

Maria Luisa Brandi - Margherita De Bac

Ca

Calcium



istruzioni per l'uso



Maria Luisa Brandi - Margherita De Bac

Ca
Calcium

istruzioni per l'uso



Autrici

Maria Luisa Brandi

Fiorentina, laurea in medicina e chirurgia, professore ordinario di endocrinologia all'Università di Firenze. Medico scienziato. Alla carriera accademica affianca quella clinica, oggi primario dell'unità di malattie del metabolismo minerale e osseo nell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Careggi. Da anni impegnata nella prevenzione e nella cura delle malattie dello scheletro, coordina attività cliniche e di ricerca nel campo dei tumori endocrini ereditari e delle malattie rare dell'osso a livello nazionale e internazionale. Ha pubblicato oltre 650 articoli su *peer-reviewed Journals*. Molto attiva, come presidente della fondazione di ricerca FIRMO, in campagne di sensibilizzazione tese a diffondere, anche al di fuori della cerchia degli scienziati e dei malati, la conoscenza delle malattie dello scheletro, capillarmente diffuse eppure troppo poco note.



Margherita De Bac

Romana, laurea in lettere antiche, giornalista del Corriere della Sera. Sulle pagine del primo quotidiano italiano scrive, in particolare, di attualità in sanità, medicina e bioetica. Ha seguito da cronista alcuni dei maggiori avvenimenti degli ultimi venti anni in questo settore.



Esperta di comunicazione scientifica, insegna ai giovani medici universitari a tradurre in forma divulgativa notizie tecniche. Tra i libri pubblicati, due raccolte di testimonianze sulle malattie rare ("Siamo solo noi" e "Noi, quelli delle malattie rare", editore Sperling & Kupfer) e il romanzo ispirato a una vera storia di anoressia ("Per fortuna c'erano i pinoli", editore Newtoncompton). È autrice, inoltre, di un portale dedicato al dialogo con pazienti affetti da malattie rare (www.lemalattierare.info).

Indice

1.	Introduzione	X
2.	Perché il Calcio è chiamato così?	XX
3.	Che ruolo ha avuto nell'evoluzione animale?	XX
4.	Perché è un messaggero universale?	XX
5.	Come mai è tanto importante nella dieta?	XX
6.	La forza delle ossa dipende dal Calcio?	XX
7.	È l'osso il serbatoio di Calcio?	XX
8.	Perché bambini e adolescenti ne hanno un bisogno particolare?	XX
9.	Come mai è necessario in gravidanza?	XX
10.	In vecchiaia possiamo farne a meno?	XX
11.	Perché è anche il segreto del muscolo?	XX
12.	Ma allora è necessario in tutte le età?	XX
13.	Quanto è utile ai denti?	XX
14.	Troppo Calcio fa venire i calcoli renali?	XX
15.	È amico del cuore?	XX
16.	Pelle e Calcio vanno d'accordo?i	XX
17.	È vero che favorisce i tumori?	XX
18.	E se si deposita nell'occhio e in altri tessuti?	XX
19.	Quanto dobbiamo introdurne ogni giorno?	XX
20.	Perché latte e acqua sono le fonti migliori?	XX
21.	Gli integratori possono essere utili?	XX
22.	Il Calcio: le verità e i miti da sfatare	XX
	<i>Letture consigliate</i>	XX
	<i>Glossario</i>	XX
	<i>Postfazione</i>	XX

© Copyright 2019 by Pacini Editore Srl – Pisa

ISBN XXXX

Realizzazione Editoriale

Pacini Editore Srl – Via A. Gherardesca 1 – 56121 Pisa
www.pacinimedicina.it – info@pacinieditore.it

Coordinamento Editoriale

Andrea Tognelli

Responsabile Editoriale

Lucia Castelli

Redazione e Grafica

Margherita Cianchi

Stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org.



Finito di stampare nel mese di Ottobre 2019
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it

1. Introduzione

Del Calcio si scrive molto, forse troppo, e si possono ricevere informazioni spesso contrastanti, che non aiutano a comprendere la verità, ma alimentano dubbi. E i dubbi a loro volta tendono a moltiplicarsi creando quella disinformazione che in campo medico non contribuisce alla salute dell'essere umano.

Dovremmo porci delle domande a proposito della frenesia di comunicazione su un elemento chimico che è il metallo più abbondante nel corpo umano. Basti pensare che il solo scheletro contiene circa un chilogrammo di Calcio!

Quando si è iniziato a parlare di Calcio? Indubbiamente le scoperte del secolo scorso sulla necessità di esporsi alla luce solare per sintetizzare la vitamina D come terapia per il rachitismo nella popolazione infantile aprirono le porte alla ricerca. Si comprese che la vitamina D era l'ormone necessario per l'assorbimento intestinale di Calcio. Da allora la ricerca si è focalizzata sulla caratterizzazione delle concentrazioni di Calcio negli alimenti, sulla sintesi di supplementi di calcio e sulla caratterizzazione del suo ruolo nella salute dell'uomo. Purtroppo la ricerca condotta nel mondo non ha permesso di comunicare un messaggio univoco, ma ha generato piuttosto ulteriori dubbi e incertezze, non sempre giustificati. Per raccontare in maniera semplice ai lettori quanto è accettato dalla larga parte della comunità scientifica internazionale e per sfatare miti non accettabili sulla base delle prove accumulate, abbiamo deciso di scrivere un secondo volume di *Istruzioni per l'Uso*, facendo tesoro dell'esperienza accumulata nel primo testo dedicato alla vitamina D*. Siamo fiduciose che anche un semplice manuale possa aiutare a fare luce nel dedalo di notizie giornalmente diffuse su questo tema.

La prima parte potrebbe forse risultare troppo tecnica e non in ogni punto accessibile a un lettore non "addetto ai lavori". Era però necessario entrare nel dettaglio delle nozioni scientifiche per far comprendere l'importanza fondamentale di un minerale tanto amico dell'uomo, coinvolto in molteplici funzioni dell'organismo. Se usato bene può essere la carta vincente.

La seconda parte è invece pratica e semplice. Vere e proprie istruzioni per l'uso da consultare per chiarirci le idee e orientarci nell'universo dei messaggi contrastanti. Per rendere ancora più chiara la lettura abbiamo inserito un capitolo sui luoghi comuni e le falsità che circolano sul calcio. È un alleato troppo prezioso perché sia oggetto di "pettegolezzi". Infine, un ulteriore elemento di semplificazione: un glossario che aiuta a tradurre i termini più complicati.

* Maria Luisa Brandi, Margherita de Bac. *Vitamina D: istruzioni per l'uso*. Pisa: Pacini Editore 2017.

2. Perché il Calcio è chiamato così?

Il Calcio è uno degli elementi chimici della tavola periodica, identificato con il numero 20, con il simbolo Ca e con peso atomico di 40,08 (Fig. 1). È un metallo alcalino terroso tenero e di colore bianco argenteo, che all'aria ingiallisce combinandosi con l'azoto. Per abbondanza è il quinto elemento sulla crosta terrestre, dove si trova comunemente come carbonato di calcio riscontrabile nel calcare e nei fossili risalenti all'ancestrale vita marina. Ma anche gesso, anidride, fluorite e apatite sono fonti di Calcio in natura.

Il suo nome deriva dal latino *calx* ("calce"), che significa "ottenuto dal riscaldamento dal calcare", ma non sarebbe stato isolato come elemento sino all'inizio dell'800.

Viene utilizzato usualmente come composto legato ad altri alimenti. Il legame è basato sulla sua carica ionica, che lo rende molto reattivo. Il Calcio è infatti un catione bivalente caratterizzato da due cariche positive ("Ca²⁺" o "Ca⁺⁺") e per questo si lega ad anioni, elementi dotati di cariche negative.

È nella sua forma ionizzata, cioè non legata ad altri ligandi, che il Calcio esprime la sua funzione biologica.

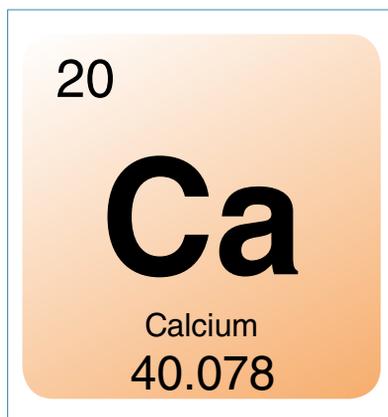


Fig. 1. Simbolo del Calcio dalla tavola periodica degli elementi.

3. Che ruolo ha avuto nell'evoluzione animale?

I tessuti animali si mineralizzano quando incorporano minerali nella matrice organica molle e questo avviene per promuovere funzioni di protezione, di sostegno, di difesa o di masticazione, come accade per le conchiglie, lo scheletro, le corna o i denti. È possibile che nell'evoluzione una singola mutazione abbia avvantaggiato una specifica specie vivente e che abbia potuto così evolvere e svilupparsi permettendo poi un adattamento migliorativo sviluppatosi in milioni di anni di evoluzione.

Tutto inizia con la cosiddetta esplosione Cambriana, circa 540 milioni di anni fa, molto dopo

l'inizio della vita sul nostro Pianeta datato circa 2 miliardi e mezzo di anni prima e senz'altro molto dopo la genesi del nostro Pianeta, 4 miliardi di anni prima. Quelli che noi chiamiamo animali complessi, incluso l'uomo, sono gli ultimi arrivati in termini temporali, anche se oggi sembrano aver preso il sopravvento. Intorno al periodo Cambriano esplose sulla Terra la presenza di animali complessi e in un tempo molto ristretto su scala geologica la maggioranza dei più importanti *phyla* (la più alta categoria sistematica dei regni viventi) di animali complessi prende il posto dei precedenti organismi semplici, di cui molti unicellulari, che diventano preda dei nuovi arrivati. Il tasso di evoluzione, misurabile attraverso il numero di estinzioni e di nascite di nuove specie, aumenta in maniera esponenziale e la diversità tra le forme di vita inizia a essere simile all'attuale (Fig. 2). Anche se la causa di questa vera e propria esplosione evolutiva non è ancora nota (aumento dell'ossigeno nell'atmosfera? fine della glaciazione? mutazioni in geni che controllano lo sviluppo? capacità di vedere? necessità di sfuggire ai primi predatori? interazione tra piccoli cambiamenti che hanno portato al punto di criticità? nuove nicchie ecologiche? ecc.), quello che è certo è che 500 milioni di anni fa la Terra si è popolata di animali e in un periodo durato appena 410mila anni ha avuto inizio una nuova era per la vita degli esseri viventi nel nostro Pianeta. Da allora cambiamenti dello sviluppo animale in larga scala non sono più comparsi sulla Terra.



Fig. 2. Immagine grafica dell'esplosione evolutiva del periodo Cambriano.

In questa raffica evolutiva si sono sviluppati i primi esoscheletri, come svolta adattativa per la difesa da organismi più rapidi e in grado di cacciare prede. L'animale più antico, già presente nel periodo precambriano e noto per aver sviluppato un esoscheletro mineralizzato, è la cloudina (Fig. 3) e visto che la costruzione di uno scudo mineralizzato è molto costosa dal punto di vista energetico, la sola ragione per svilupparlo è proprio quella di difendere la specie da attacchi predatori. È attraverso i fossili conservati di questi primi tentativi di mineralizzazione che oggi gli scienziati possono studiare l'accelerazione evolutiva del periodo Cambriano.

Il grande spartiacque dell'evoluzione dello scheletro è stato proprio il periodo Cambriano con la comparsa di scheletri mineralizzati in numerosi gruppi animali, come se allora si fossero creati i presupposti giusti per la comparsa di nuovi organi e sistemi; tra questi presupposti, la presenza di una pressione predatrice nell'ecosistema, sino a quel momento pacifico, ha favorito l'evoluzione di un'armatura protettiva.

Da questi esoscheletri si sarebbero sviluppati i primi endoscheletri, in origine acellulati e poi popolati di cellule per permettere i processi di modellamento e rimodellamento ossei. L'endoscheletro può servire puramente come sistema di sostegno (es. per le spugne) oppure come sistema idrostatico (es. nelle meduse) o come sistema di attacco dei tendini per consentire i movimenti degli arti fino a rappresentare un vero e proprio sistema di movimentazione dei minerali (es. per la specie umana) (Fig. 4).

I minerali che hanno costituito i primi scheletri sono stati prevalentemente a base di carbonato, fosfato, silicio. Si è dovuto attendere ancora a lungo per avere il cristallo perfetto, quello di idrossiapatite dello scheletro umano (Fig. 5).

È interessante sottolineare come la sintesi endogena di vitamina D vada indietro nel tempo e inizi con la comparsa della vita sulla Terra, ma il suo ruolo nelle prime fasi dell'evoluzione animale terrestre non è così chiaro. Purtroppo l'impossibilità di studiare le antiche specie *in*



Fig. 3. Le cloudine, primordiali organismi che si formano nel periodo Cambriano e i cui fossili possono oggi essere studiati.

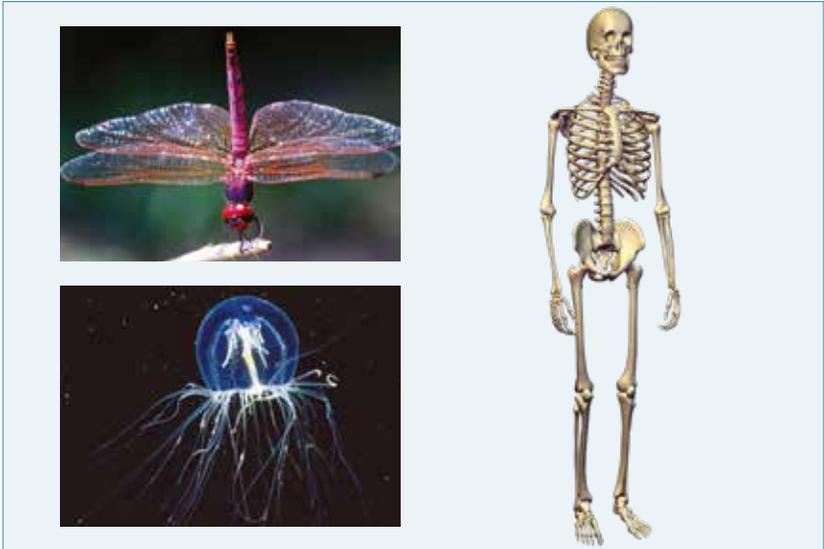


Fig. 4. Esempi di endoscheletri.

vivo non rende decifrabile oggi il ruolo del sistema endocrino della vitamina D nelle specie viventi primordiali. Né esistono studi comparativi sistematici sul metabolismo minerale e osseo in animali diversi. Quello che sappiamo per certo è che il 7-deidrocolesterolo si trova nel *phytoplankton* e nello *zooplankton* dove la fotosintesi della vitamina D era già presente con

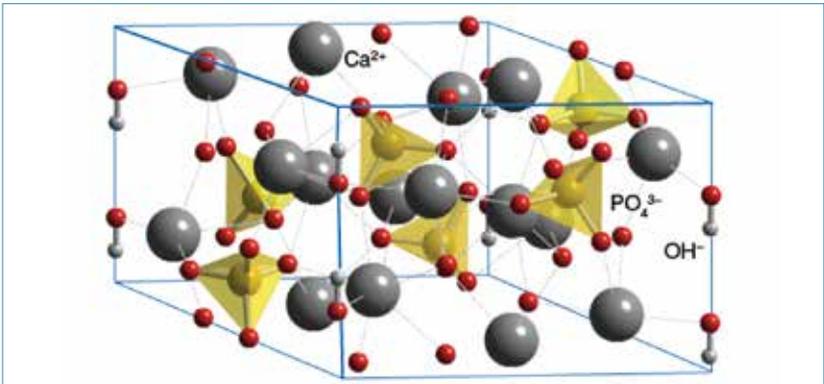


Fig. 5. Rappresentazione grafica del cristallo di idrossiapatite.

una funzione protettiva per il DNA dagli effetti dei raggi ultravioletti B in un periodo nel quale lo strato di ozono dell'atmosfera era probabilmente assente. Per la vitamina D, un sistema endocrino completo che avrebbe portato alla sua sintesi, alla regolazione della sua concentrazione plasmatica e alla sua azione su uno specifico recettore era posseduto solo dai vertebrati. Questo è comprensibile perché nel passaggio da un ambiente ricco di Calcio, come l'oceano, alla terra, dove il reperimento di Calcio sarebbe stato complesso, fu sviluppato un sistema che favorisse l'assorbimento dell'elemento Calcio a livello intestinale

4. Perché è un messaggero universale?

Il Calcio è distribuito nei vari compartimenti del corpo umano, ma è l'osso che concentra questo catione: il Calcio presente in tutti i liquidi extracellulari non supera 1-2 grammi, mentre ben 1.000-2.000 grammi sono accumulati nello scheletro e nei denti. A livello intracellulare il Calcio ha una concentrazione mille volte inferiore rispetto a quella nel liquido extracellulare. La compartimentalizzazione di questo importante elemento ci fa comprendere le sue fondamentali funzioni, tutte molteplici e controllate.

