



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-
Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2017/2018

Campus Universitario di Savona

Gli effetti dell'esercizio fisico ad alta intensità sulla bone mineral density nelle donne post-menopausa con osteoporosi

Candidato:

Dott. FT, Mattia Zanon

Relatore:

Dott.ssa FT OMT, Emy Pistola

SOMMARIO

SOMMARIO	3
ABSTRACT	5
INTRODUZIONE	6
Obiettivo.....	8
MATERIALI E METODI	9
Criteri di Eleggibilità	9
Fonti di riferimento	10
Strategia di Ricerca.....	10
Selezione degli Studi	10
Processo di Raccolta Dati	11
Caratteristiche dei dati.....	11
Rischio di Bias nei Singoli Studi	11
RISULTATI	13
Selezione degli Studi	13
Estrazione dei Dati	15
Rischio di Bias negli Studi	22
Sinossi dei Risultati.....	23
DISCUSSIONE	26
Limiti.....	29
Implicazioni per Future Ricerche.....	29
CONCLUSIONI	30
Fonti di Finanziamento e Conflitti d’Interesse	30
BIBLIOGRAFIA	31
APPENDICE	33
Allegato 1	33
Allegato 2	35
Allegato 3	37

ABSTRACT

Background

L'osteoporosi è una condizione che affligge milioni di donne nel periodo post-menopausa risultando in un aumentato rischio di cadute e conseguenti fratture dovute ad una riduzione della densità minerale ossea.

Il trattamento, tipicamente supportato da una cura farmacologica, promuove il carico meccanico come una valida soluzione nel contrastare la perdita di massa ossea. L'esercizio fisico, al contrario di uno stile di vita sedentario, è un importante stimolo in grado di influenzare il metabolismo osseo.

Obiettivo

L'obiettivo di questa revisione è valutare gli effetti dell'esercizio fisico ad alta intensità sulla densità minerale ossea (BMD, bone mineral density) nelle pazienti donne in post-menopausa affette da osteoporosi attraverso una panoramica della letteratura recente.

Metodi

La revisione è stata condotta seguendo il PRISMA-statement e la ricerca è stata eseguita nelle banche date di Medline (tramite interfaccia PubMed) e Cochrane (Central) per studi pubblicati dall' 1/1/2011 al 31/12/2018, costruendo una stringa specifica per ciascun database. I criteri di eleggibilità si sono basati sul protocollo PICO, definendo come criteri di inclusione una popolazione di donne in post-menopausa affette da osteoporosi sottoposte ad un trattamento fisico attivo e non esclusivamente farmacologico.

L'outcome primario è la valutazione della bone mineral density.

Sono state incluse solo le revisioni sistematiche e meta-analisi, ed esclusi studi non in lingua inglese e su animali.

Risultati

Dei 1183 studi emersi mediante ricerca su PubMed attraverso la stringa di ricerca, sono stati selezionati 9 studi, dopo inserimento dei filtri di ricerca ed esclusione degli articoli mediante lettura titolo, abstract e full-text. Gli studi hanno un rischio di bias di moderata qualità.

Conclusioni

Gli esercizi ad alta intensità specie se combinati in protocolli di allenamento aerobici, di forza e di resistenza risultano essere la scelta migliore nel preservare/migliorare la BMD, in particolare in distretti come il collo femorale e la colonna lombare.

INTRODUZIONE

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata da una bassa densità minerale ossea (BMD, bone mineral density), deterioramento e alterazione del tessuto osseo in grado di compromettere la forza intrinseca dell'osso e aumentare il rischio di cadute e le conseguenti ipotetiche fratture (NIH, 2001).

Attualmente con un aumento dell'età media della popolazione mondiale è stato stimato che le persone afflitte da questa problematica sono più di 200 milioni, con una maggior tendenza nella razza Caucasica (Sozen T, 2017).

In Europa nel 2010 circa il 21% delle donne con età compresa tra 50-84 anni era affetta da osteoporosi, causando in tutto il mondo più di 8.9 milioni di fratture all'anno di cui un terzo avvengono in Europa con conseguenti ingenti costi a carico della spesa pubblica di ogni singolo stato (Hernlund E, 2013).

L'osteoporosi può essere classificata in due grandi gruppi considerando le cause che interessano il metabolismo osseo: osteoporosi primaria ed osteoporosi secondaria. La prima si divide in due sottogruppi: l'osteoporosi post-menopausa che affligge le donne ed è causata da una carenza di estrogeni e l'osteoporosi senile relazionata ad una perdita di massa ossea dovuta all'invecchiamento. La seconda è collegata a differenti patologie, a cure farmacologiche e stili di vita propri di ciascun individuo (Cosman F, 2014).

Nel 1994 l'Organizzazione Mondiale per la Sanità (WHO, World Health Organization) ha pubblicato i criteri diagnostici riguardanti l'osteoporosi nelle donne post-menopausa basati sul calcolo del T-score per calcolare la densità minerale ossea (BMD, bone mineral density). Il T-score è la differenza tra il valore individuale del paziente esaminato ed il valore medio della popolazione sana di riferimento ed è espresso con un numero negativo in termini di deviazione standard (SD). La WHO definisce osteoporosi una BMD con valori inferiori a -2.5 SD mentre con valori compresi tra -1 e -2.5 SD si definisce osteopenia, ossia una modesta demineralizzazione ossea (WHO, 1994).

Una delle tecniche validate più diffuse per studiare la BMD e misurare la massa minerale ossea è la tecnica con DXA (dual Energy x-ray absorptiometry), poiché l'assorbimento dei raggi-x è molto sensibile al contenuto di calcio di cui l'osso nel nostro organismo ne è una delle fonti principali (WHO, 2007).

Altre tecniche di valutazione della BMD sono la DXA periferica, l'ultrasonografia ossea quantitativa (QUS, quantitative ultrasonometry) e la tomografia computerizzata quantitativa

assiale e periferica (QCT, quantitative computed tomography; pQCT, peripheral quantitative computed tomography) che non sono ampiamente utilizzate per ragioni di esposizioni alle radiazioni, assenza di standardizzazione e costi (Kanis JA, 2013).

In accordo con la legge di Wolff le cellule degli osteoblasti stimulate dal carico sono in grado di variare la microstruttura dell'osso proporzionalmente alle forze che vengono applicate; infatti l'osso si adatta di continuo alla variazione dei carichi e delle sollecitazioni rimodellando la propria struttura e forma (Frost HM, 1994).

Nel management di tale problematica, l'approccio farmacologico all'osteoporosi è necessario in primis per ridurre il rischio di cadute nelle persone anziane. Bifosfonati ad assunzione orale, con un'adeguata integrazione di calcio e vitamina D, sono considerati la prima scelta per il loro rapporto costo-beneficio (Pavone V, 2017).

Le stesse linee guida dell'American College of Physicians raccomandano attraverso consistenti evidenze bifosfonati come l'alendronato, il risedronato e l'acido zoledronico come farmaci nel ridurre il rischio di fratture alla colonna e all'anca; il calcio o la vitamina D sono supportati da moderate evidenze se assunti singolarmente e non in interazioni con altri trattamenti (Qaseem A, 2017).

Come già accennato periodi prolungati di inattività, di allettamento o una marcata vita sedentaria sono fattori predisponenti per un'assenza di carico con conseguente perdita di massa ossea (Zerwekh JE, 1998), contrariamente al carico promosso dall'attività fisica.

Due versioni di una stessa revisione Cochrane (Bonaiuti D, 2002; Howe TE, 2011) hanno dimostrato come l'esercizio fisico con varie combinazioni di programmi sia in grado di apportare modesti benefici alla BMD, o quantomeno contrastarne il decremento o l'insorgenza, in particolare in distretti specifici come la colonna lombare. Al contempo non sono ancora del tutto chiari quali siano le tipologie di esercizio adatte nei confronti di questa specifica popolazione d'intervento e quale sia la corretta posologia da applicare.

Un'altra tipologia recente di intervento riabilitativo sono le Whole-Body Vibration (WBV), ovvero piattaforme vibranti dove l'energia prodotta attraverso forze oscillatorie viene trasmessa all'individuo; un'ipotesi è che possano attivare direttamente i meccano sensori delle cellule ossee andando a influenzare il metabolismo osseo (Wysocki A, 2011).

Le WBV sono una valida alternativa per quel target di pazienti che non sono in grado di svolgere attività ad alta intensità ed impatto; inoltre possono essere efficaci anche sulla forza muscolare e l'equilibrio prevenendo il rischio di cadute e le possibili conseguenti fratture (Jepsen DB, 2017).

