

INTRODUCCIÓN



ineraxin es un nutracéutico elaborado a partir del extracto liofilizado de las lipoproteínas del mejillón (Mytilus galloprovincialis) de la costa Atlántica. El término nutracéutico fue acuñado por el Dr. Stephen DeFelice en 1989 a partir de las palabras "nutrición" y "farmacéutico". Se define nutracéutico como un producto de origen natural con propiedades biológicas activas, beneficiosas para la salud y con capacidad preventiva y/o terapéutica. Mineraxin es una importante fuente natural de nutrientes con

propiedades beneficiosas en diferentes áreas de la salud. Los procesos no desnaturalizantes utilizados para conseguir el producto final garantizan las propiedades innatas de la materia prima. Se trata de un producto 100% natural, sin conservantes y sin efectos secundarios conocidos. A partir de las numerosas referencias científicas sobre la composición nutricional del mejillón y sus propiedades para la salud, hemos conocido su efecto beneficioso en problemas de huesos y articulaciones debido en gran parte a su alto contenido en glucosamina (un precursor del 🤌

colágeno) y ácido hialurónico (1-6). Además, se ha demostrado que la glucosamina tiene efectos anti-inflamatorios comparables al de varios fármacos sintéticos habitualmente usados (7). En un estudio reciente (8), este efecto se atribuyó a su capacidad de inhibición sobre los leucotrienos y la actividad ciclooxigenasa

Se define nutracéutico como un producto de origen natural con propiedades biológicas activas, beneficiosas para la salud y con capacidad preventiva y/o terapéutica

1 y 2 (COX-1, COX-2), ayudando al control de la respuesta inflamatoria. Por otro lado, se ha demostrado que el estado del cartílago presente en las articulaciones es dependiente de la disposición de nutrientes de nuestro organismo: glucosa y aminoácidos, vitaminas (especialmente vitamina C), y elementos traza esenciales (zinc, magnesio y cobre) (9). Hoy en día, hay también un creciente reconocimiento de la importancia de los factores nutricionales en el mantenimiento de la salud ósea y articular, y de que el desequilibrio nutricional combinado con anormalidades endocrinas puede estar involucrado en la patogénesis de la osteoartritis (10-11). Numerosos estudios han demostrado la actividad anti-inflamatoria de extractos lipídicos y aminoacídicos derivados del mejillón en diferentes patologías como artrosis, quemaduras de la piel, asma o la curación de heridas (3, 4, 12-15). El alto contenido de vitaminas, especialmente vitaminas del complejo B, minerales, hierro y otras sustancias tales como el selenio y la vitamina E encontradas en los extractos lipoproteicos de Mineraxin le confiere además propiedades nutritivas, antianémicas y antioxidantes (9, 16, 17, 18) (Tabla 1). Durante los últimos años, se han publicado varios estudios sobre otros nutracéuticos marinos que demuestran su capacidad de mejorar la salud potenciando la respuesta inmune (19) o regulando el metabolismo lípido (20). Actualmente los nutracéuticos están recibiendo su reconocimiento como productos beneficiosos



en la enfermedad cardíaca coronaria, cáncer, osteoporosis y otras enfermedades crónicas y degenerativas como la diabetes, el Parkinson y el Alzheimer, entre otros (21-24).

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo de este trabajo es demostrar en humanos los efectos previamente atribuidos al Mineraxin mediante un estudio clínico. Hasta ahora muchos de ellos sólo se habían demostrado "in vitro" o en animales. Para ello nuestro grupo ha diseñado un proyecto con 91 mujeres en etapa perimenopáusica que tomaban 750 mg/día de Mineraxin (3 cápsulas al día) durante 3 meses. La elección de esta población tuvo su origen, en primer lugar, por las características fisiológicas y sintomáticas típicas del período perimenopáusico en el cual se ve afectado el metabolismo óseo, nutricional, hormonal, la sensibilidad emocional o la capacidad de mantener la masa corporal, mecanismos todos ellos involucrados en las propiedades de Mineraxin (25-28). En segundo lugar, los magníficos resultados clínicos observados en mujeres perimenopáusicas suplementadas con Mineraxin. Con el propósito de evaluar con la mayor sensibilidad posible los efectos de Mineraxin se han valorado numerosos biomarcadores y después de una exhaustiva y compleja comparación entre ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos (29-30) hemos seleccionado los siguientes marcadores séricos como los más sensibles para evaluar las funciones a estudio: Hormona Folículo Estimulante (FSH), Hormona Luteinizante (LH), Estradiol (E2) e Inhibina A (INH-A) para evaluar la respuesta hormonal asociada a la menopausia y sus síntomas (31-32); Hormona de Crecimiento ultrasensible (GH) y Factor de Crecimiento Insulina-1 (IGF-1), también llamado Somatomedina C, para la evaluación del eje hipotalámico-pituitario-óseo (33), Fosfatasa Alcalina Ósea (BAP), Calcio total (Ca) y β-CrossLaps (β-CTx), marcadores de formación y resorción ósea, respectivamente (34-36); Estado Antioxidante Total (TAS) para estudiar la capacidad antioxidante relativa al Mineraxin (37-38); Hierro (Fe) y Ferritina (FER) para evaluar los cambios en las reservas de hierro del organismo (39-40); Cortisol (COR), hormona relacionada con el estrés (41-42) alterada frecuentemente en mujeres perimenopáusicas y el Índice de Masa Corporal (IMC) para la acreditación del bajo poder calórico del Mineraxin. Los niveles séricos de FSH, LH, E2, GH, IGF-1, COR, FER, BAP, β-CTx e INH-A se determinaron mediante técnicas de inmunoquimioluminiscencia. La determinación de Ca, Fe y TAS tuvo lugar mediante espectrofotometría. Todos los parámetros fueron medidos en analizadores automáticos y con reactivos comerciales. Se aplicó el análisis estadístico no paramétrico test de Wilcoxon para muestras relacionadas.

