

Osteopenia e prevenzione dell'osteoporosi



POLICLINICO
CASILINO

Ambulatorio di MEDICINA INTERNA

Dott.ssa Elisa Cipriani

Specialista in Geriatria

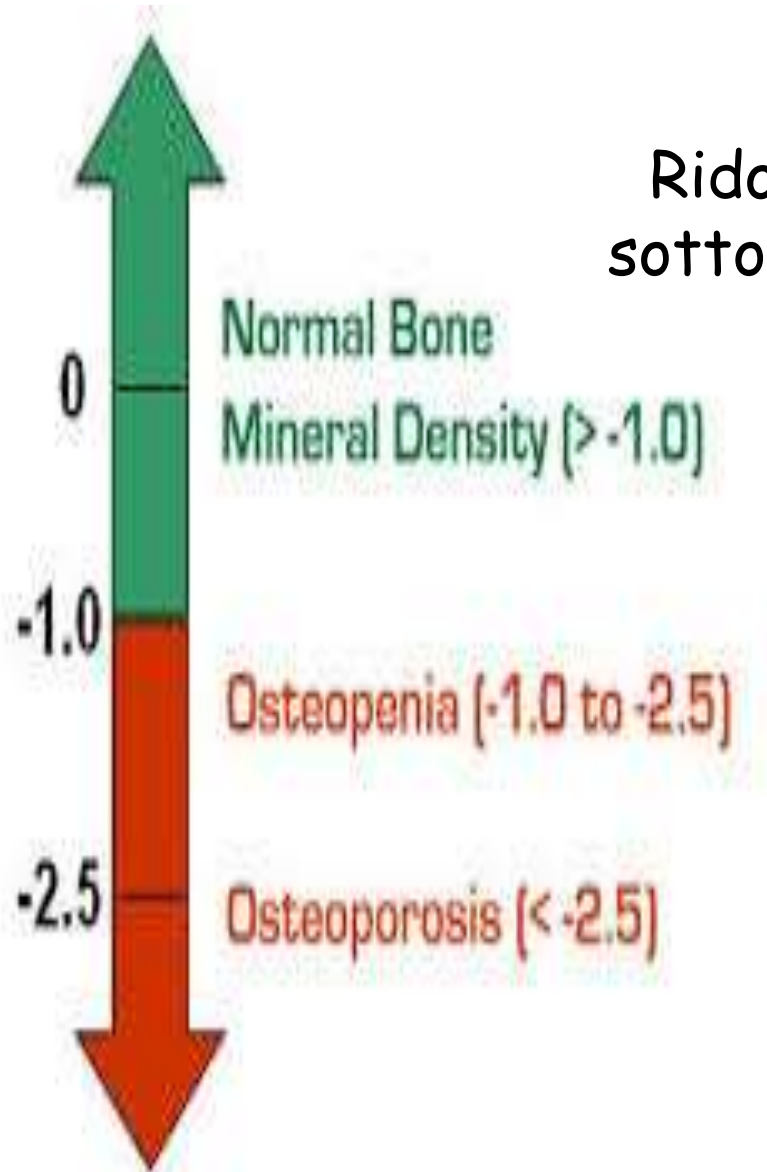
LA MENOPAUSA DA UN' ALTRA PROSPETTIVA

BONUS PASTOR

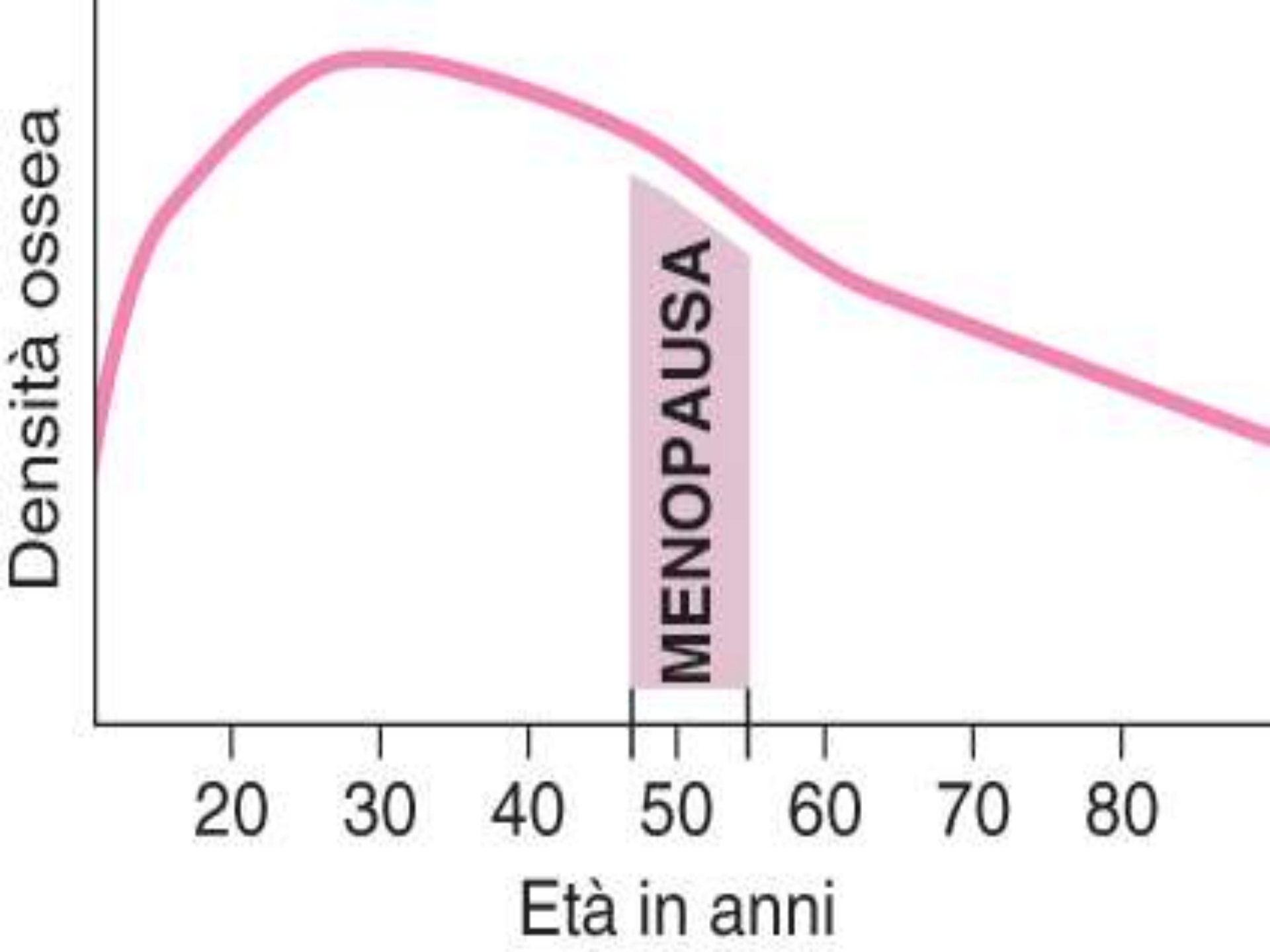
7 DICEMBRE 2019

OSTEOPENIA

Ridotta densità minerale ossea al di sotto dei normali valori di riferimento.



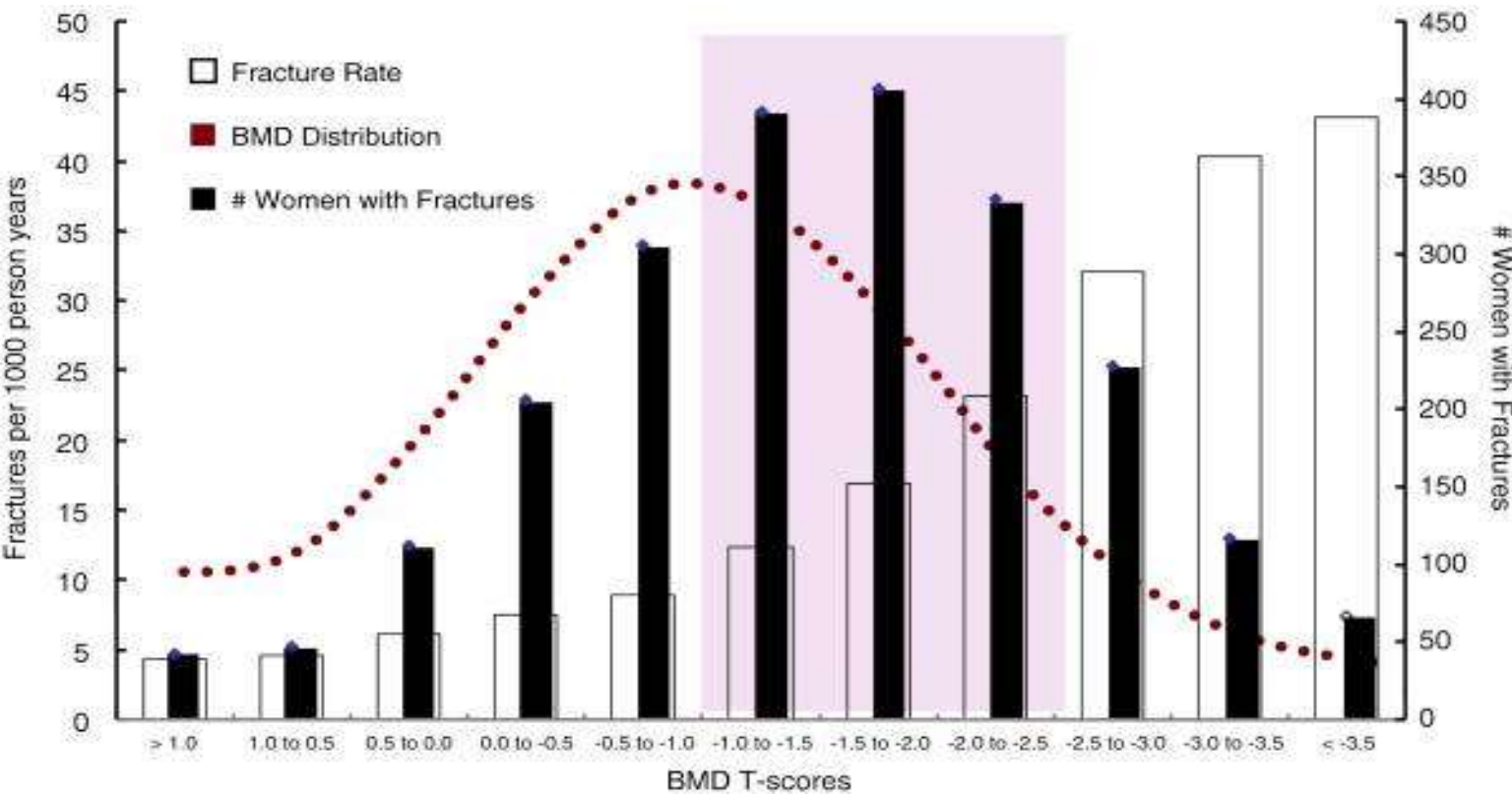
Criteri WHO



QUANTE SONO LE PAZIENTI AFFETTE DA OSTEOPENIA ?

