



NUTRACEUTICA E NUOVE FRONTIERE TERAPEUTICHE PER L'OSSO

Dott.ssa STEFANIA FALCONE

UOC Endocrinologia
Ospedale C.T.O. Alesini
ROMA

Dott.ssa Stefania Falcone

La patologia osteometabolica territoriale nel 2020



17 18

2021

settembre

Bonus Pastor

via Aurelia, 208 - Roma





PASSATO

Indiani, egizi, cinesi, e sumeri: civiltà che hanno fornito la prova che suggerisce che **gli alimenti possono essere efficacemente usati come medicine per curare e prevenire le malattie.**

L'ayurveda, la medicina tradizionale indiana vecchia di cinquemila anni, cita i benefici del cibo per scopi terapeutici.

Documenti storici indicano **che i benefici degli alimenti sono stati esaminati per migliaia di anni**



PRESENTE/FUTURO

N
U
T
R
I
Z
I
O
N
E

F
A
R
M
A
C
E
U
T
I
C
A

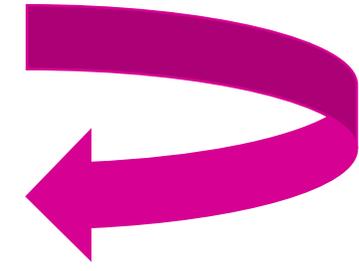
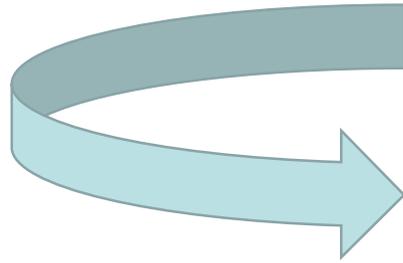
N
U
T
R
A
C
E
U
T
I
C
A

Dott.ssa Stefania Falcone



NUTRIZIONE

FARMACEUTICA



NUTRACEUTICA

Si occupa dello **studio di alimenti che hanno una funzione benefica** sulla salute umana ed **associano la componente nutrizionale alle proprietà “curative”**

(Termine coniato a Roma nel 1989 da Stephen. De Felice, medico, fondatore e presidente della Foundation for Innovation in Medicine - Cranford, NJ- USA)

La nutraceutica non è però solo il regno dei “supplementi alimentari” ma è anche una **nuova branca della terapia**.

Ispirata tanto alla nutrizione quanto alla farmaceutica, **la nutraceutica intende spiegare perché alcune sostanze contenute nei cibi hanno effetti benefici, verificando se alla base della loro azione esiste un meccanismo molecolare “che è possibile descrivere con dati accurati, riproducibili e trasferibili alla pratica”** (dott.

Vincenzo Lionetti, dell'Istituto di Scienze della vita della Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa. - Ansa.it, 19 dicembre 2012, Scienza)



NUTRACEUTICO



NUTRACEUTICO

"alimento (o parte di esso) in grado di apportare benefici medici o sanitari, inclusa la prevenzione e/o trattamento di malattie" (1989 - Stephen L. DeFelice-)

Il nutraceutico è in grado di agire positivamente sulle funzioni fisiologiche dell'organismo e di favorirne il benessere contrastando i processi degenerativi.

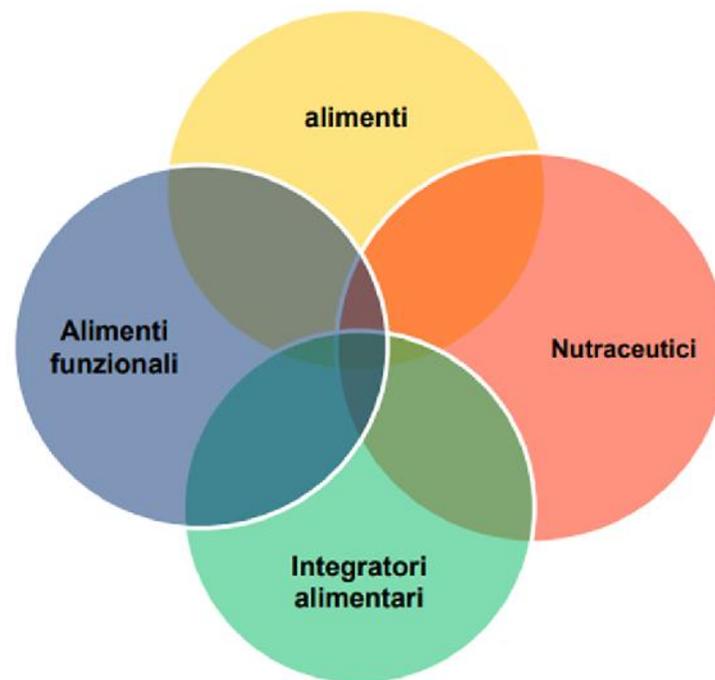
"ALIMENTO-FARMACO": alimento (o parte di esso) salutare che associa all'alta digeribilità e all'ipoallergenicità, le proprietà curative di principi attivi naturali, di comprovata e riconosciuta efficacia:

"beyond diet, before drug"

TIPI DI NUTRACEUTICI



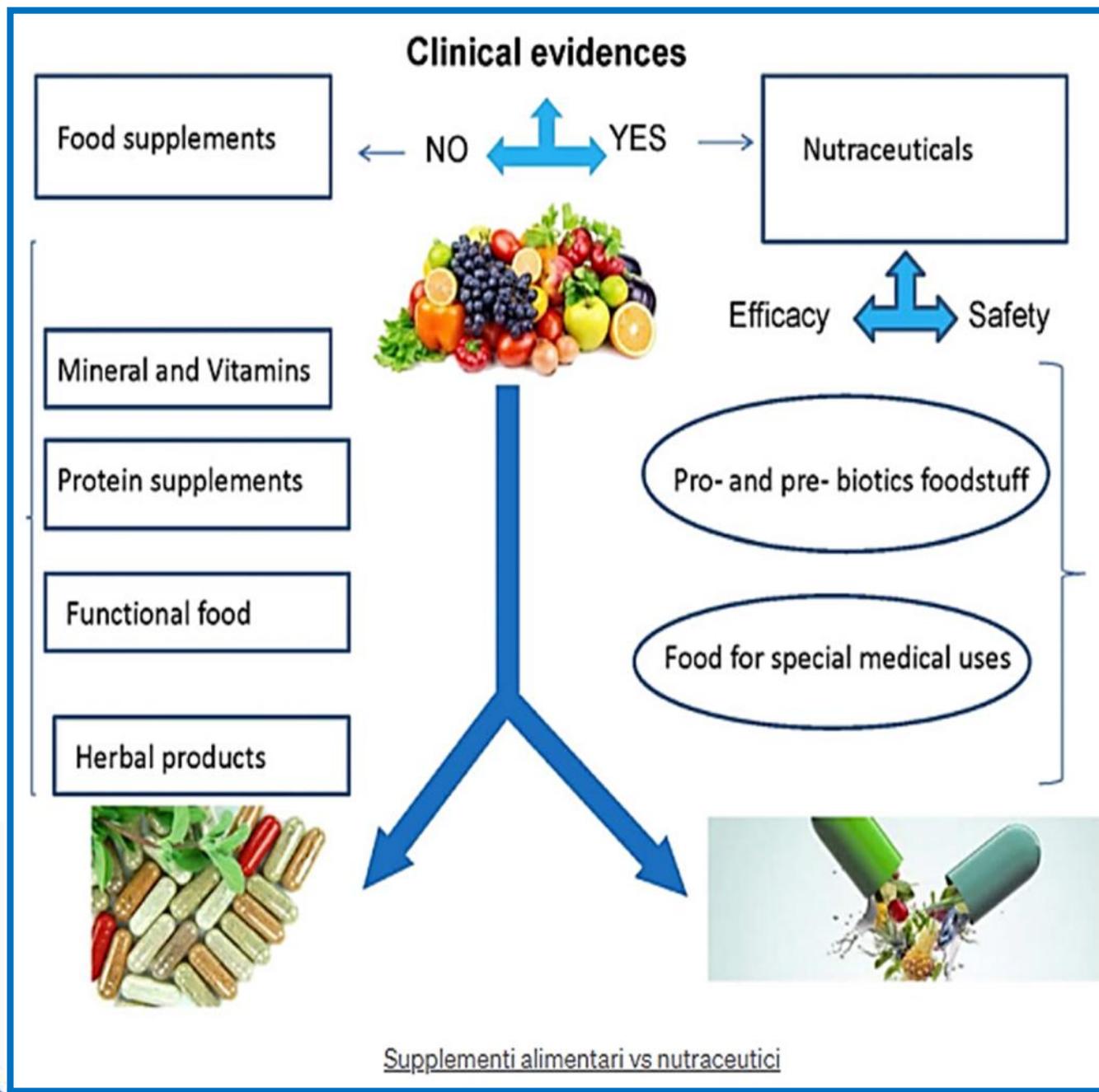
- Principi attivi
- Preparati a base di piante officinali
- Integratori alimentari
- Integratori erboristici
- Alimenti funzionali
- Alimenti ingegnerizzati



Dott.ssa Stefania Falcone

I nutraceutici non sono definiti da alcuna disposizione giuridica né a livello europeo, né a livello internazionale, per cui categorizzarli risulta particolarmente complesso.

REQUISITO FONDAMENTALE PER un NUTRACEUTICO

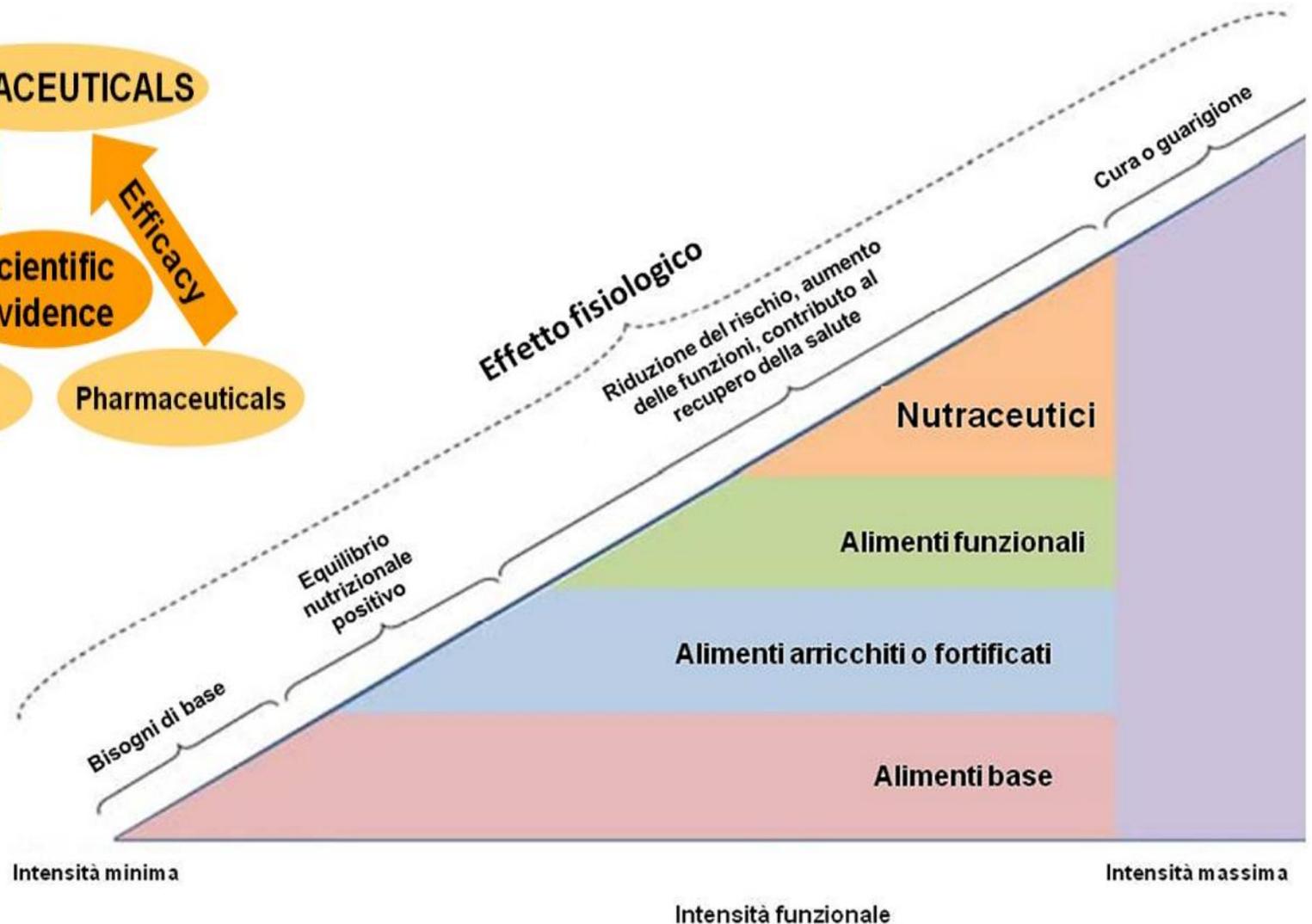
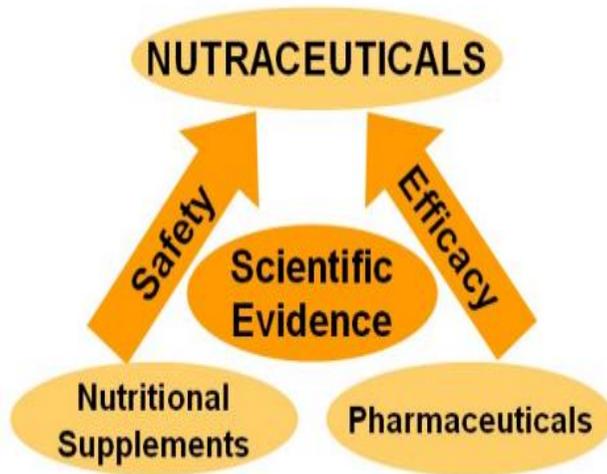