RESULTADOS

Mejoría en los síntomas clínicos asociados a la menopausia

Se evaluaron los síntomas en nuestras participantes antes y después del tratamiento y se encontró que la mayoría de las pacientes presentaban una importante mejoría en su estado general. Especialmente se encuentra una significativa reducción en la frecuencia de los sofocos, una mayor estabilidad emocional y una disminución del dolor musculoesquelético.

Amortiguación o retraso de la caída estrogénica

A nivel bioquímico, después de 3 meses tomando Mineraxin se observa un aumento no significativo en la concentración sérica de E2 e INH-A y una disminución en los niveles de FSH y LH, perfil contrario al observado habitualmente en la etapa perimenopáusica (31) (Figura 1). Sabemos que el primer cambio hormonal en la fase perimenopáusica avanzada es una disminución en los niveles de inhibinas, responsables del control de la FSH durante la premenopausia. Esta falta de control conduce a un aumento en los niveles de FSH, y como consecuencia, la posterior disminución de la concentración de estrógeno. El patrón hormonal observado post-Mineraxin podría indicar un retraso o una mayor amortiguación en la caída de estrógenos, causa de la mayoría de los síntomas adversos de la menopausia. El incremento de INH-A observado en las mujeres a tratamiento podría corresponder al primer cambio en esta cascada y, por lo tanto, a una de las causas de la inversión del patrón hormonal normal. Además la disminución de INH-A se ha relacionado más directamente que

el resto de las hormonas con la degeneración ósea relativa a la menopausia (32) y en este estudio encontramos también un beneficio de Mineraxin en el metabolismo óseo, como veremos más adelante.

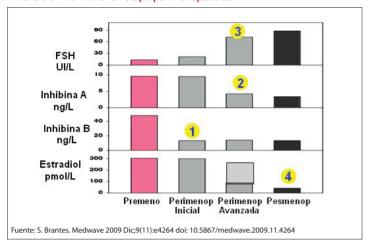
Mantenimiento de la masa ósea y prevención de la osteoporosis

La hormona GH, mediada por la secreción hepática de IGF-1, regula el crecimiento óseo y muscular a través del eje hipotalámico-hipofisario-óseo. Se ha demostrado que la función hormonal de este eje puede estar influenciada por la dieta (43-45). La ingesta de proteínas potencia la incorporación de aminoácidos de colágeno al hueso por la GH y la inclusión de vitaminas, calcio y fósforo en la dieta estimula el engrosamiento óseo (46-50). En nuestro organismo, el crecimiento óseo está regulado por un equilibrio existente entre la formación y la resorción llamado recambio o turnover óseo. Los osteoblastos son responsables de la formación del hueso y los osteoclastos de su degeneración. Los estrógenos, andrógenos y el tándem GH/IGF-1 estimulan la actividad osteoblástica, mientras que la calcitonina y los estrógenos inhiben la resorción (51) (Figura 2). De acuerdo a referencias científicas, tanto los niveles séricos de GH como los de IGF-1 experimentan una disminución a lo largo de la vida (52-54). En la etapa perimenopáusica, caracterizada por una disminución en la actividad estrogénica, el proceso degenerativo excede al de formación, invirtiéndose el recambio óseo característico de las edades tempranas donde la actividad anabólica es mucho mayor (55-56). Este desequilibrio puede conducir a la osteoporosis si no se controla adecuadamente. Actualmente se ha demostrado que la dieta y los cambios de hábitos de vida pueden retrasar la caída de masa ósea asociada a la edad y, por lo tanto, disminuir los casos de osteoporosis (57-58). Los niveles séricos de GH e IGF-1 presentan un aumento significativo después del tratamiento con Mineraxin (Figura 3). El análisis de los datos caso a caso revela que el aumento de GH es independiente los valores basales, mientras que los niveles de IGF-1 aumentan en la mayoría de los pacientes. Para profundizar en el estudio de los mecanismos de acción de Mineraxin sobre el hueso, se evaluó la tasa de recambio óseo. Para ello se eligieron tres biomarcadores: BAP, como un marcador temprano de formación ósea, Ca

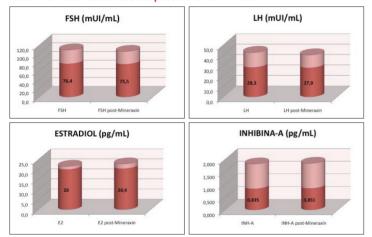
Tabla 1. Composición nutricional de Mineraxin