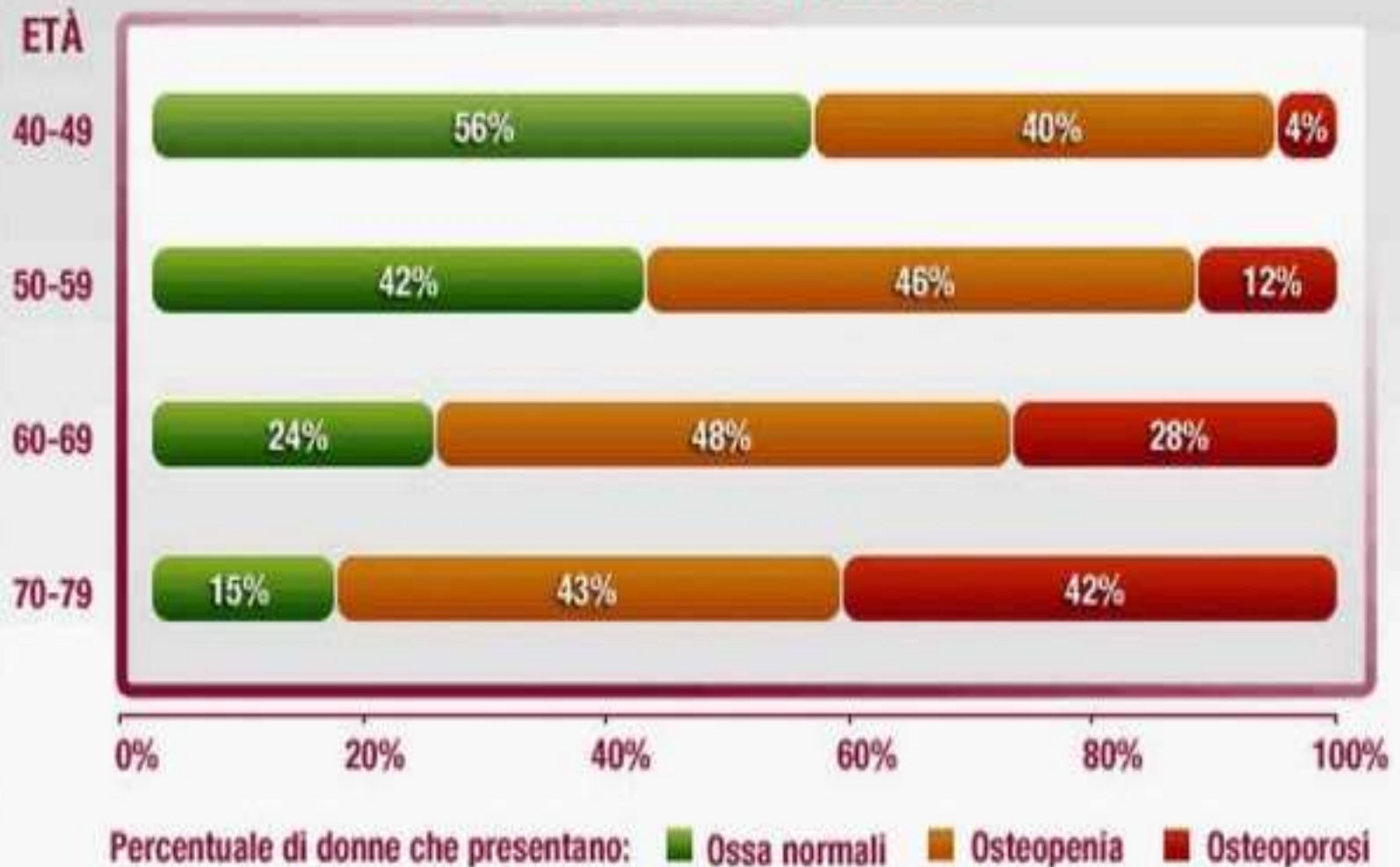
34 MILIONI DI DONNE AMERICANE, NEL 2020 STIMATE OLTRE 47 MILIONI DI OSTEOPENICHE

