

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE OSTEOPOROZE NONPHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

Đurđica Babić-Naglić

Sažetak

Vježbe i prevencija padova temelj su nefarmakološke terapije osteoporoze (OP). Mehanički podražaj ima osteogeno djelovanje, a treningom propriocepcije poboljšava se ravnoteža. Intermitentni snažniji mehanički stimulus najbolje potiče adaptaciju kosti. Preporuka za vježbe je da, prema vrsti, budu aktivne dinamičke anti-

gravitacijske i s otporom, prema frekvenciji valja ih provoditi najmanje 3x tjedno trajanja minimalno 20-60 minuta s 50-80% intenzitetom maksimalnih ponavljanja (RM). Ciljne skupine mišića za intervenciju su ekstenzori kralježnice i mišići kuka. Uklanjanjem rizika za pad i vježbama ravnoteže smanjuje se incidencija padova i prijeloma.

Ključne riječi

mehanotransdukcija, osteoporoza, vježbe

Summary

Exercise and prevention of falls are the cornerstone of nonpharmacological treatment of osteoporosis (OP). Mechanical stress has osteogenic properties. Proprioceptive training can improve balance. Intermittent mechanical stimuli are most appropriate type of functional bone adaptation. Recommendations for exercises include type (aero-

bic, weight-bearing, resistance), frequency (minimum 3x weekly), duration (minimum 20-30 minutes) and intensity of 50-80% of repetitive maximum (RM). Target muscle groups for intervention are spine extensors and hip muscles. Elimination of risk of falls and proprioceptive exercises can reduce incidence of falls and related fractures.

Key words

exercise, mechanotransduction, osteoporosis

Uvod

Terapija osteoporoze (OP) sve je složenija, a osnovni cilj je prevencija prijeloma. Osteoporoza i povećan rizik pada najčešći su uzroci prijeloma u starijih žena te su ove dvije komponente prioritet kliničke evaluacije potencijalnih bolesnica. Nefarmakološko liječenje je prvi dio svakog terapijskog programa za OP, a odnosi se na modifikaciju faktora rizika za osteoporozu (primarna prevencija), faktora rizika za prijelom i pad kod već postojeće OP (sekundarna prevencija) te kod postojećeg prijeloma na redukciju broja novih i zbrinjavanje komplikacija starog prijeloma (tercijarna prevencija). Ciljne skupine osoba za aktivni nefarmakološki i/ili farmakološki pristup su: zdrave žene u postmenopauzi, sve osobe s rizikom za OP bez obzira na dob i spol, žene u postmenopauzi s osteopenijom ($T \geq -2,5$), žene u postmenopauzi s osteoporozom bez prijeloma ($T \leq -2,5$), žene u postmenopauzi s povećanim rizikom pada i žene u postmenopauzi s anamnezom prijeloma na malu traumu bez obzira na vrijednost mineralne gustoće kosti

(BMD - bone mineral density). Fizikalna terapija i rehabilitacija su etablirani načini tretmana OP unatoč nedostatka jedinstvenih preporuka za odabir postupka.

Najveći dio ovog rada posvećen je vježbama kao najvažnijem i najkontroverznijem dijelu nefarmakološkog pristupa koji je nerijetko u drugom planu od strane ordinarijusa, a još više bolesnika. Malo tko od nas svaku bolesnicu s denzitometrijski dijagnosticiranom OP, a bez kliničkih simptoma, klinički pregleda, izmjeri, ocijeni rizik pada, uputi na formalnu edukaciju za vježbe i periodično provjerava adherenciju za propisani program. Vježbe u OP imaju preventivni učinak na gubitak BMD i smanjenje incidencije padova, nekada mogu povećati BMD kao antiresorptivni lijekovi, a unatoč toga kod velikog broja bolesnica sustavno se uvode tek kod klinički manifestne OP. Za sada nedostaju precizne smjernice za vrstu, frekvenciju, trajanje i intenzitet vježbi koje povećavaju čvrstoću kosti, ali osnovna načela i načini prevencije

pada dobro su poznati. Rezultati istraživanja učinka vježbi na koštanu masu brojni su i različiti, različite su ispitivane skupine žena i metode, a svima je zajednički zaključak da vježbe povoljno utječu na konačni klinički ishod

Razlozi za vježbu

Osteoporoza se može definirati na nekoliko načina od kojih niti jedan nije cjelovit. Klasična, klinička definicija OP je opisna, a glasi da je OP bolest u kojoj je smanjena koštana masa, poremećena mikroarhitektura kosti i povećana koštana pregradnja što smanjuje čvrstoću kosti i povećava rizik prijeloma. Kvantitativna definicija OP respektira samo jedan atribut kosti i temeljena je na denzitometrijskim mjerenjima BMD, a patološki nalaz definiran odstupanjima u odnosu mlade zdrave osobe bez podataka o strukturnim i funkcijskim karakteristikama kosti. Biomehanička (kvalitativna) definicija OP kao takva ne postoji. S aspekta funkcionalnih zahtjeva kosti je najadekvatnija jer treba sadržavati podatke o veličini, obliku, mikrostrukтури i fizikalnim svojstvima kosti kao materijala gdje je najvažniji matematički proračun tvrdoće i elastičnosti, napose granice elastičnosti koja određuje dopuštenu granicu opterećenja kosti bez ireverzibilne plastične deformacije tkiva (mikroostećenja, prijelom). Teorijski, ovaj način omogućava egzaktno doziranje mehaničkog osteogenog podražaja slično doziranju medikamentne terapije. Kvantitativna kompjutorizirana tomografija (QCT) i mikro-QCT ili mikro-magnetska rezonancija (MR) s 3-D simulacijom daju precizan uvid u geometriju, mineralnu gustoću i mikrostrukтуру kosti bez podataka o karakteristikama matriksa. Kompjutorskom tehnologijom QCT slika direktno se može pretvoriti u 3-D rekonstrukciju s prikazom distribucije sila i indirektnim izračunom elastičnog modulusa ("micro finite element" tehnologija) in vivo. Nanoindentacija je nova sofisticirana, eksperimentalna tehnika koja direktno mjeri tvrdoću i elastičnost kosti na mikroskopskoj razini uključujući obilježja mekih i mineralnih sastavnica kosti (1,2). U kliničkoj obradi bolesnika manjka upravo taj biomehanički indikator dijagnoze i doziranja mehaničkog stimulusa o kojem se sada indirektno zaključuje. Mehanička sila na kost može djelovati fiziološki, destruirajuće ili stimulativno što ovisi o intenzitetu sile i čvrstoći kosti. Prema starom Wolfovu zakonu iz 1892. godine mehanički podražaj je odgovoran za arhitekturu, debljinu i usmjerenje trabekula (trajektoriji). Danas je češći pojam funkcionalne adaptacije kosti na mehanički stres (3) i znači da se kost stvara na mjestima većeg, a gubi na mjestima manjeg opterećenja što najjasnije ilustrira primjer tenisača u kojih je evidentna hipertrofija kosti na dominantnoj ruci (4). Djelovanje mehaničkog podražaja na kost tumači se mehanizmom mehanostata i mehanotransdukcije te piezoelektričnim svojstvima kosti. Kod mehaničkog podražaja mehanostat kontrolira deforma-

OP i kvalitetu života neovisno o postignutom stupnju promjene BMD. Većina autora smatra da je učinak vježbi na kost regionalno specifičan, ovisan o stupnju opterećenja i treniranoj mišićnoj skupini.