M	inei	raXin®: Con	ıposı	cion		
PROTEINS: 50-75 %		LIPIDS: 5-15 %		CARBOHYDRATES: 5	20 %	
AMINOACIDS: % IN PROTEINS		SATURATED FATTY ACIDS per	100 g	MINERALS per 100 g		
ESSENTIAL AMINO ACIDS:		MYRISTIC	5,37	SODIUM	1850,0	mg
		PENTADECANOIC	0,68	MAGNESIUM	545,4	mg
ALANINE* + ARGININE	7,20	PALMITIC	20,30	POTASSIUM	404,2	mg
PHENYLALANINE	2,10	HEPTADECANOIC	0,96	CALCIUM	149,9	mg
HISTIDINE	1,40	STEARIC	4,13	ZINC	27,2	mg
ISOLEUCINE	2,10	EICOSANOIC	0,77	IRON	10,5	mg
LEUCINE	2,80	LIGNOCERIC	0,68	COPPER	840	μg
LYSINE	3,00			SELENIUM	240	μg
METHIONINE	1,20	MONOUN SATURATED FATTY A	CIDS per 100 g			
THREONINE	2,30	Vaccine and the contract				
TRYPTOPHAN	0,54	PALMITOLEIC	11,76	VITAMINS per 100 g		
VALINE	2,10	OLEIC	5,83			
		EICOSAENOIC	2,29	PANTOTHENIC ACID	3	mg
NON ESSENTIAL AMINO ACIDS:		TETRA CO SAENOIC	0,14	FOLIC ACID	32	
				VITAMIN B12	0,8	
ASPARTIC ACID	5,10	POLYUNSATURATED FATTY ACIDS per 100 g			7,5	
GLUTAMIC ACID	6,40					
GLYCINE	3,10	LINOLEIC	2,05			
PROLINE	0,20	LINOLENIC	2,71			
SERINE	2,50	DOCOSAHEXAENOIC (DHA)	8,98			
TAURINE	0,94	EICOSADIENOIC	0,74			
TYROSINE	2,00	EICOSAPENTANOIC (EPA)	21,53			
		EICOSATRIENOIC	0,45			
		EICOSATETRAENOIC	2,87			





B. Patrón hormonal observado después de tomar Mineraxin



y β -CTx, biomarcador de actividad resortiva muy sensible, más que otros marcadores frecuentemente utilizados (35-36). Se observó una disminución en los tres biomarcadores estudiados, más pronunciada en los niveles séricos de β -CTx. Los datos mostraron un aumento moderado no significativo en la formación de hueso, más importante en las mujeres con niveles de Ca normales o altos y una disminución notable de la actividad osteoclástica teniendo en cuenta el corto período de tratamiento (*Figura 4*). Estos datos definen a Mineraxin como un producto

La dieta y los cambios de hábitos de vida pueden retrasar la caída de masa ósea asociada a la edad

natural que ayuda al mantenimiento y estabilidad del hueso, útil en la prevención de la osteoporosis o como complemento al tratamiento en los casos de osteoporosis moderada o avanzada.

Alto poder antioxidante

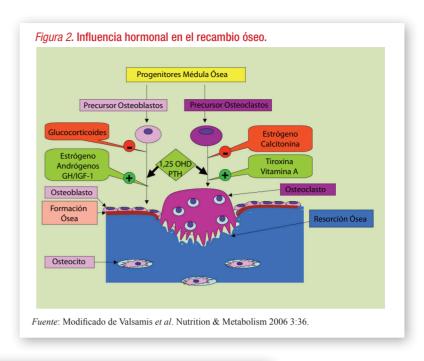
Mineraxin presenta una composición rica en antioxidantes como selenio, zinc, y vitaminas C y E (Tabla 1). Sabemos que a lo largo de la vida tiene lugar un aumento de los procesos de oxidación lipídica y proteica que forman los radicales libres. El aumento desproporcionado de radicales libres puede dar lugar al llamado estrés oxidativo definido como un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) o radicales libres y la capacidad del sistema biológico para detoxificar o reparar rápidamente el daño resultante de su formación. El estrés oxidativo está implicado en situaciones fisiológicas como el envejecimiento, y en diversas patologías como isquemia, aterosclerosis, osteoporosis, cardiomiopatía, procesos degenerativos del SNC, infecciones, lesiones por radiación, y mutaciones de ADN con efectos carcinogénicos (59-63). Estudios previos han demostrado la eficacia de los suplementos dietéticos y productos naturales en la lucha contra el estrés oxidativo en estas enfermedades (59-60). Viarengo et al., entre otros autores, analizaron la capacidad antioxidante de la especie Mytilus galloprovincialis (17) aunque, hasta ahora, este efecto no se había demostrado en humanos. Para evaluar el verdadero poder antioxidante de Mineraxin, se determinaron los niveles séricos de TAS en las visitas basales y post-tratamiento de las mujeres a estudio. La utilidad de este marcador como indicador del estado antioxidante en humanos ha sido reconocido por otros autores en diferentes estudios (37, 38, 64, 65). Un aumento estadísticamente significativo de TAS observado después de 3 meses tomando Mineraxin mostró el rápido e importante poder antioxidante del extracto marino (Figura 5). Conociendo la implicación del estrés oxidativo en la degeneración ósea asociada a la perimenopausia (63) podríamos pensar que el efecto positivo de Mineraxin sobre la estabilidad ósea podría estar en parte relacionado con su propiedad antioxidante.

