

LA NUTRACEUTICA PER OTTENERE UN INVECCHIAMENTO DI SUCCESSO

The nutraceutical to obtain a successful aging

Mariangela Rondanelli, Mara Nichetti, Simone Perna, Gabriella Peroni, Milena Faliva

Dipartimento di Sanità Pubblica, Unità Endocrino-Nutrizionale, Azienda di Servizi alla Persona di Pavia, Polo Universitario Geriatrico, Università di Pavia

Keywords

Aging
Sarcopenia
Osteoporosis
Dyslipidaemia
Frailty
Longevity

Abstract

Population aging is a gradual physiological phenomenon that characterizes Western societies. Italy is in second place in the world, after Japan, in the ranking of countries with the highest number of elderly subjects (21.7% of the population). The great challenge of medicine today is to try to match the expectation of life with the expectation of active life. Throughout his life, genetic factors and environmental factors and their interaction with each other will be decisive factors in influencing the quality of the organic functional performance, cognitive and psychological of the elderly, that is, the so-called "longevity". Adequate food, coupled with a constant and proper physical activity are certainly two factors that can significantly affect the achievement of a "successful aging". Even the assumption of nutraceuticals in prevention and therapy scope as regards the diseases that most frequently characterize aging, such as osteoporosis, dyslipidaemia and sarcopenia, can represent a way for the achievement of a successful aging.

The therapeutic approach for moderate hypercholesterolemia includes a dietary approach as directed by the National Cholesterol Education Program, associated with the possible adoption of specific nutraceuticals potential cholesterol-lowering activity (National Cholesterol Education Program). A recent joint position statement of the Italian Society of Diabetology recently evaluated the cholesterol-lowering effect of some nutraceuticals and concluded that this effect is supported by a good level of scientific evidence. Therefore, their use can be recommended to some special categories of patients such as the elderly.

Intake of adequate amounts of calcium and vitamin D is a well-established by the scientific point of view, essential to maintain adequate bone mineral density. The scientific literature has identified through both epidemiological studies that have correlated the intake of a particular nutrient in bone mineral density, either through intervention studies, other nutrients (such as vitamin C, K, B group, magnesium, omega 3) and nutraceuticals (isoflavones fatty acids, flavonoids) that must be taken in adequate quantities to maintain an optimum bone density.

The more rational approach to slow the progression of sarcopenia is based on the combination of proper nutrition, possibly associated with the use of dietary supplements, nutraceuticals and a regular exercise program.

Introduzione

L'invecchiamento della popolazione è un fenomeno fisiologico progressivo che caratterizza oggi le società occidentali. L'Italia si trova al secondo posto nel mondo, dopo il Giappone, nella graduatoria dei Paesi con il maggior numero di soggetti anziani (il 21,7% della popolazione). Il rapporto annuale ISTAT del 2015 ha riportato che l'aspettativa di vita in Italia risulta raddoppiata rispetto agli inizi del 1900, quando la speranza di vita per uomini e donne era di circa 43 anni; ad oggi (2015) le donne possono contare su un'aspettativa di vita di 84,7 anni e gli uomini di 80,1 [1], ma di questi solo 73,6 e 69,7 anni sono rispettivamente anni di vita attiva, definiti *Healthy*

Corrispondenza: Mariangela Rondanelli. Dipartimento di Sanità Pubblica, Unità Endocrino-Nutrizionale, Azienda di Servizi alla Persona di Pavia, Polo Universitario Geriatrico, Università di Pavia, Istituto di Riabilitazione Santa Margherita. Via Emilia, 12 - 27100 Pavia.
E-mail: mariangela.rondanelli@unipv.it

Il cosiddetto "invecchiamento di successo" è un processo multidimensionale, che comprende la prevenzione di malattie e disabilità, il mantenimento delle funzioni fisiche e cognitive e l'impegno costante nelle attività sociali e produttive. La nutraceutica, insieme a uno stile di vita e a una dieta corretti, può aiutare a prevenire le patologie croniche che caratterizzano l'età avanzata.

Adjusted Life Years (HALE); gli ultimi 9,3 anni per la donna e 7 anni per l'uomo sono *Disability Adjusted Life Years* (DALY) [2]. Questo fenomeno demografico si associa all'aumento nella popolazione di malattie cronico-degenerative, spesso associate alla disabilità [3].

La grande sfida della medicina di oggi è cercare di far coincidere l'attesa di vita con l'attesa di vita attiva. Nel corso di tutta la vita, fattori genetici e fattori ambientali e la loro reciproca interazione diventano determinanti nell'influenzare la qualità delle prestazioni funzionali organiche, cognitive e psicologiche del soggetto anziano, cioè la cosiddetta *longevity* [4]. E proprio 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%. Infatti 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 [5, 6].