ciju promjenom strukture kosti (5). Mehanički podražaj izaziva deformaciju kosti i pretvara ju u biokemijski celularni signal preko osteocita koji upravljaju procesom izgradnje i razgradnje kosti ovisno o intenzitetu mehaničkog stresa, aktivira gene i sintezu proteina, a odgovor gena specifičan je za svaki intenzitet podražaja. Mali ili nikakvi podražaj rezultira inaktivitetnom atrofijom, fiziološki održava homeostazu, snažniji stimulira izgradnju, a supramaksimalni izaziva ozljedu kosti. Prepoznavanje inteziteta mehaničkog podražaja od strane organizma ovisi o nizu biokemijskih (kalcijski kanali), citokinskih (faktori rasta, TNF, OPG/RANK/RANK-L) i hormonalnih parametara (D vitamin, estrogeni, PTH) odgovornih za reakciju stanice. Čini se da osteociti reagiraju individualno na lokalnoj razini ili sistemski kao stanična loza. Aktivirani osteociti stimuliraju funkciju osteoblasta. Osteociti žive više desetljeća, presudni su za održavanje integriteta kosti i čine oko 90% svih koštanih stanica. Apoptoza osteocita nastaje kod inaktiviteta i bestežinskog stanja, mikroprijeloma kosti, postmenopauzalne i steroidne OP. Odgovor kosti ovisi o stupnju i lokalizaciji opterećenja (6). "Plus" adaptacija kosti nastaje kod primjene dinamičkog, a ne statičkog mehaničkog opterećenja i za inicijaciju adaptivnog odgovora dovoljno je kratkotrajno cikličko opterećenje, a kod prolongiranih monotoni mehaničkih podražaja razvija se zasićenje mehanosenzora (7). Ove postavke potvrđene su u animalnim i humanim istraživanjima. Na štakorima je dokazano da aksijalno dinamičko opterećenje ulne 3x tjedno kroz 16 tjedana povećava BMD dijafize za 5,4% do 6,9% uz povećanje granice prijeloma za 64% do 165% što se tumači zadebljanjem lateralnih i medijalnih periostalnih površina ulne gdje su biomehanički zahtjevi najveći. U istom eksperimentu na distalnim dijelovima ulne nastaju osteofiti kod životinja podvrgnutih opterećenju (8). Prema eksperimentalnim protokolima anabolni učinak opterećenja na kost udvostručuje se uvođenjem intervala "odmora" između ciklusa opterećenja jer se na taj način izbjegava rezistencija mehanosenzornog aparata kosti i dozvoljava njegov oporavak (9). Intermitentno kratkotrajno veće opterećenje povoljno djeluje na kost. U mladih zdravih žena 10 maksimalnih vertikalnih skokova dnevno, 3x tjedno kroz 6 mjeseci značajno povećava BMD vrata femura i lumbalne kralježnice ($p < 0,01$) u odnosu na kontrolnu skupinu (10). Različiti sportovi izazivaju različite efekte u koštanom metabolizmu. Trkači maratona imaju manju mineralnu gustoću kosti od dizača utega jer kod prvih dominira mišićna izdržljivost i monotoni impulsi, a kod

drugih velika mišićna snaga sa snažnim cikličkim promjenama akceleracije (11). Određene su BMD vrijednosti sportašica adolescentne dobi (10-17 godina) koje se aktivno bave nogometom, dizanjem utega i plivanjem. Nogometašice imaju najveću BMD vrijednost, čak značajno veću od normale za odrasle mlade žene dobi 25 godina, dizačice utega BMD vrijednost jednaku zrelim mladim ženama, a plivačice ispod normale za odrasle (12). Kod plivanja nema gravitacijskog utjecaja i stoga izostaje značajniji učinak na kost. U sportovima kao što je nogomet ili skakački sportovi prisutna je kombinacija aktivnosti s opterećenjem, česte su nenadane promjene smjera kretanja te opetovani snažan podražaj trčanja i skakanja ili bolje rečeno ukupno dinamičko opterećenje velikog intenziteta na mahove što najbolje stimulira kost. U postmenopauzi smanjuje se reaktivnost skeleta na fizičku aktivnost i potrebno je puno više rada za isti efekt jer odgovor kosti na mehanički podražaj ovisi i o mnogim drugim neskelet-

nim faktorima (hormonalni status, razina kalcija i D vitamina). I upravo zbog toga idealno bi bilo započeti sustavnu prevenciju u premenopauzalnoj dobi. U starijih zdravih žena (65-79 godina) vježbe s velikim ili malim otporom kroz godinu dana (10 vježbi u seansi, 3x tjedno, 40% i 80% 1RM - repetitive maximum - maksimalna ponavljanja) efikasno povećavaju mišićnu snagu starijih zdravih žena (65-79 godina) bez učinka na BMD kuka i kralježnice (13). Općenito je prihvaćen stav da treba poticati fizičku aktivnost u osoba s osteoporozom no postoje i drugačija razmišljanja. Frost smatra da su vježbe indicirane u osoba s osteopenijom čije kosti, iako slabije čvrstoće, fiziološki reagiraju na opterećenje dok u onih s osteoporozom opterećenje pogoršava sklonost spontanom prijelomima jer je čvrstoća kosti toliko kompromitirana da je kost izgubila sposobnost adaptacije i ne može kompenzirati mikroostećenja. Također naglašava potrebu razlikovanja niske BMD vrijednosti od "prave" osteoporoze kao patološkog procesa (14).

Primjena vježbi kod osteoporoze

Mineralna gustoća kosti

Mineralna gustoća kosti jedini je mjerljivi pokazatelj čvrstoće kosti, značajan predskazatelj prijeloma, ali nedostatan u kliničkom smislu jer odražava samo jednu karakteristiku (tvrdoću) kosti kao materijala, a ne kosti kao organa za kretanje u sklopu funkcioniranja osobe u cijelosti gdje mnogi drugi faktori imaju svoju ulogu. Jednako snižena BMD vrijednost žene od 50 i 80 godina ne predstavlja isti rizik prijeloma zbog aditivnog efekta životne dobi. Smatra se da je povećanje BMD sigurna potvrda uspješnosti nekog tretmana OP. Iz kliničkih istraživanja djelotvornosti pojedinih antiresorptivnih lijekova poznato je da porast BMD za 2-8% predstavlja oko 50% antiprijelomnog učinka (15) dok pad BMD za 1 standardnu devijaciju povećava rizik prijeloma za 1,5 do 3 puta (16). Važno je ne poistovijetiti BMD sa čvrstoćom kosti jer je BMD samo jedan od parametara. Osobe s jednako patološkim nalazom BMD nemaju jednak rizik prijeloma zbog moguće razlike u trabekularnoj građi kosti koja se može trodimenzionalno odrediti mikromagnetskom rezonancijom in vivo gdje se vidi je li uzrok niske BMD stanjenje trabekula održane arhitekture ili su to mikroprijelomi trabekula. Održana mikrostruktura kosti bez obzira na debljinu gredica smanjuje rizik prijeloma (17) i omogućava funkcionalnu adaptaciju. Iz spomenutih razloga porast BMD nije jedini dokaz djelotvornosti neke od terapija OP. Vježbe s progresivnim opterećenjem povećavaju ukupni BMD na lumbalnoj kralježnici, trohanteru i vratu femura, a taj porast korelira s učestalošću izvođenja (kroz 4 godine 3x tjedno 2 seta vježbi s 6-8 ponavljanja 70-80% ponavljajućeg maksimuma) i mišićnim skupinama koje su najopterećenije u sustavu vježbi (18). Osteogeni učinak jednogodišnjeg progresivnog treninga gornjih i donjih ispsilateralnih eks-