Obiettivo

L'obiettivo della presente revisione è quello di indagare in letteratura quali siano gli effetti dell'esercizio ad alta intensità sulla bone mineral density nelle pazienti donne in post-menopausa affette da osteoporosi; al fine di approfondire una problematica che interessa un numero sempre maggiore di persone, con conseguenti rischi secondari quali cadute e fratture, che comportano ingenti costi in ambito sanitario.

MATERIALI E METODI

La presente revisione della letteratura è stata eseguita seguendo le indicazioni metodologiche contenute nella PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews) Checklist (Liberati A, 2009).

(Allegato 1)

Criteri di Eleggibilità

I criteri di eleggibilità sono stati basati sul PICO:

- PATIENTS: pazienti donne con osteoporosi in post-menopausa in condizione di buona salute e prive di patologie che possano interferire con il fisiologico metabolismo osseo
- INTERVENTION: esercizio terapeutico e attività fisica da inquadrare come ad alta intensità.
- COMPARISON: qualunque modalità di controllo presente all'interno degli studi inclusi nell'analisi.
- OUTCOME: valutazione della bone mineral density (BMD) con particolare accento a distretti quali la colonna vertebrale e l'anca.

Ai fini dell'analisi sono stati stilati i seguenti criteri di inclusione:

- studi redatti in lingua inglese, italiano o francese (lingue comprensibili all'autore senza necessità di ricorrere ad un servizio di traduzione)
- studi effettuati esclusivamente su specie umana (per garantire una comparazione reale con la popolazione di riferimento)
- studi di tipo revisioni sistematiche e meta-analisi (al fine di ottenere riguardo l'argomento specifico una panoramica degli studi più recenti)
- studi pubblicati, e non in fase di completamento, di cui è stato possibile reperire il full-text (per la necessità di poter trarre delle conclusioni dagli studi inclusi nell'analisi)

Fonti di riferimento

La ricerca è stata effettuata nelle banche dati di MEDLINE (tramite interfaccia PubMed) e Cochrane Library, in un arco temporale compreso tra l'1 gennaio 2011 ed il 31 dicembre 2018.

L'ultima ricerca è stata effettuata il 26 febbraio 2019.

Strategia di Ricerca

La strategia di ricerca è stata determinata dalla creazione di una stringa di ricerca sulla base dei campi del PICO. I diversi campi sono stati associati attraverso l'operatore booleano "AND" mentre all'interno di ciascun campo i termini utilizzati sono stati associati attraverso l'operatore "OR". I termini inseriti in ciascun campo per la ricerca all'interno della banca dati Pubmed sono i seguenti:

P: humans, female, osteoporosis, osteopenia, period post-menopausal

I: exercise, exercise therapy, sports, physical fitness, physical activity, vibration therapy

C: /

O: bone mineral density, bone mineral content, bone loss, bone mass, bone age, bone defects, bone demineralization, bone strength, decalcification

(Allegato 2)

Selezione degli Studi

La ricerca, eseguita seguendo i criteri di eleggibilità, si è svolta percorrendo i seguenti step:

- I. Rimozione degli eventuali duplicati
- II. Selezione degli studi attraverso lettura del titolo
- III. Selezione degli studi attraverso lettura dell'abstract
- IV. Selezione degli studi attraverso lettura dei full-text
- V. Flow-chart della strategia di ricerca

Nel caso in cui ci siano stati dubbi sul processo di inclusione o esclusione di uno o più studi gli autori hanno discusso tra di loro, non è stato richiesto il parere di una terza persona in quanto non ci sono stati disaccordi sul processo di screening.

Processo di Raccolta Dati

I dati sono stati estratti dagli studi inclusi nella revisione da un singolo revisore in maniera indipendente, in accordo con l'intenzione dello studio e del PICO.

I dati sono stati raccolti dagli autori esaminando i full-text degli articoli che sono stati inclusi nello studio in esame.

Caratteristiche dei dati

L'estrazione dei dati è stata raccolta all'interno di una tavola sinottica eseguita in base ai seguenti punti:

- autore e anno di pubblicazione
- disegno dello studio e obiettivi
- partecipanti
- intervento
- gruppo controllo
- outcome in esame
- risultati
- conclusioni

Rischio di Bias nei Singoli Studi

Il rischio di bias si è basato sui criteri di valutazione della qualità metodologica delle revisioni AMSTAR (Shea BJ, 2007). Tale strumento è composto da 11 item, ciascun dei quali richiede una risposta del tipo "sì", "no", "non chiaro", "non applicabile". Generalmente uno score

AMSTAR tra 0-4 indica bassa qualità metodologica, tra 5-8 moderata qualità, tra 9-12 indica una alta qualità metodologica.

(Allegato 3)

RISULTATI

Selezione degli Studi

La ricerca nei database ha condotto ad un numero di risultati pari a 1189 articoli ripartiti in 1183 su Medline e 6 su Cochrane Library. A questi sono stati aggiunti 50 articoli ricavati da ricerche secondarie per un totale di 1239 articoli.

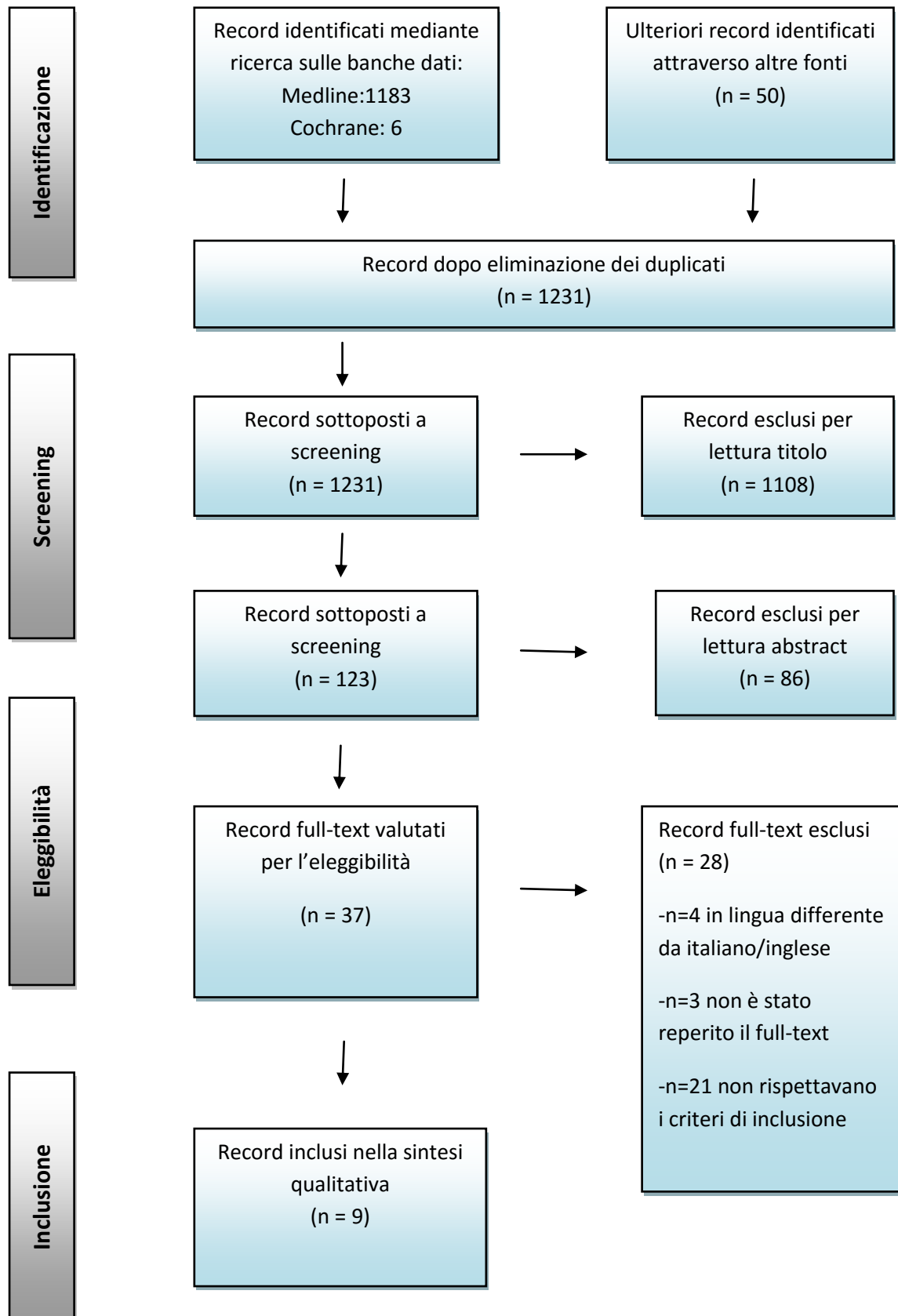
Sono stati per prima cosa esclusi gli articoli duplicati (6 articoli), comuni alle ricerche effettuate sulle varie banche dati; dopodiché è stata effettuata una selezione per titolo, e sono stati esclusi 1108 articoli che nel titolo non mostravano attinenza al quesito di ricerca e/o non erano conformi ai criteri di inclusione definiti nel capitolo precedente.

