



MICRONUTRIENTI E SIMILI

di STEFANO BIASIOLI

INSERTO REDAZIONALE



MICRONUTRIENTI E SIMILI

di STEFANO BIASIOLI

INDICE

| | |
|---|----|
| La nostra prassi quotidiana..... | 7 |
| La terminologia dei nutrienti..... | 8 |
| Elementi inorganici necessari per l'uomo e per la tiroide.. | 8 |
| Classificazione USA (<i>up to date, 2021</i>)..... | 9 |
| Classificazione europea..... | 10 |
| Selenio (selenium)..... | 11 |
| Selenio e tiroide: aspetti peculiari..... | 14 |
| Prodotti con selenio..... | 17 |
| Magnesio (magnesium) (2-3 mg%)..... | 17 |
| Zinco (zincum) (70-100 um/l)..... | 19 |
| Rame (aercus) (copper; 70-150 ug/dl)..... | 22 |
| Vanadio (vanadium) (0,005-8,4 microm/l)..... | 27 |
| Manganese (magnésion)..... | 27 |
| Fluoro (fluor)..... | 29 |
| Cromo (chrome)..... | 30 |
| Iodio (iodum)..... | 32 |
| Classificazione della carenza iodica..... | 34 |
| Ferro (ferrum)..... | 35 |
| Calcio (calcium)..... | 37 |
| Potassio (kalium)..... | 38 |
| Sodio (natrium)..... | 38 |
| Cloro (chlorum)..... | 38 |
| Tiroide e inositolo..... | 42 |

LA NOSTRA PRASSI QUOTIDIANA

Con estrema chiarezza, Noi abbiamo delle idee un po' diverse da quelle dei sopra-citati Leung e Acosta. Altresì chiaramente ribadiamo che non abbiamo fatto – su questi aspetti nutrizionali – studi controllati. Ragioniamo perciò sulla base della “*mera*” casistica personale. Negli ultimi 11 anni abbiamo avuto a che fare con almeno 10.000 pazienti endocrinologici, dei quali 7.500 circa tireopatici. Con loro abbiamo sempre adottato un approccio pratico, basato sulla clinica (*sintomi e segni di semeiotica*) e sul colloquio interpersonale. Nei pazienti “ipotiroidi” nuovi (*prima visita*) e asintomatici, abbiamo sempre preferito fare un tentativo con gli integratori, passando alla l-tiroxina solo dopo un periodo (tre mesi) di somministrazione del solo integratore.

Perché abbiamo preferito e preferiamo questo approccio? Perché noi non ragioniamo solo sul valore del TSH e/o dell'FT4 ma teniamo conto anche di altri parametri tiroidei: soprattutto del valore e dell'andamento del rapporto tra FT3/FT4 e dei livelli anticorpali. Con il passare degli anni abbiamo inserito nello screening iniziale anche il dosaggio di magnesio, rame, zinco e selenio.

Dal 2018 ad oggi, ogni settimana troviamo almeno 3-4 pazienti (= 8% del totale) che evidenziano la carenza di uno di questi parametri. Per non parlare poi della costante ipovitaminosi D in siffatti pazienti (*circa il 75% del totale*), con necessità di prescrivere la suddetta vitamina ad alte dosi settimanali / quindicinali (*prima fase*) e poi (*seconda fase*) con un approccio quotidiano (*ad esempio 2000 UI/die*).

Per tutti questi motivi abbiamo, quindi, riservato un capitolo di questo libro alla relazione tra oligoelementi e tiroide: un argomento trascurato da molti endocrinologi.

LA TERMINOLOGIA DEI NUTRIENTI

I termini comunemente usati per descrivere le richieste nutrizionali sono:

VALORI DIETETICI di RIFERIMENTO (VDR; RDA): è l'apporto dietetico sufficiente a sopperire le necessità nutritive del 97% degli individui.

INTROITO ADEGUATO (IA; AI): in assenza di valori certi di VDR si usa questo valore che rappresenta la "stima" dell'apporto nutritivo necessario per mantenere uno stato di salute.

LIMITE SUPERIORE (LS; UL): è la massima quantità di nutriente che si può introdurre, senza provocare effetti dannosi. Un introito di nutriente/i in quantità superiori al VDR/RDA viene considerato "dose farmacologica".

VALORI GIORNALIERI (VG; DV): sono stati definiti dall'USDA (*dipartimento americano dell'agricoltura*) come "valori giornalieri" di nutrienti, raccomandati per gli adulti e per i bambini con più di 4 anni, e sono rapportati ad una dieta di 2000 calorie.

ELEMENTI INORGANICI NECESSARI PER L'UOMO E PER LA TIROIDE

Si tratta di un capitolo enorme, che Noi tratteremo sinteticamente, soprattutto nell'ottica tiroidea. I minerali costituiscono solo il 5% della classica dieta dell'uomo ma sono essenziali per una vita normale e per un normale funzionamento dell'organismo.

Questi elementi inorganici sono variamente classificati.

CLASSIFICAZIONE USA (*Up to Date*, 2021)

Secondo questa classificazione, si definiscono:

- a. **Macroelementi** (* 6): sono i minerali che vanno introdotti dal soggetto adulto in quantità superiore a 100 mg/die. Si tratta di minerali/elettroliti, che non tratteremo in dettaglio in questo libro.
- b. **Elementi in traccia** (** 6): sono minerali che vanno introdotti nel nostro corpo adulto in quantità compresa tra 1 e 100 mg/die. Tra questi, il fluoro può essere collocato alternativamente dentro gli elementi ultra-traccia.
- c. **Microelementi (elementi ultra traccia)** (***) 8): vanno introdotti negli adulti in quantità inferiore a 1 mg/die.

| * MACROMINERALI (6) | ** ELEMENTI in TRACCIA (6) | *** MICRO-ELEMENTI (8) |
|------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Sodio | Iodio | Selenio |
| Potassio | Rame | Nichel |
| Cloro | Zinco | Cromo |
| Calcio | Ferro | Molibdeno |
| Fosforo | Fluoro | Boro |
| Magnesio | Manganese | Silicone |
| | | Vanadio |
| | | Arsenico |

Questa tabella è tratta da Up to Date 2021, con adattamenti

CLASSIFICAZIONE EUROPEA

È più semplice: identifica 17 minerali fondamentali per l'uomo, suddivisi in macro e microelementi:

* **Macroelementi (6)** : sodio, potassio, cloro, calcio, fosforo, magnesio; il loro contenuto corporeo è espresso in grammi (da decine a centinaia); sono 6: sodio, potassio, cloro, calcio, fosforo, magnesio.

Funzione: sia regolatrice che plastica.

** **Microelementi (11)**: ferro, rame, zinco, selenio, iodio, fluoro, manganese, molibdeno, cromo, cobalto e vanadio.

Nel corpo sono presenti in tracce. Sono 11: ferro, rame, zinco, selenio, iodio, fluoro, manganese, molibdeno, cromo, cobalto e vanadio.

Funzioni: sono cofattori coinvolti in moltissime reazioni enzimatiche.