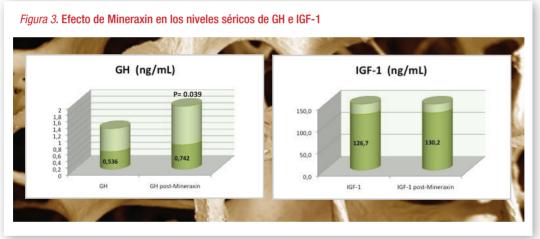
Ligera reducción de Cortisol (hormona del estrés)

Los datos del estudio también mostraron una ligera reducción de los niveles séricos de COR después del tratamiento con Mineraxin, más prominente en aquellas mujeres con niveles elevados de COR basal. Las altas concentraciones de COR se corresponden con aquellas mujeres que presentan mayor nivel de ansiedad inicial (41-42) (Figura 6). El cortisol se denomina hormona del estrés y se incrementa en la etapa perimenopáusica debido, en parte, a tener el mismo precursor que las hormonas sexuales y disminuir la síntesis de éstas. Cuando los niveles de cortisol permanecen crónicamente elevados pueden dar lugar a efectos adversos significativos sobre el comportamiento (cambios de humor, irritabilidad, ganas de llorar, etc.) o físicos como la fatiga, palpitaciones, problemas digestivos, dolores de cabeza y musculares, inmunodeficiencia o mayor riesgo de neurodegeneración (66) entre otros.

Prevención de estados carenciales de hierro

En el análisis cuantitativo de composición de Mineraxin destacamos su alto contenido en hierro (*Tabla 1*). El hierro tiene importantes funciones en nuestro cuerpo desde el transporte de oxígeno, metabolismo energético, capacidad de antioxidación, hasta la participación en la síntesis de ADN promoviendo la actividad de la ribonucleótido reductasa. El hierro se almacena en forma de ferritina. Los niveles séricos de ferritina nos informan sobre el estado del hierro en nuestro organismo. Los resultados muestran un aumento significativo de FER después del tratamiento con Mineraxin, especialmente en aquellos pacientes con bajos valores iniciales. No se observaron cambios en la mayoría de los pacientes con niveles basales elevados, según se puede observar en las gráficas dato a dato (Figura 7). Este comportamiento es muy interesante ya que la acumulación de hierro/ferritina en exceso podría ser perjudicial para nuestro organismo. Se han publicado numerosos estudios





relacionando la suplementación excesiva de hierro con diferentes patologías, entre ellas: enfermedad vascular, cáncer, enfermedades infecciosas, neurodegenerativas, etc. aunque hasta hoy existe una gran controversia en los resultados y no hay evidencias claras que lo demuestren (67). El déficit de hierro es uno de los problemas nutricionales más frecuentes en Europa. La prevención de estados anémicos frecuentes en ciertos grupos de riesgo como chicas jóvenes o ancianos, tiene una especial relevancia en las recomendaciones de salud pública de muchos países (68-69). Se ha demostrado que una ingesta rica en hierro, mediante la dieta o suplementos naturales, previene los estados carenciales y mejora la salud y la productividad de aquellas poblaciones a riesgo (70). El complemento de la dieta con Mineraxin sería beneficioso en anemias ferropénicas, dietas con escaso aporte de hierro, estados de malnutrición, síndromes de malabsorción,... situaciones frecuentes en mujeres embarazadas o en período perimenopáusico, personas vegetarianas, atletas, niños en fase de crecimiento, mujeres jóvenes o ancianos.

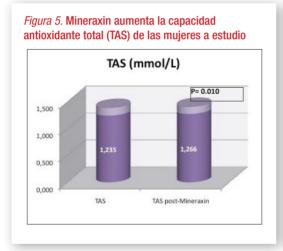
Recomendable en dietas hipocalóricas

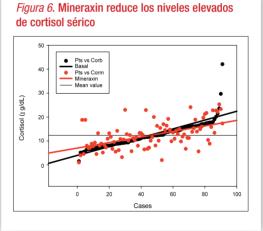
La ligera disminución observada en los datos de IMC desde el inicio del tratamiento hasta la finalización del estudio ratifica el bajo poder calorífico atribuido durante años al mejillón y convierte a Mineraxin en un producto altamente recomendado en dietas hipocalóricas por su alto valor nutritivo (71-72).

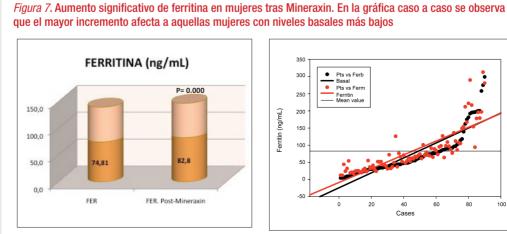
"

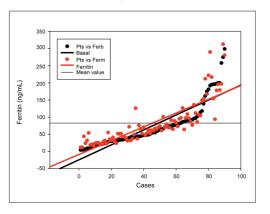
...una ingesta rica en hierro, mediante la dieta o suplementos naturales, previene los estados carenciales y mejora la salud y la productividad de aquellas poblaciones a riesgo

Figura 4. Marcadores de formación y resorción ósea después del tratamiento con Mineraxin CALCIO (mg/dL) 8,0 6,0 9,31 4,0 2,0 Ca post-Mineraxin BAP (mcg/L) B-CTx (ng/mL) 20.0 0,4 15,0 0,2 0,1 0,0 0,0 BAP post-Mineraxin BCTx post-Mineraxin