Successivamente sono stati esclusi 86 articoli dopo lettura dell'abstract perché non attinenti con lo scopo della revisione e/o con i criteri di inclusione.

Infine è stata effettuata una selezione leggendo il full-text degli articoli rimanenti che ha escluso 28 articoli: 4 in lingua differente da quella italiana o inglese, 21 articoli non rispettavano i criteri di inclusione e di 3 articoli non è stato possibile reperire il full-text.

Gli articoli finali conformi ai criteri di inclusione ed esclusione sui quali verrà eseguita la revisione sono 9.

Tabella 1: Flow Chart di selezione degli Studi



Estrazione dei Dati

I principali risultati degli articoli inclusi nella revisione sono stati sintetizzati nella tabella seguente.

Da ogni articolo sono stati estratti e riassunti i dati ritenuti più importanti per dare una visione più chiara sui punti fondamentali di ciascun studio.

La Tabella 2 inquadra ogni singolo studio analizzando in maniera riassuntiva i seguenti punti:

- autore e anno di pubblicazione
- disegno dello studio e obiettivi
- pazienti inteso come popolazione di studio
- intervento
- gruppo controllo
- outcome
- risultati
- conclusioni

Tabella 2: Sintesi degli Studi Inclusi nella Revisione

AUTORE E ANNO DI PUBBLICAZIONE	DISEGNO DELLO STUDIO E OBIETTIVI	PAZIENTI	INTERVENTO	CONTROLLI	OUTCOME	RISULTATI	CONCLUSIONI
Marin-Cascales E et al., 2018	Revisione sistematica e Meta-Analisi Valutare RCTs che indagano gli effetti delle WBV sulla BMD totale, del collo femorale e dalla colonna lombare in DPM	DPM e/o donne anziane (età > 65 anni) Esclusi studi con pazienti ≥ 75 anni	WBV con frequenza 12,5-50 Hz e ampiezza 1,5-12 mm, i valori dell'accelerazione (g) variano da 0,2 a 20,12 m/s². La durata varia da 12 a 52 settimane di trattamento con una frequenza settimanale di 2-7 sedute. La lunghezza di ciascuna sessione varia da 90 a 1800 secondi Pazienti seduti o distesi (non in stazione eretta) sulla piattaforma vibrante	Gruppo controllo presente nei singoli RCTs esaminati (10 totali) Non specificati	BMD totale, del collo femorale e della colonna lombare	Nessun miglioramento alla BMD totale e del collo femorale, mentre sono presenti alla colonna lombare (P=.03; MD=0.02) Se si analizzano le DPM con età ≤ 65 anni vi sono effetti positivi anche al collo femorale (Ruan et al. esaminando una popolazione di DPM con osteoporosi hanno osservato un incremento notevole della BMD di collo femorale e colonna lombare con un trattamento di 6 mesi)	WBV è un potenziale intervento non farmacologico per influenzare positivamente la BMD nelle DPM e anziane, in particolare alla colonna lombare Si consiglia un volume di lavoro ≥ 108 sessioni, frequenza ≥ 20 Hz e ampiezza ≥ 5 mm/ 8 g Sono necessari ulteriori studi per definire un protocollo ottimale in tale popolazione
Luo X et al., 2016	Revisione sistematica e Meta-Analisi Raccogliere le evidenze cliniche sugli effetti della terapia con WBV nelle DPM con osteoporosi	Donne con diagnosi clinica di osteoporosi post-menopausa, prive da problemi noti che possano influenzare il metabolismo osseo o la forza estensori di ginocchio Pazienti con BMD t-score totale del corpo < 2.5	Terapia con WBV della durata di almeno 12 settimane	Terapia convenzionale (incluso trattamento farmacologico di routine, linee guida convenzionali) In totale sono stati inclusi 9 RCTs nella meta-analisi	L'outcome primario è la BMD (indagata in 7 studi inclusi) Outcome secondari sono biomarkers del turnover osseo, forza estensori di ginocchio, parametri antropometrici (inclusi massa muscolare, massa grassa, massa	Degli studi inclusi che indagano la BMD, 4 hanno mostrato nessun miglioramento alla BMD della colonna lombare rispetto al gruppo controllo (SMD=0.03, 95%CI=-0.21-0.28, p=0.79, p per eterogeneità=0.83), 3 studi hanno dimostrato nessuna differenza con il gruppo controllo alla BMD del collo femorale (SMD=-0.22, 95%CI=-0.51-0.06, p=0.13, p per eterogeneità=0.76), 2 studi non hanno mostrato differenze alla BMD dell'anca rispetto al gruppo controllo (SMD=-0.22, 95%CI=-0.62-0.18, p=0.29, p per eterogeneità=0.21) così come altri 2	WBV sono utili per migliorare la forza massimale isometrica degli estensori di ginocchio, tuttavia non hanno nessun effetto sulla BMD

					corporea, BMI e peso corporeo)	studi per quanto concerne la BMD del triangolo di Ward (SMD =0.33, 95%CI=-0.56-1.23, $p=0.47$, p per eterogeneità=0.03)	
Oliveira LC et al., 2016	Revisione sistematica e Meta-Analisi Identificare gli effetti delle WBV sulla BMD della colonna lombare, collo femorale e trocantere nelle DPM	DPM senza cause secondari e di osteoporosi o quadri patologici, esenti da cure farmacologiche focalizzate	Terapia con WBV (in stazione eretta sulla piattaforma) con frequenza da 12 a 90 Hz, ampiezza da 0.7 a 12 mm, accelerazione di gravità da 0.1 a 10.9 g. Il tipo di vibrazione è sincrono o alternato. La frequenza settimanale delle sedute varia da 1 a 7 volte, le singole sedute da 1 a 30 minuti. L'intervento varia da 6 a 18 mesi	Nessun intervento o minimo intervento (i.e. esercizi leggeri e camminata rilassante o vibrazioni fasulle) e altre forme di esercizio Uno studio (dei 15 RCTs considerati) compara l'efficacia delle WBV con l'alendronato	Bone mineral density area (aBMD) di colonna lombare, anca totale, collo femorale, triangolo di Ward valutata tramite dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) e trabecular volumetric bone mineral density (vBMDt) di tibia e radio valutata con la peripheral quantitative computed tomography (pQCT)	Sono stati individuati effetti significativi per la aBMD della colonna lombare (0.006 g/cm² [95% CI, 0.000 a 0.011] $p=0.04$, $n=1090$, studi=8) rispetto al gruppo controllo, ma non per gli altri distretti esaminati	WBV possono determinare un potenziale contributo all'aumento della BMD nelle DPM, in particolare quella relativa all'area della colonna lombare. Gli altri siti sono più dipendenti ad altri fattori che possono influenzare l'intensità della vibrazione come la frequenza, ginocchio semi-flesso (indicato per la regione del collo femorale), il tipo di vibrazione etc. In conclusione le WBV non hanno evidenza di un potenziale beneficio sulla BMD. Ulteriori studi, metodologicamente più approfonditi, sono necessari
Moreira LD et al., 2014	Revisione sistematica Esporre le evidenze presenti in letteratura riguardo le attività fisiche utili nella prevenzione e trattamento	DPM	Nessun intervento specifico, vengono esaminate le attività fisiche e gli esercizi degli studi inclusi	Presente in alcuni degli studi inclusi Varia in base allo studio considerato	BMD e parametri fisici (forza, resistenza, propriocezione, equilibrio, cadute, fratture etc.)	Analizza i singoli studi inclusi	Il cammino migliora la BMD femorale nelle DPM, non quella della colonna verso la quale è raccomandato un protocollo con esercizi combinati di resistenza, aerobici e d'impatto. Differenti

