

SAMMANFATTNING

Osteoporos är en vanligt förekommande sjukdom som drabbar fler och fler och som leder till ökad risk för att drabbas av fraktur. Trots detta är sjukdomen både underdiagnostiserad och underbehandlad. Den här artikeln belyser kunskapsläget om varför fysisk aktivitet är en potentiell metod för att förebygga osteoporos. Den aktuella forskningen tyder på att det inte är fysisk aktivitet hos den åldrande människan som har mest påverkan på skelettet. Förebyggandet av osteoporos måste initieras redan under uppväxtåren. Detta eftersom det är under de prepubertala och pubertala åren som skelettet är mest påverkningsbart. I tillägg har typ av aktivitet stor betydelse för att skelettet ska utvecklas och bevaras på ett så gynnsamt sätt som möjligt och därmed minska risken för osteoporosrelaterade frakturer. Den samlade bilden visar att de osteoporosförebyggande träningsinsatserna måste vara riktade samt att de ses ur ett livstidsperspektiv och inte enbart ur den åldrande människans perspektiv.

Hur skelettet påverkas av fysisk aktivitet – ett livstidsperspektiv



MARTIN NILSSON
Leg. sjukgymnast, med.dr,
Enheten för geriatrik,
Centrum för ben- och
artritforskning, Institu-
tionen för medicin,
Sahlgrenska akademien,
Göteborgs universitet

Osteoporos är den medicinska termen för benskörhet och är i dag en av de stora och växande folksjukdomarna i Sverige och övriga västvärlden (1). Orsaken till denna ökning saknar fortfarande en fullständig förklaring. I tillägg till ökad livslängd har en livsstil som präglas av ett ökat stillasittande, bland annat på grund av ökad teknisk utveckling, framhållits som en möjlig delförklaring (2). Osteoporos är lika vanligt förekommande som hypertoni hos äldre personer och orsakar fler vårdtygn på sjukhus än till exempel stroke, hjärtinfarkt, kronisk obstruktiv lungsjukdom och bröstcancer (3). Trots detta är sjukdomen i dagsläget kraftigt underdiagnostiserad och underbehandlad (4, 5). Osteoporos är en metabol skelettsjukdom som kännetecknas av nedsatt bentäthet och förändrad mikroarkitektur i skelettet, vilket leder till minskad hållfasthet och ökad risk att drabbas fraktur hos både män och kvinnor (6). Osteoporos har högre representation hos kvinnor vilket har gjort att diagnosen definierats utifrån studier gjorda på kvinnor (7). Män har generellt högre bentäthet än kvinnor (8), men osteoporos har även blivit vanligare bland män. De bakomliggande orsakerna till sjukdomen är däremot ofullständigt utredda hos män (9). En expertgrupp på uppdrag av Världshälsorganisationen (WHO) föreslog 1994 en klassificering på graden av bentäthet (3). Detta eftersom bentäthet avspeglar risken för att drabbas av en fraktur. Denna klassificering

används vid diagnosticering för både kvinnor och män även om den utgår från mätning med DXA av bentätheten i höft och ländrygg hos postmenopausala kvinnor (3).

Osteoporosrelaterade frakturer

En person kan ha osteoporos utan att uppleva några symptom eller funktionsnedsättningar på grund av sjukdomen förrän hon eller han drabbas av en fraktur. Osteoporosrelaterade frakturer förekommer primärt i övre extremiteter (distala radius och proximal humerus), i nedre extremiteter (höften) samt i ländryggskotor. I dagsläget har svenska och norska kvinnor och män den högsta kända risken för osteoporosrelaterade frakturer i hela världen (10). Cirka hälften av alla kvinnor och en fjärdedel av alla män beräknas bli drabbade av en osteoporosrelaterad fraktur under sin livstid (11). I Sverige inträffar cirka 70 000 frakturer som har samband med osteoporos. En tredjedel av svenska kvinnor i åldern 70–79 år har osteoporos i höften (5).