Tabella-IXb: I minerali nell'uomo (classificazione Europea)

| * MACROMINERALI (6) | *** MICRO-ELEMENTI (11) | |
|---------------------|-------------------------|-----------|
| Sodio | Ferro | Manganese |
| Potassio | Rame | Molibdeno |
| Cloro | Zinco | Cromo |
| Calcio | Selenio | Cobalto |
| Fosforo | Iodio | Vanadio |
| Magnesio | Fluoro | |

Noi ci soffermeremo soprattutto sui alcuni di questi 17 elementi, dando minor spazio ai macroelementi (*trattati in altro nostro volume*) e soffermandoci invece su quelli più trascurati, descrivendone le caratteristiche principali: fisiologia, apporto dietetico, segni e sintomi della loro carenza o del loro eccesso corporeo.

Vi chiediamo di leggere con attenzione questa parte del libro, che consideriamo "speciale" e "peculiare".

SELENIO (selenium):

simbolo = Se, numero atomico = 34, massa atomica = 78.96

È un elemento in tracce (*ultra-trace element*), con molteplici funzioni biologiche. Il range di apporto dietetico del selenio è molto stretto, con possibili effetti tossici se lo si supera. Quindi, le supplementazioni di Se (*in veste di selenio inorganico*) vanno date solo quando necessario e con cautela (vedere tabella seguente).

Fonti dietetiche: negli animali e nell'uomo il selenio è presente essenzialmente in 2 strutture aminoacidiche: la selenio-cisteina e la selenio-metionina. Nei supplementi, sono usate forme inorganiche di selenio.

Alimenti ricchi di selenio: animali di vario tipo. Pesci marini, polpo, acciughe, calamaro, seppia, cozza, fegato bovino, carne (*con valori, in sequenza, da 75 mcg/100 grammi di cibo, fino a 42 mcg/100*). Le gragnaglie contengono dosi variabili di Se, legate sia alla tipologia del terreno che alla forma di Se in essi contenuta. Tutti i restanti cibi sono poveri di selenio (*soprattutto frutta secca e yogurt*).

Tabella-X: I valori fondamentali del Selenio. (Tabella redatta dal Dott. Biasioli 2021)

| | |
|--|---|
| Valore normale (sangue venoso) = | 20mcg/dL |
| Contenuto corporeo = | 13 mg |
| Quantità giornaliera raccomandate (RDA, mcg/die) = | 55 mcg/die |
| Gravidanza = | 60 mcg/die |
| Allattamento = | 70 mcg/die |
| Supplementazioni = | 100-200 mcg/die, ai pasti, in 4-6 volte |
| Limiti superiori tollerabili (UL) = | 400 mcg/die |
| Escrezioni: | feci, urine (>>>), polmoni, pelle |

Metabolismo: il selenio presente nei cibi ha un'elevata biodisponibilità (>50%); la selenio-metionina è attivamente assorbita nel piccolo intestino attraverso la via che assorbe anche la metionina. Non si conosce il tratto intestinale che assorbe la selenio-cisteina. Il selenio inorganico viene assorbito passivamente nel duodeno. Comunque sia, l'assorbimento del Se non dipende dal suo pool corporeo.

In vivo, il Se è un componente delle **selenio-proteine**. La selenio-metionina viene incorporata nelle proteine al posto della metionina e sembra funzionare come pool di stoccaggio. La selenio-cisteina è la forma attiva del selenio proteico, attraverso questi passaggi:

– selenio dei cibi ► selenio-metionina ► selenio-cisteina;
– serina ► spiazzamento di un residuo di ossigeno ► selenio-metionina.

Entrambi i prodotti (*selenio-metionina e selenio-cisteina*) sono catabolizzati per liberare la serina. La principale via di escrezione del Se è quella urinaria.

Ruolo biologico: sono state identificate **più di 30 selenio-proteine**, di cui le più importanti sono:

- le 8 forme (*isoenzimi*) della glutatione-perossidasi (GPx), fondamentali antiossidanti;
- le 3 forme di iodo-tironin-deiodinasi 2 (*catalizzatrici per la produzione degli ormoni tiroidei*);
- la selenio-proteina P;
- la selenio-protein sintetasi.

Azioni del Se: sono molteplici, soprattutto supposte e poco dimostrate. Comunque sia le elenchiamo:

1. **Funzione immune**, per le alte quantità di selenio trovate nei tessuti emopoietici e immunologici (*fegato, milza, linfonodi*). Inoltre nei soggetti HIV esiste una relazione tra bassa quantità di CD4 e deficit di Se. La deplezione di selenio tissutale si accompagna a deficit dell'immunità cellulare; mentre la supplementazione con Se potenzia l'attività delle NKC (natural killer cells).
2. **Tiroiditi. La supplementazione con selenio riduce l'infiammazione nei pazienti con Hashimoto; riduce il rischio di tiroidite postpartum nelle gravide, con presenza di anticorpi antiTPO.**

3. Prevenzione del cancro (?).

4. **Prevenzione delle malattie cardiovascolari (CAV) e dell'aterosclerosi.** Perché? Perché la GPx (*enzima selenio-protein dipendente*) ha una grossa attività antiossidante, contro l'acqua ossigenata e altri radicali liberi. Non solo, ma l'effetto antiossidante protegge le membrane lipidiche, inibisce la modifica ossidativa delle LDL e contrasta l'aggregazione piastrinica. Si tratta di presupposti teorici, perché gli studi relativi hanno fornito risultati contrastanti.

5. **Negli animali, il Se migliora il metabolismo lipidico,** ma – nell'uomo – la supplementazione con selenio non fornisce benefici sicuri, anzi aumenta il rischio di un DM2.

Carenza di Se: la grave carenza di selenio provoca disfunzioni muscolari, cardiomiopatia, alterazioni della funzione immune e dell'umore. Queste carenze si curano con i supplementi di Se.

TPN: deve contenere gli "elementi in traccia", incluso il Se, che – una volta – era escluso dalla parenterale.

Tossicità del Se. Avviene in caso di ipersupplementazione di Se (con la dieta o con gli integratori).

Sintomatologia: nausea, sintomi gastrointestinali, perdita di capelli, alterazioni ungueali e cutanee, neuropatia periferica, disturbi mentali e della visione. Coesistono alterazioni della RMN cerebrale, simili a quelle della sindrome della leucoencefalopatia.

In alcuni studi USA la tossicità da Se fu riscontrata in individui (201 soggetti) trattati con una dieta liquida che conteneva Se in quantità superiori a circa 800 volte la RDA (*ossia 41.000 mcg/die invece del valore medio di 55 mcg/die*) e 100 volte superiore al massimo tollerabile (*ossia 400 mcg/die*).

SELENIO e TIROIDE: aspetti peculiari

Come già scritto, il Se è un oligoelemento importante per il metabolismo tiroideo.

Sono passati più di 40 anni dalla scoperta del ruolo essenziale del selenio in fondamentali attività enzimatiche, soprattutto la **GSHPx** (o GPX, glutation-perossidasi), che nella catena polipeptidica contiene un residuo di seleniocisteina, un analogo della cisteina, con un atomo di selenio al posto dello zolfo.