	dell'osteoporosi post-menopausa						tipologie di esercizi sono consigliati per la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi nelle DPM come: sollevamento pesi, cammino, corsa, balzi, arrampicata ed anche nuoto ed aerobica in acqua se i programmi includono esercizi da moderati ad intensi. Anche le vibrazioni meccaniche stimolano il metabolismo osseo
Xu J et al., 2016	Revisione sistematica (overview di revisioni sistematiche e/o meta-analisi) Ricapitolare le evidenze presenti in letteratura riguardo gli effetti degli esercizi e dell'attività fisica sul metabolismo osseo nelle donne pre e post menopausa	Donne pre e post menopausa prive di malattie che interferiscono con il metabolismo all'osso; sono stati inclusi anche soggetti con osteoporosi primaria indotta dall'invecchiamento. (Escluse le atlete)	Determinare la presenza di specifici protocolli di esercizi in grado di influenzare il metabolismo osseo nelle donne giovani ed anziane	Differenti programmi di esercizi all'interno dei 12 studi inclusi Solo 5 studi prendono in considerazione le DPM sane	BMD di differenti distretti misurata con DXA o pQCT e integrata o meno dalla misurazione dei biomarcatori del metabolismo osseo	Marques et al. mostrano che l'esercizio aumenta significativamente la BMD della colonna lombare (WMD 0.012, 95% CI 0.002-0.022) e collo femorale (WMD 0.014, 95% CI 0.003-0.025) nelle donne anziane; Kelley et al. mostrano differenti esercizi con forze di reazione possono migliorare la BMD di collo femorale (SMD 0.208, 95% CI 0.102-0.474) e colonna lombare (SMD 0.179, 95% CI -0.003 a 0.361) nelle DPM; Lau et al. non hanno trovato effetti significativi con le WBV nelle donne anziane; Howe et al. riportano che l'esercizio migliora la BMD lombare (SMD 0.85, 95% CI 0.62-1.07) e del trocantere (SMD 1.03, 95% CI 0.56-1.49) nelle DPM sane; Martyn-St James e Carroll dimostrano che esercizi di impatto possono migliorare la BMD lombare	Protocolli di esercizi combinati di impatto possono essere raccomandati per preservare la perdita di massa ossea o migliorare la BMD nelle DPM

						(WMD 0.015, 95% CI 0.005-0.025) e del collo femorale (WMD 0.008, 95% CI 0.004-0.013) nelle DPM sedentarie	
Zhao R et al., 2017	Revisione sistematica e Meta-Analisi Esaminare l'impatto di protocolli di esercizi combinati sulla BMD lombare, del collo femorale, dell'anca e dell'intero corpo delle DPM	DPM sane o osteoporotiche che non abbiano svolto regolare attività fisica prima dell'arruolamento (<2 ore a settimana), senza storia di utilizzo di farmaci quali glucocorticoidi e terapia ormonale, senza esperienze di malattia quali ad esempio trapianto o cancro riconosciute nel influenzare il metabolismo osseo. Partecipanti che assumono calcio e vitamina D sono inclusi nello studio	Gli esercizi inclusi nello studio sono protocolli di esercizi combinati, che possono comprendere singole tipologie di esercizi quali esercizi di resistenza, di impatto o attività aerobiche. La durata dell'intervento è di minimo 6 mesi	Ai gruppi controllo degli studi inclusi veniva chiesto di mantenere le loro abitudini ed il loro livello di attività fisica quotidiano	BMD della colonna lombare, collo femorale, anca e corpo totale	Sono stati riscontrati effetti significativi riguardo la BMD lombare (SMD=0.170, 95%CI=0.027-0.313, p=0.019), del collo femorale (SMD=0.177, 95%CI=0.030-0.324, p=0.018), dell'anca (SMD=0.198, 95%CI=0.037-0.3590, p=0.016) e dell'intero corpo (SMD=0.257, 95%CI=0.053-0.461, p=0.014)	Protocolli di esercizi combinati che integrano allenamenti con diverse tipologie di esercizio tendono ad essere efficaci nel preservare o migliorare la BMD lombare, del collo femorale, dell'anca e dell'intero corpo nelle DPM
Gomez-Cabello A et al., 2012	Revisione sistematica Riassumere le conoscenze in letteratura riguardo gli	Donne e uomini adulti e anziani con età media ≥ 50 anni	Protocolli di esercizi differenti allenamento aerobico (12 studi), allenamento di forza (15 studi),	I gruppi controllo dei singoli RCTs seguivano o meno un programma di esercizi di	BMD dell'intero corpo, della colonna lombare, dell'anca (collo	Analizzati esaminando i singoli studi inclusi dove la popolazione è mista uomini e donne	Specifici programmi di allenamento, in particolare allenamenti di forza e combinati, possono aumentare o

	effetti di differenti tipologie di programmi di allenamento sulla massa ossea nelle persone adulte ed anziane		allenamento con esercizi combinati (18 studi), WBV (10 studi)	allenamento	femorale, trocanter e, intertrocanterico, triangolo di Ward) e struttura ossea (attraverso pQCT)		almeno prevenire il declino della BMD specialmente nelle DPM Le WBV possono costituire una valida alternativa a basso carico e senza rischi associati all'allenamento in individui che hanno controindicazioni nell'eseguire programmi ad alto impatto
Segev D et al., 2018	Revisione sistematica Esaminare l'efficacia dell'attività fisica nel migliorare la BMD nelle DPM analizzando studi dal 2001 al 2016	DPM senza diagnosi di patologie differenti da osteopenia ed osteoporosi	Qualsiasi tipologia di esercizi o programmi di allenamento eseguito da DPM	Sono discussi solo gli effetti dell'attività fisica comparata al "non-esercizio"	BMD di differenti distretti corporei	Dei 12 studi inclusi: 4 che includevano solo attività fisica hanno mostrato effetti positivi sulla BMD di femore e colonna; 1 ha mostrato che un programma di esercizi di resistenza abbinato ad un allenamento di equilibrio o vibrazioni può aumentare la BMD alla tibia distale; in altri 4 studi l'attività fisica da sola ha effetti di prevenzione nella BMD di femore e colonna; infine 1 studio mostra che l'esercizio da solo aumenta la BMD della colonna	L'attività fisica può prevenire o anche migliorare la BMD nelle DPM Consigliato per questa popolazione l'introduzione dell'attività fisica nella loro vita quotidiana
Benedetti MG et al., 2018	Revisione sistematica Valutare l'efficacia dell'esercizio fisico sulla BMD nei pazienti con osteoporosi	Pazienti osteoporotici con età > 65 anni	Due tipologie di attività fisica: esercizi aerobici con pesi quali camminare, jogging, volley, tennis etc., esercizi di forza e resistenza Altri protocolli di esercizi indagati comprendono esercizi combinati e le WBV	Presenti o meno nei singoli studi inclusi Non specificati	BMD al femore, colonna lombare, radio distale, avambraccio, tibia, caviglia e corpo totale	Cammino da solo non è in grado di modificare la perdita di BMD, ad ogni modo viene consigliato nel mantenere uno stato fisico attivo L'allenamento aerobico, in particolare ad alta intensità e velocità, è in grado di limitare la perdita di BMD L'allenamento di	Gli esercizi più efficaci per la BMD del collo femorale sono inclusi in allenamenti progressivi di forza e resistenza per gli arti inferiori, per la colonna lombare sono programmi di allenamento con esercizi combinati Esercizi aerobici con pesi e WBV

						forza è in grado di aumentare la BMD in distretti specifici L'allenamento progressivo di resistenza per gli arti inferiore sembra essere il più efficace per la BMD del collo femorale	possono avere un impatto nel miglioramento della BMD
--	--	--	--	--	--	--	---

DPM (donne post-menopausa), BMD (bone mineral density), BMI (body mass index), RCTs (randomized controlled trials), WBV (whole body vibration)

Rischio di Bias negli Studi

Il rischio di bias si è basato sui criteri di valutazione della qualità metodologica delle revisioni AMSTAR (Shea BJ, 2007). Degli articoli esaminati 2 presentano un'alta qualità metodologica, 4 di essi una moderata qualità e infine 3 articoli appaiono di bassa qualità metodologica. Di seguito la Tabella 3 con i dati di tutti gli articoli esaminati.