Oavsett vilken fraktur en människa drabbas av kan det leda till förödande konsekvenser för den personliga hälsan. Den drabbade kan framför allt uppleva smärta och inskränkning i rörelseförmåga, men även ökad risk för annan sjuklighet och ökad dödlighet. En fraktur i höften medför oftast de allvarligaste konsekvenserna för den som drabbas. Cirka en femtedel av kvinnorna och en tredjedel av

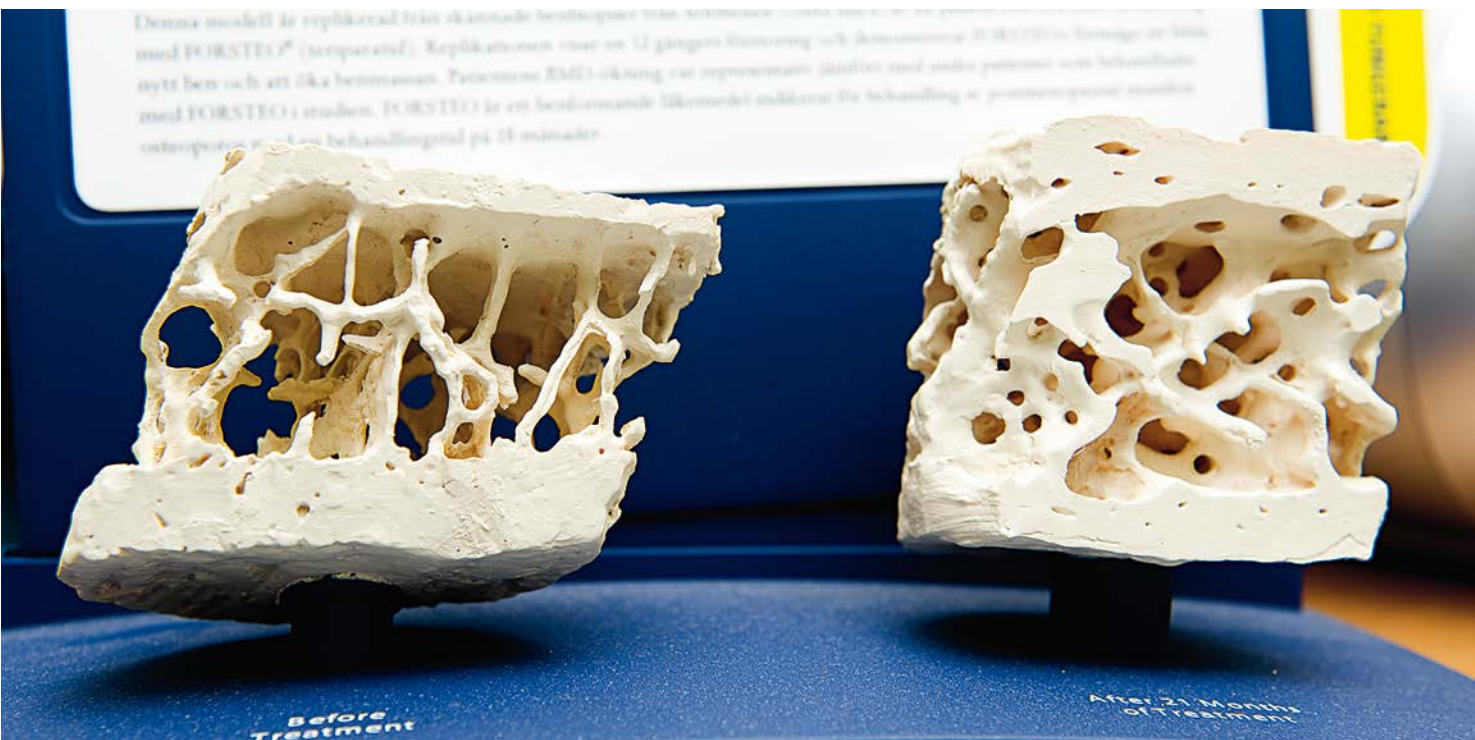


FOTO: ANNA REHNBERG

Skört eller starkt? Bilden visar exempel på ben med låg respektive hög bentäthet.

männen överlever inte det första året efter att de drabbats av en höftfraktur (12–15). I tillägg till risken för en sänkt livskvalitet och minskad självständighet resulterar de osteoporosrelaterade frakturerna till kraftigt ökade samhällskostnader i form av behandling och rehabilitering (14). Förekomsten av höftfrakturer har ökat markant sedan 1990 och förväntas fördubblas till år 2025 (16).

Bentätheten är den faktor som starkast påverkar risken för att drabbas av en lågenergifraktur (17). Det är därför viktigt att förebygga förekomsten av både osteoporos och osteoporosrelaterade frakturer. Även om osteoporos oftast drabbar äldre människor så läggs grunden för om en person ska utveckla osteoporos eller inte redan innan individens skelett har vuxit färdigt (18). Risken att drabbas av osteoporos påverkas dessutom av vilken livsstil individen har (4). De osteoporosförebyggande insatserna bör därför ses ur ett livstidsperspektiv och inte enbart ur den åldrande människans perspektiv (1).

