

## I supplementi con sostanze attive sul metabolismo osseo e muscolare nella prevenzione dell'osteoporosi

Iannella P, Di Somma C, Colao A. .... titolo in inglese..... Trends Med 2011; 11(2):69-77.

©2011 Pharma Project Group srl.  
ISSN: 1594-2848

**Paride Iannella<sup>1</sup>, Carolina Di Somma<sup>2</sup>, Annamaria Colao<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Pharma Project Group srl, Saronno  
<sup>2</sup>Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia Molecolare e Clinica, Università Federico II, Napoli

**Key words:**  
**bone**  
**metabolism**  
**osteoporosis**

 **Paride Iannella**  
Pharma Project Group srl  
Viale Rimembranze 43/A  
21047 Saronno -VA-

L'osteoporosi è una condizione metabolica caratterizzata da progressiva riduzione della massa ossea e da alterazioni della microarchitettura della componente trabecolare dell'osso, con conseguente aumento della fragilità e maggiore suscettibilità alle fratture<sup>1</sup>. Nelle fasi più avanzate le fratture possono verificarsi anche in presenza di traumi minori e talvolta minimi (fratture spontanee)<sup>2</sup>. Benché l'osteoporosi possa colpire entrambi i sessi, la maggior parte dei casi di fratture da fragilità si verifica nella donna in menopausa allorché, persa la "protezione ovarica", la riduzione degli estrogeni circolanti induce, attraverso diversi meccanismi, un'alterazione nei processi di riassorbimento e formazione ossei, tra cui la sintesi di citochine infiammatorie che innescano il reclutamento e l'attivazione degli osteoclasti (↑osteolisi) e la down-regulation degli osteoblasti (↓osteosintesi), con conseguente prevalenza della fase di riassorbimento sulla neoformazione di osso<sup>3,4</sup>.

### E' possibile rallentare la perdita di massa ossea?

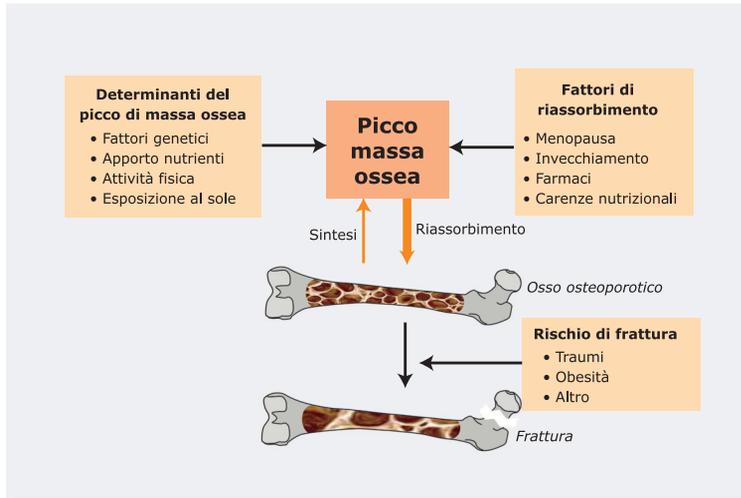
Lo sviluppo dello scheletro inizia nell'utero e prosegue fino alla maturità scheletrica attraverso una serie di meccanismi fine-

mente regolati, dipendenti dal controllo endocrino ed influenzati da fattori genetici ed ambientali. Il risultato finale di questo lungo processo di rimodellamento è che, giunto alla maturità scheletrica (25-30 anni) ciascun individuo raggiunge il suo *picco di massa ossea*, corrispondente alla sua massima densità minerale (*Bone Mineral Density - BMD*). A partire da questo momento della vita, una serie di fattori, sia costituzionali che ambientali, determinerà la progressiva perdita di osso, *ma con velocità diversa nell'uomo e nella donna e da soggetto a soggetto*. Nella maggior parte delle donne la perdita di massa ossea dopo la menopausa si aggira intorno all'1%/anno (*slow bone losers*), ma in una quota minore (5-10% delle pazienti) questa perdita è assai più rapida, fino ad arrivare al 5%/anno (*fast bone losers*)<sup>5,6</sup>. Ne consegue che il rischio di frattura dipende da due variabili: 1) il picco di massa ossea raggiunto alla maturità scheletrica; 2) la rapidità con cui si perde osso, ovvero quanto è prevalente il processo di riassorbimento su quello di osteosintesi (figura 1).

### Determinanti del picco di massa ossea

A parità di altri fattori dunque, un individuo che abbia raggiun-

**Figura 1.** Relazione fra picco di massa ossea raggiunto al termine dell'adolescenza e rischio di frattura dopo la menopausa o in età senile.



to un elevato BMD nell'età adulta avrà un rischio di fratture minore rispetto ad uno che alla maturità scheletrica aveva "accumulato una minore scorta di osso". In termini pratici ciò significa che il suo rischio di frattura sarà meno influenzato da quei fattori che concorrono ad un'osteoporosi precoce, come una menopausa prematura, una dieta poco appropriata, la presenza di malattie o trattamenti osteopenizzanti etc.

### Micronutrienti e tono muscolare nella prevenzione dell'osteoporosi

Può apparire paradossale che in anni di benessere alimentare caratterizzati da continui allarmi per il rischio di iperalimentazione ed obesità, vi siano ampi strati della popolazione con diete carenti di vitamine e micronutrienti essenziali al metabolismo osseo. Queste carenze, se non corrette precocemente, determineranno un bilancio negativo della massa ossea e, quindi, una maggiore propensione all'osteoporosi ed alle fratture<sup>7-9</sup>. In effetti numerosi studi epidemiologici indicano che l'assunzione

alimentare di Calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ), colecalciferolo (vitamina  $\text{D}_3$ ) e Magnesio ( $\text{Mg}^{++}$ ) è subottimale in alcune fasce della popolazione e comunque non in linea con i valori ADR (Apporto Dietetico Raccomandato)<sup>10-12</sup>.