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.

Nutraceutica e dislipidemia

L'effetto ipocolesterolemizzante di alcuni nutraceutici è supportato da un buon livello di evidenze scientifiche. Pertanto, il loro uso può essere consigliato ad alcune categorie particolari di pazienti, come i soggetti anziani.

L'iperlipidemia, risultante dalle anomalie dell'omeostasi dei lipidi, è un fattore di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari (CVD) [7]. È noto che l'aumento del colesterolo totale, e particolarmente di colesterolo LDL (LDL-C), è positivamente associato al rischio di CVD, mentre valori elevati di colesterolo HDL (HDL-C) sono inversamente correlati con il rischio di CVD [8], patologie che oggi sono la principale causa di morbilità e mortalità in tutto il mondo [9]. Secondo i dati ISSANMCO (Istituto Superiore di Sanità - Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri) circa il 35% dei soggetti adulti si trova in una situazione borderline o di ipercolesterolemia lieve o moderata (ovvero con valori di colesterolemia compresi tra 200 e 239 mg/dL). Tra gli anziani, il 24% degli uomini e il 39% delle donne sono in condizione di ipercolesterolemia conclamata, e il 36% degli uomini e il 38% delle donne presentano livelli borderline.

L'approccio terapeutico per l'ipercolesterolemia moderata comprende una impostazione dietetica secondo le indicazioni del *National Cholesterol Education Program*, associata all'eventuale assunzione di specifici nutraceutici con potenziale attività ipocolesterolemizzante [10]. Un recente Joint position statement [11] della Società Italiana di Diabetologia e della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi ha recentemente valutato l'effetto ipocolesterolemizzante di alcuni nutraceutici e ha concluso che tale effetto è supportato da un buon livello di evidenze scientifiche, come mostrato nella **Tabella 1**. Pertanto, il loro uso può essere consigliato ad alcune categorie particolari di pazienti, come i soggetti anziani, come riportato in **Tabella 2**.

Tabella 1 La riduzione del colesterolo LDL, i livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni per i diversi nutraceutici. Modificato da Pirro M et al. [11].

	Grado di riduzione del colesterolo LDL	Livelli di evidenza	Forza della raccomandazione
Fibra	+	I	A
Fitosteroli	+	I	A
Derivati della soia	+/-	II	C
Policosanoli	-	IV	D
Riso rosso fermentato	++	I	A
Berberina	++	a	a

I livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni in base allo standard italiano della cura per il diabete [Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID)]. Livelli di evidenza: I: evidenze ottenute da più studi clinici randomizzati e controllati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati; II: evidenze ottenute da uno studio randomizzato; VI: consenso dato da esperti. Forza della raccomandazione: A: fortemente raccomandato; C: incertezza dei dati; D: nessuna raccomandazione. a Il livello di evidenza sarebbe I, perché sostenuto da meta-analisi di studi interventistici, e A sarebbe la forza della raccomandazione; tuttavia, questi studi sono stati condotti quasi esclusivamente nelle popolazioni asiatiche e i dati non sono facilmente trasferibili ad altri gruppi etnici.

Tabella 2 Vantaggi, svantaggi e possibili indicazioni per l'utilizzo di nutraceutici per abbassare il colesterolo. Modificato da Pirro M et al. [11].