Skelettets funktioner

Skelettet är en stödjande struktur för hela kroppen och dess primära funktioner är att skydda inre vitala organ, vara en reservoar för mineraler samt möjliggöra rörelse av människokroppen. Den mekaniska funktionen är att förse skelettmuskulaturen med stabila hävarmar som gör att musklerna kan hålla kroppen i en upprätt position eller utföra rörelser

(19). För optimal mekanisk funktion och hållbarhet är skelettet konstruerat för att vara styvt och flexibelt på samma gång (20).

Skelettets uppbyggnad

Skelettet består av kortikalt och trabekulärt ben. Det kortikala benet (även kallat kompakt ben) utgör ett skyddande yttre skal uppbyggt av lameller medan det trabekulära benet (även kallat poröst ben) består av ett inre nätverk av balkar. Andelen kortikalt och trabekulärt ben är olika i olika delar av skelettet. Trabekulärt ben har störst andel i ryggkotorna, men återfinns även till stor del i de långa rörbenens ändar (femur, tibia, humerus och radius). Det kortikala benet har olika tjocklek i olika delar av skelettet. Tjockleken är till exempel större i skaftet på tibia eller radius jämfört med distala delar i respektive ben (21).

Skelettets hållfasthet i relation till dess geometri och uppbyggnad

Skelettets hållfasthet och motståndskraft mot fraktur bestäms bland annat av benets storlek (22, 23). De långa rörbenens motståndskraft mot böj- och vridvåld är exponentiellt relaterat till benets diameter (22). Detta innebär att även en liten ökning av benets yttre omkrets (periostal omkrets) medför en betydande ökning av benets styrka och motståndskraft mot frakturer (22). Ett rörben med stor diameter är ►

Martin Nilsson vid en mätning av bentäthet vid osteoporoslabbet på Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg.



FOTO: ANNA REHNBERG

- betydligt starkare än ett rörben med mindre diameter förutsatt lika stor mängd benmineral (24). Skelettets hållfasthet påverkas även av trabeklernas tjocklek och antal samt antal förbindelsepunkter med varandra (25–27). En trabekels styrka ökar proportionellt med trabekelns radie i kvadrat, det vill säga en fördubblad radie innebär fyra gånger ökad styrka (27). Även förlust av tvärgående balkar och förbindelsepunkter mellan balkarna minskar dramatiskt hållfastheten i det trabekulära skelettet (28). När två trabekler förbinds med varandra genom ytterligare en trabekel så ökar benstrukturens styrka med fyra gånger jämfört med om trabeklerna är separerade från varandra (28).

Skelettet är en levande vävnad i ständig förändring

Skelettet är en dynamisk vävnad som ständigt förändras genom tillväxt (modellering) respektive förnyelse genom benomsättning, även kallat remodelering (29). Vid tillväxt sker en påbyggnad av benmassans form,

storlek, täthet och inre arkitektur (29). Remodelleringen är däremot ett sätt för skelettet att förnyra sig och anpassa sig till omgivningens krav på hållfasthet genom att bryta ner gammal benvävnad som därefter ersätts med ny (29). Uppväxtåren domineras av tillväxt som sedan avtar under det vuxna livet. Remodellering pågår däremot genom hela livet. Både tillväxt och remodeleringen kan påverkas av fysisk aktivitet (30). Den ständigt pågående benremodelleringen medför att en fjärdedel av den trabekulära och två till tre procent av den kortikala benvävnaden byts ut under ett år (31). Det är ännu inte helt klarlagt exakt hur denna process styrs, men fysisk belastning, hormoner och hormonliknande proteiner som bildas och verkar lokalt i benet är betydelsefulla (31, 32). Nedbrytningen tar cirka två månader. Uppbyggnaden däremot pågår under drygt fem månader (31, 32).

Balansen mellan nedbrytning och uppbyggnad bestämmer hur mycket benvävnad som finns i skelettet. Under normala fysiologiska förhållanden bildas det lika mycket ny benvävnad som det bryter ned,

men vid osteoporos (benskörhet) har nedbrytningen tagit överhand. Denna balans kan till nedbrytningens fördel påverkas av olika faktorer och därmed leda till osteoporos. För låga nivåer av kvinnligt könshormon eller för mycket kortison är två viktiga faktorer (32). Fysisk inaktivitet och immobilisering, till exempel vid långvarigt sängliggande eller vid förlamning, leder också till en förhöjd nedbrytning. Här spelar inaktivitetens varaktighet störst roll (33).