Inoltre, già a partire dalla fine degli anni '70, divenne evidente che l'osteoporosi era una sindrome complessa alla quale, oltre alle carenze nutrizionali o alle alterazioni metaboliche, concorrevano fattori meccanici e muscolari. In particolare, fu possibile rilevare che la riduzione dell'attività fisica nei pazienti cronicamente allettati o la presenza di malattie dell'apparato muscolare, come le sindromi distrofiche, determinavano la comparsa di osteoporosi precoce e propensione alle fratture<sup>13,14</sup>. Successivamente è stato accertato che la relazione fra tono muscolare ed osteoporosi è mediata dalla stimolazione degli osteoblasti, che si attivano in senso pro-mitogeno, quando l'osso è sottoposto a trazione meccanica<sup>15,16</sup>. Una costante trazione dell'osso, sia attiva (lavoro muscolare) che passiva (tono posturale), è quindi necessaria per tenere gli osteoblasti in attivazio-

ne funzionale e metabolica, come dimostrato dalla rapida comparsa di osteoporosi negli astronauti che operano in condizione di ridotta gravità e quindi con ridotta tensione muscolare<sup>17-19</sup>. *Mantenere il tono muscolare è quindi un fattore protettivo nei confronti della perdita di massa ossea altrettanto importante quanto l'assunzione di micronutrienti o l'esposizione alla luce solare<sup>20</sup>.*

### I supplementi di nuova generazione: l'approccio multitarget

Sulla base di questi riscontri, negli ultimi anni sono stati introdotti supplementi nutrizionali costituiti da più componenti nei quali, oltre alla presenza dei nutrienti tradizionalmente utilizzati nella prevenzione dell'osteoporosi ( $\text{Ca}^{++}$  e vitamina  $\text{D}_3$ ), sono state aggiunte sostanze in grado di migliorare il tono muscolare o di aumentare la capacità di esercizio.

Fra i supplementi di più recente commercializzazione mirati ad un approccio multitarget, si registra l'associazione di calcio (500 mg), L-leucina (500 mg), L-carnitina fumarato (344 mg), magnesio (250 mg), vitamina  $\text{D}_3$  (5  $\mu\text{g}$ ). Quale è il razionale di tale associazione?

### Il ruolo dello ione $\text{Ca}^{++}$ nel metabolismo osseo

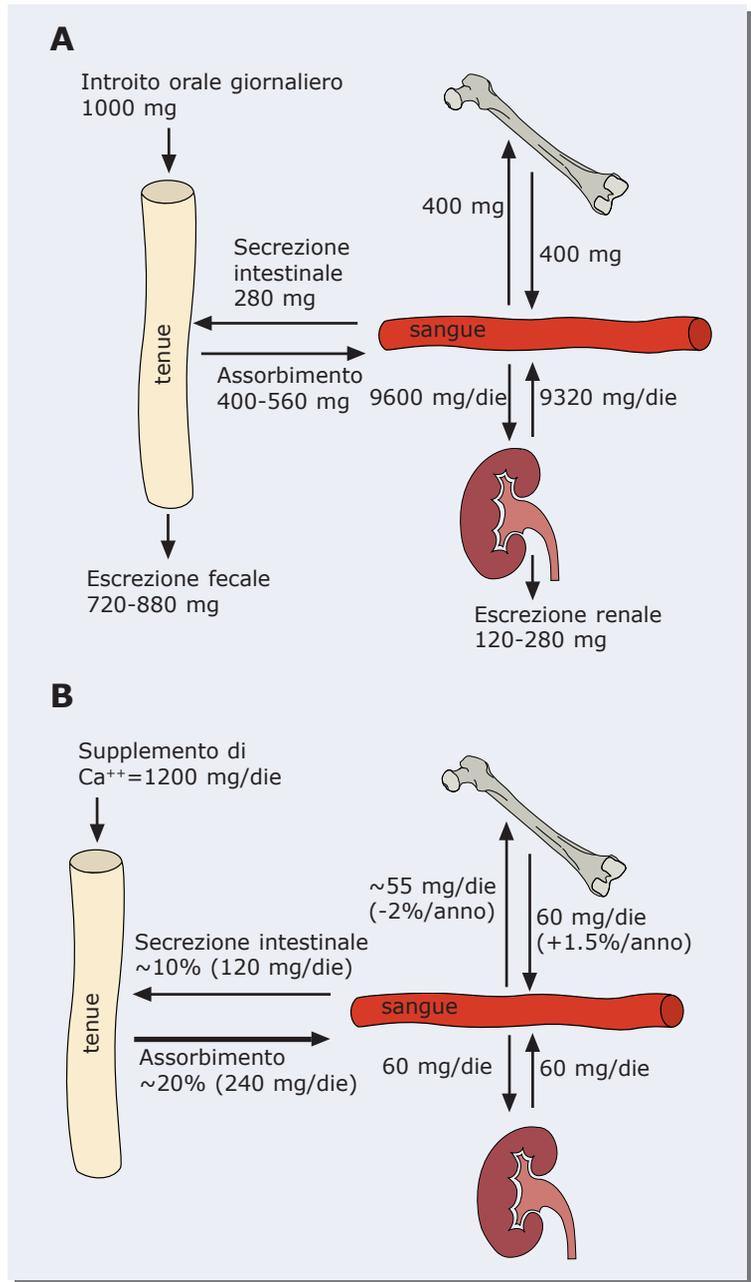
Nell'uomo circa il 99% di tutto il calcio corporeo è immagazzinato nelle ossa ed i suoi livelli sierici, essenziali allo svolgimento di numerose funzioni vitali, sono mantenuti entro limiti molto ristretti grazie ad un delicato sistema di regolazione: in caso di ridotto introito o di alterato assorbimento intestinale del calcio (malassorbimento, gastroresecati, etc), la riduzione della calcemia stimola la secre-