tremiteta evaluiran je u 56 postmenopauzalnih žena, a kontralateralna strana bila je kontrolna. Randomiziranim postupkom bile su uvrštene u skupinu koja je provodila vježbe snaženja (3x8RM) ili vježbe izdržljivosti (3x20RM). Na aktivnoj strani dobiven je prosječni porast BMD za 2,4% u odnosu na prosječni pad za 1,4% na kontrolnoj strani. Ispitanice podvrgnute vježbama snaženja imale su značajno bolji denzitometrijski rezultat na trohanternoj i intertrohanternoj regiji od onih koje su provodile vježbe izdržljivosti. Autori zaključuju da je za povećanje koštane mase u ranoj postmenopauzi vrijednije vršno opterećenje nego broj ponavljanja (19).

Prevencija prijeloma kuka

Prevencija prijeloma kuka kao najozbiljnije kliničke manifestacije OP najveći je izazov svih terapijskih nastojanja. Vježbama glutealne skupine mišića djeluje se na trohanter femura, snaženjem mišića iliopsoasa na mali trohanter, a na Wardov trokut treningom aduktora i ekstezora kuka (19) Kontrolirano istraživanje učinka vježbi na BMD kuka u 44 žene ukazuje da je porast BMD trohantera povezan s ukupnim primijenjenim opterećenjem ($p < 0,001$), da su najučinkovitije vježbe čučnja s opterećenjem ($0,0023 \text{ g/cm}^2$) i dizanje štapa iznad razine glave. Vježbe nemaju direktan učinak na vrat femura građenog od malo trabekularne kosti i bez hvatišta mišića te prijenos sile s trohantera nije dostatan osteogeni stimulus (20). U metaanalizi 10 radova učinka vježbi na BMD, a koji su obuhvatili 595 postmenopauzalnih žena (42-92 godine) nije zabilježena značajna promjena u BMD vrata femura (21). Rezultati u premenopauzalnih žena pouzdano govore u prilog porasta koštane mase vrata femura nakon 18 mjeseci progresivnih vježbi provedenih 3x tjedno ($p = 0,006$) (22). Dinamičke antigravitacijske vježbe velikog sraza ("high-impact") imaju najbolji uč-

nak na kuk jer kumulativno djeluje mišićna i sile nastale u srazu s tlom.

Vertebralni prijelomi

Vertebralni prijelomi su nerijetko asimptomatski i narušavaju biomehaniku cijele kralježnice. Održavanje fizioloških krivina kralježnice ili korekcija torakalne hiperkifoze kod osteoporotičnog prijeloma kralježnice nezaobilazni je dio terapijskog plana. Vertebralni prijelom može izazvati vertebralni bolni sindrom i poremećaj fizioloških krivina, a kod multiplih prijeloma respiratornu i probavnu disfunkciju. Vježbe snaženja leđnih mišića smanjuju broj prijeloma kralježnice i korigiraju blaže posturalne defekte (23,24). Kombinacija posturalnih, aerobnih i vježbi disanja s otporom 3x tjedno po 1 sat kroz 8 tjedana poboljšava snagu respiratornih mišića, posturalni defekt i opću kondiciju ispitanica (>65 godina) s denzitometrijski dijagnosticiranom OP kralježnice bez prijeloma (25). Posturalnom rehabilitacijom utječe se na bol, pokretljivost, ekspanzije toraksa, propriocepciju i ravnotežu. Vježbe disanja sa ili bez otpora moraju biti obavezni dio fizioterapijskog plana liječenja OP kralježnice.

Aerobne vježbe

Aerobne vježbe su važne za opće kardiovaskularno kondicioniranje organizma. Rezultati istraživanja učinaka aerobnih vježbi na skelet su kontroverzni zbog različitih populacija ispitanica i protokola vježbi. Sistematski pregled 18 kontroliranih radova ocjene učinka vježbi na koštani metabolizam ukazuje na povoljan učinak dinamičkih antigravitacijskih i vježbi s otporom na BMD kralježnice, hodanje ima učinak na kuk, a aerobni trening i na podlakticu (26). Druga obrada 35 randomiziranih istraživanja usporedbe antigravitacijskih (aerobnih) i vježbi s otporom na BMD u premenopauzalnih i postmenopauzalnih žena govori da oba načina vježbanja podjednako usporavaju gubitak kosti na lumbalnoj kralježnici dok aerobne vježbe imaju tendenciju pozitivnog učinka na femur (27). Aerobne vježbe (hodanje, trčanje) povećavaju kardiovaskularnu sposobnost, a kod OP imaju tek minimalan učinak na kost. Bez obzira na skeletni učinak kratke aerobne vježbe provode se kao uvod ili zagrijavanje prije težeg opterećenja.

Hodanje

Hodanje je najpopularniji način aerobne aktivnosti. Različite su upute za način i učestalost svrhovitog hoda: kod OP, a najviše podataka govori u prilog kratkog žustrog hoda i hoda po stubama. Hodanjem po pokretnom sagu učinak se povećava bržim tempom koraka u skladu s kardiorespiracijskom sposobnošću (brzina hoda mjerena prema broju udisaja/min) (28). Nakon jednogodišnjeg treninga na pokretnom sagu 2-3 puta tjedno (intenzitet hoda određen prema submaksimalnom puls) učinak na BMD utvrđen je samo kod žena u ranoj postmenopauzi (<6 mjeseci) (29). Program hodanja 3 puta tjedno kroz 2 godine s progresivnim povećanjem brzine

i trajanja hoda u žena s prijelomom femura u anamnezi (N=165) može usporiti gubitak kosti na vratu femura i kralježnici, povećati kumulativni rizik pada, ali ne i incidenciju prijeloma (30). Razina tjelesne aktivnosti i treniranost osobe može se ocjenjivati i po principu potrošnje energije. Prospektivno jednogodišnje istraživanje 61.200 žena ukazuje na povezanost prijeloma kuka s potrošnom energije (mjereno MET-om - metabolic equivalent threshold) u izvođenju aktivnosti svakodnevnog života (ASŽ) i hoda. Prema rezultatima ove studije svako povećanje aktivnosti za 3 MET-a/sat/tjedno (ekvivalent za 1 sat srednje brzog hoda) smanjuje rizik prijeloma kuka za 6%. Intenzivnijim i dužim hoda ovaj efekt se pojačava što je potvrđeno usporedbom žena koje su hodale 1 sat tjedno i onih koje su hodale najmanje 4 sata tjedno (31). Prema rezultatima više autora žustro hodanje i hod po stubama su najadekvatnije aktivnosti iz sfere ASŽ koje najviše utječu na ukupni BMD i BMD trohantera. Žustri hod povećava BMD trohantera femura za 8,4% u usporedbi sa šetnjom (32). Sat hoda dnevno kroz godinu dana znači godišnje povećanje BMD za 0,8% lumbalno i 1,9% na femuru kod zdravih odraslih žena (50±10 godina) (33).