	Vantaggi	Svantaggi	Possibile indicazione
Fibra	<ul style="list-style-type: none"> - Riduzione del LDL-C da 4-14% - Effetti su altri fattori di rischio CV - Costo relativamente basso 	<ul style="list-style-type: none"> - Disagi intestinali per dosi eccessive 	<ul style="list-style-type: none"> - La popolazione generale che non riesce ad aumentare l'assunzione di fibre con la sola dieta - I pazienti con lieve ipercolesterolemia con basso/moderato rischio cardiovascolare - I pazienti con lieve ipercolesterolemia e sindrome metabolica
Fitosteroli	<ul style="list-style-type: none"> - Riduzione del LDL-C da 8-10% - Nessuna interazione con farmaci ipolipemizzanti 	<ul style="list-style-type: none"> - Acquisto libero da parte i pazienti con il rischio di non avere un controllo medico - Possibilità di assunzione eccessiva con il rischio di un ridotto assorbimento di grassi solubili e vitamine - Alto costo 	<ul style="list-style-type: none"> - I pazienti con lieve ipercolesterolemia e con basso/moderato rischio cardiovascolare - Pazienti con intolleranza a più statine - In aggiunta alla terapia farmacologica per i pazienti che non hanno livelli ottimali di LDL-C
Derivati della soia	<ul style="list-style-type: none"> - Riduzione del LDL-C da 4-13% 	<ul style="list-style-type: none"> - Rischio di allergie - Alto costo 	<ul style="list-style-type: none"> - Popolazione generale - I pazienti con lieve ipercolesterolemia e con basso a moderato rischio cardiovascolare
Riso rosso fermentato	<ul style="list-style-type: none"> - Riduzione del LDL-C da 16-25% - Buon profilo di sicurezza - Riduzione del rischio cardiovascolare 	<ul style="list-style-type: none"> - La variabilità della composizione e purezza dei prodotti da banco - Acquisto libero da parte dei pazienti e il rischio non avere un controllo medico - Costo maggiore rispetto alle statine generiche - Possibili effetti indesiderati a dosi elevate 	<ul style="list-style-type: none"> - I pazienti con lieve o moderata ipercolesterolemia e con basso/moderato rischio cardiovascolare
Berberina	<ul style="list-style-type: none"> - Riduzione del colesterolo LDL del 20% - Migliore profilo di sicurezza nei pazienti con intolleranza a più statine - Effetto favorevole sui TG, sul HDL-C e glucosio nel sangue 	<ul style="list-style-type: none"> - La variabilità di assorbimento intestinale - Acquisto da parte dei pazienti e il rischio di non avere una supervisione medica - Maggiore economicità rispetto al statine generiche 	<ul style="list-style-type: none"> - I pazienti con lieve o moderata ipercolesterolemia e con basso/moderato rischio CVc - I pazienti con lieve ipercolesterolemia e sindrome metabolicae - I pazienti con intolleranza a più statine - In aggiunta alla terapia farmacologica per i pazienti che non hanno livelli ottimali di LDL-C

HDL-C: colesterolo HDL, LDL-C: colesterolo LDL, CV: malattie cardiovascolari; TG: trigliceridi; ^a pazienti che necessitano di una riduzione del colesterolo LDL fino al 10e15%. ^b I pazienti che richiedono una riduzione del colesterolo LDL fino al 20e25%. ^c Pazienti che richiedono una riduzione del colesterolo LDL fino al 20%. ^d Gli studi eseguiti quasi esclusivamente nelle popolazioni asiatiche e quindi non facilmente trasferibili ad altre popolazioni. ^e anche in combinazione con una statina, in pazienti con modesto aumento della trigliceridemia e/o glucosio nel sangue.

Nello specifico, per quanto riguarda la berberina, ci sono sufficienti evidenze che mostrano effetti ipocolesterolemizzanti significativi, ma gli studi d'intervento sono stati effettuati quasi esclusivamente sulle popolazioni asiatiche, rendendo questi risultati difficili da generalizzare ad altri gruppi etnici. I dati relativi agli effetti della soia sono conflittuali e hanno una bassa forza di raccomandazione, mentre l'evidenza scientifica è inconcludente per i policosanoli.

Sono stati effettuati studi anche sulle diverse combinazioni di nutraceutici e ci sono prove a sostegno della sicurezza e dell'efficacia ipocolesterolemizzante di basse dosi di riso rosso fermentato/berberina/policosanoli/astaxantina/coenzima Q10/acidi grassi omega 3. Tuttavia, sulla base dei dati a disposizione, non vi è ancora dimostrazione di un effetto ipocolesterolemizzante dell'azione sinergica dei nutraceutici usati in queste combinazioni.

Nutraceutica e osteoporosi

L'assunzione di un'adeguata quantità di calcio e vitamina D rappresenta una realtà consolidata dal punto di vista scientifico, fondamentale per mantenere un'adeguata densità minerale ossea [12]. La letteratura scientifica ha individuato, grazie sia a studi epidemiologici che hanno messo in correlazione l'assunzione di un determi-

L'invecchiamento e il conseguente aumento delle specie reattive dell'ossigeno influenzano notevolmente la generazione e la sopravvivenza di osteoclasti, osteoblasti e osteociti. Pertanto, gli antiossidanti sono stati studiati nel loro ruolo di prevenire le malattie e promuovere la salute.

nato nutriente con la densità minerale ossea, sia tramite studi di intervento, anche altri nutrienti (quali vitamina C, K, del gruppo B, magnesio, acidi grassi omega 3) e nutraceutici (isoflavoni, flavonoidi) che devono essere assunti in quantità adeguate per mantenere un'ottimale densità ossea. Inoltre, i modelli animali indicano che lo stress ossidativo è uno dei principali meccanismi della perdita di massa ossea e forza.