SI FRATTURANO DI PIU' LE OSTEOPENICHE



NORA study,
Siris et al, 2004

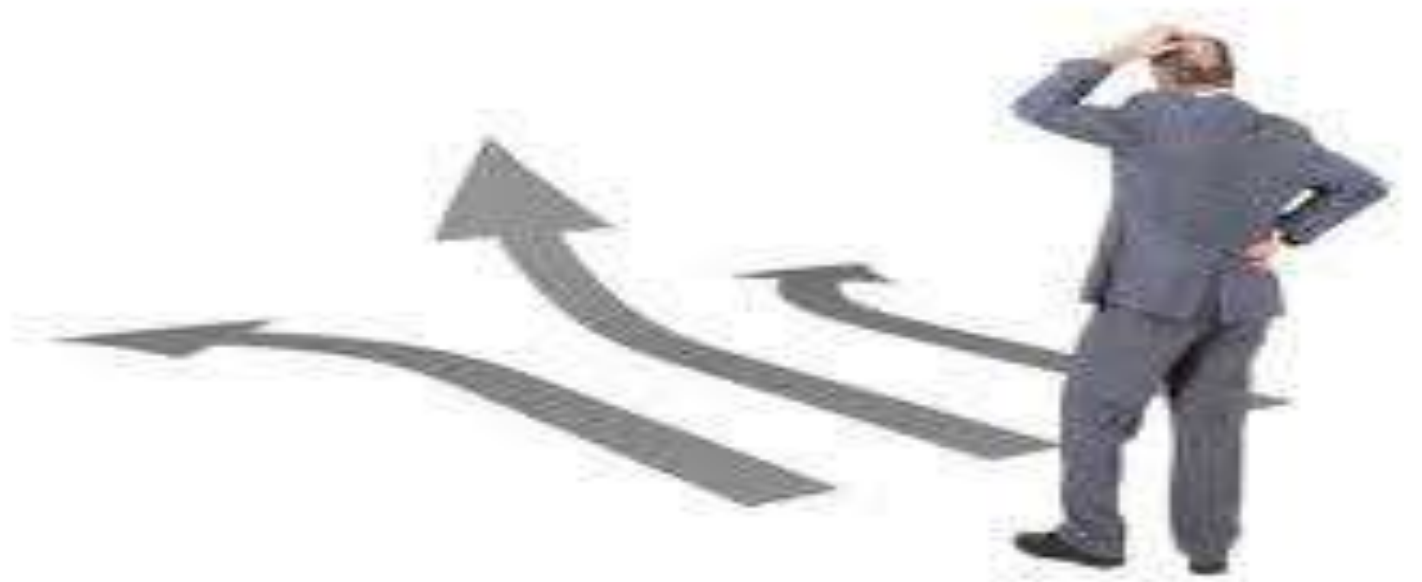
LE OSSA DELLE ITALIANE



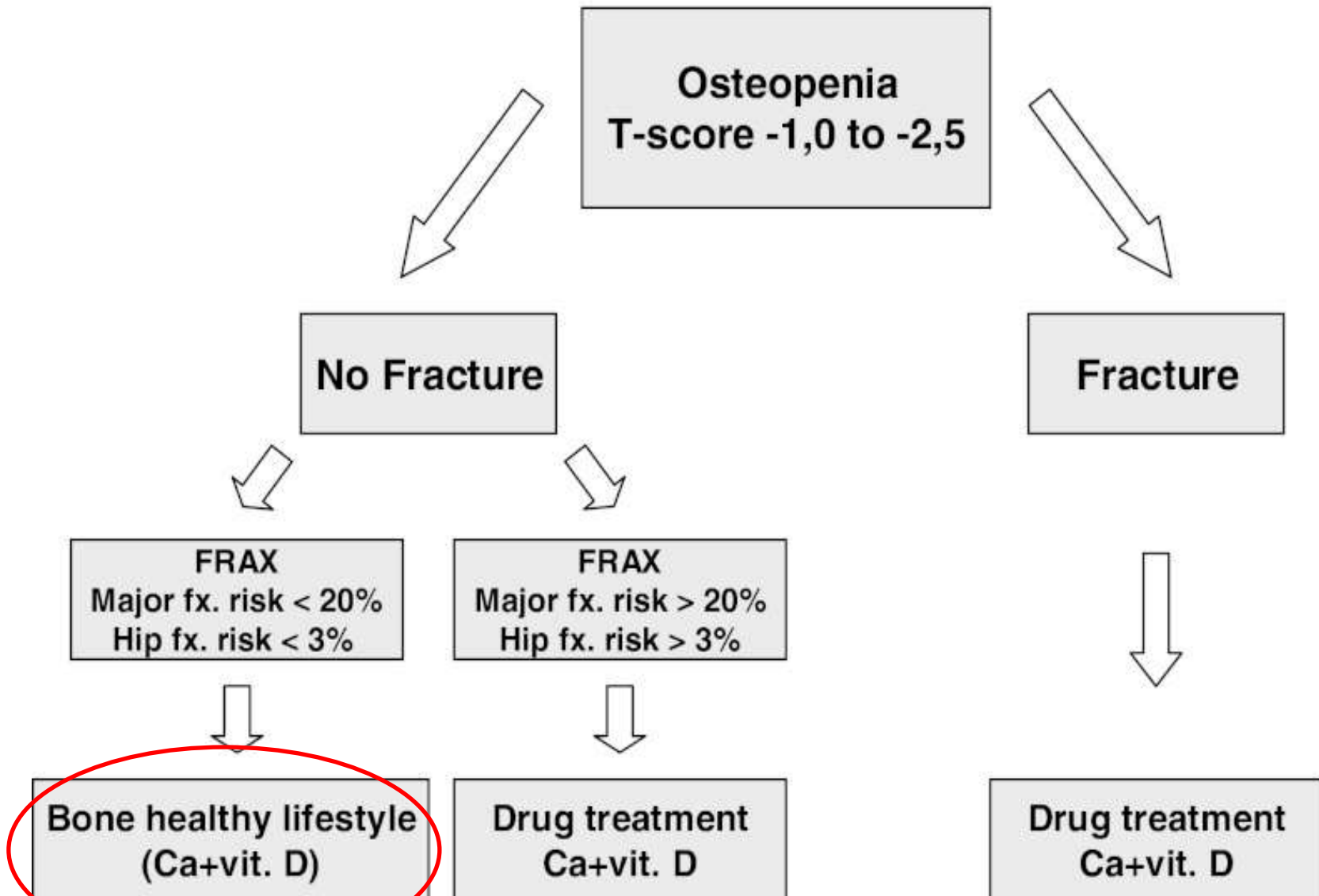
Fonte: Maggi S. et al., Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the **ESOPO study**, Osteoporos Int (2006)

Le osteopenie sono tutte uguali?

Esiste un algoritmo/protocollo da seguire?



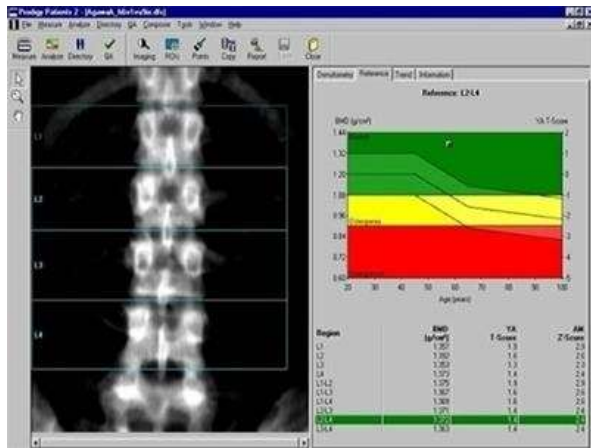
Treatment algorithm for osteopenia



*Treatment of osteopenia, Erik Fink Eriksen
Rev Endocr Metab Disorde (2012)*

MOC che mostrano una condizione di osteopenia

Anamnesi negativa per fratture, patologie, farmaci o altre condizioni che interferiscono con la BMD



**BMD lombare 0.862 t
score=-2.3**

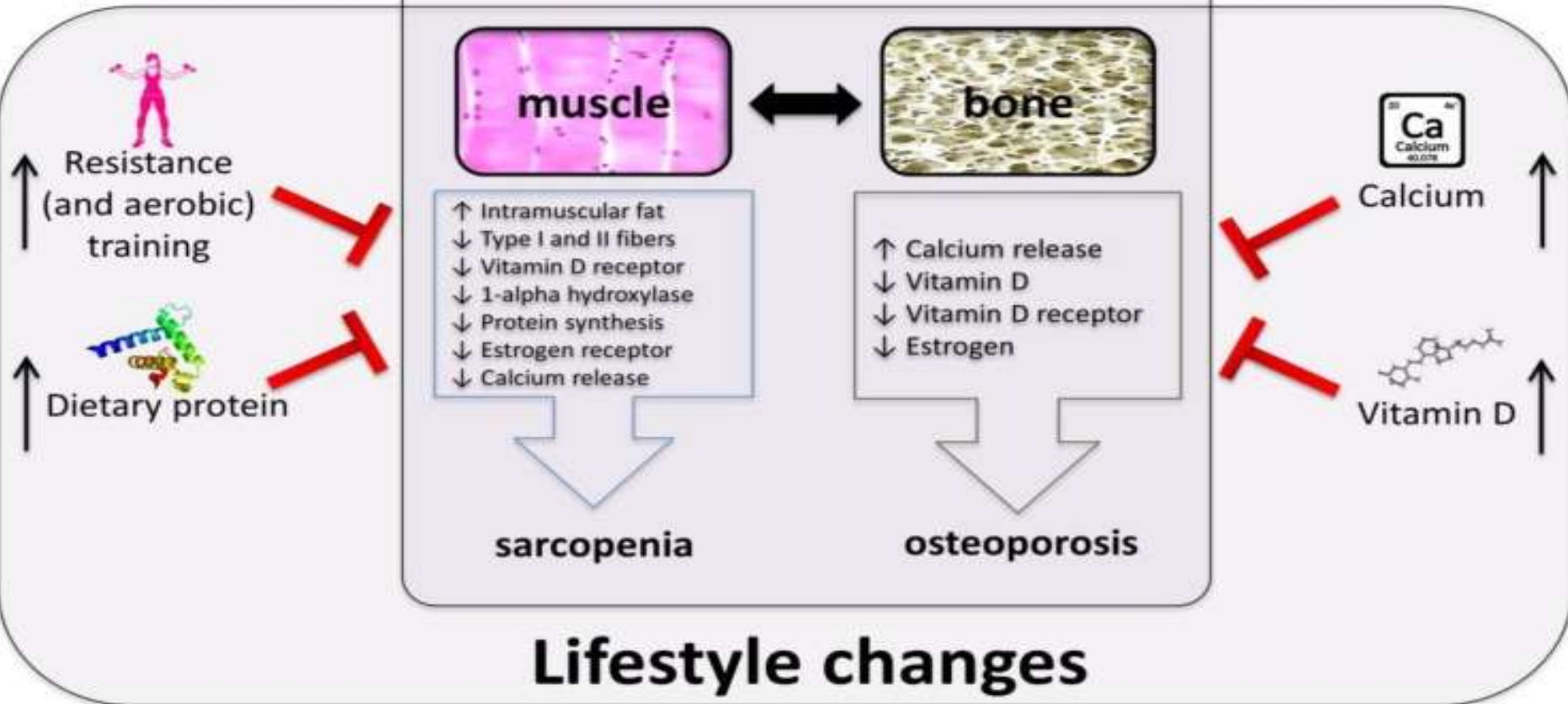
BMD femorale

0.69 t score=-2.1, Collo =-1.6



Menopause

↓ Sex hormones ↓ Anabolic hormones



nutrients



Muscle and Bone Health in Postmenopausal Women: Role of Protein and Vitamin D Supplementation Combined with Exercise Training. Nutrients, 2018 Aug.



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE E DELLA COMUNICAZIONE
DIREZIONE GENERALE DELLA SANITA' VETERINARIA E DEGLI ALIMENTI
UFFICIO XII

LINEE GUIDA PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEOPOROSI

L'utilizzo di misure aggiuntive, quali la somministrazione di vitamina D per migliorare l'assorbimento intestinale di calcio, può pertanto essere estremamente utile. Il supplemento di calcio (1000 mg/die per 2 anni) riduce la perdita ossea, in particolare nelle donne dopo 6 o più anni dalla menopausa ed è più efficace nelle persone che in precedenza avevano seguito una dieta povera di calcio (28). Alcuni preparati a base di calcio possono essere più efficaci di altri (29). L'assorbimento del calcio carbonato è largamente dipendente dalla secrezione acida gastrica, che può essere ridotta nelle persone anziane o può risentire di un trattamento contemporaneo con anti-acidi o con anti-secretori gastrici. Il calcio citrato è invece più facilmente e più completamente assorbito (23) studi mediante la determinazione della calciuria e studi radioisotopici hanno mostrato che il calcio assorbito dopo una dose orale di 2000 mg di calcio carbonato è uguale a quello assorbito dopo 500 mg di calcio citrato. Inoltre il calcio citrato ridurrebbe il rischio di formazione di calcoli renali.

rapporto 4:1 tra Carbonato e Citrato

Non necessita della reazione con i succhi gastrici e acido citrico per rilasciare il Calcio,
La formulazione non è effervescente e viene meglio tollerata dai pazienti.

Si è visto che ne basta un dosaggio più basso (un quarto rispetto al carbonato),
riducendo comunque la pesantezza a livello gastrico.

Sicurezza

Rischio cardiovascolare associato all'assunzione di calcio

Facciamo chiarezza

Pareri DISCORDANTI

Bolland M, et al.

Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health In

BMJ 2011; 342: d2040.

Per dirimere la questione, gli autori del nuovo studio hanno condotto un'analisi su 502.664 individui partecipanti alla UK Biobank – un'ampia coorte prospettica di individui con un'età mediana di 58 anni e costituita, per il 54,5% da donne – avente lo scopo di determinare se la supplementazione con calcio e/o vitamina D, autoriferita dai partecipanti allo studio, fosse associata all'ospedalizzazione per un evento ischemico cardiaco o per altro evento CV (compresa la morte post-evento).

Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis

Mark J Bolland, Andrew Grey, Alison Avenell

In summary, vitamin D supplementation did not have meaningful effects on fracture, falls, or bone mineral density, and future trials are unlikely to alter these conclusions. Therefore, there is little justification for the use of vitamin D supplements to maintain or improve musculoskeletal health, and clinical guidelines should reflect these findings.