Dott.ssa Stefania Falcone

Supplementi alimentari vs nutraceutici



La nutraceutica indaga con un **approccio rigoroso, scientifico e clinico** i **“componenti funzionali”** degli alimenti, ossia quelli che favoriscono importanti benefici **che presentano effetti positivi per la salute, favoriscono il mantenimento del benessere e riducono le malattie**



Dott.ssa Stefania Falcone



I NUTRACEUTICI

POTENZIALI AMBITI TERAPEUTICI

- Area cardio-metabolica
- Area **muscolo-scheletrica**
- Area benessere mentale e invecchiamento
- Area uro-ginecologica
- Area gastrointestinale
- Area oculistica



Epub 2018 Mar 27.

Dietary nutraceuticals as backbone for bone health



Manoj K Pandey ¹, Subash C Gupta ², Deepkamal Karelia ³, Patrick J Gilhooley ⁴,
Mehdi Shakibaei ⁵, Bharat B Aggarwal ⁶



I nutraceutici **possono prevenire la perdita di massa ossea**
Possono modulare le vie di segnalazione cellulare e **invertire/rallentare**
l'osteoporosi



Abstract

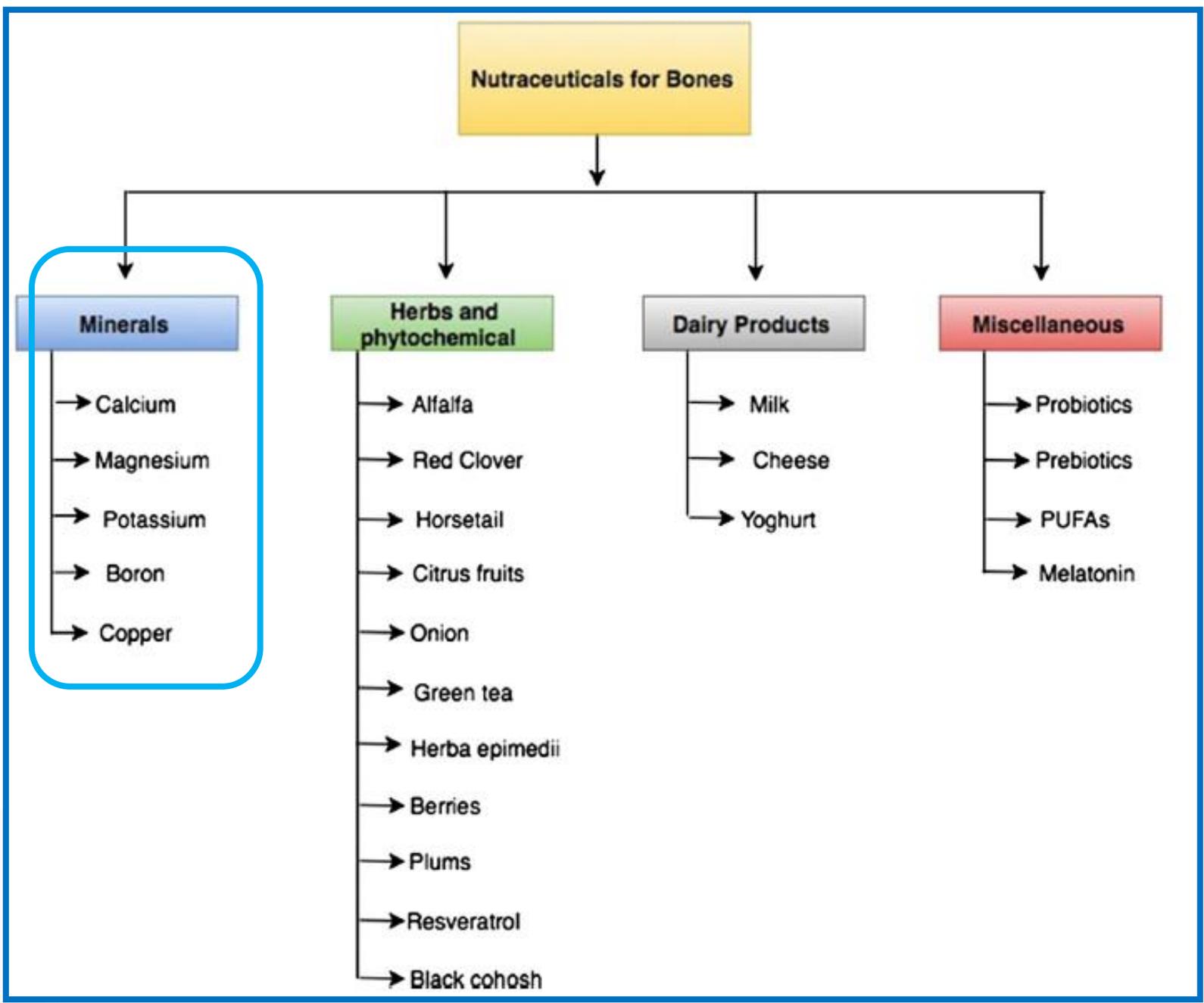


Bone loss or osteoporosis, is a slow-progressing disease that results from dysregulation of pro-inflammatory cytokines. The FDA has approved number of drugs for bone loss prevention, nonetheless all are expensive and have multiple side effects. **The nutraceuticals identified from dietary agents such as butein, cardamonin, coronarin D curcumin, diosgenin, embelin, gambogic acid, genistein, plumbagin, quercetin, resveratrol, zerumbone and more, can modulate cell signaling pathways and reverse/slow down osteoporosis.** Most of these nutraceuticals are inexpensive; show no side effect while still possessing anti-inflammatory properties. This review provides various mechanisms of osteoporosis and how nutraceuticals can potentially prevent the bone loss.



Dott.ssa Stefania Falcone

La maggior parte di questi nutraceutici è **poco costosa**; **non** mostrano alcun **effetto collaterale** pur possedendo **proprietà protettive, antiossidanti ed antinfiammatorie nei confronti dell'osso**



Dott.ssa Stefania Falcone



4500-4700 mg/die*

Maintains alkaline environment, thus reduces need for bone calcium to regulate pH

1000-1200 mg/die*

Bones are composed of calcium salts and calcium helps attain peak bone density

MINERALS FOR BONE HEALTH

Helps in crosslinking of collagen, removes free radicals

0,9-1,2 mg/die*

Increases stability and half-life of Vit D & estrogen, prevents bone demineralization

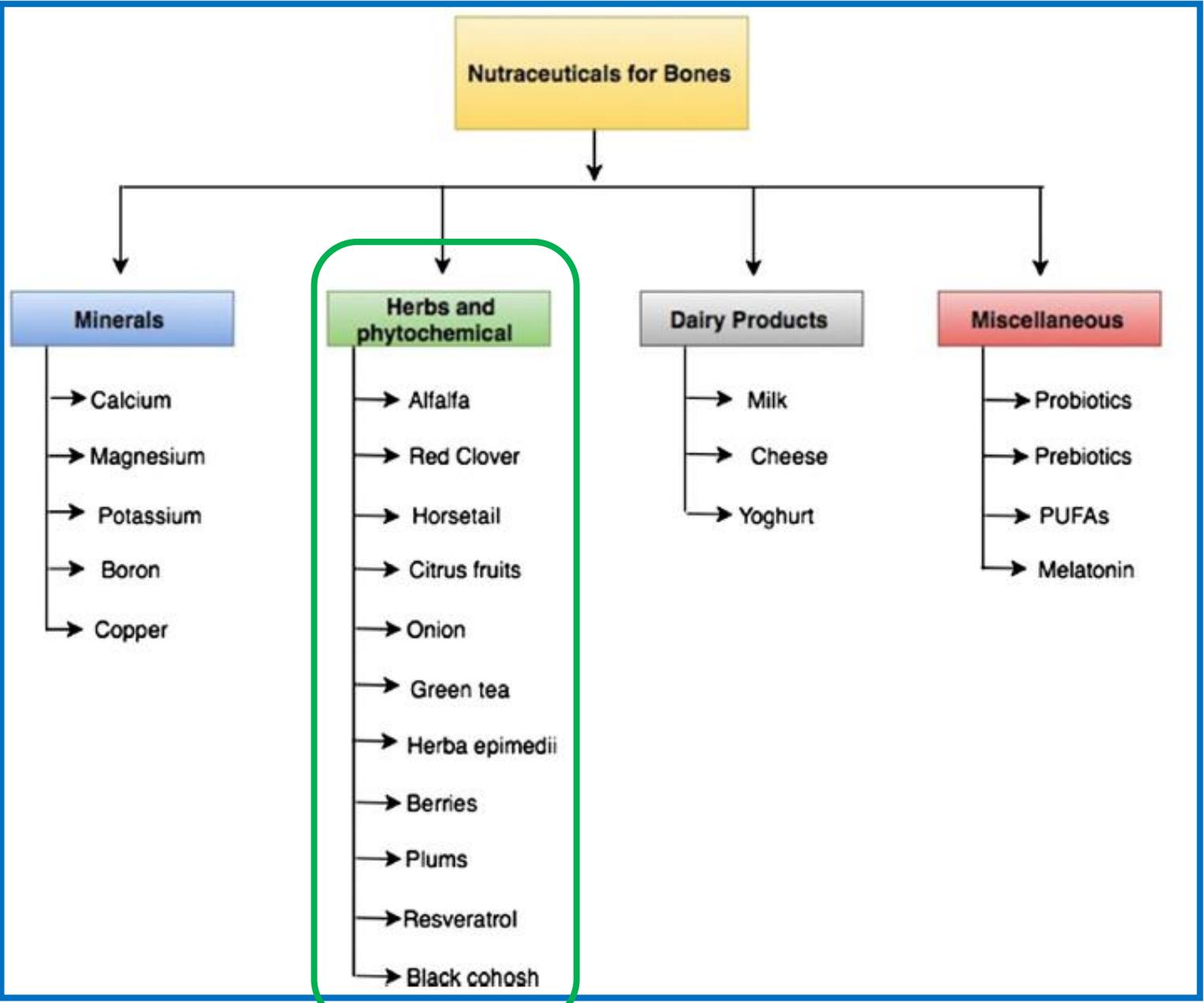
(forse) 3 mg/die*

Formation of apatite crystal, maintains PTH levels, acts as buffer against acidosis

300-400 mg/die*

Dott.ssa Stefania Falcone

*Dose giornaliera raccomandata



Dott.ssa Stefania Falcone



TRIFOGLIO ROSSO



- L'estratto di Trifoglio rosso (*Trifolium pratense* L.) contiene una concentrazione significativa di tutti i 4 principali estrogeni vegetali degli **isoflavoni** (*Genisteina*, *Biochanina A*, *Daidzeina*, *Formononetina*).
- La Genisteina e la Daidzeina agiscono anche da **agonisti dei recettori estrogenici del tessuto osseo**, contribuendo alla rimineralizzazione ossea e alla ricostituzione dei tessuti impedendone il riassorbimento (*Occhiuto, et al., 2007*).
- I fitoestrogeni agiscono sulle cellule ossee tramite **meccanismo genomico o meccanismo non genomico**. Il meccanismo genomico include l'attivazione o l'inibizione dei recettori degli estrogeni, mentre il meccanismo non genomico include l'inibizione della tirosina chinasi e della topoisomerasi II (*Anderson & Garner, 1998*).
- **I fitoestrogeni nel trifoglio rosso hanno un effetto favorevole sulla BMD**: in uno studio randomizzato controllato con placebo, donne in postmenopausa sono state esaminate assumendo **genisteina vs TOS** somministrata per 12 mesi. **Entrambe** queste terapie **hanno migliorato la densità minerale ossea** → i fitoestrogeni possono ridurre il riassorbimento osseo con effetti collaterali trascurabili rispetto alla terapia ormonale sostitutiva (*Clifton-Bligh, Baber, Fulcher, Nery e Moreton, 2001*).
- Gli isoflavoni possiedono **un'attività antiossidante** (*agiscono come "scavenger" di radicali liberi coinvolti nel processo di perossidazione lipidica*). **La Genisteina**, inoltre, inibisce la formazione dell'anione superossido da parte della xantina-ossidasi, ed **incrementa l'attività di diversi enzimi antiossidanti**, come *la superossido-dismutasi e la glutatione-perossidasi*.

