

COME INTERAGISCONO TRA LORO

Le **vitamine A – B6 – D3 – E - K2** e l'ormone **melatonina** interagiscono tra loro modulando il metabolismo osseo in funzione della quantità di calcio circolante nel sangue ed in base alle necessità dell'organismo creando in tal modo un equilibrio stabile.

La **vitamina D** si lega a dei recettori denominati VDR (recettori specifici per la vitamina D). (3- 4)

Questi recettori sono delle proteine citoplasmatiche presenti nell'epitelio intestinale, sugli osteoblasti e sulla superficie dei linfociti.

Il complesso VDR+vitamina D passa dal citoplasma cellulare al nucleo e si lega ad un complesso costituito da recettori denominati RXR (recettori specifici per l'acido retinoico), presenti sia sugli osteoblasti che sugli osteoclasti (cellule che favoriscono il ricambio osseo), legati a molecole di **vitamina A** (acido retinoico). Questo macro-complesso VDR+VIT. D / RXR+ Acido retinoico è in grado di interagire con particolari sequenze nucleotidiche del DNA appartenenti a pezzi di specifici geni e di indurre la trascrizione di RNA messaggero e la relativa sintesi di proteine leganti il calcio. (1 - 2 - 3 – 4)

La **vitamina D** adiuvata dalla **vitamina A** induce la produzione di particolari proteine quali la “calbindina“ che favorisce l'assorbimento del calcio a livello intestinale e l' “ osteocalcina “ da parte degli osteoblasti (cellule deputate alla formazione della matrice organica del tessuto osseo) che favorisce la deposizione del calcio a livello osseo . (5 – 6)

Alte dosi di **vitamina D** inibiscono la secrezione di **melatonina**. (7)

La **vitamina A**, comunque, stimola anche la formazione degli osteoclasti (cellule deputate al riassorbimento osseo) rimodellando le ossa ed impedendo il loro abnorme ispessimento. (8)

La **vitamina K2** favorisce il blocco degli osteoclasti limitando in tal modo il riassorbimento osseo. Attivando, carbossilandola, l'osteocalcina prodotta dagli osteoblasti sotto l'influenza delle vitamine D e A, previene la deposizione del calcio nelle arterie favorendo invece la deposizione del calcio nella matrice proteica ossea . (9 - 10)

La **vitamina K2**, insieme alla vitamina D, stimola la produzione ed attiva la proteina della matrice ossea GLA che, nelle arterie sane, circonda le fibre elastiche della tunica media delle arterie proteggendole dalla formazione di cristalli di calcio. (13)

La **vitamina K2** legandosi ed attivando il recettore per xenobiotici e steroidi (SXR) è anche un regolatore trascrizionale di geni marcatori dell'osso e geni della matrice ossea extracellulare. L'azione osteoprotettiva della **vitamina K2** si manifesta con l'induzione del differenziamento degli osteoblasti e la conseguente formazione ossea attraverso l'attivazione di SXR che esercita il controllo trascrizionale su Msx2 (fattore di trascrizione osteoblastogenico). (11 - 12)

L'influenza della **vitamina K2** sulle cellule ossee aumenta i livelli di mRNA per la sintesi di proteine quali fosfatasi alcalina dell'osso, l'osteoprotegerina e l'osteopontina. (11 – 12)

Inoltre il trattamento con **vitamina K2** aumenta l'accumulo di collagene negli osteoblasti. (11 - 12)

La **Melatonina** si lega a specifici recettori presenti sugli osteoblasti in modo da promuovere la proliferazione di questi ultimi. (14 - 15)

La **melatonina** aumenta la massa e la densità minerale ossea e riduce il riassorbimento osseo dovuto agli osteoclasti. (16)

La **melatonina** incrementa l'espressione genica di proteine marker dell'osso come la fosfatasi alcalina, l'osteopontina e l'osteocalcina. (17)

La **vitamina B6** è un cofattore enzimatico indispensabile per la trasformazione dell'amminoacido essenziale triptofano in melatonina .