Vježbe s otporom

Vježbe s otporom najbolje održavaju i povećavaju BMD na regionalnom principu. Studije na životinjama pokazuju da je veće lokalno opterećenje snažniji osteogeni stimulus nego ravnomjerno raspoređeno opterećenje. Za vrijeme brzog hoda lumbalna kralježnica opterećena je 1x tjelesne težine, za vrijeme trčanja 1,75x tjelesne težine, a tijekom dizanja tereta 5-6x tjelesne težine. Regionalno usmjerene vježbe s otporom su one kod kojih se određeni mišić kontrahira protiv otpora i aktivira sve okolne strukture (tetive, ligamenti, hvatište mišića za kost) čime izaziva lokalni osteogeni podražaj (34). Usporedbom učinka vježbi s otporom i vježbi izdržljivosti na BMD kuka utvrđeno je da je za kost vrijedniji manji broj ponavljanja većeg opterećenja nego veći broj ponavljanja manjeg opterećenja (19). Izotonično snaženje mišića iliopsoasa kroz godinu dana ima protektivni učinak na BMD kralježnice ($p < 0,001$) (35). Iliopsoas je jedini mišić koji se hvata za trupove kralježaka i njegova kontrakcija direktno izaziva stres trupova. Kada je namjerno (utezi, elastične vrpce) opterećenje kontraindicirano i jednostavni program antigravitacijskih vježbi ekstenzora kralježnice u položaju na trbuhu smanjuje rizik prijeloma kralježnice i usporava gubitak BMD na kralježnici (23).

Sistemske efekte treninga

Pitanje je mogu li vježbe imati sistemske učinke na koštanu pregradnju neovisno o treniranoj regiji? Gotovo 200 žena (59-78 godina) koje su uzimale hormonsku nadomjesnu terapiju najmanje 2 godine i imale ukupnu T vrijednost na kuku -0,8 do -2,8 bilo je uključeno u dvogodišnji program jednostavnih vježbi s umjerenim

otporom samo za gornje ili samo za donje ekstremitete. Nakon 2 godine denzitometrijska mjerenja pokazala su podjednak porast BMD-a u obje skupine. Ukupni BMD na kuku povećao se za 1,5% u žena koje su vježbale donje ekstremitete i za 1,8% u žena koje su vježbale gornje ekstremitete, a na trohanteru za 2,4% i 2,5% ($p < 0,001$). Svi laboratorijski parametri koštane razgradnje bili su u padu nakon godinu dana (36). Prema neočekivanim rezultatima ove studije u kojoj je izostao bolji lokalni učinak na trenirane regije, vježbe možda mogu imati sistemske efekte na koštani metabolizam i to prvenstveno preko inhibicije koštane razgradnje. Teorijsko tumačenje ovog efekta je sposobnost sistemske reakcije osteocita na mehanički podražaj mehanizmom transdukcije (6). Svakako su nužna slična istraživanja za potvrdu ovog efekta. S aspekta kliničara to opet znači da bez obzira na realna fizička ograničenja osoba starije životne dobi ima razloga za trening bilo koje regije sposobne za aktivnost.

Kombinacija farmakoterapije i vježbi

Kombinacija farmakoterapije i vježbi najviše je evaluirana u postmenopauzalnih žena na hormonskoj terapiji, a gotovo da nema randomiziranih istraživanja kombinacije druge antiresorptivne terapije i vježbi. Brojna kontrolirana istraživanja govore u prilog aditivnog efekta vježbi na BMD u postmenopauzalnih žena na hormonskoj nadomjesnoj terapiji (36,37,38,39,40). To su očekivani rezultati jer supstitucija estrogena praktično dovodi organizam žene u premenopauzalnu fazu u kojoj je bolja funkcionalna adaptacija kosti. Kombinacija bisfosfonata i vježbi zanimljiva je i nedovoljno iskorištena mogućnost istraživanja. Ova kombinacija liječenja osobito se razmatra u prevenciji gubitka kosti kod astronauta. Mirovanje u krevetu i paraplegija su surogat bestežinskog stanja pa postoje podaci za te okolnosti koji govore o pozitivnom, ali nedostatnom efektu bisfosfonata zbog manjka mehaničkog stimulusa (41). Istodobnom primje-

nom alendronata (5 mg) i redovitih progresivnih vježbi (skakanje) u zdravih žena u ranoj postmenopauzi utvrđeno je da vježbe per se nemaju utjecaja na BMD kuka niti potenciraju učinak alendronata, ali povećavaju debljinu kortikalne kosti na dijelovima skeleta koji su bili najviše opterećeni (distalna tibija) uz nedvojbeno poboljšanje ravnoteže, mišićne snage i kardiovaskularne sposobnosti (42).

Trajanje vježbanja

Trajanje vježbanja teorijski je doživotno na ovaj ili onaj način. Da bi vježbe zadržale svoju svrhu potrebno ih je periodično provoditi sustavno pod nadzorom, a kod kuće trajno. Ciklus koštane pregradnje traje 4-6 mjeseci i prema tom razmišljanju svaki tretman prevencije gubitka BMD mora trajati najmanje 2-3 mjeseca da se pojave neki efekti na koštanoj gustoći (43), a vježbama inducirane signifikantne promjene BMD mogu se dokumentirati najranije nakon godinu dana (39). Dakle, intenzivni trening bilo koje vrste dovoljno je provoditi nekoliko mjeseci godišnje, a ostalo vrijeme redovito (3x tjedno) manje zahtjevnosti. Pod "high-impact" vježbama podrazumijeva se svaka aktivnost kod koje se odižu noge od podloge (skokovi, preskakivanje užeta, trčanje) i ostvaruje sraz s tlom. Vježbe s otporom preko hvatišta mišića djeluju na kost stvarajući stres (zbroy svih sila - tlak, vlak, torzione), a prilikom skokova aktiviraju se svi mišići, savladava i djeluje sila teža na skelet. Po prestanku vježbanja postupno se gubi njihov zaštitni učinak na kost. Vježbama se postiže brže povećanje mišićne snage nego učinak na kost, ali se isto tako mišićna snaga brže gubi nego koštani dobitak. Prema tome klinička procjena snage mišića nije u korelaciji s učinkom na kost i stoga je potrebno trajno i argumentirano motivirati bolesnice na adherenciju za program. Trenirane bolesnice i 8 godina nakon prekida dvogodišnjeg programa vježbi sporije gube kost u odnosu na kontrolnu skupinu (24). Osobe s OP i boljeg općeg zdravlja pokazuju bolju i perzistentniju suradljivost.