TRIFOGLIO ROSSO



Red clover isoflavones (genistein, daidzein, formononetin, biochanin A)	double-blind RCT with 4 groups: placebo, red clover isoflavone preparation (Rimostil) in 3 doses, 46 postmenopausal women	placebo, Rimostil (phytoestrogens)—28.5 mg, 57 mg, or 85.5mg/day, duration: 6 months,	↑ BMD after 57 mg and 85.5 mg/day	Clifton-Bligh 2001 [44]
Red clover isoflavones	double-blind RCT with 2 groups: placebo, isoflavone supplement Promensil [®] ; 205 pre-, peri-, and postmenopausal women aged 49–65	placebo, isoflavone supplement (providing 26 mg biochanin A, 16 mg formononetin, 1 mg genistein, 0.5 mg daidzein/daily); duration: 12 months	↑ bone formation markers (BALP, P1NP), ↓ lumbar spine BMC and BMD	Akinson 2004 [45]
Red clover isoflavones	double-blind, parallel RCT with 2 groups: placebo, red clover extract; 78 postmenopausal osteopenic women supplemented with calcium 1200 mg/day, magnesium 550 mg/day, calcitriol 25 µg/day	placebo, red clover extract (60 mg isoflavone aglycones/day + probiotics); duration: 12 months	↓ lumbar and femoral BMD loss, ↓ CTX	Lambert 2017 [46]
Red clover isoflavones	double-blind RCT with 2 groups: placebo, red clover extract; 60 menopausal women	placebo, red clover extract (daily dose of 150 mL containing 37.1 mg isoflavones = 33.8 mg as aglycones); duration: 12 weeks	↑ spinal BMD	Thorup 2015 [47]
Red clover isoflavones	double-blind RCT with 2 groups: placebo, standardized red clover isoflavone dietary supplement (Promensil [®]); 401 healthy women aged 35–70 years	Placebo, red clover isoflavones (40 mg/day); duration: 36 months	safe and well tolerated but no effect on BMD	Powles 2008 [48]

Dott.ssa Stefania Falcone

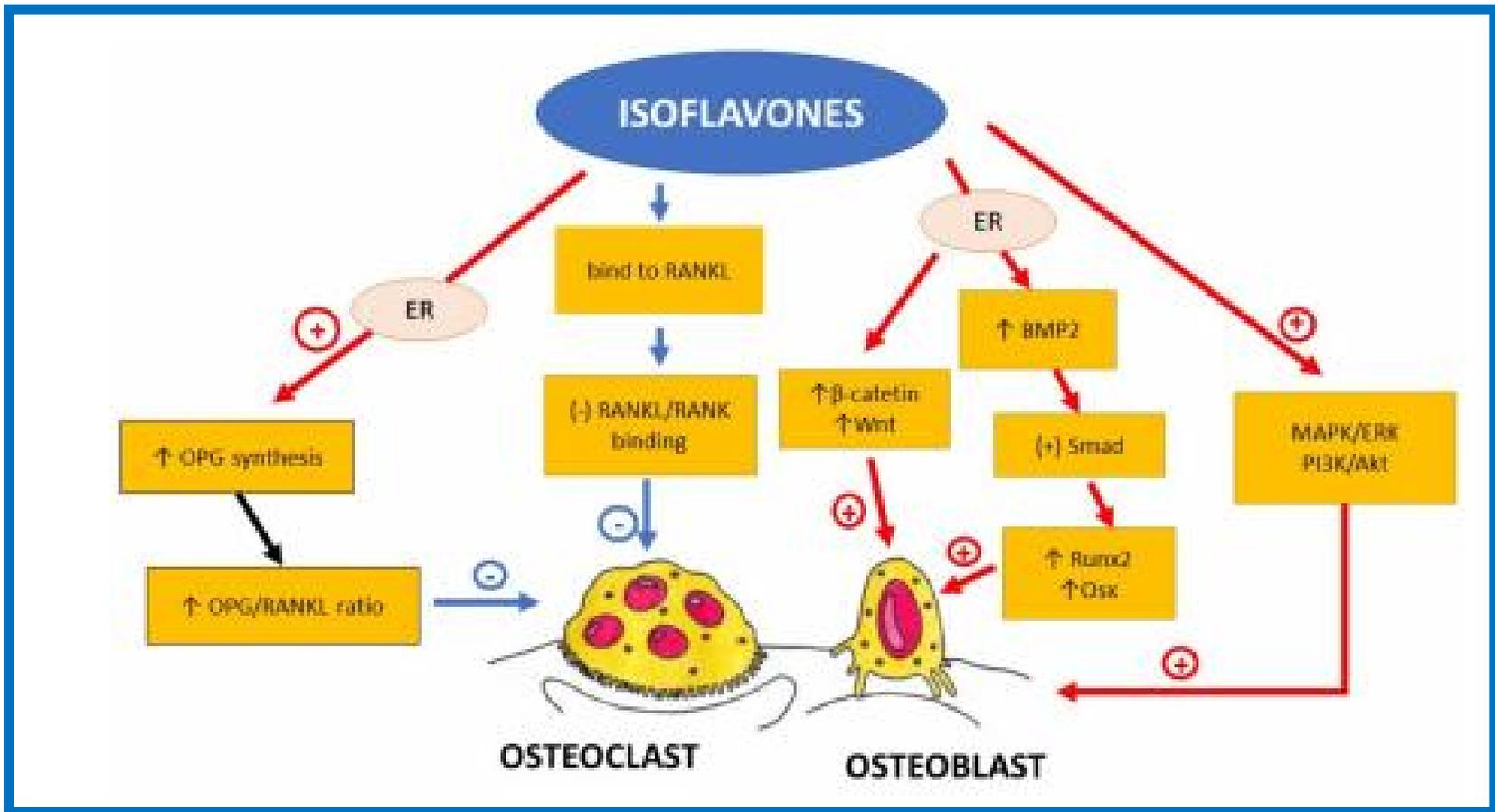


ISOFLAVONI



Soy isoflavones	double-blind RCT with 3 groups: placebo, mid-dose, and high-dose in tablet form; 255 postmenopausal women aged 46–63	placebo (daily dose of 0 mg isoflavones) mid-dose (80 mg) and high dose (120 mg); duration: 3 years	mild beneficial femoral BMD—and SSI	Shedd-Wise 2011 [32]
Soy isoflavones	double-blind RCT with 2 groups: placebo, isoflavones in tablet form; 87 Korean postmenopausal women aged 45–60	Isoflavone group = 70 mg in 2 tablet per day (8.0 mg glycitin, 20 mg daidzein, and 12.4 mg genistin); duration: 12 weeks	↑ serum BALP and osteocalcin	Lee 2017 [33]
Soy isoflavones	RCT with 3 groups; placebo, HRT, phytoestrogens; 325 postmenopausal women	HRT group (1 mg oestradiol and 0.5 mg norethisterone acetate p.o. daily, phytoestrogens group (40% standardized extract with 20 mg soy isoflavones (genistein and daidzein), two capsules = 40 mg p.o. daily; duration: 12 months	no significant differences between the effectiveness of the HRT and phytoestrogen in terms of effects on BMD and bone resorption	Tit 2018 [34]

Dott.ssa Stefania Falcone



Dott.ssa Stefania Falcone

CIPOLLA



- Le cipolle sono **ricche fonte di flavonoidi** come la **quercetina**, che possiede forti attività antiossidanti.
- Pochi studi preclinici hanno dimostrato che **la cipolla inibisce il riassorbimento dell'osso e la differenziazione degli osteoclasti** e quindi mantiene la normale densità minerale ossea (*Tsuji et al., 2009; Wong & Rabie, 2008*).
- STUDIO condotto da *Yat-Yin Law et al.* per valutare **l'attività del succo di cipolla** in vitro e in vivo. Lo studio in vitro è stato condotto utilizzando cellule RAW 264.7 (progenitrici degli osteoclasti) ed i risultati rivelano **che il succo di cipolla è in grado di inibire la proliferazione degli OC e la loro ulteriore differenziazione.**
- **STUDIO:** è stato condotto su **24 soggetti**, divisi in due gruppi e sono stati somministrati 100 ml di **succo di cipolla** o placebo per una durata di **8 settimane**. Le misurazioni antropometriche e le analisi del sangue di **quei soggetti che hanno assunto succo di cipolla** hanno mostrato **modificazioni significative nei livelli di radicali liberi, fosfatasi alcalina e capacità antiossidante totale**. Anche la **BMD** di 3 donne in postmenopausa è **migliorata dopo il consumo di succo di cipolla** (*Law et al., 2016*).



Tra le fonti migliori di quercitina rientrano diversi tipi di verdura a foglia, come spinaci e bieta, molti frutti come mele, mirtilli, diversi ortaggi come i pomodori, ma soprattutto la cipolla rossa....e, per quanto riguarda quest'ultimo alimento, ne esiste una varietà dallo spropositato contenuto in quercitina; è una varietà spontanea italiana, un vero e proprio tesoro antiossidante e patrimonio tutto calabrese: avrete intuito sicuramente che sto parlando della **cipolla rossa di Tropea**.



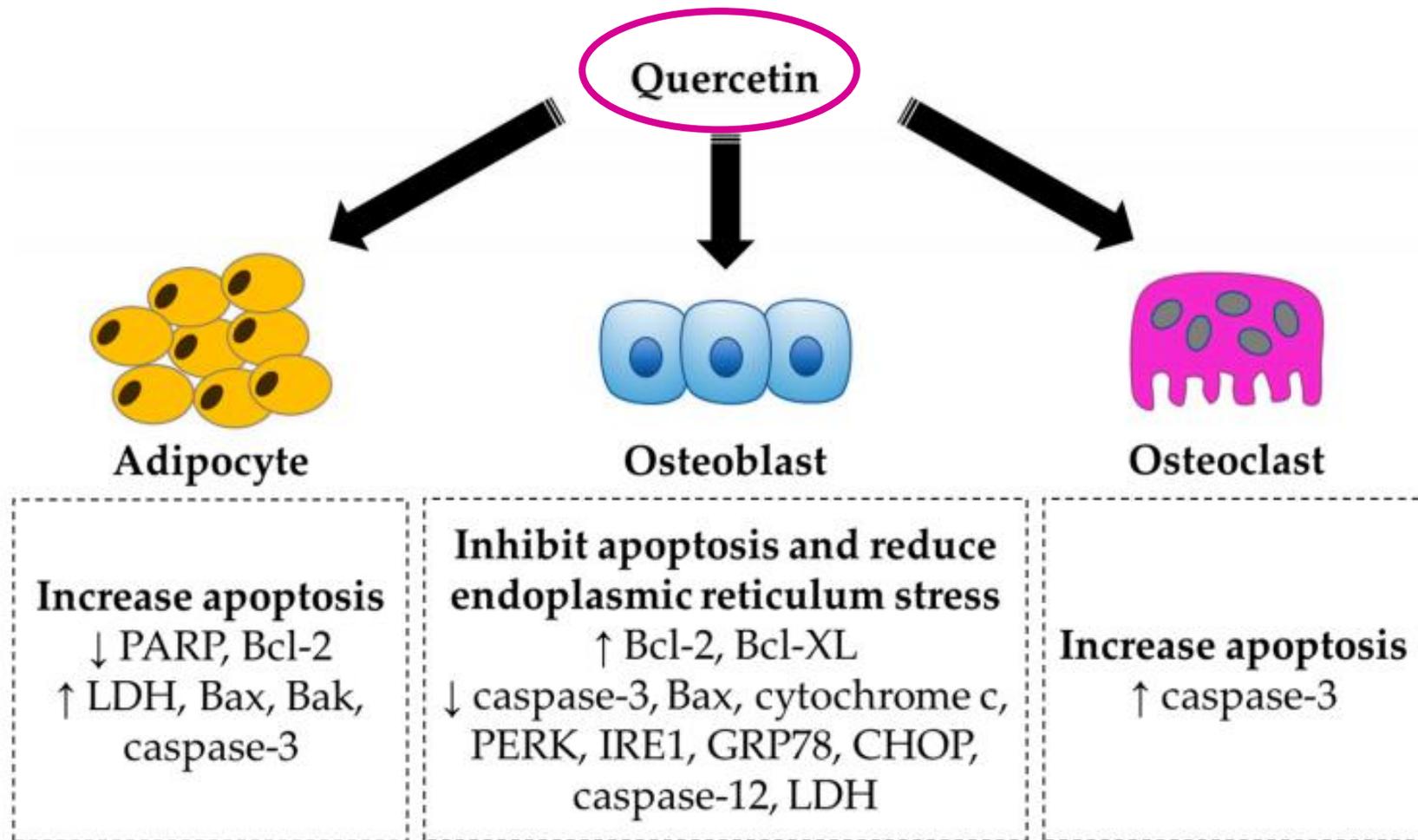
Dott.ssa Stefania Falcone

Contenuto di flavonoidi in differenti varietà di cipolle rosse

cultivar	que 3,4'-diglc	rutin	que
		Red	
Karmen ^a		157	163
Pòvoa red	261		1
Red Baron	1375		9
Rose	1052		15
Red Baron ^b	1001		17
unspecific	410		20
Tropea Rossa	11	2	558
Rossa Lilia	33	3	58
Redwing	30	2	77

[Silvestad R et al., *Agricultural and Food Chemistry*, 2007]

Meccanismo di azione della QUERCITINA



UNA MELA AL GIORNO..