Conclusiones

Analizando todos los resultados del estudio, concluímos que Mineraxin es un producto con una amplia gama de efectos beneficiosos sobre la salud: retrasa ligeramente la caída de estrógeno en la perimenopausia atenuando los síntomas asociados, estimula la capacidad antioxidante ayudando a frenar el daño que provocan los radicales libres tanto en situaciones fisológicas como patológicas, aumenta significativamente el hierro almacenado en el organismo mejorando estados ferropénicos, estimula el proceso osteoblástico y disminuye la actividad de resorción favoreciendo el recambio óseo, previene la desmineralización del hueso debido a su alto contenido en minerales, fortalece las articulaciones y promueve el crecimiento y reparación de tejido gracias a su alto contenido en glucosamina, y tiene un alto poder antiinflamatorio, a largo plazo mayor que algunos fármacos en el mercado sin efectos secundarios adversos (7). Según un artículo publicado por Goggs et al. (11) el diseño de programas de administración de suplementos dietéticos y nutracéuticos junto con anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) puede ofrecer importantes beneficios a los pacientes con trastornos de las articulaciones como la artrosis. Existe evidencia clínica probada de la eficacia de nutracéuticos antioxidantes, polifenoles, ácidos grasos esenciales, minerales y cofactores en el tratamiento de osteoartritis y otras enfermedades relacionadas con las articulaciones en seres humanos y animales (3-11, 21, 23). Muchos de ellos derivados naturales del mejillión. Relativo al proceso osteoporócio relacionados con la edad y con la menopausia en mujeres se ha demostrado que puede ser retrasado con una dieta adecuada y hábitos de vida saludables según los estudios realizados por varios autores (22, 57, 58). Dietas basadas en fruta, vegetales, minerales y vitaminas promueven la formación del hueso ayudando a la prevención de la osteoporosis. Flavonoides y proteínas, parecen tener también un efecto positivo en la conservación de la masa ósea (43-49).

La eficacia demostrada de los nutracéuticos y las recomendaciones internacionales de diferentes organismos públicos sobre la utilización de suplementos dietéticos como prevención a estados carenciales (67-69) o como enriquecimiento nutritivo de la población general (73) promueve su consumo favoreciendo la salud. Estudios recientes muestran que el uso de suplementos nutricionales como refuerzo a la dieta está aumentando progresivamente en Europa y USA (74-75), calculando que aproximadamente la mitad de la población toma al menos un suplemento dietético. Según una encuesta realizada en el 2009 a 300 dietistas americanos, el 64% de los dietistas en USA toman y recomiendan la utilización de nutracéuticos o suplementos arconseguir una dieta saludable, siendo la salud ósea la primera causa del consumo (73). El mayor conocimiento de los requerimientos dietéticos de nuestro organismo y la implementación en la educación y en la concienciación social respecto a la nutrición como prevención de muchas enfermedades mejorará la salud pública disminuyendo la incidencia de enfermedades estrechamente relacionadas con una dieta inadecuada (76). La prevención de enfermedades a través de los alimentos o productos naturales ahorrará en gran medida la utilización de los recursos sanitarios según varios estudios económicos (77).

La asociación cada vez más reconocida entre dieta y enfermedad y la eficacia terapéutica probada de algunos productos naturales impulsan el desarrollo de nuevos nutracéuticos como prevención o complemento al tratamiento de numerosas enfermedades. La ausencia de efectos secundarios directos se convierte en la gran ventaja de los nutracéuticos frente a las terapias farmacológicas convencionales, cuyos numerosos efectos adversos obligan a la retirada del tratamiento en muchos casos. La inclusión de nuevas pautas terapéuticas en la práctica clínica que combinen la administración de nutracéuticos y fármacos sintéticos nos permitiría reducir en muchos casos los daños colaterales asociados a las drogas.

Mineraxin presenta propiedades beneficiosas en la prevención de osteoporosis y osteoartropatías, estados carenciales de hierro, y procesos relacionados con el estrés oxidativo. Consideramos que la utilización de Mineraxin como prevención en población sana o como coadyuvante al tratamiento en aquellas personas afectadas de estas dolencias podría ser muy interesante. No hay que olvidar, sin embargo, que la toma de nutracéuticos o suplementos dietéticos no debe ser nunca un sustituto, sino un complemento, a una dieta saludable y al ejercicio físico, primeras medidas en el mantenimiento de la salud. Estudios clínicos con Mineraxin a largo plazo serían útiles en la evaluación de la duración óptima del tratamiento en cada una de las situaciones aunque su efectividad como nutracéutico y su rápida acción clínica quedan probadas en este estudio.

En los últimos años, el conocimiento de la susceptibilidad genética a padecer ciertas enfermedades abre nuevos targets en la prevención y en la investigación terapéutica, tanto para la industria farmacéutica como para el desarrollo de nuevos nutracéuticos como una buena alternativa terapéutica. Según la base de datos OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) [acceso el 20/11/2012] sólo para la osteoporosis aparecen 9 genes relacionados: RIL, CALCR, COL1A2, BMND8, LRP5, VDR, COL1A1, COL1A1, BMND7 (78-79).