Ortoze

Ortoze imaju svoje ograničeno mjesto u bolesnica s OP. Spinalne ortoze se često propisuju sa svrhom potpore, analgezije, rasterećenja ili korekcije kralježnice. Na tržištu postoji velika paleta različitih i ponekad vrlo skupih ortoza. Upitna je indikacija za njihovu primjenu u velikog broja bolesnica s OP opskrbljenih steznikom. Načelno razlikuju se rigidne, polurigidne i dinamičke spinalne ortoze. Prema nekim autorima rigidne su indicirane kod kolapsa kralješka i novonastalog vertebralnog prijeloma bez obzira na kliničku sliku, a primjenjuju se 45-60 dana uz istodobnu kineziterapiju (44). Nedostatak im je nastanak hipotrofije mišića i neudobnost te slaba suradljivost ionako krhkih starijih osoba. Polurigidne spinalne ortoze su udobnije, djelomično ograničavaju pokrete kralježnicom, manja je hipotrofija paravertebralne muskulature, imaju psihološki efekt sigurnosti kod opterećenja kralježnice, a prvenstveno su indici-

rane kod vertebralnih bolnih sindroma kralježnice u sklopu OP. Za sada nema dovoljno kontroliranih istraživanja koja bi potvrdila opravdanost njihove primjene i koristi kod OP. U ovom kontekstu osteoporoza ili prijeloma kralježnice mogu se promatrati kao uzrok kliničkog sindroma koji je nastao zbog promjene morfologije kralježnice i koji se rješava prema postojećem stanju bolesnika. Vertebralni osteoporotični prijelomi, a osobito asimptomatski najčešće su stabilni prijelomi, bez kompromitacije neuralnih struktura i rijetko zahtijevaju agresivniji tretman. Osnovni princip je što kraća aplikacija ortoza i to u funkciji brze mobilizacije bolesnice. Da se izbjegne "ovisnost" bolesnice o ortozi i skрати period nošenja neophodna je istodobna aktivna rehabilitacija. Dinamičke ortoze dolaze u obzir kada se želi potaknuti posturalna kontrola stimulacijom senzomotorne i proprioceptijske funkcije. Jedno-

stavnost primjene i prihvaćanje od strane bolesnika možda su najvažniji faktori kod odabira modela ortoze. Koksofemoralne ortoze ili protektori kuka rasterećuju i štite koksofemoralnu regiju od prijeloma u slučaju pada. Neke od njih su složene konstrukcije da obuhvaćaju torakolumbalnu kralježnicu, kuk i femur, rijetko se primjenjuju zbog

Padovi

Padovi su nezavisni rizik prijeloma i ako je osnovni cilj prevencija prijeloma tada evaluacija uzroka i rizika padova zaslužuje jednaku pozornost kao i dijagnostika OP. Možda bi rezultati kliničkih istraživanja farmakoterapije bili bolji da se uključi "ne-BMD" parametar rizika pada. Godišnje padne oko 40% osoba starijih od 65 godina (47). Oko 70% komplikacija padova su prijelomi i to najčešće kuka. Padovi su prvi uzrok slučajne smrti osoba starijih od 75 godina (48). S biomehaničkog stanovišta kontrolirano stajanje na 1 nozi veće je apsolutno opterećenje za kuk nego iznenadni pad na stranu jer kod pada nema fiziološke mišićne kontrole. Sniženje BMD za 1 standardnu devijaciju povećava relativni rizik prijeloma kuka za 2,6, a pad na stranu za 5,7 za razliku od pada u drugim smjerovima. Oko 54% žena s prijelomom kuka u postmenopauzi nema niske BMD vrijednosti na kuku (49) što potvrđuje da denzitometrija nije jedini parametar rizika za prijelom. Brzina hodanja također određuje vrstu pada pa žene bržeg hoda češće padaju prema naprijed s posljedičnim prijelomom radijusa (50). Torakalna hipekifoza nastaje zbog popuštanja mišića ili vertebralnog prijeloma i te bolesnice imaju povećan rizik za pad zbog većih poremećaja ravnoteže. Reeducacija i snaženje leđnih mišića korigira ovaj funkcionalni deficit (51). Sistematskim pregledom literature izdvojeno je >400 rizika za pad i osmišljeni kraći ili duži upitnici relevantni za ovaj problem (52). S praktičnog aspekta, inaktivnost i neravnoteža neuromuskularne funkcije iz bilo kojih razloga najveći su rizici za pad i prijelom. Uzroci inaktivnosti su organska bolest, mentalni problemi i faktori sredine. Inaktivnost ima nepovoljan utjecaj na sve organske sustave, a napose muskuloskeletni gdje se dnevno gubi 1% do 3% mišićne snage kroz 24 sata, nastaje mišićna atrofija, kontrakture zglobova i osteoporoza. Kod mirovanja u krevetu djelovanje sile teže je zanemarivo, kost se počinje gubiti već nakon 6 tjedana i to evidentno na kralježnici i svim kostima donjih ekstremiteta (53). Astronauti

nepraktičnosti nošenja. Vrlo jednostavni protektori kuka su u obliku kratkih elastičnih gaća sa silikonskim jastučićem s vanjske strane. Prema recentnim sistematskom pregledima radova zaključuje se da je intervencija beskorisna za one koji žive u svojoj kući, a upitna u osoba smještenih u staračke domove (45,46).

tijekom svemirske misije mjesečno gube koštanu masu ekvivalentno godišnjem gubitku žene u postmenopauzi. U stanju apsolutne imobilizacije godišnje se gubi 40% mineralnog sadržaja, a kod zdrave osobe samo stajanje 30 minuta dnevno kompenzira taj efekt inaktivnosti. Fizički aktivne starije osobe rjeđe dožive prijelom kuka, a češći je prijelom radijusa (54). Denzitometrijski nalaz je surogat rizika za prijelom i bez kliničke procjene nedostatan. Dizanje osobe iz sjedećeg položaja bez pomoći ruku predstavlja aktivaciju propriocepcije i koordinacije, a kao klinički test ima prediktivnu vrijednost za prijelom kuka. Ispitivanjem 7 faktora rizika za prijelom (dob, dizanje sa stolice bez pomoći ruku, tjelesna težina, prijelom kuka majke u anamnezi, prethodni prijelom nakon 50-e godine života, nalaz denzitometrije i pušenje) u 3.653 postmenopauzalnih žena utvrđeno je da je prijelom kuka 3x vjerojatniji u onih žena koje se ne mogu dići sa stolice bez pridržavanja dok su vertebralne i prijelom ručnog zgloba povezane s malom tjelesnom težinom, pušenjem i visokom životnom dobi (55). Strategije prevencije pada temeljene su na evaluaciji individualnog rizika za pad i njegovu uklanjanje, a mogu smanjiti rizik do 25% (56). Program vježbi mora biti prilagođen potrebama i mogućnostima pojedinca, a ostale intervencije uključuju edukaciju, adaptacije u kući (uklanjanje tepiha, pragova, telefonskih i električnih žica s poda, stalno noćno svjetlo, montiranje rukohvata u kupaoni,...), aplikaciju pomagala za hod, adekvatne obuće, ortoza i modifikaciju farmakološke terapije (sedativi, opiodi...). Najvažnije su vježbe ravnoteže i agilnosti (57). Agilnost (spretnost) podrazumijeva brzi, aktivni sigurni pokret, a ravnoteža stabilnost tijela u prostoru. Vježbe agilnosti su aktivnosti koje zahtijevaju dinamičku stabilnost (ples, igre s loptom, trčanje s preprekama), a vježbe ravnoteže održavanje stabilnosti tijela (platforma za ravnotežu, kineziterapijska lopta, stajanje na 1 ili 2 noge, Tai chi, joga). Naravno da postupke valja prilagoditi ne samo potrebama nego i realnim mogućnostima pojedinca.