Skelettets normala utveckling

En människas skelett växer, formas, mognar och stabiliseras i form av en ökad mineralisering fram till att den maximala benmassan uppnås, så kallad *peak bone mass*. Peak bone mass uppnås vid cirka 25 års ålder beroende på vilken skelettdel som studeras. Ärftlighet och livsstilsfaktorer såsom fysisk aktivitet, kalciumintag och rökning har stor betydelse för benmassans utveckling (34–40). De genetiska faktorerna står dock för cirka 60 till 80 procent av den totala variationen i benmassan (34, 41, 42). Den maximalt uppnådda benmassan har funnits vara förknippad med högre benmineralinnehåll senare i livet och tros därför ha stor betydelse för den framtida risken att drabbas av osteoporos (34, 43, 44).

Efter att peak bone mass har uppnåtts stabiliseras benmassan till att i stort sett ligga kvar på sin maximala nivå fram till cirka 40 års ålder. Därefter sker en oundviklig och gradvis åldersrelaterad benförlust (45). Det råder dock könsskillnader beträffande tidpunkten för både när maximal benmassa inträffar och när den åldersrelaterade benförlusten startar. Hos kvinnor kan benförlusten delas in i en snabb och en långsam fas. Den snabba fasen inträffar i samband med menopaus och minskad östrogenproduktion och pågår i fyra till åtta år (45). Under denna snabba fas tappar kvinnorna mellan 20 och 30 procent av den trabekulära benmassan och mellan 5 och 10 procent av den kortikala benmassan. Därefter inträder en långsam fas som motsvarar en årlig benförlust på 1 till 2 procent. För männens del följer benförlusten ett mer kontinuerligt mönster; de drabbas enbart av den långsamma årliga benförlusten på 1 till 2 procent (45).

Den mer markanta förlusten av trabekulär benmassa i samband med menopaus leder till en tydligare försämring av den trabekulära strukturen, i form av tunnare trabekler och minskat antal förbindelsepunkter mellan trabeklerna, hos kvinnor jämfört med hos männen. Detta leder till att kvinnorna får en sämre hållfasthet i skelettet och därmed ökad risk att drabbas av fraktur (46). Den åldersrelaterade benförlusten av det kortikala benet skiljer sig mellan könen på så sätt att männen har en mindre nedbrytning på insidan av det kortikala benet (endostal resorption) än kvinnorna. Samtidigt har männen en

större påbyggnad på utsidan (periostal apposition) än kvinnorna. Detta leder till att männen får ett större ben med högre hållfasthet och lägre risk för att drabbas av frakturer (46).

Skelettets svar på mekanisk belastning via fysisk aktivitet

När en människa är fysiskt aktiv utsätts många delar av skelettet för omfattande belastning och det ställs höga krav på skelettets hållfasthet för att det inte ska gå sönder under denna aktivitet. När skelettet utsätts för mekanisk belastning svarar benvävnaden via en anpassningsbar mekanism (47). Denna mekanism kallas för *mekanostat* (mechanostat), som kan ses som en analogi för en termostat, där skelettet strävar efter att upprätthålla en optimal hållfasthet genom justeringar i benvävnadens struktur (47). Den fysiologiska processen som styr denna reglering kallas för *mekanotransduktion*, en omvandling av mekanisk stimuli till kemisk reaktion i bencellerna. Processen innefattar ett antal steg som leder till en lokal frisättning av tillväxtfaktorer och därmed till nybildning av ben som svar på den belastning som skelettet utsätts för (30, 47). Vid för skelettet normal belastning så är nedbrytning och uppbyggnad i balans. En för låg belastning medför en förhöjd nedbrytning av benvävnad. Vid en förhöjd belastning svarar benvävnaden med en ökad benformation. En alldeles för hög belastning kan däremot medföra att benvävnaden hamnar i en ständig fas karakteriserad av reparation utan att anpassas sig för att tåla den nya belastningen (48).

Skelettets anpassning med hjälp av mekanisk belastning påverkas av belastningens karaktär, men även av tillgången till hormoner och näringsämnen som styr benvävnadens omsättning och tillväxt. En belastning som är dynamisk är mer fördelaktig för skelettet jämfört med en statisk (47, 49, 50). Vidare behöver intensiteten i belastningen nå ett visst tröskelvärde för att benvävnadens anpassningssvar ska infinna sig (49). För att initiera ett anpassningssvar i benvävnaden krävs det endast att den mekaniska stimuleringen är kortvarig och periodiskt återkommande. Vid utökning av belastningens varaktighet tenderar benvävnadens gensvar att mätas och medför en avtagande effekt på benvävnadens fortsatta anpassning (49, 50). Bencellerna anpassar sig till en sedvanlig mekanisk belastningsmiljö, vilket gör dem mindre mottagliga för en signal som cellerna uppfattar som rutinmässig (50). Belastningen måste därför variera i riktning och styrka på ett sätt som skelettet vanligtvis inte utsätts för (49). Det krävs dessutom tillgång på riklig mängd av energi, i form av kalorier, för att möjliggöra ett anpassningssvar i benvävnaden. För låga energinivåer har en skadlig inverkan på förekomsten av de hormoner som behövs ►



FOTO: COLOURBOX

Det är viktigt att belasta skelettet under hela uppväxten. Vid cirka 25 års ålder uppnås maximal benmassa så kallad peak bone mass, sedan går det bara utför.