Lola Corzo analisis@euroespes.com

Referencias Bibliográficas:

- Volpi N, Maccari F. Purification and characterization of hyaluronic acid from the mollusc bivalve Mytilus galloprovincialis. Biochimie. 2003 Jun;85(6):619-25.
- Robledo Y, Madrid JF, Leis O, Cajaraville MP. Analysis of the distribution of glycoconjugates in the digestive gland of the bivalve mollusc Mytilus galloprovincialis by conventional and lectin histochemistry. Cell Tissue Res. 1997 Jun;288(3):591-602.
- Crolle G and D'este E. Glucosamine sulfate for the management of arthrosis; a controlled clinical investigation. Curr Med Res Opin 7;105-9, 1980.
- Pujalte JM, et al. Double-blind clinical evaluation of oral glucosamine sulphate in the basic treatment of osteoarthrosis. Curr Med Res Opin 1980; 7:110-4.
- Bui LM, Bierer TL. Influence of Green Lipped Mussels (Perna canaliculus) in Alleviating Signs of Arthritis in Dogs. Vet Ther. 2003: 4:397-407.
- Chakraborty M, Bhattacharya S, Bhattacharjee P, Das R, Mishra R. Prevention of the progression of adjuvant induced arthritis by oral supplementation of Indian fresh water mussel (Lamellidens marginalis) aqueous extract in experimental rats. J Ethnopharmacol. 2010 Oct 28;132(1):316-20.
- Ruane R, Griffiths P. Glucosamine therapy compared to ibuprofen for joint pain. Br J Community Nurs. 2002 Mar;7(3):148-52.
- McPhee S, Hodges LD, Wright PFA, et al. Anti-cyclooxygenase effects of lipid extracts from the New Zealand green-lipped mussel, Perna canaliculus. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol. 2007 Mar;146(3):346-56.
- Kurz B, Jost B, Schünke M. Dietary vitamins and selenium diminish the development of mechanically induced osteoarthritis and increase the expression of antioxidative enzymes in the knee joint of STR/1N mice. Osteoarthritis Cartilage. 2002 Feb;10(2):119-26.
- Mobasheri A, Vannucci SJ, Bondy CA, Carter SD, Innes JF, Arteaga MF, Trujillo E, Ferraz I, Shakibaei M, Martin-Vasallo P. Glucose transport and metabolism in chondrocytes: a key to understanding chondrogenesis, skeletal development and cartilage degradation in osteoarthritis. Histol Histopathol. 2002 Oct;17(4):1239-67.
- Goggs R, Vaughan-Thomas A, Clegg PD, Carter SD, Innes JF, Mobasheri A, Shakibaei M, Schwab W, Bondy CA. Nutraceutical therapies for degenerative joint diseases: a critical review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2005;45(3):145-64.

- Wakimoto T, Kondo H, Nii H, et al. Furan fatty acid as an anti-inflammatory component from the greenlipped mussel Perna canaliculus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Oct 18;108(42):17533-7.
- Emelyanov A, Fedoseev G, Krasnoschekova O, et al. Treatment of asthma with lipid extract of New Zealand green-lipped mussel: a randomised clinical trial. Eur Respir J. 2002; 20:596–600.
- Badiu DL, Balu AM, Barbes L, Luque R, Nita R, Radu M, Tanase E, Rosoiu N. Physico-chemical characterisation of lipids from Mytilus galloprovincialis (L.) and Rapana venosa and their healing properties on skin burns. Lipids. 2008 Sep;43(9):829-41.
- Badiu DL, Luque R, Dumitrescu E, Craciun A, Dinca D. Amino acids from Mytilus galloprovincialis (L.) and Rapana venosa molluscs accelerate skin wounds healing via enhancement of dermal and epidermal neoformation. Protein J. 2010 Feb;29(2):81-92.
- Astorga España MS, Rodríguez Rodríguez EM, Díaz Romero C. Manganese, nickel, selenium and cadmium in molluscs from the Magellan Strait, Chile. Food Addit Contam. 2004 Aug;21(8):768-73.
- Viarengo A, Burlando B, Cavaletto M, et al. Role of metallothionein against oxidative stress in the mussel Mytilus galloprovincialis. Am J Physiol. 1999 Dec;277(6 Pt 2):R1612-9.
- Solchaga M, Montoro R, De La Guardia M. Flame absorption spectroscopic determination of cadmium, copper, iron, lead, and zinc in mussels. J Assoc Off Anal Chem. 1986 Sep-Oct;69(5):874-6.
- Lombardi VR, Fernández-Novoa L, Etcheverría I, Seoane S, Cacabelos R. Effects of fish-derived lipoprotein extracts on activation markers, Fas expression and apoptosis in peripheral blood lymphocytes. Int Immunopharmacol. 2005 Feb;5(2):253-62.
- Lombardi VR, Fernández-Novoa L, Corzo D, Zas R, Cacabelos R. Enhancement in immune function and growth using E-JUR-94013 supplementation. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2002 Nov: 24(9):573-8
- Brien S, Prescott P, Coghlan B, Bashir N, Lewith G. Systematic review of the nutritional supplement Perna Canaliculus (green-lipped mussel) in the treatment of osteoarthritis. QJM. 2008 Mar;101(3):167-79.
- 22. Tucker KL. Osteoporosis prevention and nutrition. Curr Osteoporos Rep. 2009 Dec;7(4):111-7.
- Al-Okbi SY. Nutraceuticals of anti-inflammatory activity as complementary therapy for rheumatoid arthritis. Toxicol Ind Health. 2012 Oct 26.