LIMITI NOTA 79



- Vi sono anche fattori di rischio (**fumo, abuso di alcool**) che, in quanto modificabili, sono tuttavia esclusi dal calcolo del rischio ai fini della prescrivibilità di farmaci a carico del SSN.
- Rimangono orfani i **pazienti osteopenici** con T score tra -1 e -2,5, con tendenza nel tempo al peggioramento della BMD.
- Rimangono orfani **pazienti osteoporotici** con T score tra - 2,5 e -3 ma che non presentano fattori di **rischio** correlati o comorbidità previsti dalla nota 79 (ad esempio i pazienti celiaci, anoressici ecc).

Nota 96

Farmaci inclusi nella Nota AIFA:

- colecalciferolo -
- colecalciferolo/Sali di calcio
- calcifediolo

La prescrizione a carico del SSN dei farmaci con indicazione "prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D" nell'adulto (>18 anni) è limitata alle seguenti condizioni:

Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D nei seguenti scenari clinici : (indipendentemente dalla determinazione della 25(OH) D)

persone istituzionalizzate

donne in gravidanza o in allattamento

persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa o **osteopatie**

accertate non candidate a terapia remineralizzante (vedi nota 79)

Tipologia di pazienti?

↓ di BMD con TBS alterato e non

- Giovani ed in pre-menopausa (Z score < -2)
- Carenze alimentari ed anoressia nervosa e bulimia
- Postmenopausa *la ↓ di BMD nelle donne in postmenopausa è dello 0,5-2% e la maggior parte delle terapie ↑ la BMD dell'1- 6% all'anno.*
- Patologie intestinali (malassorbimento, morbo celiaco)
- Anziani con ↓ iniziale di BMD ma che presentano nel tempo condizioni di stabilità

.... quali novità per l'osteopenia e la sarcopenia per la prevenzione dell'osteoporosi?

- 3 Sali del dott. Schlusser
- Potassio citrato
- Silicio
- Magnesio
- Zinco
- Altri micronutrienti
- Idrolisati del collagene
- Estratto isopropanolico di Cimicifuga Racemosa
- Probiotici
- HMB
- DHA E EPA (OMEGA-3)

SALI DI SCHUSSLER



Wilhelm Schussler (1821-1898)

«Nei Sali inorganici il segreto della salute dell'uomo»

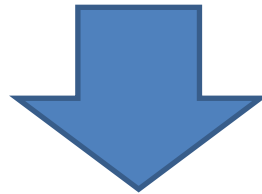
Metodica terapeutica, sorta nel 1873, nella quale si afferma che 12 sostanze inorganiche, presenti nell'organismo umano, possono essere utilizzate per curare.

SQUILIBRIO TRA I 12 SALI INORGANICI



SINTOMO

APPORTO DI PICCOLE DOSI DI QUESTE SOSTANZE



RIPRISTINO DELLA CORRETTA FUNZIONALITA' CELLULARE

La Biochimica e i 12 Sali Minerali del DR. SCHUSSLER

Sali fondamentali naturalmente presenti nell'uomo

	fluoruro di calcio		ac. silicico	fosfato di magnesio	
	calcio	fluoro	silicio	fosforo	magnesio
Ossa	■	■	■	■	■
Cartilagine			■		
Legamenti		■	■		
Tendini		■	■	■	■
Muscoli	■	■	■	■	■
Nervi	■		■	■	■
Pelle	■	■			■
Capelli		■	■	■	■
Denti	■	■	■	■	■
Unghie	■	■	■	■	■

I Sali di Schussler sono preparati secondo la **tecnica omeopatica** che permette al sale di:

- Non alterare le funzioni delle cellule sane;
- Entrare nelle cellule e regolarne il contenuto dei minerali.

Le diluizioni decimali D6 e D12 sono capaci di intervenire attraverso meccanismi farmacodinamici attivi perché **la molecola è presente.**

...**Nell' OSTEOPENIA**

3 SALI MINERALI

CALCIUM FLUORATUM D6 E D12

SILICEA D6 E D12

MAGNESIUM PHOSPHORICUM D6 E D12

Applicazione nelle patologie croniche a carico dell'osso induce il processo di **OSTEOGENESI**

Processo di formazione del tessuto osseo

Equilibrato alternarsi di RIASSORBIMENTO (osteoclasti)
e NEOFORMAZIONE (osteoblasti)
della matrice ossea

Un'alterazione di questo equilibrio causa il
DETERIORAMENTO DELLA MASSA OSSEA con
aumento della fragilità scheletrica e del rischio di fratture

Attività in colture di osteoblasti di tibia di ratto e umani

Induce l'espressione dell'enzima Fosfatasi Alcalina AP,
marker precoce di osteogenesi;

Stimola l'incorporazione di Ca, marker finale di
osteogenesi;

Aumenta il numero di noduli mineralizzati e la velocità di
mineralizzazione.

Solo la formula omeopatica stimola l'espressione della AP e
aumenta l'incorporazione di calcio nella matrice, non il
trattamento con la semplice addizione dei singoli componenti.

Meccanismo biochimico

Aumenta i livelli di mRNA della FOSFATASI ALCALINA.

Incrementa la quantità di enzima espresso e riduce i tempi di espressione.

Agisce a livello trascrizionale tramite attivazione delle proteine di membrana G-alfa-0 e G alfa-ì.

Manduca et al, 1996 e 1999

APPLICAZIONI CLINICHE NELL'OSTEOPENIA POST-MENOPAUSALE

Efficacia nel rallentare e/o migliorare il processo di osteopenia e la rachialgia in 100 donne in menopausa e post-menopausa Dr. R. Settembre

Recupero della massa ossea in 50 donne in età menopausale e post-menopausale ⁽⁹⁾ Dr. M. Polidoro

SALI DI SCHUSSLER

AIC n. 043445016

**OSTEOPENIA SENZA FATTORI DI
RISCHIO/SENZA FRATTURE**

5 GTT AI PASTI PER TRE MESI

ATTIVITA':

- Stimola l'espressione della Fosfatasi Alcalina AP, marker precoce di osteogenesi, in colture di osteoblasti di ratto e umani;
- Aumenta l'incorporazione di Ca nella matrice ossea, marker finale di osteogenesi, in colture di osteoblasti di ratto e umani;
- Aumenta il numero di noduli mineralizzati e la velocità di mineralizzazione;
- Favorisce il recupero della massa ossea in donne in età menopausale e post-menopausale;
- Rallenta e/o migliora il processo di osteopenia e la rachialgia in menopausa e post-menopausa.

Premessa

Lo scheletro è un serbatoio alcalino che svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'equilibrio acido-base mobilizzando i gruppi alcalini dall'idrossiapatite al fine di neutralizzare l'eccesso di protoni. Inoltre, è stato dimostrato che l'acidosi influenza direttamente l'attività di osteoclasti (OC) e osteoblasti (OB).

Menopausa e Citrato: cosa accade?





Article

Potassium Citrate Supplementation Decreases the Biochemical Markers of Bone Loss in a Group of Osteopenic Women: The Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study.

Donatella Granchi, Renata Caudarella, Claudio Ripamonti, Paolo Spinnato, Alberto Bazzocchi, Annamaria Massa and Nicola Baldini.

Nutrients, 2018 Sep 12; 10 (9)

Materiali e metodi

Donne osteopeniche in menopausa da almeno 5 anni, con caratteristiche clinico-demografiche sovrapponibili con $-1 < T\text{-score} > -2,5$.

Due gruppi

CALCIO (500 mg)
VITAMINA D3 (400 UI)
+
CITRATO DI POTASSIO (30 mEq)

CALCIO (500 mg)
VITAMINA D3 (400 UI)
+
PLACEBO

Il protocollo ha previsto il profilo metabolico sulle urine delle 24 h e sulle urine del mattino a digiuno a tempo 0, dopo 3 e dopo 6 mesi eseguito con **LITHOTEST**

L'85% delle donne di entrambi i gruppi mostra alterazione del pH e/o dell'escrezione di citrato.

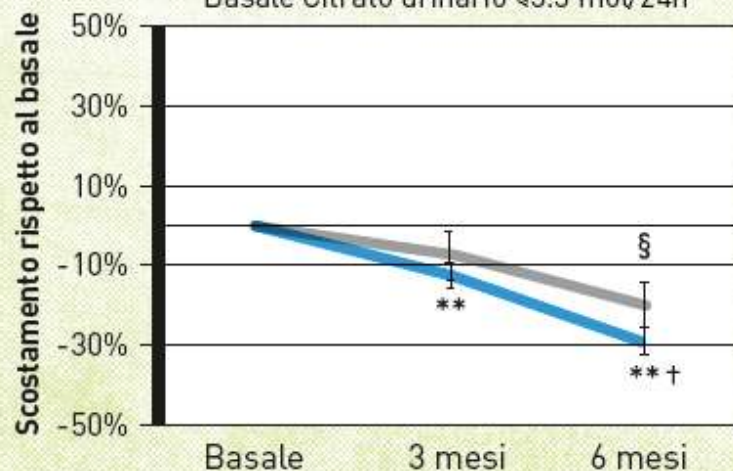
	24 H	Fasting morning
Ipcitraturia	57%	62,5%
pH < 5.5	22,5%	35%

RISULTATI

L'assunzione di Citrato ha indotto una riduzione dell'escrezione di Fosfatasi Alcalina e di CTX nelle urine delle 24H del 30%.

