



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. 2019/2020

Campus Universitario di Savona

L'esercizio fisico è in grado di diminuire l'incidenza
di fratture del collo del femore in pazienti
osteoporotici? Una revisione sistematica della
letteratura.

Candidato:

Dott. Vannucci Lorenzo

Relatore:

Dott.sa Nicole Schenato

L'esercizio fisico è in grado di diminuire l'incidenza di fratture del collo del femore in pazienti osteoporotici? Una revisione sistematica della letteratura.

ABSTRACT	4
INTRODUZIONE	4
OBIETTIVO	4
FONTI DEI DATI	4
SELEZIONE DEGLI STUDI	4
VALUTAZIONE DEGLI STUDI	4
RISULTATI	5
LIMITI	5
CONCLUSIONI	5
INTRODUZIONE	6
FRATTURA DEL COLLO DEL FEMORE	6
OSTEOPOROSI	7
ESERCIZIO FISICO	10
RISPOSTA DEL TESSUTO OSSEO AL CARICO	12
OBIETTIVI	13
MATERIALI E METODI	13
CRITERI DI ELEGGIBILITÀ	14
TIPO DI STUDI	14
TIPOLOGIE DI PARTECIPANTI	14
TIPOLOGIA DI INTERVENTI	14
TIPOLOGIA DI OUTCOME MISURATI	14
FONTI DI INFORMAZIONE	15
STRATEGIE DI RICERCA	15
SELEZIONE DEGLI STUDI	16
RACCOLTA DATI	16
CARATTERISTICHE DEI DATI	16
RISCHIO DI BIAS NEI SINGOLI STUDI	17
RISULTATI	17
SELEZIONE DEGLI STUDI	17
ESTRAZIONE DEI DATI	18
VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA	20
DISCUSSIONE	21
POPOLAZIONE	21

OUTCOME	22
EFFETTO DEGLI INTERVENTI	23
RISCHIO CADUTE	23
BMD	24
FRATTURA DI FEMORE	25
ESERCIZIO FISICO	25
SICUREZZA DELL'ESERCIZIO FISICO	26
BARRIERE E FACILITATORI	26
PROMOZIONE DI UNO STILE DI VITA ATTIVO	27
CONSIDERAZIONI FINALI	27
LIMITI E IMPLICAZIONI PER LA RICERCA FUTURA	28
 CONCLUSIONI	 28
 APPENDICE	 30
STRINGA DI RICERCA MEDLINE	31
 BIBLIOGRAFIA	 36

Abstract

Introduzione

La frattura di femore è considerata una delle principali problematiche sanitarie a causa del crescente invecchiamento della popolazione; si stima che negli anni a venire si assisterà ad una crescita significativa nell'incidenza delle fratture con un conseguente aumento dei costi per i servizi sanitari. (1–3) L'osteoporosi è responsabile di oltre 8,9 milioni di fratture ogni anno. (4,5) Il tessuto osseo deve essere soggetto a carichi meccanici superiori a quelli delle attività quotidiane per migliorare la propria densità; l'attività fisica può contrastare la perdita di massa ossea che accompagna l'invecchiamento e allenamenti ad alta intensità dovrebbero essere benefici per la salute delle ossa.(6–8)

Obiettivo

La presente revisione sistematica si prefigge di verificare se l'esercizio fisico riduca il rischio di frattura di collo di femore nei soggetti adulti affetti da osteoporosi primaria.

Fonti dei dati

La ricerca bibliografica è stata effettuata su banche dati elettroniche MEDLINE, PEDro, Scopus, Embase e Cochrane CENTRAL, senza limiti di data, stato di pubblicazione o linguaggio, fino a gennaio 2021.

Selezione degli studi

Sono stati inclusi nella selezione Trial Controllati Randomizzati che hanno valutato i benefici e gli effetti avversi dell'esercizio fisico nei pazienti affetti da osteoporosi primaria. L'esercizio fisico può includere attività fisica in ogni sua forma, posologia o setting. Gli outcome considerati sono la frattura di collo del femore, gli eventi avversi, il rischio cadute e il BMD.

Valutazione degli studi

Abbiamo usato una metodologia standard per la valutazione degli studi e l'estrazione dei dati come consigliato da Cochrane.(9)

Risultati

Le strategie di ricerca hanno identificato un totale di 2384 record; solo 11 articoli soddisfacevano i criteri di inclusione. La popolazione e gli interventi degli studi inclusi si sono dimostrati molto disomogenei e non sono presenti studi che indagano direttamente la frattura di femore. Si rileva un debole effetto positivo dell'intervento sulla riduzione del rischio cadute, non statisticamente significativo. La nostra revisione non permette di trarre indicazioni precise rispetto alla somministrazione dell'esercizio per l'outcome BMD.

Limiti

La ricerca si sta concentrando maggiormente sui pazienti con osteopenia: non sono presenti molti studi che valutino esclusivamente i pazienti con osteoporosi, né studi idonei a indagare l'effetto dell'intervento sulle fratture.(10,11)

Conclusioni

Non è possibile trarre delle conclusioni rispetto alla profilassi delle fratture di femore tramite esercizio nel paziente osteoporotico. Tuttavia, l'esercizio si è dimostrato importante, sicuro e benefico su parametri come equilibrio, sarcopenia e ipostenia; è complementare alla terapia farmacologica e agisce su rischio cadute, autonomia, indipendenza, partecipazione dei pazienti, migliorandone la qualità della vita.(12–17)

Introduzione

Frattura del Collo del Femore

La frattura di femore è considerata una delle principali problematiche a causa del crescente invecchiamento della popolazione; si stima che negli anni a venire si assisterà ad una crescita nell'incidenza delle fratture e all'aumento dei costi per i servizi sanitari. (1–3) Il ricovero ospedaliero costituisce il momento di maggiore spesa per il sistema sanitario, seguito dal proseguimento delle cure dopo la dimissione e dai servizi sociali: infatti tra il 10 e il 20% di tutti i pazienti dimessi sono definitivamente istituzionalizzati.(2)

La frattura di collo del femore rappresenta circa la metà di tutte le fratture prossimali di femore con un rapporto 3:1 tra donne e uomini.(18) Questo tipo di frattura preoccupa per il rischio di interruzione del flusso sanguigno alla testa femorale, aumentando il rischio di complicazioni.(19) Il collo del femore presenta una struttura caratteristica e molto eterogenea che riflette l'adattamento del tessuto osseo alle forze correlate alla locomozione.(19) Per adattarsi ai carichi abituali, il collo del femore possiede una corticale inferiore che è più spessa della superiore laterale e la rete trabecolare è direzionata per resistere e trasmettere le forze durante il carico.(19)

La frattura di femore è la patologia più comune tra i ricoveri dei reparti di Traumatologia ed è generalmente una frattura "da fragilità" causata da un trauma a bassa energia su un soggetto con osteoporosi o osteopenia. (1,2)

Anche se le fratture di femore rappresentano una minoranza delle fratture osteoporotiche (<20%), sono le più devastanti in termini di morbilità e mortalità(19), In particolare nelle donne in post-menopausa.(20)

I fattori di rischio per le fratture di femore nell'anziano includono scarsa qualità ossea, alterazioni della funzionalità e dell'equilibrio, diabete, alterazioni della vista e inadeguata sicurezza dell'ambiente domestico o della supervisione. (1)

È riconosciuto che la densità minerale ossea sia un predittore per il rischio di frattura.(21)

I pazienti anziani con frattura di femore hanno un rischio di mortalità più alto, una scarsa probabilità di tornare al livello di attività e partecipazione precedenti all'evento, una riduzione del livello funzionale di mobilità e deambulazione e, nel complesso, un decremento della qualità della vita; richiedono spesso un aumento del livello dell'assistenza e di supervisione. (1)

La prevenzione delle fratture rappresenta quindi una priorità nei confronti dei pazienti anziani: in un sondaggio l'80% dei partecipanti ha riferito di preferire la morte a un'istituzionalizzazione successiva a una frattura di femore. (3)

La prevenzione viene spesso effettuata trattando farmacologicamente la condizione di osteoporosi, valutando il rischio di caduta e effettuando un counseling preventivo.(3)

Si stima che circa il 30% degli anziani che vivono nella comunità cadano ogni anno; una caduta su cinque richiede l'attenzione del medico, mentre una caduta ogni dieci risulta in frattura.(22)

Le cadute possono essere causate da una molteplicità di fattori come demenza, alterazioni dell'equilibrio o della vista.(22)

La valutazione del rischio di caduta include una valutazione della deambulazione, delle alterazioni alla vista, dell'ipotensione ortostatica, dell'adeguatezza delle calzature e un riesame della terapia farmacologica.(3,23) I soggetti con alterazioni della deambulazione o dell'equilibrio dovrebbero essere rinviati al fisioterapista e tutti i pazienti dovrebbero essere invitati ad effettuare regolare attività fisica. (3)

Gli interventi sul rischio di caduta vengono effettuati in gruppo o a domicilio con l'intento di ridurre il rischio di frattura riducendo il rischio di caduta; i programmi contengono esercizi di rinforzo muscolare e controllo dell'equilibrio, spesso viene proposto il Tai Chi.(22,23) Altri programmi di miglioramento della sicurezza del domicilio vengono effettuati da terapisti occupazionali. (22)

L'attività fisica è associata a una superiore funzionalità muscoloscheletrica, potrebbe quindi ridurre le cadute e il rischio di frattura. Alti livelli di attività fisica effettuati in giovane età sono associati a minor rischio di frattura: l'attività fisica potrebbe essere utilizzata come prima profilassi.(24)

Osteoporosi

Nel 1994 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha pubblicato un criterio basato sulla densità minerale ossea (BMD) per classificare le donne caucasiche in post-menopausa come osteoporotiche, osteopeniche o normali. L'osteoporosi è definita con un valore BMD almeno 2.5 deviazioni standard al di sotto del valore medio delle giovani donne.(21,25) L'osteopenia è definita da un valore BMD tra 1.0 e 2.5 deviazioni standard inferiore al valore medio.(21,25)

Anche se questi criteri non sono stati ideati per effettuare diagnosi clinica di osteoporosi o per effettuare decisioni riguardo il trattamento, questi sono comunque stati utilizzati per questi scopi.(21)

I dati epidemiologici indicano che l'osteoporosi abbia una prevalenza mondiale di oltre 200 milioni di casi in uomini e donne di oltre 50 anni d'età.(7) L'osteoporosi è responsabile di oltre 8,9 milioni di fratture ogni anno. (4,5)

La qualità e la massa dell'osso sono in gran parte determinati da fattori genetici, non modificabili, mentre lo stile di vita (come la dieta e l'attività fisica) influisce per una quota di circa il 40% sul picco di massa ossea nell'adulto.(26)

L'attività fisica induce adattamento con sub volumi di materiale in siti specifici dell'osso dove le richieste meccaniche sono più alte e ne risulta un grande incremento della resistenza ossea a fronte di un aumento di piccole quantità di massa.(19)

Il meccanismo che sostiene il declino della densità minerale è molto complesso e sfaccettato ed è diverso negli uomini rispetto alle donne. Dopo il raggiungimento del picco di massa ossea, inizia una graduale e progressiva diminuzione della densità minerale. Le variazioni negli ormoni sessuali, la dieta e il carico sono importanti sia nei maschi che nelle femmine. (8)

Il declino della massa ossea, a partire dai 50 anni negli uomini e in premenopausa nelle donne è di circa 0,3-1,1% l'anno, con un'accelerazione nelle donne per 4-8 anni successivamente alla menopausa, a causa del calo degli estrogeni.(8)

Durante questo periodo, le donne perdono circa il 15% della densità minerale ossea, con un rischio di fratture aumentato tra 1,5 e 3 volte; il declino negli uomini è più graduale e si attesta intorno allo 0,7% annuo dopo i 50 anni.(8)

La perdita ossea è asintomatica e la morbilità è secondaria alla frattura che intercorre.(5)