Il Calcio nello stato di ione è un messaggero intracellulare praticamente universale, che controlla processi cellulari diversi, quali la trascrizione genica, la contrazione, la neurotrasmissione, la fecondazione e la proliferazione. La capacità di un semplice ione come il Calcio di controllare funzioni biologiche così diversificate necessita di sistemi plastici attraverso i quali la cellula produce messaggi specifici per spazio, tempo e grandezza, un vero e proprio *toolkit* (*kit* di strumenti) attraverso cui le cellule possono trasmettere segnali legati al Calcio adatti alla loro fisiologia. L'ingresso di Calcio nella cellula è mediato principalmente dai cosiddetti canali del Calcio, i quali come tutti i canali ionici sono strutture di membrana che permettono l'ingresso di Calcio ione dall'ambiente extracellulare a quello intracellulare dove il Calcio ione si distribuisce nel citoplasma e nei corpuscoli intracellulari, quali il nucleo e i mitocondri. I canali che rendono possibili l'ingresso e l'uscita di Calcio nella e dalla cellula sono solitamente governati dal voltaggio della membrana cellulare e possono essere ad alto oppure a basso voltaggio, dal legame della proteina del canale ad un'altra proteina (legando) e da forze meccaniche (Fig. 6). Proprio per controllare i livelli intracellulari di Calcio esistono anche meccanismi di eliminazione del catione dal citoplasma in un sistema *on/off* adattato a uno stretto controllo delle sue funzioni. I canali che permettono la fuoriuscita di Calcio dalla cellula sono rappresentati da vere e proprie pompe che agiscono indipendentemente dal voltaggio e possono ad esempio scambiare il

Calcio con il sodio. Esistono infine canali del Calcio meccano-sensibili e in tal senso i canali funzionerebbero come veri e propri trasduttori meccanici. Il Calcio viene anche riciclato all'interno dei vari organelli intracellulari e del citoplasma. Questo sistema nel tempo è diventato un vero e proprio bersaglio per farmaci oggi utilizzati in campo neuro-psichiatrico, cardiovascolare ecc. Esiste anche in molte cellule del corpo umano, ma prevalentemente nelle ghiandole paratiroidi e nei tubuli renali, un vero e proprio recettore per il Calcio che permette allo ione di agire come un ormone e di controllare una serie di messaggeri intracellulari invece di essere esso stesso un messaggero come accade nel caso del suo ingresso nella cellula attraverso i canali di membrana. Questo recettore abbreviato come *CaSR* (*Calcium-Sensing Receptor*) media l'effetto inibitorio che il Calcio esercita sulla secrezione di un importante ormone ipercalcemizzante, il paratormone, da parte delle cellule paratiroidi.

I numerosi meccanismi cellulari controllati dal Calcio possono essere sia stimolatori che inibitori, perché è previsto un controllo strettissimo delle concentrazioni di Calcio non solo in circolo, ma anche all'interno della cellula, che deve utilizzare lo ione con grande cautela per non innescare deleteri processi biochimici, che la potrebbero portare alla morte.

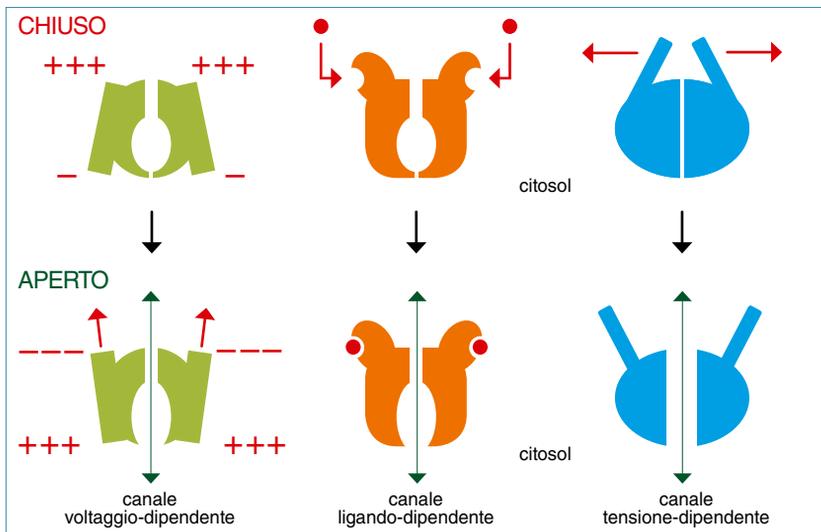


Fig. 6. Meccanismi diversi di canali ionici. I simboli verdi indicano i canali che utilizzano il gradiente di voltaggio transmembranario. I simboli blu indicano i canali in cui il passaggio dello ione prevede il legame con una proteina che modifica la forma del canale. I simboli rossi indicano i canali in cui il passaggio dello ione è governato da forze meccaniche.

5. Come mai è tanto importante nella dieta?

L'assorbimento intestinale di Calcio è un processo fisiologico cruciale nel mantenimento dell'omeostasi calcica e nella regolazione del processo di mineralizzazione.

Il processo di assorbimento intestinale di Calcio avviene attraverso vie transcellulari e paracellulari, le prime si realizzano con un meccanismo metabolicamente attivo, mentre le seconde sono passive e pertanto non saturabili. Entrambi i meccanismi sono controllati da ormoni, da introduzione di Calcio con la dieta e da altri fattori.

L'assorbimento transcellulare permette il movimento degli ioni Calcio attraverso la cellula dal lume intestinale al tessuto connettivale presente sotto l'epitelio intestinale e avviene con un meccanismo saturabile e attivo a livello della mucosa duodenale e digiunale e cioè nelle parti più prossimali dell'intestino tenue. La vitamina D è un importante regolatore di questo processo.

L'assorbimento paracellulare permette il passaggio tra una cellula e l'altra degli ioni Calcio dal lume intestinale al tessuto connettivale presente sotto l'epitelio intestinale e avviene con un meccanismo di trasporto passivo a livello di tutto l'intestino. La concentrazione del Calcio nel lume intestinale è un importante regolatore di questo processo.

I fattori che determinano la quantità totale di Calcio assorbito a livello intestinale includono naturalmente la quantità del catione introdotta con la dieta, il tempo di transito nelle varie parti del tubo digerente (ridotto in caso di diarrea) e la quantità di ioni Calcio presenti nel lume intestinale. Questa ultima variabile dipende dal pH in ogni segmento intestinale. È nello stomaco che il pH acido permette di dissolvere il calcio legato ai suoi ligandi (proteine o anioni) in ioni Calcio. Ma è il pH presente negli altri segmenti del tubo digerente a rappresentare una variabile importante, così nel duodeno che ha un pH più acido (intorno a 6) l'assorbimento di Calcio è maggiore, mentre si riduce nell'intestino tenue, che presenta un pH meno acido (intorno a 7,3) per riaumentare nell'intestino crasso che ha un pH debolmente acido (intorno a 6,6). Questo perché, se il pH aumenta, la solubilità del Calcio diminuisce.

Il meccanismo di assorbimento transcellulare prevede che gli ioni Calcio passino attraverso la membrana cellulare che riveste i villi intestinali utilizzando canali noti come Cav1,3, TRPV6 e TRPV5 (Fig. 7). La quantità di questi canali nelle membrane degli enterociti è regolata dalla vitamina D, dagli estrogeni e dal Calcio presente nella dieta. I vari canali di Calcio hanno funzioni complementari, gli uni più attivi nella fase di digiuno, gli altri più attivi durante la digestione. L'espressione di questi canali sembra comunque essere massima nel duodeno e questo non dovrebbe sorprenderci, essendo il duodeno il segmento intestinale nel quale

l'assorbimento di Calcio è maggiore. Una volta passata la membrana cellulare gli ioni Calcio devono essere trasportati da una parte all'altra della cellula attraverso proteine caratterizzate da alta affinità per il Calcio, note come calbindine (CB) (Fig. 7). La calbindina umana è nota come CB9k ed è espressa in maniera massimale nel duodeno. La sintesi di calbindina è regolata dalla vitamina D e dai livelli di Calcio presenti nel lume intestinale. Infine, una volta raggiunta la base della cellula intestinale, gli ioni Calcio devono essere trasportati attraverso la membrana basocellulare al tessuto interstiziale presente sotto la cellula dove risiedono i capillari che porteranno il Calcio in circolo. Questo avviene attraverso due attività enzimatiche, quella della Ca^{2+} -ATPasi (PMCA1b) (responsabile per l'80% dell'estrusione di Calcio) e quella dello scambiatore $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX1) (responsabile per il 20% dell'estrusione di Cal-

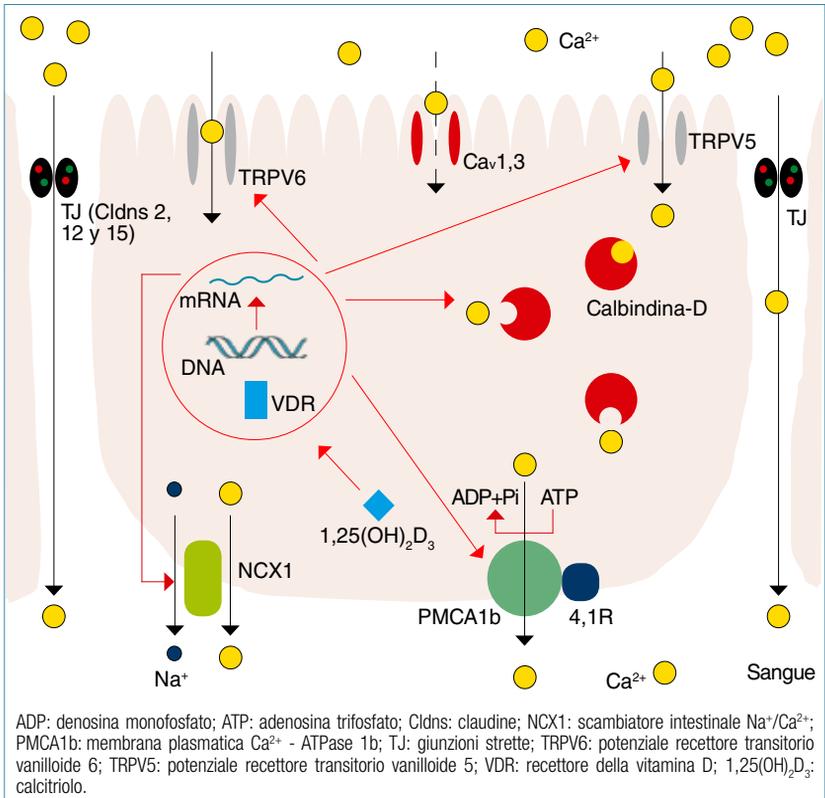


Fig. 7. Rappresentazione schematica dell'assorbimento intestinale di Calcio.

cio) (Fig. 7). Per la proteina NCX, sono il potenziale di membrana e il gradiente di ioni sodio e Calcio che regolano il processo di estrusione. Il controllo della sintesi di queste proteine nell'uomo non è noto né è chiara la loro espressione nei vari segmenti della mucosa intestinale. Recentemente l'ormone fosforico FGF23 è stato chiamato in gioco come regolatore negativo dell'espressione di queste proteine, con un'inibizione dell'assorbimento transcellulare di Calcio parallela all'aumento dei livelli circolanti di questo ormone.

Il meccanismo di assorbimento paracellulare è regolato dalle giunzioni strette presenti tra una cellula e l'altra nella porzione apicale, quella più vicina al lume intestinale. Le proteine che compongono queste giunzioni sono note come occludine e claudine e la loro funzione è limitare il passaggio di molecole tra una cellula e l'altra. Il Calcio sarà in grado di passare tra una cellula e l'altra in funzione della concentrazione del catione nel lume intestinale e anche del gradiente elettrico nell'epitelio. Il processo non è saturabile, come quello transcellulare che richiede la sintesi di proteine e predomina nel digiuno e nella rimanente parte dell'intestino tenue, segmenti in cui l'assorbimento transcellulare è invece ridotto. Pertanto, questo tipo di assorbimento è importante quando la quantità di Calcio nella dieta è alta, condizione che riduce l'espressione di proteine coinvolte nell'assorbimento transcellulare.

Infine, esiste un controllo reciproco tra assorbimento transcellulare e assorbimento paracellulare e i meccanismi che ne stanno alla base cominciano solo ora a essere compresi.

Di solito in una condizione di normalità l'assorbimento intestinale di Calcio non supera il 40% del Calcio introdotto con la dieta, ma esistono condizioni fisiologiche e patologiche nelle quali l'assorbimento di Calcio è alterato. La crescita, la gravidanza, l'allattamento, il deficit nell'introduzione delle quantità raccomandate di Calcio con la dieta e una notevole attività fisica sono tutte condizioni nelle quali l'assorbimento intestinale di Calcio viene promosso. La vitamina D, l'ipertrofia e l'iperplasia dei villi intestinali sono fattori preminenti nell'indurre questo aumento.