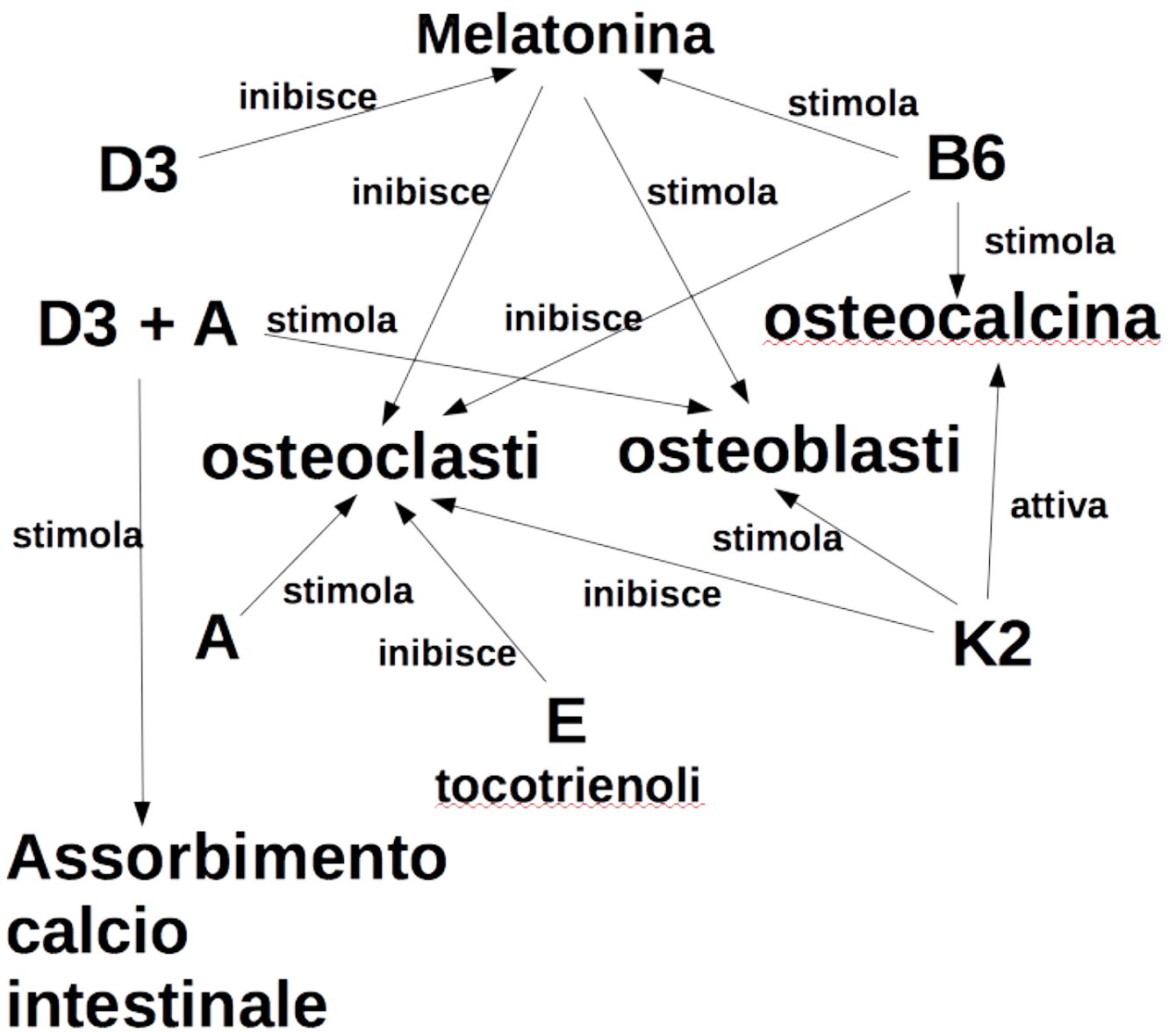
La carenza di **vitamina B6** provoca un depauperamento di osteocalcina sugli osteoblasti (18) ed un ritardo nella maturazione e formazione del callo osseo nel processo di guarigione delle fratture ossee. (19)