L'associazione tra il valore di BMD e le fratture è ben documentato ed è più forte nei soggetti anziani maschi, rispetto alle femmine.(27)

Il continuo aumento in prevalenza dell'obesità nell'anziano è un problema che peggiora le situazioni di fragilità, scarsa qualità di vita e dipendenza; il trattamento di questa problematica potrebbe potenzialmente peggiorare il fisiologico decadimento della massa muscolare e il deterioramento dell'osso.(28)

Alcuni trattamenti per il cancro sono associati a perdita di massa ossea e rischio di fratture, come la chemioterapia e l'endocrinoterapia per il cancro al seno e la terapia di depravazione degli androgeni nel cancro alla prostata.(29,30)

Questi interventi farmacologici hanno dimostrato di migliorare la sopravvivenza nei pazienti affetti da cancro, avendo però come effetti collaterali un'accelerazione della perdita minerale ossea con conseguente incremento del rischio di frattura e

la riduzione della massa muscolare, della forza e della funzionalità, con conseguente incremento del rischio di cadute.(29,30)

Per le caratteristiche di morbilità e mortalità, la prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture associate è considerata essenziale per i risvolti sulla salute, sulla qualità di vita e sull'indipendenza della popolazione anziana, oltre che per il peso sulla spesa pubblica.(5) Lo screening della BMD è raccomandato, ma non è molto praticato a livello globale per la ridotta disponibilità di attrezzature e difficoltà di accesso.(5)

I soggetti anziani nella ottava e nona decade ricevono meno controlli di screening e programmi di trattamento dell'osteoporosi rispetto a individui più giovani. (3)

Programmi di prevenzione sulla popolazione generale dovrebbero essere intrapresi, con attenzione rispetto alla dieta, all'adeguato introito di calcio e vitamina D, alla lotta al fumo, al consumo eccessivo di alcool e alla promozione di uno stile di vita attivo.(5)

La somministrazione di bifosfonati per via orale è spesso considerata la terapia di prima scelta per gli individui con osteoporosi: il numero di soggetti anziani da trattare per prevenire una frattura di femore è 200.(3)

Anche se i bifosfonati per via orale sono la terapia con il miglior rapporto costi-benefici, le comorbilità e il gran numero di pillole spesso già prescritte ai pazienti fragili richiedono cautela nella scelta della terapia. (3)

La terapia farmacologica anti-osteoporosi è usata per la riduzione del rischio di frattura, ma è risultata efficace solo nei gruppi di soggetti anziani e ad alto rischio; interventi diretti all'intera popolazione potrebbero sembrare irrealizzabili, ma l'attività fisica, che potrebbe costituire un intervento più facilmente realizzabile su larga scala, è associata a diversi benefici sullo stato di salute, tra i quali una superiore funzionalità muscoloscheletrica.(24)

La regolare attività fisica è raccomandata come una strategia non farmacologica low-cost per contrastare la perdita di massa ossea che accompagna l'invecchiamento.(8)

Esercizio fisico

Con il termine di “esercizio fisico” si intende l’attività fisica in forma strutturata, pianificata ed eseguita regolarmente.(31)

Secondo l’OMS, per attività fisica si intende invece “qualunque movimento determinato dal sistema muscoloscheletrico che si traduce in un dispendio energetico superiore a quello delle condizioni di riposo”.(31)

L’OMS consiglia di svolgere attività fisica durante tutto l’arco della vita, con livelli diversi a seconda dell’età(32), poiché è di fondamentale importanza per mantenere e migliorare la fitness cardiorespiratoria e muscolare, la qualità dell’osso, l’autonomia funzionale; inoltre contribuisce a ridurre il rischio di malattie non trasmissibili, depressione e declino cognitivo(32,33)

La differenza nell’attività fisica nelle differenti fasce d’età varia rispetto a ciò che è considerato tale. (32)

L’OMS consiglia per i bambini e i ragazzi nella fascia 5-17 anni un’attività fisica di intensità da moderata a vigorosa per almeno un’ora al giorno; la maggior parte dovrebbe essere di tipo aerobico, ma attività vigorose e che possano sviluppare i muscoli e le ossa dovrebbero essere introdotte almeno 3 volte a settimana; attività oltre i 60 minuti al giorno aumentano i benefici sulla salute.(32)

I bambini e gli adolescenti che sono stimolati con attività fisica a scuola, a distanza di anni sono molto più attivi anche al di fuori dell’orario scolastico: l’intervento educativo ha promosso uno stile di vita attivo.(24) In questo gruppo di soggetti, si registrano miglioramenti della BMD e della funzionalità muscoloscheletrica e sensomotoria, con riduzione della frequenza delle cadute e della loro gravità.(24)

Le raccomandazioni dell’OMS per adulti (18-65 anni) e anziani (>65 anni) indicano un’attività fisica aerobica di intensità moderata per almeno 150 minuti alla settimana, oppure almeno 75 minuti di attività aerobica intensa o una combinazione equivalente delle due; per ulteriori benefici i soggetti dovrebbero raddoppiare la durata delle attività. (12,32,33)

Ulteriori raccomandazioni riguardano le attività di rinforzo muscolare dei gruppi muscolari principali, da eseguire almeno due giorni a settimana. (32,33)

Queste raccomandazioni sono attinenti a tutti i soggetti per qualsiasi età, genere, etnia e livello di reddito; per i soggetti disabili o coloro che si approcciano all’attività fisica dovrebbero essere considerati degli adattamenti. (32,33)

Gli anziani che non riuscissero a raggiungere il livello consigliato per le loro condizioni di salute dovrebbero mantenersi fisicamente attivi fino al livello massimo che la loro condizione consenta; i soggetti a ridotta mobilità dovrebbero fare attività fisica almeno 3 giorni a settimana. (12,33)

L'esercizio fisico ha dimostrato di migliorare un gran numero di sintomi cancro correlati rispetto al livello funzionale, l'attività sessuale, la composizione corporea e la fatighe, oltre alla qualità di vita e ai sintomi psicologici.(29)

La regolare attività fisica riduce il rischio di numerose conseguenze negative sulla salute: tutti dovrebbero evitare l'inattività poiché poca attività fisica è meglio di niente. Qualsiasi attività fisica porta i suoi benefici sullo stato di salute. (12)

Studi sull'attività fisica e sulla percentuale di soggetti attivi hanno indicato che i livelli di partecipazione calano con l'aumentare dell'età. (34)

Numerose evidenze dimostrano che i soggetti fisicamente attivi hanno minor rischio di mortalità rispetto a tutte le cause. Il rischio di morte per malattia coronarica, ipertensione, diabete, stroke, cancro al colon o alla mammella viene notevolmente ridotto dall'attività fisica regolare. I soggetti attivi hanno un livello più alto di fitness muscolare e cardiovascolare, oltre ad avere indici di massa e composizione corporea migliori; il loro profilo dei biomarker è più favorevole alla prevenzione delle malattie non trasmissibili e a una migliore qualità ossea. (12,33)

Studi sul lungo termine negli atleti hanno rilevato che questi presentavano una vasta gamma di vantaggi in termini fisiologici e di salute, tra i quali una migliore composizione corporea, una maggiore massa muscolare agli arti e una BMD più alta nelle aree di carico rispetto a soggetti sedentari della stessa età.(12)

Di contro, la sarcopenia aumenta il rischio di outcome negativi come cadute, fratture, necessità di assistenza, utilizzo del servizio sanitario e istituzionalizzazione, bassa qualità di vita e mortalità.(13)

I soggetti attivi in età senile dimostrano buoni benefici sulla salute, un minor rischio di cadute, una funzionalità cognitiva migliore e hanno minor rischio di limitazioni funzionali e di partecipazione. (33)

I muscoli dell'anziano infatti continuano a rimanere adattabili, anche in età molto avanzata e possono incrementare anche di molto la loro forza se sono adeguatamente sollecitati, contribuendo a migliorare la funzione e riducendo la disabilità.(35)

Diversi studi che indagano l'effetto di programmi di esercizio fisico sul declino cognitivo e sulla demenza in relazione ad outcome cognitivi e comportamentali, sulle ADL e sulla qualità della vita hanno dimostrato risultati contrastanti, pur concordando sul miglioramento della fitness.(36–38)

I programmi di esercizi sul paziente fragile migliorano la funzionalità e l'equilibrio e potrebbero stimolare i soggetti a intraprendere attività e partecipazione. (39–41)

Le donne in pre- e post- menopausa che effettuavano allenamenti aerobici o di forza dimostrano di avere adattamenti scheletrici positivi, con un miglioramento della BMD sul collo femorale. (12) Le donne in menopausa possono rispondere a programmi di allenamento intermittente e progressivo a carichi meccanici elevati con un aumento nella BMD della testa femorale.(42)

I soggetti che svolgono attività fisica regolare ottengono numerosi benefici di salute, che permangono nel corso della vita.(12)

La somministrazione di un programma di esercizi a pazienti ospedalizzati a ridotta mobilità può aumentare significativamente la forza muscolare nelle sue varie componenti e può permettere di ridurre gli effetti e i rischi di un prolungato allattamento. (43)

Risposta del tessuto osseo al carico

La sedentarietà è deleteria per lo sviluppo delle ossa nei soggetti in età peri-puberale.(26) C'è moderata evidenza che sia presente una associazione negativa tra il tempo di sedentarietà totale e la qualità dell'osso in bambini e ragazzi in età scolare, che è indipendente dal livello di attività fisica performata.(44)

La permanenza nello spazio degli astronauti, in un ambiente in cui la gravità è assente, sembra indurre adattamenti che assomigliano quelli che avvengono dopo l'immobilizzazione o la paralisi: la perdita di massa ossea non è stocastica, ma avviene precisamente nei siti che sono sottoposti al carico del peso corporeo sulla terra, dimostrando il ruolo primario della biomeccanica nell'adattamento osseo.(45)

È risaputo che il tessuto osseo debba essere soggetto a carichi meccanici superiori a quelli delle attività quotidiane per migliorare la propria densità; le sollecitazioni dovrebbero essere dinamiche, variabili e con alti livelli di tensione che risultino in un sostanziale sovraccarico.(7,8,42)

Incrementi del carico sull'osso dovuti a impatti e alla forza muscolare generano deformazioni, quindi forze di tensione, sull'intera struttura.(46) Questi stress

attivano le cellule meccanosensibili, gli osteociti, quindi vengono attivati osteoblasti e osteoclasti. (46) Per attivare la risposta osteogenica, l'osso deve essere sottoposto a uno stress di intensità superiore alla soglia determinata dal range di lavoro abituale; questa soglia varia in base all'individuo, al sito osseo, all'attività fisica abituale e ad altri fattori, come per esempio l'età.(46)

Il tessuto osseo adatta la sua resistenza all'incremento di carico: allenamenti ad alta intensità con incremento progressivo producono livelli elevati di tensione e dovrebbero essere benefici sulla salute delle ossa.(6)

D'altro canto, per il processo di sensibilizzazione degli osteociti, carichi statici e carichi ripetitivi a bassa intensità non sono osteogenici.(46)

Differenti tipi di attività fisica determinano picchi tensili diversi sulla testa femorale, tra quelli che determinano intensità più alte abbiamo la massima estensione isocinetica d'anca, il long jump monopodalico e la massima flessione isocinetica di ginocchio.(47)

Numerosi studi hanno cercato di individuare il miglior tipo di esercizio per lo sviluppo osteogenico.

Nelle donne in post-menopausa, l'allenamento con esercizi contro resistenza sembra salvaguardare la BMD della testa del femore e della colonna lombare, mentre protocolli che integrano esercizi contro resistenza e attività ad alto impatto o in carico sarebbero efficaci nell'aumentare la BMD in questi siti specifici.(6)

Obiettivi

Per verificare se l'esercizio fisico riduca il rischio di frattura di collo di femore nei soggetti adulti affetti da osteoporosi primaria, abbiamo effettuato la presente revisione sistematica di trial controllati randomizzati che valutano l'efficacia dell'esercizio fisico nel prevenire le fratture di femore nel paziente affetto da osteoporosi primaria.