Condizioni patologiche che influenzano negativamente l'assorbimento intestinale di Calcio includono disordini gastro-enterici di varia natura, comprese chirurgie demolitive intestinali, gastrite atrofica, celiachia e malattie infiammatorie intestinali. Tutti questi pazienti devono essere ben valutati relativamente alla loro fragilità ossea. Oggi un'importante area di studio è quella del ruolo degli inibitori di pompa protonica e dell'aumento del rischio di fratture in pazienti che ne fanno uso cronico. L'assunzione praticamente indiscriminata di questi farmaci nella popolazione generale ha ingenerato un dibattito, che ha portato le agenzie regolatorie a livello internazionale a lanciare un allarme. Certamente anche questi pazienti richiedono un'attenta osservazione dal punto di vista nutrizionale e metabolico, con la possibilità di prescrivere supplementi di Calcio e terapie antifratturative, quando necessario.

6. La forza delle ossa dipende dal Calcio?

Lo scheletro è un sistema superbamente adattato alla sua funzione attraverso un binomio indispensabile: forza e leggerezza. Il merito va a una struttura gerarchica che vede il collagene di tipo I, la proteina di resistenza che costituisce il 90% dell'assetto proteico del tessuto osseo, giocare un ruolo importante nella deposizione di cristalli di idrossiapatite nello scheletro.

Il cristallo osseo, la idrossiapatite (Fig. 5), è un minerale la cui composizione chimica è $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ e fa parte del gruppo delle apatiti. Il Calcio ne è un costituente fondamentale.

La mineralizzazione dei tessuti osseo e dentario è il processo attraverso il quale cristalli di minerali vengono depositati in maniera organizzata su matrici organiche specializzate presenti al di fuori delle cellule. La matrice organica è infatti così specializzata nell'osso da permettere l'orientamento e la dimensione dei cristalli che in essa si depositeranno. Questo è così vero che ogni difetto genetico che coinvolge le proteine della matrice organica dell'osso influenza sempre anche il processo di mineralizzazione.

Oggi due teorie cercano di spiegare il processo di deposizione dei cristalli di idrossiapatite nel tessuto osseo: una vede la molecola di collagene come substrato, l'altra invece prevede la partecipazione di vescicole presenti nella matrice organica e ricche di fosfatasi alcalina, l'enzima che liberando le molecole di fosfato nel microambiente osseo permette di raggiungere un prodotto Calcio-fosforico (Ca_5F) superiore a 55 milligrammi/2decilitro2 tale da saturare il liquido extracellulare, permettendo così la precipitazione del cristallo di idrossiapatite. Il primo cristallo che si deposita è considerato l'iniziatore e il processo di mineralizzazione procederà per nucleazione e in maniera inarrestabile su questo iniziale precursore. Gli ormoni alla base del processo di mineralizzazione sono gli ormoni Calcio-fosfo-tropi, che controllano il metabolismo minerale calcio e fosforico; sono il paratormone, la vitamina D, la calcitonina e le fosfatine (Tab. I). Il meccanismo attraverso cui

Tab. I. Gli ormoni Calcio-fosfo-tropi.

Ormone	Funzioni
<i>Paratormone</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Stimolo della formazione ossea • Stimolo della osteoclastogenesi • Attivazione della vitamina D • Aumento della fosfaturia
<i>Vitamina D</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Induzione dell'assorbimento di Calcio • Induzione della mineralizzazione
<i>FGF23</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento fosfaturia • Inibizione nell'attivazione della vitamina D
<i>Calcitonina</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Inibizione del riassorbimento osseo

questi ormoni controllano il processo di mineralizzazione passa dal metabolismo dei due minerali che compongono il minerale osseo e cioè il Calcio e il fosfato. Così gli ormoni Calcio-fosfo-tropi controllano l'assorbimento intestinale dei due minerali, la loro distribuzione nell'organismo e la loro eliminazione a livello renale. In questo sistema regolatorio intestino, osso e rene devono necessariamente parlare tra loro attraverso una complessa omeostasi. Localmente la mineralizzazione ossea è controllata da decine di proteine (citochine, fattori di crescita, enzimi) presenti nella matrice organica dell'osso con un'azione spesso bifasica, in quanto a una dose può esserci un effetto stimolatorio e a una dose diversa uno inibitorio. Ciò dimostra come la mineralizzazione sia un processo biologico estremamente controllato a più livelli. Il Calcio assume un ruolo importante, come peraltro il fosfato, nel regolare il processo di mineralizzazione. Per questo vengono raccomandate per i due minerali introduzioni giornaliere con la dieta, traguardo facilmente raggiungibile per il fosfato, che è ubiquitario negli alimenti di cui ci nutriamo, ma più difficile per il Calcio, che è presente in quantità discrete solo in pochi alimenti di cui l'uomo si nutre. Deve essere chiaro che il metabolismo del Calcio e del fosfato si controllano reciprocamente, cosicché un eccesso dell'uno corrisponderà alla diminuzione dell'altro e gli ormoni Calcio-fosfo-tropi controlleranno questa distribuzione per evitare che il prodotto Calcio-fosfato superi i livelli consentiti con la conseguente precipitazione di cristalli di minerale nei tessuti molli.

7. È l'osso il serbatoio di Calcio?

L'osso è un tessuto metabolicamente molto attivo nel quale cellule ossee – osteoblastiche (formatrici) o osteoblasti, osteoclastiche (distruttrici) o osteoclasti e osteocitarie (meccanocetrici) o osteociti – agiscono allo scopo di mettere a disposizione i minerali per le funzioni vitali dell'organismo, mentre tengono sotto controllo il processo di mineralizzazione a seconda delle esigenze fisiologiche, esigenze che cambiano in funzione dell'età (Tab. II).

Potremmo a ragione definire l'osso il *reservoir* di Calcio del corpo umano (il 99% del Calcio corporeo è presente nell'osso e nei denti, corrispondente a circa 1-2 chilogrammi di Calcio elemento) e il metabolismo osseo nell'età adulta serve esclusivamente a mobilitare questo importante catione, fondamentale per la vita umana. Nell'età dell'accrescimento il metabolismo osseo ha importanti funzioni di modellamento dello scheletro, indispensabili alla crescita dei vari segmenti ossei, che potranno così raggiungere le dimensioni, la forma e la distribuzione strutturale definitiva. In condizioni di normalità la calcemia (il Calcio nel sangue), la fosfemia (il fosfato nel sangue), la calciuria (il Calcio nelle urine) e la fosfaturia (il fosfato nelle urine) sono normali, ma in

Tab. II. Quantità di Calcio da introdurre giornalmente nelle varie età della vita (Larn 1996).

Categoria	Calcio mg/die
<i>Lattanti</i>	
• 0-6 mesi	400
• 6 mesi - 1 anno	600
<i>Bambini</i>	
• 1-6 anni	800
• 7-10 anni	1.000
<i>Adolescenti</i>	
• 11-17 anni	1.200
<i>Uomini</i>	
• 18-29 anni	1.000
• 30-59 anni	800
• Oltre 60 anni	1.000
<i>Donne</i>	
• 18-29 anni	1.000
• 30-49 anni	800
• Oltre 50 anni (postmenopausa)	1.200-1.500
• Gravidanza e allattamento	1.200

Tab. III. Misurazione del Calcio nei liquidi biologici.

- Il Calcio esiste in una forma totale e ionizzata
- Circa il 50% del Calcio circola in forma ionizzata, il 40% è legato a proteine (prevalentemente albumina) e il 10% è legato a ioni citrato e fosfato
- Il Calcio ionizzato è la forma metabolicamente attiva
- I valori normali di Calcio circolante vanno da circa 8,5 a 10,5 mg/dl (i valori potrebbero variare di 0,5 mg tra i laboratori)
- I valori normali di Calcio ionizzato circolante vanno da circa 4,4 a 5,4 mg/dl
- I valori di Calcio nelle urine delle 24 h non devono superare i 300 mg né essere inferiori a 100 mg

condizioni patologiche (ad esempio in caso di difetto o eccesso degli ormoni Calcio-fosfo-tropi) i livelli di Calcio (Tab. III) e fosfato nel sangue e nelle urine potranno essere elevati o diminuiti in funzione della patologia in corso. Questo corrisponderà a malattie dello scheletro che vanno da osteomalacia a osteoporosi a sclerosi ossea.

L'alterazione del metabolismo osseo può essere misurata attraverso la valutazione dei minerali nel sangue e nelle urine, dei marcatori di metabolismo osseo (anche noti come marcatori del rimodellamento osseo) circolanti nel sangue, quali fosfatasi alcalina ossea e metaboliti del collagene di tipo I, e degli ormoni Calcio-fosfo-tropi.

8. Perché bambini e adolescenti ne hanno un bisogno particolare?

Il processo di ossificazione dello scheletro nella fase fetale sfrutta due sistemi, quello endocondrale e quello intramembranoso (Fig. 8). Il primo sistema prevede la formazione di osso dalla cartilagine di accrescimento ed è espresso nell'osso lungo. L'ossificazione intra-

membranosa è caratterizzata dalla formazione di osso da una struttura mesenchimale, come accade nelle ossa piatte, quali le ossa craniche. Durante l'infanzia e l'adolescenza sino all'acquisizione della statura nell'adulto due fenomeni avvengono simultaneamente, la sintesi di nuovo osso dalla cartilagine di accrescimento riferibile al processo di ossificazione endocondrale e il modellamento/rimodellamento dell'osso precedentemente sintetizzato. La crescita scheletrica e la mineralizzazione della matrice extracellulare avvengono contemporaneamente con la finalità di acquisire e mantenere la massa ossea corporea. Un bilancio positivo di Calcio è necessario nell'adolescente per raggiungere il massimale di picco di massa ossea e la crescita longitudinale definitiva, ma il processo di mineralizzazione continuerà per altri 4 anni dopo il raggiungimento della statura definitiva.

Le quantità di Calcio raccomandate cambiano nelle varie età della vita, nel neonato, nel bambino, nell'adolescente e nell'adulto, in funzione delle necessità fisiologiche. La quantità di idrossiapatite accumulata negli anni fino al raggiungimento del picco di massa ossea è così distribuita: dalla nascita ai 3 anni viene accumulato il 30% del totale, dai 3 anni sino all'inizio della pubertà l'aumento è del 20% del totale, durante il periodo puberale l'aumento è del 30-40% e dal termine della crescita longitudinale sino all'età di 21 anni c'è un ulteriore aumento del 15-20%.

Viste le diverse esigenze metaboliche nelle varie età dello sviluppo dello scheletro non ci sorprendiamo se un neonato nel primo mese di vita può andare incontro a una ipocalcemia (riduzione del Calcio nel sangue) per un'immaturità dei sistemi endogeni di controllo del metabolismo minerale. L'ipocalcemia è invece inusuale nel bambino e nell'adolescente per i quali il Calcio è necessario per la mineralizzazione dello scheletro che cresce. Nella Tabella IV sono riportate le raccomandazioni sull'introduzione di Calcio con gli alimenti da 0 a 18 anni.

Un introito di Calcio basso nei neonati e nei bambini può contribuire a condizioni patologiche quali l'osteoporosi, con conseguenti fratture da fragilità sino al rachitismo. Parallelamente nell'adolescente un'introduzione limitata di Calcio può aumentare la fragilità ossea. È anche vero che un ridotto introito di Calcio con la dieta nei bambini e negli adolescenti può aumentare il rischio di frattura nell'adulto e probabilmente nell'età avanzata.

Il Calcio non è solo necessario per la mineralizzazione dello scheletro in crescita, ma anche per il raggiungimento dell'altezza geneticamente attesa. Da studi condotti sulla popolazione cinese è emerso che a livelli più alti di introduzione di Calcio con la dieta corrisponde un'accelerazione della crescita nell'adolescente, mentre per livelli insufficienti di Calcio nella dieta l'altezza raggiunta nell'adulto è inferiore a quella attesa.

Il Calcio non è il solo elemento raccomandato per un'ottimale salute ossea; anche l'esposizione alla luce solare, che permette una sufficiente sintesi di vitamina D, così come un adeguato

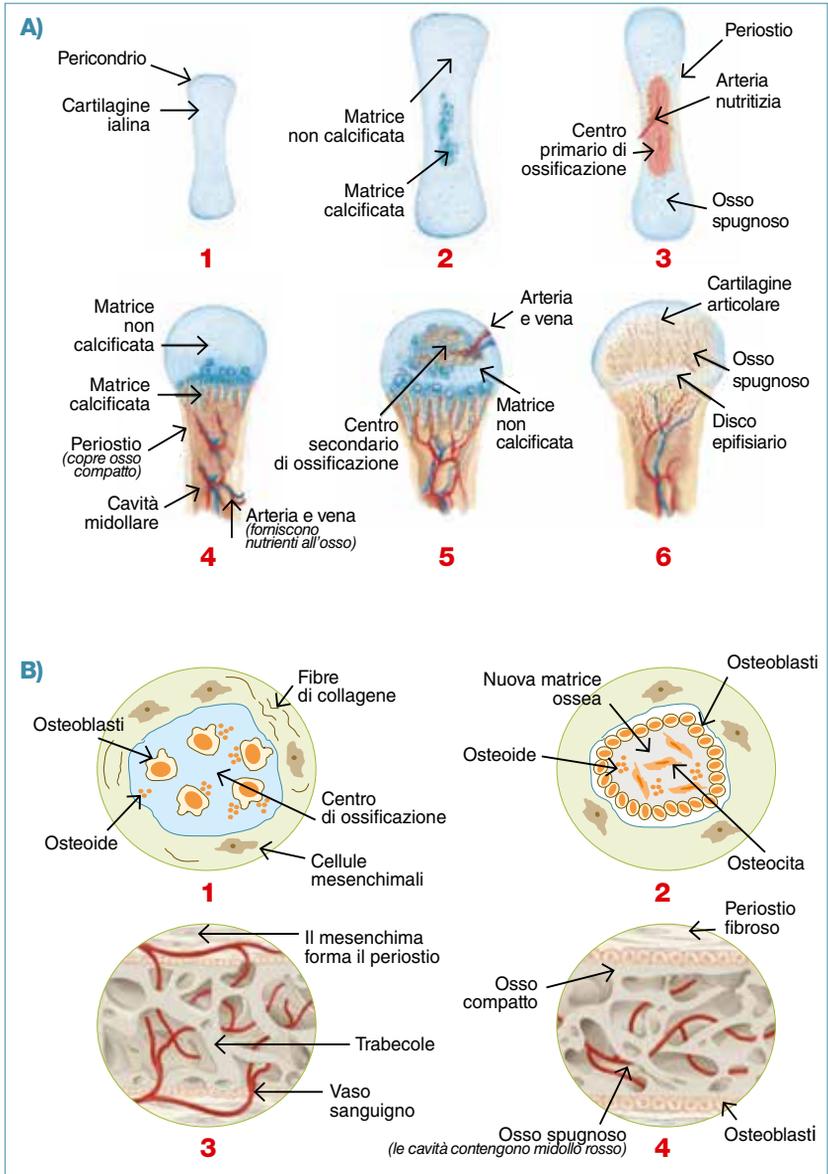


Fig. 8. Meccanismi di ossificazione endocondrale (A) e membranosa (B).

Tab. IV. Dose giornaliera raccomandata di nutrienti chiave per la salute dello scheletro nei bambini e negli adolescenti (secondo l'Istituto di Medicina -IOM- Stati Uniti d'America).