L'invecchiamento e il conseguente aumento delle specie reattive dell'ossigeno influenzano notevolmente la generazione e la sopravvivenza di osteoclasti, osteoblasti e osteociti [13]. Pertanto, gli antiossidanti sono stati studiati nel loro ruolo di prevenire le malattie e promuovere la salute. Gli antiossidanti che possono riguardare la salute delle ossa sono vitamina A, vitamina E, vitamina C, carotenoidi e flavonoidi.

Vitamina C

Una significativa associazione, la quale è rimasta significativa dopo aggiustamento per fattori confondenti, è stata dimostrata tra l'assunzione di vitamina C e la densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) [14-16]. La vitamina C è il coenzima richiesto nell'idrossilazione della prolina e della lisina durante la sintesi del collagene negli osteoblasti [17, 18]. Ci sono 2 studi importanti nell'uomo sugli effetti della supplementazione di vitamina C sulla BMD. Morton et al. [19] hanno studiato 994 donne in post-menopausa, di cui 277 assumevano regolarmente vitamina C (media 745 mg/die) da più di 3 anni; queste presentavano un valore di BMD più alto rispetto a chi non la assumeva. Lo stesso risultato è stato riscontrato dallo studio di Leville et al. [20]. Per quanto riguarda gli studi di intervento con vitamina C, Ruiz Ramos et al. [21] suggeriscono che la somministrazione di 1000 mg di acido ascorbico insieme con 400 IU di alfa-tocoferolo è utile per prevenire l'osteoporosi legata all'età in un campione di 90 soggetti anziani.

Vitamina K

Nel *Framingham Offspring Study*, Booth et al. [22] hanno segnalato una significativa associazione positiva tra l'assunzione di vitamina K e la BMD dell'anca e della colonna vertebrale nelle donne. Inoltre, un deficit subclinico di vitamina K potrebbe contribuire allo sviluppo di osteoporosi [23]. Per quanto riguarda lo studio di intervento nell'uomo, Iwamoto et al. [24] hanno dimostrato che un integratore di vitamina K2 sopprime la diminuzione di BMD vertebrale rispetto al gruppo non trattato.

L'effetto delle vitamine K e D sulla BMD è stato confrontato con l'effetto di calcio e vitamina D [25]. I risultati di questo studio indicano che la somministrazione combinata di vitamina D3 e di vitamina K2, rispetto alla somministrazione di calcio, sembra essere utile nell'aumentare la densità minerale ossea della colonna lombare in donne in post-menopausa con osteoporosi.

Vitamine del gruppo B

Una maggiore assunzione di vitamina B6 (piridossina) con la dieta è risultata associata con una maggiore densità minerale ossea. Inoltre, lo stesso studio ha dimostrato una riduzione del rischio di frattura in relazione all'assunzione di piridossina alimentare indipendente dalla BMD [26]. La vitamina B6 è coinvolta come coenzima nel processo di assemblaggio del collagene nella matrice extracellulare. Masse, su un modello animale, ha dimostrato l'importanza di questo processo extracellulare per la forza delle ossa [27].

Un interessante studio clinico effettuato da Reynolds ha mostrato che la metà dei pazienti con fratture dell'anca erano carenti di vitamina B6 [28]. Studi in vitro hanno dimostrato che basse concentrazioni di vitamina B stimolano gli osteoclasti [29]. Per quanto riguarda le altre vitamine B (acido folico, vitamina B2 e vitamina B12), in questo contesto è importante ricordare il rapporto tra la carenza di queste vitamine e la presenza di iperomocisteinemia e di osteoporosi [30]. In effetti folati, vitamina B2 (riboflavina) e vitamina B12 possono influenzare la densità dell'osso, direttamente o con un effetto sui livelli plasmatici di omocisteina.

Magnesio, potassio, zinco

Un'associazione significativa, rimasta significativa dopo aggiustamento per molti dei principali fattori di confondimento, è stata trovata tra assunzione di potassio, magnesio, zinco, vitamina C e BMD [14, 31].

Isoflavoni della soia

Molti studi affermano che non vi è alcun beneficio riguardo gli isoflavoni (proteine di soia) per quanto riguarda l'aumento della densità ossea o la diminuzione del turnover osseo nelle donne in post-menopausa, poiché un numero troppo alto di variabili non sono state considerate nei vari studi, come il tipo di dieta, gli anni di menopausa, la composizione del fitoestrogeni.