Materiali e Metodi

I metodi delle analisi e i criteri di inclusione sono stati predefiniti e documentati nel protocollo PROSPERO CRD42021223495. Per guidarci nella conduzione della presente revisione sistematica abbiamo fatto ricorso alle Linee Guida PRISMA e alla relativa Checklist.(48,49)

Criteri di eleggibilità

Tipo di studi

Abbiamo incluso solo Trial Controllati Randomizzati che hanno valutato il ricorso all'esercizio fisico nei pazienti affetti da osteoporosi primaria. Abbiamo incluso tutti gli studi con full text in lingua inglese o in italiano, senza limiti rispetto alla data o allo status di pubblicazione.

Tipologie di partecipanti

Abbiamo considerato partecipanti affetti da osteoporosi primaria, adulti e anziani, di entrambi i generi. L'osteoporosi è definita con un punteggio di BMD "T-score" di almeno 2.5 deviazioni standard al di sotto del valore medio del soggetto giovane, misurato all'Assorbimetria a raggi X a Doppia energia (DXA).(25) I pazienti affetti da osteoporosi secondaria sono stati esclusi.

Tipologia di interventi

Sono stati inclusi nella revisione sistematica i trial che hanno valutato benefici ed effetti avversi dell'esercizio fisico, in ogni sua variante, nei pazienti affetti da osteoporosi. Questo può comprendere attività fisica in forma strutturata, pianificata ed eseguita regolarmente, oltre a programmi di esercizi specifici. L'intervento può essere somministrato presso qualsiasi setting, condizioni di ricovero o istituzionalizzazione, setting ambulatoriale, presso il domicilio del paziente e può essere effettuato sia con sorveglianza che in maniera autonoma; individualmente, oppure in gruppo. L'esercizio può essere confrontato con la usual care (tipicamente il trattamento farmacologico con bifosfonati), il wait and see, trattamento sham o possono essere confrontati diversi tipi di esercizio. Sono stati esclusi dalla revisione interventi somministrati per ridurre il rischio di recidiva in pazienti che già avevano subito una frattura di femore.

Tipologia di outcome misurati

Outcome primario

Come outcome primario è stato misurato l'evento di frattura di collo del femore: i valori che permettono di valutare l'effetto dell'intervento sull'outcome di interesse sono per esempio: la frequenza dell'evento, l'Odds Ratio, il Relative Risk e l'Hazard Ratio.

Outcome secondari

Come valori di esito secondario abbiamo misurato gli eventi avversi all'esercizio fisico secondo valori di frequenza, rischio relativo, odds ratio e hazard ratio. Abbiamo valutato come outcome secondari i valori del BMD e del rischio di cadute che in letteratura sono usati abitualmente come outcome surrogato per stimare il rischio di frattura di femore.

Fonti di Informazione

Gli studi rilevanti sono stati identificati tramite ricerche bibliografiche nelle banche dati elettroniche. La ricerca bibliografica è stata effettuata su MEDLINE ed è stata adattata per PEDro, Scopus, Embase e Cochrane CENTRAL.

L'ultima ricerca bibliografica è stata effettuata in data 28 gennaio 2021.

Non è stata posta alcuna restrizione durante la ricerca rispetto alla data di pubblicazione, al rischio di bias, al linguaggio di pubblicazione.

Strategie di ricerca

Utilizzato il modello PICOS, abbiamo individuato i seguenti termini per ricercare in tutte le banche dati.(9)

P	Osteopor*, senile osteoporos*, age-related osteoporos*, primary osteopor*, bone loss*, loss of bone,
I	Exercis*, exercise therap*, physical exertion*, physical activit*, physical exercise*, training, sport*, gymnastic*, work out, physical condition*, circuit-based exercise, endurance training, high-intensity interval training, plyometric exercise, resistance training, resistance exercise, running, swimming, walking, gymnastics, muscle stretching exercise, rehabilitation, physical therapy, exercise movement techniques, physical fitness, high impact exercise, high intensity exercise, weight-bearing exercise, non-weight-bearing exercise, pool exercise, water based exercise, aerobic exercise, flexibility exercise, strengthening exercise, postural exercise, balance exercise, heavy lifting, high force exercise, low force exercise, isometric exercise, isotonic exercise, concentric exercise, eccentric exercise
C	/
O	Femoral neck, femur neck, femoral neck, fractur*, break*, fissure*, rupture*, tear*, split* osteoporotic fractur*, bone fractur*, femur*, femor*, thighbone, thigh bone

S	RCT*, randomized controlled trial*,
---	-------------------------------------

La stringa di ricerca scelta per consultare la banca dati MEDLINE è disponibile in appendice.

Selezione degli studi

Un autore revisore ha effettuato la ricerca secondo le strategie appena descritte. La selezione degli studi secondo valutazione di eleggibilità è stata eseguita con modalità standardizzate da due revisori in cieco utilizzando il software Rayyan QCRI.(50) Lo screening dei risultati della ricerca è stato effettuato leggendo titolo e abstract degli studi e, in caso di dubbio, è stata approfondita la lettura del testo integrale. I casi di conflitto tra le decisioni dei due revisori sono stati risolti tramite discussione. Sono stati inclusi tutti i full-text degli articoli che hanno soddisfatto i criteri di inclusione della presente revisione sistematica.

Raccolta dati

Utilizzando un foglio grafico Excel abbiamo sviluppato una scheda per l'estrazione dei dati rispetto a: caratteristiche demografiche e della patologia dei partecipanti, criteri di inclusione del trial, tipo e caratteristiche dell'intervento, tipo e caratteristiche del confronto, outcome considerati, risultati per l'outcome di interesse, effetti avversi. La raccolta dati è stata effettuata da entrambi gli autori revisori. La tabella risultante è disponibile in appendice.

Caratteristiche dei dati

Da ciascuno degli studi sono state estratte le informazioni relative a:

- Caratteristiche demografiche dei partecipanti: età, sesso, BMI, patologie correlate;
- Criteri di inclusione del trial;
- Caratteristiche dell'intervento: tipo di esercizio fisico, dose, frequenza, durata, setting, individuale vs gruppo, supervisionata vs non supervisionata;
- Caratteristiche del confronto: somministrazione di altro esercizio, terapia farmacologica, usual care, wait and see, sham (dove possibile si estraggono le stesse componenti come nell'intervento);

- Outcome considerati dal trial
- Risultati per l'outcome di interesse: frattura di femore, BMD, rischio cadute.
- Eventi avversi

Rischio di bias nei singoli studi

Per definire la validità dei trial randomizzati eleggibili, il revisore ha determinato l'adeguatezza della randomizzazione, dell'occultamento dell'assegnazione, il blinding dei partecipanti, dei professionisti sanitari e dei valutatori dell'esito; la percentuale di drop-outs, ovvero la percentuale dei pazienti persi al follow-up, oltre al reporting selettivo e altre fonti di bias. Per la valutazione ci siamo serviti del Risk of Bias Tool (ROB) Cochrane Handbook.(9)

Risultati

Selezione degli studi

In Figura 1 sono illustrati i dettagli della procedura di selezione degli studi. Le strategie di ricerca hanno identificato un totale di 2384 record. Dopo la rimozione di 903 duplicati sono state ottenute 1481 referenze; 1304 sono state escluse sulla base del titolo, 69 sulla base dell'abstract. Del totale di 108 articoli, 5 sono stati esclusi perché non reperibili, mentre 103 sono stati acquisiti in full text e valutati per l'inclusione. Sono stati successivamente esclusi 92 articoli perché non rispondevano ai criteri predefiniti: 63 per popolazione, 19 per il disegno di studio, 6 per lingua diversa da italiano o inglese, 2 per intervento e 2 per outcome. Al termine del processo, hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati inclusi 11 RCT, pubblicati dal 2002 al 2019.

Per analizzare la concordanza nella selezione dei full-text tra i valutatori è stato calcolato il Kappa di Cohen, che ha dato come risultato $k=0,51$, con una concordanza "moderata".

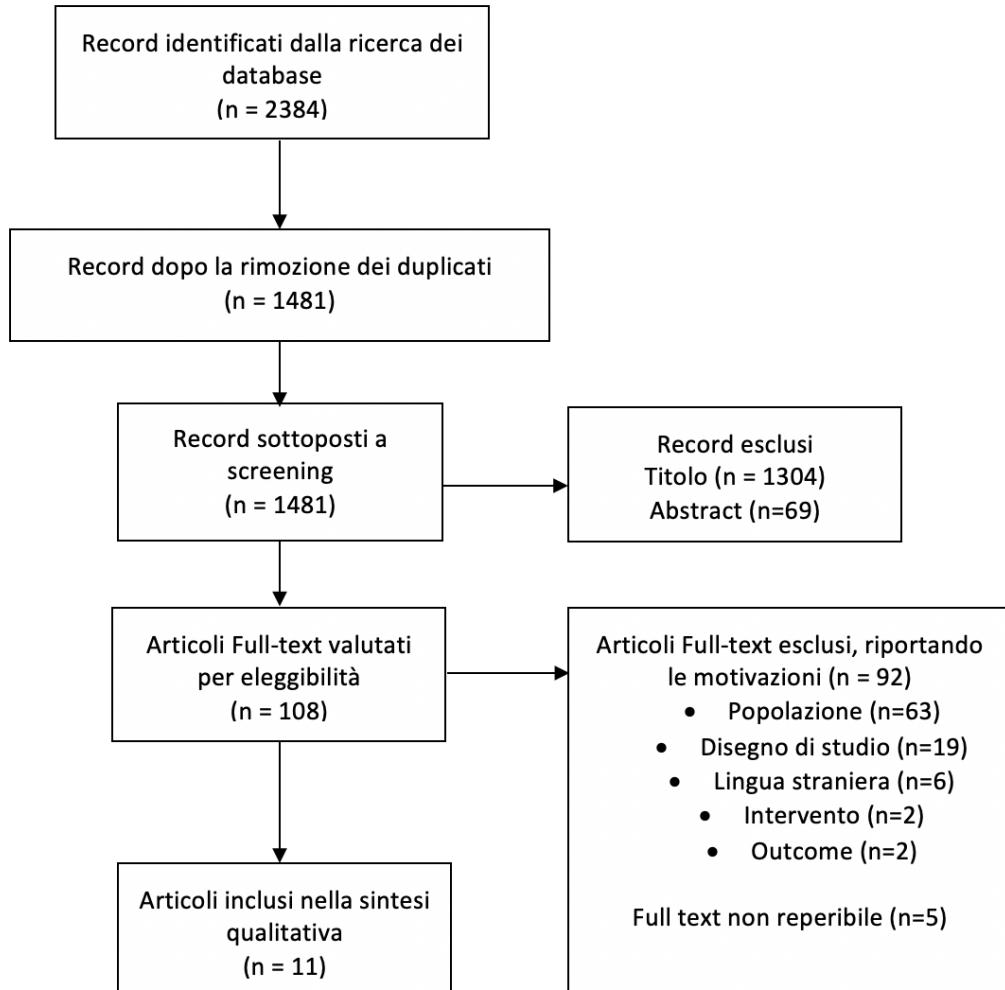


Figura 1. Il diagramma di flusso illustra il processo di valutazione degli studi.

Estrazione dei dati

Le principali caratteristiche di ogni singolo studio sono state riportate nella tabella di sintesi, disponibile in Appendice, per permettere una lettura più immediata; in particolare sono indicati in colonna le caratteristiche demografiche, le caratteristiche di intervento e controllo, outcome, risultati ed eventi avversi.