NB) *La Glutationperossidasi ha un ruolo fondamentale sia nei globuli rossi che nel plasma, essendo in grado di agire contro l'H₂O₂ anche a basse concentrazioni. Nell'uomo esistono 8 isoenzimi della GPx, diversi sia per il substrato su cui agiscono sia per la localizzazione cellulare. La GPx1 è l'isoforma più abbondante (citoplasma di tutte le cellule) e utilizza quasi esclusivamente l'H₂O₂ come substrato. La GPX2 è soprattutto intestinale e extracellulare; la GPX3 è particolarmente abbondante nel plasma. Quindi, pur presente in bassa quantità nel corpo, il selenio gioca un ruolo fondamentale (dentro la GPx) come anti radicali liberi e come antinvecchiamento.*

Ma altri enzimi utilizzano il Se: la **iodotirosina deiodinasi**, la **fosfolipide idroperossidasi**, le **selenoproteine W e P**, la **tioredossina riduttasi**.

Sono tutti enzimi coinvolti nell'eliminazione del perossido di idrogeno, quindi in grado di prevenire la perossidazione lipidica, utilizzando come cofattore il glutatione che viene ossidato attraverso 2 reazioni classiche:



Il GSSG viene mantenuto allo stato ridotto dalla glutationreduttasi, che richiede l'intervento di NADPH.



Il Se è fondamentale anche per il processo di catalisi della Tioredossinareduttasi, coinvolta nell'eliminazione dei cataboliti frutto del metabolismo ossidativo nonché della Iodotirosina-deiodinasi, enzimi fondamentali per la conversione della tirosina e della tetraiodotirosina nella T₃, ossia nella tri-iodotironina metabolicamente attiva.

Riassumendo:

Pur se contenuto in tracce nell'organismo (circa 13 mg/corpo), il selenio svolge alcune funzioni essenziali:

- a. **È direttamente coinvolto nella produzione del T4 e nella sua trasformazione in T3:** T4 ► iodotirosina-deiodinasi ► T3
- b. **è un antiossidante** (perché componente della GSHPx - glutation-perossidasi - e della deionidasi);
- c. **ha funzione anti-infiammatoria;**
- d. **stimola il sistema immunitario e;**
- e. **preserva tessuti/pelle** dalla degenerazione (*protezione contro l'invecchiamento e le neoplasie*).

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| Fabbisogno giornaliero (RDA, USA) | 55 mcg/die |
| Gravidanza | 60 mcg/die |
| Allattamento | 70 mcg/die |
| Massima quantità tollerabile | 400 mcg/die |

Il selenio:

- dato nel Graves, riduce i danni oculari.
- dato nell'Hashimoto, riduce i sintomi e la formazione di noduli/gozzo.

Perché? Perché abbassa i livelli degli anticorpi.

Alimenti ricchi di selenio: animali di vario tipo. Polpo, acciughe, calamaro, seppia, cozza, fegato bovino, carne (*con valori, in sequenza, da 75 mcg/100 a 42 mcg/100*). Tutti i restanti cibi sono poveri di selenio (soprattutto frutta secca e yogurt).

Preparazioni: tavolette da 50 ► 200 mcg/ciascuna; capsule da 200 mcg; soluzione iniettabile da 40 mcg/mL. I supplementi vanno assunti ai pasti o ogni 6 ore.

Intossicazione da selenio? Rara, ma caratterizzata da: nausea, unghie scolorate, opache e fragili; caduta dei capelli, stanchezza, irritabilità, alito agliaceo.

Selenio e tiroidite autoimmune

Se è vero che il selenio è in grado di ridurre i livelli anticorpali nel breve periodo, non è ancora chiaro se questo effetto persista a lungo termine (con mantenimento di una funzione tiroidea normale) e se la supplementazione con selenio possa ridurre le complicanze gravidiche.

In definitiva, Leung e Acosta () non sono favorevoli alla supplementazione con selenio, tranne un solo caso: l'**orbitopatia di Graves**, di grado medio. Ricordano infatti che, in questo specifico caso, l'ETA-EGGO (*European Thyroid Association /European Group on Graves'Orbitopathy*) raccomanda di dare il selenio, a dosi di 200 microgrammi/die per 6 mesi.

Noi siamo invece di parere completamente opposto, come dimostrato dalla tabella che riassume le nostre fasi di terapia.

Ricordiamo inoltre che una metanalisi ha dimostrato che bassi livelli di selenio, rame e magnesio sono associati ad aumentato rischio di cancro tiroideo.

PRODOTTI CON SELENIO

Ne citiamo solo alcuni, reperibili in Italia o sul web:

1. SELENIO 20 mcg (Natural Point)= seleniometionina + Vit.E (costo euro 9,50);
2. Selenio 50 mcg (Terranova)= 50 cps (euro 19,50)
3. Selenio (Nutriva) 30 ml= 10 gtt/ die (18 euro)
4. Selenio colloidale (15 ppm, Biomed)= 15 spruzzi/ die (26 euro)
5. Syrel (Ibsa) 30 cps molli (20 euro)
6. Selen 200 mcg (180 cps); (12,50 euro).

MAGNESIO (magnesium) (2-3 mg%)

simbolo= Mg; numero atomico=12; massa atomica= 24.305

È un macroelemento, assieme a Na, K, Cl, Ca, P.

L'organismo umano ne contiene circa 25-30 grammi: prevalentemente nelle ossa/ scheletro (60% del totale= 15-18 grammi) e meno nel sangue e nelle cellule. Nella cellula **è uno dei più importanti cationi intracellulari**:

- **è cofattore per circa 300 enzimi** (coinvolti nel metabolismo energetico, nella sintesi proteica, nel potenziale di membrana);
- **schermata le cariche negative dei nucleotidi, soprattutto ATP (adenosintrifosfato)**;
- **è essenziale per la normale funzione e replicazione cellulare e per il metabolismo**;
- **è importante per la produzione del TSH**;
- **è parte integrante della sintesi del GLUTATIONE**, un potentissimo antiossidante naturale coinvolto in circa 300 reazioni biochimiche corporee responsabili della sintesi proteica, della funzione muscolonervosa (*trasmissione impulsi nervosi e contrazione muscolare*) e della funzione cardiaca.
- ha altresì un ruolo nella **LIPOPROTEINLIPASI**, enzima coinvolto nel metabolismo del colesterolo.

L'assorbimento si verifica attraverso il piccolo intestino con 2 diversi meccanismi: trasporto facilitato e diffusione semplice. La Vit. D favorisce l'assorbimento del Mg, mentre fitati, calcio, fosforo e acidi grassi a catena lunga lo ostacolano.

L'omeostasi del Mg è garantita da un certo feed-back: ridotti apporti di Mg sono associati ad un aumentato assorbimento intestinale e a ridotta escrezione urinaria, come compenso. Una riduzione della magnesemia stimola il PTH (paratormone) che aumenta il riassorbimento renale del magnesio e la sua liberazione dallo scheletro.

Fabbisogno giornaliero= 240 mcg/die ma, del magnesio ingerito, solo 1/3 resta nell'organismo mentre il resto viene perso con il sudore.

Alimenti ricchi di magnesio: CACAO, CIBI VEGETALI, VERDURE, FRUTTA SECCA (*soprattutto con guscio*); frutta essiccata; grana; pecorino.

Esempio: 100 grammi di pinoli-mandorle contengono 260 mcg di magnesio; nocciole e noci ne contengono 130-160; il grana 63 mcg / 100; il pecorino 40 mcg / 100.