Tabella 3: Valutazione Rischio di Bias

AMSTAR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Marin-Cascales E et al., 2018												
Luo X et al., 2016												
Oliveira LC et al., 2016												
Moreira LD et al., 2014												
Xu J et al., 2016												
Zhao R et al., 2017												
Gomez-Cabello A et al., 2012												
Segev D et al., 2018												
Benedetti MG et al., 2018												

 SI ;  NO ;  NON CHIARO ;  NON APPLICABILE

Sinossi dei Risultati

Popolazione

Marin-Cascales (2018) analizza nel suo studio DPM e/o anziane con età > 65 anni (esclusi pazienti con età ≥ 75 anni) e un singolo studio incluso presenta come popolazione DPM con osteoporosi; Luo (2016) indaga gli effetti delle WBV nelle DPM con diagnosi clinica di osteoporosi prive di altre problematiche che possano influenzare il metabolismo osseo. Oliveira (2016) come tipologia di popolazione mostra DPM senza cause secondarie di osteoporosi o quadri patologici, due degli studi inclusi presentano DPM con osteoporosi mentre Moreira (2014) analizza esclusivamente le DPM. Xu (2016) analizza donne pre e post menopausa prive di patologie che interferissero con il metabolismo osseo con conclusioni distinte; Zhao (2017) invece studia DPM sane o con osteoporosi mentre Gomez-Cabello (2012) donne e uomini adulti e anziani con età media ≥ 50 anni, con analisi distinte per i due sessi. Segev (2018) riporta nella sua revisione risultati su DPM senza diagnosi di patologie differenti da osteopenia ed osteoporosi; infine Benedetti (2018) presenta pazienti osteoporotici con età > 65 anni.

Outcome

In tutti gli studi inclusi è presente la valutazione della BMD come outcome primario o secondario, inoltre variano anche i distretti in cui questo parametro viene indagato.

Marin-Cascales (2018) nel suo studio indaga la BMD totale, del collo femorale o della colonna lombare attraverso la tecnica Dual Energy X ray Absorptiometry (in Italia conosciuta come MOC, mineralometria ossea computerizzata).

Luo (2016) nei criteri di inclusione pone come outcome primario la valutazione della BMD in vari distretti (colonna lombare, collo femorale, anca e triangolo di Ward); inoltre indaga come outcome secondari i marcatori del turnover osseo, la forza estensoria del ginocchio ed altri parametri quali massa muscolare, massa grassa, indice di massa corporea (BMI, body mass index) ed il peso.

Oliveira (2016) nella sua revisione e meta-analisi indaga le alterazioni della BMD pre e post intervento della colonna lombare, anca totale, collo femorale, trocantere, area di Ward; le valutazioni sono effettuate con la tecnica DXA per la bone mineral density area (aBMD) e con la tomografia computerizzata quantitativa periferica (pQCT, peripheral quantitative

computed tomography) per la densità trabecolare ossea (vBMDt, trabecular volumetric bone mineral density).

Moreira (2014), che riporta una qualità metodologica di livello molto basso, non specifica all'interno del suo studio quali siano gli outcome presi in considerazione; la BMD risulta un outcome che rientra nei parametri relativi all'osso.

Nello studio di Xu (2016) vengono inclusi articoli che valutano parametri dell'osso, in primis la BMD, di vari distretti corporei misurata attraverso tecnica DXA o pQCT e supportata o meno da biomarcatori del metabolismo osseo.

Zhao (2017) nella sua revisione indaga la BMD della colonna lombare, collo femorale, anca e corpo totale di DPM sane o con osteoporosi; inoltre effettua un'analisi di sottogruppi in base all'età (<60 anni vs ≥60 anni) dove indaga la sola BMD di colonna lombare e collo femorale.

Gomez-Cabello (2012) prende in considerazione come outcome principale la BMD dell'intero corpo, della colonna lombare, dell'anca (collo femorale, trocantere, intertrocantere e triangolo di Ward) e avambraccio valutati attraverso tecnica pQCT.

Segev (2018) analizza i cambiamenti nella BMD attraverso tecnica DXA, pQCT e a singolo fotone (SPA, single-photon absorptiometry), infine Benedetti (2018) nel suo lavoro correla l'outcome primario alla valutazione della BMD dei vari distretti del femore, colonna lombare, radio distale, tibia, caviglia ed intero corpo.

Approcci Terapeutici

In letteratura sono presenti numerosi studi che classificano gli esercizi in macrogruppi ed in programmi di allenamento da somministrare al paziente. In base allo sforzo fisico che viene richiesto al paziente vengono classificati in esercizi ad alta ed a bassa intensità.

Nella review Cochrane di Howe (2011) i programmi di esercizi sono stati classificati in sei categorie che si distinguono per fattori intrinseci quali la forza e la resistenza richiesta, staticità o dinamicità dell'esercizio ed esecuzione in carico o meno; Martyn-St James e Carroll (2009) classifica i programmi di esercizi in quattro tipologie: esercizi ad alto impatto (salti, corsa veloce, etc.), esercizi di carico ad impatto alternato (step, esercizi d'agilità, etc.), esercizi a basso impatto (corsa lenta, etc.) ed esercizi combinati in carico.

In questa review gli approcci terapeutici sono stati classificati in quattro macro categorie, di cui due più ad alta intensità e due a bassa intensità (es. aerobici in carico e WBV), con riferimento al lavoro di Benedetti (2018):

-esercizi aerobici in carico (cammino, scale, corsa, Tai Chi, etc.).

- esercizi di forza e resistenza che possono essere effettuati in carico con sollevamento di pesi o in scarico attraverso attività come il nuoto ed il ciclismo.
- esercizi combinati che prevedono l'integrazione di metodi di allenamento differenti che mirano alla forza, resistenza progressiva, equilibrio etc.
- whole body vibration (WBV).

Marin-Cascales (2018), Luo (2016) e Oliveira (2016) indagano le WBV come possibile approccio terapeutico per rallentare o invertire la perdita di massa ossea arrivando però a risultati differenti. Marin-Cascales nel suo studio denota un miglioramento della BMD della colonna lombare, con effetti positivi anche al collo femorale se si analizzano le DPM con età ≤ 65 anni, inoltre uno studio incluso con pazienti osteoporotici rileva un incremento notevole della BMD di collo femorale e colonna lombare. Anche Oliveira mostra effetti significativi per la aBMD della colonna lombare rispetto al gruppo controllo, effetti non rilevati in altri distretti. Luo riporta risultati, presentati in Tabella 2, che non evidenziano miglioramenti della BMD di colonna lombare, anca, collo femorale e triangolo di Ward.

Moreira (2014) analizza i singoli studi inclusi riportando evidenze sul ruolo positivo nella stimolazione del metabolismo osseo degli esercizi di resistenza, di impatto e combinati; Xu (2016) evidenzia come gli esercizi di impatto e di forza favoriscono, o quantomeno mantengono inalterata, la BMD di colonna lombare ed anca mentre le WBV non hanno dimostrato effetti positivi nelle DPM. Zhao (2017) riscontra nel suo studio effetti positivi grazie a protocolli di esercizi combinati sulla BMD lombare, del collo femorale, dell'anca e dell'intero corpo evidenziati in Tabella 2 mentre Gomez-Cabello (2012) mostra come gli esercizi di forza ad alto impatto e quelli combinati siano benefici nel migliorare la massa ossea, attribuendo anche alle WBV un ruolo positivo. Infine Segev (2018) mostra come l'attività fisica, anche a basso carico, preserva ed in alcuni casi migliora la BMD mentre Benedetti (2018) al contrario sottolinea come attività fisiche come il cammino non sono in grado di modificare la BMD, sono necessarie attività ad alto impatto fisico come l'allenamento aerobico ad alta intensità e velocità, l'allenamento di forza e quello di resistenza progressiva.

DISCUSSIONE

L'obiettivo di questa revisione è di presentare una panoramica della letteratura recente riguardo gli esercizi fisici ad alta intensità da somministrare a DPM affette da osteoporosi, fornendo una panoramica anche su altri approcci terapeutici come le WBV.

L'efficacia dell'attività fisica nelle DPM, specie se in età avanzata, è ben documentata in letteratura come elemento preventivo alla regressione del metabolismo osseo; nonostante ciò non sono ancora chiari concetti quali l'attività specifica e la posologia, che devono adattarsi al singolo paziente e non ad una popolazione di studio con ampie differenze d'età.

Come sottolinea Gomez-Cabello (2012) il livello iniziale della BMD è un fattore da tenere in forte considerazione ed è determinante ai fini dei risultati, di conseguenza quando si studiano gli effetti di specifici programmi di allenamento sulle DPM è chiaro come tale popolazione abbia una fascia d'età ad ampio spettro. Mentre per quanto riguarda la posologia i vari studi esaminati presentano dati che spesso oscillano in maniera significativa, come per la durata delle sessioni e la frequenza delle sedute settimanali. Un dato comune è la lunghezza minima del trattamento, che si attesta attorno ai 6 mesi, in modo da osservare in maniera più accurata i cambiamenti nel metabolismo osseo.