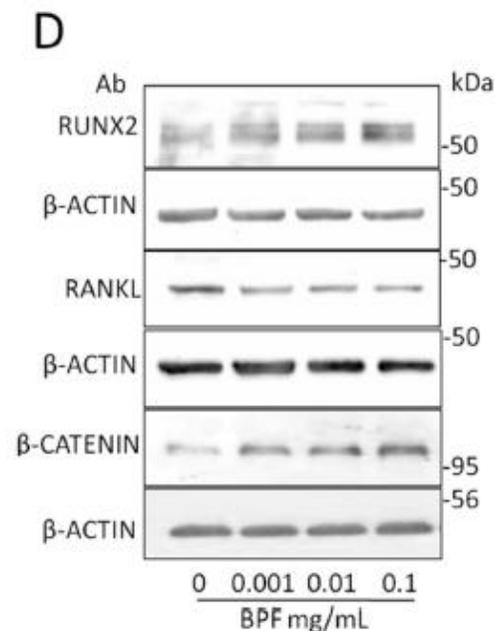
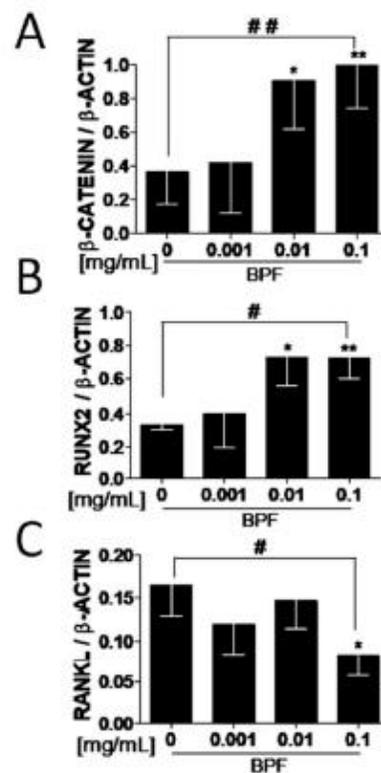
Le mele sono una fonte significativa di fitocomponenti conosciuti con il nome di flavonoidi, il cui principale componente è la Quercetina (5 - 15 mg / 100 g di frutto)



Article

Bergamot Polyphenol Fraction Exerts Effects on Bone Biology by Activating ERK 1/2 and Wnt/ β -Catenin Pathway and Regulating Bone Biomarkers in Bone Cell Cultures

Arturo Pujia ¹, Cristina Russo ¹, Samantha Maurotti ¹, Roberta Pujia ², Vincenzo Stefano Romeo ^{1,3} and Tiziana Montalcini ^{4,*}



Dott.ssa Stefania Falcone

5. Conclusions

Our results highlight, for the first time, a potential positive effect of polyphenols from Bergamot, a citrus fruit containing a high flavonoid concentration, on osteoblast differentiation and production of collagen. BPF also reduces RANKL expression, suggesting that it may inhibit osteoclastogenesis. Further studies are necessary to confirm our findings.



RESVERATROLO



- Il resveratrolo, un fitoestrogeno, è **un composto polifenolico** presente nel **vino rosso** e in numerosi alimenti come **noci, uva e mirtilli rossi**.
- È **analogo al dietilstilbestrolo che è un estrogeno sintetico**.
- Il resveratrolo **agisce modulando sia l'espressione genica degli osteoblasti**, agendo su fattori di trascrizione come Runx2, e **sia l'espressione genica degli osteoclasti**, agendo sul RANKL.
- Il resveratrolo possiede anche **proprietà antiossidanti e antinfiammatorie** (*Lin, Huang, Xiao e Ren, 2005; Tu, 2015*).
- **ESPERIMENTO su ratti ovariectomizzati (OVX)** e sono state utilizzate dosi di 5 mg/kg/die, 25 mg/kg/die e 45 mg/kg/die di resveratrolo.

RISULTATI: dosi di dosi più elevate, ovvero 25 mg/kg/die e 45 mg/kg/die di resveratrolo, hanno mostrato livelli sierici più elevati di fosfatasi alcalina e osteocalcina (*migliore attività osteoblastica*). Ha anche **migliorato la struttura ossea** come osservato dai risultati tomografici microcomputerizzati (*Feng et al., 2014*).



PRUGNE



- Le prugne secche contengono carboidrati, vitamina A, B e K, potassio, calcio, magnesio, boro, selenio, fibre alimentari e **polifenoli come acido clorogenico, rutina e proantocianidine**.
- Sia il boro che il selenio sono responsabili del metabolismo osseo e del mantenimento della BMD.
- I polifenoli presenti nella prugna **riducono il riassorbimento osseo mediante il segnale RANKL - aumentano anche l'attività degli osteoblasti** mediante l'aumento dei fattori responsabili della reticolazione del collagene e della differenziazione degli osteoblasti (*Jabeen & Aslam, 2011*).
- **STUDIO: 58 donne** in post-menopausa a cui è stato arbitrariamente dispensato il consumo di **100 g di prugne essiccate** o **75 g di mele essiccate**, entrambe con valori calorici simili, per 3 mesi. I marcatori biologici per l'osso sono stati esaminati prima e dopo il regime di frutta secca compreso il fattore di crescita insulino-simile I (IGF-1) e la fosfatasi alcalina specifica dell'osso (BSAP) - **RISULTATI:** le donne che seguivano un regime di prugne secche avevano **livelli più elevati di IGF-1 e BSAP** rispetto a quelle del regime di mele essiccate (*Arjmandi et al., 2002*).

PRUGNE



Dried plums	RCT with 2 groups: placebo (dried apples), dried plums; 58 postmenopausal women	placebo (dried apples 75 g daily), dried plums (100 g daily); duration: 3 months	↑IGF-1, ↑ ALP, ↑ BALP	Ajamandi 2002 [53]
Dried plums	RCT with 2 groups: placebo, dried plums, 160 postmenopausal women with osteopenia	placebo (dried apples 75 g daily), dried plums (100 g daily) + 500 mg Calcium, 400 IU (10 µg) vitamin D daily for both group; duration: 12 months	↑ ulnar and lumbar BMD, ↓ BALP	Hooshmand 2011 [54]
Dried plums	RCT with 3 groups: placebo, 2 dose of dried plums, 48 older postmenopausal women	control (0 g/day dried plum), dried plum (50 or 100 g/day dried plum), duration: 6 months	↑ BMD, ↓ TRAP-5b, ↑ BALP/TRAP-5b ratio	Hooshmand 2016 [55]
Dried plums	RCT with 3 groups: placebo, 2 dose of dried plums; 35 men between the ages of 55 and 80 with moderate bone loss	control group (0g prunes), 100 g prunes daily, 50 g prunes daily, + multivitamin containing 450 mg calcium and 800 IU vitamin D for all group, duration: 3 months	↓ osteocalcin, ↑ OPG/RANKL ratio	Ajmandi 2020 [56]

COHOSH NERO (CIMICIFUGA RACEMOSA)

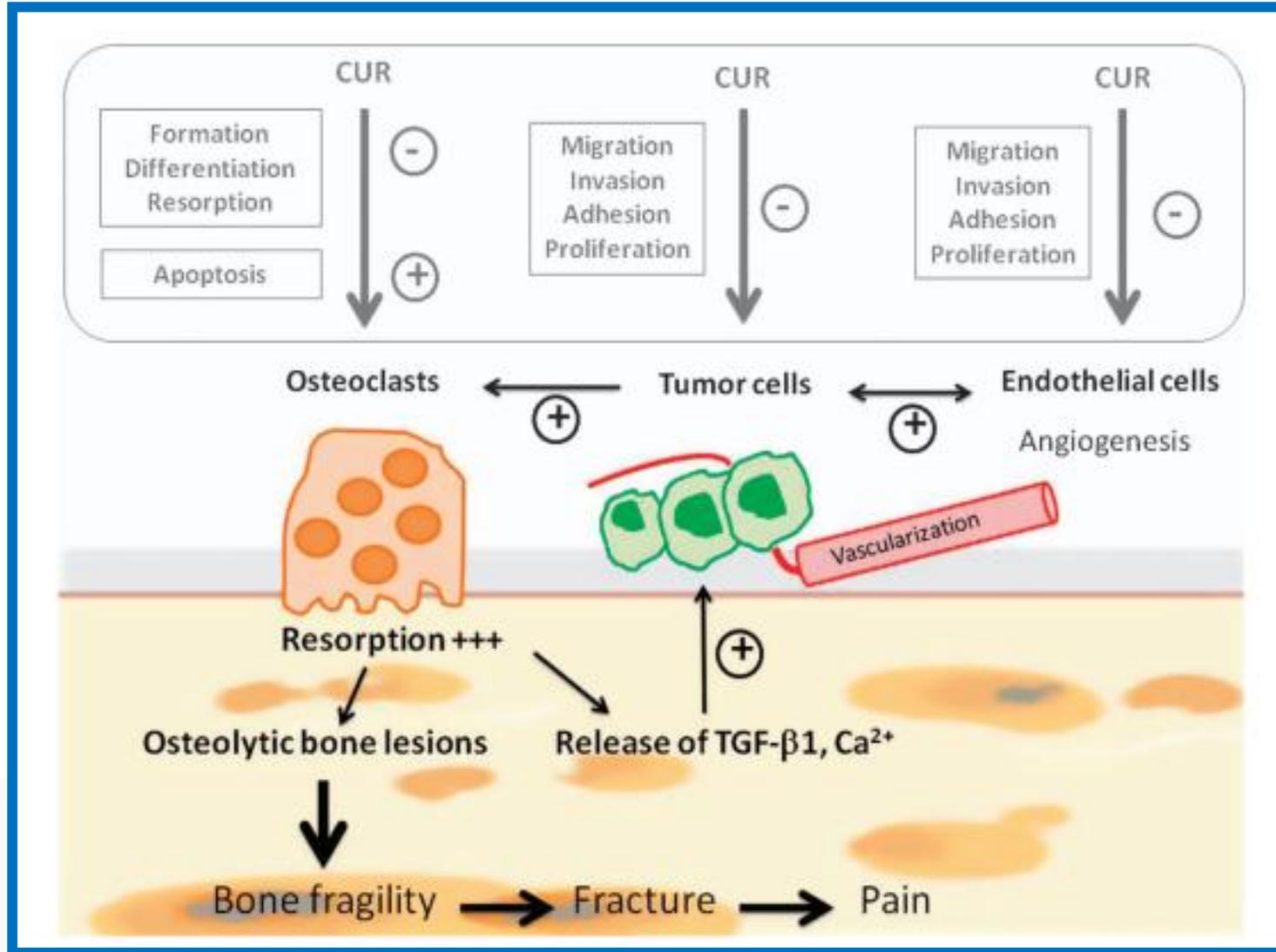


- Inizialmente usato per trattare i segni post-menopausa come ansia, depressione e vampate di calore (McKenna, Jones, Humphrey e Hughes, 2001).
- **Recentemente, il cohosh nero è stato studiato per i suoi effetti benefici sulla salute delle ossa.** Il costituente chiave responsabile di questo effetto è un **glicoside triterpenoide** isolato dal cohosh nero noto come **25-cetylacimigenol xylopyranoside (ACCX)** che funziona **inibendo la formazione di osteoclasti** (inibendo RANKL)