zione di paratormone (PTH) che rinormalizza la calcemia sia promuovendo il riassorbimento tubulare dello ione sia aumentando l'assorbimento intestinale attraverso l'attivazione della vitamina D. Se il deficit è severo e non è compensabile dai due meccanismi appena descritti, il PTH promuove il riassorbimento osseo del  $Ca^{++}$ ; questo meccanismo compensatorio, se persistente, determina progressiva riduzione delle scorte di calcio osseo (figura 2). Questo raffinato meccanismo regolatorio spiega la ragione per cui si possono riscontrare livelli di calcemia normali in soggetti con ridotto introito di  $Ca^{++}$ .

**Le carenze dietetiche di  $Ca^{++}$ : gli studi osservazionali**

Numerosi studi di popolazione hanno dimostrato l'esistenza di una relazione fra ridotto introito di calcio, picco di massa ossea e rischio di frattura<sup>22-24</sup>. Questa relazione diventa assai più preoccupante in soggetti a rischio, come le donne in menopausa, gli anziani allettati o quelli con comorbidità (nefropatia, artrite reumatoide, etc), nei quali l'assunzione giornaliera di calcio risulta spesso inadeguata rispetto ai valori ADR (1.5 g/die). Nello studio SENECA, condotto in 12 Paesi europei, è stata valutata l'assunzione di calcio in 2.586 pazienti anziani. Carenze sono state osservate in quasi tutti i Paesi e, con specifico riferimento all'Italia, l'intake medio di calcio è risultato minore del 37% rispetto ai valori raccomandati (ADR), con quasi il 20% dei soggetti studiati che introitava meno di 500 mg/die di  $Ca^{++25}$ . Numerosi studi hanno dimostrato che la soglia di assunzione al di sotto della quale il bi-

**Figura 2. Omeostasi del calcio nell'uomo. (Da Brandi ML 2001<sup>21</sup>).**



lancio del calcio è negativo (sottrazione dello ione dai depositi ossei) si aggira proprio intorno ai 500 mg/die<sup>26</sup>. In uno studio italiano del 2000 è stato dimostrato che l'introito medio di calcio in donne in menopausa (età >60 anni) era di circa 780 mg/die, contro un fabbisogno ottimale di circa 1.5 g/die<sup>25</sup>.

Per fornire una relazione quantitativa fra assunzione di calcio e rischio di frattura di femore sono utili i dati ottenuti da Feskanich e collaboratori su una vasta popolazione femminile<sup>27</sup>. In questo studio 72.337 donne in menopausa sono state monitorate per 18 anni, durante i quali sono state registrate 603 frat-

ture di femore. Le fratture sono quindi state correlate all'assunzione di calcio (e vitamina D) dopo stratificazione della popolazione in due gruppi: quelle che assumevano <600 mg/die di  $\text{Ca}^{++}$  rispetto a quelle che assumevano >1200 mg/die: è stato rilevato un aumento del rischio relativo (RR) di frattura del 38% in quelle a basso introito rispetto alla controparte a maggior introito giornaliero (figura 3).

### Il ruolo della vitamina D

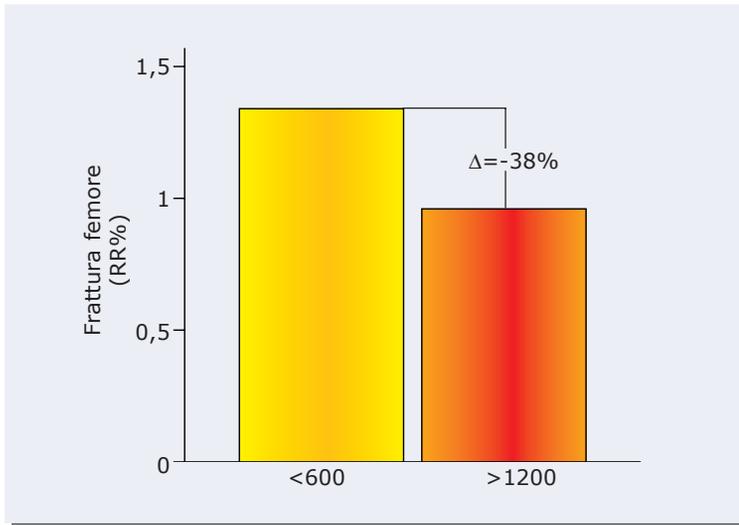
Diversamente dalle altre vitamine, introdotte esclusivamente con la dieta, la vitamina D deriva nell'uomo per circa il 20% dall'alimentazione (grassi animali, uova, etc) e per circa l'80% dalla fotoconversione cutanea del 7-diidrocolesterolo a vitamina  $\text{D}_3$  (colecalfiferolo), indotta dagli UV-B ( $\lambda=290-315$  nm). La vitamina  $\text{D}_3$ , ben assorbita nel tubo digerente è inattiva ai fini del metabolismo osseo fino a quando non subisce due idrossilazioni (fegato e rene) per diventare 1,25 diidrossi-vitamina  $\text{D}_3$  (1,25 OHD), meglio nota come *calcitriolo*, la forma metabolicamente attiva<sup>28</sup>. Il calcitriolo è indispensabile per l'assorbimento del calcio a livello dell'intestino tenue, dove viene stimolata la sintesi di un carrier specifico per lo ione  $\text{Ca}^{++}$ .