Planiranje vježbi

Propisivanje vježbi je kreativan posao bez rigidnih pravila, a u skladu sa specifičnim rizikom i sposobnostima bolesnice. Najveći problem je precizna specifikacija vježbi prema vrsti, intenzitetu, broju ponavljanja u 1 setu, trajanje seta i frekvenciji. Osteogeni indeks je pokušaj matematičkog izračuna tjednog terapijskog vježbanja na temelju intenziteta i frekvencije vježbi. Autori zaključuju

da kratke intenzivne vježbe imaju veći anabolni učinak na kost i uspoređuju kratki sprint s dugotrajnom joggingom, da je bolje povećati broj seansi vježbanja nego produžiti pojedinu seansu, a da se skрати ukupno vrijeme vježbanja bolje je skratiti pojedinu seansu nego smanjiti broj seansi tjedno i da se osteogeni potencijal vježbi bitno povećava ako se dnevni program podijeli u 2 dnevne

Tablica 1. **Rizici za osteoporotični prijelom u žena**
(hijerarhijski, prema 61)

Tablica 1. **Osteoporotic fracture risk in women**
(hierarchically, according to 61)

Rizik
Prethodni prijelom na malu traumatu
Niska razina estrogena
Prerana menopauza
Primjena glukokortikoida
(>7,5 mg dnevno kroz 6 mjeseci)
Prijelom kuka u obitelji (majka)
Mala tjelesna težina
Niska BMD vrijednost
Životna dob
Bijela ili žuta rasa
Ubrzana koštana pregradnja
Smetnje vida
Neuromuskularni poremećaji
Pušenje
Pretjerano konzumiranje alkohola
Dugotrajna imobilizacija
Smanjen unos kalcija
Deficit vitamina D

kraće seanse s razmakom od 8 sati (oporavak mehanotransdukcije) (58). Konačni cilj liječenja OP je prevencija prijeloma. Povećan rizik pada ne mora uvijek rezultirati prijelomom što vrijedi i za nisku BMD vrijednost. Kombinacija oba parametra, a osobito bilo koji prijelom na malu traumatu u anamnezi zahtijevaju detaljnu kliničku evaluaciju i planiranje adekvatnog programa rehabilitacije u skladu s aktualnim problemom bolesnice. Reakcija kosti na mehaničko opterećenje je regionalno specifična i stoga je važno individualno odrediti podnošljivi stupanj

Tablica 2. **Nezavisni faktori rizika za prijelom kuka**
(nezavisni o prethodnom prijelomu i BMD, prema 62)

Tablica 2. **Independent risk factors for hip fracture**
(independent of earlier fracture and BMD, according to 62)

Faktor rizika	Relativni rizik
Antikonvulzivi	2,00
Prijelom kuka majke u anamnezi	1,80
Hipertireoza u anamnezi	1,70
Kretanje ili stajanje kraće od 4 sata/dan	1,70
Nemogućnost dizanja iz sjedećeg položaja	1,70
Puls >80/min u mirovanju	1,70
Benzodiazepini	1,60
Slabo opće zdravlje	1,60
Životna dob	1,40
Percepcija dubine	1,40
Visina	1,30
Kofein	1,20
Faktor	Relativna dobrobit
Povećanje tjelesne težine	1,25
Hodanje	1,42

opterećenja i birati mjesta na koja se želi ciljano djelovati, a to su prvenstveno kralježnica, kuk i palčana kost. Terapijski mehanički stimulus mora biti iznad fiziološkog, a ispod opterećenja praga prijeloma izveden u kratkim i intenzivnijim, ali češćim ciklusima dnevno. Bolji učinak vježbi na kost postiže se vježbama s otporom i svim aktivnostima koje uključuju neki oblik hodanja ili skakanja. Terapijsku fizičku aktivnost najbolje je uskladiti s afinitetom i životnim ritmom bolesnice jer su neke od njih dovoljno aktivne u dnevnim obavezama, samo ih treba usmjeriti i dnevnu aktivnost iskoristiti u terapijskom smislu. Kvantifikacija stimulativnog mehaničkog podražaja u svakodnevnom životu je osnovni problem. Monitoriranje dnevne aktivnosti odnedavno je moguće primjenom akcelerometra, malog instrumenta predviđenog za široku primjenu koji se pričvrsti na struk i koji bilježi akceleraciju tjelesnih pokreta (promjena brzine u određenom vremenskom periodu) u gravitacijskim jedinicama ($1g=9,8 \text{ m/s}^2$). Na taj način izračuna se "dnevna doza" stimulativnog mehaničkog podražaja i ako treba, nedostatak nadoknadi ciljanim vježbama. Ovim instrumentom utvrđen je povoljan utjecaj normalnih dnevnih aktivnosti na kost. U premenopauzalnih žena granična vrijednost za kuk iznosi 100 akceleracija dnevno iznad 3,9 g što se postiže i u normalnom aktivnom životu (59,60). Vježbe za OP moraju biti dinamičke, kratke i intermitentne, iznad granice fiziološkog podražaja i s opterećenjem. Okvirni program kineziterapije kod OP sadrži aktivne aerobne i vježbe snazjenja 3-5x tjedno po 30 minuta, vježbe opsega pokreta i istezanja, vježbe s otporom 8-12 ponavljanja (50% - 70% RM) u setu s naglaskom na mišiće kuka, natkoljenice i leđa. Kod kralježnice forsirati posturalne vježbe i neutralni položaj kralježnice. Snaženjem abduktora kuka

Tablica 3. **Faktori rizika za prvi vertebralni prijelom**
(nezavisni o BMD, prema 63)

Tablica 3. **Risk factors for first vertebral fracture**
(BMD independent, according to 63)

Faktor rizika	Relativni rizik
Gastrektomija	2,46
Prijelom kuka oca u anamnezi	2,17
Pušenje	1,68
Indeks tjelesne mase >24	1,64
Manje od 1 šetnje na dan	1,59
Padovi	1,55
Antacidi s aluminijem	1,54
Nevertebralni prijelom nakon 50. godine života	1,50
Mala konzumacija mlijeka	
u pubertetu i trudnoći	1,49
Životna dob	1,33
Slabost mišića kuka	1,22
Faktor	Relativna dobrobit
Intenzivna rekreacija	2,00
Nadomjestak estrogena	1,85

Tablica 4. **Rizici za pad** (prema 64)
Tablica 4. **Fall risk** (according to 64)

Opći medicinski faktori
Dob
Ženski spol
Smetnje vida
Urgencija mokrenja
Anamneza padova
Ortostatska hipotenzija
Nesigurnost kretanja i transfera
Farmakoterapija (analgetici, antiepileptici, psihotropni lijekovi)
Depresija
Kognitivni deficit (anksioznost, nemir, malnutricija, smetnje kretanja)
Strah od pada
Faktori okoline
Osvijetljenost prostora
Prepreke na podu (pragovi, stube, tepisi, telefonski i električni kabeli)
Rukohvati
Glatke podloge za hodanje
Nered i zbrka
Vrsta obuće
Neuromuskuloskeletni faktori
Ravnateža
Poremećaj propriocepcije
Slabost mišića
Hiperkifoza
Kontrakture zglobova
Nestabilnost zglobova
Statičke deformacije stopala
Skraćenje ekstremiteta

i ekstenzora koljena poboljšava se ravnoteža i smanjuje rizik pada. Vježbe snaženja u sjedećem položaju ili na strunjači (osim za abduktore kuka) nemaju dostatan uči-

nak na BMD kuka. Snaženje mišića nogu s otporom ima veći učinak na lumbalnu kralježnicu nego na kuk. Vožnja ergometar bicikla, primjena stepera, snaženje mišića nogu na spravama i hidroterapijski programi su efikasni način kardiovaskularnog kondicioniranja i prevencije rizika pada, nemaju bitnog utjecaja na BMD i alternativa su za one koji ne mogu provoditi preporučenu gimnastiku. Šetnja nije dovoljan osteogeni stimulus za kosti za razliku od trčanja koje jača kosti. Mnoge bolesnice nisu sposobne za trčanje, ali kako su za kost potrebni snažniji podražaji na mahove dovoljno je trčanje 1 minutu, a nakon toga žustro hodanje. Fleksiju trupa uvijek izbjegavati zbog provokacije kompresivnog prijeloma. Kvalitativna specifičnost vježbi za osteoporozu je mišićna snaga, agilnost i kardiorespiracijska funkcija.