Black cohosh (<i>Cimicifuga racemosa</i>)	double-blind RCT with 3 groups: placebo, black cohosh, oestrogens; 62 postmenopausal women	placebo, black cohosh (40 mg of herbal drug/day), conjugated oestrogens (0.6 mg/day); duration: 12 weeks.	↑ osteoblast activity, weak estrogen-like activity, no significant effects on coagulation markers and liver enzymes	Wuttke 2006 [58]
Black cohosh (<i>Cimicifuga racemosa</i>)	prospective clinical trial with 2 groups: untreated control, isopropanolic extract of <i>Cimicifuga racemosa</i> , 82 postmenopausal women	control group (<i>n</i> = 37), isopropanolic extract of <i>Cimicifuga racemosa</i> (Remifemin®), 40 mg/day, <i>n</i> = 45), duration: 3 months	↓NTX (marker of bone resorption), ↑ ALP (marker of bone formation)	Garcia-Pérez 2009 [59]
Black cohosh (<i>Cimicifuga racemosa</i>)	RCT with 3 groups: control (CG), exercise group (EG), exercise and <i>Cimicifuga racemosa</i> (CR) supplementation group (EGCR), 128 early postmenopausal women	CG (wellness control, <i>n</i> = 42), EG (<i>n</i> = 43), EGCR (40 mg/day of CR BNO 1055; <i>n</i> = 43), Calcium (1500 mg/d) + vitamin D (500 IE/d) supplementation for all participant duration:12 months	CR (CR BNO 1055) did not enhance positive effects of exercise on BMD at the lumbar spine	Bebenek 2010 [60]

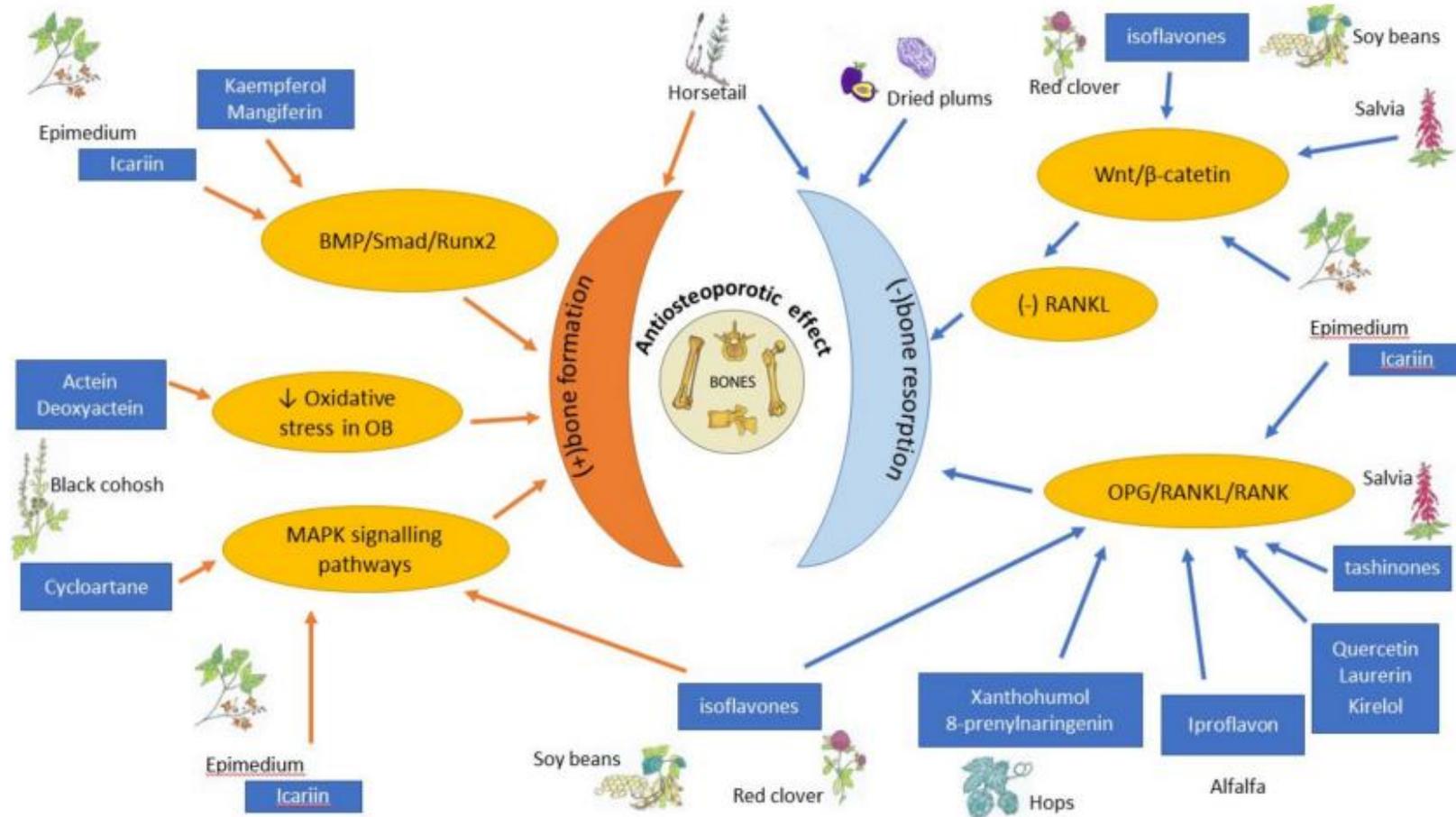


Effetti della CURCUMINA sul RIASSORBIMENTO OSSEO

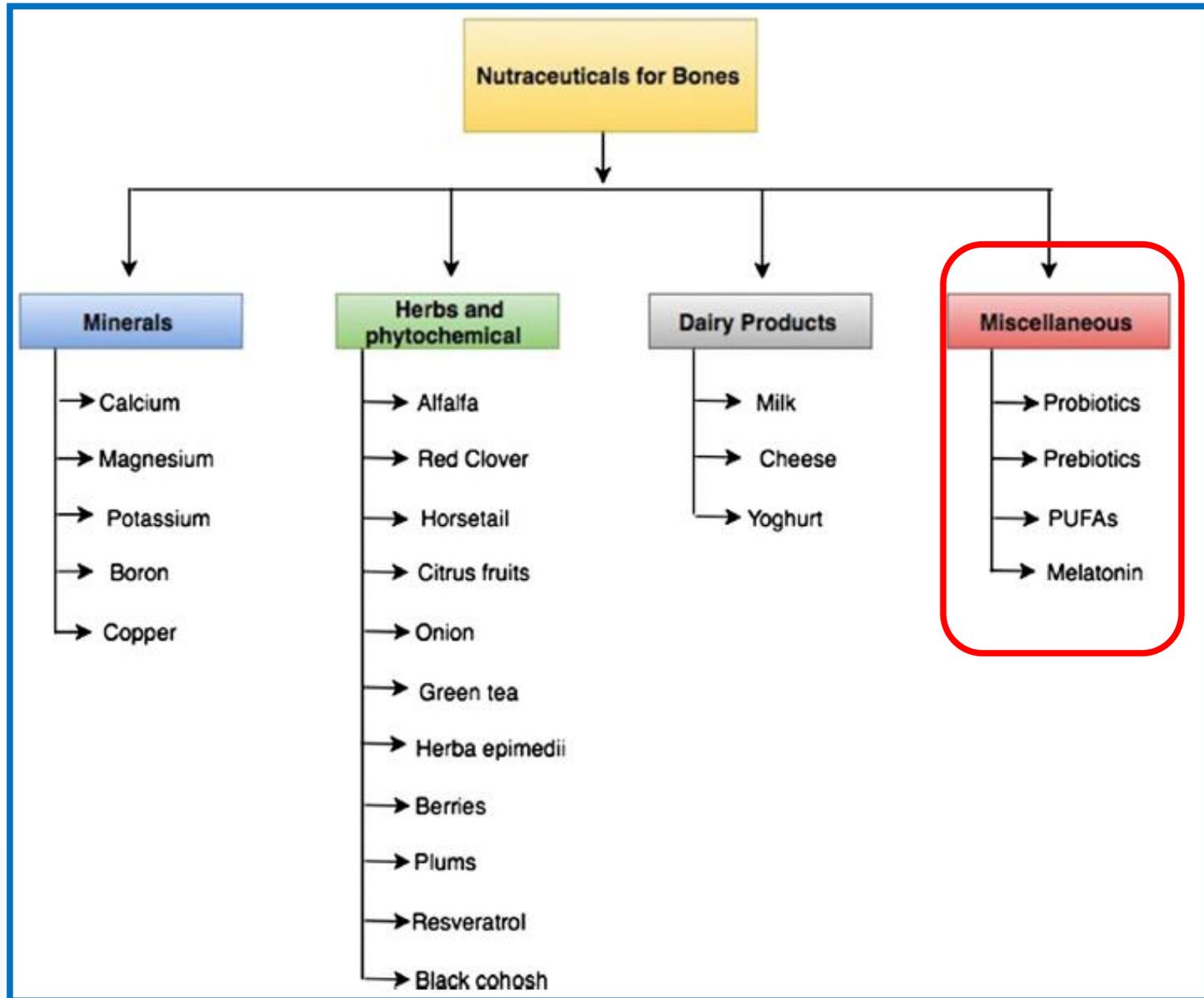


Dott.ssa Stefania Falcone

MECCANISMO D'AZIONE di Erbe/Fitochimici per migliorare la salute scheletrica



Dott.ssa Stefania Falcone



Dott.ssa Stefania Falcone



Review > Curr Osteoporos Rep. 2020 Jun;18(3):273-284. doi: 10.1007/s11914-020-00591-6.

Are Probiotics the New Calcium and Vitamin D for Bone Health?

René Rizzoli¹, Emmanuel Biver²

Abstract

Purpose of review: Calcium and vitamin D supplementation is recommended for patients at high risk of fracture and/or for those receiving pharmacological osteoporosis treatments. Probiotics are microorganisms conferring a health benefit on the host when administered in adequate amounts, likely by influencing gut microbiota (GM) composition and/or function. GM has been shown to influence various determinants of bone health.

Recent findings: In animal models, probiotics prevent bone loss associated with estrogen deficiency, diabetes, or glucocorticoid treatments, by modulating both bone resorption by osteoclasts and bone formation by osteoblast. In humans, they interfere with 25-hydroxyvitamin D levels, and calcium intake and absorption, and slightly decrease bone loss in elderly postmenopausal women, in a quite similar magnitude as observed with calcium ± vitamin D supplements. A dietary source of probiotics is fermented dairy products which can improve calcium balance, prevent secondary hyperparathyroidism, and attenuate age-related increase of bone resorption and bone loss. Additional studies are required to determine whether probiotics or any other interventions targeting GM and its metabolites may be adjuvant treatment to calcium and vitamin D or anti-osteoporotic drugs in the general management of patients with bone fragility.



Melatonin at pharmacological doses enhances human osteoblastic differentiation in vitro and promotes mouse cortical bone formation in vivo

Kazuhito Satomura, Satoru Tobiume, Reiko Tokuyama, Yasuhumi Yamasaki, Keiko Kudoh, Eriko Maeda, Masaru Nagayama,

First published: 12 December 2006 | <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2006.00410.x> | Citations: 132



La **MELATONINA** ha dimostrato avere vari effetti positivi sull'osso :

- Possiede **attività antiossidante**
- Aumenta la concentrazione di proteine come il **procollagene tipo I**
- Aumenta l'**osteoprotegerina (OPG)** che inibisce la differenziazione degli osteoclasti
- *In vitro* **aumenta l'osteoblastogenesi (dose dipendente)**

Studio su ratti Wistar (*Tresguerres et al., 2014*) :

- un **gruppo stato trattato con melatonina per 10 mesi** vs un gruppo non trattato (controllo). L'analisi istomorfometrica ha indicato che **i ratti trattati con melatonina avevano un volume osseo maggiore rispetto al gruppo di controllo**. Inoltre, i ratti trattati con melatonina hanno mostrato una maggiore flessione, maggiore risposta al carico rispetto al gruppo di controllo. **RISULTATI:** questi effetti hanno indicato che la melatonina può essere utile contro la perdita di ossa