### Carenze di vitamina D nella popolazione generale

I livelli circolanti di calcitriolo dipendono da cinque variabili: 1) l'introito dietetico; 2) l'esposizione alla luce solare; 3) l'efficacia del meccanismo di fotoconversione cutanea; 4) la sintesi epatica del precursore, il 7-diidrocolesterolo; 5) la presenza di sindromi da malassorbimento.

Non è quindi insolito che a causa della presenza di uno o più di

**Figura 3.** Rischio relativo di frattura del femore in relazione all'introito giornaliero di calcio in donne in menopausa. (Dati da Feskanich D et al 2003<sup>27</sup>).



tali fattori si verificano stati carenziali. L'ipovitaminosi D può aumentare il rischio di frattura oltre che per ridotto assorbimento del calcio, e quindi per aumentato turnover osseo PTH-mediato, anche a causa della riduzione del tono muscolare (miopatia prossimale) e della ridotta apposizione di minerale nell'osso in neoformazione (osteomalacia). Vari studi hanno dimostrato che i livelli ottimali di 25-idrossi vitamina D (25 OHD) dovrebbero essere >75 nmol/L e che per valori compresi fra 12,5 e 25 nmol/L si ha iperparatiroidismo compensatorio con osteoporosi, mentre con valori persistentemente <12.5 nmol/L si osserva un deficit di mineralizzazione dell'osso (osteomalacia)<sup>29,30</sup>. Sulla base di una delle variabili prima indicate vi è un elevato rischio di ipovitaminosi D soprattutto nei soggetti anziani (ridotta sintesi di 7-diidrocolesterolo e ridotta efficienza della fotoconversione) e nei mesi invernali (ridotta esposizione alla radiazione UV-B). L'effetto della scarsa esposizione alla luce solare durante l'in-

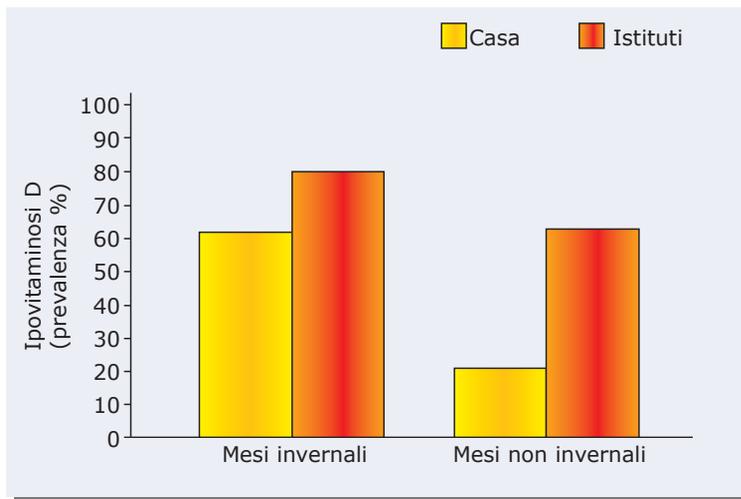
verno è risultato evidente in uno studio italiano condotto su soggetti over 70, confrontando soggetti istituzionalizzati e non (figura 4).

Purtroppo, la carenza di vitamina D è presente anche in fasce apparentemente non a rischio, come dimostrato recentemente da un altro studio italiano su 608 donne in premenopausa: posto come soglia un valore di 25OHD <50 nmol/L quasi il 30% dei soggetti testati non raggiungeva questa soglia<sup>32</sup>.

### Vitamina D e rischio di frattura

Il rapporto fra livelli circolanti di vitamina D e fratture è stato oggetto di numerosi studi clinici e di varie meta-analisi<sup>33-37</sup>. I dati di questi studi indicano inequivocabilmente che la supplementazione con vitamina D riduce il rischio di frattura<sup>36,37</sup>. Nella meta-analisi di Bishoff-Ferrari su JAMA del 2005 condotta su 9.294 pazienti, il rischio relativo (RR) di frattura del femore si riduceva del 26% e quel-

**Figura 4.** Deficit di vitamina D circolante (25OHD <25 nmol/L) in soggetti anziani. (Dati da Rossini et al 1990<sup>31</sup>).



lo di tutte le fratture (escluse le vertebrali) del 23% se i pazienti introitavano una dose globale di vitamina D di almeno 700 UI/die, (17.5 µg/die), una quantità difficilmente raggiungibile con le diete a basso contenuto di grassi spesso adottate nei paesi occidentali<sup>36</sup>.

### Ruolo del Magnesio

Fra i trattamenti per l'osteoporosi il Magnesio (Mg<sup>++</sup>) costituisce da sempre la componente negletta, la Cenerentola della situazione. Tuttavia vari studi epidemiologici, numerosi casi clinici e recenti trials di intervento hanno dimostrato che questo ione contribuisce sensibilmente al metabolismo osseo, sia in modo diretto che indiretto<sup>38,39</sup>. Recentemente Aydin ha dimostrato che la supplementazione con magnesio a donne in menopausa ha ridotto i livelli di PTH e di desossipiridinoline urinarie ed aumentato quelli di osteocalcina<sup>40</sup>. I benefici della supplementazione con magnesio erano già stati valutati in un precedente lavoro nel quale 120 adolescenti con basso intake di Mg<sup>++</sup> (<220 mg/die) furono sottoposte a

supplementazione con magnesio (300 mg/die) e fu successivamente misurato il contenuto minerale osseo (BMC) in vari siti (collo del femore, vertebre lombari etc): al termine dei 12 mesi di supplementazione, il BMC a livello della testa del femore risultò sensibilmente aumentato (P<0.05), con variazioni più modeste per gli altri distretti<sup>41</sup>.