	4-8 anni	9-13 anni	14-18 anni	1-3 anni
Calcio	1.000 mg	1.300 mg	1.300 mg	700 mg
Proteine	19 g	34 g	Ragazza: 46 g Ragazzo: 52 g	13 g

Tutti noi abbiamo bisogno di 600 UI di vitamina D al giorno.

introito proteico e calorico costituiscono le basi per il raggiungimento e il mantenimento della massa ossea (Tab. IV).

Infine, un'ottimale introduzione giornaliera di Calcio con il cibo o con supplementi nel bambino e nell'adolescente permette non solo di raggiungere l'ideale picco di massa ossea per il potenziale genetico di ogni individuo, ma sarà anche la base per ridurre il rischio di osteoporosi nelle successive età della vita. La reale prevenzione di fratture da fragilità dovrebbe pertanto iniziare nelle prime fasi della vita di un essere umano e addirittura in utero, come leggeremo nel capitolo successivo.

9. Come mai è necessario in gravidanza?

Durante la gravidanza un numero incredibile di cambiamenti fisiologici permette di mantenere la salute materna e al contempo di sostenere la crescita e lo sviluppo del feto. Cambiamenti, quali la riduzione della concentrazione di albumina nel siero oppure l'espansione del liquido extracellulare o l'aumento della filtrazione renale e del trasporto placentare di piccole molecole, hanno un impatto diretto sul metabolismo del Calcio. Così l'emodiluzione porta a una riduzione dei livelli circolanti di Calcio, poi tutti gli ormoni Calcio-fosfo-tropi si attiveranno per mantenere l'omeostasi calcica. Durante la gravidanza aumenteranno l'assorbimento intestinale di Calcio, l'escrezione urinaria di Calcio e il riassorbimento osseo. Questa attivazione metabolica calcica permetterà l'ossificazione fetale che avverrà dalla metà della gravidanza in poi con un massimale durante il terzo trimestre, tutto per permettere al neonato di accumulare nello scheletro 20-30 grammi di Calcio. La richiesta di Calcio da parte del feto è solitamente soddisfatta da una maggiore capacità materna di assorbire il Calcio a livello intestinale. È comunque necessario incoraggiare le donne a introdurre le quantità raccomandate di Calcio durante la gravidanza e queste sono intorno ai 1.200 milligrammi al giorno (Tab. II). Questo purtroppo spesso non avviene, anche se la riduzione del Calcio circolante è presumibilmente un'importante causa per molte complicanze in gravidanza,

quali ipertensione, parto prematuro, basso peso del neonato alla nascita, osteoporosi, crampi muscolari e disturbi cardio-vascolari.

È noto che bambini le cui madri hanno introdotto alte quantità di Calcio durante la gravidanza hanno una maggiore massa ossea intorno all'età scolare rispetto a bambini esposti a minori quantità di Calcio. Queste informazioni dovrebbero servire a raccomandare alle donne in gravidanza un'ottimale introduzione di Calcio con il cibo o con supplementazioni di Calcio. Non scordiamoci poi che la salute ossea della mamma può risentire di un'inadeguata introduzione

Tab. V. Carta di rischio di fratturarsi in gravidanza o nell'allattamento. Questionario.

Età tra 20 e 45 anni		
1. Età e data di nascita: ...; 2. Peso (kg): ...; 3. Altezza (cm) ...		
	No	Si
4. Frattura spontanea pregressa		
5. Genitore con frattura di femore non traumatica		
6. Fumatore abituale		
<ul style="list-style-type: none"> • da 1 a 5 sigarette/die • da 6 a 10 sigarette/die • oltre 11 sigarette/die 		
7. Uso cortisonici		
8. Artrite reumatoide		
9. Periodi di amenorrea oltre 6 mesi continuativi		
10. Uso contraccettivi orali a basso dosaggio		
11. Consumo latticini		
12. Consumo acqua minerale ricca di Calcio		
13. MOC ultrasuoni		
14. MOC DXA		
15. Celiachia		
16. Impiego di eparina o eparinoidi		
<ul style="list-style-type: none"> • impiego di eparina < 3 mesi • impiego di eparina > 3 mesi • impiego eparinoidi 		
17. Allattamento		
<ul style="list-style-type: none"> • entro 3 mesi • entro 12 mesi • oltre 12 mesi 		
18. Presenza scoliosi		
19. N. gravidanze: ...; gravidanze ravvicinate: 1 parto/anno		

Ideata da Fondazione Italiana Ricerca Sulle Malattie dell'Osso (FIRMO - www.fondazionefirmo.com).

[Per autore: gentilmente, può indicare se è corretto?
la figura originale che abbiamo ricevuto non è ben leggibile]

di Calcio, soprattutto se le mamme partono già con fattori di rischio familiari o acquisiti per fragilità ossea. Oggi vorremmo incoraggiare i ginecologi a valutare il rischio di generare fragilità ossea in donne in gravidanza predisposte alla perdita di massa ossea (Tab. V), considerando che anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda l'introduzione di Calcio almeno per le donne a rischio di preeclampsia.

10. In vecchiaia possiamo farne a meno?

La malnutrizione è una realtà frequente nell'anziano e anche riconosciuta come un fattore di rischio per numerosi problemi di salute nella popolazione di età avanzata, inclusa la demenza, con inevitabili aumenti dei costi sanitari e sociali e una ridotta aspettanza di vita.

Una delle conseguenze più importanti della malnutrizione dell'anziano è la sarcopenia e la conseguente riduzione della mobilità e dell'autosufficienza, con un ulteriore peggioramento della capacità di approvvigionarsi dei giusti alimenti.

Quale è il ruolo della malnutrizione nel mantenimento della salute ossea nell'anziano? Un'adeguata introduzione giornaliera di Calcio è importante per il mantenimento della salute dell'osso, unitamente alla supplementazione di vitamina D e alla raccomandata introduzione di proteine e di calorie (Tab. VI). Inoltre, in uno studio canadese sulla popolazione femminile sia l'uso di supplementi di Calcio che un'ottimale introduzione di Calcio con la dieta hanno dimostrato di ridurre la mortalità. Dagli studi condotti in Italia è chiaramente emerso che l'introduzione di Calcio con la dieta è bassa nella popolazione anziana, perciò questo è un problema da affrontare nel nostro Paese (International Osteoporosis Foundation – IOF – *Osteoporosis risk and nutrition awareness survey*. 2006 .www.iofbonehealth.org).

Appare evidente come lo stile di vita dell'anziano debba essere aggiustato alle necessità di salute dello scheletro. Ciò può essere raggiunto attraverso programmi pubblici di educazione sanitaria, progetti adattati a comunità di persone senior, siti web che informino le persone e coloro che si occupano di loro (*Questionario sull'introduzione di Calcio*, www.fondazionefirmo.com) e naturalmente linee guida chiare e facilmente applicabili alla vita delle persone di età avanzata. Anche l'utilizzo di carte di rischio per la fragilità ossea (nel nostro Paese la carta di rischio FRA-HS) potrebbe contribuire a una valutazione sull'introduzione giornaliera di Calcio, visto che questo è uno dei fattori di rischio inclusi nella carta di rischio, che il medico di medicina generale ha a disposizione nel programma di *screening* dei pazienti in età avanzata.

In studi recenti il Calcio ha dimostrato di essere uno dei micronutrienti che insieme alla

Tab. VI. Dose giornaliera raccomandata di nutrienti chiave per la salute dell'osso nell'anziano.

Età	Sesso	Calcio RDA	Vitamina DRDA	Proteine RDA*
51-70 anni	Femmine	1.200 g	600 UI	46 g
	Maschi	1.000 g	600 UI	56 g
> 70 anni	Femmine	1.200 g	800 UI	46 g
	Maschi	1.200 g	800 UI	46 g

Sulla base delle raccomandazioni IOM. RDA: *Recommended Dietary Allowances* (dose giornaliera raccomandata).

*: secondo la IOF, un moderato aumento dell'assunzione di proteine da 0,8 a 1,0-1,2 g/kg al giorno è considerato ottimale per la salute del muscolo scheletrico negli anziani.

vitamina D possono promuovere la qualità di vita dell'anziano con un miglioramento delle capacità cognitive e del fitness muscolo-scheletrico. Questo è un altro motivo per incoraggiare nell'anziano l'applicazione di raccomandazioni dietetiche e, se necessario, di supplementazioni dei micronutrienti eventualmente carenti.

11. Perché è anche il segreto del muscolo?

L'interazione tra lo scheletro e la muscolatura a esso associata è ampiamente documentata e passa attraverso azioni meccaniche e ormonali dirette e indirette.

Numerose evidenze precliniche suggeriscono l'importanza del Calcio e della vitamina D nella fisiologia del muscolo scheletrico.

Il Calcio è largamente coinvolto nella regolazione del muscolo scheletrico, attraverso il contributo allo stimolo neuromuscolare, alla contrazione delle fibre di miosina per ottenere la contrazione della fibra muscolare e all'attivazione del metabolismo degli zuccheri. La vitamina D, oltre ad avere un effetto indiretto sulla funzione del muscolo attraverso lo stimolo dell'assorbimento intestinale di Calcio, ha un ruolo diretto sulla funzione e il trofismo del muscolo.

Per l'anziano la sarcopenia che consegue al processo dell'invecchiamento potrebbe avere conseguenze sul rischio di caduta (Fig. 9). Possono il Calcio e la vitamina D avere un ruolo e comunque contribuire se somministrati a ridurre questo aspetto involutivo? In realtà, nonostante la funzione indiscutibile del Calcio e della vitamina D sulla funzione muscolare, esistono controversie negli studi condotti ad oggi sul ruolo della somministrazione di Calcio e/o vitamina D sul rischio di caduta e di fratture da fragilità. Inoltre, tutte le evidenze di efficacia antifratturativa dei farmaci per l'osteoporosi sono state ottenute in presenza di una supplementazione di Calcio e vitamina D

e questo ci suggerisce che tutti i pazienti che assumono farmaci antifratturativi devono contemporaneamente assumere vitamina D e supplementi contenenti Calcio, se l'introduzione del catione con la dieta non fosse sufficiente. Dati più incoraggianti provengono dagli studi condotti sull'uso di latte e latticini nel prevenire la perdita di forza e di massa muscolare nella popolazione di età avanzata. Il latte e i suoi derivati appaiono più efficaci delle proteine della carne nel prevenire il deterioramento muscolare nell'anziano. La presenza di alte concentrazioni di Calcio nei latticini potrebbe contribuire a questo effetto benefico.

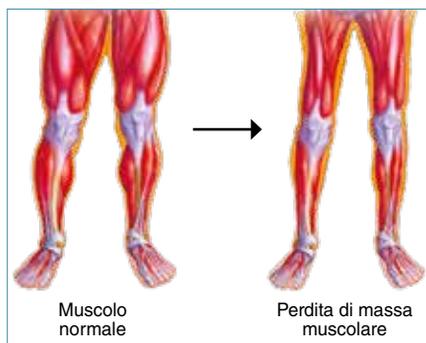


Fig. 9. Processo di sarcopenia nell'anziano.

12. Ma allora è necessario in tutte le età?

Il concetto dell'utilità della supplementazione di Calcio per la salute dell'osso è basato sul fatto che l'introduzione del catione con la dieta è insufficiente nella gran parte della popolazione e questo innesca una risposta endocrina che porta all'aumento dei livelli circolanti di paratormone con uno stimolo al riassorbimento osseo e conseguenti perdita di massa ossea e aumento del rischio di fratture da fragilità.

Purtroppo esistono molti fattori confondenti nella valutazione dell'insufficiente introduzione di Calcio nelle varie popolazioni nel mondo e tra questi il più importante è proprio la differenza nelle quantità di Calcio raccomandate nelle varie età nei diversi Paesi del mondo e da parte di numerose Organizzazioni Scientifiche Internazionali. In uno scenario così confuso possiamo soltanto riferirci alle raccomandazioni elaborate a livello nazionale e agli studi effettuati nel nostro Paese, utilizzando la letteratura internazionale per quanto non disponibile in Italia (Tab. II). Gli studi in Italia hanno dimostrato una scarsa introduzione di Calcio nelle varie età della vita con percentuali sotto al 50% di quanto raccomandato nel nostro Paese. Se questa è la situazione, dovremo raccomandare a tutti gli operatori sanitari – pediatri, medici di medicina generale, geriatri, fisioterapisti, personale che lavora in case di riposo ecc. – di effettuare una valutazione dell'introito di Calcio dei loro assistiti.

Per i bambini la scuola potrebbe essere il luogo giusto per intervenire con programmi educazionali. In Italia il progetto *Mister Bone* ha fatto scuola (www.fondazionefirmo.com). Il progetto condotto nelle scuole elementari (terza e quarta elementare) ha dimostrato un'efficacia impensabile nell'educare bambini, e di conseguenza genitori e nonni, sulla salute dell'osso e sull'introduzione di Calcio con la dieta. E se è vero, come gli studi dimostrano, che l'introduzione di Calcio nell'infanzia e nell'età adolescenziale aumenta il picco di massa ossea e quindi la possibilità di mantenere una buona salute ossea nelle successive età della vita, nessuno potrà disconfermare l'importanza di educare questa popolazione e informare adeguatamente anche le mamme. Su questo molto si deve fare. Per l'età adulta e quella avanzata dobbiamo sempre raccomandare le introduzioni di Calcio indicate e questo sarà anche più vero per popolazioni a rischio, quali i pazienti sottoposti a terapie con cortisone o affetti da malassorbimento intestinale di varia natura e gli esempi potrebbero moltiplicarsi.

13. Quanto è utile ai denti?

I denti sono composti di tre tessuti mineralizzati specializzati: lo smalto, la dentina e il cemento (Fig. 10). Questi importanti organi sono supportati da un altro tessuto mineralizzato, l'osso alveolare che li circonda e sostiene. Parlando di così tanti elementi che contengono minerali è intuitivo pensare che il Calcio possa avere un ruolo nella loro salute. Infatti, anche se l'odontogenesi si distingue dall'osteogenesi in molti aspetti, la mineralizzazione del dente decorre parallela a quella dello scheletro e le alterazioni del metabolismo minerale hanno conseguenze non solo sullo scheletro, ma anche sull'apparato dentario.

I pazienti che soffrono di condizioni acquisite o genetiche di alterazione del metabolismo Calcio-fosfato presentano odontopatie di varia natura. Molte informazioni provengono dallo studio dei pazienti rachitici, nei quali anche il dente è definito rachitico. In questi pazienti la terapia del rachitismo con la somministrazione di Calcio e vitamina D migliora non solo la mineralizzazione scheletrica, ma anche quella dei denti.