La frutta fresca, invece, contiene poco magnesio.

Se il magnesio è carente, compaiono: stanchezza, irritabilità, ansia, crampi, tachicardia, alterazioni dell'umore.

Un aumento eccessivo della magnesemia può essere causato da ipotiroidismo, intossicazione da litio, IRC, Addison... mentre **una ipomagnesemia** può essere dovuta a: malattie gastrointestinali con ridotto assorbimento; Crohn; abuso di lassativi; vomito; IRC; diuretici; digitale; cisplatino; ipercalcemia; deplezione potassica; deficit nutrizionali...

NB) *Gli integratori a base di Mg vanno assunti lontano dagli ormoni tiroidei, perché ne riducono l'assorbimento. Esistono tavolette da 84 mg (negli USA).*

Per correttezza ricordiamo che secondo Leung e Acosta, una supplementazione con magnesio (allo scopo di favorire la funzione tiroidea) è "*unsupported*" ovvero "non dimostrata".

Timidamente ci chiediamo quante volte, negli USA, si dosi il Mg. In Italia, invece ciò avviene spesso, con frequentissimi riscontri di ipomagnesemie, anche importanti.

ZINCO (zincum) (70-100 uM/L)

simbolo= Zn; numero atomico=30; massa atomica= 65.38

Premessa: il contenuto corporeo di Zn è ridotto e oscilla tra 1,5 e 2,5 grammi/corpo ma questo microelemento è diffuso in tutti i tessuti e costituisce un cofattore enzimatico per moltissime funzioni anaboliche e cataboliche (*coinvolgenti carboidrati, lipidi, proteine, acidi nucleici*).

È un micronutriente fondamentale per la sintesi di molti ormoni, inclusi quelli tiroidei. Gioca un ruolo nella immunomodulazione, nella sintesi proteica, nella riparazione delle ferite e nella “*disintossicazione*”.

È fondamentale per gusto e olfatto.

Storia: storicamente, una grave e endemica carenza di Zn causò, in una zona rurale dell'IRAN, un ipogonadismo e un nanismo endemico. Più recentemente si è ipotizzato che una carenza subclinica di Zn possa aumentare il rischio di infezioni respiratorie gravi (*anche mortali*), di diarrea mortale e di noduli tiroidei.

La carenza di Zn (assieme a quella di ferro, iodio e vitamina A) è una delle più importanti carenze alimentari mondiali. Circa il 45% degli adulti sarebbe carente in Zn.

La supplementazione di Zn migliora la salute globale nelle popolazioni carenti.

«*Bassi livelli di zinco favoriscono la formazione dei noduli tiroidei, ostacolano la conversione del T4 a T3, riducono il metabolismo basale*».

Questa affermazione, trovata in molti testi italiani, non viene supportata da Leung e Acosta, che dicono che non esiste alcuna relazione tra livelli di zinco e funzione tiroidea. Ancora una volta, Noi la pensiamo in modo diverso, guidati dalla prassi clinica quotidiana.

Fabbisogno giornaliero (RDA): 9 mg/donna e 12 mg/uomo. Nella gravidanza e nell'allattamento, occorre aumentare la dose quotidiana di 5 mg/die (es. 9+5= 14 mg/die).

Fonti alimentari di Zn: ostriche (45 mg/100 grammi), funghi secchi (12,2 mg%) semi di lino, pinoli e fegato (6 mg%). Cereali, vitellone e grana ne contengono dai 4 ai 6 mg%. Il cibo più ricco in zinco è dato dalle ostriche (45 mg/100 grammi), seguito dai funghi secchi (12,2 mg%), semi di lino, pinoli, fegato (6 mg%). Avena, grano integrale, ce-

reali vari, vitellone e grana ne contengono dai 4 ai 6 mg%. Pecorino, lenticchie, fagioli secchi, mandorle viaggiano sui 3-4 mg%.

Va sottolineato che i vegetali ne riducono l'assorbimento, perché ricchi di fibra e di ftalati.

L'RDRI (DRI = *apporto dietetico raccomandato*) varia con l'età e il sesso, crescendo dai 3 mg/die nei bambini agli 8 mg/die (donne adulte) e agli 11 mg/die (uomini adulti). Ovviamente, in gravidanza e durante l'allattamento, l'apporto va incrementato, modestamente.

Metabolismo. Lo zinco totale corporeo oscilla tra 1,5 e 2,5 grammi, negli adulti, un valore simile a quello del ferro. Il 60% del totale è nelle ossa e nei muscoli, con un basso turnover. Lo Zn è assorbito attivamente nel piccolo intestino (soprattutto, digiuno e duodeno) e meno nel restante intestino, in percentuale pari al 20-40% dell'ingerito, ovviamente in rapporto allo stato corporeo dello Zn stesso.

Durante la digestione, si libera Zn ► complessi Zn-AA/ fosfatil-istidina - acidi organici ► assorbimento (attivo e passivo) attraverso la mucosa intestinale, regolati da una metallo-proteina gastrica, con attività competitiva tra Zn e Cu ► circolo portale ► fegato ► tessuti periferici (>>> muscolo e ossa), dove viene stoccato come metallotione.

L'assorbimento dello Zn è ostacolato da: deficit pancreatico, acido fitico nella dieta, assorbimento competitivo con ferro e rame).

Escrezione? Soprattutto intestinale (90%) e meno urinaria (10%).

Verosimilmente esiste un'omeostasi corporea dello zinco (ossia un rapporto tra assorbimento e eliminazione).

Funzioni biologiche dello Zn: strutturali, regolatorie e catalitiche.

- Importante per la divisione cellulare e l'apoptosi (morte cellulare programmata)
- Riparazione dei tessuti danneggiati
- Metabolismo lipidico e glucidico
- Funzione immunitaria. Se è carente, si verificano deficit della fagocitosi, deplezione linfocitaria, ridotta produzione di immunoglobuline, ridotto rapporto T4+ /T8+, ridotta produzione di IL-2.
- Presenza in 250 proteine (proteine + Zn).

Tutte queste azioni sono dovute alla capacità dello Zn di legarsi strettamente con certi aminoacidi, soprattutto istidina e cisteina. **Il legame**

tra Zn e 4 AA (configurazione tetra-dentata) serve a mantenere stabile la struttura proteica, il nucleo e l'istone, interagendo così con il DNA.

Quando il legame è tra Zn e 3 AA, il 4° sito è occupato da una molecola di acqua: in questa forma, lo **Zn interviene nel metabolismo di molte proteine e di molti enzimi tra cui:**

Acei; fosfatasi alcalina; anidrasi carbonica; DNA e RNA polimerasi; Cu-Zn SOD; proteine + Zn, coinvolte nella trascrizione genica (*es. proteine zincate delle dita*).

Deficit di Zn

Incidono sulla crescita: rallentamento (Deficit leggeri); ritardo marcato (deficit gravi).

Altri effetti: ritardata maturità sessuale; impotenza, ipogonadismo, oligospermia, alopecia, disgeusia (*alterazione del gusto*), **disfunzione immunologica**, cecità notturna, ritardata guarigione delle ferite, alterazioni dermatologiche dapprima alle estremità, poi attorno agli orifizi cutanei (lesioni eritematose, vescicolo-bollose); caduta dei capelli e loro discromia; perdita di appetito; ulcere da decubito.