E' anche interessante notare che le concentrazioni plasmatiche di Mg<sup>++</sup> correlano con la forza e la resistenza muscolari, importanti nella prevenzione dell'osteoporosi. Nello studio italiano INCHIANTI, i livelli di Mg<sup>++</sup> correlavano sia con la forza di presa dei muscoli della mano sia con la forza contrattile dei muscoli del bacino e della gamba<sup>42</sup>. La presenza di magnesio nei supplementi per l'osteoporosi costituisce quindi *un valore aggiunto sia per il metabolismo osseo sia per aumentare il tono muscolare*.

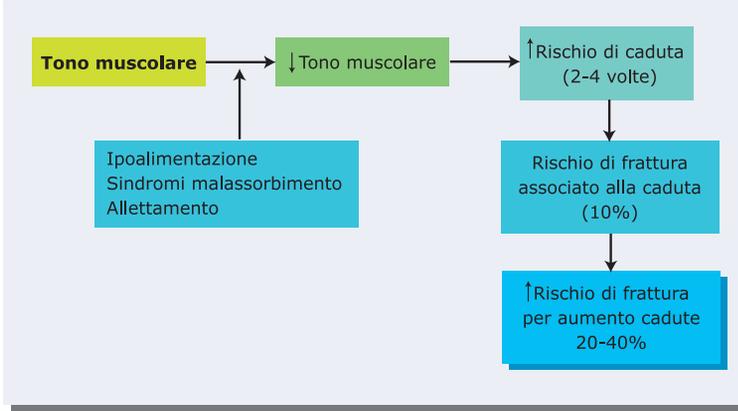
### Sostanze muscolotoniche e rischio di frattura

Per sostanze muscolotoniche si intendono tutte quelle molecole che, attraverso vari meccanismi, sono in grado di aumenta-

re il metabolismo della fibra muscolare striata e, conseguentemente, la sua capacità di compiere lavoro attraverso la contrazione muscolare. I meccanismi attraverso cui tale risultato si realizza, e quindi si produce una maggior quantità di ATP utilizzabile per la contrazione, sono essenzialmente due: 1) aumento dei precursori energetici ossidabili; 2) aumento della resa energetica dei combustibili utilizzati.

Prima di esaminare in che modo tali sostanze aumentano il tono muscolare è necessario verificare la relazione fra tono muscolare e rischio di frattura. Vari studi clinici hanno dimostrato che la contrattilità muscolare influenza il rischio di frattura attraverso due vie: da una parte, tenendo l'osso in trazione mantiene metabolicamente attivi gli osteoblasti e quindi la neoformazione di osso; dall'altra un adeguato tono muscolare consente il corretto bilanciamento della postura e riduce il rischio di cadute accidentali, cui è associata la maggior parte delle fratture dell'anziano<sup>44</sup>. Un bilanciamento muscolare debole (*weak balance*) è infatti associato ad instabilità posturale, e questa a perdita dell'equilibrio ortostatico<sup>45</sup>. La relazione quantitativa fra debolezza muscolare, rischio di caduta e rischio di frattura, evidenzia che la progressiva perdita di tono muscolare fa aumentare il rischio di cadute di 2-4 volte rispetto alla "popolazione sana", pur lasciando invariato il rischio di frattura (10%) associato alle cadute (figura 5). In realtà il rischio di frattura è qui stimato per difetto perché, è molto probabile che non solo le cadute siano 2-4 volte più frequenti, ma siano anche più disastrose proprio per

**Figura 5.** Tono muscolare, rischio di caduta e rischio di frattura nell'anziano. (Dati da Berry SD et al 2008<sup>43</sup>).



il minor controllo muscolare. Nella migliore delle ipotesi quindi, il rischio di frattura nei soggetti con astenia muscolare è 2-4 volte maggiore rispetto alla controparte normotonica.

### Leucina

La L-leucina è un amminoacido essenziale nell'uomo, deve quindi essere assunto con la dieta. La L-leucina è importante per lo sviluppo e l'integrità del tessuto muscolare, in quanto promuove la sintesi di proteine contrattili della muscolatura striata e ne rallenta il catabolismo<sup>46,47</sup>. Il fabbisogno di leucina in un adulto sano è di 50-150 mg/Kg di peso corporeo. Il ruolo cruciale della leucina si apprezza immediatamente negli atleti in al-

lenamento intensivo, nei quali il consumo dell'amminoacido può arrivare a circa 5 gr/die, che devono essere integrati con una vigorosa supplementazione per evitare la perdita di massa muscolare. Purtroppo gli alimenti ricchi di leucina sono pochi: mais, legumi, arachidi, nocciole, pesce, e non è difficile incontrare casi di deficit negli anziani e nei soggetti con diete poco variate.