Flavonoidi

I flavonoidi, che si trovano in alimenti di origine vegetale, sono classificati come flavanoni, antocianine, flavan-3-oli, polimeri, flavonoli, flavoni e isoflavoni. In un recente studio di coorte su gemelli nel Regno Unito, una maggiore assunzione di flavonoidi totali è stata associata ad una maggiore densità minerale ossea della colonna vertebrale. L'assunzione di antociani e flavoni è positivamente associata alla BMD vertebrale e femorale [32, 33].

La quercetina è un membro della famiglia dei flavonoidi ed è un potente antiossidante. È stato dimostrato che la quercetina diminuisce la differenziazione delle cellule progenitrici degli osteoclasti e inibisce l'attività degli osteoclasti maturi in vitro. Inoltre, la quercetina potrebbe agire insieme alle proprietà alcalinizzanti della frutta per inibire gli osteoclasti e migliorare la densità minerale ossea [34-36]. Tuttavia, senza ulteriori dati, il consiglio sarebbe quello di assumere composti flavonoidi da frutta e verdura invece che da un supplemento.

Acidi grassi omega-3

Gli acidi grassi omega 3 possono influire sulla salute dello scheletro, non solo per la loro funzione antinfiammatoria, ma anche perché possono regolare in positivo l'assorbimento intestinale del calcio [37]. Una associazione positiva è stata trovata tra l'assunzione nella dieta di acidi grassi omega-3 e la BMD in 78 uomini sani giovani [38]. L'assunzione di omega-3 è stata anche correlata positivamente con la BMD a livello dell'anca in 247 anziani [39, 40] e con la colonna lombare e la BMD corporea totale in 554 donne anziane finlandesi [41]. Tuttavia, in una recente revisione sul potenziale beneficio degli acidi grassi omega-3 sulla salute dello scheletro, si è concluso che avviene solo in concomitanza alla somministrazione di calcio [42]. È anche possibile che un rapporto inferiore di omega-6 e omega-3 possa essere positivamente associato alla salute delle ossa [43].

Sarcopenia e nutraceutica

La sarcopenia, condizione tipica della vecchiaia, è la perdita progressiva e generalizzata di massa muscolare e comporta il rischio di esiti patologici, come un peggioramento della qualità di vita, la disabilità fisica e la morte. Un apporto proteico adeguato è indispensabile per prevenire tale processo.

La sarcopenia si verifica con l'aumentare dell'età ed è un importante componente nello sviluppo della fragilità [44]. È una sindrome caratterizzata dalla perdita progressiva e generalizzata di massa muscolare scheletrica e della forza, con un rischio di eventi avversi come la disabilità fisica, la scarsa qualità della vita e la morte [45]. Nella maggior parte degli anziani, l'insorgenza della sarcopenia è multi-fattoriale. Le principali cause identificate sono di natura metabolica, infiammatoria, ormonale, neurologica, nutrizionale e funzionale.

La dieta e l'esercizio fisico sono trattamenti preventivi e possono aiutare a preservare la mobilità negli anni successivi migliorando la qualità della vita [46]. L'approccio più razionale per ritardare la progressione della sarcopenia si basa sulla combinazione di una corretta alimentazione, eventualmente associata all'uso di integratori alimentari, e un programma di esercizio fisico regolare [47]. Le linee guida a cui fare riferimento per l'approccio nutrizionale sono delineate dal *position paper* del *PROT-AGE Study group* [48], che riporta l'importanza dell'assunzione quotidiana di 1,2 g/proteine/kg peso per la prevenzione della sarcopenia e di 1,5 g/proteine/kg peso per la terapia, associati a 4 g di leucina con una somministrazione frazionata in 3 pasti costituiti da almeno 25 grammi di proteine ciascuno.

Con l'avanzare dell'età si assiste ad un cambiamento nella composizione corporea, con aumento del tessuto adiposo che contribuisce ad elevare il tasso ematico di alcune citochine, in particolare *tumor necrosis factor-alfa* (TNF- α), interleuchina-1 e interleuchina-6, i cui livelli circolanti possono aumentare da 2 a 4 volte nel corso dell'invecchiamento [49]. Questo porta l'organismo di un anziano verso una situazione d'infiammazione cronica, definita *inflammaging*, la quale inibisce la sintesi proteica muscolare favorendo lo sviluppo della sarcopenia.