Se ci pensate, si tratta di alterazioni presenti in tutte le malattie croniche, nelle malnutrizioni, nelle sindromi da malassorbimento (*coliti, by pass gastrici, cirrosi*), nelle gravide, nei soggetti in TPN, nell'utilizzo cronico dei diuretici (*che aumentano la perdita urinaria di zinco*) e degli Acei (*ace-inibitori*), nelle diete ricche di ftalati (*che riducono l'assorbimento dello Zn*).

Utilità: durante la gravidanza, per favorire lo sviluppo del feto; nelle influenze (!).

Esiste una patologia in cui l'assorbimento dello zinco è ostacolato: è l'**acrodermite enteropatica** (AE) forma recessiva. È causata da varianti nel gene SLC39A4, che codifica una proteina coinvolta nel trasporto dello zinco.

Sintomatologia della AE (tutta legata alla carenza di Zn), a comparsa nella prima infanzia (*dopo la sospensione dell'allattamento*): diarrea, dermatite (*soprattutto periorale e perianale*), alopecia, crescita ritardata, deficit immunologici, letargia. Talora coesiste ipoplasia timica. La supplementazione di Zn per bocca (*es. 30-45 mg/die*) porta a remissione completa dei sintomi, ma la terapia va proseguita indefinitamente.

Tossicità. Il genere umano tollera apporti di Zn fino a 100 mg/die; una ipersupplementazione di Zn (cibi contaminati, bevande) causa disturbi gastrointestinali.

Come già scritto, lo zinco interferisce con l'assorbimento del rame, cosicché alti apporti di Zn (> 150 mg/die) causano deficit di rame.

Nei casi di grave intossicazione da Zn, si può essere costretti ad usare dei chelanti (es. calciodisodioetilendiaminotetracetato "CaNa₂EDTA").

La zinchemia può essere considerata un buon indice dello patrimonio di Zn nei sani, ma in realtà non si correla strettamente ai suoi livelli tissutali, soprattutto nelle infiammazioni acute o croniche.

In queste condizioni (flogosi) è preferibile misurare lo Zn eritrocitario e la fosfatasi alcalina.

Lo Zn ematico, essendo legato per la maggior parte all'albumina, si riduce nelle ipoalbuminemie: una supplementazione con Zn può però essere fatta anche in caso di ipoalbuminemia (*dato il basso rischio di tossicità*).

Forme farmaceutiche: zinco gluconato o acetato, in capsule, tavolette, fiale con confezioni da 15 a 100 mg, da assumersi a stomaco vuoto.

RAME (aercus) (copper; 70-150 ug/dL)

simbolo= Cu; numero atomico=29; massa atomica= 63,54

È responsabile di 2 malattie ereditarie: il morbo di Wilson (*causato da deficit di escrezione del Cu, autosomico recessivo*) e la malattia di Menkes, un disordine genetico legato al cromosoma X, che causa un deficit di assorbimento intestinale del Cu (*per colpa della ATPasi 7a, mentre l'ATPasi7b ne regola i passaggi normali*).

Quindi: Wilson = tossicità da Cu ; Menkes= deficit di Cu, con specifica sintomatologia.

Contenuto corporeo= 50-120 mg;

Valori sierici: uomo=70-140 mcg/dl; donna=80-155 mcg/dL;

RDA= 300 mcg/die nei bambini; 900 mcg/die (uomini e donne);

gravidanza=1000 mcg/die; allattamento=1300 mcg/die;

Valore limite di assunzione (UL): 10.000 mcg/die.

Fonti alimentari:

- a. per il 20%: vegetali, graniglia (1,2-2,6 mg/Kg) legumi vari, latte (0,08 mg/Kg);
- b. per il 60%: carni, pesci (crostacei), pollame.
- c. Fegato= ha il record del contenuto in Cu (20-180 mg/Kg)
- d. Il latte materno contiene poco rame...

Negli USA, apporto dietetico quotidiano/adulto = 1-1,6 mg/die

Interferenze: con ferro, zinco, ac. ascorbico.

Metabolismo: assorbimento nello stomaco e nel piccolo intestino, con processo attivo (a livelli bassi di rame alimentare) o passivo (a livelli alti di rame alimentare). L'acidità gastrica favorisce la dissociazione del rame dalle macromolecole.

Il 90% del rame sierico è legato alla ceruloplasmina mentre il 10% è legato all'albumina e alle altre frazioni proteiche ► passa nel sangue portale e viene catturato del fegato (*in larga quantità, già al primo passaggio*).

Nel fegato viene incorporato nella ceruloplasmina, che lo trasporta ai tessuti periferici, legandosi ai recettori tissutali, con liberazione del rame, che entra così nella cellula.

Rame intestinale ► + albumina e AA ► fegato ► incorporazione nella ceruloplasmina ► tessuti periferici ► rottura del legame proteico * entrata nelle cellule.

Circa il 50% del rame viene escreto nella bile, mentre l'altro 50% viene eliminato attraverso le secrezioni gastro-intestinali: ciò regola l'omeostasi corporea del rame, evitando carenze o tossicità dello stesso.

Ruolo biologico del rame.

1. Sintesi di ATP e di acido ascorbico;
2. presenza in numerosi enzimi, come cofattore:
 - Ceruloplasmina= trasportatore di rame e ferro;
 - SOD (Zinc-copper superoxide dismutase, soprattutto SOD3) = azione antiossidanti;
 - Dopamina mono-ossigenasi= sintesi dei neurotrasmettitori;
 - Lisil-ossidasi (collagen cross-linking, bone formation);
 - Citocromo-ossidasi= trasporto di elettroni;
 - Fattore V= trombosi (disordini coagulativi);

- Tirosinasi= produzione di melanina, (melanin production);
- Dopamina-betaidrossilasi= pigmentazione pelle;
- Citocromo C= stanchezza

Questi enzimi contenenti il rame possono spiegare alcune sintomatologie legate alla carenza rameica: mancata pigmentazione della pelle (*da carenza della dopamina beta-idrossilasi*), la stanchezza (*da ridotto citocromo C*), i sanguinamenti (*da ridotto fattore V*).

Il rame è aumentato ne:

- Morbo di Wilson (*siero, sangue, urine*)
- Anemie (*megaloblastica gravidica, da carenza di ferro, aplastica*)
- Emocromatosi
- Leucemia, linfoma
- Infezioni (*acute o croniche*), cirrosi, colangiti
- Malattie del collagene (LES, AR, GN, IRA)
- Aumento PCR
- Assunzione di contraccettivi e estrogeni
- Assunzione di carbamazepina e fenobarbital
- Gravidanza (*nel terzo trimestre, aumenta di 2-3 volte*)
- Stress.

Il rame è ridotto (Wallach's, Edition 10th, 2015) ne:

- Sindrome di Menkes (*capello debole e arricciato*)
- Sindrome nefrosica (*per perdita urinaria di ceruloplasmina*)
- Leucemia acuta (*in fase di remissione*)
- Deficit di ferro (*adolescenti*)
- Alterazioni della ACTH
- Diarrea cronica
- Malnutrizione
- Assunzione di corticosteroidi o zinco.