Ma quanto conosciamo della funzione del nostro catione sulla prevenzione delle patologie dentarie nella popolazione sana? Mentre l'uso di Calcio-fosfato come materiale biomimetico è usualmente raccomandato e usato localmente nella prevenzione di vari disordini dentari, la valutazione dell'introito di Calcio nella dieta non viene condotta routinariamente negli studi dentistici. Una certa attenzione è stata invece rivolta alla somministrazione di vitamina D, che potrebbe, al di là di aumentare l'assorbimento intestinale di Calcio e pertanto la mineralizzazio-

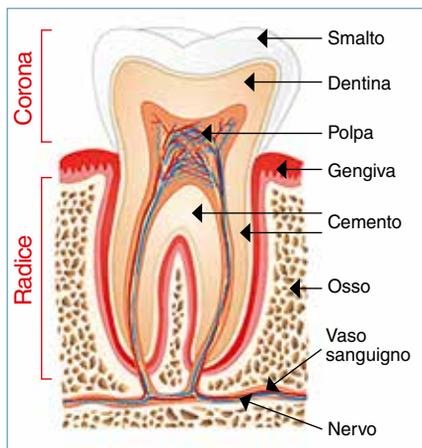


Fig. 10. Rappresentazione schematica dei tessuti che compongono il dente.

ne alveolare e dentaria, esercitare anche una funzione anti-infiammatoria e germicida di grande interesse per l'odontoiatra. Esistono pubblicazioni che hanno evidenziato l'importanza dell'introduzione di Calcio durante la gravidanza per la prevenzione delle carie nei nati, ma questi studi sono datati e non hanno avuto un seguito nella comunità odontoiatrica.

Sorprendentemente, mentre la fluoroprofilassi sistemica fu iniziata massivamente nei bambini per la prevenzione delle carie, per poi fare marcia indietro anni dopo per i danni causati da eccesso di fluoro proprio

sull'apparato dentario, di somministrazione di Calcio o almeno di valutazione dell'introduzione di Calcio nelle quantità raccomandate per l'età ancora non si parla negli studi odontoiatrici. Consideriamo questa un'occasione persa nella prevenzione delle malattie del dente e riteniamo giusto che tale aspetto sia meglio valorizzato nella gestione del paziente odontoiatrico a tutte le età, certamente a partire dalla prima infanzia, quando le varie componenti del dente vanno incontro a mineralizzazione. L'attenzione dell'odontoiatra deve spostarsi da un interesse mirato esclusivamente alle terapie topiche a un nuovo approccio che miri a interventi sistemici.

14. Troppo Calcio fa venire i calcoli renali?

Una delle funzioni più importanti del rene è quella di mantenere l'omeostasi dell'acqua e degli elettroliti, tra cui i minerali, che, attraversando il glomerulo renale, dovranno in parte essere riassorbiti nei tubuli renali (Fig. 11). Per fare questo lavoro il rene è stato attrezzato in modo da poter "sentire" questi elettroliti attraverso veri e propri recettori.

Circa il 50% del Calcio nel sangue è filtrato dal glomerulo proprio perché ultrafiltrabile, e il 99% del Calcio filtrato è riassorbito nei tubuli renali (Tab. VII), tanto che non più di 300 milligrammi di Calcio vengono rilasciati nelle urine giornalmente. Come sensori del Calcio, il rene

ha sviluppato i *Calcium Sensing Receptors* (CaSR), i quali, unitamente al paratormone, in condizioni di ipercalcemia o ipocalcemia permettono al Calcio di essere rispettivamente rilasciato nelle urine o riassorbito dalle urine.

Il meccanismo con cui il CaSR regola l'omeostasi del Calcio a livello urinario passa dalla capacità che il recettore ha di controllare la permeabilità paracellulare al Calcio attraverso la modulazione dell'espressione delle claudine, proteine presenti nelle giunzioni strette tra cellula e cellula (vedi Capitolo 5).

Questo settore della fisiologia del Calcio è in grande fermento e la scoperta che un altro recettore per il Calcio, noto come GPRC6A, è espresso nei tubuli renali rappresenta un'ulteriore informazione di grande interesse funzionale.

Il rene è anche il bersaglio del paratormone, che in presenza di ipocalcemia aumenta e così induce il riassorbimento di Calcio dalle urine, viceversa nell'ipercalcemia il riassorbimento di Calcio dalle urine viene inibito proprio per la diminuzione dei livelli circolanti di paratormone.

Anche l'ormone FGF23 ha un ruolo nell'omeostasi calcica renale, aumentando il riassorbimento transcellulare di Calcio, mentre esercita il suo effetto fosfaturico.

Infine, nel rene viene attivata la vitamina D, che da calcifediolo o 25(OH)vitaminaD3 è trasformata in calcitriolo o 1,25(OH)₂vitaminaD3, l'ormone attivo che andrà ad aumentare l'assorbimento

intestinale di Calcio (per approfondimenti, vedi *Vitamina D: Istruzioni per l'Uso*).

Il rene rappresenta oggi uno dei tre cardini del controllo della calcemia, insieme a intestino e osso, assumendo probabilmente il ruolo chiave nella regolazione della distribuzione del Calcio nei vari compartimenti del corpo umano. Una delle domande più frequenti su Calcio e salute del rene è se il Calcio ingerito con la dieta o assunto come supplemento possa causare i calcoli renali e questo è ancor più preoccupante per i pazienti che soffrono di ipercalcemia primitiva. In realtà, anche se un tempo ai pazienti con calcoli renali o con ipercalcemia primitiva si diceva di ridurre l'introito giornaliero di Calcio, gli studi successivi

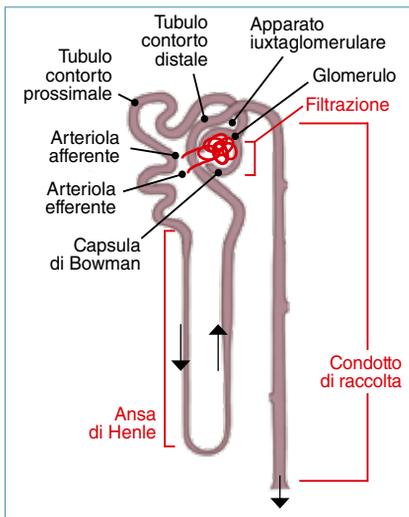


Fig. 11. Rappresentazione schematica dei tubuli renali.

Tab. VII. Il riassorbimento del Calcio nei tubuli renali.

Tubulo renale	Assorbimento (%)	Meccanismo
Prossimale	50-60	Paracellulare
Ansa discendente	0	
Ansa ascendente	15	Paracellulare
Distale e collettore	10-15	Transcellulare

su grandi popolazioni hanno dimostrato che il basso introito di Calcio aumenta il rischio di calcolosi. Così si suggerisce ai pazienti con calcolosi renale o con ipercalciuria primitivi di assumere le quantità raccomandate di Calcio.

Il Calcio ha assunto il ruolo di fattore protettivo rispetto alla formazione di calcoli renali. La causa di questo è stata identificata nel fatto che quando il Calcio è ingerito in quantità bassa gli ossalati, non legandosi al Calcio alimentare, sono più biodisponibili all'assorbimento intestinale e aumentando in circolo aumenteranno anche nelle urine, dove incrementano il rischio di calcolosi. Oggi è necessario rieducare una popolazione di pazienti che è stata disinformata da raccomandazioni che non sono più sostenibili.

15. È amico del cuore?

Forse non tutti sanno che il Calcio, un regolatore universale di numerose funzioni cellulari come indicato nella terza sezione di questo volume, è l'elemento fondamentale nel processo di eccitazione e contrazione dei cardiomiociti. Questo è chiaramente dimostrato dai problemi cardiaci che accompagnano situazioni sia di ipocalcemia che di ipercalcemia.

Ma se ci pensiamo bene il messaggio passato alla popolazione è che il Calcio "fa male al cuore e alle arterie", anche se non esiste alcuna evidenza del meccanismo attraverso cui questo effetto indesiderato si verrebbe a realizzare. Come nel caso dei calcoli renali, abbiamo a che vedere con un mito da sfatare, un tema su cui oggi va fatta educazione per avere un'inversione di tendenza, cosa indubbiamente non facile a realizzarsi e dai risultati non certo immediati.

Se guardiamo ad esempio alle potenziali cause di calcificazione della valvola aortica, una complicanza cardiovascolare importante nell'età avanzata, ci rendiamo conto che i problemi sono causati non dal Calcio *di per sé* bensì dalle alterazioni del metabolismo Calcio-fosforico (Fig. 12). Gli studi condotti in numerose popolazioni nell'ultima decade hanno dimostrato che l'introduzione

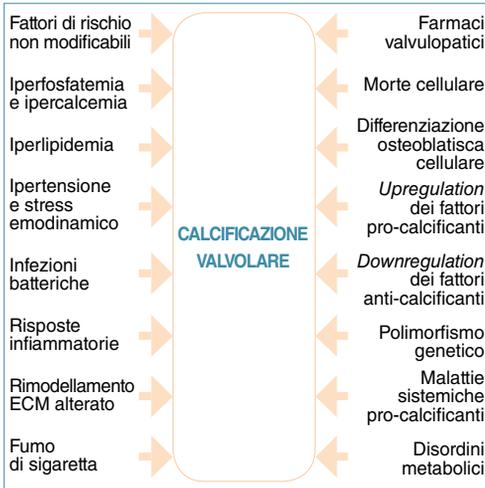


Fig. 12. I fattori di rischio che possono contribuire alla calcificazione della valvola aortica.

Parallelamente anche basse dosi di vitamina D possono accompagnarsi a maggiori effetti cardiovascolari, perciò oggi si raccomanda l'assunzione di vitamina D alle persone di età avanzata e preferibilmente di evitare boli con alti dosaggi, scegliendo somministrazioni giornaliere, settimanali o mensili.

Infine, tutti gli studi condotti, pro o contro la somministrazione di Calcio e rischio cardiovascolare, derivano da osservazioni *a posteriori*, mancano studi clinici controllati dedicati all'effetto del Calcio sulla salute del cuore e dei vasi.

Il messaggio da trasferire alla gente è che un introito di Calcio normale, una supplementazione di Calcio e vitamina D in chi ne ha bisogno devono essere effettuati cercando di evitare alti dosaggi di entrambi, assumendo piuttosto piccole dosi più frequentemente, per evitare picchi calcemici, temibili per la salute del cuore.

Il Calcio va assunto sotto controllo

di Calcio con la dieta nelle quantità raccomandate non solo non crea problemi, ma anzi sembra agire come fattore protettivo e questo perché previene fattori di rischio cardiovascolare, quali obesità sistemica o distrettuale, resistenza insulinica e ipertensione. Di conseguenza sono cambiate le raccomandazioni a riguardo. Ma quante persone lo sanno?

Casomai è utile suggerire di assumere il Calcio con gli alimenti (Fig. 13) e ricorrere alla supplementazione calcica solo se necessario, raccomandando di evitare boli di calcio ad alte dosi.



Fig. 13. Il Calcio e le sue sorgenti possono essere amici dell'uomo. Nelle giuste dosi.

medico, le automedicazioni non vanno bene e lo stesso vale per la vitamina D. Il consiglio è di rivolgersi al proprio curante prima di assumere supplementazioni di Calcio e di vitamina D.

16. Pelle e Calcio vanno d'accordo?

Anche la pelle ha bisogno di Calcio. È l'epidermide, lo strato più superficiale della pelle, che accumula Calcio, il quale sembra funzionare nell'indurre sia la proliferazione dei cheratinociti che la loro differenziazione e nel promuovere la produzione locale di fattori anti-ossidanti, processi inclini a perdersi con l'età (Fig. 14). L'invecchiamento si accompagna infatti a una riduzione di spessore dell'epidermide con una perdita dei melanociti, tanto che la pelle è più pallida e meno resistente all'azione dei raggi ultravioletti.

In condizioni di ipocalcemia la pelle tende a essere molto secca e gli annessi cutanei soffrono. La stessa cosa avviene nella ipovitaminosi D.

Da qui il grande interesse delle industrie dei prodotti di bellezza a sviluppare creme contenenti Calcio. In tal modo, come per la salute dei denti, anche per la pelle si è persa un'altra occasione di incoraggiare una giusta alimentazione che possieda le quantità raccomandate

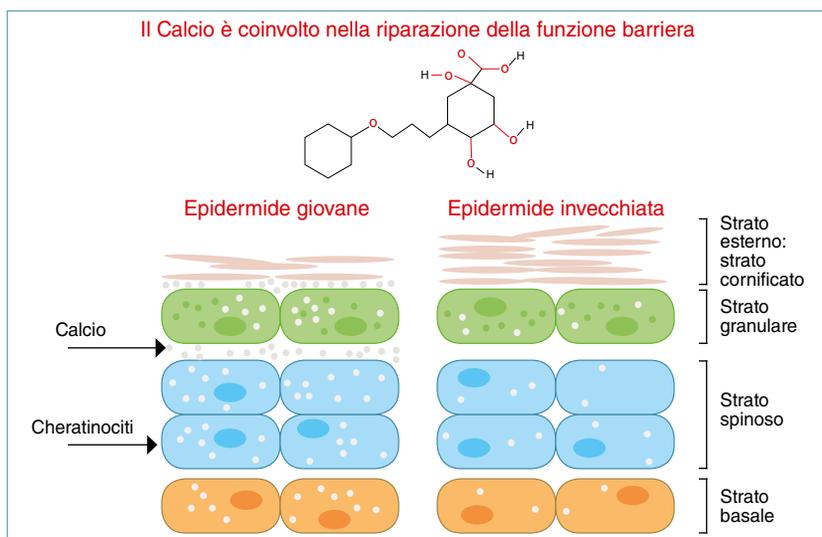


Fig. 14. Rappresentazione schematica dell'azione del Calcio sulla pelle.

di Calcio. Così senza tenere conto del Calcio sistemico si ricorre a rimedi locali, in questo caso sulla pelle.

La raccomandazione che scaturisce spontanea è suggerire ai dermatologi e a chi opera nel settore della cosmesi di sollecitare le persone a valutare il proprio introito di Calcio e poi a richiedere al medico curante i giusti suggerimenti per un'adeguata introduzione alimentare di Calcio. Poi potremo pensare alle creme di bellezza! L'alleanza *beauty* e salute potrebbe essere vincente (Fig. 15).



Fig. 15. L'effetto ottenuto con una crema di bellezza a base di Calcio potrebbe essere potenziato se l'introito di Calcio con la dieta fosse sufficiente!

17. È vero che favorisce i tumori?

Quello che in lingua inglese è definito come *Calcium cellular signaling tool kit*, e che possiamo tentare di tradurre in italiano in *kit* cellulare di risposta al Calcio, rappresenta per la cellula tumorale un mezzo importante per il controllo sia della proliferazione che della morte programmata (o apoptosi). Ogni compartimento di distribuzione del Calcio – extracellulare, citoplasmatico, mitocondriale, endoplasmatico – ha un suo ruolo che può essere di stimolo o di inibizione di importanti funzioni della cellula tumorale, inclusa la sua motilità, tanto da non permetterci oggi di dire altro se non che il Calcio, i suoi recettori e i suoi canali rappresentano importanti bersagli se vogliamo pensare alla chemoprevenzione dei tumori oppure a una risposta più efficiente alle terapie farmacologiche o radioterapiche utilizzate nei tumori. Gli studi di ricerca di base continuano a valutare il ruolo del Calcio nel controllo delle cellule tumorali. Su rapporto tra introito di Calcio e prevenzione dei tumori i dati sono controversi, perché un alto introito di Calcio appare inibire il rischio di un tumore mentre aumenta il rischio di un altro. Una certa confusione è stata creata da una disinformazione sul presunto ruolo favorente dei latticini in relazione alla comparsa di tumori, a motivo della loro acidità. Invece sulla vitamina D tutti i dati epidemiologici hanno dimostrato la presenza di bassi livelli di vitamina D in pazienti affetti da tumori maligni di varia natura e anche una sopravvivenza più breve dei pazienti oncologici che hanno bassi valori circolanti di vitamina D.