- för en anabol effekt i benvävnaden (49). Vid för låga nivåer av kalcium och D-vitamin försämras också benvävnadens svar på mekanisk belastning (49).

Med andra ord är det fördelaktigt med fysisk aktivitet som är dynamisk, intensiv och varierande. Maximal effekt uppnås vid aktiviteter som innehåller hopp och löpning med snabba vändningar, till exempel basketboll, handboll, fotboll och innebandy (51, 52).

Metoder att mäta skelettets densitet, geometri och mikroarkitektur

I dagsläget mäts den diagnosgrundande bentätheten för osteoporos med hjälp dubbelfotonröntgen absorptiometri (dual energy x-ray absorptiometry, DXA).

Med hjälp av DXA-tekniken fås ett mått av den relativa mängden benmineral per benarea, det vill säga gram per kvadratcentimeter. Detta innebär att bentätheten uttrycks per areaenhet (g/cm^2) och inte per volymenhet (g/cm^3) (8). DXA-mätningen ger därmed inte en fullgod uppfattning om skelettets tredimensionella uppbyggnad och kan inte skilja på kortikal och trabekulärt benstruktur. Metoden tar inte hänsyn till det bestrålade skelettets storlek vilket gör att mätvärdet kan bli missvisande. Ett större skelett får ett högre mätvärde än ett mindre även om den mer sanna bendensiteten (g/cm^3) är densamma. Ur klinisk synpunkt har denna felkälla dock mindre betydelse då ett skelett med stor diameter hos en vuxen har en större hållfasthet än ett med mindre diameter (8).

I forskningssyfte används därför i dag även andra mätmetoder som kan ge mått på det mänskliga skelettets tredimensionella komponenter, till exempel volumetrisk täthet, geometri och mikroarkitektur (8). Två exempel på dessa mätmetoder är perifer kvantitativ datortomografi (pQCT) och högupplöst pQCT. Med pQCT kan bland annat det kortikala benets geometri och täthet samt det trabekulära benets volumetriska täthet i tibia och radius studeras (53). Högupplöst pQCT ger oss även möjlighet att studera det trabekulära benets mikroarkitektur, till exempel trabekulärt antal och trabekulär tjocklek, i den distala delen av tibia och radius (54).

Träningens påverkan på skelettet under uppväxtåren

Den prepubertala och pubertala tillväxtperioden är bäst lämpad för att påverka benmassan med hjälp av fysisk aktivitet (30, 55). Ett antal interventionsstudier har visat att viktbarande fysisk träning kan öka benmineralinnehållet och bentätheten i belastade delar av skelettet (30, 55). Några få interventionsstudier indikerar även att träning kan öka skelettets hållfasthet hos barn (55). Det finns däremot bristfälligt kunskap om hur träningen påverkar skelettets

volumetriska täthet, geometri och mikroarkitektur. I en populationsbaserad studie med drygt åttahundra 24-åriga män kunde vi visa att typen av nuvarande fysisk aktivitet var starkast kopplad till trabekulärt antal i distala tibia mätt med högupplöst pQCT (56). I samma studie kunde vi även visa att antal år av tidigare viktbarande fysisk aktivitet var starkast kopplad till nuvarande kortikal benstorlek i tibia (56).

I en annan populationsbaserad studie med närmare tvåtusen fyrahundra 18-åriga män fann vi ett samband mellan viktbarande träning under uppväxtåren och nuvarande areell bentäthet i hälbenet (57). Fynden från dessa studier tyder på att träning under uppväxtåren och tidig vuxen ålder spelar en viktig roll för utvecklingen av flera komponenter som kan förbättra skelettets hållfasthet hos unga män, framför allt antalet trabekler och det kortikala benets storlek i belastat ben.