Carenza di rame: aspetti clinici

1. Capelli fragili e malstrutturati
2. Pelle depigmentata
3. Astenia (*neuropatia mielinica*)
4. Anomalie neurologiche: atassia, neuropatia, deficit cognitivi
5. Edema
6. Epatomegalia
7. Osteoporosi
8. Anemia (*di solito normocitica*) e leucopenia
9. Trombocitopenia (*rara*)

Consigli: se il rame sierico è basso, dosare contemporaneamente ceruloplasmina, SOD, rame urine/24 ore.

Fattori di rischio

La carenza acquisita di rame (relativamente rara) è associata a queste situazioni cliniche:

- Gastrectomia, by-pass gastrico (chirurgia bariatrica!)
- Malassorbimento intestinale / diarrea cronica
- Mielopatia, segni neurologici (falsamente imputati alla carenza di B12)
- Emodialisi e dialisi peritoneale
- TPN: gli AA in essa contenuti aumentano le perdite urinarie di rame.

L'eccessiva ingestione di rame (*da supplementazione eccessiva*) porta a carenza di zinco (*assorbimento competitivo a livello intestinale*).

L'eccessiva ingestione di zinco porta a carenza di rame, con possibile mielopatia.

L'uso dell'antiparassitario Clioquinol (*soprattutto in Giappone, anni '60*) ha prodotto un grave deficit di rame in 10.000 soggetti, con mielo-neuropatia oculare.

Terapia:

- in **caso di carenza**, dare supplemento di rame;
- in **caso di intossicazione acuta** (*sintomi GI, scompenso cardiaco, insufficienza renale, emolisi intravascolare, necrosi epatica, encefalopatia* ► *morte*), ricorrere a dialisi o chelanti.

Fattori interferenti: baloxavir (*grave interferenza*); penicillina (*media interferenza*); ac. ascorbico (*bassa interferenza*).

Controindicazioni: Wilson; epatopatie (*somministrare con cautela*); gravidanza (mancano studi); gastriti (*le fiale di solito hanno pH acido e contengono alluminio*).

Il rame: sintesi

Questo oligoelemento antagonizza la tiroide in 2 modi: favorisce la formazione di estrogeni (*antagonisti tiroidei*) e antagonizza l'assorbimento e l'utilizzo metabolico di iodio, zinco e ferro. Il rame, se in eccesso, riduce la biodisponibilità del ferro; se è carente, favorisce l'iperfunzione tiroidea.

Forme farmaceutiche: capsule o tavolette da 5 mg; non superare gli 8 mg/die; fiale da 0,4 mg/10 mL (*ev, da diluire in almeno 100 mL*).

Preparati in Italia

- Rame colloidale spray (AESSERE): 20 ppm; rame puro al 99,9%; confezione da 100 ml (euro 17); uso = 3-4 spraiate/die.
- Rame colloidale supremo: 20 ppm; confezione 100 mL; uso=10-15 gtt/sublinguali/die;
- Specchiasol rame e zinco (20/6) fiale; confezione di 20 fiale (euro 7,38); uso = 1 fiala per os/die.

VANADIO (Vanadium) (0,005-8,4 microM/L)

simbolo= V; numero atomico=23; massa atomica= 50,94

Ha un effetto inibitorio sulla tiroide. Si trova nei crostacei, nel frumento, nel prezzemolo e nei ravanelli.

MANGANESE (Magnésion)

simbolo= Mn; numero atomico=25; massa atomica= 50,93

Essenziale per la normale crescita dei roditori, il Mn è raramente carente nella razza umana.

Valori ematici normali: 0,09 mcg/dL.

Contenuto corporeo = 12-20 mg.

Fonti dietetiche: graniglia, frutta secca, vegetali, nocciole, tè (tea)... ma l'assorbimento è molto variabile. Dieta adeguata (DI): non è nota, ma il limite superiore è di 2 mg/die nei bambini e 11 mg/die negli adulti.

Metabolismo:

assorbito poco (*circa il 5% del totale*) dal piccolo intestino, il Mn viene trasformato da Mn⁺⁺ ► a Mn⁺⁺⁺ ► prima di essere sottoposto a meccanismo di assorbimento attivo e di diffusione passiva, entrambi rapidamente saturabili. L'assorbimento

a) cala, se:

- l'apporto dietetico di Mn è alto o se il pool corporeo del Mn è normale;
- coesistono alti apporti di Ca, P, fibre;

b) cresce, se v'è carenza di ferro.

Assorbito che sia, il Mn viene trasportato nel circolo ematico legato all'albumina e all'alfa₂macroglobulina ► vena porta ► fegato ► escrezione biliare (in parte) + (altra quota) entra nei mitocondri, nel nucleo, nei lisosomi.

Non è chiaro se il Mn venga portato nei tessuti periferici ma i mitocondri di fegato-reni-pancreas, retina e pelle pigmentata sono certamente ricchi di Mn.

Ruolo biologico. Il Mn si trova in molti enzimi (Mn-SOD, arginasi, glutammato sintetasi, piruvato carbossilasi) e in altri, dove può rimpiazzare il magnesio (Mg).

Carenza di Mn. Negli animali, provoca scarsa crescita, varie deformità ossee, alterazione del metabolismo dei grassi e dei carboidrati.

Nell'uomo, la carenza è rarissima, ma può verificarsi nelle diete estreme, con comparsa di dermatite squamosa e dislipidemia.

Tossicità. È possibile:

- nei lavoratori esposti a aerosol/polvere di manganese o in chi lavora nelle industrie del metallo e dell'acciaio;
- in coloro che bevono acqua ricca di manganese.

Sintomatologia? Simile a quella del Parkinson: mancata coordinazione, perdita di equilibrio, confusione (segni di danno cerebrale extrapiramidale), vomito, insufficienza epatica.

Il Mn presente nella TPN (*nutrizione parenterale totale*) è pericoloso, perché viene totalmente assorbito; per questo va limitato (meno di 1 mg/Kg/die) soprattutto nei bambini che pesano meno di 40 Kg. Questo limite non è rispettato nelle TPN americane...

Non ci sono biomarkers della tossicità da manganese, perché non ci sono associazioni sicure tra alti livelli sierici di Mn e alterazioni cerebrali alla risonanza magnetica o sintomi clinici.

Il Manganese: sintesi

Il Mn è un microelemento, come ferro, iodio, cromo, molibdeno, zinco, rame, selenio, fluoro e cobalto.

Contenuto corporeo= 12-20 mg.

Azioni:

- attiva numerosi enzimi del metabolismo glucidico e aminoacidico (*sintesi di urea e catecolamine*);
- interviene nella sintesi di colesterolo e mucopolisaccaridi;
- ha azione anti ROS (*per la sua presenza nella SOD = superossidodismutasi*);
- è presente anche nella glutammina-sintetasi e piruvato-carbossilasi;
- è importante per tutti quei pazienti che presentano la mutazione del gene MTHF, piuttosto frequente nelle patologie tiroidee;
- aiuta il sistema immunitario a produrre vitamina K e protrombina.

Il suo assorbimento intestinale è ostacolato dagli alimenti con ferrocalcio e fosforo, tuttavia – data la sua ubiquitarietà – raramente si genera una carenza di manganese.

Cibi ricchi di manganese: cereali integrali, frutta secca, vegetali.