Analizzando gli studi inclusi attraverso la suddivisione presentata precedentemente si deduce che:

- Per gli esercizi aerobici in carico (es. cammino, scale, Tai Chi) Gomez-Cabello (2012) evidenzia come il basso impatto di queste tipologie di attività non apportino modificazioni ai parametri ossei, mentre se abbinate ad esercizi a più alto impatto fisico come la corsa possono fornire maggiori benefici. Moreira (2014) sottolinea come gli esercizi di impatto come il cammino e la corsa abbiano un ruolo rilevante nella stimolazione metabolica ossea, in particolare per la BMD del collo femorale se l'intervento risulta essere di almeno 6 mesi; così come Xu (2016) per gli esercizi in carico a lungo termine (≥ 6 mesi). Segev (2018) evidenzia come l'esercizio aerobico può essere una valida soluzione per influenzare la BMD; il cammino infatti è in grado di preservare la perdita di massa ossea nelle DPM, anche se non è sufficiente, se non abbinato ad altre attività, ad incrementare la BMD specie nelle pazienti con osteoporosi. Allo stesso modo Benedetti (2018) sottolinea come il cammino, così come il Tai Chi, se preso singolarmente non è in grado di arrestare la perdita di massa ossea, ad ogni modo è consigliato un programma di 30 minuti al giorno per mantenere un buon stato di

salute; al contrario un programma di allenamento aerobico con corsa e salita di scale, specie se eseguito ad alta intensità, è in grado di limitare la perdita di BMD.

- Per gli esercizi di forza e resistenza Xu (2016) mostra come gli esercizi di resistenza possono preservare se non incrementare la BMD; Benedetti (2018) sottolinea come gli esercizi di forza se eseguiti almeno per un anno con una frequenza di 3 sessioni a settimana determinano un miglioramento della BMD in siti specifici come il collo femorale e la colonna lombare. Inoltre Benedetti rileva che l'allenamento di resistenza progressivo per gli arti inferiori è la tipologia di esercizio più efficace per influenzare positivamente la BMD del collo femorale. Moreira (2014) riscontra che gli esercizi di resistenza sono una possibile soluzione specie se abbinati ad altre tipologie di esercizi; anche interventi come il nuoto o il ciclismo possono influenzare la BMD anche se in maniera minore rispetto ai programmi di esercizi di impatto e possono essere mirati verso un target di pazienti anziani con problemi articolari. Anche Gomez-Cabello (2012) mostra come gli esercizi di forza possono essere un valido stimolo nel mantenimento o miglioramento della massa ossea soprattutto del collo femorale, colonna lombare e radio; Zhao (2017) sottolinea come l'allenamento di resistenza ad alta intensità risulta essere una valida strategia per stimolare la risposta osteogenica mentre esercizi singoli di forza determinano una risposta sull'osso che è specifica al distretto interessato.

- Per gli esercizi combinati Benedetti (2018) evidenzia che programmi di allenamento con esercizi combinati, che includono attività con pesi, carico a basso impatto, esercizi di forza e di corsa, esercizi ad alta intensità, sono fortemente consigliati ai fini di influenzare positivamente la BMD, con i maggiori effetti alla colonna lombare, con particolare attenzione al dosaggio delle capacità di ogni singolo paziente. Zhao (2017) allo stesso modo evidenzia come un programma di esercizi combinati è in grado di preservare la BMD di collo femorale, colonna lombare, anca totale e corpo intero nelle DPM, con una maggiore responsività alla colonna lombare nelle DPM con età > 60 anni. La stessa revisione di Gomez-Cabello (2012) mostra come la combinazione di differenti programmi di esercizi sia capace di migliorare se non almeno preservare la BMD nelle DPM, presentando alcuni studi con effetti positivi anche sulle DPM con osteoporosi. Anche Moreira (2014) raccomanda un programma combinato di esercizi (di resistenza, aerobici, d'impatto) per aumentare la BMD della colonna lombare mentre Xu (2016) conclude che un protocollo di esercizi combinati, specie se ad alto impatto con un allenamento di resistenza, se effettuati per almeno 10 mesi con

una frequenza ≥ 3 giorni a settimana rappresenta la soluzione migliore nel preservare/migliorare la BMD nelle DPM.

- Per le whole body vibration (WBV) Marin-Cascales (2018) mostra come un trattamento con WBV della durata di 3-13 mesi non comporta effetti positivi alla BMD del collo femorale nelle DPM, tuttavia vi sono miglioramenti alla BMD della colonna lombare anche in pazienti con osteoporosi; Benedetti (2018) sottolinea come i risultati sulla BMD degli studi inclusi siano controversi con differenze anche sui distretti analizzati, mentre riporta effetti positivi per l'aumento della forza muscolare e dell'equilibrio nei pazienti con osteoporosi. Segev (2018) rileva un vantaggio con un programma di WBV a lungo termine di almeno 6 mesi di allenamento, tre volte a settimana a moderata intensità così come Gomez-Cabello (2012) che mostra come l'approccio con le WBV è più efficace del cammino e simile ad un allenamento di forza nel migliorare la massa ossea nelle DPM, inoltre migliora l'equilibrio e diminuisce il rischio di cadute. Moreira (2014) consiglia l'utilizzo delle WBV nella prevenzione e trattamento dell'osteoporosi, prestando attenzione ai pazienti ad alto rischio di frattura che necessitano di un trattamento a bassa intensità e frequenza; al contrario Xu (2016) dice che le WBV pare non comportino effetti positivi nel preservare la massa ossea rispetto ai gruppi controllo. Luo (2016) non rileva alcun miglioramento sulla BMD nelle DPM con osteoporosi, constatando solamente un aumento della forza isometrica degli estensori di ginocchio; infine Oliveira (2016) ad una prima analisi non rileva alcun effetto significativo del trattamento delle WBV rispetto ai gruppi controllo, nonostante sottolinea come vi siano effetti positivi alla BMD della colonna lombare quando vengono rimossi gli studi di bassa qualità metodologica.

In sintesi, l'attività fisica è sempre consigliata nel mantenere un livello attivo mentre attività a basso impatto come il cammino sono consigliate nel preservare la perdita di massa ossea nonostante non diano gli stessi effetti in DPM con un basso livello iniziale di BMD, che necessitano di esercizi a più alto impatto. Gli esercizi di forza e resistenza, meglio ancora se combinati in sessioni di allenamento con diverse tipologie di programmi, rappresentano la scelta migliore nel preservare/migliorare la BMD, in particolari in distretti sottoposti maggiormente al carico come il collo femorale e la colonna lombare.

Le WBV rappresentano una possibile soluzione di facile utilizzo, specie nei pazienti che non sono in grado di svolgere attività ad alta intensità e carico, nonostante non siano ancora chiare, e vi siano pareri discordanti in letteratura, sulle modalità e sull'efficacia delle stesse.

Limiti

I limiti di questa revisione sono rappresentati innanzitutto da alcuni criteri di inclusione che hanno ristretto la ricerca come le limitazioni imposte alla lingua, che hanno escluso diversi articoli, e l'arco temporale di ricerca inserito come filtro. Inoltre sono state incluse nella revisione solamente revisioni sistematiche e meta-analisi escludendo tutti gli articoli che avessero un disegno di studio differente; studi inclusi che, hanno evidenziato una qualità metodologica moderata. Infine il lavoro di revisione, sia nella selezione degli studi che nell'estrazione dei dati, è stato eseguito da una sola persona.

Implicazioni per Future Ricerche

Allo stato attuale non è stato possibile ricavare una posologia e tipologia di esercizio mirata al trattamento della BMD nelle DPM con osteoporosi. La consapevolezza comune è che l'attività fisica abbia effetti benefici sulle DPM, specie con osteoporosi, nelle varie modalità in cui è stato presentato; sarebbe però interessante capire in che maniera l'esercizio ad alta intensità possa influenzare la BMD restringendo la popolazione a fasce d'età specifiche e facendo affidamento su follow-up a lungo termine in modo da rispettare le lunghe tempistiche di modifica di tale tessuto.

CONCLUSIONI

L'osteoporosi è una problematica che affligge un numero sempre maggiore di persone, specie le donne in post-menopausa ed in età avanzata influenzando fattori secondari come il rischio di cadute e le possibili conseguenti fratture.

L'obiettivo di condizionare la BMD attraverso la somministrazione di specifici protocolli di esercizi, oltre all'integrazione di una cura farmacologica, è di fondamentale importanza nella presa in carico di tali pazienti.

Gli studi esaminati evidenziano come gli esercizi di forza e resistenza, specie se combinati ad un allenamento aerobico ad alto impatto, sono l'opzione più indicata nel preservare/migliorare la BMD nelle DPM, in particolare in distretti come il collo femorale e la colonna lombare.