La popolazione degli studi valutati risulta abbastanza disomogenea; la maggior parte degli studi (9/11) si concentra su soggetti di sesso femminile in età postmenopausale, Barker (51) e Smulder (52) includono soggetti di entrambi i sessi. Un'altra caratteristica di disomogeneità si riscontra nell'inclusione o esclusione di soggetti rispetto alla presenza di fratture in anamnesi. Gli studi di Khan (53), Miko (54) comprendono tra i criteri di inclusione "almeno una frattura da fragilità", (Barker (51), Olsen (55), Papaioannou (56) considerano invece "almeno una frattura vertebrale osteoporotica". Murtezani (57) utilizza la presenza di fratture in anamnesi come criterio di esclusione, Carter (58) inserisce la

presenza di fratture in anamnesi esclusivamente come dato di baseline, mentre gli altri studi inclusi non riportano alcun dato in merito e non la inseriscono nei criteri di selezione.

Il totale dei soggetti degli studi inclusi è 1409.

L'outcome "frattura di femore" non è indagata da nessuno degli articoli inclusi nello studio; solo un articolo (59) presenta tra gli outcome il dato "fratture", senza distinguerne la sede. Gli outcome secondari, BMD e Cadute, sono indagati rispettivamente in 5 e 7 dei RCT valutati.

Gli interventi somministrati negli articoli presi in esame sono molto eterogenei e rispecchiano le differenze negli obiettivi principali dei singoli studi. Un articolo confronta l'esercizio multicomponente con la terapia manuale e una singola sessione di educazione.(51) Tre articoli hanno valutato l'efficacia dell'esercizio multicomponente rispetto al non intervento (indicazione di mantenere la routine quotidiana).(52,54–56) Uno studio valuta l'esercizio multicomponente effettuato in carico gravitario, rispetto ad un programma che comprende le stesse componenti, ma effettuato in acqua.(57) I restanti articoli si concentrano sull'analisi di singole componenti dell'esercizio (per esempio rinforzo muscolare, esercizio aerobico o training dell'equilibrio) confrontate tra di loro (60), con il non trattamento (58,59), con la terapia fisica (61), oppure confrontano le singole componenti con l'associazione delle stesse.(53)

Solo sei studi hanno avuto una durata, comprensiva del follow up, di 12 mesi (51,52,54–56,59), uno ha avuto una durata di 10 mesi (57), i restanti hanno tutti avuto una durata di 6 mesi o inferiore. (53,58,60,61)

L'unico articolo che considera l'outcome "fratture" non rileva nessun evento durante i 12 mesi dello studio. (59)

Gli studi che analizzano le cadute rilevano effetti positivi dell'esercizio nella riduzione della frequenza cadute, ma con differenze non statisticamente significative rispetto al gruppo di controllo. (51,52,54,55)

Per l'outcome BMD, uno studio (53) mostra la superiorità degli esercizi combinati di rinforzo e aerobico, rispetto alle singole componenti, con differenze statisticamente significative. In un altro studio (57) vengono confrontati l'esercizio in gravità contro quello in acqua e si riscontrano in entrambi i casi variazioni significative rispetto al baseline e differenza significativa tra i due gruppi, a favore dell'esercizio in carico gravitario. L'articolo che confronta l'esercizio con la magnetoterapia (61) rileva in entrambi i gruppi variazioni statisticamente significative rispetto al baseline nelle varie sedi, ma non differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Due studi valutano l'efficacia dell'esercizio rispetto al

non trattamento. Papaioannou et al (56) mostra l'assenza di differenze nella densità ossea a 12 mesi; Smulders et al (52) mostra time effect significativi, con incremento significativo della BMD del rachide lombare nel gruppo di intervento, mentre nessun effetto è stato rilevato a livello di anca.

Valutazione della qualità metodologica

La qualità metodologica è stata valutata con lo strumento Risk of Bias di Cochrane(9). Di seguito sono riepilogati i risultati della valutazione in Tabella 2 ed in formato grafico, in Figura 2. In Tabella 3 sono riportati i dati della percentuale di drop-outs e losts to follow-up.

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation Concealment	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias) - Fratture	Blinding of outcome assessment (detection bias) - BMD	Blinding of outcome assessment (detection bias) - Cadute	Incomplete outcome data (attrition bias) - Fratture	Incomplete outcome data (attrition bias) - BMD	Incomplete outcome data (attrition bias) - Cadute	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Barker et al. 2019	+	+	+	N	N	+	N	N	+	+	?
Carter et al. 2002	+	?	?	N	N	+	N	N	+	+	?
Dizdar et al. 2017	+	-	?	N	N	+	N	N	+	?	-
Khan et al. 2019	+	-	?	N	?	N	N	-	N	?	-
Kronhed et al. 2009	?	?	+	+	N	+	+	N	+	+	?
Miko et al. 2018	-	-	+	N	N	+	N	N	+	+	?
Murtezani et al. 2014	+	-	+	N	+	N	N	+	N	+	-
Olsen et al. 2014	+	+	-	N	N	+	N	N	-	+	?
Papaioannou et al. 2003	?	?	+	N	+	N	N	-	N	-	?
Shanb et al. 2012	?	?	+	N	+	N	N	+	N	+	-
Smulders et al. 2010	+	+	-	N	+	+	N	+	+	+	?

Tabella 1. Note: "+" basso rischio, "?" rischio non chiaro, "-" alto rischio, "N" non presente.

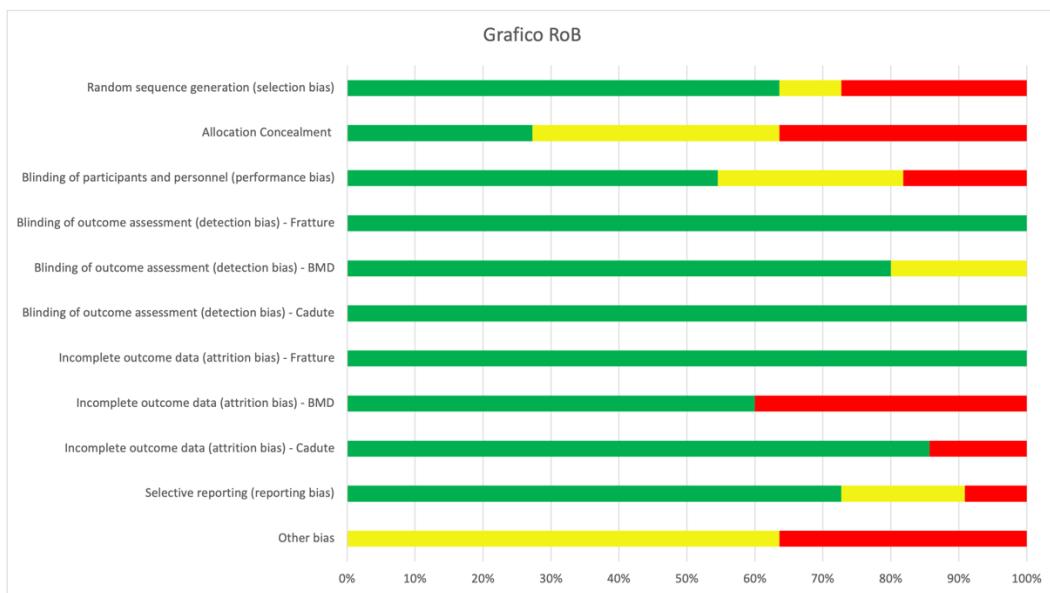


Figura 2. Note: "+" basso rischio (verde), "?" rischio non chiaro (giallo), "-" alto rischio (rosso).

Study	Drop-outs (n°; %)		Losts to follow-up (n°; %)	
	Intervention group	Control group	Intervention group	Control group
Barker et al. 2019	25/216; 11,5%	TM 21/203; 10,3%. SSPT 17/196; 8,7%	16/216; 7,4%	TM 1/203; 0,4%. SSPT 7/196; 3,6%
Carter et al. 2002	5/45; 11,1%	8/48; 16,7%	-	-
Dizdar et al. 2017	1/28; 3,6%	EA 2/27; 7,4%	2/28; 7,1%	EE 2/27; 7,4%
Khan et al. 2019	-	-	-	-
Kronhed et al. 2009	6/37; 16,2%	2/36; 5,6%	2/37; 5,4%	0
Miko et al. 2018	-	-	1/50; 2%	2/50; 4%
Murtezani et al. 2014	2/33; 6,1%	1/31; 3,2%	-	-
Olsen et al. 2014	2/47; 4,3%	0	7/47; 14,9%	10/42; 23,8%
Papaioannou et al. 2003	17/74; 23%		-	-
Shanb et al. 2012	-	-	-	-
Smulders et al. 2010	2/50; 4%	0	1/50; 2%	3/46; 6,5%

Tabella 2. Sintesi dei "Drop-outs" e "Losts to follow-up" degli studi valutati.

Discussione

Popolazione

La popolazione degli articoli inclusi nella nostra revisione è composta principalmente da soggetti di sesso femminile in età postmenopausale: infatti solo due studi hanno incluso soggetti di entrambi i sessi. Tale popolazione è quella più studiata dalla letteratura: numerosi trial e revisioni sistematiche hanno indagato l'effetto dell'esercizio su soggetti in età postmenopausale, con obiettivi leggermente diversi.

La popolazione inclusa nella nostra revisione si è rivelata abbastanza eterogenea per i diversi criteri di inclusione o esclusione, in particolare rispetto alla presenza di fratture in anamnesi. Un'altra notevole fonte di eterogeneità è spesso dovuta al valore della BMD. Numerosi autori assimilano soggetti con diagnosi di osteoporosi (T-score alla DXA $\leq 2,5$ DS) assieme a soggetti con osteopenia (T-score $1 < T < 2,5$ DS) e almeno una frattura in anamnesi.(14,16,62–65)

La nostra revisione si concentra sulla popolazione con diagnosi di osteoporosi: abbiamo escluso quindi i soggetti con osteopenia, indipendentemente dalla presenza di fratture in anamnesi. La maggior parte degli studi presenti in letteratura si concentra invece sui pazienti osteopenici, escludendo quelli con osteoporosi, oppure non effettua questo distinguo e considera la categoria “low bone mass” in modo unitario, includendo insieme pazienti osteopenici ed osteoporotici.

In letteratura non sono presenti molti articoli che indagano l'efficacia dell'esercizio nella popolazione con osteoporosi, probabilmente a causa della diffidenza e dell'estrema cautela dei professionisti sanitari rispetto alla sicurezza dell'esercizio e dell'attività fisica in questa categoria di pazienti, spesso alimentando la kinesifobia già presente.(64) La tendenza dei clinici è spesso quella di sconsigliare l'attività fisica, ancor più quella ad alto impatto, ai pazienti osteoporotici o a coloro che hanno subito interventi di artroprotesi. (64,66) Altri aspetti che possono aver limitato la realizzazione di studi su pazienti osteoporotici possono essere individuati nella già citata kinesifobia e nella difficoltà di spostamento dei soggetti. (15,63,64,66)

Outcome

Come riscontrato in altre precedenti revisioni sistematiche, le fratture non sono analizzate come outcome primario, ma spesso sono considerate tra gli outcome secondari, oppure ne viene solo stimato il rischio utilizzando l'outcome “cadute”.(11,14) Il motivo della scelta di outcome secondari come frequenza, rischio di cadute, oppure BMD può essere ricondotto all'enorme sample size necessario per rilevare differenze statisticamente significative. Per la frattura di femore prossimale, un autore ha calcolato un sample size (errore di tipo I: 5%, tipo II: 20% probabilità) da 2341 a 5565 soggetti per gruppo in un trial di 5 anni con soggetti ad alto rischio (donne >65 anni).(10) Per ridurre l'enorme sample size potrebbero essere selezionati soggetti ancor più a rischio frattura, come i “frequent fallers” e potrebbero essere analizzate le fratture indipendentemente dalla sede; così facendo il sample size potrebbe ridursi a 1000 soggetti/gruppo, numeri comunque gestibili esclusivamente da network internazionali.(10,11)

I trial presenti nella nostra revisione hanno preso in considerazione gli outcome correlati al rischio di frattura (BMD e cadute) spesso come outcome secondario, perché impostati su obiettivi diversi, come la qualità della vita(51,56,59), la funzione(55,60), l'equilibrio e il dolore registrato con VAS (59,60). Cinque articoli hanno indagato BMD o cadute come outcome primari (52–54,57,61), gli altri hanno considerato questi aspetti come secondari (51,55,56,58–60).