FLUORO (Fluor)

simbolo= F; numero atomico=9; massa atomica= 50

È relativamente comune sulla crosta terrestre, ma la fonte principale è l'acqua (*con valori diversi da zona a zona*).

L'acqua "del sindaco" contiene da 0 a 40 mg/L di fluoro. Altre importanti fonti sono: tè, medicinali, dentifrici al fluoro.

Un AI (adeguato apporto di fluoro) è di 3 mg/die (donne adulte) e 4 mg/die (maschi adulti). Non esiste un RDA per il fluoro !

Metabolismo del fluoro: assorbimento nello stomaco e piccolo intestino ► tessuti calcificati (per $\frac{1}{4}$ o $\frac{1}{3}$ del totale) con formazione di fluorapatite e idrossifluoroapatite, ► eliminazione urinaria (per la restante quota).

Circa il 99% del fluoro corporeo è contenuto nelle ossa e nei denti.

Ruolo biologico: Non è chiarissimo. Nell'osso, il fluoro aumenta l'attività osteoblastica e la densità ossea (soprattutto lombare), anche se non evita le fratture. Negli animali, diete carenti di fluoro non avrebbero causato carie...

Tossicità acuta: deriva dall'ingestione di eccessive quantità di fluoro (*acqua clorata, insetticidi, vapore Freon* ► *passaggio cutaneo*), particolarmente pericolosa nei bambini di età inferiore ai 6 anni (*dentifrici, colluttori*), ma rara negli adulti. Sintomi: disturbi GI, danni renali e cardiaci (ma solo nei casi gravi).

Tossicità cronica: fluorosi dentale, fluorosi scheletrica (*fratture, calcificazione dei legamenti-tendini-cartilagini, osteofitosi, esostosi*).

FLUORO: sintesi

Si trova nell'ambiente e nell'acqua di rubinetto ("*acqua del sindaco*") che ne è addizionata, per prevenire le carie dentarie. Si trova anche nei: prodotti per denti, integratori vari, cibi precotti, cibi trattati con pesticidi al fluoro.

Vecchi studi degli anni settanta avrebbero dimostrato (*negli animali*) che una esposizione al fluoro causa ipotiroidismo, con un meccanismo non chiaro. **Nell'uomo**, invece, ricerche analoghe hanno fornito risultati contrastanti. Del tutto recentemente, uno studio su una popolazione ha trovato che, nei soggetti scarsi di iodio e con alto fluoro urinario, il TSH era modestamente aumentato.

CROMO (Chrome)

simbolo= Cr; numero atomico=24; massa atomica= 51,9961

È un elemento di transizione che esiste in molteplici stati ionici.

Cromo nel sangue= 0,5-0,9 mcg/L

Il cromo dietetico è trivalente (Cr⁺⁺⁺). Infatti il cromo tetravalente (Cr⁺⁺⁺⁺) è tossico.

Il cromo è un componente dei "*metalloenzimi*" e funziona come coenzima in molte reazioni metaboliche.

Fonti alimentari: graniglia, cereali, frutta, vegetali, cibi trattati (*che sono a contenuto cromico più alto dei cibi non trattati*).

Apporto dietetico (DRI)= 20-25 mcg / die

Metabolismo: viene assorbito prevalentemente nel piccolo intestino e trasportato in circolo legato all'albumina e alla transferrina. La concentrazione corporea totale è legata al controllo omeostatico dell'assorbimento intestinale. Escrezione? Biliare/intestinale e renale (*meno*).

Interferenze:

- alcuni minerali influenzano l'assorbimento e la cattura cellulare del cromo. Se c'è carenza di zinco e di ferro, l'assorbimento del cromo cresce;
- antiacidi (con Al, Mg e calcio) interferiscono con l'assorbimento di cromo;
- NSAIDs , riducendo la produzione di prostaglandine, riducono l'assorbimento di cromo;
- l'acidità gastrica provoca la formazione di sali insolubili di cromo, che si depositano;
- vitamina C aumenta l'assorbimento del cromo.

Carenze di Cromo. Avvengono in presenza di:

- malnutrizione;
- ospedalizzazione con TPN
- diabetici (DM2, scompensati e non: se c'è carenza di cromo, la somministrazione di cromo migliora la tolleranza glucidica...ma i dati sono controversi...)
- dislipidemic (come sopra).

Indicazioni: è utile supplementare cromo, in assenza di un suo deficit? Nonostante la credenza che il Cr migliori la massa magra e riduca la massa grassa, non esistono documentazioni scientifiche su questo.

Tossicità: le supplementazioni di Cr+++ (trivalente) non hanno effetti tossici, per poca biodisponibilità orale. Tuttavia è stata dimostrata la tossicità del Cr esavalente (Cr++++++) come causa di Ca polmonare nei lavoratori dell'acciaio e del pellame; lo stesso dicasi per il Cr+++++ (pentavalente). Cr 5 e 6 non si trovano nei prodotti alimentari, ma causano - come detto - cancro polmonari e bronchiali, dermatiti da contatto, ulcere della pelle. Nei lavoratori citati, perciò, vanno dosati sia il cromo sierico che quello urinario.

Il cromo: sintesi

Elemento in tracce, coinvolto nel metabolismo lipidico e carboidratico.

Una forma biologicamente attiva del cromo è rappresentata dal GTF (*fattore di tolleranza al glucosio*), ovvero dalla cromodulina, proteina che potenzia l'azione dell'insulina.

In sintesi, il cromo:

- riduce il colesterolo totale e i triacilgliceroli;
- aumenta le HDL (*quindi il trasporto del colesterolo dai tessuti periferici al fegato*);
- aumenta l'utilizzo del glucosio (*se fosse carente, effetto oposito*).

È abbastanza diffuso negli alimenti (*cereali, carne, crostacei, pesce, uova, frutta fresca*) ma viene scarsamente assorbito a livello intestinale.

Una dieta ricca di carboidrati ne aumenta l'assorbimento. La sua escrezione è sia biliare (*cromo inorganico*) che renale (*cromo organico*).

IODIO (Iodum)

simbolo= I; numero atomico=53; massa atomica= 126,9045

Lo iodio è un elemento fondamentale per il metabolismo e l'omeostasi tiroidea; la sua carenza è oggi rara in Occidente, per la presenza di aggiunte di iodio all'acqua, al sale e al pane.

Lo iodio si trova prevalentemente nella tiroide, legato alla tirosina, per formare MIT (monoiototironina); DIT (diiodotironina), T3 (triiodotironina) e T4 (tetraiodotironina).

Negli anni venti, Goiter ha associato per la prima volta il gozzo alla carenza di iodio; in quelle decadi il gozzo era endemico in molte parti del mondo: uno studio fatto nell'Ohio dimostrò che il gozzo poteva essere prevenuto con la supplementazione di iodio: da allora entrò nell'uso il sale iodato, riducendo la comparsa della forma gozzigena.

Fonti di iodio: è ubiquitario (*ambiente, suolo, acqua*) e soprattutto presente nei pesci, nel cibo marino, nei vegetali. Circa l'86% della popolazione mondiale usa il sale iodato.

RDA= 90 mcg/die (bambini); 150 mcg/die (adolescenti e adulti); 220 mcg/die (gravidanza); 290 mcg/die (allattamento).