Träningens påverkan på skelettet i tidig vuxen ålder

Träningens effekt på benmassan är mindre i vuxen ålder. Interventionsstudier med vuxna kvinnor indikerar att fysisk aktivitet kan öka bentätheten i belastade delar av skelettet. Bevisen är dock begränsade för hur fysisk aktivitet kan påverka bentätheten hos vuxna män samt skelettets hållfasthet hos både män och kvinnor i vuxen ålder (30, 55). I en longitudinell studie där vi följde drygt åttahundra unga män, från det att de var 19 år till att de blev 24 år, kunde vi visa ett samband mellan en ökad fysisk aktivitet och ökad peak bone mass hos dessa unga vuxna män (58). Männerna som ökade sin fysiska aktivitet mellan 19 och 24 års ålder hade en mer fördelaktig utveckling av såväl areell bentäthet i höft och ländrygg som trabekulär volumetrisk bentäthet och kortikal storlek i tibia (58). Dessa fynd indikerar att fysisk aktivitet spelar en viktig roll för att optimera peak bone mass hos unga män.

Träningens långsiktiga påverkan på skelettet

Även om träning har positiv effekt på benhälsan under uppväxtåren så debatteras fortfarande den långsiktiga effekten (30, 55). För att bidra med kunskap om detta har vi studerat tidigare idrottsvanor hos både yngre vuxna män och äldre män och hur det är associerat med deras skelett. I en populationsbaserad studie med drygt tusen 19-åriga män fann vi att de som hade idrottat under uppväxtåren men som hade slutat för 6,5 år sedan fortfarande hade större kortikalt ben i tibia än de som aldrig hade idrottat (59). Dessa fynd hade god samstämmighet med fynden i en annan populationsbaserad studie med närmare tvåtusen fyrahundra 18-åriga män (57). Där fann vi att den areella bentätheten i hälbenet

Basketträning ger god effekt på benmassan.



FOTO: COLOURBOX

”Maximal effekt uppnås vid aktiviteter som innehåller hopp och löpning med snabba vändningar, till exempel basketboll, handboll, fotboll och innebandy.”

var signifikant högre hos de män som tidigare hade varit träningsaktiva men slutat jämfört med de som aldrig hade tränat (57). I en populationsbaserad studie med närmare femhundra 75-åriga män kunde vi se att de som hade idrottat på tävlingsnivå när de var mellan 10 och 35 år hade högre bentäthet och ben-mineralinnehåll i höft och ländrygg vid 75 års ålder jämfört med de män som inte hade idrottat i unga år (60). I denna studie hade vi inte tillgång till pQCT och högupplöst pQCT och kunde därför inte avgöra om den högre bentätheten eventuellt kunde bero på att de hade en större kortikal omkrets i till exempel höften. I en annan populationsbaserad studie med närmare sexhundra 80-åriga män kunde vi dock konstatera att de män som hade idrottat på tävlingsnivå när de var mellan 10 och 30 år hade större kortikalt ben och beräknad benstyrka i tibia vid 80 års ålder jämfört med de män som inte hade idrottat på tävlingsnivå i unga år, oberoende av nuvarande fysisk aktivitet (61). Dessa fynd tyder på att fysisk aktivitet i unga år kan öka den areella bentätheten samt det kortikala benets storlek i belastade delar av skelettet och att denna ökning bevaras ända upp till 75–80 års ålder (59–61).

Träningens påverkan på skelettet i hög vuxen ålder

Sammantaget har tidigare studier visat att träning med hög mekanisk belastning, men även regelbunden promenad, till viss del kan ha en positiv inverkan på kortikal geometri respektive densitet i belastade delar av skelettet hos postmenopausala kvinnor (62, 63). Det poängteras dock att fler studier krävs för att avgöra vilken typ av träning samt vilken träningsmängd som krävs för att optimera träningens effekt på skelettet hos postmenopausala kvinnor (62). I en populationsbaserad studie med närmare sexhundra 80-åriga män fann vi att de äldre män som hade en hög nuvarande fysisk aktivitetsnivå samtidigt hade en mindre endostal omkrets på det kortikala benet i tibia jämfört med män med en lägre nuvarande aktivitetsnivå, oberoende av tidigare fysisk aktivitet (61). Dessa fynd tyder på att fysisk aktivitet vid 80 års ålder kan bidra till att minska benförlusten på insidan av det kortikala benet hos äldre män (61).