Come mettere insieme tutte queste informazioni?

Per il Calcio è utile seguire le linee guida nutrizionali per la prevenzione dei tumori, che consigliano alla popolazione generale di rispettare le indicazioni delle Agenzie deputate alla Nutrizione nei vari Paesi del mondo e delle Società Scientifiche sulla quantità di Calcio da introdurre con la dieta, preferendo gli alimenti ai supplementi.

Per la vitamina D è utile valutarne i valori circolanti in pazienti oncologici ed effettuare una supplementazione quando necessario.

Per la cosiddetta dieta alcalina come terapeutica per la prevenzione dei tumori e per la loro progressione, i dati affidabili raccolti a oggi hanno evidenziato che non esiste alcuna dimostrazione del fatto che la dieta alcalina influenzi la formazione di un tumore o che possa curare un tumore già esistente, semplicemente perché nessun cibo, acido o basico che sia, riesce a modificare il pH del sangue di più di 0,02 unità e queste variazioni non contribuiscono a definire alcalino o basico il liquido extracellulare, incluso ovviamente il sangue.

18. E se si deposita nell'occhio e in altri tessuti?

Le calcificazioni ectopiche e cioè fuori dai tessuti in cui la mineralizzazione deve avvenire, osso e dente, sono regolate da fattori multipli, sia locali che sistemici. I cristalli che si depositano sono solitamente di Calcio-fosfato, ma i calcoli possono contenere anche urati, ossalati, cistina. Molti non sanno che uno stato infiammatorio favorisce la deposizione di cristalli nel tessuto affetto da infiammazione. Così nell'iperuricemia è l'acido urico a favorire la precipitazione di cristalli nelle articolazioni e nel rene. Nella cistinosi, malattia rara congenita, è la cistina a favorire la formazione di calcoli nei reni, negli occhi, nel fegato e in vari organi endocrini. Nell'eccessiva escrezione urinaria di ossalati si formano calcoli renali di ossalato di Calcio. Eppure esistono condizioni di ipocalcemia, quale l'ipoparatiroidismo, nelle quali in maniera inaspettata i tessuti molli (rene, cervello, occhio) si calcificano. Anche in casi di ridotta disponibilità di fosfato, come avviene nell'ipofosfatasia (malattia rara congenita), assistiamo alla precipitazione di calcio nei tessuti molli. Come mai questo avviene?

Esiste una spiegazione. In realtà nell'ipoparatiroidismo c'è una situazione di ipocalcemia e di iperfosfatemia (per il mantenimento del prodotto Calcio-fosfato, cfr. capitolo 7). In questi pazienti, dovendo somministrare Calcio come supplemento, si può arrivare a picchi in cui il fosfato rimane alto e la calcemia, aumentando dopo la somministrazione di Calcio, può portare il prodotto Calcio-fosfato al numero critico, che permette la calcificazione nel tessuto in cui questo avviene.

Nel caso dell'ipofosfatasi si verifica l'aumento di un composto chiamato pirofosfato, che agisce come inibitore della mineralizzazione sino a un certo punto, perché oltre quel punto il pirofosfato precipita con il Calcio formando cristalli di Calcio-pirofosfato.

Cosa abbiamo imparato da tutto questo? Intanto che molti fattori regolano la formazione di cristalli, alcuni inibendola, quali citrato, pirofosfato e magnesio, altri stimolandola, quali l'eccesso di Calcio, fosfato, ossalati, acido urico. Per evitare le calcificazioni ectopiche dobbiamo allora curare le condizioni patologiche, come ipoparatiroidismo, ipofosfatasi, cistinosi, iperuricemia, iperossaluria, ipercalciuria, iperfosfatemia e prevenire che condizioni negli individui sani, limitando l'introduzione di carne rossa nella dieta, quella di sale e di ossalati, introducendo le quantità raccomandate di Calcio preferenzialmente con la dieta e aumentando l'apporto di liquidi in modo da avere un volume urinario di almeno 2 litri nell'arco delle 24 ore.

19. Quanto dobbiamo introdurne ogni giorno?

Anche su questo argomento esistono controversie. Cerchiamo allora di chiarire alcuni concetti per evitare certe incomprensioni relative alle quantità di Calcio da introdurre giornalmente. Quanti sanno che l'Introito Dietetico di Riferimento di un alimento viene stabilito a livello nazionale dalle Agenzie deputate alla stesura delle raccomandazioni per la popolazione di un'area geografica e che tali raccomandazioni possono variare da Paese a Paese? Questi valori di riferimento, variabili per sesso e per età, includono almeno 4 misure (Tab. VIII).

Tabella VIII. Misure per l'Introito Dietetico di Riferimento per gli alimenti.

Quantità Dietetica Raccomandata (RDA)
Il range dell'introito giornaliero sufficiente a rispettare le necessità nutrizionali nella totalità (97-98%) degli individui sani. Parametro spesso usato per costruire diete personalizzate
Introito Adeguato (AI)
Un introito considerato adeguato dal punto di vista nutrizionale, definito qualora per un alimento di cui non sia stata definita la RDA
Necessità Media Stimata (EAR)
La media dell'introito stimato per rispondere alle esigenze del 50% degli individui sani. Parametro generalmente usato per valutare l'introito dietetico di gruppi di persone e anche utilizzabile per una valutazione nutrizionale individuale
Introito Massimo Tollerabile (UL)
Livello massimale dell'introito giornaliero che non è causa di effetti avversi

L'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN) stabilisce per il nostro Paese le quantità di Calcio necessarie a mantenere la salute dello scheletro nella popolazione sana nelle varie età della vita (Tab. II).

Una volta stabilite le giuste quantità di Calcio da introdurre giornalmente, il secondo passo per attivare un sistema di vigilanza è quello di costruire una lista dei cibi comunemente usati in un Paese e descriverne il contenuto di Calcio per peso o per volume. Per la dieta mediterranea il latte e i suoi derivati sono i cibi più comunemente usati per suggerire l'introito di Calcio alimentare (Tab. IX). Il terzo passo da sviluppare è costruire questionari sull'introito di Calcio, che andranno poi validati. Come raccomandato dalla *European Food Safety Authority* (EFSA) i questionari devono essere costruiti per la valutazione della dieta nel suo insieme, anche se crearne di speciali per il Calcio permette di scegliere alimenti selezionati e senz'altro specifici per il Paese di provenienza. Per quanto riguarda il nostro Paese, gli ultimi dati pubblicati per il 2005-2006 da INRAN sull'introito di Calcio hanno dimostrato che nella popolazione adulta tra i 18 e i 65 anni l'introito giornaliero di Calcio era di circa 800 milligrammi per gli uomini e di 730 milligrammi per le donne, senza variazioni significative nel caso degli ultrasessantacinquenni. Ciò dimostra come i livelli di introduzione di Calcio nella popolazione italiana siano inferiori a quanto raccomandato dalle Agenzie responsabili per la definizione delle quantità di Calcio da assumere giornalmente. Questo fenomeno è comunque globale. Secondo un recente studio multinazionale condotto dall'*International Osteoporosis Foundation* nei 74 Paesi analizzati l'introito giornaliero di Calcio va da 175 milligrammi (prevalentemente in Africa e Sud America) a 1.233 milligrammi

Tabella IX. Le migliori fonti di Calcio nella dieta mediterranea.

Alimenti	Quantità	Contenuto in Ca (mg)
Latte intero	1 tazza	290
Latte scremato	1 tazza	300
Latte Parmalat Plus	1 tazza	390
Yogurt, 1 vasetto	125 g	140
Yogurt alla frutta, 1 vasetto	125 g	140
Parmigiano reggiano	100 g	1.350
Pecorino stagionato, emmenthal, groviera	100 g	1.100-1.200
Caciocavallo, caciotta, fontina, gorgonzola, provolone	100 g	600-900
Formaggio, mozzarella, ricotta, scamorza	100 g	300-450
Cioccolato al latte	100 g	250
Gelato	100 g	185

(prevalentemente nei Paesi nord europei). L'introito di Calcio è inferiore nelle donne rispetto agli uomini, anche se non esiste uno schema unico tra i vari Paesi che permetta di segregare l'introito di Calcio con sesso, età o stato socio-economico.

È interessante considerare come l'uomo paleolitico introducesse circa il doppio di Calcio rispetto a quanto accade oggi. Eppure la nostra biologia non è così diversa nei 2 milioni di anni che ci separano dal nostro antenato.

Esistono gravi carenze nell'introito di Calcio tra i bambini e gli adolescenti. A riguardo, il progetto *Mister Bone* (www.fondazionefirmo.com) è uno dei pochi ad aver sviluppato e validato un questionario di Calcio dedicato ai bambini della scuola primaria.

Ci sono popolazioni a maggior rischio di deficit nell'introito e/o assorbimento di Calcio, quali donne in gravidanza, donne affette da lunghi periodi di amenorrea, vegani, atlete olimpiche, pazienti affetti da malattie infiammatorie intestinali o trattati cronicamente con cortisonici, persone con intolleranza al lattosio, residenti in case di riposo ecc. Per queste persone è necessario porre una particolare attenzione all'introito di Calcio con la dieta e offrire supplementazioni quando la dieta non risulta sufficiente.

20. Perché latte e acqua sono le fonti migliori?

Le conoscenze accumulate a oggi hanno permesso di pesare il ruolo dei vari alimenti relativamente all'introito di Calcio nella popolazione italiana. I latticini danno il contributo maggiore, arrivando all'80% del totale dell'introito di Calcio. Il latte (anche scremato) e i derivati sono ricchi, oltre che in Calcio (Tab. IX), anche in proteine e apportano un discreto intake calorico, motivo per il quale sono le sorgenti di Calcio da preferire anche per lo sportivo (Tab. X). Le proteine del latte sono importanti per stimolare la produzione di *Insulin-like Growth Factor I* (IGF-I), sensibile soprattutto allo stimolo della caseina e delle sieroproteine del latte. IGF-I è molto efficace nello stimolare la

Tabella X. Valori nutrizionali del latte scremato e di un esempio di sport drink (media dei valori).

	Latte scremato (0,1%)	Sport drink (media)
Kcal	90	70
KJ	380	290
Proteine (g)	9	2
Grassi (g)	Tracce	0
Carboidrati (g)	13	15
Sodio (mg)	133	170
Potassio (mg)	431	55

crescita della cartilagine di accrescimento e anche nell'aumentare la formazione ossea da parte degli osteoblasti (Fig. 16).

Nella realtà esistono problemi nell'assumere latte e gran parte dei latticini per l'intolleranza al lattosio, il disaccaride composto da glucosio e galattosio la cui digestione da parte dell'uomo è vincolata alla presenza della lattasi, l'enzima in grado di idrolizzare il legame tra i due zuccheri rendendoli disponibili per l'assorbimento e il metabolismo.

Il latte è comunque prodotto attraverso vari trattamenti e caratteristiche di conservazione (Tab. XI). Nella preparazione del latte può essere aggiunto l'enzima beta-galattosidasi, utile alla digestione del lattosio. Questo metodo può essere potenziato pretrattando il latte con metodi di ultrafiltrazione, che eliminano circa il 50% del lattosio prima dell'aggiunta della beta-galat-

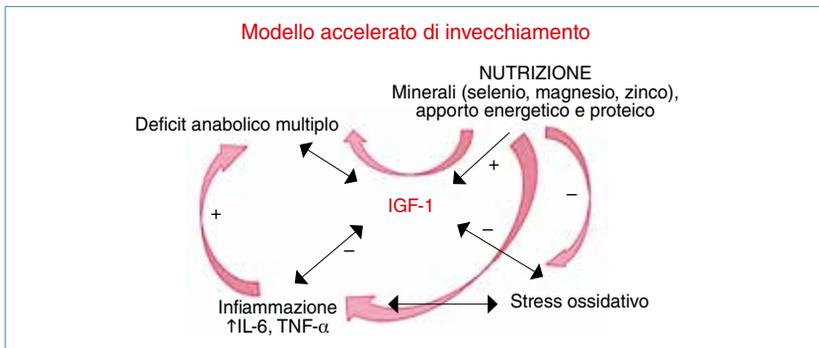


Fig. 16. Il ruolo centrale di IGF-I nell'insorgenza della fragilità ossea.

Tabella XI. Trattamenti produttivi e caratteristiche di conservazione dei principali latti alimentari in vendita in Italia.

Cosa c'è scritto in etichetta	Quale trattamento subisce	Quanto dura e come si conserva
Latte fresco pastorizzato	Da 72°C a 78°C dai 15 ai 20 sec	6 giorni in frigorifero
Latte fresco pastorizzato alta qualità	Pastorizzazione ai livelli minimi indispensabili 72°C per 15-20 sec	6 giorni in frigorifero
Latte microfiltrato	Microfiltrato e poi pastorizzato	15 giorni in frigorifero
Latte pastorizzato a temperatura ambiente	Da 90°C per 30-60 sec. a 128°C per 4 sec	15 giorni in frigorifero
Latte UHT	Da 135°C a 150°C per 2-4 secondi	Almeno 3 mesi a tem- peratura ambiente

tosidasi. Oggi il test chiamato *breath test* permette di valutare l'intolleranza al lattosio. Inoltre, alcuni formaggi molto stagionati, quali il parmigiano, oltre a essere molto ricchi in Calcio per peso, perdono nella stagionatura il lattosio e questo evita i problemi incontrati con latte e latticini freschi. Infine, i latticini fermentati, particolarmente lo yogurt, usati da millenni per preservare il latte e renderlo meno deperibile e più digeribile per la perdita di lattosio durante il processo di fermentazione, possono rappresentare un ottimo alimento per la salute dell'osso, anche perché i probiotici in essi contenuti sono in grado di influenzare positivamente l'assorbimento di Calcio. Importante sottolineare che l'uso di ormoni per aumentare la produzione di latte vaccino è vietato in Italia, al contrario di quanto avviene in alcuni Paesi extra-europei. Questo fa del latte italiano un prodotto di eccellenza rispetto al latte importato da altri Paesi.

In Italia la quantità di latte e latticini consumata dalla popolazione generale è ben al di sotto di quanto raccomandato dalla Società Italiana di Nutrizione Umana e l'andamento è in diminuzione. Questo è dovuto alla pubblicità negativa sugli effetti avversi causati da latte e latticini.

Del latte si è scritto che causa obesità e diabete di tipo 2, dati subito disconfermati in numerosi studi trasversali, tanto da poter escludere un effetto sfavorevole del consumo di latte sul rischio di sviluppare sovrappeso, obesità e diabete di tipo 2.

L'idea che il consumo di latte, specie se intero, si associ a un aumento del rischio cardiovascolare e di infarto, è diffusa sia nel mondo medico che tra il grande pubblico. In realtà, le metanalisi più recenti sembrano escludere un effetto del latte sul rischio cardiovascolare, anzi in alcuni casi dimostrano il contrario.