Propiedades Biológicas de Mineraxin

- Mandel S, Packer L, Youdim MB, Weinreb O. Proceedings from the "Third International Conference on Mechanism of Action of Nutraceuticals". Nutr Biochem. 2005 Sep;16(9):513-20.
- Cauley JA, Danielson ME, Greendale GA, Finkelstein JS, Chang YF, Lo JC, Crandall CJ, Neer RM, Ruppert K, Meyn L, Prairie BA, Sowers MR. Bone resorption and fracture across the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation. Menopause. 2012 Nov;19(11):1200-7.
- Miquel J, Ramírez-Boscá A, Ramírez-Bosca JV, Alperi JD. Menopause: a review on the role of oxygen stress and favorable effects of dietary antioxidants. Arch Gerontol Geriatr. 2006 May-Jun;42(3):289-306.
- 27. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis Int. 2008; 19: 300,428
- 28. Bromberger JT, Kravitz HM. Mood and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over 10 years. Obstet Gynecol Clin North Am. 2011 Sep;38(3):609-25.
- 29. Young DS. Effects of Drugs on Clinical Laboratory Test, 5th edition. AACC press, Washington, D.C (2000)
- Burtis C, Ashwood E, Bruns D. Fundamentals of Clinical Chemistry 6th edition. Saunders, United States of America (2008).
- Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Shelley JM, Green A, Smith A, Dennerstein L, Morse C.J. The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. Clin Endocrinol Metab. 1995 Dec;80(12):3537-45.
- Perrien DS, Achenbach SJ, Bledsoe SE, Walser B, Suva LJ, Khosla S, Gaddy D. Bone turnover across the menopause transition: correlations with inhibins and follicle-stimulating hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2006 May;91(5):1848-54.
- Perrini S, Laviola L, Carreira MC, Cignarelli A, Natalicchio A, Giorgino F. The GH/IGF1 axis and signaling
 pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and
 osteoporosis. J Endocrinol. 2010 Jun;205(3):201-10.
- Eastell R, Hannon RA. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. Proc Nutr Soc. 2008 May;67(2):157-62.
- Kyd PA, De Vooght K, Kerkhoff F, Thomas E, Fairney A. Clinical usefulness of biochemical resorption markers in osteoporosis. Ann Clin Biochem. 1999 Jul; 36 (Pt 4):483-91.
- Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, Miki T, Naka H, Masaki H, Moriguchi A, Nishizawa Y. Clinical evaluation
 of the Elecsys beta-CrossLaps serum assay, a new assay for degradation products of type I collagen
 C-telopeptides. Clin Chem. 2001 Aug;47(8):1410-4.
- 37. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. Clin Biochem. 2004 Apr;37(4):277-85.
- Potter AS, Foroudi S, Stamatikos A, Patil BS, Deyhim F. Drinking carrot juice increases total antioxidant status and decreases lipid peroxidation in adults. Nutr J. 2011 Sep 24;10:96.
- Casgrain A, Collings R, Harvey LJ, Hooper L, Fairweather-Tait SJ. Effect of iron intake on iron status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2012 0ct;96(4):768-80.
- Swain JH, Alekel DL, Dent SB, Peterson CT, Reddy MB. Iron indexes and total antioxidant status in response to soy protein intake in perimenopausal women. Am J Clin Nutr. 2002 Jul;76(1):165-71.
- 41. Phillips KM, Antoni MH, Lechner SC, Blomberg BB, Llabre MM, Avisar E, Glück S, DerHagopian R, Carver CS. Stress management intervention reduces serum cortisol and increases relaxation during treatment for nonmetastatic breast cancer. Psychosom Med. 2008 Nov;70(9):1044-9.
- 42. Matousek RH, Dobkin PL, Pruessner J. Cortisol as a marker for improvement in mindfulness-based stress reduction. Complement Ther Clin Pract. 2010 Feb;16(1):13-9.
- Welch A, MacGregor A, Jennings A, Fainweather-Tait S, Spector T, Cassidy A. Habitual flavonoid intakes are positively associated with bone mineral density in women. J Bone Miner Res. 2012 Sep:27(9):1872-8.
- 44. Li JJ, Huang ZW, Wang RQ, Ma XM, Zhang ZQ, Liu Z, Chen YM, Su YX. Fruit and vegetable intake and bone mass in Chinese adolescents, young and postmenopausal women. Public Health Nutr. 2012 Apr 17:1-9.
- Plawecki K, Chapman-Novakofski K. Bone health nutrition issues in aging. Nutrients. 2010 Nov;2(11):1086-105.
- Clemmons DR, Underwood LE. Nutritional regulation of IGF-I and IGF binding proteins. Annu Rev Nutr. 1991:11:393-412.
- Jesudason D, Clifton P.J. The interaction between dietary protein and bone health. Bone Miner Metab. 2011 Jan;29(1):1-14. Epub 2010 Oct 26.
- Genaro Pde S, Martini LA. Effect of protein intake on bone and muscle mass in the elderly. Nutr Rev. 2010 Oct;68(10):616-23.
- Bonjour JP, Schüreh MA, Chevalley T, Ammann P and Rizzoli R. Protein Intake, IGF-1 and Osteoporosis. Osteoporos Int (1997) 7 (Suppl. 3):S36-S42.
- Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP, Buurman CJ, Hofman A, Verhaar JA, Pols HA. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study. J Clin Rheumatol. 2009 Aug;15(5):230-7.