### L-carnitina

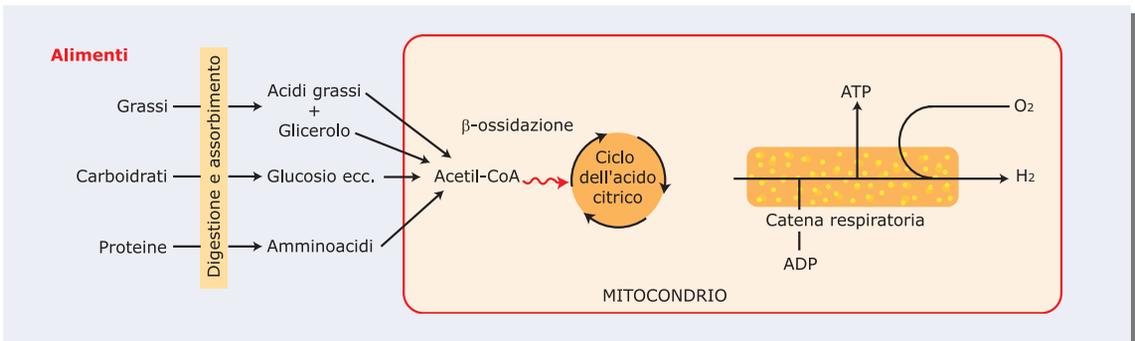
Il deficit di L-carnitina induce nell'organismo disregolazione del flusso dei gruppi acetile dal citosol alla membrana mitocondriale, sicché meno combustibile entra nel ciclo di Krebs (figura 6). Ciò si traduce in una riduzione consistente (-25%) del

consumo di O<sub>2</sub> e, conseguentemente, in una minor produzione di adenosin-trifosfato (ATP)<sup>49</sup>. Le conseguenze del deficit di carnitina sul tono muscolare sono ben evidenti nei pazienti dializzati dove, oltre alla riduzione della forza contrattile, si registra atrofia muscolare con progressivo assottigliamento delle fibre muscolari di tipo I e II. La supplementazione di L-carnitina in tali pazienti ha indotto un aumento di circa il 7% del diametro delle fibre muscolari di tipo I e II<sup>50</sup>.

La carnitina è solo in minima parte sintetizzata dall'organismo umano (~15%), mentre la quota maggiore proviene dall'intrito alimentare di carne e derivati (~85%); la forma della molecola metabolicamente attiva è quella levogira (L-carnitina). Nell'uomo il 97% di tutta la carnitina presente nell'organismo (~15g) è depositata nel muscolo periferico, in quello cardiaco e nei due organi di sintesi (rene, fegato), mentre solo una quota modesta è presente nel plasma o in siti secondari<sup>51,52</sup>. E' facile intuire come nei pazienti con nefropatia e/o epatopatia la sintesi di carnitina risulti alterata e possano registrarsi deficit della molecola<sup>53,54</sup>.

**Effetti muscolari.** Gli effetti di una dieta povera di carnitina

**Figura 6.** Ruolo della L-carnitina nei meccanismi di controllo e produzione dell'energia. (Adattata da Averna M 2009<sup>48</sup>).



sulla riduzione del tono muscolare, sull'incapacità di compiere lavoro e sul rischio di caduta a causa dell'alterazione del *balancing* sono stati dimostrati da Spasov nel 2005<sup>55</sup>. Nello stesso studio gli Autori osservarono come la supplementazione con L-carnitina, ma non del racemo o di D-carnitina, ripristinava rapidamente il tono muscolare in animali da laboratorio<sup>55</sup>. Questi dati sono stati confermati più recentemente in soggetti anziani, dove la supplementazione con carnitina migliorava l'astenia muscolare e mentale e lo stato funzionale generale<sup>56</sup>.

**Effetti metabolici sull'osteoblasta.** I benefici della presenza di L-carnitina nei supplementi antiosteoporotici di nuova generazione potrebbero però andare oltre quelli "indiretti" prima descritti e relativi alla stimolazione degli osteoblasti attraverso la tensione meccanica sull'osso. In due studi italiani è stato infatti dimostrato che l'aggiunta di questa sostanza a colture di osteoblasti aumentava la proliferazione cellulare e la sintesi delle molecole tipiche delle fasi precoci dell'osteogenesi (collagene di tipo I, sialoproteine, osteopontina)<sup>57</sup>. Questi dati sono stati successivamente confermati su femmine di ratto gravide alimentate con una dieta ricca di

L-carnitina rispetto ad una popolazione di controllo<sup>58</sup>. Sono stati quindi valutati alcuni parametri morfologici dei corpi vertebrali (L3, L4) al momento del parto e successivamente dopo 7, 14 e 21 giorni, rilevando un miglioramento dei parametri ossei nelle madri supplementate<sup>58</sup>.

## Conclusioni

I dati attualmente disponibili indicano che tutte le strategie di prevenzione delle fratture devono essere adottate precocemente, selezionando i soggetti a maggior rischio, in modo da intervenire quando la perdita di massa ossea è ancora modesta e reversibile<sup>59,60</sup>. Una dieta appropriata, un'attività fisica moderata e costante ed un'adeguata esposizione solare sono condizioni essenziali per mantenere elevati i livelli di calcio, vitamina D3 e magnesio. Purtroppo, per una serie di fattori, queste condizioni ottimali non sempre si realizzano: per esempio l'assunzione di cibi ricchi di calcio e vitamina D (formaggio, uova, carni rosse, etc), contenendo anche elevati livelli di lipidi, è spesso ridotta a livelli modesti per la prevenzione cardiovascolare. Inoltre, l'esposizione alla luce solare è da anni oggetto di intense campagne di prevenzione del melanoma, at-

traverso le quali si sollecita di ridurre l'esposizione alla radiazione UV e l'adozione di creme protettive che, è stato dimostrato, possono ridurre sensibilmente la sintesi cutanea di 25 OHD, sollevando quesiti circa il giusto rapporto fra prevenzione del melanoma e prevenzione dell'ipovitaminosi D<sup>61,62</sup>.