È proprio sull'nfiammazione e lo stress ossidativo che è possibile agire mediante l'assunzione di specifici nutraceutici. Ad oggi, ci sono molti studi sugli animali e in vitro, ma gli studi sull'uomo, che valutano l'efficacia delle attività antinfiammatorie e antiossidanti di nutraceutici sul benessere del muscolo scheletrico, sono ancora molto pochi. I risultati disponibili suggeriscono che possono essere potenzialmente utili come integratori alimentari per prevenire la perdita di massa muscolare e la sua funzione i seguenti nutraceutici: la curcumina da *Curcuma longa*, gli alcaloidi e i lattoni steroidei da *Withania somnifera* (solanaceae), le catechine da *Camellia sinensis*, le proantocianidine di semi d'uva.

Diversi studi hanno indagato i meccanismi con i quali la curcumina, un costituente di curcuma (*Curcuma longa* L.), esercita il suo effetto benefico sul muscolo [50]. Uno studio sperimentale ha dimostrato che la curcumina sopprime l'attivazione di NF-kB, un effetto di rilevanza critica per il sollievo, dal momento che NF-kB sembra essere coinvolto nella regolazione della proteolisi e dell'infiammazione nel muscolo [50]. Pertanto, l'inibizione di NF-kB da curcumina può comportare un effetto protettivo sul muscolo. Inoltre è stato suggerito che la curcumina può prevenire la perdita di massa muscolare in corso di sepsi ed endotossiemia e può stimolare la rigenerazione muscolare dopo una lesione traumatica [50]. Altri meccanismi potenzialmente responsabili delle proprietà anti-infiammatorie e antiossidanti della curcumina includono l'induzione della risposta *heat-shock* [50], la riduzione nell'espressione dell'enzima pro-infiammatorio cicloossigenasi-2 (COX-2) e la promozione della risposta antiossidante mediante attivazione del fattore di trascrizione Nrf2 [51]. Per quanto riguarda l'uso di *Withania somnifera*, la somministrazione di 50-750 mg due volte al giorno per 3 mesi [52] ha determinato un miglioramento nella forza muscolare nell'uomo e anche l'integrazione con 350 mL di tè fortificato con 540 mg di catechine da *Camellia sinensis* ha indotto un miglioramento fisico positivo in donne anziane sarcopeniche giapponesi [53]. Infine, una ricerca clinica ha dimostrato come una supplementazione con semi d'uva (100-200 mg/die) sembri incrementare la massa muscolare e migliorare altre condizioni fisiche durante la menopausa [54].

Box Nutraceutici e principali indicazioni.	
Nutraceutico	Effetto
IPOCOLESTEROLEMIZZANTI	
Fibra	Riduzione del colesterolo LDL e riduzione del rischio cardiovascolare
Fitosteroli	Riduzione del colesterolo LDL
Derivati della soia	Riduzione del colesterolo LDL
Riso rosso fermentato	Riduzione del colesterolo LDL e riduzione del rischio cardiovascolare
Berberina	Riduzione del colesterolo LDL ed effetto favorevole sui trigliceridi, sul colesterolo HDL e glucosio nel sangue
OSTEOPOROSI	
Vitamina D	Mantenere un'adeguata densità minerale ossea
Calcio	Mantenere un'adeguata densità minerale ossea
Vitamina C	Prevenire l'osteoporosi legata all'età, preserva un valore di BMD più alto

Vitamina K2	Diminuisce lo sviluppo di osteoporosi
Vitamina B6	Maggiore densità minerale ossea e riduzione del rischio di frattura, coinvolta nel processo di assemblaggio del collagene nella matrice extracellulare che migliora la forza delle ossa
Folati, vitamina B2 e vitamina B12	Influenzare la densità dell'osso anche indirettamente avendo un effetto sui livelli plasmatici di omocisteina
Magnesio, potassio, zinco	Associazione positiva per la densità ossea
Flavonoidi	Inibire gli osteoclasti e migliorare la densità minerale ossea
Omega 3	Nel giusto rapporto con omega 6 e con una corretta assunzione di Calcio migliora la densità minerale ossea
SARCOPENIA	
Curcumina (da <i>Curcuma longa</i>)	Effetto benefico sul muscolo: regolazione della proteolisi e dell'infiammazione nel muscolo, previene la perdita di massa muscolare e stimola la rigenerazione muscolare dopo una lesione traumatica. Proprietà anti-infiammatorie e antiossidanti
Alcaloidi e lattoni steroidei (da <i>Withania somnifera</i>)	Miglioramento nella forza muscolare
Catechine (da <i>Camellia sinesis</i>)	Miglioramento nella forza muscolare
Proantocianidine di semi d'uva	Incrementano la massa muscolare e migliorano altre condizioni fisiche durante la menopausa