Fosfatasi Alcalina

Basale Citrato urinario ≤ 3.3 mol/24h

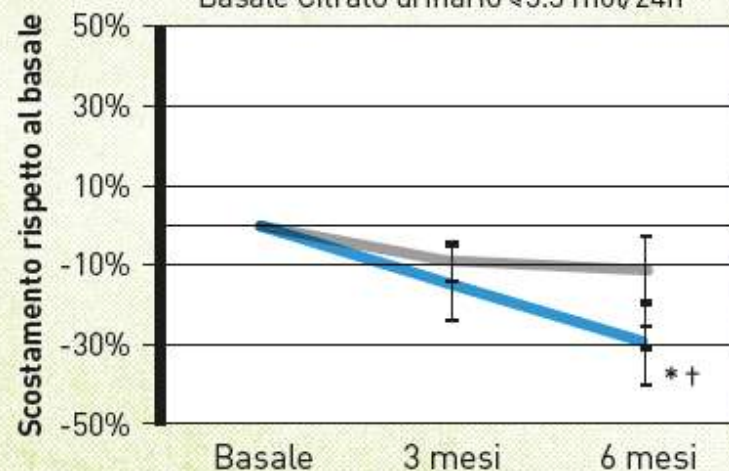


Placebo

Citrato

CTX

Basale Citrato urinario ≤ 3.3 mol/24h



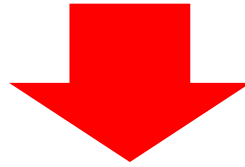
*** = $p < 0,005$ Citrato vs Basale; § = $p < 0,05$ Placebo vs Basale; ** = $p < 0,05$ Citrato vs Basale; + = $p < 0,05$ Citrato vs 3 mesi.

CONCLUSIONI

Questi risultati suggeriscono che il trattamento di scelta delle donne in menopausa con Osteopenia deve prevedere non solo Calcio (meglio se Citrato) e Vitamina D3 ma anche Citrato, in grado di contrastare i danni da acidosi.

Nutrizione

(fattore modificabile nello sviluppo e mantenimento della massa ossea)



Tessuto osseo, tessuto attivo
(rimodellamento osseo)

Macronutrienti

Micronutrienti

I PRINCIPI NUTRITIVI

presenti negli alimenti si distinguono in ...

MACRONUTRIENTI

- Glucidi
- Lipidi
- Proteine



MICRONUTRIENTI

- Vitamine
- Sali Minerali



MICRONUTRIENTI E SALUTE SCHELETRICA

Negli ultimi anni è sorto grande interesse sul ruolo che diversi minerali inorganici contenuti nella dieta-micronutrienti- hanno sulla salute dell'osso. Si è visto che essi sono associati positivamente con la massa ossea.

Ruolo diretto nella formazione dei cristalli di idrossiapatite.

Cofattori e regolatori dell'attività cellulare.



CLINICAL CASES IN MINERAL AND BONE METABOLISM



«Microelements for bone boost: the last but not the least», Giuseppe Della Pepa, Maria Luisa Brandi, Clin Cases Miner Bone Metab. 2016.

MENOPAUSE REVIEW

PRZEGŁĄD MENOPAUZALNY

«Selected vitamins and quality of life in menopausal women», Pawel Milart et al, Prz Menopauzalny, 2018

Più del 50% della popolazione mondiale affetta da carenza di micronutrienti.

«US National Institutes of Health»

Carenza di micronutrienti essenziali per la salute scheletrica
(inadeguato intake, cattiva digestione, malassorbimento)



Riduzione della BMD e compromissione della salute scheletrica



ASSESSMENT NUTRITIONAL STATUS OF PATIENT



MICRONUTRIENT THERAPY

Combination of Micronutrients for Bone (COMB) Study: Bone Density after Micronutrient Intervention, Stephen J, Genuis, J Environ Public Health 2012.)

Calcio 1000-1300 mg/die

Zinco 15 mg/die (carne rossa, agnello, molluschi, semi, fagioli, pollame)

Magnesio 250 mg/die (mandorle, noci, arachidi, bucce di patata, fagioli, lenticchie)

Manganese 1,8 mg/die per le donne, 2,3 mg/die per gli uomini (nocioline, fagioli, cereali, ananas, cioccolato fondente, cannella, the)

Quali micronutrienti e in che dosaggi ?

Boro 3-4 mg/die (prugne, uva passa, avocado)

Ferro

Rame 0,9 mg/die (carne, frutti di mare, cereali)

Selenio 55 microg/die (grano, frutti di mari, carne rossa)

Silicio 40 mg/die (cereali, carote, fagioli verdi)

Silicio

Ruolo Biologico

- Si concentra nelle tessuto osseo e nei tessuti connettivi inclusi pelle , capelli unghie e arterie

(R.Jugdaohsingh et al, 2007)

- Studi in vitro hanno dimostrato che il **Silicio stimola la produzione del collagene tipo 1 e la differenziazione degli osteoblasti**, pertanto il Silicio è fondamentale nella formazione dell'osso

(D. M. Reftt et al, 2003)

- Nei tessuti corporei **è legato ai glicosaminoglicani** ed è essenziale per la formazione dei legami tra collagene e proteoglicani.

(E. M. Carlisle 1981, E. M. Carlisle 1976, K. Schwarz 1973)

Fonti alimentari

R. Jugdaohsingh et al, 2002; J. J. Powell et al 2005

• Birra 12oz	8.25 mg
• Vino Rosso 4oz	1.70 mg
• Cereali 100 gm	8.25 mg
• Fagiolini 250 gm	6.10 mg
• Cereali integrali 100gm	10.17 mg
• Pane integrale 200gm	4.50 mg
• Acque minerali 0.5L	0-40 mg
• Riso integrale 100 gm	2.07mg

n.b.: la raffinazione dei cereali fa perdere Silicio.

Per l'acqua il contenuto è molto variabile, la birra e l'acqua possono appunto essere un'ottima fonte di Silicio, così come i cereali sono la nostra fonte alimentare più comune di Silicio

Magnesio: ruolo biologico

(reviewed by Castiglioni *et al.* 2013)

- Il 60% è presente nelle ossa

- I livelli di Magnesio sulla superficie dell'osso sono collegati al Magnesio sierico . La larga parte del Magnesio osseo si trova nell'idrossipapatite e viene rilasciato dal riassorbimento osseo.
- Il Magnesio è essenziale alle attività cellulari sia degli osteoblasti che degli osteoclasti.
- Ruolo centrale nel metabolismo del calcio, importante relazione con il PTH.
- Presente nel 30% nel tessuto muscolare: ruolo nella contrazione del muscolo, nel metabolismo energetico.
- PRI giornaliera raccomandata per adulti 240 mg (LARN 2014) ; 250 mg/die sono considerati ragionevoli per mantenere l'osso in buono stato di salute (Vorman J, 2003).

Fonti alimentari di Magnesio

(INRAN; Sandoz Pharmaceuticals S.A)

A confronto

Alcune fra le principali fonti di magnesio

(i valori si riferiscono all'alimento crudo, al netto degli scarti)



Alimenti	Milligrammi per etto	Milligrammi a porzione	Calorie a porzione
• Mandorle	264	79 (g 30)	181
• Fagioli borlotti secchi	163	81 (g 50)	139
• Riso integrale	143	114 (g 80)	270
• Cioccolato fondente	91	27 (g 30)	154
• Spinaci	60	120 (g 200)	62
• Carciofi	45	90 (g 200)	44

Dietary magnesium intake, bone mineral density and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis

M. Farsinejad-Marj et al, *Osteoporos Int.* 2016 Apr;27(4):1389-1399.

There was a positive marginally significant correlation between magnesium intake and **BMD in femoral neck and total hip**. No significant correlations were observed between magnesium intake and BMD in lumbar spine.

Dietary magnesium may be protective for aging of bone and skeletal in middle and younger older age and women: cross-sectional findings from the UK Biobank Cohort

Alisa A. Welch, Jane Skinner et al, *Nutrients* October 2017

There is **a positive association between greater intake of dietary MG and grip strength**, indices of skeletal muscle mass, **and BMD** in men and women in middle and older age groups....dietary **Mg may play a role in musculoskeletal health** and have relevance for population prevention strategies for sarcopenia, frailty and fractures.

Zinco

- Circa il **30% dello Zn totale si trova nel tessuto osseo** (Vallee BL et al, 1993).
- Vi sono centinaia di **metalloenzimi** dipendenti dallo Zinco ad esempio: la **fosfatasi alcalina** per la calcificazione e la **collagenasi** per il rimodellamento ed il riassorbimento osseo (Saltman PD, et al , 1993).
- PRI Zn 12 mg/gg maschi adulti; 9 mg/gg femmine adulte (gravidanza ed allattamento 11-12 mg/gg) LARN 2014;
12 - 15 mg sono necessari per incrementare la densità minerale ossea (Maret and Sanstead; 2006)

LO ZINCO NEGLI ALIMENTI

(mg/100 g)

Ostriche Atlant.	74,7	Carne di vitello	2,8
Germe di grano	14,3	Grano tenero	2,7
Carne di manzo	6,2	Ceci	2,7
Cacao in polvere	5,6	Farina grano integrale	2,4
Formaggio	4,0	Pollo	2,4
Fiocchi di avena	3,4	Pane integrale	1,8
Frumento duro	3,4	Riso integrale	1,8
Piselli secchi	3,2	Pane di segale	1,6
Lenticchie	3,1	Farina grano semintegr.	1,5
Noci (inglesi)*	3,1	Uova 2 da 50 g	1,0
Mandorle*	3,0	Spinaci crudi	0,8
Fagioli d. occhio	2,9	Pesce	0,7
Arachidi	2,9	Pane bianco	0,6
Prosciutto	2,8	Pasta comune cotta	0,5
Fagioli	2,8	Pomodoro maturo	0,2

(N.Valerio, da Krause & Mahan 1984 e *USA Dept.Agr.)

“Selenium Deficiency-Induced Growth Retardation Is Associated with an Impaired Bone Metabolism and Osteopenia”

Rodrigo Moreno-Reyes, December 2009

Importanza del **SELENIO** , multiple selenoproteine>>> Glutathione perossidasi>>>**protezione contro lo stress ossidativo cellulare.**

Carenza di Selenio:

- Disfunzione del sistema GH-IGF 1
- Ridotti livelli di osteocalcina
- Riduzione della formazione ossea

ALIMENTI RICCHI DI SELENIO:

Riso: 15 mg di selenio per 100 g;
Mais, orzo, anacardi, uova, carni magre.