In questo contesto generale, una forma di prevenzione dell'osteoporosi utilizzabile da ampi strati della popolazione, è quella di far uso di supplementi che aiutino a mantenere l'integrità metabolica dell'osso. Fra i vari composti attualmente disponibili è opportuno privilegiare quelli multifunzionali, dove nessuno dei componenti attivi sull'osso è trascurato (calcio, magnesio e vitamina D3). Inoltre, poiché il tono muscolare appare determinante nel mantenere sia il bilanciamento posturale, evitando le cadute, sia la trazione ossea attraverso la stimolazione degli osteoblasti, il supplemento ideale dovrebbe contenere anche sostanze coinvolte nel metabolismo del muscolo striato: in tal senso, l'aggiunta in supplementi di recente introduzione anche di L-carnitina ed L-leucina ha un suo razionale fisiopatologico e biochimico, con effetti clinici probabilmente non trascurabili. **T.M.**

## Bibliografia

1. **Duque G, Troen BR.** Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major geriatric syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:935-941.
2. **Kenny AM, Raisz LG.** Mechanisms of bone remodeling: implications for clinical practice. *J Reprod Med* 2002; 47(1 Suppl):63-70.
3. **Murray TM.** Mechanisms of bone loss. *J Rheumatol Suppl* 1996; 45:6-10.
4. **Seeman E.** Reduced bone formation and increased bone resorption: rational targets for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14 (Suppl 3):S2-S8.
5. **Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, et al.** Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11:337-349.
6. **Han ZH, Palnitkar S, Rao DS, et al.** Effects of ethnicity and age or menopause on the remodeling and turnover of iliac bone: implications for mechanisms of bone loss. *J Bone Miner Res* 1997;

- 12:498-508.
7. **Nutrition and bone health:** with particular reference to calcium and vitamin D. Report of the Subgroup on Bone Health, Working Group on the Nutritional Status of the Population of the Committee on Medical Aspects of the Food Nutrition Policy. Rep Health Soc Subj 1998; 49:iii-xvii, 1-24.
  8. **Gordon CM.** Normal bone accretion and effects of nutritional disorders in childhood. J Womens Health (Larchmt) 2003; 12:137-143.
  9. **Stránský M, Rysavá L.** Nutrition as prevention and treatment of osteoporosis. Physiol Res 2009; 58 (Suppl 1):S7-S11.
  10. **Chapuy MC, Preziosi P, Mamer M, et al.** Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int. 1997;7:439-43.
  11. **Sojka JE, Weaver CM.** Magnesium supplementation and osteoporosis. Nutr Rev 1995;53:71-74.
  12. **Lappe JM, Davies KM, Travers-Gustafson D.** Vitamin D status in a rural postmenopausal female population. J Am Coll Nutr 2006; 25:395-402.
  13. **Apkon S, Coll J.** Use of weekly alendronate to treat osteoporosis in boys with muscular dystrophy. Am J Phys Med Rehabil 2008; 87:139-143.
  14. **Cousins JM, Petit MA, Paudel ML, et al;** Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Muscle power and physical activity are associated with bone strength in older men: the osteoporotic fractures in men study. Bone 2010; 47:205-211.
  15. **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; 3:346-355.
  16. **Huiskes R, Ruimerman R, van Lenthe GH, et al.** Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone. Nature 2000; 405:704-706.
  17. **Heer M, Kamps N, Biener C, et al.** Calcium metabolism in microgravity. Eur J Med Res 1999; 4:357-360.
  18. **Iwamoto J, Takeda T, Sato Y.** Interventions to prevent bone loss in astronauts during space flight. Keio J Med 2005; 54:55-59.
  19. **Smith SM, Wastney ME, O'Brien KO, et al.** Bone markers, calcium metabolism, and calcium kinetics during extended-duration space flight on the MIR space station. J Bone Miner Res 2005; 20:208-218.
  20. **Hernandez CJ, Beaupré GS, Carter DR.** A model of mechanobiologic and metabolic influences on bone adaptation. J Rehabil Res Dev 2000; 37:235-244.
  21. **Brandi ML.** Ruolo del Calcio e Vitamina D3 nel trattamento dell'osteoporosi. PPG Edizioni Scientifiche, Saronno, 2001.
  22. **Aloia JF, Cohen SH, Vaswani A, et al.** Risk factors for osteomenopausal osteoporosis. Am J Med 1985; 78:95-100.
  23. **Huncharek M, Muscat J, Kупelnick B.** Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children: results of a meta-analysis. Bone 2008; 43:312-321.
  24. **Lips P, Bouillon R, van Schoor NM, et al.** Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. Clin Endocrinol 2009; Sep 10 [Epub ahead of print].
  25. **Isaia G, Giorgino R, Rini GB, et al.** Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. Osteoporos Int 2003; 14:577-582.
  26. **Tucker KL.** Osteoporosis prevention and nutrition. Curr Osteoporos Rep 2009; 7:111-117.
  27. **Feskanich D, Willett WC, Colditz GA.** Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. Am J Clin Nutr 2003; 77:504-511.
  28. **Bouillon R, Carmeliet G, Daci E, et al.** Vitamin D metabolism and action. Osteoporos Int 1998; 8 (Suppl 2):S13-S19.
  29. **Cannell JJ, Hollis BW, Zasloff M, Heaney RP.** Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. Expert Opin Pharmacother 2008; 9:107-118.
  30. **Kennel KA, Drake MT, Hurley DL.** Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. Mayo Clin Proc 2010; 85:752-757.
  31. **Rossini M Perbellini S, Lazzari M et al.** Incidenza di ipovitaminosi D nel Nord Italia. It J Min Elect Metab 1990; 4:13-17.
  32. **Adami S, Bertoldo F, Braga V, et al.** 25-hydroxy vitamin D levels in healthy premenopausal women: association with bone turnover markers and bone mineral density. Bone 2009; 45:423-426.
  33. **Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al.** Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. N Engl J Med 1992; 327:1637-1642.
  34. **Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, et al.** Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. BMJ 1994; 308:1081-1082.
  35. **Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, et al.** Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med 1996; 124:400-407.
  36. **Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al.** Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials JAMA 2005; 293:2257-2264.
  37. **Viapiano O, Gatti D, Rossini L, et al.** Vitamina D e fratture: revisione critica della letteratura. Reumatismo 2007; 59:15-19.
  38. **Tranquilli AL, Lucino E, Garzetti GG, et al.** Calcium, phosphorus and magnesium intakes correlate with bone mineral content in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol 1994; 8:55-58.
  39. **Kanazawa I, Yamamoto M, Yamaguchi T, et al.** A case of magnesium deficiency associated with insufficient parathyroid hormone action and severe osteoporosis. Endocr J 2007; 54:935-940.
  40. **Aydin H, Deyneli O, Yavuz D, et al.** Short-term oral magnesium supplementation suppresses bone turnover in postmenopausal osteoporotic women. Biol Trace Elem Res 2010; 133:136-143.
  41. **Carpenter TO, DeLucia MC, Zhang JH, et al.** A randomized controlled study of effects of dietary magnesium oxide supplement-