EVIDENZE SCIENTIFICHE DI EFFICACIA DEI NUTRACEUTICI NELL'OSTEOPOROSI

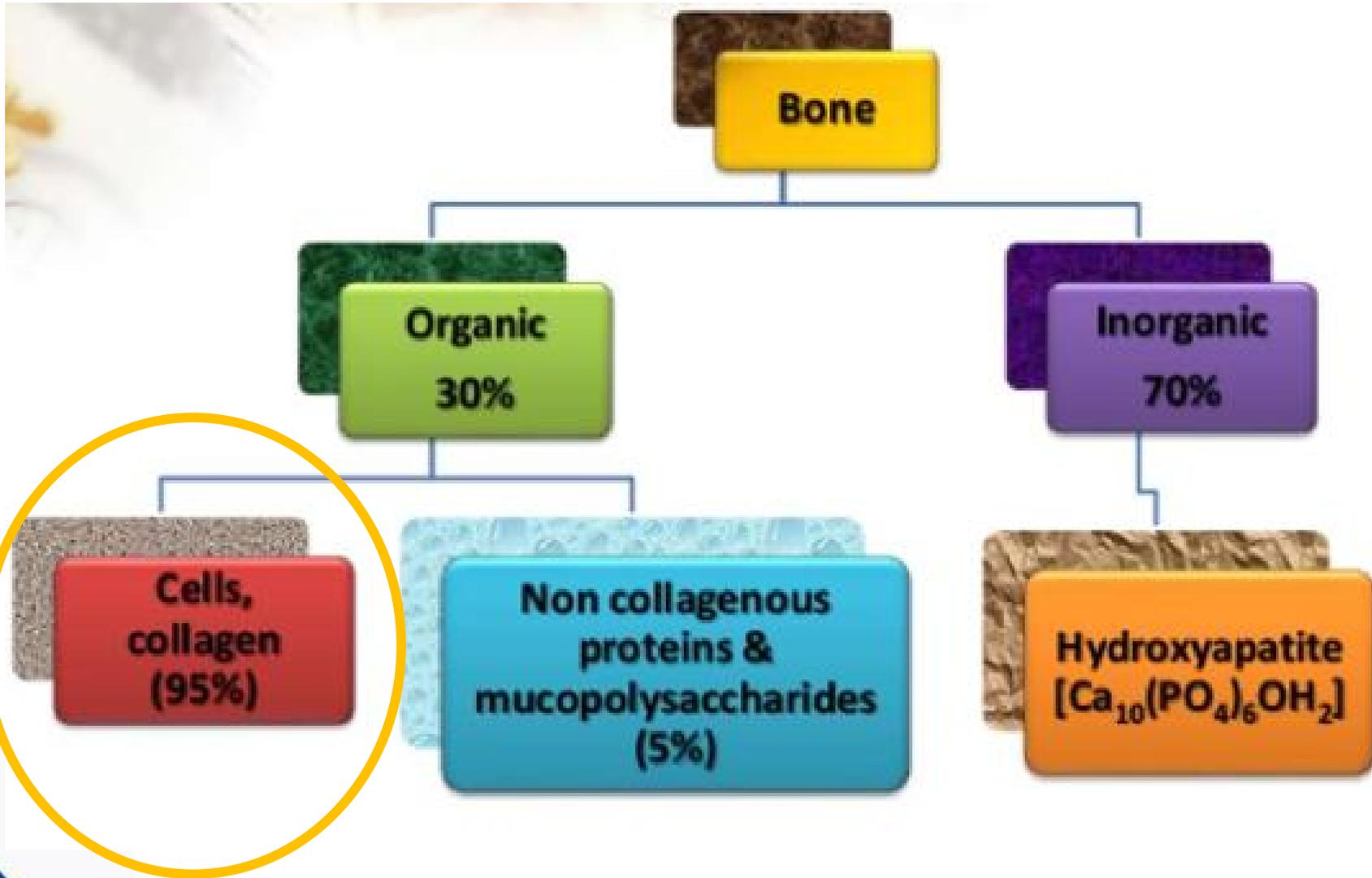
S. Migliaccio, R. Fornari, V. Cella, E. Mocini, C. Marocco

Dipartimento di Scienze Motorie, Umane e della Salute, Sezione di Scienze della Salute, Università "Foro Italico", Roma e Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Endocrinologia e Scienza dell'Alimentazione, Università Sapienza di Roma

La ricerca nell'ambito della scienza dell'alimentazione sta focalizzando l'attenzione su alimenti biologicamente attivi, e cioè che siano in grado di ridurre l'incidenza di patologie metaboliche croniche e migliorare la qualità della vita. È stato quindi introdotto il concetto di "Alimenti Funzionali" cioè sostanze nutritive che abbiano dimostrato un reale effetto benefico sulla salute, e cioè cibi che contengono nutrienti o a cui vengano addizionate sostanze biologicamente attive. Per Nutraceutici' (termine coniato nel 1989 da Stephen De Felice) intendiamo "alimenti o parti di essi con proprietà farmaceutiche, e possono essere suddivisi in diverse categorie: nutraceutici tradizionali, derivati da costituenti naturali dell'alimento, che oltre alla componente nutritiva, forniscono diversi benefici (es. licopene nel pomodoro); nutraceutici non tradizionali, ricavati da cibo arricchito artificialmente con elementi essenziali e vitamine, definiti nutraceutici fortificati (es: latte arricchito di fitosteroli); composti fitochimici, cioè sostanze chimiche presenti nelle piante, che possono avere effetti benefici sulla salute (es resveratrolo nel vino); probiotici: cioè "microrganismi che si dimostrano in grado di esercitare funzioni benefiche per l'organismo" e prebiotici. I prodotti nutraceutici sono principalmente utilizzati per gli effetti benefici sull'apparato cardiovascolare. Tuttavia, negli ultimi anni diversi nu-

traceutici sono stati valutati per un loro potenziale effetto positivo per il benessere dello scheletro. Per esempio, per alcuni peptidi, piccoli frammenti di proteine che contengono 2–20 aminoacidi, è stata descritta attività osteogenica e quindi si ritiene siano in grado di stimolare la neoformazione ossea. Infatti, le proteine svolgono un ruolo cruciale nell'ottimizzazione della resistenza ossea, formazione ossea e nella riparazione delle fratture. Inoltre è stato dimostrato, ormai molte decadi orsono, come i fosfo-peptidi della caseina aumentino la calcificazione indipendente dalla vitamina D nei neonati rachitici. Tuttavia, non è ancora del tutto caratterizzato l'effetto dei fosfo-peptidi della caseina nella dieta sull'assorbimento del calcio in vivo. **Altro fattore che può essere considerato un nutraceutico è il collagene di tipo I che svolge un ruolo importante nella formazione della matrice ossea. Diversi studi hanno indicato che idrolizzati o peptidi derivati dal collagene promuovano la differenziazione degli osteoblasti e migliorino la densità minerale ossea nei ratti ovario-tomizzati stimolando l'attività della fosfatasi alcalina e l'espressione di fattori di trascrizione come Runx2 e osterix.** Infine, alcuni sali minerali, quali calcio, fosforo, silicio, con i quali vengono arricchiti alcuni alimenti possono svolgere un ruolo protettivo sul benessere scheletrico.

COMPOSIZIONE DELL'OSSO



Biological Effect of Hydrolyzed Collagen on Bone Metabolism

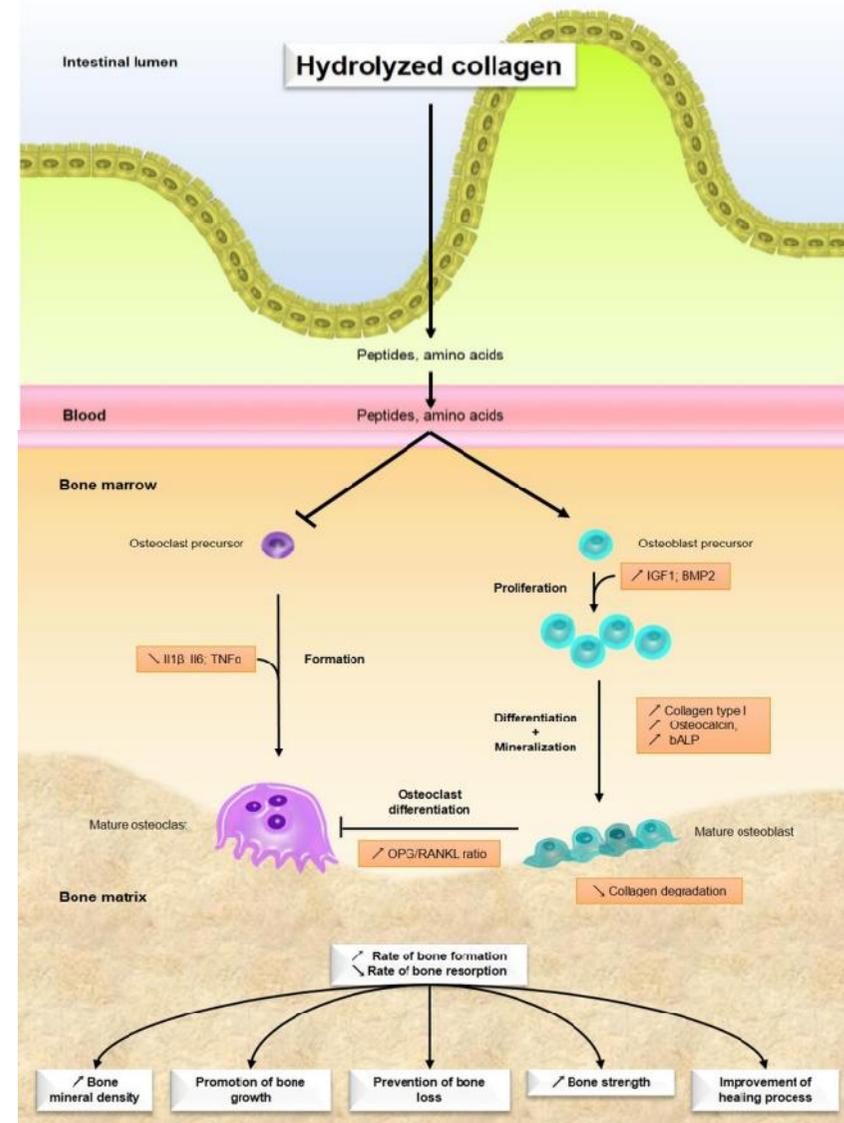
Audrey Daneault^a, Véronique Coxam^a & Yohann Wittrant^a

2015

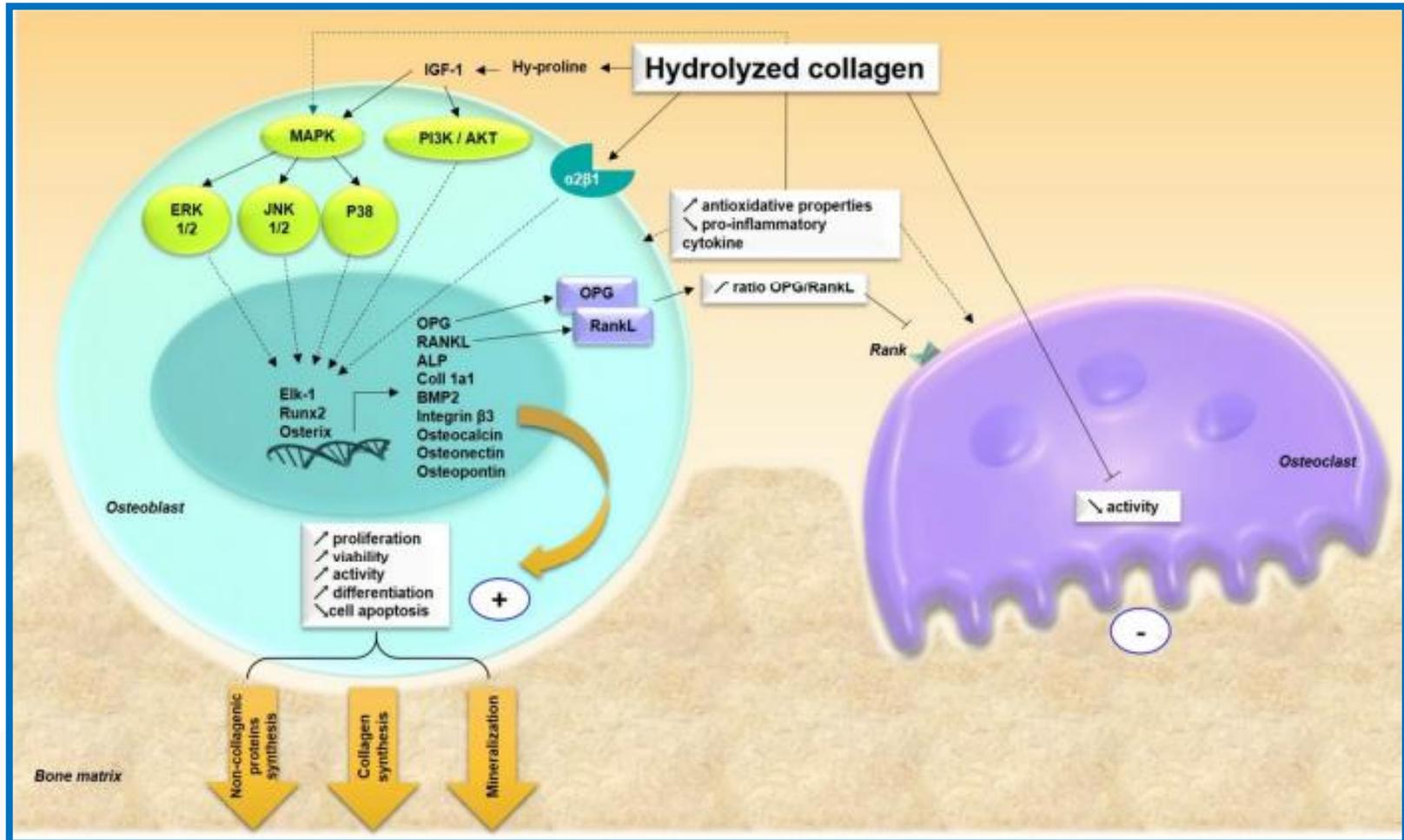


L'IDROLIZZATO DI COLLAGENE:

- Alta biodisponibilità
- Attività anti-infiammatoria (\downarrow *TNF- α* , *IL1* e *IL-6*)
- Stimola la differenziazione osteoblastica e la mineralizzazione
- Aumenta la densità' minerale scheletrica
- Riduce la perdita di massa ossea
- Coadiuvata le terapie con Calcio e Vit. D



Meccanismi cellulari e molecolari dell'azione del COLLAGENE IDROLIZZATO sull'osso



Dott.ssa Stefania Falcone



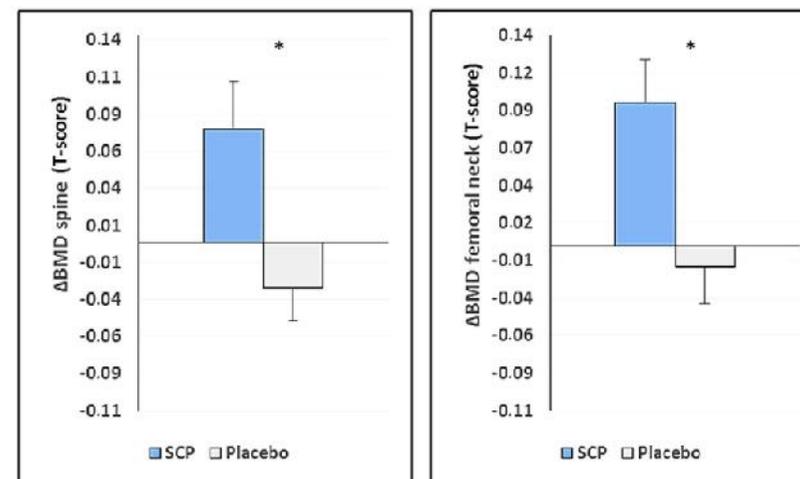
Article

Specific Collagen Peptides Improve Bone Mineral Density and Bone Markers in Postmenopausal Women—A Randomized Controlled Study

 Daniel König ^{1,*} , Steffen Oesser ², Stephan Scharla ³, Denise Zdzieblik ¹ and Albert Gollhofer ¹

Received: 4 December 2017; Accepted: 9 January 2018; Published: 16 January 2018

Abstract: **Introduction:** Investigations in rodents as well as in vitro experiments have suggested an anabolic influence of specific collagen peptides (SCP) on bone formation and bone mineral density (BMD). The goal of the study was to investigate the effect of 12-month daily oral administration of 5 g SCP vs. placebo (CG: control group) on BMD in postmenopausal women with primary, age-related reduction in BMD. **Methods:** 131 women were enrolled in this randomized, placebo-controlled double-blinded investigation. The primary endpoint was the change in BMD of the femoral neck and the spine after 12 months. In addition, plasma levels of bone markers—amino-terminal propeptide of type I collagen (P1NP) and C-telopeptide of type I collagen (CTX 1)—were analysed. **Results:** A total of 102 women completed the study, but all subjects were included in the intention-to-treat (ITT) analysis (age 64.3 ± 7.2 years; Body Mass Index, BMI 23.6 ± 3.6 kg/m²; T-score spine -2.4 ± 0.6 ; T-score femoral neck -1.4 ± 0.5). In the SCP group ($n = 66$), BMD of the spine and of the femoral neck increased significantly compared to the control group ($n = 65$) (T-score spine: SCP $+0.1 \pm 0.26$; CG -0.03 ± 0.18 ; ANCOVA $p = 0.030$; T-score femoral neck: SCP $+0.09 \pm 0.24$; CG -0.01 ± 0.19 ; ANCOVA $p = 0.003$). P1NP increased significantly in the SCP group ($p = 0.007$), whereas CTX 1 increased significantly in the control group ($p = 0.011$). **Conclusions:** These data demonstrate that the intake of SCP increased BMD in postmenopausal women with primary, age-related reduction of BMD. In addition, SCP supplementation was associated with a favorable shift in bone markers, indicating increased bone formation and reduced bone degradation.



102 (su 131) donne in post-menopausa, con osteopenia trattate con 5g di CH (66 pz) per 12 mesi vs placebo

Valutazione della **BMD neck e lombare** e dei **marker plasmatici** di Telopeptide C-Terminae **CTX1** (riassorbimento) e del Peptide N-terminale del pro-collagene di Tipo I (**P1NP**)

RISULTATI

Nel gruppo trattato con CH si è registrato un **aumento della BMD totale e del P1NP** rispetto al placebo, mentre il CTX1 è aumentato significativamente nel gruppo placebo

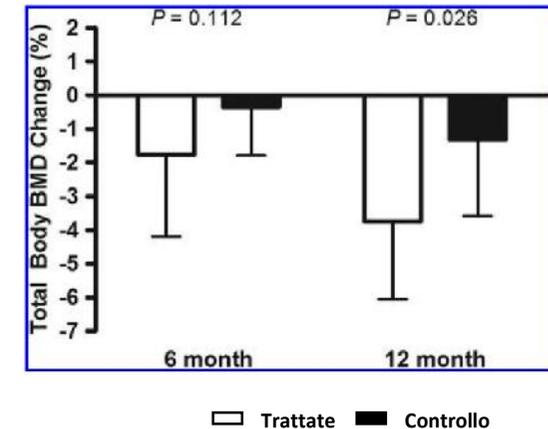
A Calcium-Collagen Chelate Dietary Supplement Attenuates Bone Loss in Postmenopausal Women with Osteopenia: A Randomized Controlled Trial

2014



Marcus L. Elam,^{1,2} Sarah A. Johnson,^{1,2} Shirin Hooshmand,^{2,3} Rafaela G. Feresin,^{1,2}

ABSTRACT Menopause leads to an increased risk for osteoporosis in women. Although drug therapies exist, increasing numbers of people prefer alternative therapies such as dietary supplements, for example, calcium, vitamin D, and collagen hydrolysates for the prevention and treatment of osteoporosis. We have previously shown that a 3-month intervention using a calcium-collagen chelate (CC) dietary supplement was efficacious in improving bone mineral density (BMD) and blood biomarkers of bone turnover in osteopenic postmenopausal women. This study reports the long-term efficacy of CC in reducing bone loss in postmenopausal women with osteopenia. Thirty-nine women were randomly assigned to one of two groups: 5g of CC containing 500mg of elemental calcium and 200IU vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D₃) or control (500mg of calcium and 200 IU vitamin D) daily for 12 months. Total body, lumbar, and hip BMD were evaluated at baseline, 6 and 12 months using dual-energy X-ray absorptiometry. Blood was collected at baseline, 6 and 12 months to assess levels of blood biomarkers of bone turnover. Intent-to-treat (ITT) analysis was performed using repeated measures analysis of variance pairwise comparisons and multivariate analysis to assess time and group interactions. The loss of whole body BMD in women taking CC was substantially lower than that of the control group at 12 months in those who completed the study and the ITT analysis, respectively (CC: -1.33% and -0.33% vs. control: -3.75% and -2.17%; $P = .026$, $P = .035$). The CC group had significantly reduced levels of sclerostin and tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b (TRAP5b) ($P < .05$), and higher bone-specific alkaline phosphatase/TRAP5b ratio ($P < .05$) than control at 6 months. These results support the use of CC in reducing bone loss in osteopenic postmenopausal women.



39 Donne in post-menopausa con **osteopenia trattate per 12 mesi** divise in 2 gruppi:

1. Idrolizzato di Collagene 5g + 500mg di calcio elementare + 200 UI Vitamina D (Trattate)
2. 500mg calcio elementare + 200 IU Vitamina D (Controllo)

RISULTATI

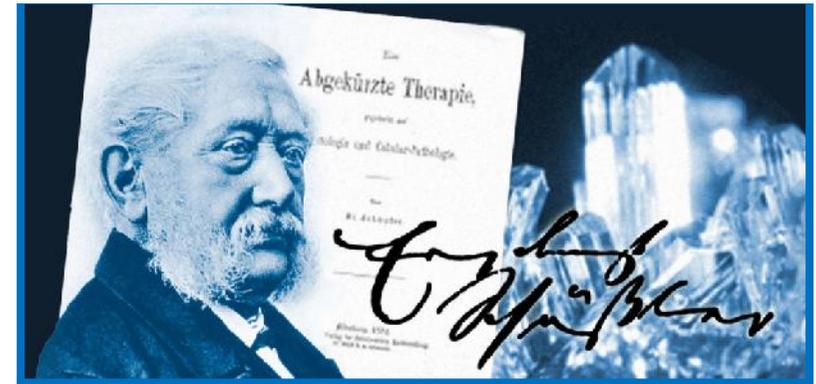
Al termine dello studio la perdita di densità minerale ossea (BMD) nelle donne trattate con CH era inferiore a quella del gruppo di controllo dimostrando che **CH coadiuva la terapia con calcio e Vitamina D**



La **TERAPIA BIOCHIMICA** si avvale dei **12 Sali fondamentali del Dr. Schüssler**, tutti scoperti dal Dr. Wilhelm Heinrich Schüssler (1821 – 1898), medico tedesco.

Schüssler aveva teorizzato che **questi sali minerali svolgono un ruolo di vitale importanza nel regolare funzionamento delle cellule del corpo**. Da ciò si evince che **i tessuti si ammalano poiché le cellule che li costituiscono sono in deficit di uno o più Sali minerali**, tale squilibrio porta ad un'alterazione nel rapporto tra sostanze organiche ed inorganiche con la formazione di prodotti tossici, disturbi intracellulari e alterazioni del ritmo fisiologico.

La terapia con i Sali di Schüssler consiste nel **riportare il sistema al corretto equilibrio con l'apporto di piccole dosi di questi Sali inorganici**, pertanto, regolando il deficit in atto sarà possibile dare una struttura sana alle cellule. Contrariamente alla comune pratica di usare i Sali minerali a fini sostitutivi, **i Sali Dr. Schüssler stimolano il corpo umano a migliorare l'assorbimento dei minerali mancanti direttamente dal cibo ingerito e ne garantiscono la distribuzione equilibrata all'interno dei tessuti del corpo**. I Sali Dr. Schüssler sono **chimicamente puri**, del tutto uguali ai minerali presenti nelle cellule del corpo umano, e quindi fisiologicamente e chimicamente in stretta relazione con gli stessi.



I sali sono **preparati con lo stesso metodo con cui vengono preparati i rimedi omeopatici** che permette al sale di:

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

Tuttavia, la Biochimica di Schuessler non segue propriamente il principio omeopatico dei simili. **Nella terapeutica dai Sali di Schuessler, la prescrizione non si basa sulla somiglianza del quadro patologico del malato con il quadro patogenetico del rimedio (ragionamento analogico), ma sulla base dei sintomi clinici del malato che testimonierebbero la necessità di somministrare quel o quell'altro sale**. Diciamo che, per questo motivo, la terapeutica di Schuessler è più vicina alla moderna allopatia che all'omeopatia hahnemanniana.

I 12 SALI DEL DR. SCHUSSLER



N. 1: *Calcium fluoratum*
(Fluoruro di calcio)



1

Il sale dell'elasticità

Il Calcium fluoratum **aumenta l'elasticità del tessuto connettivo**, dei legamenti e dei tendini e la consistenza delle ossa e dei denti. Coadiuvante nel trattamento delle vene varicose, delle lesioni a carico dei muscoli e dei legamenti e degli stiramenti.

N. 2: *Calcium phosphoricum*
(Fosfato acido di calcio)



2

Il sale di ossa e denti

Il Calcium phosphoricum **favorisce la crescita ed i processi di guarigione delle ossa e dei denti**. Coadiuvante nel trattamento delle fratture e dell'osteoporosi.

N. 3: *Ferrum phosphoricum*
(Fosfato di ferro)



3

Il sale per il primo soccorso

Il Ferrum phosphoricum è utile in tutti i tipi di infezione nella loro fase iniziale. È di supporto nel trattamento di infiammazioni acute, condizioni febbrili, ferite recenti, tagli, graffi e ustioni di primo grado (ad esempio, scottature solari).