Effetto degli interventi

Gli interventi somministrati risultano coerenti con gli obiettivi prefissati e per indurre modifiche nel BMD e nel rischio cadute.

Rischio cadute

Gli articoli che prendono in considerazione il rischio di cadute privilegiano maggiormente esercizi e situazioni di allenamento dell'equilibrio, affiancandoli o meno ad esercizi di rinforzo muscolare in un approccio multicomponente. Diverse metanalisi presenti in letteratura mostrano come l'esercizio, somministrato in singolo intervento o in un approccio multimodale, possa ridurre il rischio e la frequenza di cadute nei soggetti ad elevato rischio.(15,22,23) Il lavoro di Ponzano et al. mostra come i programmi di rinforzo muscolare progressivo non abbiano effetti statisticamente significativi sulle cadute e sugli infortuni associati, ma potrebbero essere comunque benefici sugli outcome correlati allo stato di salute.(67) La meta-regressione effettuata da Sherrington et al. suggerisce che i programmi che includono esercizi di equilibrio molto impegnativi con almeno 3 ore a settimana di attività hanno effetti maggiori sulla riduzione del rischio cadute; i programmi così strutturati possono ridurre le cadute anche del 39%.(23) L'esercizio può rappresentare una strategia per ridurre gli infortuni legati alle cadute nell'anziano, soprattutto nei soggetti con osteoporosi e ad alto rischio caduta, risultando non solo efficace, ma anche sicuro e ben tollerato.(15) Esercizi task-oriented multicomponente, di allenamento dell'equilibrio e coordinazione, che richiedono contrazioni rapide ed esplosive, sembrano avere una maggiore trasferibilità e sembrano migliorare le situazioni della vita quotidiana.(16)

I dati ottenuti dagli articoli inclusi nella nostra revisione mostrano un debole effetto positivo dell'esercizio nella riduzione della frequenza delle cadute nel paziente con osteoporosi, effetto comunque non statisticamente significativo. I risultati della nostra revisione per l'outcome cadute sono coerenti con la letteratura e probabilmente non raggiungono significatività statistica perché gli studi inclusi sono per la maggior parte progettati su altri outcome principali. L'evento caduta, non molto frequente, avrebbe forse bisogno di campionamenti di maggiori

dimensioni e follow-up più lunghi per rilevare differenze statisticamente significative.

BMD

Gli studi che prendono in considerazione il BMD prevedono interventi di esercizi multicomponente, che includono attività di rinforzo muscolare e allenamento aerobico, in accordo con le evidenze presenti in letteratura. (68–71) Gli esercizi ad alto impatto (per esempio i salti) sembrano gli interventi più efficaci per il mantenimento e il miglioramento della BMD(42,47); la nostra revisione non è stata in grado di individuare RCT che utilizzassero queste strategie.

Un articolo (53) mostra la superiorità di un programma aerobico e di rinforzo muscolare, con differenze statisticamente significative rispetto a un approccio monocomponente. Un altro studio (61) confronta invece l'esercizio aerobico con la magnetoterapia, con un incremento statisticamente significativo del T-score in entrambi i gruppi rispetto al baseline, ma senza differenze statisticamente significative tra i due interventi. Entrambi gli studi avevano durata di 12 settimane: tale periodo non consentirebbe verosimilmente di mostrare variazioni del BMD, poiché in letteratura è descritta la necessità di un programma di esercizi di almeno 8-12 mesi per apprezzare cambiamenti nel BMD(14,17). Lo studio di Khan et al. (53) soffre inoltre della probabile assenza di allocation concealment e contemporanea presenza di attrition bias. Per lo studio di Shanb et al. non è possibile valutare il rischio di selection bias e assenza di allocazione nascosta. Per questi aspetti è necessario valutare con prudenza i risultati degli studi appena descritti. Gli altri studi che valutano l'effetto dell'esercizio sul BMD hanno una durata maggiore, rispettivamente di 10 (57) o 12 mesi (52,56); tuttavia solo Murtezani et al. (57) ha somministrato l'intervento per un periodo compatibile con le evidenze sopra descritte.(14,17) I risultati di questo ultimo studio mostrano la superiorità dell'esercizio in carico rispetto all'esercizio in acqua; in particolare l'intervento somministrato prevede esercizi di equilibrio, aerobici e di rinforzo muscolare dei principali muscoli corporei, oltre a esercizi di stepping con sovraccarico (10% del peso corporeo).(57) Questi risultati sono coerenti con le evidenze presenti in letteratura rispetto alla superiorità degli esercizi in carico.(18,42,47) Lo studio di Smulders et al. (52), nonostante si concentri sul rischio cadute, individua una differenza statisticamente significativa nel T-score nel gruppo di intervento sul BMD del rachide lombare, assente al collo del femore. Lo studio di Papaioannou et al. (56) interviene con l'integrazione di esercizi aerobici, di rinforzo muscolare e di stretching nella routine quotidiana, non rilevando differenze significative rispetto al controllo.

La nostra revisione non permette di trarre indicazioni precise rispetto alla somministrazione dell'esercizio per l'outcome BMD.

Frattura di femore

Nonostante la frattura di femore sia uno dei principali problemi dei sistemi sanitari e si preveda in futuro un aumento dell'incidenza e dei costi per la cura dei pazienti, non sono presenti in letteratura studi che permettano di valutare direttamente l'effetto profilattico dell'esercizio fisico.(11) Trial idonei richiederebbero ingenti risorse e impegno di network internazionali per la gestione dei sample size ben dimensionati.(10,11)

Se si considerano outcome surrogati come rischio cadute e BMD, vista l'eterogeneità della popolazione e degli interventi studiati e la scarsità di lavori focalizzati su pazienti con osteoporosi (BMD T-score $\leq -2,5DS$), è difficile trarre conclusioni rispetto ai benefici dell'esercizio sulla prevenzione delle fratture del collo femorale.

Vista la situazione descritta, non è chiaro se le evidenze presenti in letteratura rispetto alla popolazione di soggetti con osteopenia (BMD T-score $-2,5 < T \leq -1DS$) siano trasferibili alla popolazione con osteoporosi.

Esercizio fisico

Diverse revisioni sistematiche e metanalisi si sono concentrate sull'effetto dell'esercizio sulla BMD del rachide lombare o del femore prossimale e sul rischio cadute, principalmente nelle popolazioni osteopeniche o in donne post-menopausa.

Le evidenze mostrano un effetto significativo, sebbene molto piccolo, dell'esercizio sulla BMD, anche se non ci sono risultati chiari che permettano di scegliere quali esercizi utilizzare in particolare per formulare programmi con focus sul miglioramento della BMD.(16,17,67–70) Nonostante il dibattito sul fatto che l'esercizio possa mantenere la BMD piuttosto che incrementarla, è chiara l'azione positiva su altri obiettivi riabilitativi del paziente fragile.(72)

L'esercizio permette di ottenere benefici addizionali su diversi fattori di rischio come le cadute, l'equilibrio, l'ipostenia e la sarcopenia, impattando positivamente sulla qualità della vita e sulla partecipazione delle popolazioni fragili.(14,16,17,67)

L'esercizio infatti sembra rappresentare una strategia promettente per ridurre il rischio cadute e le lesioni associate negli anziani e nei soggetti ad alto rischio fratture.(14,15,59)

Sono presenti evidenze degli effetti benefici di programmi di esercizio multicomponente su un'ampia gamma di outcome funzionali, in particolare

l'esercizio funzionale task-oriented ha dimostrato elevata trasferibilità nelle attività della vita quotidiana.(16)

Sicurezza dell'esercizio fisico

Nonostante il timore dei clinici nell'esporre i pazienti anziani agli esercizi, in letteratura è presente evidenza della sicurezza dei programmi di esercizi, sia supervisionati che non, anche in soggetti a rischio caduta e osteoporotici.(15,64,67) Al di là della sensazione di dolorabilità muscolare correlata all'esercizio, il rischio di effetti avversi è basso, purché si tutelino i pazienti con fratture al rachide e alto rischio di rifrattura, astenendoli da flessioni forzate ripetute del rachide e da attività con esagerate sollecitazioni locali come l'equitazione. (15,64,71)

Barriere e facilitatori

I pazienti con osteoporosi tendono a ridurre l'attività fisica e la partecipazione per la paura di cadere e di incorrere in una frattura: questo comportamento sedentario può accelerare la riduzione di massa ossea e aggravare lo stato funzionale, risultando in un rischio ancora più alto di sostenere lesioni.(64)

Considerando la crescente evidenza riguardo la sicurezza e i numerosi benefici apportati dall'esercizio fisico anche in pazienti molto anziani e fragili, si rileva la necessità di agire su questa situazione, invertendo le credenze dei professionisti sanitari e dei pazienti.(15,17,64)

Alcuni studi sulle barriere all'esercizio in osteoporosi hanno rilevato che i fattori interni più rilevanti sono la difficoltà di concettualizzare l'osso, la paura di cadere, la preoccupazione di danneggiare le articolazioni, la convinzione che l'attività sia inutile essendo troppo anziani e fragili.(63,66) Le maggiori barriere che agiscono come fattore esterno sono la difficoltà negli spostamenti, la ridotta disponibilità economica e la scarsa flessibilità oraria, oltre al parere contrario di molti clinici.(63,66)

Per favorire l'aderenza e la partecipazione, i pazienti dovrebbero essere educati e informati dei benefici ottenibili con l'esercizio fisico, agganciandosi con espedienti a situazioni che permettano di rendere questi benefici tangibili, come per esempio una maggiore autonomia e partecipazione: molti soggetti anziani hanno interesse nelle terapie che permettano di mantenere la loro indipendenza e di proteggere le relazioni sociali.(63,66) La motivazione dei pazienti potrebbe essere rafforzata anche da interventi di educazione volti a concettualizzare le ossa, la fisiologia del tessuto osseo e il rischio fratture; infatti i soggetti più coscienti di questi aspetti sono anche più inclini ad accettare l'esercizio fisico come terapia.(66)

Un altro aspetto facilitatore potrebbe trovarsi nell'organizzazione di piccoli gruppi di trattamento che favoriscano la socialità in un ambiente sicuro e accogliente,

oppure nell'esercizio eseguito a casa per ridurre i costi e le difficoltà di spostamento.(63)

L'esercizio somministrato dovrebbe poi essere facile da eseguire e integrare all'interno della routine quotidiana, tollerabile e stimolante.(63,66,73)

Si rendono necessarie strategie di comunicazione mirate che aiutino i partecipanti a capire come l'attività fisica e l'esercizio, essendo sicuri e benifici, possano impattare positivamente sulle loro vite e debbano essere adottati come strategia a lungo termine.(66)

Promozione di uno stile di vita attivo

È importante educare tutta la popolazione a uno stile di vita sano e attivo, infatti i soggetti fisicamente attivi hanno minor rischio di mortalità rispetto a tutte le cause.

L'attività fisica regolare previene le malattie non trasmissibili e riduce il rischio di morte per malattia coronarica, ipertensione, diabete, stroke e cancro.(12,33)

L'educazione verso uno stile di vita sano e attivo è importante e ha effetto sulla salute delle ossa già in infanzia ed adolescenza.(26,44,74) L'attività fisica esercitata anche in età avanzata permette di mantenere un livello funzionale più elevato, una qualità ossea e un trofismo muscolare migliori che esitano in un minor rischio di cadute e fratture, in un'autonomia, indipendenza e partecipazione maggiori.(12,13,33)

Considerazioni finali

La nostra revisione non permette di trarre indicazioni precise riguardo la prevenzione delle fratture di femore nel paziente con osteoporosi primaria per la mancanza di trial clinici che prendano in considerazione questo outcome. Già Moayyeri nel 2008 aveva rilevato l'assenza di RCT progettati per valutare il ruolo della fisioterapia nella riduzione del rischio di fratture.(10)

Prendendo in considerazione i risultati sulla BMD e il rischio cadute, la nostra revisione non permette di effettuare conclusioni importanti riguardo l'azione dell'esercizio su questi parametri, ma solo di rilevare un debole effetto positivo.