Sulla storia del latte come acidificante e di quanto danno questo apporta alle ossa abbiamo avuto modo di parlare nel capitolo 17.

Al latte e derivati non sono state risparmiate neanche le accuse su una presunta associazione con una aumentata incidenza di alcuni tipi di tumori, anche se le evidenze epidemiologiche sono sostanzialmente negative.

Esistono anche sorgenti vegetali di Calcio, come i semi di sesamo, che contengono per peso tanto Calcio quanto il parmigiano. Ma è bene sapere che le calorie contenute nel sesamo superano quelle contenute in un peso corrispondente di parmigiano. I semi di Chia (*Salvia hispanica*) contengono circa 600 milligrammi di Calcio per etto. I semi di lino, consumabili crudi o una volta germogliati, contengono 256 milligrammi di Calcio per etto, oltre a contenere anche omega-3. La quinoa, una pianta erbacea di origine andina, può contenere fino a 100 milligrammi di Calcio per etto e anche tutti gli aminoacidi, inclusi quelli essenziali. Il cavolo verde e gli spinaci contengono circa 60-100 milligrammi di Calcio per etto. La melassa scura, un liquido che si ricava durante il processo di lavorazione dello zucchero estratto dalla canna o dalla barbabietola, contiene circa 170 milligrammi di Calcio per cucchiaino.

I fagioli bianchi contengono 170 milligrammi di Calcio per etto, oltre a proteine e ferro. I broccoli contengono circa 50 milligrammi di Calcio per etto. Anche mandorle e fichi secchi contengono Calcio e mentre le mandorle forniscono circa 250 milligrammi di Calcio per etto, una porzione di 5 fichi secchi al giorno garantisce un apporto quotidiano di Calcio intorno a 130 milligrammi.

È importante ricordare che la scelta dei cibi è un fatto individuale e che in questa devono essere considerati anche introito calorico e costi (Tab. XII).

Infine, non scordiamoci le acque minerali ricche di Calcio (quelle che ne contengono oltre 150 milligrammi per litro) (Tab. XIII). In Italia ne abbiamo di naturalmente ricche che contengono fino a circa 400 milligrammi di Calcio per litro. Il Calcio presente nelle acque minerali è facilmente assorbibile a livello intestinale e l'introito calorico è pari a zero. Sorprendentemente tra le acque del rubinetto non ne esiste alcuna che abbia una quantità di Calcio di 150 milligrammi per litro né sono disponibili oggi documentazioni sufficienti per comprendere se e quanto Calcio venga trattenuto dai depuratori domestici.

Tabella XII. Contenuto e costo del Calcio di vari alimenti.

Alimento	Calcio (mg) per 100 g	Energia per 100 g	Kcal/mg Ca	Cent/mg Ca
Salvia	600	116	0,2	5,0
Rosmarino	370	96	0,3	8,1
Tarassaco	316	36	0,1	0,9
Rucola	309	28	0,1	0,6
Basilico	250	39	0,2	12,0
Mandorle	240	603	2,5	3,8
Prezzemolo	210	20	0,1	7,1
Menta	210	41	0,2	14,3
Fichi secchi	186	256	1,4	8,1
Cicoria	150	12	0,1	1,7
Nocciole secche	150	655	4,4	9,3
Ceci secchi	142	316	2,2	2,3
Fagioli	135	291	2,2	6,7
Agretti	131	17	0,1	3,8
Noci	130	582	4,5	18,5
Latte intero	120	64	0,5	1,0

Tabella XIII. Classificazione delle acque minerali sulla base della sostanza predominante nella loro composizione salina.

Acque		Mg/L
Bicarbonata	Tenore di bicarbonato	> 600
Solfata	Tenore di solfati	> 200
Clorurata	Tenore di cloruro	> 200
Sodica	Tenore di sodio	> 200
Calcica	Tenore di calcio	> 150
Magnesica	Tenore di magnesio	> 50
Fluorata	Tenore di fluoro	> 1
Ferruginosa	Tenore di ferro bivalente	> 1

Sono presenti anche cibi fortificati con l'aggiunta di Calcio, tra cui ricordiamo: yogurt, latte di soia, succo d'arancia, ma in tutti questi alimenti la solubilità del Calcio non è sempre garantita.

Per aiutare le persone a decidere come introdurre le quantità raccomandate di Calcio con la dieta la cosa migliore è dare le giuste informazioni e far comprendere che ogni giorno si deve rispettare un introito di Calcio, come indicato dalle linee guida nazionali (Fig. 17).

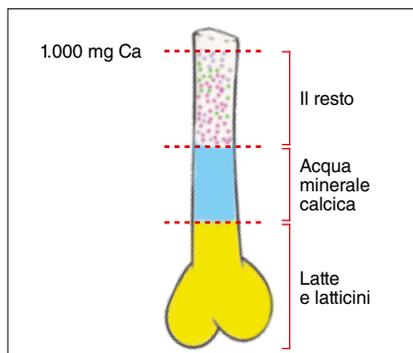


Fig. 17. Un esempio di come raggiungere il fabbisogno giornaliero di Calcio.

21. Gli integratori possono essere utili?

Ma una volta che abbiamo informato la popolazione italiana su come introdurre il Calcio con la dieta, cosa si deve fare se questo non fosse ancora sufficiente nella maggior parte delle persone, come accade oggi? In questo caso dovremo integrare la dieta con supplementi di Calcio. Le più comuni forme di Calcio disponibili in commercio sono il Calcio carbonato e il Calcio citrato. Altre forme includono il Calcio lattato e gluconato. Il Calcio come supplemento è disponibile in capsule,

tavolette, gomme da masticare, polvere e liquidi e ognuna di queste forme chimico-fisiche godrà di preferenze da parte di uno o dell'altro.

Il Calcio carbonato è ben assorbito e tollerato se assunto con il cibo, e poiché nei preparati sono presenti alte quantità di Calcio elemento (circa 40% in peso) il numero di somministrazioni necessarie può essere ridotto. Il Calcio citrato, che contiene una quantità inferiore di Calcio elemento (circa 21% in peso), ha il vantaggio di poter essere somministrato anche a persone con problemi di ridotta acidificazione gastrica, oltre che a pazienti trattati con inibitori dell'escrezione acida gastrica o a coloro che non possono assumere il Calcio con il cibo. I prodotti di Calcio lattato e gluconato contengono concentrazioni inferiori di Calcio elemento rispetto alle precedenti formulazioni (rispettivamente 13% e 9% in peso) e per questo non sono considerati utili alla supplementazione orale di Calcio.

Quando si raccomandano supplementi di Calcio è importante considerare la biodisponibilità del catione, che a sua volta dipende da vari fattori, inclusi la grandezza delle capsule o delle tavolette e il numero di somministrazioni giornaliere.

La qualità dei farmaci è naturalmente importante e questo deve essere garantito da tutte le industrie che commercializzano questi prodotti.

Anche il costo del farmaco non è da trascurare in ogni scelta che viene fatta.

Oggi si suggerisce di ridurre le dosi contenute in una singola somministrazione di Calcio supplemento. Ciò permette un'efficienza maggiore di assorbimento intestinale, perché si evitano picchi di aumento di Calcio circolante che possono influenzare gli ormoni Calcio-fosfo-tropi, in primo luogo il paratormone, che viene inibito dai picchi calcemici. Inoltre una somministrazione distribuita nella giornata permette di mimare l'introito alimentare di Calcio.

Nella supplementazione di Calcio vanno tenute presenti le interazioni con altri farmaci e di questo i pazienti devono essere informati (Tab. XIV).

È utile che chi legge sappia che nel tempo si sono succedute raccomandazioni sull'uso di supplementi di Calcio cosiddetto "naturale", in genere assunto come migliore. Ricordiamo il Calcio corallino, le polveri di osso, gli estratti vegetali, quelli di frutta, e quelli di alghe calcificate, le polveri di guscio d'uovo o di ostrica ecc. È naturale che la preparazione e la standardizzazione della preparazione di questi preparati devono essere eccellenti e i risultati riproducibili, cosa che purtroppo spesso viene dichiarata ma non sempre sostenuta da studi seri. Il fatto di essere commercializzati come integratori "naturali" porta questi preparati a essere valutati positivamente perché nell'immaginario collettivo tutto quanto è naturale è buono.

È nostro dovere raccomandare a prescrittori e pazienti di accertarsi sulla natura di quanto rispettivamente prescrivono e assumono, perché la salute è una cosa importante e non si deve mai affidarsi a modi di dire e pensare non supportati da studi clinici adeguati.

Tabella XIV. Interazioni tra i supplementi di Calcio e altri farmaci.

Farmaco	Interazione
Levotiroxina	Il Calcio va somministrato 4 ore dopo
Inibitori escrezione acida gastrica	Inibiscono l'assorbimento di Calcio carbonato
Tetracicline	Vanno introdotte o 2 ore prima o 3-4 ore dopo il Calcio
Bisfosfonati	Devono essere assunti almeno 30 minuti prima del Calcio
Antibiotici quinolonici	Vanno introdotti o 2 ore prima o 4-6 ore dopo il Calcio
Digoxina	L'ipercalcemia può favorire aritmie cardiache fatali
Diuretici tiazidici	Il Calcio può favorire l'ipercalcemia perché questi diuretici riducono la calciuria
Corticosteroidi	Inducono una riduzione dell'assorbimento di Calcio e un aumento della calciuria. In questi casi il Calcio va supplementato
Magnesio	Va assunto separatamente dal Calcio perché compete sull'assorbimento intestinale

22. Il Calcio: le verità e i miti da sfatare

- Il Calcio è il minerale più abbondante nel corpo umano.
- Sebbene da solo non prevenga le fratture da fragilità, è il Calcio il principale modulatore del metabolismo minerale nell'uomo, controllando la salute dei due tessuti mineralizzati del corpo umano, osso e dente.
- Nel mondo esistono linee guida sulle quantità di Calcio da introdurre giornalmente nelle varie età della vita.
- Il Calcio assunto nelle quantità giornaliere raccomandate non causa malattie cardiovascolari.
- Il Calcio assunto nelle quantità giornaliere raccomandate non causa obesità e diabete mellito di tipo 2.
- Il Calcio assunto nelle quantità giornaliere raccomandate non causa calcolosi renale.
- Il Calcio assunto nelle quantità giornaliere raccomandate non aumenta il rischio di tumori.
- Anche se il primo consiglio da dare è quello di assumere le quantità raccomandate di Calcio con la dieta, i supplementi di Calcio non devono essere interdetti.
- Il complesso delle evidenze disponibili nella letteratura scientifica suggerisce che la larga maggioranza delle associazioni tra consumo di latte vaccino e salute sia favorevole. Il latte

vaccino è un alimento con caratteristiche nutrizionali importanti, che consumato secondo le indicazioni delle linee guida e nell'ambito di un'alimentazione equilibrata può facilitare il raggiungimento degli obiettivi nutrizionali in tutte le età della vita.

- L'intolleranza al lattosio non è proibitiva per l'introduzione di Calcio da latte e latticini. Esistono latticini molto stagionati e latte costruito ad hoc per rispondere ai pazienti con questo problema.
- Le acque minerali rappresentano un'importante fonte di Calcio perché sono universali, nel senso che vanno bene per tutti e non hanno controindicazioni.
- Anche vegetali e frutta contengono quantità importanti di Calcio.
- Tra i supplementi di Calcio optare sempre per la qualità e la sicurezza dei preparati da assumere.
- L'automedicazione con supplementi di Calcio non è mai da suggerire. Meglio rivolgersi sempre al curante, che potrà valutare l'introito di Calcio con la dieta di una persona e proporre la strategia migliore per raggiungere i livelli raccomandati per età.

Lecture consigliate

- Fox D. *What sparked the Cambrian explosion*. Nature 2016;530:268-70.
- Bootman DB, Collins TJ, Peppiatt CM, et al. *Calcium signaling-an overview*. Cell Dev Biol 2001;12:3-10.
- Diaz de Barbosa G, Guizzardi S, Tolosa de Talamoni N. *Molecular aspects of intestinal calcium absorption*. World J Gastroenterol 2015;21:7142-54.
- Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. *Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture*. JAMA 2006;296:2947-53.
- Mushed M. *Mechanism of bone mineralization*. Cold Spring Harb Perspective Med 2018;8. pii: a031229.
- Brini M, et al. *Calcium in health and disease*. In Sigel A, Helmut RK (eds). *Interrelations between essential metal ions and human diseases*. Metal Ions in Life Sciences 13. Springer 2013, pp. 81-137.
- Baker SS, Cochran WJ, Flores CA, et al. *American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Calcium requirements of infants, children, and adolescents*. Pediatrics 1999;104:1152-7.
- Fang A, Li K, Li H, et al. *Low habitual dietary calcium and linear growth from adolescence to young adulthood: results from the China Health and Nutrition Survey*. Sci Rep 2017;7:9111.
- Kumar A, Kaur S. *Calcium: a nutrient in pregnancy*. J Obstet Gynaecol India 2017;67:313.
- WHO. *Guideline: calcium supplementation in pregnant women*. Geneva: World Health Organization 2013.
- Walters M, Volkert D, Streicher M, et al. *Prevalence of malnutrition using harmonized definition in older adults from different settings-A MaNuEL study*. Clin Nutr 2019;38:2389-98.
- Iolascon G, Gimigliano R, Bianco M, et al. *Are dietary supplements and nutraceuticals effective for musculoskeletal health and cognitive function? A scoping review*. J Nutr Health Aging 2017;21:527-38.
- Vilkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, et al. *ESPEN guidelines on nutrition in dementia*. Clin Nutr 2015;34:1052-73.