Bibliografia

- [1] Rapporti ISTAT. Disponibile al sito: <http://www.istat.it/it/anziani/popolazione-e-famiglie>. Ultimo accesso 8 febbraio 2017.
- [2] Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge: Harvard University Press. 1996.
- [3] Fried LP, Guralnik JM. Disability in older adults: evidence regarding significance, etiology and risk. J Am Geriatric Soc. 1997; 45: 92-100.
- [4] Hayflick L. Origins of longevity. In: Warner HR, Butler RN, Sprott RL, Schneider EL, editors. Modern Biological Theories of aging. New York: Raven Press. 1987; 21-34.
- [5] Finch CE, Tanzi RE. Genetics of ageing. Science. 1997; 278: 407-11.
- [6] Rowe JW, Kahn RL. Human Aging: usual and successful. Science. 1987; 237: 143-9.
- [7] Jain KS, Kathiravan MK, Somani RS, Shishoo CJ. The biology and chemistry of hyperlipidemia. Bioorganic and Medicinal Chemistry. 2007; 4: 4674-99.
- [8] De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. 2003; 4: S-S0.
- [9] Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study. The Lancet. 1997; 349: 436-42.
- [10] National Cholesterol Education Program (NCEP). Circulation. 1994; 89: 1333-445.
- [11] Pirro M, Vetrani C, Bianchi C et al. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. 2017; 27: 2-17.
- [12] 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: 2257-64.
- [13] Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidativestress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. Endocr Rev. 2010; 31: 266-300.
- [14] Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L. Bone and nutrition in elderly women: protein, energy, and calcium as main determinants of bone mineral density. Eur J Clin Nutr. 2003; 57: 554-65.
- [15] New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA, Reid DM. Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. Am J Clin Nutr. 1997; 65: 1831-9.
- [16] Hall SL, Greendale GA. The relation of dietary vitamin C intake to bone mineral density: results from the PEPI study. Calcif Tissue Int. 1998; 63: 183-9.
- [17] Roughead ZK, Kunkel ME. Effect of diet on bone matrix constituents. J Am Coll Nutr. 1991; 10: 242-6.
- [18] Franceschi RT. The role of ascorbic acid in mesenchymal differentiation. Nutr Rev. 1992; 50: 65-70.
- [19] Morton DJ, Barrett-Connor EL, Schneider DL. Vitamin C supplement use and bone mineral density in postmenopausal women. J Bone Miner Res. 2001; 16: 135-40.