Tuttavia dai risultati di questa revisione emerge la necessità di intraprendere ulteriori studi più omogenei tra loro, al fine di poter indagare al meglio gli effetti dell'esercizio fisico in questi pazienti.

Fonti di Finanziamento e Conflitti d'Interesse

Non sono stati ricevuti finanziamenti e non sono riportati conflitti d'interesse.

BIBLIOGRAFIA

- Benedetti MG, F. G. (2018). The Effectiveness of Physical Exercise on Bone Density in Osteoporotic Patients. *Biomed Res Int*, 4840531.
- Bonaiuti D, S. B. (2002). Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, (3).
- Cosman F, d. B. (2014). Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*, 25(10): 2359-81.
- Gomez-Cabello A, A. I.-A. (2012). Effects of training on bone mass in older adults: a systematic review. *Sports Med*, 42(4): 301-25.
- Hernlund E, S. A. (2013). Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*, 8:136.
- HM, F. (1994). Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod*, 64(3): 175-88.
- Howe TE, S. B. (2011). Exercise for preventing and treating osteoporosis in psotmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, (7).
- Jepsen DB, T. K. (2017). Effect of whole-body vibration exercise in preventing falls and fractures: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 7(12):e018342.
- Kanis JA, M. E. (2013). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 24(1):23-57.
- Liberati A, A. D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*, 62(10):e1-34.
- Luo X, Z. J. (2017). The effect of whole-body vibration therapy on bone metabolism, motor function, and anthropometric parameters in women with postmenopausal osteoporosis. *Disabil Rehabil*, 39(22): 2315-2323.
- Marin-Cascales E, A. P.-C. (2018). Whole-body vibration training and bone health in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis . *Medicine (Baltimore)*, 97(34): e11918.
- Martyn-St James M, C. S. (2009). A meta-analysis of impact exercise on postmenopausal bone loss: the case for mixed loading exercise programmes. *Br J Sports Med*, 43(12): 898-908.
- Moreira LD, O. M.-G. (2014). Physical exercise and osteoporosis: effects of different types of exercises on bone and physical function of postmenopausal women. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 58(5): 514-22.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. (2001). *JAMA*, 285(6): 785-95.

- Oliveira LC, O. R.-O. (2016). Effects of whole body vibration on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*, 27(10): 2913-33.
- Pavone V, T. G. (2017). Pharmacological Therapy of Osteoporosis: A Systematic Current Review of Literature. *Front Pharmacol*, 8:803.
- Qaseem A, F. M. (2017). Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 166(11): 818-839.
- Segev D, H. D. (2018). Physical Activity-does it Really Increase Bone Density in Postmenopausal Women? A Review of Articles Published Between 2001-2016. *Curr Aging Sci*, 11(1): 4-9.
- Shea BJ, H. C. (2007). Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*, 7:10.
- Sozen T, O. L. (2017). An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*, 4(1): 46-56.
- WHO. (1994). World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group. Geneva: WHO. *JAMA*. 2001, 285:785-95.
- WHO. (2007). World Health Organization Scientific Group on the assessment of osteoporosis at primary health care level: Summary meeting report; Brussels, Geneva. *World Health Organization*, 1-17.
- Wysocki A, B. M. (2011). Whole-Body Vibration Therapy for Osteoporosis: state of the Science. *Ann Intern Med*, 155:680-686.
- Xu J, L. G. (2016). Effects of Exercise on Bone Status in Female Subjects, from Young Girls to Postmenopausal Women: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Sports Med*, 46(8): 1165-82.
- Zerwekh JE, R. L. (1998). The effects of twelve weeks of bed rest on bone histology, biochemical markers of bone turnover, and calcium homeostasis in eleven normal subjects. *J Bone Miner Res*, 13(10):1594-601.
- Zhao R, Z. M. (2017). The Effectiveness of Combined Exercise Interventions for Preventing Postmenopausal Bone Loss: A Systematic Review and Meta-analyses. *J Orthop Sports Phys Ther*, 47(4): 241-251.

APPENDICE

Allegato 1

PRISMA Statement 2009. Checklist

Checklist degli item da includere nel reporting di revisione sistematica o meta- analisi			
Sezione/Argomento	N° item	Item della checklist	
Titolo			
Titolo	1	Identificare l'articolo come revisione sistematica, meta- analisi o entrambe	
Abstract			
Abstract strutturato	2	Fornire un abstract strutturato che includa, a seconda del caso: background, obiettivi, fonti dei dati, criteri di eleggibilità degli studi, partecipanti, interventi, metodi per la valutazione e la sintesi degli studi, risultati, limiti, conclusioni e implicazioni dei risultati principali, numero di registrazione della revisione sistematica	
Introduzione			
Razionale	3	Descrivere il razionale della revisione nel contesto delle conoscenze già note	
Obiettivi	4	Esplicitare i quesiti della revisione utilizzando lo schema PICOS: Partecipanti, Interventi, Confronti, Outcome e disegno di Studio	
Metodi			
Protocollo e registrazione	5	Indicare se esiste un protocollo della revisione, dove può essere consultato (ad es. un indirizzo web) e, se disponibili, fornire le informazioni relative alla registrazione, incluso il numero di registrazione	
Criteri di eleggibilità	6	Specificare le caratteristiche dello studio (es. PICOS, durata del follow- up) e riportare quelle utilizzate come criteri di eleggibilità (es. gli anni considerati, la lingua e lo status di pubblicazione), riportando le motivazioni	
Fonti di informazione	7	Descrivere tutte le fonti di informazione della ricerca (es. database con l'intervallo temporale coperto, contatto con gli autori per identificare ulteriori studi), riportando la data dell'ultima ricerca effettuata	
Ricerca	8	Riportare la strategia di ricerca bibliografica completa per almeno un database, includendo tutti i filtri utilizzati, per garantirne la riproducibilità	
Selezione degli studi	9	Esplicitare il processo di selezione degli studi (es. screening, eleggibilità, inclusione nella revisione sistematica e, se applicabile, nella meta- analisi)	
Processo di raccolta dati	10	Descrivere il metodo per l'estrazione dei dati dai report (es. moduli guidati, indipendentemente, in doppio) e ogni processo per ottenere e confermare i dati dai ricercatori	
Caratteristica dei dati	11	Elencare e definire tutte le variabili per le quali i dati sono stati cercati (es. PICOS, fonti di finanziamento) e ogni assunzione e semplificazione effettuata.	

Rischio di bias nei singoli studi	12	Descrivere i metodi utilizzati per valutare il rischio di bias nei singoli studi (precisando se la valutazione è stata fatta a livello di studio o di outcome) e come questa informazione è utilizzata nella sintesi dei dati	
Misure di sintesi	13	Indicare le principali misure di sintesi (es. risk ratio, differenza tra medie).	
Sintesi dei risultati	14	Descrivere i metodi per gestire i dati e combinare i risultati degli studi, se applicabile, includendo misure di consistenza (es. I^2) per ciascuna meta- analisi	
Rischio di bias tra gli studi	15	Specificare qualsiasi valutazione del rischio di bias che può influire sulla stima cumulativa (es. bias di pubblicazione, reporting selettivo tra gli studi)	
Analisi aggiuntive	16	Descrivere i metodi delle eventuali analisi aggiuntive (es. analisi di sensibilità o per sottogruppi, meta- regressioni), indicando quali erano predefinite	
Risultati			
Selezione degli studi	17	Riportare, idealmente con un diagramma di flusso, il numero degli studi esaminati, valutati per l'eleggibilità e inclusi nella revisione, con le motivazioni per le esclusioni a ogni step.	
Caratteristiche degli studi	18	Riportare per ciascuno studio le caratteristiche per le quali i dati sono stati estratti (es. dimensione dello studio, PICOS, durata del follow- up) e fornire la citazione bibliografica	
Rischio di bias negli studi	19	Presentare i dati relativi al rischio di bias di ogni studio e, se disponibile, qualunque valutazione effettuata a livello di outcome (item 12).	
Risultati dei singoli studi	20	Per tutti gli outcome considerati (benefici o rischi), riportare per ogni studio: (a) un semplice riassunto dei dati per ciascun gruppo di intervento e (b) stime dell'effetto e limiti di confidenza, idealmente utilizzando un forest plot	
Sintesi dei risultati	21	Riportare i risultati di ogni meta- analisi effettuata, includendo limiti di confidenza e misure di consistenza	
Rischio di bias tra gli studi	22	Presentare i risultati di qualsiasi valutazione del rischio di bias tra gli studi (item 15)	
Analisi aggiuntive	23	Fornire i risultati di eventuali analisi aggiuntive (es. analisi di sensibilità o per sottogruppi, meta- regressioni) (item 16)	
Discussione			
Sintesi delle evidenze	24	Riassumere i principali risultati includendo la forza delle evidenze per ciascun outcome principale; considerare la loro rilevanza per categorie rilevanti di stakeholders (es. professionisti sanitari, pazienti e policy- makers)	
Limiti	25	Discutere i limiti a livello di studio e di outcome (es. il rischio di bias) e a livello di revisione (es. reperimento parziale degli studi identificati, reporting bias)	
Conclusioni	26	Fornire un'interpretazione generale dei risultati nel contesto delle altre evidenze, e riportare le implicazioni per la ricerca futura	
Finanziamento			
Fonti di finanziamento	27	Elencare le fonti di finanziamento della revisione sistematica e altri eventuali supporti (es. la fornitura di dati) e il ruolo dei finanziatori per la revisione sistematica	