- tation on bone mineral content in healthy girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4866-4872.
42. **Dominguez LJ, Barbagallo M, Lauretani F, et al.** Magnesium and muscle performance in older persons: the InCHIANTI study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:419-426.
  43. **Berry SD, Miller RR.** Falls: epidemiology, pathophysiology, and relationship to fracture. *Curr Osteoporos Rep* 2008; 6:149-154.
  44. **Orr R.** Contribution of muscle weakness to postural instability in the elderly. A systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2010; 46:183-220.
  45. **Horlings CG, van Engelen BG, Allum JH, et al.** A weak balance: the contribution of muscle weakness to postural instability and falls. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4:504-515.
  46. **Anthony JC, Anthony TG, Kimball SR, et al.** Signaling pathways involved in translational control of protein synthesis in skeletal muscle by leucine. *J Nutr* 2001; 131:856S-860S.
  47. **Kimball SR, Jefferson LS.** Control of protein synthesis by amino acid availability. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:63-67.
  48. **Averna M.** Supplementation with ergogenic substrates in asthenic people. *Trends Med* 2009; 9:69-84.
  49. **Farinella Z, Fiumara A, Bianciardi P, et al.** Effects of carnitine and acetylcarnitine isomers on mitochondrial respiration. *Int J Tissue React* 1984; 6:141-143.
  50. **Giovenali P, Fenocchio D, Montanari G, et al.** Selective trophic effect of L-carnitine in type I and II skeletal muscle fibers. *Kidney Int* 1994; 46:1616-1619.
  51. **Haackel R, Kaiser E, Oellerich M, et al.** Carnitine: metabolism, function and clinical application. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28:291-295.
  52. **Tanphaichitr V, Leelahagul P.** Carnitine metabolism and human carnitine deficiency. *Nutrition* 1993; 9:246-254.
  53. **Guder WG, Wagner S.** The role of the kidney in carnitine metabolism. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28:347-350.
  54. **Krähenbühl S.** Carnitine metabolism in chronic liver disease. *Life Sci* 1996; 59:1579-1599.
  55. **Spasov AA, Iezhitsa IN, Kravchenko MS, et al.** Effects of L-, D-, and DL-carnitine on morphometric parameters of skeletal muscle and exercise performance of laboratory animals receiving carnitine-deficient diet. *Bull Exp Biol Med* 2006; 142:458-460.
  56. **Malaguarnera M, Gargante MP, Cristaldi E, et al.** Acetyl L-carnitine (ALC) treatment in elderly patients with fatigue. *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 46:181-890.
  57. **Colucci S, Mori G, Vaira S, et al.** L-carnitine and isovaleryl L-carnitine fumarate positively affect human osteoblast proliferation and differentiation in vitro. *Calcif Tissue Int* 2005; 76:458-465.
  58. **Patano N, Mancini L, Settanni MP, et al.** L-carnitine fumarate and isovaleryl-L-carnitine fumarate accelerate the recovery of bone volume/total volume ratio after experimentally induced osteoporosis in pregnant mice. *Calcif Tissue Int* 2008; 82:221-228.
  59. **Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD.** National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *J Clin Densitom* 2008; 11:473-477.
  60. **Cheung AM, Feig DS, Kapral M, et al.** Canadian Task Force on Preventive Health Care. Prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures in postmenopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2004; 170:1665-1667.
  61. **Reichrath J.** The challenge resulting from positive and negative effects of sunlight: how much solar UV exposure is appropriate to balance between risks of vitamin D deficiency and skin cancer? *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92:9-16.
  62. **Calatayud M, Jódar E, Sánchez R, et al.** Prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels in a young healthy population. *Endocrinol Nutr* 2009; 56:164-169.



# Microbiology and *Virology*

**Sezione redatta in collaborazione con**



Network di Microbiologia  
e Virologia del Nord Est

## **Editors**

### **Dr. Alessandro Camporese**

*Direttore Struttura Complessa di Microbiologia e Virologia  
Azienda Ospedaliera "S.M. degli Angeli", Pordenone*

### **Dr. Paolo Lanzafame**

*Direttore U.O. Microbiologia e Virologia  
Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari - Provincia Autonoma di Trento  
Ospedale Santa Chiara, Trento*

### **Dr. Roberto Rigoli**

*Direttore U.O. Microbiologia  
Ospedale di Treviso*

Autovaccination therapy in recurrent vulvovaginal candidiasis . . . . .	81
<i>P. Lanzafame</i>	
Meningite criptococcica come prima manifestazione clinica in soggetto HIV+ . . . . .	85
<i>P. Ober, R. Predazzer, M. Gaino, D. Fait, N. Dorigoni, C. Paternoster, P. Lanzafame</i>	