Altri micronutrienti

Rame

- **Attivazione della lisilossidasi:** formazione dei crosslink lisina, collagene ed elastina
- **cofattore di enzimi antiossidanti:** rimuove i radicali liberi che causano l'attivazione dell'osteoclasta (Kubiak et al. 2010) ed inibizione diretta dell'osteoclasta (Li e Yu 2007).
- **Negli anziani il fisiologico declino dell'assorbimento gastrointestinale può indurre carenze subcliniche di Rame.** Il mantenimento dell'omeostasi nell'anziano come nell'adulto è importante per un buono stato di salute dell'osso (0,9 mg/gg) (Price et al. 2012)
- Fonti alimentari: ostriche, frutta secca, cacao.

Manganese

- **Modula positivamente RANKL/OPG** ratio nel processo di formazione dell'osso influenzando lo spessore ed il numero delle trabecole ossee (Liu et al. 2015)
- È stata trovata un'associazione positiva tra i livelli sierici di **Manganese** la densità minerale ossea ed il numero di fratture in un gruppo di donne in postmenopausa (Nemcikova et al. 2009).
- **Il monitoraggio dell'omeostasi del manganese è raccomandabile in pazienti a rischio osteoporosi** (1,8-2,3 mg/gg) (Devrian and Volpe 2003).
- Fonti alimentari: cereali, verdure a foglia verde.

BORO

- **Stimola la crescita e il metabolismo del tessuto osseo** (Hunt 2012)
- **Attiva la produzione dell' 1,25(OH)2D3** incrementando la mineralizzazione (Hakki et al. 2013).
- **Un adeguato introito di Boro ha effetti benefici sull'architettura trabecolare e la forza dell'osso** (Nielsen and Stoecker 2009)
- Fonti alimentari: frutta e verdura fresca e vino.

APPLICAZIONI DEI MICRONUTRIENTI

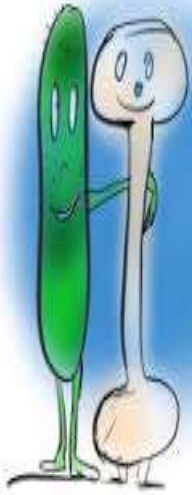
OSTEOPENICHE SENZA
FRATTURE E FATTORI
DI RISCHIO

PAZIENTI CHE NON
TOLLERANO I
TRATTAMENTI
FARMACOLOGICI
TRADIZIONALI

PAZIENTI CHE NON VOGLIONO
ASSUMERE I TRATTAMENTI
FARMACOLOGICI ANCHE PER
PAURA DEGLI EFFETTI
COLLATERALI

PAZIENTI IN CUI NON SI E'
OSSERVATO UN INCREMENTO
DELLA BMD CON I TRATTAMENTI
TRADIZIONALI

Combination of Micronutrients for Bone (COMB) Study: Bone Density after Micronutrient Intervention, Stephen J. Genuis et al, *J Environ Public Health*, 2012



MICROBIOTA E MICRONUTRIENTI

Selenium and Zinc Internalized by *Lactobacillus buchneri* Lb26 (DSM 16341) and *Bifidobacterium lactis* Bb1 (DSM 17850): Improved Bioavailability Using a New Biological Approach.

J CLIN GASTROENTEROL.2012 , Mogna L et al

Bassa biodisponibilità dei minerali nella forma inorganica. Maggiore biodisponibilità dei Sali nella loro forma organica, coniugata con gluconato, orotato, citrato.

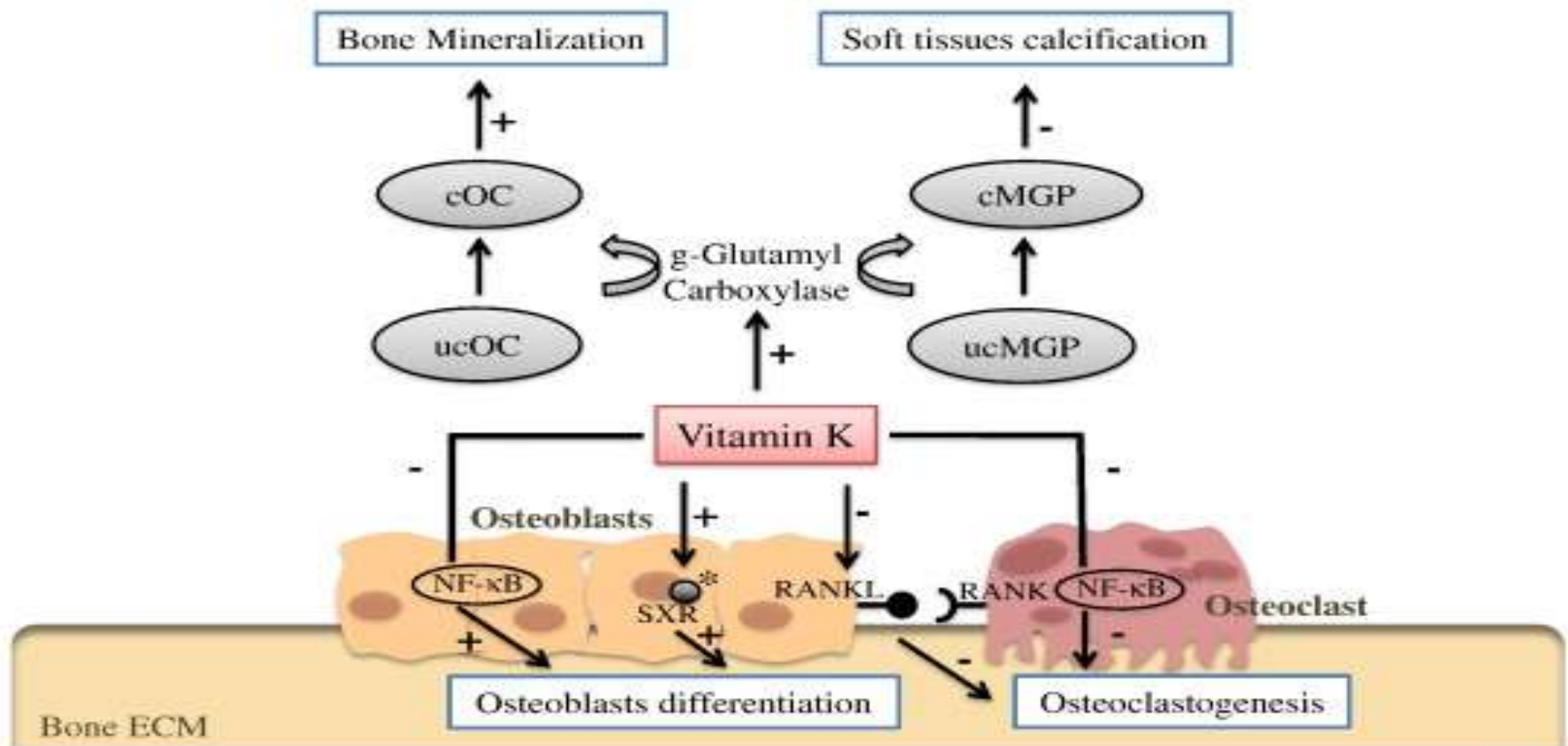
Maggiore biodisponibilità e assorbimento intestinale mediato dall'integrazione nella dieta di due probiotici *Lactobacillus buchneri* Lb26 (DSM 16341) e *Bifidobacterium lactis* Bb1 (DSM 17850).

Metabolism

Clinical and Experimental

Vitamin k and osteoporosis: myth or reality?

A. Palermo, N. Napoli, P. Pozzilli et al, Metabolism, May 2017





CHE COS'È LA **CIMICIFUGA**?

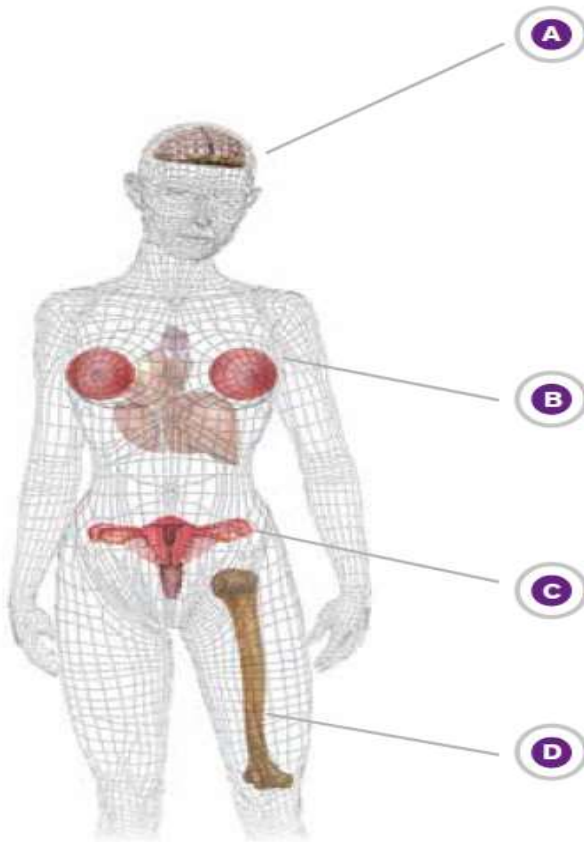
La **cimicifuga** (*Actaea racemosa*) è una pianta originaria degli Stati Uniti d'America, appartenente alla famiglia delle Ranunculacee; in erboristeria oggi giorno essa viene considerata come la «**scelta d'elezione nel trattamento della menopausa e un'alternativa al trattamento ormonale sostitutivo**» (*Menopausa... meno paura*, a cura di E. Campanini, Milano 2005).

Questa pianta **cresce spontanea nelle zone umide** del continente nordamericano. La parte usata in fitoterapia, in quanto **ricca di principi attivi**, è il **rizoma**, ovvero la parte **terminale del fusto**, che sta sotto terra.

PERCHÉ SI CHIAMA CIMICIFUGA?