Non è possibile quindi formulare consigli per quanto riguarda l'effetto dell'esercizio nella prevenzione delle fratture nel paziente osteoporotico. È importante sottolineare, tuttavia, che l'attività fisica e l'esercizio sono sicuri nel soggetto con osteoporosi e hanno effetto positivo su numerosi outcome. Questi interventi possono indurre il miglioramento della qualità della vita e la promozione alla partecipazione, agendo su fattori importanti come il rischio cadute, l'equilibrio, l'ipostenia e la sarcopenia.(14–17,64,67) Il beneficio dell'esercizio è ottenibile a qualsiasi età, infatti i muscoli rimangono adattabili e possono essere allenati anche in età molto avanzata.(35) Sarebbe quindi auspicabile la promozione di uno stile

di vita attivo e la somministrazione di esercizi, da abbinare alla terapia farmacologica, nella popolazione affetta da osteoporosi, al di là dell'effetto o meno sulle fratture di femore.

Limiti e implicazioni per la ricerca futura

Nella conduzione della nostra revisione sistematica ci siamo trovati di fronte ad alcuni limiti. Gli articoli in letteratura si concentrano prevalentemente sull'osteopenia, oppure includono tutti i soggetti con basso indice di massa ossea senza fare distinzioni, pertanto sono stati esclusi dalla nostra revisione. L'evento frattura non è studiato per gli enormi sample size da ottenere per dimensionare correttamente un RCT; è indagato più facilmente con studi osservazionali, comparando popolazione attiva e sedentaria; non è possibile quindi trarre inferenza chiara sull'introduzione dell'esercizio come intervento riabilitativo. Alcuni studi presenti in letteratura valutano diversi interventi, tra i quali l'esercizio, per la prevenzione delle recidive dopo frattura di femore e intervento di stabilizzazione interna o di artroprotesi; anche tali studi non sono stati inclusi perché non si occupano di prevenzione nel paziente osteoporotico senza frattura.

Un altro limite è dato dalla durata del follow-up degli studi presenti nella nostra revisione, infatti gli outcome studiati, in particolare la BMD, richiedono tempi più lunghi per permettere di osservare cambiamenti.(14,17)

Vista l'attuale mancanza di trial clinici che prendono in considerazione la frattura di femore, sarebbe molto utile che tutti i trial futuri che valuteranno i pazienti a rischio o i parametri correlati a fratture riportino anche il numero di fratture e la loro sede, in modo da permettere alle metanalisi opportuni calcoli.(10,11) L'ideale sarebbe comunque produrre studi multicentrici a network internazionale per ottenere sample size idonei e mantenere omogeneità nell'intervento.(11)

È auspicabile che gli studi futuri vengano effettuati anche sulla popolazione con osteoporosi, vista la sicurezza e la mancanza di controindicazioni all'esercizio anche in età avanzata e in soggetti con fragilità.(15,64) Gli studi che includono tutti i soggetti con basso indice di massa minerale ossea potrebbero invece stratificare il campione in analisi rispetto all'osteoporosi e l'osteopenia.

Conclusioni

Non è possibile trarre delle conclusioni rispetto alla profilassi delle fratture di femore tramite esercizio nel paziente osteoporotico. I dati presenti nella nostra revisione suggeriscono la presenza di deboli effetti sui parametri associati al rischio frattura. Tuttavia, le evidenze presenti in letteratura dimostrano che

l'esercizio è importante e sicuro anche in età avanzata e in presenza di fragilità, andando ad agire su diversi fattori modificabili come l'equilibrio, la sarcopenia e l'ipostenia. L'esercizio può essere un'aggiunta importante alla terapia farmacologica, riuscendo a ridurre il rischio cadute, promuovere l'autonomia, l'indipendenza e la partecipazione dei pazienti, migliorandone così la qualità di vita. (12,14–17,33,64,67)

Appendice

Stringa di ricerca MEDLINE

((osteoporosis[MeSH Terms]) OR (osteoporoses[MeSH Terms])) OR (senile osteoporoses[MeSH Terms])) OR (senile osteoporosis[MeSH Terms])) OR (osteoporosis, senile[MeSH Terms])) OR (osteoporoses, senile[MeSH Terms])) OR (osteoporosis, age related[MeSH Terms])) OR (osteoporoses, age related[MeSH Terms])) OR (age related osteoporoses[MeSH Terms])) OR (age related bone loss[MeSH Terms])) OR (age related bone losses[MeSH Terms])) OR (bone loss, age related[MeSH Terms])) OR (bone losses, age related[MeSH Terms])) OR (osteoporos*)) OR (osteoporosis)) OR (osteoporoses)) OR (age related osteoporosis)) OR (age related osteoporoses)) OR (age related bone loss)) OR (age related bone losses)) OR (loss of bone)) OR (primary osteoporosis)) OR (primary osteoporoses)) OR (primary bone loss)) OR (primary bone losses)) OR (age-related osteoporosis)) OR (age-related osteoporoses)) OR (age-related bone loss)) OR ("age related loss of bone")) OR (senile osteoporoses)) OR (senile osteoporosis)) OR (senile bone loss)) OR (senile bone losses)) OR ("senile loss of bone")) OR (bone loss*)) OR (primary osteopor*)) OR (age-related osteoporos*)) OR (age related osteoporos*)) OR (senile osteoporos*)) OR ("loss of bone")) AND ((remedial exercise[MeSH Terms]) OR (exercise, remedial[MeSH Terms])) OR (exercises, remedial[MeSH Terms])) OR (remedial exercises[MeSH Terms])) OR (exercise therapy[MeSH Terms])) OR (exercise therapies[MeSH Terms])) OR (therapy, exercise[MeSH Terms])) OR (therapies, exercise[MeSH Terms])) OR (rehabilitation, exercise[MeSH Terms])) OR (exercise, rehabilitation[MeSH Terms])) OR (exercises, rehabilitation[MeSH Terms])) OR (rehabilitation exercises[MeSH Terms])) OR (remedial exercis*)) OR (remedial exercise)) OR (remedial exercises)) OR (exercis* therapy)) OR (exercis* therap*)) OR (exercise therapies)) OR (rehabilitation exercis*)) OR (rehabilitation exercises)) OR (rehabilitation exercise)) OR (exercise therapy)) OR ((sport[MeSH Terms]) OR (sports[MeSH Terms])) OR (weight lifting[MeSH Terms])) OR (jogging[MeSH Terms])) OR (joggings[MeSH Terms])) OR (walking[MeSH Terms])) OR (water sports[MeSH Terms])) OR (team sports[MeSH Terms])) OR (soccer[MeSH Terms])) OR (soccers[MeSH Terms])) OR (mountaineering[MeSH Terms])) OR (mountaineerings[MeSH Terms])) OR (racquet sport[MeSH Terms])) OR (racquet sports[MeSH Terms])) OR (tennis[MeSH Terms])) OR (track and field[MeSH Terms]))

Terms])) OR (snow sport[MeSH Terms])) OR (snow sports[MeSH Terms])) OR (football[MeSH Terms])) OR (footballs[MeSH Terms])) OR (gymnastic[MeSH Terms])) OR (gymnastics[MeSH Terms])) OR (martial arts[MeSH Terms])) OR (baseball[MeSH Terms])) OR (boxing[MeSH Terms])) OR (bicycling[MeSH Terms])) OR (athletic performance[MeSH Terms])) OR (athletic performances[MeSH Terms])) OR (sport)) OR (sports)) OR (walking)) OR (baseball)) OR (basketball)) OR (bicycling)) OR (boxing)) OR (football)) OR (golf)) OR (gymnastics)) OR (martial arts)) OR (martial art)) OR (hiking)) OR (trekking)) OR (mountaineering)) OR (tennis)) OR (running)) OR (jogging)) OR (skiing)) OR (soccer)) OR (team sports)) OR (track and field)) OR (swimming)) OR (weight lifting)))
OR
((p physical exertion) OR (physical exertion*)))) OR (physical activit*)))) OR (physical activity)) OR (physical activities)) OR (physical exercise)) OR (physical exercis*)))) OR (physical exercises)) OR (training)) OR (train*)))) OR (work out)) OR (physical exercise[MeSH Terms])) OR (physical exercises[MeSH Terms])) OR (physical exertion[MeSH Terms])) OR (physical exertions[MeSH Terms])) OR (physical activities[MeSH Terms])) OR (physical activity[MeSH Terms])) OR (training[MeSH Terms])) OR (human physical conditioning[MeSH Terms])) OR (human physical conditionings[MeSH Terms])) OR (exercise[MeSH Terms])) OR (exercises[MeSH Terms])) OR (activities, physical[MeSH Terms])) OR (activity, physical[MeSH Terms])) OR (physical activities[MeSH Terms])) OR (exercise, physical[MeSH Terms])) OR (exercises, physical[MeSH Terms])) OR (physical exercise[MeSH Terms])) OR (physical exercises[MeSH Terms])) OR (acute exercise[MeSH Terms])) OR (acute exercises[MeSH Terms])) OR (exercise, acute[MeSH Terms])) OR (exercises, acute[MeSH Terms])) OR (exercise, isometric[MeSH Terms])) OR (exercises, isometric[MeSH Terms])) OR (exercise, aerobic[MeSH Terms])) OR (aerobic exercise[MeSH Terms])) OR (aerobic exercises[MeSH Terms])) OR (exercises, aerobic[MeSH Terms])) OR (exercise training[MeSH Terms])) OR (exercise trainings[MeSH Terms])) OR (training, exercise[MeSH Terms])) OR (trainings, exercise[MeSH Terms])) OR (physical training)) OR (physical train*)) OR (exercise training)) OR (exercise trainings)) OR (exercis* train*)) OR (aerobic exercise)) OR (aerobic exercises)) OR (aerobic exercis*)) OR (aerobic exertion)) OR (aerobic exertions)) OR (isometric exercise)) OR (isometric exercises)) OR (isometric exercis*)) OR (isotonic exercise)) OR (isotonic exercises)) OR (isotonic exercis*)) OR (eccentric exercis*)) OR (eccentric exercise)) OR (eccentric exercises)) OR (concentric exercise)) OR (concentric exercises)) OR (concentric