Allegato 2

- Stringa di Ricerca PUBMED:

(((((((((humans) OR female) OR osteoporosis) OR period postmenopausal) OR menopausal) OR osteopenia)) AND (((((((("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields])) OR ("exercise therapy"[MeSH Terms] OR ("exercise"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "exercise therapy"[All Fields])) OR ("sports"[MeSH Terms] OR "sports"[All Fields])) OR ("physical fitness"[MeSH Terms] OR ("physical"[All Fields] AND "fitness"[All Fields]) OR "physical fitness"[All Fields])) OR ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR ("physical"[All Fields] AND "activity"[All Fields]) OR "physical activity"[All Fields])) OR (("vibration"[MeSH Terms] OR "vibration"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])))) AND (((((((((((("bone density"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "density"[All Fields]) OR "bone density"[All Fields] OR ("bone"[All Fields] AND "mineral"[All Fields] AND "density"[All Fields]) OR "bone mineral density"[All Fields])) OR ("bone density"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "density"[All Fields]) OR "bone density"[All Fields] OR ("bone"[All Fields] AND "mineral"[All Fields] AND "content"[All Fields]) OR "bone mineral content"[All Fields])) OR ("bone diseases, metabolic"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "diseases"[All Fields] AND "metabolic"[All Fields]) OR "metabolic bone diseases"[All Fields] OR ("bone"[All Fields] AND "loss"[All Fields]) OR "bone loss"[All Fields])) OR ("bone density"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "density"[All Fields]) OR "bone density"[All Fields] OR ("bone"[All Fields] AND "mass"[All Fields]) OR "bone mass"[All Fields])) OR (("bone and bones"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "bones"[All Fields]) OR "bone and bones"[All Fields] OR "bone"[All Fields]) AND ("Age"[Journal] OR "Age (Omaha)"[Journal] OR "Age (Dordr)"[Journal] OR "Adv Genet Eng"[Journal] OR "age"[All Fields])) OR (("bone and bones"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "bones"[All Fields]) OR "bone and bones"[All Fields] OR "bone"[All Fields]) AND ("abnormalities"[Subheading] OR "abnormalities"[All Fields] OR "defects"[All Fields])) OR ("bone demineralization, pathologic"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "demineralization"[All Fields] AND "pathologic"[All Fields]) OR "pathologic bone demineralization"[All Fields] OR ("bone"[All Fields] AND "demineralization"[All Fields]) OR "bone demineralization"[All Fields])) OR (("bone and bones"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "bones"[All Fields]) OR "bone and bones"[All Fields] OR "bone"[All Fields]) AND strength[All Fields])) OR decalcification[All

Fields]) OR ("fractures, bone"[MeSH Terms] OR ("fractures"[All Fields] AND "bone"[All Fields]) OR "bone fractures"[All Fields] OR ("bone"[All Fields] AND "fracture"[All Fields]) OR "bone fracture"[All Fields]))))

- Stringa di Ricerca COCHRANE:

((human*):ti,ab,kw OR ("female"):ti,ab,kw OR ("osteoporosis"):ti,ab,kw OR ("postmenopausal"):ti,ab,kw) AND (("exercise"):ti,ab,kw OR (sport*):ti,ab,kw OR ("physical activity"):ti,ab,kw OR (vibration*):ti,ab,kw OR ("physical fitness"):ti,ab,kw) AND (("bone mineral density"):ti,ab,kw OR ("bone loss rate"):ti,ab,kw OR ("bone age"):ti,ab,kw OR ("bone strength index"):ti,ab,kw OR ("decalcification"):ti,ab,kw

Allegato 3

CRITERI DI VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA DELLE REVISIONI. AMSTAR CHECKLIST

(fonte: Shea et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2007 Feb 15;7:10)

Traduzione in italiano a cura del Dipartimento di Epidemiologia, SSR Lazio

Nome Studio

--

1. Lo studio include una descrizione “a priori” del quesito di ricerca e dei criteri di inclusione?

Si	☐
No	☐
Non chiaro	☐
Non applicabile	☐

Nota: rispondere “Si” se è presente un protocollo o un progetto di ricerca pubblicato

2. La selezione degli studi è stata effettuata in doppio? Almeno due revisori hanno effettuato la selezione degli studi rilevanti per l’ inclusione in modo indipendente ed è stato descritto il metodo utilizzato per dirimere l’eventuale disaccordo.

Si	☐
No	☐
Non chiaro	☐
Non applicabile	☐

3. L’estrazione dei dati è stata effettuata in doppio? Almeno due revisori hanno effettuato la selezione degli studi rilevanti per l’ inclusione in modo indipendente ed è stato descritto il metodo utilizzato per dirimere l’eventuale disaccordo.

Si	☐
No	☐
Non chiaro	☐
Non applicabile	☐

4. È stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva? La ricerca bibliografica è stata effettuata su almeno due banche dati elettroniche (es: Medline, Embase, The Cochrane Library); sono state riportate le parole chiave utilizzate e se possibile la strategia di ricerca utilizzata. Le ricerche sono state completate dalla consultazione di atti di convegni, revisioni testi, registri specializzati, referenze degli studi reperiti e esperi nel campo.

Si	☐
No	☐
Non chiaro	☐
Non applicabile	☐

5. Lo stato di pubblicazione non è stato utilizzato come criterio di inclusione? Gli autori dichiarano che gli studi sono stati inclusi senza tenere conto del tipo di pubblicazione? (sono stati inclusi anche studi non pubblicati e senza effettuare limitazioni di lingua)

Si	☐
No	☐
Non chiaro	☐
Non applicabile	☐

6. È riportata una lista completa degli studi inclusi e degli studi esclusi?

Si	☐
No	☐
Non chiaro	☐
Non applicabile	☐

7. Le caratteristiche degli studi inclusi sono state descritte ? Le caratteristiche rilevanti degli studi inclusi (partecipanti, interventi a confronto , misure di risultato) sono state riportate in un formato sintetico (es: tabella).

Si	☐
No	☐
Non chiaro	☐
Non applicabile	☐

8. La qualità metodologica degli studi inclusi è stata valutata e descritta? Sono descritti i criteri definiti “ apriori” utilizzati per valutare la qualità metodologica degli studi?

Si	☐
No	☐
Non chiaro	☐
Non applicabile	☐

9. La qualità metodologica degli studi inclusi è stata considerata e utilizzata per formulare le conclusioni ? Il risultato della valutazione della qualità metodologica e il rigore scientifico degli studi inclusi è stata considerata nella analisi dei dati e nelle conclusioni ed esplicitamente definita nella formulazione delle raccomandazioni.

Si	☐
No	☐
Non chiaro	☐
Non applicabile	☐

10. Il metodo utilizzato per effettuare la sintesi statistica è appropriato ? è stato effettuato un test per verificare che gli studi fossero combinabili e sufficientemente omogenei (es: test chi 2 per l'eterogeneità, I^2). Se vi è eterogeneità deve essere utilizzato il modello a effetti random e/o l'appropriatezza della meta-analisi deve essere discussa.

Si	☐
No	☐
Non chiaro	☐
Non applicabile	☐

11. È stata valutata la possibilità del bias di pubblicazione ? la valutazione del bias di pubblicazione deve includere una analisi grafica (funnel plot) e/o un formale test statistica (es: test di regressione di Egger).

Si	☐
No	☐
Non chiaro	☐
Non applicabile	☐

12. È stato dichiarato il conflitto di interessi ? Eventuali fonti di finanziamento ricevute sia dagli autori della revisione che degli studi primari sono state dichiarate?

Si	☐
No	☐
Non chiaro	☐
Non applicabile	☐