- Rizzoli R, Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, et al. *Nutrition and bone health in women after the menopause*. *Women's Health* 2014;10:599-608.
- Brandi ML, De Bac M. *Vitamina D: istruzioni per l'uso*. Pisa: Pacini Editore Medicina 2017.
- Harvey NC, Biver E, Kaufman JM, et al. *The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing*. *Osteoporosis Int* 2017;28:447-62.
- Alemán-Mateo H, Carreón VR, Macías L, et al. *Nutrient-rich dairy proteins improve appendicular skeletal muscle mass and physical performance, and attenuate the loss of muscle strength in older men and women subjects: a single-blind randomized clinical trial*. *Clin INT Aging* 2014;49:1517-25.
- Pampaloni B, Cianferotti L, Gronchi G, et al. *Growing strong and healthy with Mister Bone: an educational program to have strong bones later in life*. *Nutrients* 2015;7:9985-98.
- Foster BL, Nociti FH Jr, Somerman MJ. *The rachitic tooth*. *Endocr Rev* 2014;35:1-34.
- Meyer F, Amaechi BT, Fabritius H-O, et al. *Overview of calcium phosphates used in biomimetic oral care*. *Open Dent J* 2018;12:406-23.
- Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, et al. *Dairy products and calcium intake during pregnancy and dental caries in children*. *Nutr J* 2012;11:33.
- Riccardi D, Brown EM. *Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney*. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;298:F485.
- Liebman M, Chai W. *Effect of dietary calcium on urinary oxalate excretion after oxalate loads*. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1453-9.
- Curhan GC, Willett WC, Knight EL, et al. *Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: nurses' Health Study II*. *Arch Intern Med* 2004;164:885-91.
- Dewenter M, von der Lieth A, Katus HA, et al. *Calcium signaling and transcriptional regulation of cardiomyopathy*. *Circ Res* 2017;121:1000-20.
- Bonetti A, Marchini M, Ortolani F. *Ectopic mineralization in heart valves: new insights from in vivo and in vitro procalcific models and promising perspectives on noncalcifiable bioengineered valves*. *J Thorac Dis* 2019;11:2126-43.
- Emkey RD, Emkey GR. *Calcium metabolism and correcting calcium deficiencies*. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2012;41:527-56.
- Denda M, Fuziwara S, Inoue K. *Influx of calcium and chloride ions into epidermal keratinocytes regulates exocytosis of epidermal lamellar bodies and skin permeability barrier homeostasis*. *J Invest Dermatol* 2003;121:362-7.
- Rinnethaler M, Streubel MK, Bischof J, et al. *Skin aging, gene expression and calcium*. *Exp Gerontol* 2015;68:59-65.
- Zhang X, Keum N, Wu K, et al. *Calcium intake and colorectal cancer risk: results from the nurses' health study and health professionals follow-up study*. *Int J Cancer* 2016;139:2232-42.
- Hidayat K, Chen GC, Zhang R, et al. *Calcium intake and breast cancer risk: meta-analysis of prospective cohort studies*. *Br J Nutr* 2016;116:158-66.
- Rahmati S, Azami M, Delpisheh A, et al. *Total calcium (dietary and supplementary) intake and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Asian PAC J Cancer Prev* 2018;19:1449-56.

- Castiglione D, Platania A, Conti A, et al. *Dietary micronutrient and mineral intake in the Mediterranean healthy eating, ageing and lifestyle (MEAL) study*. *Antioxidants* 2018;23:7. pii:E79.
- Balk EM, Adam GP, Langberg VN, et al. *International Osteoporosis Foundation Calcium Steering Committee. Global dietary calcium intake among adults: a systematic review*. *Osteoporosis INT* 2017;28:3315-24.
- Lombardi-Boccia G, Aguzzi A, Cappelloni M, et al. *Total-diet study: dietary intakes of macro-elements and trace-elements in Italy*. *Br J Nutr* 2003;90:1117-21.
- Pampaloni B, Bartolini E, Barbieri M, et al. *Validation of a food-frequency questionnaire for the assessment of calcium intake in schoolchildren aged 9-10 years*. *Calcif Tissue INT* 2013;93:23-38.
- Giorgini M, Vitale M, Bozzetto L, et al. *Micronutrients intake in a cohort of Italian adults with type 1 diabetes: adherence to dietary recommendations*. *J Diab Res* 2017;2017:2682319.
- Eaton SB, Eaton SB 3rd, Konner MJ, et al. *An evolutionary perspective enhances understanding of human nutritional requirements*. *J Nutr* 1996;126:1732-40.
- Marangoni F, Pellegrino L, Verduci E, et al. *Cow's milk consumption and health: a health professional's guide*. *J Am Coll Nutr* 2019;38:197-208.
- Josse AR, Atkinson SA, Tarnopolsky MA, et al. *Increased consumption of dairy foods and protein during diet- and exercise-induced weight loss promotes fat mass loss and lean mass gain in overweight and obese premenopausal women*. *J Nutr* 2011;141:1626-34.
- Maggio M, De Vita F, Lauretani F, et al. *IGF-I, the cross road of the nutritional, inflammatory and hormonal pathways for frailty*. *Nutrients* 2013;5:4184-205.
- Rizzoli R, Biver E. *Effects of fermented milk products on bone*. *Calcif Tissue Int* 2017;102:489-500.
- Straub DA. *Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications*. *Nutr Clin Practice* 2007;22:286-96.

Glossario

Anione: specie chimica dotata di carica negativa perché il numero degli elettroni supera quello dei protoni e che nell'elettrolisi si dirige all'anodo.

Apoptosis: forma di morte cellulare programmata per il mantenimento del numero di cellule di un sistema.

Beta-galattosidasi: enzima in grado di catalizzare l'idrolisi dei residui terminali di beta-D-galattosio.

Breath Test: anche noto come test del respiro, è un esame non invasivo grazie al quale si possono diagnosticare intolleranze alimentari, tra cui quella al lattosio.

Calcificazioni ectopiche: calcificazioni che avvengono nei tessuti molli.

Calcitonina: ormone in grado di inibire il riassorbimento osseo e così indirettamente diminuire i livelli di Calcio nei liquidi extracellulari.

Canali del Calcio: proteine integrali di membrana che formano canali ionici deputati al controllo dei movimenti del Calcio attraverso la membrana plasmatica delle cellule.

Canali ionici di membrana: proteine, solitamente multimeriche, di membrana delle cellule in grado di modificarsi per permettere il passaggio di ioni in risposta a segnali elettrici, chimici e meccanici.

Cardiomiociti: cellule muscolari striate del cuore, che consentono la generazione, la propagazione e la contrazione della fibra muscolare cardiaca.

Carta di Rischio: per l'osteoporosi questa consiste in una serie di domande, le cui risposte vengono poi analizzate per definire il livello di rischio che una persona ha di fratturarsi per fragilità in un arco temporale di un decennio.

Catione: specie chimica dotata di carica positiva perchè i protoni superano in numero gli elettroni e che nell'elettrolisi si dirige verso il catodo.

Chemoprevenzione primaria: prevenzione dello sviluppo di un primo tumore basata sull'uso di sostanze chimiche naturali o sintetiche.

Cheratinociti: cellule che compongono l'epidermide disponendosi in 5 strati: strato germinale, strato spinoso, strato granuloso, strato lucido e strato corneo o di sfaldamento.

Cistinosi: malattia metabolica caratterizzata dall'accumulo di cistina nei lisosomi di vari tessuti, per un difetto nel trasporto della cistina al di fuori dei lisosomi.

Claudine: proteina che compone le giunzioni strette tra cellula e cellula.

Cloudina: genere di organismi estinti dalle incerte affinità, i cui fossili si rinvenivano in terreni che risalgono al Cambriano basale in gran parte del mondo.

Elettroliti: sostanze prodotte in una soluzione elettricamente conduttiva e disciolte in un solvente polare, ad esempio l'acqua. Nei liquidi umani sono le sostanze, prevalentemente ioniche, disperse nei liquidi intracellulari ed extracellulari.

Emodiluizione: diminuzione della quantità di elementi cellulari e di sostanze in soluzione in rapporto al volume del plasma sanguigno.

Endocondrale: termine usato per definire l'ossificazione condrale (detta impropriamente endocondrale), processo attraverso il quale l'osso si forma a partire da una struttura cartilaginea ialina. Questo processo è tipico delle ossa lunghe degli arti e delle vertebre, tutte ossa con funzioni di sostegno.

Enterociti: cellule che compongono l'epitelio intestinale.

Epidermide: strato più esterno dei due strati (insieme al derma) che compongono la pelle.

Esoscheletro: scheletro esterno costituito da proteine (spesso chitina) su cui si depositano sali minerali che gli conferiscono notevole resistenza.

Fibroblast Growth Factor 23: ormone Calcio-fosfo-tropo in grado di aumentare la fosfaturia e di inibire la sintesi della forma attiva di vitamina D.

Fluoroprofilassi: prevenzione della patologia cariosa mediante la somministrazione di fluoro.

Fosfato: anione solubile in acqua, che corrisponde alla formula PO_4^{3-} , composta da 1 atomo di fosforo centrale circondato 4 atomi di ossigeno con 3 cariche negative.

Fratture da fragilità: fratture ossee che avvengono spontaneamente o per un trauma non efficiente.

Inibitori di pompa protonica: farmaci che inibiscono l'escrezione acida gastrica.

Insulin-like Growth Factor I (IGF I): fattore di crescita noto anche come fattore di crescita insulina-simile I o come somatomedina C in grado sia di mediare l'effetto dell'ormone della crescita sull'accrescimento longitudinale della cartilagine di accrescimento che di stimolare la formazione ossea.

Intramembranosa: termine usato per definire l'ossificazione che avviene direttamente dal tessuto mesenchimale. Questo processo è tipico delle ossa piatte e brevi.

Ipercalcemia: aumento del Calcio nel sangue al di sopra dei livelli di normalità.

Ipercalciuria primitiva: sindrome clinica caratterizzata dall'escrezione di Calcio nelle urine in quantità superiore alla norma.

Iperuricemia: presenza nel sangue di un'elevata concentrazione plasmatica di acido urico, superiore al limite massimo di uricemia considerato nella norma.

Ipocalcemia: riduzione del Calcio nel sangue al di sotto dei livelli di normalità.

Ipofofosfatasi: malattia rara, caratterizzata da un difetto di mineralizzazione delle ossa e dei denti, per un deficit dell'enzima fosfatasi alcalina non specifica.

Ipoparatiroidismo: malattia in cui le paratiroidi non producono quantità sufficienti di paratormone comportando l'insorgenza di ipocalcemia e iperfosfatemia.

Lattasi: enzima catalizzante la reazione che porta la scissione del lattosio in due zuccheri semplici: galattosio e glucosio.

Lattosio: zucchero riducente destrogiro composto di due zuccheri, glucosio e galattosio, e per questo definito disaccaride. Costituisce il 98% degli zuccheri presenti nel latte.

Malnutrizione: squilibrio tra la quantità di cibo e nutrienti necessari all'organismo e la quantità effettivamente assunta.

Materiale biomimetico: materiali biologici costruiti ispirandosi alla natura.

Mineralizzazione: nel caso dello scheletro il termine indica la fissazione di minerali nella matrice organica ossea.

Miosina: proteina molto diffusa nell'organismo e prevalentemente nel tessuto muscolare nella isoforma II, che permette la contrazione muscolare interagendo con la proteina actina.

Mister Bone: il progetto sviluppato dalla Fondazione Italiana per la Ricerca sulle Malattie dell'Osso (F.I.R.M.O.) per educare i bambini della scuola primaria alla salute dello scheletro.

Modellamento osseo: processo attraverso cui l'osso, una volta formato, può crescere e cambiare la sua forma attraverso processi di formazione o di distruzione che non avvengono necessariamente in sequenza.

Occludina: proteina che compone le giunzioni strette tra cellula e cellula.

Odontogenesi: processo di formazione e sviluppo degli elementi dentali.

Odontopatia: ogni affezione morbosa che colpisce i denti.

Omeostasi: tendenza naturale al raggiungimento di una relativa stabilità, che accomuna tutti gli organismi viventi.

Ormoni Calcio-fosfo-tropi: gli ormoni che controllano l'assorbimento intestinale, la distribuzione corporea e l'escrezione renale di Calcio e fosfato.

Ormoni fosfaturici: ormoni in grado di aumentare il rilascio di fosfato nelle urine.

Ossificazione: processo tramite cui il tessuto mesenchimale è trasformato in tessuto osseo.

Osteoblasti: cellule deputate alla costruzione di nuovo osso, attraverso la deposizione della matrice organica dell'osso.

Osteociti: cellule deputate al controllo dei processi di formazione e distruzione del tessuto osseo e sensibili agli stimoli meccanici e biochimici.

Osteoclasti: cellule deputate alla distruzione del tessuto osseo, attraverso il riassorbimento di minerali e digestione della matrice organica dell'osso.

Paracellulare: processo di passaggio di molecole che avviene tra una cellula e l'altra.

Paratormone: ormone Calcio-fosfo-tropo in grado di controllare i livelli di Calcio nei liquidi extracellulari sia attraverso il riassorbimento del catione dall'osso e dalle urine che attraverso la sintesi della forma attiva di vitamina D.

Phytoplankton: l'insieme degli organismi in grado di sintetizzare sostanze organiche da quelle inorganiche utilizzando la radiazione solare come fonte di energia.

Picco di Massa Ossea: raggiungimento in età post-adolescenziale del contenuto massimale di massa ossea per la genetica di un individuo.

Pirofosfato: il primo membro di una serie di polifosfati, perché composto da due sole molecole di fosfato.

Preeclampsia: sindrome caratterizzata dalla presenza, singola o in associazione, di segni clinici quali edema, proteinuria o ipertensione in una donna gravida.

Questionario Alimentare: serie di domande costruite per valutare l'introito alimentare di una persona e da questo derivare la carenza o l'eccesso di specifici alimenti.

Rachitismo: deformazioni ossee che avvengono nell'infanzia a causa di una carenza cronica di vitamina D.

Rachitismo: malattia dell'età pediatrica causata da un difetto di ossificazione della matrice osteoide di nuova formazione, potenzialmente responsabile in uno stadio avanzato di deformità e fratture ossee.

Recettore del Calcio: proteina di membrana delle cellule che attraverso il legame con gli ioni Calcio agisce sulle proteine G di tipo C a essa accoppiate.

Rimodellamento osseo: processo di continuo adattamento metabolico dell'osso alle sollecitazioni provenienti da stimoli meccanici, ormonali, enzimatici e citochinici. Attraverso il rimodellamento osseo l'osso si rinnova continuamente grazie al succedersi in sequenza di attività di distruzione e costruzione ossea.

Sarcopenia: perdita nella massa e forza muscolare.

Supplemento: aggiunta o integrazione rispetto al normale introito di una sostanza indispensabile per la vita. Nella scienza dell'alimentazione si definiscono supplementi quei prodotti specifici, assunti parallelamente alla regolare alimentazione, volti a favorire l'assunzione di determinati principi nutritivi.

Transcellulare: processo di trasporto di molecole che avviene attraverso una cellula.

Vitamina D: ormone Calcio-fosfo-tropo sintetizzato dalla pelle in grado di controllare l'assorbimento intestinale di Calcio e il processo di mineralizzazione ossea e dentaria.

Zooplankton: organismi animali non autonomi nel movimento su larga scala, ma che si lasciano trasportare dalla corrente.

Postfazione

Il testo è completato e confidiamo di aver raggiunto lo scopo che ci eravamo prefisse, fornire al lettore le istruzioni per l'uso utili a raggiungere le quantità raccomandate di introito giornaliero di Calcio.

Esistono cose che ognuno può fare da solo, ad esempio conoscere le quantità di Calcio presenti nei singoli alimenti e imparare a mangiare bene per rispettare le raccomandazioni vigenti.

Un consiglio di puro buon senso è quello di mangiare poco ma di tutto, di bere molta acqua e fare attività fisica con costanza.

La raccomandazione è comunque rivolgersi al proprio curante per valutare se sia necessaria una supplementazione di Calcio con farmaci adeguati.

Il messaggio che vorremmo portaste a casa è che il Calcio è un componente importante della nostra vita e che, proprio per questo, ognuno di noi deve rispettarne l'introito giornaliero. Il metabolismo minerale è fisiologia e non immaginazione, le chiacchiere sono altra cosa e dobbiamo imparare a distinguere la fisiologia dalle chiacchiere, per evitare di venire confusi.

Il medico potrà aiutarvi a chiarire i vostri dubbi. Questo testo servirà a porre domande e anche, speriamo, a trovare risposte esaurienti.