:570-578.
172. McCloskey E (2009) *FRAX® Identifying people at high risk of fracture: WHO Fracture Risk Assessment Tool, a new clinical tool for informed treatment decisions*. In. Nyons, Switzerland.
173. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases University of Sheffield UK (2013) *FRAX® WHO Fracture Risk Assessment Tool*. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/> Accessed 20 August 2014.
174. Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, Chen M, Palmer AJ (2015) *Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050*. *Osteoporos Int.*
175. Tsai MS, Lin CL, Tu YK, Lee PH, Kao CH (2015) *Risks and predictors of osteoporosis in patients with inflammatory bowel diseases in an Asian population: a nationwide population-based cohort study*. *Int J Clin Pract.* 69:235-241.
176. Mooney PD, Leeds JS, Libzo N, et al. (2014) *Case-finding for coeliac disease in secondary care: a prospective multicentre UK study*. *Dig Liver Dis.* 46:32-35.
177. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. (2014) *Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology*. *Gut.* 63:1210-1228.
178. Wilt TJ, Shaikat A, Shamliyan T, Taylor BC, MacDonald R, Tacklind J, Rutks L, Schwarzenberg SJ, Kane RL, Levitt M (2010) *Lactose intolerance and health*. *Evid Rep Technol Assess.* 1-410.
179. Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, et al. (2010) *NIH consensus development conference statement: Lactose intolerance and health*. *NIH Consens State Sci Statements.* 27:1-27.



LA TUA AMICIZIA ED IL TUO 5 PER MILLE PER FINANZIARE LA RICERCA SULLE MALATTIE DELLE OSSA

F.I.R.M.O., Fondazione Italiana per la Ricerca sulle Malattie Ossee, opera da anni per prevenire e curare le patologie dello scheletro che affliggono milioni di italiani. Per valorizzare le varie competenze (scientifiche, industriali, cliniche e finanziarie), la Fondazione **ha creato una rete di alleanze strategiche con le istituzioni, le organizzazioni del settore, le imprese e le stesse associazioni dei pazienti.**

Insieme possiamo fare emergere problemi tutt'oggi sottovalutati. Puoi così contribuire alla realizzazione di Firmolab, un laboratorio di ricerca sulle malattie rare delle ossa.

Nella dichiarazione dei redditi (area di sostegno delle Organizzazioni non lucrative di utilità sociale) **basta indicare il Codice Fiscale della Fondazione: 05618410483.**

www.fondazionefirmo.com

5X1000

SOSTIENI LA RICERCA SCIENTIFICA

CODICE FISCALE

05618410483



F.I.R.
M.O.
FONDAZIONE RAFFAELLA BECAGLI

Questa relazione mette in evidenza il ruolo svolto dell'alimentazione nello sviluppo e nel mantenimento di uno scheletro sano per tutto il corso di vita. Affronta le sfide della salute pubblica connesse con un insufficiente apporto di calcio, vitamina D e proteine, nonché di altri micronutrienti fondamentali per la salute muscolo-scheletrica, mentre delinea le strategie per affrontare queste carenze. Iniziando dall'importanza della nutrizione materna per la crescita del feto, la relazione percorre le fasi della vita e mette in luce la necessità di bambini e adolescenti di costruire il massimo picco di massa ossea, quella degli adulti di evitare la perdita prematura di osso e degli anziani di prevenire l'osteoporosi e ottenere un trattamento adeguato, se necessario.

PROF CYRUS COOPER

Presidente del Comitato dei Consulenti Scientifici, IOF

Giornata Mondiale dell'Osteoporosi
20 Ottobre

AMA LE TUE
OSSA

Per l'Italia il progetto è sostenuto da

F.I.R.
M.O.
FONDAZIONE RAFFAELLA BECAGLI

In collaborazione con

ABIOMEN
PHARMA

AMGEN

BANCA CR FIRENZE



fidia
farmaceutici s.p.a.
Our passion, your health

SERVIER ITALIA
creatività nella ricerca

SPA SPA - Società Prodotti Antibiotici S. p. A.

SUNSWEEET

ACQUA DELLA SALUTE
ULIVETO
ACQUA 100% BOTTIGLIGLIATA

AMGEN

Fonterra
Dairy for life

Lilly

MSD

Pfizer Consumer Healthcare

Takeda

DSM
HEALTH SCIENCE & BIOPHARMA

Rousselot

SUNSWEEET

La Giornata Mondiale dell'Osteoporosi 2015 è supportata da questi Sponsor globali

Sponsor nutrizione

AUTORI **Cyrus Cooper** University of Oxford, UK
Bess Dawson-Hughes Tufts University, USA
Catherine M. Gordon Brown University, USA
René Rizzoli Geneva University Hospitals, Switzerland

SCRITTORI **Paul Mitchell** Synthesis Medical Limited and University of Notre Dame, Australia

REDATTORI **Charanjit K. Jagait, Laura Mistelli** IOF

REVISORI **Mark Edwards, Nick Harvey**
MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, UK
Dominique Pierroz IOF

DESIGN **Gilberto D Lontro** IOF

International Osteoporosis Foundation
rue Juste-Olivier, 9 • CH-1260 Nyon
Switzerland
T +41 22 994 01 00 **F** +41 22 994 01 01
info@iofbonehealth.org
www.iofbonehealth.org

FOTO DI COPERTINA **GILBERTO LONTRO**

Traduzione in italiano: Gemma Marucci

©2015 **International Osteoporosis Foundation**

D150724 P3000