- Valsamis HA, Arora SK, Labban B, McFarlane SI. Antiepileptic drugs and bone metabolism. Nutrition & Metabolism 2006. 3:36. Available from: http://www.nutritionandmetabolism.com/content/3/1/36.
- 52. Juul A, Dalgaard P, Blum WF, Bang P, Hall K, Michaelsen KF et al. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Aug;80(8):2534-42.
- 53. Ho KK, Hoffman DM. Aging and growth hormone. Horm Res. 1993;40(1-3):80-6.
- Copeland KC, Colletti RB, Devlin JT, McAuliffe TL. The relationship between insulin-like growth factor-I, adiposity, and aging. Metabolism. 1990 Jun;39(6):584-7.
- 55. Avioli LV, Lindsay R. The female osteoporotic syndrome(s). In: Avioli LV, Lindsay R, eds. Metabolic bone disease and clinically related disorders. WB Saunders Company, Philadelphia (1990):397–451.
- Lo JC, Burnett-Bowie SA, Finkelstein JS. Bone and the perimenopause. Obstet Gynecol Clin North Am. 2011 Sep;38(3):503-17.
- Wilsgaard T, Emaus N, Ahmed LA, Grimnes G, Joakimsen RM, Omsland TK, Berntsen GR. Lifestyle impact on lifetime bone loss in women and men: the Tromsø Study. Am J Epidemiol. 2009 Apr 1;169(7):877-86.
- Mundy GR. Nutritional modulators of bone remodeling during aging. Am J Clin Nutr. 2006 Feb:83(2):427S-430S.
- Feng Y, Wang X. Antioxidant therapies for Alzheimer's disease. Oxid Med Cell Longev. 2012; 2012;472932
- 60. Masaki HJ. Role of antioxidants in the skin: anti-aging effects. Dermatol Sci. 2010 May;58(2):85-90.
- Lear SA, Sarna LK, Siow TJ, Mancini GB, Siow YL, O K. Oxidative stress is associated with visceral adipose tissue and subclinical atherosclerosis in a healthy multi-ethnic population. Appl Physiol Nutr Metab. 2012 Oct 11
- Aksakal E, Akaras N, Tanboga IH, Kurt M, Halici Z, Odabasoglu F, Unal B. Relationship between oxidative stress and cardiomyopathic changes in ovariectomized rats. Cardiology. 2011;119(4):235-41.
- 63. Cervellati C, Bonaccorsi G, Cremonini E, Bergamini CM, Patella A, Castaldini C, Ferrazzini S, Capatti A, Picarelli V, Pansini FS, Massari L. Bone mass density selectively correlates with serum markers of oxidative damage in post-menopausal women. Clin Chem Lab Med. 2012 May 23.
- 64. Pasoski T et al. Total antioxidant status in serum and aqueous humour in patients with senile cataract. Proceedings of the 4th Meeting of the Balkan Clinical Laboratory Federation. Balkan Journal of Clinical Laboratory. 1996; 3: 148.
- 65. Mitrevski A et al. Serum total antioxidant status in Alzheimer's disease. Proceedings of the 4th Meeting of the Balkan Clinical Laboratory Federation. Balkan Journal of Clinical Laboratory. 1996; 3: 148.
- Bonomo SM, Rigamonti AE, Giunta M, Galimberti D, Guaita A, Gagliano MG, Müller EE, Cella SG. Menopausal transition: a possible risk factor for brain pathologic events. Neurobiol Aging. 2009 Jan;30(1):71-80.
- Scientific Advisory Committee on Nutrition. Iron and Health. TSO (The Stationery Office), London (2010).
- 68. Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. Public Health Nutr. 2001 Apr;4(2B):537-45.
- 69. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. Lancet. 2007 Aug 11;370(9586):511-20.
- 70. Doyle W, Crawley H, Robert H, Bates CJ. Iron deficiency in older people: interactions between food and nutrient intakes with biochemical measures of iron; further analysis of the National Diet and Nutrition Survey of people aged 65 years and over. Eur J Clin Nutr. 1999 Jul;53(7):552-9.
- Childs MT, Dorsett CS, King IB, Ostrander JG, Yamanaka WK. Effects of shellfish consumption on lipoproteins in normolipidemic men. Am J Clin Nutr. 1990 Jun;51(6):1020-7.
- Gopalakrishnan S, Vijayavel K. Nutritional composition of three estuarine bivalve mussels, Perna viridis, Donax cuneatus and Meretrix meretrix. Int J Food Sci Nutr. 2009 Sep;60(6):458-63.
- Dickinson A, Bonci L, Boyon N, Franco JC. Dietitians use and recommend dietary supplements: report of a survey. Nutr J. 2012 Mar 14;11:14.
- Denison HJ, Jameson KA, Syddall HE, Dennison EM, Cooper C, Sayer AA, Robinson SM. Patterns
 of dietary supplement use among older men and women in the UK: findings from the Hertfordshire
 Cohort Study. J Nutr Health Aging. 2012 Apr;16(4):307-11.
- Bailey RL, Gahche JJ, Lentino CV, Dwyer JT, Engel JS, Thomas PR, Betz JM, Sempos CT, Picciano MF. Dietary supplement use in the United States, 2003-2006. J Nutr. 2011 Feb;141(2):261-6.
- Robson AA. Preventing diet induced disease: bioavailable nutrient-rich, low-energy-dense diets. Nutr Health. 2009;20(2):135-66.
- 77. Lötters FJ, Lenoir-Wijnkoop I, Fardellone P, Rizzoli R, Rocher E, Poley MJ. Dairy foods and osteoporosis: an example of assessing the health-economic impact of food products. Osteoporos Int. 2012
- Riancho JA, Hernández JL. Pharmacogenomics of osteoporosis: a pathway approach. Pharmacogenomics. 2012 May;13(7):815-29.
- Cacabelos R et al. World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics. EuroEspes Publishing, La Coruña (Spain) (2012). In press.