- [20] Leveille SG, LaCroix AZ, Koepsell TD et al. Dietary vitamin C and bone mineral density in postmenopausal women in Washington State, USA. *J Epidemiol Community Health*. 1997; 51: 479-85.
- [21] Ruiz-Ramos M, Vargas LA, Fortoul Van der Goes TI et al. Supplementation of ascorbic acid and alpha-tocopherol is useful to preventing bone loss linked to oxidative stress in elderly. *J Nutr Health Aging*. 2010; 14: 467-72.
- [22] Booth SL, Broe KE, Gagnon DR et al. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77: 512-6
- [23] Weber P. The role of vitamins in the prevention of osteoporosis--a brief status report. *Int J Vitam Nutr Res*. 1999; 69: 194-7.
- [24] Iwamoto I, Kosha S, Noguchi S et al. A longitudinal study of the effect of vitamin K2 on bone mineral density in postmenopausal women a comparative study with vitamin D3 and estrogen-progestin therapy. *Maturitas*. 1999; 31: 161-4.
- [25] Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of combined administration of vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci*. 2000; 5: 546-51.
- [26] Yazdanpanah N, Zillikens MC, Rivadeneira F et al. Effect of dietary B vitamins on BMD and risk of fracture in elderly men and women: the Rotterdam study. *Bone*. 2007; 41: 987-94.
- [27] Masse PG, Rimmnac CM, Yamauchi M et al. Pyridoxine deficiency affects biomechanical properties of chick tibial bone. *Bone*. 1996; 18: 567-74.
- [28] Reynolds T, Marshall PD, Brain AM. Hip fracture patients may be vitamin B6 deficient. Controlled study of serum pyridoxal-5'-phosphate. *Acta Orthop Scand*. 1992; 63: 635-8.
- [29] Herrmann M, Widmann T, Colaizzi G et al. Increased osteoclast activity in the presence of increased homocysteine concentrations. *Clin Chem*. 2005; 51: 2348-53.
- [30] Herrmann M, Peter Schmidt J, Umanskaya N et al. The role of hyperhomocysteinemia as well as folate, vitamin B(6) and B(12) deficiencies in osteoporosis: a systematic review. *Clin Chem Lab Med*. 2007; 45: 1621-32.
- [31] Tranquilli AL, Lucino E, Garzetti GG, Romanini C. Calcium, phosphorus and magnesium intakes correlate with bone mineral content in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 1994; 8: 55-8.
- [32] Welch A, Macgregor A, Jennings A et al. Habitual flavonoid intakes are positively associated with bone mineral density in women. *J Bone Miner Res*. 2012; 27: 1872-8.
- [33] Hardcastle AC, Aucott L, Reid DM, Macdonald HM. Associations between dietary flavonoid intakes and bone health in a Scottish population. *J Bone Miner Res*. 2011; 26: 941-7.
- [34] Wattel A, Kamel S, Prouillet C, Petit et al. Flavonoid quercetin decreases osteoclastic differentiation induced by RANKL via a mechanism involving NF kappa B and AP-1. *J Cell Biochem*. 2004; 92: 285-95.
- [35] Woo JT, Nakagawa H, Notoya M et al. Quercetin suppresses bone resorption by inhibiting the differentiation and activation of osteoclasts. *Biol Pharm Bull*. 2004; 27: 504-9.
- [36] Wattel A, Kamel S, Mentaverri R et al. Potent inhibitory effect of naturally occurring flavonoids quercetin and kaempferol on in vitro osteoclastic bone resorption. *Biochem Pharmacol*. 2003; 65: 35-42, 56.
- [37] Hay AW, Hassam AG, Crawford MA et al. Essential fatty acid restriction inhibits vitamin D-dependent calcium absorption. *Lipids*. 1980; 15: 251-4.
- [38] Hogstrom M, Nordstrom P, Nordstrom A. n-3 Fatty acids are positively associated with peak bone mineral density and bone accrual in healthy men: the NO2 Study. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85: 803-7.
- [39] Rousseau JH, Kleppinger A, Kenny AM. Self-reported dietary intake of omega-3 fatty acids and association with bone and lower extremity function. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57: 1781-8.
- [40] Salari P, Rezaie A, Larijani B, Abdollahi M. A systematic review of the impact of n-3 fatty acids in bone health and osteoporosis. *Med Sci Monit*. 2008; 14: 37-44.
- [41] Jarvinen R, Tuppurainen M, Erkkila AT et al. Associations of dietary polyunsaturated fatty acids with bone mineral density in elderly women. *Eur J Clin Nutr*. 2012; 66: 496-503.
- [42] Orchard TS, Pan X, Cheek F, Ing SW, Jackson RD. A systematic review of omega-3 fatty acids and osteoporosis. *Br J Nutr*. 2012; 107 (Suppl. 2): S253-S260.
- [43] Weiss LA, Barrett-Connor E, von Muhlen D. Ratio of n-6 to n-3 fatty acids and bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81: 934-8.
- [44] Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *The Journal of Nutrition Health and Aging*. 2008; 7: 433-50.
- [45] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. European working group on sarcopenia in older people. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age and Ageing*. 2010; 4: 412-23.
- [46] McGregor RA, Cameron-Smith D, and Poppitt SD. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longevity & Healthspan*. 2014; 1: article 9.
- [47] Rondanelli M, Faliva M, Monteferrario F et al. Novel insights on nutrient management of sarcopenia in elderly. *BioMed Research International* 2015. Article ID 524948, pp. 14.
- [48] Bauer J, Biolo G, Cederholm T et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc*. 2013; 14: 542-59.
- [49] Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol*. 2004; 39: 687-99.
- [50] Alamdari N, O'Neal P, Hasselgren PO. Curcumin and muscle wasting--a new role for an old drug? *Nutrition*. 2009; 2: 125-9.
- [51] Shehzad A, Lee YS. Molecular mechanisms of curcumin action: signal transduction. *BioFactors* 2013; 1: 27-36.
- [52] Mishra SK, Trikamji B. A clinical trial with *Withania somnifera* (Solanaceae) extract in the management of sarcopenia. *Signpost Open Access Journal of Organic and Biomolecular Chemistry*. 2013; 1: 187-94.
- [53] Kim H, Suzuki T, Saito K et al. Effects of exercise and tea catechins on muscle mass, strength and walking ability in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial. *Geriatrics & Gerontology International*. 2013; 2: 458-65.
- [54] Terauchi M, Horiguchi N, Kajiyama A et al. Effects of grape seed proanthocyanidin extract on menopausal symptoms, body composition, and cardiovascular parameters in middle-aged women: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Menopause*. 2014; 9: 990-6.