La **cimicifuga**, detta anche "erba delle donne", si presenta con foglie composte grandi e **piccoli fiori bianchi**. Il suo **nome deriva dal latino "cimix -icis"** (cimice) e "**fugus**" (che mette in fuga); infatti, si riteneva che la cimicifuga, grazie all'**odore dei suoi fiori** fosse «utile per allontanare le cimici» (E. Campanini, *Dizionario di fitoterapia e piante medicinali*, Milano 2012).

MECCANISMO D'AZIONE DI iCR



- A** Azione sul **sistema nervoso centrale**, con efficacia sulla sintomatologia neurovegetativa, con meccanismo:
- Agonista parziale del recettore μ degli **oppioidi**¹
 - Agonista parziale dei recettori della **serotonina** (5-HT1_A, 5-HT1_D, 5-HT7)¹
 - Agonista parziale del recettore **GABA_A**¹
 - Agonista parziale del recettore D4.4 della **dopamina**¹
- B** Attività protettiva a **livello mammario**, attraverso l'inibizione dell'enzima
- Steroide solfatasi² con **inibizione della sintesi di E₁/E₂**
- C** Nessuna azione a **livello endometriale e vaginale**:
- Assenza di modifiche dei livelli delle gonadotropine, degli steroidi gonadici e della SHBG
- D** Attività protettiva a livello **osseo**:
- Aumentata espressione della proteina antiriassorbimento osteoprotegerina³
 - Inibizione della differenziazione degli osteoclasti⁴

**L'efficacia sui sintomi climaterici
è da attribuirsi ad un'azione di tipo centrale
(azione SSRI-like)**

1 Nisslein T In vitro binding of an isopropanolic extract of black cohosh to selected cent

2 Stute P Effects of black cohosh on estrogen biosynthesis in normal breast tissue in vitr

3 Viereck V et al. Isopropanolic extract of black cohosh stimulates osteoprotegerin production by human osteoblasts. J Bone Miner Res. 2005 Nov;20(11):2036-43.

4 Qiu Sx et al. A triterpene glycoside from black cohosh that inhibits osteoclastogenesis by modulating RANKL and TNF signaling pathways. Chem Biol 2007;14:860-869

selective serotonin re-uptake inhibitors

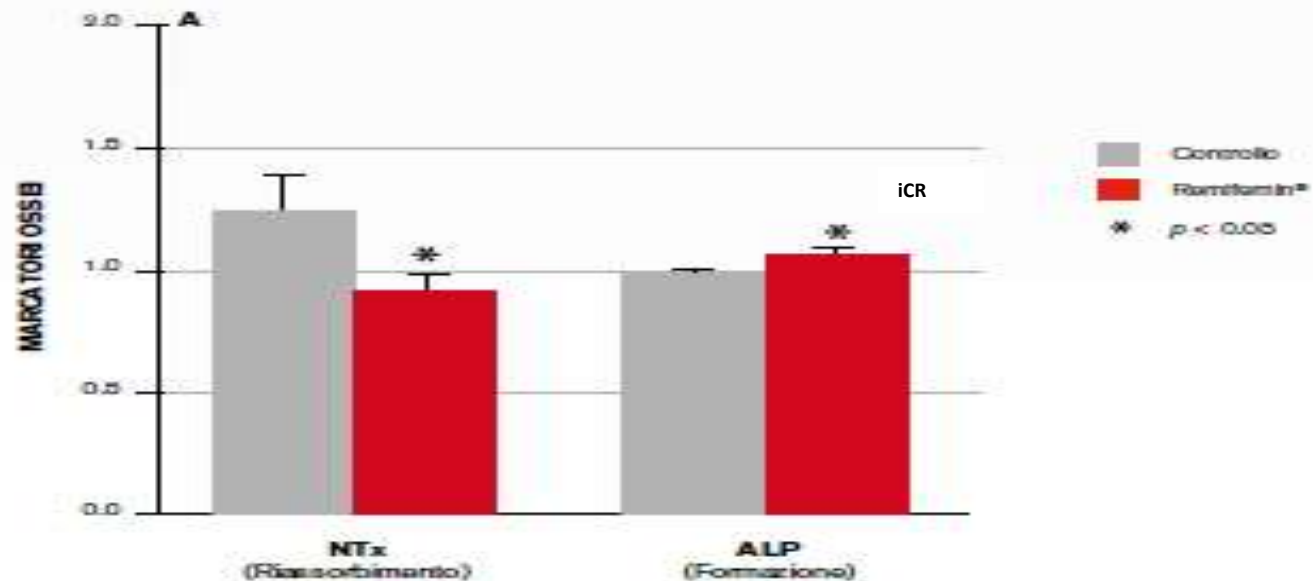
Riduce il riassorbimento osseo in donne in menopausa

Studio clinico prospettico, randomizzato, con controllo
non trattato

82 pazienti, età media 55 anni, in menopausa naturale o chirurgica

Terapia: 1° gruppo: **ICR** 40 mg/die per 3 mesi
2° gruppo: non trattato

Valutazione: fosfatasi alcalina (ALP), telopeptide N-terminale
del collagene di tipo I (NTx) a livello di L2-L4 e
collo del femore prossimale



RISULTATI: dopo 3 mesi di trattamento si è verificata una
riduzione significativa dei marcatori di riassorbimento osseo
e un aumento dei marcatori di formazione ossea

IDROLIZZATO DI COLLAGENE



COLLAGENE I DENATURATO CON IL CALORE

DIGESTIONE CON **COLLAGENASI BATTERICHE**

PEPTONI A BASSO PESO MOLECOLARE E BREVI PEPTIDI CONTENENTI
SOPRATTUTTO LA SEQUENZA **PRO-HYP**

OTTIMA E RAPIDA **BIODISPONIBILITA' ORALE**

TROPISMO PER CUTE, CARILAGENE E **OSSO**

INTERAZIONE CON FIBROBLASTI, CONDROCITI, CELLULE SINOVIALI,
OSTEOCLASTI E OSTEOLASTI

INGANNO-MIMANTE COLLAGENO-LISI

PRODUZIONE DI **NUOVO COLLAGENE** (TESSUTO-DIPENDENTE).



... NELL'OSTEOPENIA POST-MENOPAUSALE

A Calcium-Collagen Chelate Dietary Supplement Attenuates Bone Loss in Postmenopausal Women with Osteopenia: a randomized Controlled Trial.

Marcus L. et al, J Med Food, 2014

Calium -collagen chelate supplementation reduces bone loss in osteopenic post-menopausal women .

Castelo-Branco et al, Climateric, 2015

...LIMITI:

- ALTE DOSI DI IDROLISATI DEL COLLAGENE (5-10 G/DIE);
- SCARSA COMPLIANCE, EFFETTI GASTROINTESTINALI.

...In associazione con LA **VITAMINA C**



Funzione antiossidante



inibisce il riassorbimento osseo

Co-fattore enzimatico



**sintesi di idrossiprolina, idrossi
lisina, collagene di tipo I**


Rapporto complesso tra vitamina C ed osso (genetica, sesso, menopausa, ormoni, terapie, fumo, assunzione di calcio).

Studi su modelli animali: la carenza di vitamina C determina un aumento dell'osteoclastogenesi, RANKL-mediata; riduce la vitalità degli osteoblasti.

SINU (Società Italiana di Nutrizione Umana)

Assunzione media giornaliera raccomandata:

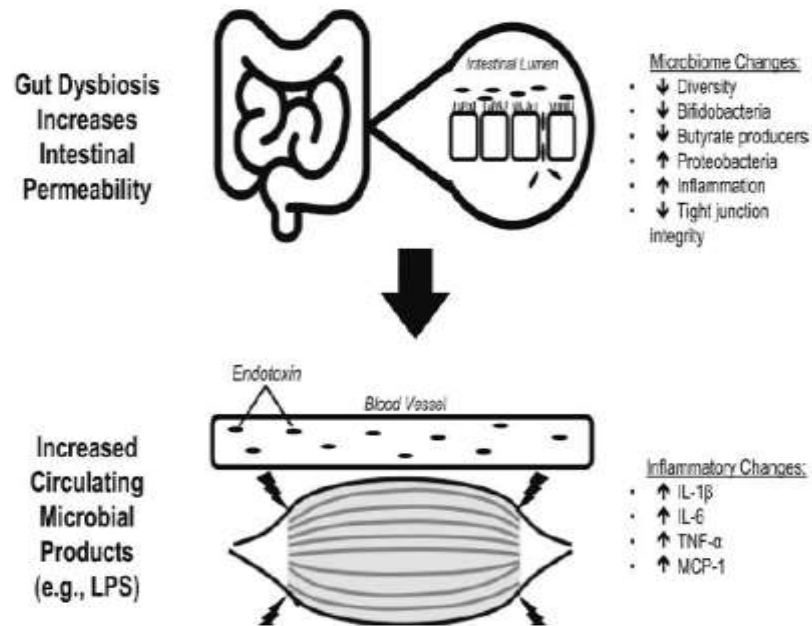
- Maschi 18-75 aa 105 mg;
- Femmine 18-75 aa 85 mg; gravidanza 100 mg, allattamento 130 mg;

Limite  **difficile stabilire quale sia l'intake giornaliero adeguato di vitamina C, nella dieta, da raccomandare per la salute dell'osso.**

«Dietary vitamin C intake and the risk of hip fracture: a dose-response meta-analysis», Sun Y et al, Osteoporos Int. 2018.