La **vitamina B6** è un fattore essenziale la cui integrazione nella dieta riduce notevolmente la quantità di Omocisteina - amminoacido non proteico - i cui livelli eccessivi nel sangue rappresentano un fattore di rischio per l'integrità del tessuto osseo con possibilità di fratture osteoporotiche nelle donne anziane. (20 - 21)

La carenza di **vitamina B6** e il conseguente aumento dell' omocisteina in circolo stimola l'attività degli osteoclasti. (22)

La **vitamina E** e soprattutto alcuni suoi componenti quali i **tocotrienoli** migliorano la salute delle ossa riducendo la perdita ossea attraverso l'inibizione della formazione degli osteoclasti e dell'attività di riassorbimento. (23 – 24 - 25)

Gli effetti benefici dei **tocotrienoli** sulla salute delle ossa sembrano essere mediati attraverso meccanismi antiossidanti e antinfiammatori con miglioramento della microstruttura e della qualità ossea e mantenimento di una maggiore densità minerale ossea. (26)



BIBLIOGRAFIA

1) Structure of the full human RXR/VDR nuclear receptor heterodimer complex with its DR3 target DNA.

EMBOJ. 2012 Jan 18;31(2):291-300. 16.

Orlov I, Rochel N, Moras D, Klaholz BP.

2) Vitamina D nella malattia renale cronica

Terapia nutrizionale e metabolismo – Settembre 2013

Mario G. Cozzolino

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano

3) Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention.

Nutr, Rev. 2008 Oct;66(10 Suppl 2):S98-112.

Haussler MR, Haussler CA, Bartik L, Whitfield GK, Hsieh JC, Slater S, Jurutka PW.

4) Regulation of target gene expression by the vitamin D receptor - an update on mechanisms.

Rev Endocr Metab disord. 2012 Mar;13(1):45-55.

Pike JW, Meyer MB, Bishop KA.

5) Jun-Fos and receptors for vitamins A and D recognize a common response element in the human osteocalcin gene.

Cell. 1990 May 4;61(3):497-504.

Schule R, Umesono K, Mangelsdorf DJ, Bolado J, Pike JW, Evans RM.

6) Coordinate occupancy of AP-1 sites in the vitamin D-responsive and CCAAT box elements by Fos-Jun in the osteocalcin gene: model for phenotype suppression of transcription.

Proc Natl Acad Sci USA 1990 Dec;87(24):9990-4.

Owen TA, Bortell R, Yocum SA, Smock SL, Zhang M, Abate C, Shalhoub V, Aronin N, Wright KL, Van Wijnen AJ, et al.

7) The influence of vitamin D supplementation on melatonin status in patients with multiple sclerosis.

Brain Behav Immun. 2013 Aug;32:180-5.

Golan D, Staun-Ram E, Glass-Marmor L, Rozenberg O, Dishon S, Barak M, Ish-Shalom S, Miller A.

- *Divisione di Neuroimmunologia e Centro Sclerosi Multipla, Carmel Medical Center, Haifa, Israele.*

•

8) Effects of retinoic acid on bone formation and resorption in cultured mouse calvaria.

Gen Pharmacol. 1991;22(2):287-92.

Togari A, Kondo M, Arai M, Matsumoto S.

Dipartimento di Farmacologia, Facoltà di Odontoiatria, Aichi-Gakuin University, Nagoya, Giappone.

9) Effects of vitamin K2 on osteoporosis.

Curr Pharm Des. 2004;10(21):2557-76.

Iwamoto J1, Takeda T, Sato Y.

10) Vitamin K2 promotes 1alpha,25(OH)2 vitamin D3-induced mineralization in human periosteal osteoblasts.

Calcif Tissue Int. 1996 Dec;59(6):466-73.

Koshihara Y, Hoshi K, Ishibashi H, Shiraki M.

11) Steroid and Xenobiotic Receptor SXR Mediates Vitamin K₂-activated Transcription of Extracellular Matrix-related Genes and Collagen Accumulation in Osteoblastic Cells

Journal of the biological chemistry June 23, 2006 281, 16927-16934.

Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Blumberg B, Inoue S.

12) Vitamin K2 induces phosphorylation of protein kinase A and expression of novel target genes in osteoblastic cells.

J Mol Endocrinol. 2007 Oct;39(4):239-47.

Ichikawa T1, Horie-Inoue K, Ikeda K, Blumberg B, Inoue S.

13) Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein.

Nature 1997 Mar 6;386(6620):78-81.

Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G.

14) Effect of Melatonin on the Extracellular-Regulated Kinase Signal Pathway Activation and Human Osteoblastic Cell Line hFOB 1.19 Proliferation.

Int J Mol Sci. 2015 May 7;16(5):10337-53.

Xiong XC1, Zhu Y2, Ge R3, Liu LF4, Yuan W5.

15) Abnormal melatonin receptor 1B expression in osteoblasts from girls with adolescent idiopathic scoliosis.

J Pineal Res. 2011 May;50(4):395-402.

Man GC1, Wong JH, Wang WW, Sun GQ, Yeung BH, Ng TB, Lee SK, Ng BK, Qiu Y, Cheng JC.

16) Melatonin at pharmacologic doses increases bone mass by suppressing resorption through down-regulation of the RANKL-mediated osteoclast formation and activation.

J Bone Miner Res. 2002 Jul;17(7):1219-29.

Koyama H1, Nakade O, Takada Y, Kaku T, Lau KH.

17) Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation.

J Biol Chem. 1999 Jul 30;274(31):22041-7.

Roth JA, Kim BG, Lin WL, Cho MI.

18) Low serum folate and vitamin B-6 are associated with an altered cancellous bone structure in humans.

Am J Clin Nutr. 2009 Nov;90(5):1440-5.

Holstein JH1, Herrmann M, Splett C, Herrmann W, Garcia P, Histing T, Graeber S, Ong MF, Kurz K, Siebel T, Menger MD, Pohlemann T.

19) Abnormalities in fracture healing induced by vitamin B6-deficiency in rats.

Bone. 1986;7(6):489-95.

Dodds RA, Catterall A, Bitensky L, Chayen J.

20) Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons.

New England Journal of Medicine 2004 May 13;350(20):2042-9.

McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, Hannan MT, Cupples LA, Kiel DP.

21) Dietary B vitamin intake and risk of hip fracture: the Singapore Chinese Health Study.

Osteoporos Int. 2013 Jul;24(7):2049-59.

Dai Z1, Wang R, Ang LW, Yuan JM, Koh WP.

22) Increased osteoclast activity in the presence of increased homocysteine concentrations.

Clin Chem. 2005 Dec;51(12):2348-53.

Herrmann M1, Widmann T, Colaianni G, Colucci S, Zallone A, Herrmann W.

23) Tocotrienols Regulate Bone Loss through Suppression on Osteoclast Differentiation and Activity: A Systematic Review.

Curr Drug Targets. 2018;19(9):1095-1107.

[Radzi NFM](#) , [Ismail NAS](#) , [Alias E](#)

24) Tocotrienol supplementation suppressed bone resorption and oxidative stress in postmenopausal osteopenic women: a 12-week randomized double-blinded placebo-controlled trial.

Osteoporos Int. 2018 Apr;29(4):881-891.

Shen CL1, Yang S2, Tomison MD2, Romero AW3, Felton CK4, Mo H5.

25) α -Tocotrienol inhibits osteoclastic bone resorption by suppressing RANKL expression and signaling and bone resorbing activity.

Biochem Biophys Res Commun. 2011 Mar 25;406(4):546-51.

Ha H , [Lee JH](#) , [Kim HN](#) , [Lee ZH](#)

26) Tocotrienols for bone health: a translational approach.

Ann N Y Acad Sci. 2017 Aug;1401(1):150-165.

Shen CL1, Klein A2, Chin KY3, Mo H4, Tsai P5, Yang RS6, Chyu MC7, Ima-Nirwana S3.