Prije odluke o bilo kakvoj terapijskoj intervenciji neophodna je kompletna klinička obrada s naglaskom na procjenu rizika za OP, rizika pada i rizika za prijelom (tablice 1,2,3,4), indikacija za farmakoterapiju i kontraindikacije za rehabilitaciju. Pregled muskuloskeletnog sustava je evaluacija funkcije organa za kretanje. Specifični dijelovi kliničkog pregleda za OP su određivanje visine i tjelesne težine, ocjena brzine i načina hoda, opće mobilnosti (dizanje iz sjedećeg položaja), inspekcija krivina kralježnice, mjerenje pokretljivosti kralježnice i indeksa disanja, određivanje mišićne snage ekstenzora kralježnice i mišića kuka (manualni mišićni test, dinamometrija, RM), kardiovaskularne sposobnosti (ergometrija, 60% teoretskog maksimalnog pulsa), procjena ravnoteže (mogućnost stajanja na jednoj nozi, Rombergov test, Bergova skala), intenziteta boli (analogna skala) i funkcionalnog statusa prema generičkim i/ili bolest specifičnim upitnicima ASŽ (SF-36, Qaleffo-41, OPAQ). Bilježenjem svih relevantnih kliničkih parametara može se planirati ciljani program prema potrebama bolesnice i objektivno pratiti rezultat primijenjenih postupaka.

Kratka načela nefarmakološkog pristupa OP

Premenopauza s rizikom OP, postmenopauza, osteopenija

Cilj je održavanje ili porast BMD. Kineziterapijski program i adekvatna prehrana mogu spriječiti razvoj osteoporoze u osoba s osteopenijom. U ovoj skupini potencijalnih bolesnica indicirana je inicijalna funkcionalna evaluacija i sustavni preventivni program koji sadrži teorijsku edukaciju, promjenu načina života (eliminacija faktora rizika za OP), poticanje rekreativnih programa ili izvođenje uobičajenih aktivnosti na svrsishodniji način, formalnu kratku kineziterapijsku poduku snaženja mišića leđa i kuka, provođenje ciljanih naučenih vježbi kod kuće 3x tjedno i/ili žustro hodanje s kratkim intervalima trčanja (nekoliko minuta) 1 sat dnevno. Periodičnim praćenjem definiranih kliničkih parametara

osoba će program percipirati kao “stvarnu” terapiju uz bolju adherenciju.

Osteoporoza bez prijeloma

Cilj je prevencija daljnjeg gubitka kosti, prijeloma i padova, povećanje mišićne snage, ravnoteže i aerobne sposobnosti, korekcija posture i propriocepcije. Postupak kao kod osteopenije uz dodatak ocjene rizika pada, obavezno uvođenje sustavne farmakološke i nefarmakološke terapije s naglaskom na vrijednost i važnost istodobne primjene oba načina, češće praćenje kliničkih rezultata, a periodično laboratorijskih parametara. Započeti s vježbama malog intenziteta s postupnim povećanjem intenziteta, trajanja, učestalosti i otpora. Izbjegavati preopterećenje jer se radi o mehanički vulnerabilnoj skupini. Oprez: komplicirane i “high-impact”

vježbe, vježbe s otporom, nagli pokreti, fleksija i rotacije trupa s opterećenjem.

Osteoporoza s prijelomom

Novonastali prijelomi zahtijevaju traumatološki pristup bez obzira na lokalizaciju, a stari radiološki prijelomi evaluaciju u smislu povezanosti s muskuloskeletnim

sindromom ili poremećajem posture te uz terapiju OP uvesti dostatnu analgeziju. Razmotriti indikaciju za ortozu. Prioritet je liječenje regionalnog problema, a nakon toga sustavni gore spomenuti rehabilitacijski program s još više mjera opreza. Češće praćenje adherencije za program, BMD, broja prijeloma i promjene funkcionalnog statusa.

Zaključak

Terapija OP je složena i zahtijeva timski rad niza stručnjaka da se zadovolje zacrtani ciljevi. Nefarmakološki pristup ima najviše prostora u premenopauzalnoj i ranoj postmenopauzalnoj skupini žena te onih s osteopenijom jer ove populacije mogu sudjelovati u aktiv-

nom programu prevencije bez ograničenja i postati odgovorni sudionici tima. Dekompenzirana OP s razvijenim komplikacijama je progresivna muskuloskeletna bolest i zahtijeva minuciozno planiranje i praćenje liječenja.

Literatura

1. Zysset Pk, Guo XE, Hoffer CE i sur. Elastic modulus and hardness of cortical and trabecular bone lamellae measured by nanoindentation in the human femur. *J Biomech* 1999;32:1005-1012.

2. Hoffer CE, Guo XE, Philippe K. i sur. An application of nanoindentation technique to measure bone tissue lamellae properties. *J Biomech Eng* 2005;127:1046-1053.

3. Ruff C, Holt B, Trinkhaus E. Who's afraid of the big bad Wolff?: "Wolff's law" and bone functional adaptation. *Am J Phys Anthropol* 2006;129:484-498.

4. Jones HH, Priest JD, Hayes WC. i sur. Humeral hypertrophy in response to exercise. *J Bone Joint Surg* 1977;59:204-208.

5. Frost HM. A determinant of bone architecture. The minimum effective strain. *Clin Orthop Rel Res* 1983;175:286-292.

6. Bonewald LF. Osteocytes and mechanical transduction. *Osteoporos Int* 2004;15 (Suppl 1): S2.

7. Turner CH. Three rules for bone adaptation to mechanical stimuli. *Bone* 1998;23:399-407.

8. Robling AG, Hinant FM, Burr DB. i sur. Improved bone structure and strength after long term mechanical loading is greatest if loading is separated into short bouts. *J Bone Miner Res* 2002;17: 1545-1554.

9. Turner CH, Robling AG. Mechanisms by which exercise improves bone strength. *J Bone Miner Metab* 2005;23 Suppl:16-22.

10. Kato T, Terashima T, Yamashita T. i sur. Effect of low-repetition jump training on bone mineral density in young women. *J Appl Physiol* 2006;100:839-843.

11. Frost HM. Why do marathon runners have less bone than weight lifters? A vital-biomechanical view and explanation. *Bone* 1997;20:183-189.

12. Bellew JW, Gehring L. A comparison of bone mineral density in adolescent female swimmers, soccer players and weight lifters. *Pediatr Phys Ther* 2006;18:19-22.

13. Pruitt LA, Taaffe DR, Marcus R. Effects of a one-year high-intensity versus low-intensity resistance

training program on bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res* 1995;10:1788-1795.