N. 4: *Kalium chloratum*
(Cloruro di potassio)



4

Il sale delle mucose

Il Kalium chloratum è utile nelle infiammazioni delle mucose, per esempio riniti, bronchiti, gastriti, coliti e cistiti. Aiuta soprattutto nella seconda fase del decorso infiammatorio, quando la malattia si manifesta con sintomi evidenti come gli essudati.

N. 5: *Kalium phosphoricum*
(Fosfato di potassio)



5

Il sale di nervi e mente

Il Kalium phosphoricum migliora l'efficienza mentale e stabilizza il sistema nervoso. È di supporto nel trattamento della stanchezza mentale, emotiva e fisica e degli stati di debolezza generale. Coadiuvante nel trattamento della depressione.

N. 6: *Kalium sulfuricum*
(Solfato di potassio)



6

Il sale delle infiammazioni croniche

Il Kalium sulfuricum aiuta ad alleviare i sintomi associati alle infiammazioni croniche ed alle malattie croniche della pelle. Coadiuvante nel trattamento delle ferite a cicatrizzazione lenta, è di supporto nel miglioramento del processo di guarigione delle infiammazioni a carico delle mucose quali gola, congiuntive e naso.

I 12 SALI DEL DR. SCHUSSLER



N. 7: *Magnesium phosphoricum*
(Fosfato acido di magnesio)



7

Il sale di crampi e dolori

Il Magnesium phosphoricum è utile nel trattamento dei crampi frequenti e degli spasmi muscolari. Coadiuvante nel **trattamento dei dolori muscolari**, ad esempio dei dolori mestruali, delle tensioni comuni del collo o delle spalle e degli spasmi dolorosi nel tratto gastrointestinale.

N. 8: *Natrium chloratum*
(Cloruro di sodio)



8

Il sale dell'equilibrio idrico

Il Natrium chloratum regola l'equilibrio dei fluidi corporei. E' utile nel trattamento dei disturbi gastrointestinali come stipsi e vomito.

N. 9: *Natrium phosphoricum*
(Fosfato di sodio)



9

Il sale del metabolismo

Il Natrium phosphoricum regola l'equilibrio acido – base ed è utile nel trattamento dell'iperacidità. Sostiene il metabolismo ed è coadiuvante nel trattamento dei disturbi digestivi come dispepsia, flatulenza, difficoltà a digerire cibi ad alto contenuto di grassi (crampi allo stomaco, obesità) e reflusso acido.

N. 10: *Natrium sulfuricum*
(Solfato di sodio)



10

Il sale dell'eliminazione

Il Natrium sulfuricum favorisce i processi di disintossicazione generale e di eliminazione dei liquidi.

Aiuta ad espellere i liquidi tissutali in eccesso e favorisce la funzione epatica.

N. 11: *Silicea*
(Acido di silicio)



11

Il sale della bellezza

Silicea aiuta a mantenere l'elasticità e la consistenza di capelli e unghie. Ad esempio, è di supporto nel caso di capelli e unghie fragili, perdita di capelli o crescita irregolare delle unghie. **Silicea rinforza la pelle ed il tessuto connettivo, migliorandone l'elasticità.**

N. 12: *Calcium sulfuricum*
(Solfato di calcio)



12

Il sale dei processi suppurativi

Il Calcium sulfuricum ha un effetto antinfiammatorio e favorisce la crescita delle cellule. È utile in caso di ascessi, foruncoli, pustole e processi purulenti.

Dott.ssa Ste...

icone



SALI DI SCHUSSLER NELL'OSTEOPENIA/OSTEOPOROSI

CALCIUM FLUORATUM (D6 e D12), **conferisce elasticità alle fibre**. E' un importante elemento di composizione dello smalto dei denti e delle unghie e del periostio per cui ne favorisce il consolidamento e la resistenza

Facilita inoltre la circolazione e rinforza i piccoli vasi favorendo il riassorbimento di indurimenti vascolari in quanto ripristina e mantiene l'elasticità dei tessuti irrigiditi e ridà il giusto tono dove c'è cedimento

MAGNESIUM PHOSPHORICUM (D6 e D12), è il principale sale per i dolori e gli spasmi, nevralgie in tutte le zone del corpo, tendenza all'emicrania poiché mitiga la trasmissione degli impulsi nervosi ai muscoli e attenua l'eccitabilità dei centri nervosi. **Indicato in caso di dolori muscolari, reumatici, articolari, contratture, crampi.**

SILICEA (D6 e D12), è importante per la formazione della cute, della mucosa, di unghie, capelli ed ossa. Agisce su quasi tutti tessuti dell'organismo, perché è **un elemento essenziale del connettivo**. **Aumenta la resistenza meccanica** dei tessuti, è anche la sostanza del ringiovanimento, regola la sudorazione aiutando ad eliminare le tossine attraverso la pelle, scioglie i depositi di cristalli di acido urico (scricchiolii delle articolazioni delle dita dei piedi e delle mani). Partecipa all'assimilazione nel cibo di calcio

*Le diluizioni decimali **D6 e D12** sono capaci di intervenire attraverso meccanismi farmacodinamici attivi poiché la molecola è presente, promuovendo ciò che è vitale e senza effetti collaterali*



Il composto di Sali del Dr. Schussler :



1. **stimola l'espressione della Fosfatasi Alcalina** , marker precoce di osteogenesi, in colture di osteoblasti di ratto (1,2,3) e umani (4)



2. **Aumenta l'incorporazione di Ca nella matrice ossea**, marker finale di osteogenesi, in colture di osteoblasti di ratto (1,2,3) e umani (4)



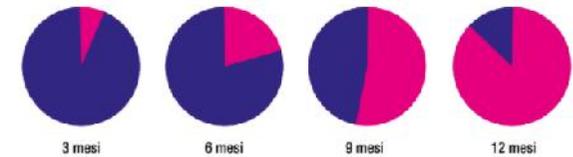
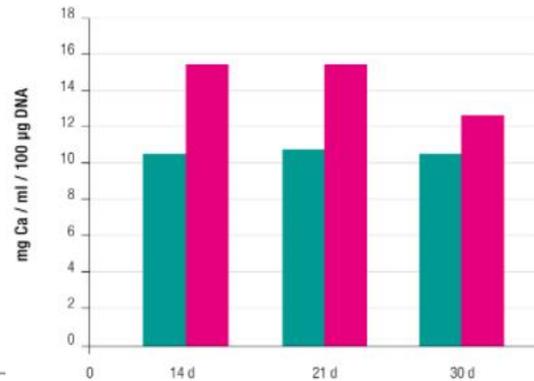
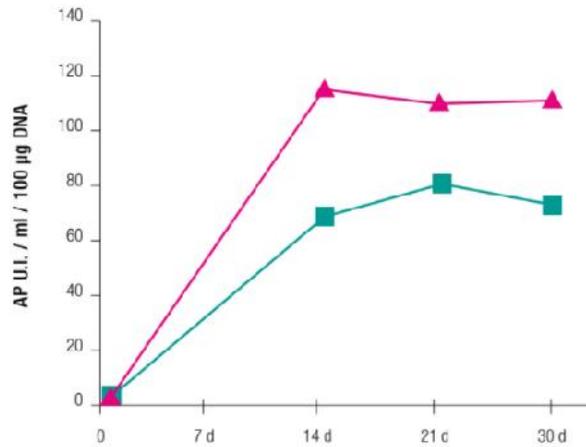
3. **Aumenta il numero di noduli mineralizzati e la velocità di mineralizzazione** (5)



4. **Favorisce il recupero della massa ossea (fino all'84%)** in donne in età menopausale e post-menopausale (6)



5. **Rallenta e/o migliora il processo di osteopenia e la rachialgia** in menopausa e post-menopausa



Recupero della massa ossea fino all'84%

Composto di Sali di Schussler controllo

Dott.ssa Stefania Falcone

1. Manduca P. et al « L'osteogenesi in vitro stimolata da XXX XXXXXXXX XXXXXXXXXX Aggiornamenti di Medicina Integrata, 1° semestre 1996, pagine 2-5
2. Manduca P. et al. Osteogenesis in vitro in rat tibia-derived Osteoblasts is promoted by the homeopathic preparation, da XXX XXXXXXXX XXXXXXXXXX Biology International Volume 23, Issue 1, January 1999, Pages 31-40
3. Palermo C, et al « Effetto di XXX XXXXXXXX XXXXXXXXXX sulla proliferazione e capacità differenziativa di osteoblasti coltivati in vitro. Aggiornamenti di Medicina Integrata, 1° semestre 1999, pagine 2-7
4. Ulivi Det al. Effetto di XXX XXXXXXXX XXXXXXXXXX su osteoblasti umani coltivati in vitro. Aggiornamenti di Medicina Integrata, 1° semestre
5. Palermo C et al. «Effetto di XXX XXXXXXXX XXXXXXXXXX sulla proliferazione e capacità differenziativa di osteoblasti coltivati in vitro. Aggiornamenti di Medicina Integrata, 1° semestre 1999, pagine 2-7
6. Polidoro M. Valutazione dell'efficacia di XXX XXXXXXXX XXXXXXXXXX ella Terapia dell'osteoporosi in menopausa. Aggiornamenti di Medicina Integrata, 2° semestre 2000, pagine 21-23



COME SI ASSUMONO I SALI DI SCHUSSLER



- In commercio sono disponibili sotto forma di compresse, polvere, pomata, gocce.
- Idealmente non devono essere deglutiti ed è **preferibile assumerli a digiuno**.



- Vanno lasciati sciogliere lentamente sotto la lingua dove dovranno essere tenuti almeno un paio di minuti.



- Le diluizioni più utilizzate sono la D6 e la D12, ma esiste anche la D3

- Iniziare con assunzioni più frequenti.



- Con il miglioramento, ridurre la frequenza a 3 volte al giorno e continuare per qualche giorno ancora dopo la guarigione.

- **Se sono necessari più rimedi si possono alternare lungo la giornata.**



- Ovviamente, a seconda della patologia, si possono scegliere diluizioni e dosaggi diversi, che vanno cambiate nel tempo basandosi sui miglioramenti o peggioramenti.



- Solitamente, come materiale neutro solido, si usa il lattosio, ma sono possibili delle alternative per chi è intollerante. Lo stesso dicasi per il glutine riguardo a chi soffre di celiachia.



- Nei preparati liquidi vengono invece utilizzati acqua o alcool.



- **IL METODO DI SCHUSSLER è EFFICACE, PRATICO E SICURO perché i sali:**

- Possono essere assunti insieme ad altri farmaci o rimedi**

- Coadiuvano i trattamenti farmacologici**

- Non hanno effetti collaterali**



“SUCCESSFUL AGING”

Non solo ‘anni alla vita’ ma anche ‘vita agli anni’

Nel determinare la durata e la qualità della vita diventa prevalente l’azione dell’**ambiente** (*dieta, stile di vita, attività lavorativa, ecc.*) che **incide per circa il 70%**.

Un soggetto anziano può procedere verso il cosiddetto **USUAL AGING**, spesso gravato da più malattie croniche, oppure verso un **SUCCESSFUL AGING**, cioè un anziano con prestazioni psico-fisiche superiori rispetto ai coetanei

E’ meglio consumare le scarpe che le lenzuola...

(Detto popolare)

Un’alimentazione adeguata, associata ad una costante e corretta attività fisica rappresentano sicuramente due fattori che possono incidere significativamente nel raggiungimento di un *successful aging*. Anche l’assunzione di nutraceutici in ambito di prevenzione e terapia per quanto riguarda le patologie che più frequentemente caratterizzano l’invecchiamento, quali l’osteoporosi, le dislipidemie e la sarcopenia, può rappresentare un modo per il raggiungimento di un invecchiamento di successo.



Dott.ssa Stefania Falcone

TAKE HOME MESSAGE



Attualmente è disponibile un'ampia gamma di nutraceutici che mostrano risultati promettenti per la gestione dell'osteoporosi.



Ben venga l'assunzione di nutraceutici, se:

– supportata da informazioni esaustive e veritiere nel rispetto delle indicazioni alla salute stabilite dagli enti regolatori,



– avvalorata dalle indicazioni/prescrizioni di specialisti,



– effettuata in maniera efficace e consapevole,

– non se ne abusa



– non la si considera la panacea di tutti i mali

– i prodotti assunti garantiscono elevati standard di sicurezza e qualità



Il trattamento
usati per l'ost
gestione dell'os

FARMACI



MEDICINA D'ATTESA

nutraceutici con a
e raccoman

NUTRACEUTICI



MEDICINA D'INIZIATIVA

inamente
o e nella

GRAZIE A TUTTI PER L'ATTENZIONE