L'asse intestino - muscolo

Fig. 1

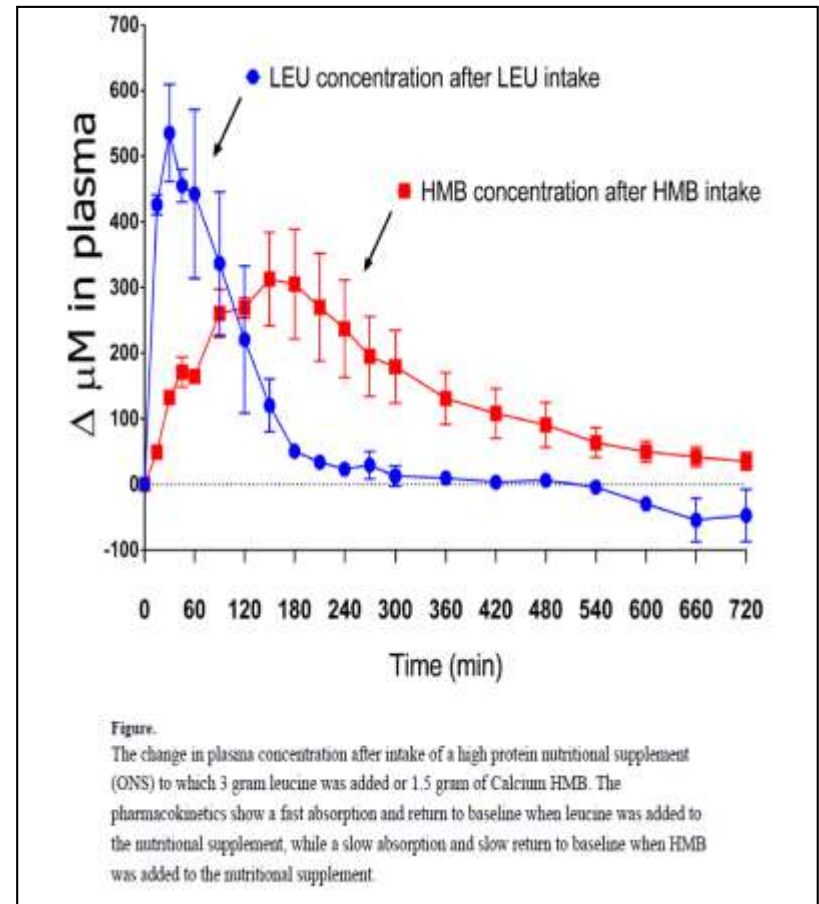


Quali alternative oltre le proteine, gli aminoacidi e la vitamina D?

Idrossimetil butirato (HMB)

- -È un derivato bioattivo dell'aminoacido
- Leucina.
- - **Effetto pro-anabolico**: Incrementa il quantitativo proteico corporeo totale ed incrementa la sintesi del collagene.
- - **Effetto anti-catabolico**: inibisce la degradazione delle proteine muscolari (a differenza della Leucina) .
- -Favorisce la sintesi delle membrane cellulari muscolari (6).
- - La **supplementazione di HMB** ha effetti positivi sulla **perdita severa di massa muscolare** (Sarcopenia severa), nell'infarto del miocardio e nell'insufficienza renale cronica (1, 2, 3).

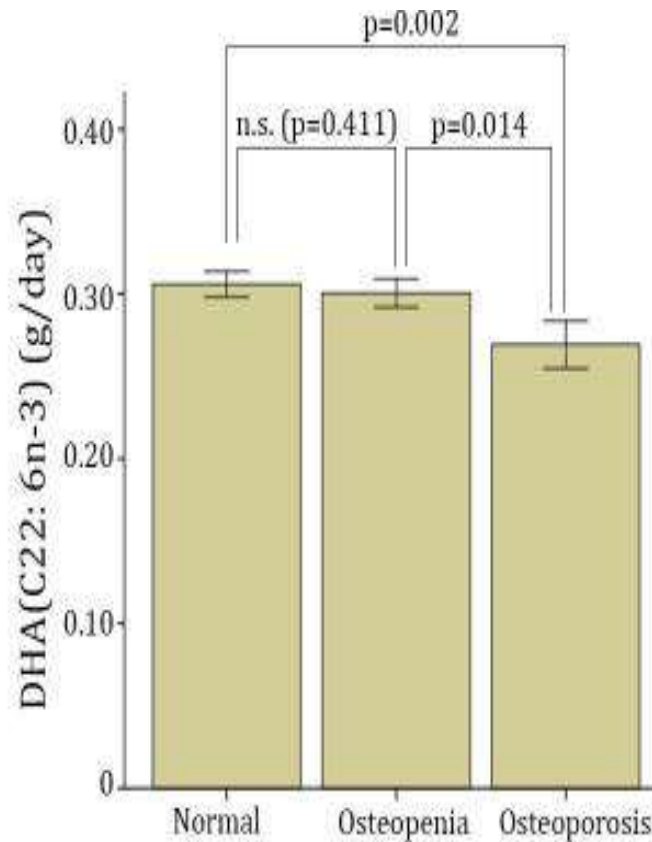
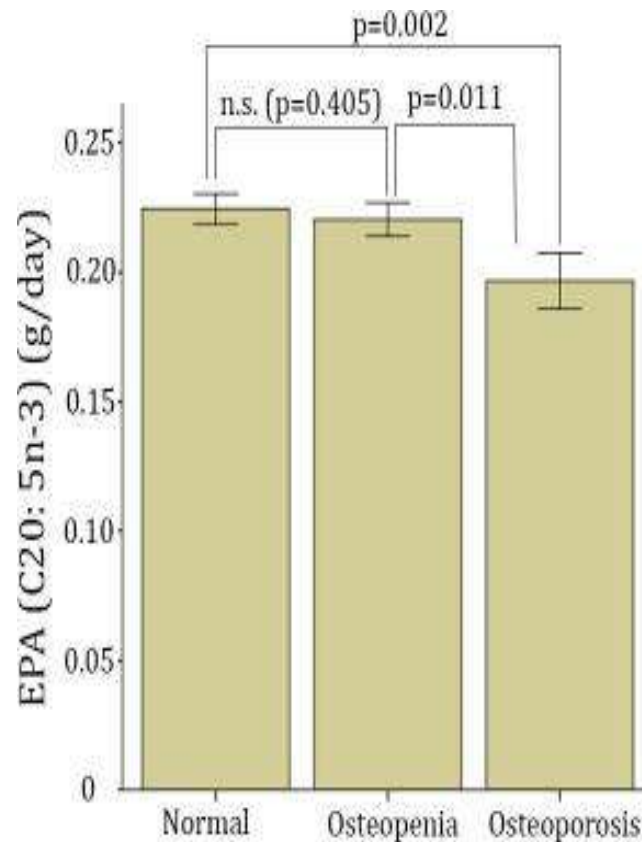
1. Mofino A, Gioia G, Rossi Fanelli F, Muscaritoli M. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in health and disease: a systematic review of randomized trials. Amino Acids 2013; 45:1273–1292.
2. Kuhls DA, Rathmacher JA, Musngi MD, Frisch DA, Nielson J, Barber A, et al. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in critically ill trauma patients. J Trauma 2007; 62:125–131.
3. Clark RH, Feleke G, Din M, Yasmin T, Singh G, Khan FA, Rathmacher JA. Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, glutamine, and arginine: a randomized, double-blind, placebo-controlled



Is HMB an effective anabolic agent to improve outcome in older diseased populations? Mariëlle P. K. J. Engelen, TX Nicolaas E. P. Deutz, Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2018 May ; 21(3): 207–213.

EPA e DHA (acidi grassi polinsaturi omega-3 a catena lunga) e BMD

«Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid dietary intake is positively associated with bone mineral density in normal and osteopenic Spanish women», Jesus Lavado-Garcia et al, PLOS ONE, 2018.



Una differenza significativa è stata trovata per il consumo di EPA e DHA tra paz normali vs osteoporotiche e tra osteopeniche vs osteoporotiche.

Il consumo di pesce soprattutto pescato in Spagna è uno dei più alti di quelli osservati tra i paesi Europei, ciò spiega l'alto contenuto di EPA e DHA nella dieta in Spagna (1.3-2.4 g/day) che è uno dei più elevati tra i paesi Occidentali.

Maggiori consumatori di DHA e EPA: i Giapponesi.

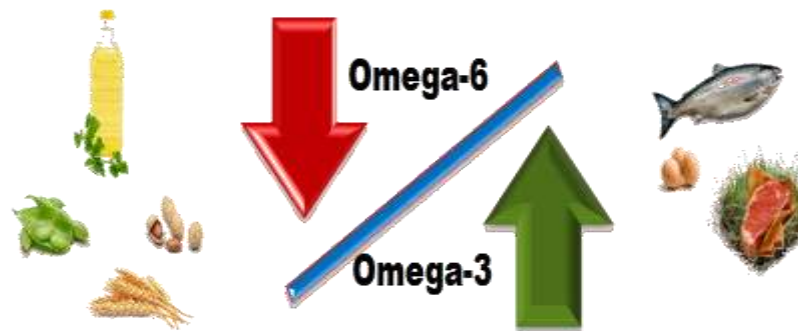
MECCANISMO D'AZIONE



↑ **OMEGA -3/OMEGA- 6:** favorisce l'osteoblastogenesi, aumentando il rapporto opg/rankl negli osteoblasti

diminuisce l'espressione di citochine infiammatorie (IL-1, IL-6, TNF-alpha)

«The omega-6 arachidonic fatty acid, but not the omega-3 fatty acids, inhibits osteoblastogenesis and induces adipogenesis of human mesenchymal stem cells: potential implication in osteoporosis.» *Casado-Diaz A, Osteoporos Int 2013*



Take home messages

- Negli ultimi 15-20 anni studi epidemiologici e clinical trials hanno mostrato un effetto positivo dei sali e micronutrienti sulla salute dell'osso, sulla perdita di tessuto osseo e la prevenzione delle fratture (Della Pepa G. , ML Brandi, 2016).
- Di conseguenza l'ottimizzazione dell'introito dietetico dei **micronutrienti** e/o l'opzione anche di **altri presidi** può rappresentare una misura preventiva efficace, a basso costo, alla portata di tutti, soprattutto per le **osteopenie lievi post-menopausali senza fattori di rischio e per quelle condizioni di ridotta massa ossea pre-menopausale** per stabilizzare il quadro ed evitare l'insorgenza di futura osteoporosi.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