14. Frost HM. Osteoporosis: a rationale for further definitions? *Calcif Tissue Int* 1998;62:89-94.

15. Wasnich RD. i sur. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:231-236.; Hochberg M i sur. *Arthritis Rheum* 1999;42:1246-1254.

16. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-1259.

17. Gomberg BR, Saha PK, Song HK. i sur. Topological analysis of trabecular bone MR images. *IEEE Trans Med Imaging* 2000;19:166-174.

18. Cussler EC, Going SB, Houtkooper LB. i sur. Exercise frequency and calcium intake predict 4-year bone changes in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:2129-2141.

19. Kerr D, Morton A, Dick I. i sur. Exercise effect on bone mass in postmenopausal women are site-specific and load dependent. *J Bone Miner Res* 1996;11:218-225.

20. Cussler EC, Lohman TG, Going SB. i sur. Weight lifted in strength training predicts bone change in postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:10-17.

21. Kelley GA, Kelley KS. Exercise and bone mineral density at the femoral neck in postmenopausal women: a meta-analysis of controlled clinical trials with individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:760-767.

22. Heinonen A, Kannus P, Sievanen H. i sur. Randomised controlled trial of effect of high-impact exercise on selected risk factors for osteoporotic fractures. *Lancet* 1996;348:1326-7.

23. Sinaki M, Wahner HW, Offord KP. i sur. Efficacy of nonloading exercises in prevention of vertebral bone loss in postmenopausal women; a controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1989;64:762-769.

24. Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, Wollan P. i sur. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone* 2002;30:836-841.
25. Renno ACM, Granito RN, Driusso P. i sur. Effects of an exercise program on respiratory function, posture and on quality of life in osteoporotic women: a pilot study. *Physiotherapy* 2005;91:113-118.
26. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R. i sur. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD000333.
27. Wallace BA, Cumming RG. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000;67:10-18.
28. Hatori M, Hagesawa A, Adachi H. i sur. The effects of walking at the anaerobic threshold level on vertebral bone loss in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1993;52:411-414.
29. Martin D, Notelovitz M. Effects of aerobic training on bone mineral density of postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1993;8:931-936.
30. Ebrahim S, Thompson PW, Baskaran V. i sur. Randomized placebo-controlled trial of brisk walking in the prevention of postmenopausal women. *Age Ageing* 1997;26:253-260.
31. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:2300-2306.
32. Coupland CA, Cliffe SJ, Bassey EJ. i sur. Habitual physical activity and bone mineral density in postmenopausal women in England. *Int J Epidemiol* 1999;28:241-246.
33. Zylstra S, Hopkins A, Erk M. i sur. Effect of physical activity on lumbar spine and femoral neck bone densities. *Int J Sports Med* 1989;10:181-186.
34. Swezey RL. Exercise for osteoporosis-Is walking enough?: The case for site specificity and resistive exercise. *Spine* 1996;21:2809-2813.
35. Revel M, Maoux-Benhamou MA, Bagheri H. i sur. One year psoas training can prevent lumbar bone loss in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Calcif Tissue Int* 1993;53:307-311.
36. Judge JO, Kleppinger A, Kenny A. i sur. Home-based resistance training improves femoral bone mineral density in women on hormone therapy. *Osteoporos Int* 2005;16:1096-1108.
37. Notelovitz M, Martin D, Tesar R. i sur. Estrogen therapy and variable-resistance weight training increase bone mineral in surgically menopausal women. *J Bone Miner Res* 1991;6:583-590.
38. Villareal DT, Binder EF, Yarasheski KE. i sur. Effects of exercise training added to ongoing hormone replacement therapy on bone mineral density in frail elderly women. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:985-990.
39. Going S, Lohman T, Houtkooper L. i sur. Effects of exercise on bone mineral density in calcium supplemented postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Osteoporos Int* 2003;14:637-644.
40. Milliken LA, Going SB, Houtkooper LB. i sur. Effects of exercise training on bone remodelling, insulin-like growth factors, and bone mineral bone remodelling, insulin-like growth factors, and bone mineral density in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Calcif Tissue Int* 2003;72:478-484.
41. Cavanagh PR, Licata AA, Rice AJ. Exercise and pharmacological countermeasures for bone loss during long-duration space flight. *Gravit Space Biol Bull* 2005;18:39-58.
42. Uusi-Rasi K, Kannus P, Cheng S. i sur. Effect of alendronate and exercise on bone and physical performance of postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Bone* 2003;33:132-143.
43. Dalsky GP. Exercise: its effect on bone mineral content. *Clin Obstet Gynecol* 1987;30:820-32.
44. Ross PD. Clinical consequences of vertebral fractures. *Am J Med* 1997;103:(2A):30S-42S.
45. Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie VLD. Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. *BMJ* 2006;332:571-574.
46. Sawka AM, Boulos P, Beattie K. i sur. Do hip protectors decrease the risk of hip fracture in institutional and community dwelling elderly? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2005;16:1461-1474.
47. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC. i sur. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD000340.
48. Kannus P, Parkkari J, Koskinen S. i sur. Fall induced injuries and deaths among older adults. *JAMA* 1999;281:1895-1899.
49. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE. i sur. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2787-2793.
50. Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA. i sur. Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *JAMA* 1994;271:128-133.
51. Sinaki M, Brey RH, Hughes CA. i sur. Balance disorder and increased risk of falls in osteoporosis and kyphosis: significance of kyphotic posture and muscle strength. *Osteoporos Int* 2005;16:1004-1010.
52. NHS Centre for reviews and dissemination. Preventing falls and subsequent injury in older people. *Eff Health Care* 1996;2:1-16.
53. Giangregorio L, Blimkie CJ. Skeletal adaptations to alterations in weight-bearing activity: a comparison

of models of disuse osteoporosis. *Sports Med* 2002;32: 459-476.

54. Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG. i sur. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of osteoporotic fracture research group. *Ann Intern Med* 1998;129:81-88.

55. Bensen R, Adachi JD, Ioannidis G. i sur. *The usefulness of seven easily measurable risk factors for early recognition of future osteoporosis fracture*. ACR 2004 meeting, San Antonio, TX, poster. 667.

56. Chan KM, Anderson M, Lau EM. Exercise interventions: defusing the worlds osteoporosis time bomb. *Bulletin WHO* 2003;81:827-830.

57. Davis JC, Donaldson MG, Ashe MC. i sur. The role of balance and agility training in fall reduction: a comprehensive review. *Eura Med Phys* 2004;40: 211-221.

58. Turner CH, Robling AG. Designing exercise regimens to increase bone strength. *Exerc Sport Sci Rev* 2003;31:45-50.

59. Vainionpaa A, Korpelainen R, Vihriala E. i sur. Intensity of exercise is associated with bone density change in premenopausal women. *Osteoporos Int* 2006; 17:455-463.

60. Jamsa T, Vainionpaa A, Korpelainen R. i sur. Effect of daily physical activity on proximal femur. *Clin Biomech* 2006;21:1-7.

61. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359:1929-1936.

62. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS. i sur. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332:767-773.

63. Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL. i sur. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women ≥ 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:131-140.

64. Bonaiuti D, Arioli G, Diana G. i sur. SIMFER rehabilitation treatment guidelines in postmenopausal and senile osteoporosis. *Eura Med Phys* 2005;41:315-337.