exercis*)) OR (circuit-based exercise)) OR (circuit-based exercis*)) OR (circuit-based exercises)) OR (circuit based exercise)) OR (circuit based exercis*)) OR (circuit based exercises)) OR (endurance training)) OR (endurance training*)) OR (endurance trainings)) OR (high-intensity interval training)) OR (high-intensity interval trainings)) OR (high-intensity interval training*)) OR (high intensity interval training)) OR (high intensity interval training*)) OR (high intensity exercise)) OR (high intensity exercises)) OR (high intensity exercis*)) OR (high-intensity exercis*)) OR (high-intensity exercises)) OR (high-intensity exercise)) OR (conditioning, human physical[MeSH Terms])) OR (human physical conditioning[MeSH Terms])) OR (human physical conditionings[MeSH Terms])) OR (physical training, human[MeSH Terms])) OR (human physical training[MeSH Terms])) OR (training, human physical[MeSH Terms])) OR (physical conditioning, human[MeSH Terms])) OR (circuit-based exercise[MeSH Terms])) OR (endurance training[MeSH Terms])) OR (high-intensity interval training[MeSH Terms])) OR (plyometric exercise[MeSH Terms])) OR (plyometric exercises[MeSH Terms])) OR (resistance training[MeSH Terms])) OR (circuit-based exercise)) OR (circuit-based exercis*)) OR (endurance training)) OR (endurance exercis*)) OR (endurance exercise)) OR (plyometric exercise)) OR (plyometric exercis*)) OR (resistance training))) OR (((plyometric drill) OR (plyometric drill*)) OR (plyometric drills)) OR (plyometric training)) OR (plyometric trainings)) OR (stretch-shortening exercise)) OR (stretch-shortening exercises)) OR (stretch-shortening exercis*)) OR (stretch shortening exercise)) OR (stretch shortening exercis*)) OR (stretch shortening exercises)) OR (plyometric training)) OR (exercise, plyometric[MeSH Terms])) OR (exercises, plyometric[MeSH Terms])) OR (training, plyometric[MeSH Terms])) OR (trainings, plyometric[MeSH Terms])) OR (drills, plyometric[MeSH Terms])) OR (drills, stretch shortening[MeSH Terms])) OR (plyometric drill[MeSH Terms])) OR (cycle exercise, stretch shortening[MeSH Terms])) OR (cycle exercises, stretch shortening[MeSH Terms])) OR (stretch-shortening exercise[MeSH Terms])) OR (plyometric exercise[MeSH Terms])) OR (resistance training[MeSH Terms])) OR (strength training[MeSH Terms])) OR (exercise program, weight lifting[MeSH Terms])) OR (strengthening program, weight lifting[MeSH Terms])) OR (resistance training)) OR (resistance training*)) OR (resistance trainings)) OR (strength training)) OR (weightlifting exercis*)) OR (weightlifting program)) OR (weightlifting exercises)) OR (weightlifting exercises)) OR (weight-lifting exercis*)) OR (weight-lifting exercise)) OR (weight-lifting exercises)) OR (weight lifting exercis*)) OR (weight lifting exercise)) OR (weight lifting exercises)) OR (weight bearing exercise)) OR

(weight bearing exercis*)) OR (weight bearing exercises)) OR (weight-bearing exercis*)) OR (weight-bearing exercise)) OR (weight-bearing exercises)) OR (exercise program)) OR (exercis* progr*)) OR (muscle stretching)) OR (muscl* stretch*)) OR (muscle stretching exercise)) OR (muscle stretching exercises)) OR (cool-down exercise)) OR (gymnastics)) OR (muscle stretching exercises)) OR (warm-up exercises)) OR (warm-up exercise)) OR (warm-up exercis*)) OR (weight-bearing exercise[MeSH Terms])) OR (weight-bearing exercise program[MeSH Terms])) OR (exercise program, weight bearing[MeSH Terms])) OR (exercise program[MeSH Terms])) OR (cool-down exercise[MeSH Terms])) OR (gymnastics[MeSH Terms])) OR (muscle stretching exercise[MeSH Terms])) OR (warm-up exercise[MeSH Terms])) OR (((((((((((((((((((((((((((((rehabilitation) OR (rehab*)) OR (physical therap*)) OR (physical therapy)) OR (exercise movement technique)) OR (exercise movement techniques)) OR (high-impact exercis*)) OR (high-impact exercise)) OR (high-impact exercises)) OR (high impact exercis*)) OR (high impact exercise)) OR (high impact exercises)) OR (high-intensity exercise)) OR (high intensity exercis*)) OR (high-intensity exercises)) OR (physical fitness)) OR (physical fitness[MeSH Terms])) OR (rehabilitation[MeSH Terms])) OR (physical therapist[MeSH Terms])) OR (physical therapists[MeSH Terms])) OR (physical therapy[MeSH Terms])) OR (physiotherapy specialty[MeSH Terms])) OR (physiotherapies techniques[MeSH Terms])) OR (physiotherapy techniques[MeSH Terms])) OR (physical therapy modalities[MeSH Terms])) OR (physical therapy modality[MeSH Terms])) OR (group physiotherapy[MeSH Terms])) OR (physical therapies[MeSH Terms])) OR (therapy, physical[MeSH Terms])) OR (exercise movement technics[MeSH Terms])) OR (exercise movement techniques[MeSH Terms])) OR (non weight bearing exercise)) OR (non-weight-bearing exercise)) OR (non weight bearing exercis*)) OR (non-weight-bearing exercis*)) OR (pool exercis*)) OR (pool exercise)) OR (pool exercises)) OR (water based exercis*)) OR (water-based exercis*)) OR (water based exercise)) OR (water based exercises)) OR (water-based exercise)) OR (water-based exercises)) OR (flexibility exercis*)) OR (flexibility exercise)) OR (flexibility exercises)) OR (strengthening exercis*)) OR (strengthening exercise)) OR (strengthening exercises)) OR (postural exercis*)) OR (postural exercise)) OR (postural exercises)) OR (balance exercis*)) OR (balance exercise)) OR (balance exercises)) OR (heavy lifting)) OR (heavy lifting exercises)) OR (heavy lifting exercis*)) OR (heavylifting)) OR (high force exercis*)) OR (high force exercise)) OR (high force exercises)))) AND (((((((femoral neck fracture) OR (femoral neck

fracture)) OR (femur neck fracture)) OR (femur* neck fractur*)) OR (femor* neck fractur*)) OR (femoral neck fracture[MeSH Terms])) OR (femoral neck fractures[MeSH Terms])) OR (femur neck fracture[MeSH Terms])) OR (femur neck fractures[MeSH Terms])) OR (((((((((((((bone fracture[MeSH Terms]) OR (fracture[MeSH Terms]))) OR (fracture, osteoporotic[MeSH Terms])) OR (fractures, osteoporotic[MeSH Terms])) OR (fracture)) OR (fractur*)) OR (break)) OR (break*)) OR (fissure)) OR (fissur*)) OR (rupture)) OR (ruptur*)) OR (tear)) OR (tear*)) OR (split)) OR (split*)) OR (bone fracture)) OR (bone* fractur*)) OR (bone fractures)) AND (((((((((femur) OR (femur*)) OR (femora)) OR (femor*)) OR (thighbone)) OR (thigh-bone)) OR (thigh bone)) OR (femoral neck)) OR (femur neck)) OR (femural neck)) OR (femur[MeSH Terms])) OR (femur neck[MeSH Terms])) OR (femoral neck[MeSH Terms]))))) AND (((((((((((((randomized controlled trial[MeSH Terms]) OR (randomized controlled trials as topic[MeSH Terms])) OR (clinical trials, randomized[MeSH Terms])) OR (controlled clinical trial[MeSH Terms])) OR (controlled clinical trials, randomized[MeSH Terms])) OR (clinical trials, controlled as topic[MeSH Terms])) OR (RCT)) OR (RCTs)) OR (randomized controlled trial)) OR (randomized control trials)) OR (randomised controlled trial)) OR (randomised controlled trials)) OR (randomized controlled trial as topic)) OR (randomised controlled trial as topic)) OR (clinical trial)) OR (clinical trial as topic)) OR (randomised controlled study)) OR (randomized controlled study)) OR (randomised controlled clinical study)) OR (randomized controlled clinical study)) OR (pragmatic clinical trial)) OR (random allocation)) OR (clinical trial[MeSH Terms])) OR (clinical trial as topic[MeSH Terms])) OR (random allocation[MeSH Terms]))

Bibliografia

1. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Management of hip fractures in the elderly - Evidence-based clinical practice guideline [Internet]. American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2014. Disponibile su: <https://www.aaos.org/globalassets/quality-and-practice-resources/hip-fractures-in-the-elderly/hip-fractures-elderly-clinical-practice-guideline-4-24-19--2.pdf>
2. National Clinical Guideline Centre. The management of hip fracture in adults [Internet]. National Clinical Guideline Centre; 2011. Disponibile su: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg124/evidence/full-guideline-pdf-183081997>
3. Berry SD, Kiel DP, Colón-Emeric C. Hip Fractures in Older Adults in 2019. *JAMA*. 11 giugno 2019;321(22):2231.
4. Kerr C, Bottomley C, Shingler S, Giangregorio L, de Freitas HM, Patel C, et al. The importance of physical function to people with osteoporosis. *Osteoporos Int*. maggio 2017;28(5):1597–607.
5. World Health Organization. WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. In Brussels, Belgio; 2004.
6. Zhao R, Zhao M, Xu Z. The effects of differing resistance training modes on the preservation of bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. maggio 2015;26(5):1605–18.
7. Harding AT, Weeks BK, Watson SL, Beck BR. The LIFTMOR-M (Lifting Intervention For Training Muscle and Osteoporosis Rehabilitation for Men) trial: protocol for a semirandomised controlled trial of supervised targeted exercise to reduce risk of osteoporotic fracture in older men with low bone mass. *BMJ Open*. 12 giugno 2017;7(6):e014951.
8. Bolam KA, van Uffelen JGZ, Taaffe DR. The effect of physical exercise on bone density in middle-aged and older men: a systematic review. *Osteoporos Int*. novembre 2013;24(11):2749–62.
9. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020) [Internet]. 2^a ed. Cochrane; 2020. Disponibile su: www.training.cochrane.org/handbook
10. Moayyeri A. The Association Between Physical Activity and Osteoporotic Fractures: A Review of the Evidence and Implications for Future Research. *Annals of Epidemiology*. novembre 2008;18(11):827–35.

11. Kemmler W, Häberle L, von Stengel S. Effects of exercise on fracture reduction in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* luglio 2013;24(7):1937–50.
12. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. Exercise and Physical Activity for Older Adults: Medicine & Science in Sports & Exercise. luglio 2009;41(7):1510–30.
13. Makizako H, Nakai Y, Tomioka K, Taniguchi Y. Prevalence of sarcopenia defined using the Asia Working Group for Sarcopenia criteria in Japanese community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. *Phys Ther Res.* 20 dicembre 2019;22(2):53–7.
14. de Kam D, Smulders E, Weerdesteyn V, Smits-Engelsman BCM. Exercise interventions to reduce fall-related fractures and their risk factors in individuals with low bone density: a systematic review of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* dicembre 2009;20(12):2111–25.
15. Zhao R, Bu W, Chen X. The efficacy and safety of exercise for prevention of fall-related injuries in older people with different health conditions, and differing intervention protocols: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Geriatr.* dicembre 2019;19(1):341.
16. Varahra A, Rodrigues IB, MacDermid JC, Bryant D, Birmingham T. Exercise to improve functional outcomes in persons with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* febbraio 2018;29(2):265–86.
17. Pinheiro MB, Oliveira J, Bauman A, Fairhall N, Kwok W, Sherrington C. Evidence on physical activity and osteoporosis prevention for people aged 65+ years: a systematic review to inform the WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Int J Behav Nutr Phys Act.* dicembre 2020;17(1):150.
18. Pellikaan P, Giarmatzis G, Vander Sloten J, Verschueren S, Jonkers I. Ranking of osteogenic potential of physical exercises in postmenopausal women based on femoral neck strains. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195463.
19. Fuchs RK, Kersh ME, Carballido-Gamio J, Thompson WR, Keyak JH, Warden SJ. Physical Activity for Strengthening Fracture Prone Regions of the Proximal Femur. *Curr Osteoporos Rep.* febbraio 2017;15(1):43–52.
20. Armstrong ME, Lacombe J, Wotton CJ, Cairns BJ, Green J, Floud S, et al. The Associations Between Seven Different Types of Physical Activity and the Incidence of Fracture at Seven Sites in Healthy Postmenopausal UK Women. *J Bone Miner Res.* febbraio 2020;35(2):277–90.
21. Fink HA, Harrison SL, Taylor BC, Cummings SR, Schousboe JT, Kuskowski MA, et al. Differences in site-specific fracture risk among older women with