Den samlade forskningen tyder således på att både män och kvinnor bör vara fysiskt aktiva med så hög belastning som kroppen tillåter genom hela livet för att främja ett så starkt skelett som möjligt. **F**

REFERENSER

1. Kannus P. Preventing osteoporosis, falls, and fractures among elderly people. Promotion of lifelong physical activity is essential. *Bmj*. 1999;318(7178):205-6.
2. Kannus P, Palvanen M, Niemi S, Parkkari J, Jarvinen M. Epidemiology of osteoporotic pelvic fractures in elderly people in Finland: sharp increase in 1970-1997 and alarming projections for the new millennium. *Osteoporos Int*. 2000;11(5):443-8.
3. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*. 1994;4(6):368-81.
4. SBU. Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: SBU - Statens beredning för medicinsk utvärdering, 2003 Contract No.: SBU-rapport nummer 165:1+2.
5. Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar. Stockholm, Sweden: The national board of health and welfare, 2012.
6. Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G, Kanis J, et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1999;10(4):259-64.
7. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*. 2002;167(10 Suppl):S1-34.
8. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA*. 2002;288(15):1889-97.
9. Khosla S. Update in male osteoporosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(1):3-10.
10. Johnell O, Borgström F, Jonsson B, Kanis J. Latitude, socioeconomic prosperity, mobile phones and hip fracture risk. *Osteoporos Int*. 2007;18(3):333-7.
11. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int*. 2000;11(8):669-74.
12. Cooper C. Epidemiology and public health impact of osteoporosis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1993;7(3):459-77.
13. Forsén L, Søgaard AJ, Meyer HE, Edna T, Kopjar B. Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender. *Osteoporos Int*. 1999;10(1):73-8.

- 14. Kahn K, McKay H, Kannus P, Bailey D, Wark J, Bennell K. Physical activity and bone health. Champaign, IL: Human Kinetics; 2001.
- 15. Poor G, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Determinants of reduced survival following hip fractures in men. *Clin Orthop Relat Res.* 1995(319):260-5.
- 16. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int.* 1997;7(5):407-13.
- 17. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet.* 1993;341(8837):72-5.
- 18. Grossman JM. Osteoporosis prevention. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(2):203-10.
- 19. Turner CH, Pavalko FM. Mechanotransduction and functional response of the skeleton to physical stress: the mechanisms and mechanics of bone adaptation. *J Orthop Sci.* 1998;3(6):346-55.
- 20. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Seventh ed. Rosen CJ, editor. Washington, DC, USA: American Society for Bone and Mineral Research; 2008.
- 21. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Fifth ed. Favus M, editor. Washington, DC, USA: American Society for Bone and Mineral Research; 2003.
- 22. Orwoll ES. Toward an expanded understanding of the role of the periosteum in skeletal health. *Journal of bone and mineral research.* 2003;18(6):949-54.
- 23. Silva MJ. Biomechanics of osteoporotic fractures. *Injury.* 2007;38 Suppl 3:S69-76.
- 24. Devlin MJ, Stetter CM, Lin HM, Beck TJ, Legro RS, Petit MA, et al. Peripubertal estrogen levels and physical activity affect femur geometry in young adult women. *Osteoporos Int.* 2010;21(4):609-17.
- 25. Silva MJ, Gibson LJ. Modeling the mechanical behavior of vertebral trabecular bone: effects of age-related changes in microstructure. *Bone.* 1997;21(2):191-9.
- 26. van der Linden JC, Homminga J, Verhaar JA, Weinans H. Mechanical consequences of bone loss in cancellous bone. *Journal of bone and mineral research.* 2001;16(3):457-65.
- 27. Davison KS, Siminoski K, Adachi JD, Hanley DA, Goltzman D, Hodsman AB, et al. Bone strength: the whole is greater than the sum of its parts. *Seminars in arthritis and rheumatism.* 2006;36(1):22-31.
- 28. Bouxsein ML. Determinants of skeletal fragility. *Best practice & research Clinical rheumatology.* 2005;19(6):897-911.
- 29. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Eighth ed. Rosen CJ, editor. Washington, DC, USA: American Society for Bone and Mineral Research; 2013.
- 30. Bonnet N, Ferrari S. Exercise and the skeleton: how it works and what it really does. *IBMS BoneKEy.* 2010;7(7):235-48.
- 31. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem.* 2010;285(33):25103-8.
- 32. Lerner U. Skelett - en levande vävnad. *Nordisk nutrition.* 2008(1):10-2.
- 33. Sievänen H. Immobilization and bone structure in humans. *Arch Biochem Biophys.* 2010;503(1):146-52.
- 34. Kelly PJ, Harris M. Genetic regulation of peak bone mass. *Acta Paediatr Suppl.* 1995;411:24-9; discussion 30.
- 35. Kannus P, Haapasalo H, Sankelo M, Sievanen H, Pasanen M, Heinonen A, et al. Effect of starting age of physical activity on bone mass in the dominant arm of tennis and squash players. *Ann Intern Med.* 1995;123(1):27-31.
- 36. Lanyon LE. Using functional loading to influence bone mass and architecture: objectives, mechanisms, and relationships with estrogen of the mechanically adaptive process in bone. *Bone.* 1996;18(1 Suppl):37S-43S.
- 37. Lorentzon M, Mellstrom D, Haug E, Ohlsson C. Smoking is associated with lower bone mineral density and reduced cortical thickness in young men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2007;92(2):497-503.
- 38. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest.* 1987;80(3):706-10.
- 39. Welten DC, Kemper HC, Post GB, Van Mechelen W, Twisk J, Lips P, et al. Weight-bearing activity during youth is a more important factor for peak bone mass than calcium intake. *Journal of bone and mineral research.* 1994;9(7):1089-96.
- 40. Rudang R, Darelid A, Nilsson M, Nilsson S, Mellstrom D, Ohlsson C, et al. Smoking is associated with impaired bone mass development in young adult men: A five year longitudinal study. *Journal of bone and mineral research.* 2012;27(10):2189-97.
- 41. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *The New England journal of medicine.* 1989;320(9):554-8.
- 42. Krall EA, Dawson-Hughes B. Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 1993;8(1):1-9.
- 43. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC, Jr. The contribution of bone loss to postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1990;1(1):30-4.
- 44. Rizzoli R, Bonjour JP, Ferrari SL. Osteoporosis, genetics and hormones. *J Mol Endocrinol.* 2001;26(2):79-94.
- 45. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrine reviews.* 2002;23(3):279-302.
- 46. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet.* 2002;359(9320):1841-50.
- 47. Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ, editors. Principles of Bone Biology. Third ed. San Diego, CA, USA: Elsevier; 2008.
- 48. Duncan RL, Turner CH. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcified tissue international.* 1995;57(5):344-58.
- 49. Borer KT. Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women : interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. *Sports Med.* 2005;35(9):779-830.
- 50. Turner CH. Three rules for bone adaptation to mechanical stimuli. *Bone.* 1998;23(5):399-407.
- 51. Nikander R, Kannus P, Dastidar P, Hannula M, Harrison L, Cervinka T, et al. Targeted exercises against hip fragility. *Osteoporos Int.* 2009;20(8):1321-8.
- 52. Nikander R, Sievänen H, Heinonen A, Kannus P. Femoral neck structure in adult female athletes subjected to different loading modalities. *Journal of bone and mineral research.* 2005;20(3):520-8.
- 53. Adams JE. Quantitative computed tomography. *Eur J Radiol.* 2009;71(3):415-24.
- 54. MacNeil JA, Boyd SK. Load distribution and the predictive power of morphological indices in the distal radius and tibia by high resolution peripheral quantitative computed tomography. *Bone.* 2007;41(1):129-37.
- 55. Nikander R, Sievänen H, Heinonen A, Daly RM, Uusi-Rasi K, Kannus P. Targeted exercise against osteoporosis:

REFERENSER FORTS.

A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life. *BMC Med.* 2010;8:47.

- 56. Nilsson M, Ohlsson C, Sundh D, Mellstrom D, Lorentzon M. Association of physical activity with trabecular microstructure and cortical bone at distal tibia and radius in young adult men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2010;95(6):2917-26.
- 57. Pettersson U, Nilsson M, Sundh V, Mellstrom D, Lorentzon M. Physical activity is the strongest predictor of calcaneal peak bone mass in young Swedish men. *Osteoporos Int.* 2010;21(3):447-55.
- 58. Nilsson M, Ohlsson C, Oden A, Mellstrom D, Lorentzon M. Increased physical activity is associated with enhanced development of peak bone mass in men: a five-year longitudinal study. *Journal of bone and mineral research.* 2012;27(5):1206-14.
- 59. Nilsson M, Ohlsson C, Mellstrom D, Lorentzon M. Previous sport activity during childhood and adolescence is associated with increased cortical bone size in young adult men. *Journal of bone and mineral research.* 2009;24(1):125-33.
- 60. Nilsson M, Ohlsson C, Eriksson AL, Frandin K, Karlsson M, Ljunggren O, et al. Competitive physical activity early in life is associated with bone mineral density in elderly Swedish men. *Osteoporos Int.* 2008;19(11):1557-66.
- 61. Nilsson M, Sundh D, Ohlsson C, Karlsson M, Mellstrom D, Lorentzon M. Exercise during growth and young adulthood is independently associated with cortical bone size and strength in old Swedish men. *Journal of bone and mineral research.* 2014;29(8):1795-804.
- 62. Hamilton CJ, Swan VJ, Jamal SA. The effects of exercise and physical activity participation on bone mass and geometry in postmenopausal women: a systematic review of pQCT studies. *Osteoporos Int.* 2010;21(1):11-23.
- 63. Martyn-St James M, Carroll S. Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. *Bone.* 2008;43(3):521-31.