- discordant results for osteoporosis at hip and spine: study of osteoporotic fractures. *J Clin Densitom.* giugno 2008;11(2):250–9.
22. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group, curatore. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 12 settembre 2012 [citato 2 settembre 2020]; Disponibile su: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007146.pub3>
23. Sherrington C, Michaleff ZA, Fairhall N, Paul SS, Tiedemann A, Whitney J, et al. Exercise to prevent falls in older adults: an updated systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* dicembre 2017;51(24):1750–8.
24. Fritz J, Cöster ME, Nilsson J-Å, Rosengren BE, Dencker M, Karlsson MK. The associations of physical activity with fracture risk--a 7-year prospective controlled intervention study in 3534 children. *Osteoporos Int.* marzo 2016;27(3):915–22.
25. Leslie WD, Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Hodzman AB, Kendler DL, McClung M, et al. Application of the 1994 WHO classification to populations other than postmenopausal Caucasian women: the 2005 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom.* marzo 2006;9(1):22–30.
26. Bland VL, Bea JW, Roe DJ, Lee VR, Blew RM, Going SB. Physical activity, sedentary time, and longitudinal bone strength in adolescent girls. *Osteoporos Int.* ottobre 2020;31(10):1943–54.
27. Kemmler W, Shojaa M, Kohl M, von Stengel S. Exercise effects on bone mineral density in older men: a systematic review with special emphasis on study interventions. *Osteoporos Int.* luglio 2018;29(7):1493–504.
28. Armamento-Villareal R, Aguirre L, Waters DL, Napoli N, Qualls C, Villareal DT. Effect of Aerobic or Resistance Exercise, or Both, on Bone Mineral Density and Bone Metabolism in Obese Older Adults While Dieting: A Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res.* marzo 2020;35(3):430–9.
29. Dalla Via J, Daly RM, Fraser SF. The effect of exercise on bone mineral density in adult cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* febbraio 2018;29(2):287–303.
30. Newton RU, Galvão DA, Spry N, Joseph D, Chambers SK, Gardiner RA, et al. Exercise Mode Specificity for Preserving Spine and Hip Bone Mineral Density in Prostate Cancer Patients. *Med Sci Sports Exerc.* aprile 2019;51(4):607–14.
31. Salute M della. Attività fisica e salute [Internet]. [citato 24 settembre 2020]. Disponibile su:

http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=51&area=Vivi_sano

32. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. ... Geneva: World Health Organization; 2010.
33. World Health Organization. Physical Activity and Older Adults - Recommended levels of physical activity for adults aged 65 and above [Internet]. World Health Organization. Disponibile su: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_olderadults/en/#:~:text=Older%20adults%20should%20do%20at,%2D%20and%20vigorous%2Dintensity%20activity.
34. Sun F, Norman IJ, While AE. Physical activity in older people: a systematic review. *BMC Public Health*. dicembre 2013;13(1):449.
35. Liu C, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group, curatore. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 8 luglio 2009 [citato 2 settembre 2020]; Disponibile su: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002759.pub2>
36. Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, Nichols V, Collins H, Mistry D, et al. Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ*. 16 maggio 2018;k1675.
37. Forbes D, Forbes SC, Blake CM, Thiessen EJ, Forbes S. Exercise programs for people with dementia. Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, curatore. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 15 aprile 2015 [citato 2 settembre 2020]; Disponibile su: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006489.pub4>
38. Groot C, Hooghiemstra AM, Raijmakers PGHM, van Berckel BNM, Scheltens P, Scherder EJA, et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Research Reviews*. gennaio 2016;25:13–23.
39. Chou C-H, Hwang C-L, Wu Y-T. Effect of Exercise on Physical Function, Daily Living Activities, and Quality of Life in the Frail Older Adults: A Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. febbraio 2012;93(2):237–44.
40. Hsieh T-J, Su S-C, Chen C-W, Kang Y-W, Hu M-H, Hsu L-L, et al. Individualized home-based exercise and nutrition interventions improve frailty in older adults: a randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act*. dicembre 2019;16(1):119.

41. Pereira NM, Araya MJPM, Scheicher ME. Effectiveness of a Treadmill Training Programme in Improving the Postural Balance on Institutionalized Older Adults. *Journal of Aging Research*. 31 gennaio 2020;2020:1–7.
42. Hartley C, Folland JP, Kerslake R, Brooke-Wavell K. High-Impact Exercise Increased Femoral Neck Bone Density With No Adverse Effects on Imaging Markers of Knee Osteoarthritis in Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res*. gennaio 2020;35(1):53–63.
43. Sáez de Asteasu ML, Martínez-Velilla N, Zambom-Ferraresi F, Ramírez-Vélez R, García-Hermoso A, Cadore EL, et al. Changes in muscle power after usual care or early structured exercise intervention in acutely hospitalized older adults. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. agosto 2020;11(4):997–1006.
44. Koedijk JB, van Rijswijk J, Oranje WA, van den Bergh JP, Bours SP, Savelberg HH, et al. Sedentary behaviour and bone health in children, adolescents and young adults: a systematic review. *Osteoporos Int*. settembre 2017;28(9):2507–19.
45. Sibonga J, Matsumoto T, Jones J, Shapiro J, Lang T, Shackelford L, et al. Resistive exercise in astronauts on prolonged spaceflights provides partial protection against spaceflight-induced bone loss. *Bone*. novembre 2019;128:112037.
46. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*. aprile 2016;27(4):1281–386.
47. Martelli S, Kersh ME, Schache AG, Pandy MG. Strain energy in the femoral neck during exercise. *J Biomech*. 3 giugno 2014;47(8):1784–91.
48. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Clarke M, et al. PRISMA Statement per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi degli studi che valutano gli interventi sanitari: spiegazione ed elaborazione. *Evidence: open access journal published by GIMBE Foundation*. 2015;7(6):36.
49. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi: il PRISMA Statement. *Evidence: open access journal published by GIMBE Foundation*. 2015;7(6):8.
50. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. dicembre 2016;5(1):210.
51. Barker KL, Newman M, Stallard N, Leal J, Minns Lowe C, Javaid MK, et al. Exercise or manual physiotherapy compared with a single session of

- physiotherapy for osteoporotic vertebral fracture: three-arm PROVE RCT. *Health Technol Assess.* agosto 2019;23(44):1–318.
52. Smulders E, Weerdesteyn V, Groen BE, Duysens J, Eijsbouts A, Laan R, et al. Efficacy of a Short Multidisciplinary Falls Prevention Program for Elderly Persons With Osteoporosis and a Fall History: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* noviembre 2010;91(11):1705–11.
 53. Khan AA, Farhad A, Siddiqui PQR, Ansari B. Effects of osteoanabolic exercises on bone mineral density of osteoporotic females: A randomized controlled trial. *International Journal of Health Sciences.* 2019;13(1):5.
 54. Miko I, Szerb I, Szerb A, Bender T, Poor G. Effect of a balance-training programme on postural balance, aerobic capacity and frequency of falls in women with osteoporosis: A randomized controlled trial. *J Rehabil Med.* 2018;50(6):542–7.
 55. Olsen CF, Bergland A. The effect of exercise and education on fear of falling in elderly women with osteoporosis and a history of vertebral fracture: results of a randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* agosto 2014;25(8):2017–25.
 56. Papaioannou A, Adachi JD, Winegard K, Ferko N, Parkinson W, Cook RJ, et al. Efficacy of home-based exercise for improving quality of life among elderly women with symptomatic osteoporosis-related vertebral fractures. *Osteoporosis International.* 1 agosto 2003;14(8):677–82.
 57. Murtezani A, Nevzati A, Ibraimi Z, Sllamniku S, Meka VS, Abazi N. The Effect of Land versus Aquatic Exercise Program on Bone Mineral Density and Physical Function in Postmenopausal Women with Osteoporosis: a Randomized Controlled Trial. :7.
 58. Carter ND, Khan KM, McKay HA, Petit A, Waterman C, Heinonen A, et al. Community-based exercise program reduces risk factors for falls in 65- to 75-year-old women with osteoporosis: randomized controlled trial. :8.
 59. Grahn Kronhed A-C, Hallberg I, Ödkvist L, Möller M. Effect of training on health-related quality of life, pain and falls in osteoporotic women. *Advances in Physiotherapy.* gennaio 2009;11(3):154–65.
 60. Dizdar M, Irdesel JF, Dizdar OS, Topsaç M. Effects of Balance-Coordination, Strengthening, and Aerobic Exercises to Prevent Falls in Postmenopausal Patients With Osteoporosis: A 6-Month Randomized Parallel Prospective Study. *Journal of Aging and Physical Activity.* 1 gennaio 2018;26(1):41–51.
 61. Shanb A-SA, Youssef EF, El-Barkouky MG, Kamal RM, Tawfick AM. THE EFFECT OF MAGNETIC THERAPY AND ACTIVE EXERCISE ON BONE

- MINERAL DENSITY IN ELDERLY WOMEN WITH OSTEOPOROSIS. J Musculoskelet Res. settembre 2012;15(03):1250016.
62. Shea B, Bonaiuti D, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, et al. Cochrane Review on exercise for preventing A and treating osteoporosis in postmenopausal women. EUROPA MEDICOPHYSICA. 1996;40(3):11.
63. Rodrigues IB, Armstrong JJ, Adachi JD, MacDermid JC. Facilitators and barriers to exercise adherence in patients with osteopenia and osteoporosis: a systematic review. Osteoporos Int. marzo 2017;28(3):735–45.
64. Kunutsor SK, Leyland S, Skelton DA, James L, Cox M, Gibbons N, et al. Adverse events and safety issues associated with physical activity and exercise for adults with osteoporosis and osteopenia: A systematic review of observational studies and an updated review of interventional studies. JFSF. dicembre 2018;03(04):155–78.
65. Anupama DS, Norohna JA, Acharya KKV, Ravishankar, George A. Effect of exercise on bone mineral density and quality of life among postmenopausal women with osteoporosis without fracture: A systematic review. International Journal of Orthopaedic and Trauma Nursing. novembre 2020;39:100796.
66. Simmonds BAJ, Hannam KJ, Fox KR, Tobias JH. An exploration of barriers and facilitators to older adults' participation in higher impact physical activity and bone health: a qualitative study. Osteoporos Int. marzo 2016;27(3):979–87.
67. Ponzano M, Rodrigues IB, Hosseini Z, Ashe MC, Butt DA, Chilibeck PD, et al. Progressive Resistance Training for Improving Health-Related Outcomes in People at Risk of Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Physical Therapy. 4 febbraio 2021;101(2):pzaa221.
68. Shojaa M, Von Stengel S, Schoene D, Kohl M, Barone G, Bragonzoni L, et al. Effect of Exercise Training on Bone Mineral Density in Post-menopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. Front Physiol. 23 giugno 2020;11:652.
69. Shojaa M, von Stengel S, Kohl M, Schoene D, Kemmler W. Effects of dynamic resistance exercise on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis with special emphasis on exercise parameters. Osteoporos Int. agosto 2020;31(8):1427–44.
70. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 6 luglio 2011;(7):CD000333.
71. Kemmler W, Kohl M, Jakob F, Engelke K, von Stengel S. Effects of High Intensity Dynamic Resistance Exercise and Whey Protein Supplements on

- Osteosarcopenia in Older Men with Low Bone and Muscle Mass. Final Results of the Randomized Controlled FrOST Study. *Nutrients*. 5 agosto 2020;12(8):2341.
72. Giangregorio LM, McGill S, Wark JD, Laprade J, Heinonen A, Ashe MC, et al. Too Fit To Fracture: outcomes of a Delphi consensus process on physical activity and exercise recommendations for adults with osteoporosis with or without vertebral fractures. *Osteoporos Int*. marzo 2015;26(3):891–910.
73. Clemson L, Fiatarone Singh MA, Bundy A, Cumming RG, Manollaras K, O'Loughlin P, et al. Integration of balance and strength training into daily life activity to reduce rate of falls in older people (the LiFE study): randomised parallel trial. *BMJ*. 7 agosto 2012;345(aug07 1):e4547–e4547.
74. Abdolalipour S, Mirghafourvand M. Effect of Education on Preventive Behaviors of Osteoporosis in Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Q Community Health Educ*. aprile 2021;41(3):325–47.