NB) *La World Health Organization (Who) raccomanda questo apporto iodico/die, come minimo:*

- 90 mcg per infanti e bambini sotto i 5 anni
- 120 mcg per bambini da 6 a 12 anni
- 150 mcg per bambini ≥ 12 anni e adulti
- 250 mcg durante la gravidanza e l'allattamento

Lo United States Institute of Medicine (IOM, ora chiamato NAMED, the National Academy of Medicine) raccomandava, come minimo apporto giornaliero di iodio, questi valori (simili):

- 90 mcg per bambini da 1 a 8 anni
- 120 mcg per bambini da 9 to 13 anni
- 150 mcg per adolescenti e adulti
- 220 mcg per donne gravide
- 290 mcg per donne allattanti

Nelle gravide, le richieste di iodio sono più alte perché esse presentano un' aumentata produzione di T4, necessaria per garantire e mantenere l'eutiroidismo "maternale". Un severo deficit gravidico di iodio provoca una ► ridotta produzione di T4 materna ► un' inadeguato trasferimento placentare di T4 ► un' ipotiroidismo del feto ► danni neurologici.

Metabolismo: assorbimento nel piccolo intestino ► circolo ► tiroide (stoccaggio) ► se quantità eccessiva ► filtrazione e secrezione renale.

T3 e T4, una volta secrete dalla tiroide, hanno una breve emivita: 2 e 8 giorni, rispettivamente.

Funzione biologica: lo iodio forma una parte della tiroxina (3, 5; 3', 5' tetraiodotironina, T4) e tri-iodotironina (3, 5, 3' triiodotironina, T3), la cui funzione è la regolazione del metabolismo basale.

Se l'apporto iodico è basso, le iodotirosine sono carenti...

Carenza iodica: provoca ► ipotiroidismo, gozzo, danni intellettivi e alterata gestazione (feto ► danni intellettivi, cretinismo etc. nel 2° trimestre). In altra parte del volume abbiamo dettagliato gli effetti dell'ipotiroidismo: ► aumento del TSH ► pertrofia e iperplasia della tiroide (gozzo).

Per valutare lo status dello iodio corporeo, dosare lo iodio / urine 24 ore o quello normalizzato per la creatinuria.

CLASSIFICAZIONE DELLA CARENZA IODICA

Un sistema per classificare la carenza iodica si basa sulla **mediana della concentrazione urinaria di iodio**:

Valori normali urinari:

- 100 to 299 mcg/L per bambini e adulti;
- 150 to 249 mcg/L per le donne gravide.

Deficit iodico

- Medio= da 50 a 99 mcg/L
- Moderato= da 20 a 49 mcg/L
- Grave= < 20 mcg/L

NB) Un apporto iodico giornaliero di 150 mcg/die corrisponde a una concentrazione urinaria di 100 mcg/L.

Le donne gravide vanno osservate con attenzione perché la loro soglia renale per lo iodio è più bassa, perché spesso l'apporto sodico (*incluso quello del sale iodato*) è ridotto, perché le richieste del feto sono aumentate (*con possibile danno al feto*). Lo stesso dicasi per l'allattamento.

La carenza di iodio è più grave, in presenza di coesistenti deficit di ferro, selenio, Vit. A o qualora si introducano cibi gozzigeni (*es. soia e miglio*).

Tossicità: legata a un eccessivo introito di iodio (*prodotti dermatologici, ginecologici-vaginali, mezzi di contrasto, supplementi dietetici come alghe e erbe marine*). La tiroide è in grado di adattarsi ad un largo "range" di apporto iodico. Un apporto eccessivo di iodio ha un effetto diverso nei normali e nei tireopatici:

- a) pazienti con gozzo e deficiente apporto iodico ► somministrazione di iodio ► aumentata sintesi ormonale ► ipertiroidismo;
- b) pazienti con Hashimoto + apporto iodico ► aggravamento dell'ipotiroidismo.

FERRO (Ferrum)

simbolo Fe, numero atomico= 26; massa atomica=55,845

Nel mondo, circa 1,5 miliardi di persone hanno un deficit di ferro; 400.000 di esse sono anemiche. L'80% dei soggetti carenti vive in paesi poveri in cui la carenza di ferro provoca il 20% di mortalità della madre e del feto.

Il ferro negli alimenti si presenta in due forme principali: ferro dell'eme, presente soprattutto nella carne, nel pollame e nel pesce; ferro non-eme, nei vegetali, nella frutta e nei prodotti con aggiunta di ferro.

L'assorbimento del primo è sempre buono e legato al patrimonio corporeo in ferro. L'assorbimento del secondo aumenta in caso di carenza corporea.

Necessità quotidiane di ferro:

- uomini= 8 mg/ die;
- donne fertili=18 mg/ die;
- gravidanza=27 mg/ die.

Contenuto corporeo di ferro: 3-5 grammi, di cui il 75% come come proteine dell'eme, soprattutto l'emoglobina (che trasporta l'ossigeno) ma anche la mioglobina (una proteina tessutale che stocca l'ossigeno), il citocromo C (trasporto elettronico), il citocromo P450, le perossidasi.

Il restante 20% si trova nelle proteine di deposito, come ferritina e emosiderina (un derivato della ferritina). Meno dell'1% si trova sotto forma di metalloenzimi ferrosi, ma si tratta di enzimi critici per la sintesi di dopamina, serotonina, tirosina, noradrenalina.

Altri enzimi metallici sono: aldeide-ossidasi, NADH-deidrogenasi, triptofan-idrossilasi, succinico-deidrogenasi, xantino-ossidasi.

Il ferro è necessario come cofattore per diversi enzimi: fosfoenolpiruvatocarbossichinasi (enzima limitante la gluconeogenesi), la reduttasi ribonucleotidica (sintesi di RNA e DNA), l'aconitasi (presente nel ciclo di Krebs).

Metabolismo: il ferro eme e non eme sono assorbiti in modo diverso: il primo viene assorbito il doppio del secondo con assorbimento indipendente dal pool corporeo del ferro. Il ferro non eme viene assorbito

nel piccolo intestino, soprattutto nel duodeno, essendo favorito da vitamina C e alcuni AA e ostacolato da calcio, ac. fitico e tannati.

Assorbito che sia, il ferro si lega ad una proteina trasportatrice (transferrina), venendo poi catturato dal midollo. Nel plasma esistono solo minime quantità di ferro libero, poi catturate dal fegato. Il corpo contiene meccanismi di protezione, per impedire al ferro libero di essere catturato dalle cellule neoplastiche. Inoltre il ferro libero è in equilibrio tra le forme Fe^{++} e Fe^{+++} e può produrre radicali liberi, attraverso la reazione di Fenton.

Le perdite corporee di ferro sono molto basse (circa 1 mg/die) e avvengono attraverso 3 vie: desquamazione delle cellule cutanee, perdite urinarie e fecali. Le donne hanno ovviamente perdite aggiuntive legate alle mestruazioni (circa 1-2 mg/die).

Funzioni biologiche

Il ruolo biologico del ferro si basa sulla sua reattività, soprattutto sul passaggio Fe^{++} ► Fe^{+++} e viceversa, da cui dipende anche la produzione dannosa di radicali liberi.

Carenza di ferro

Produce effetti notevoli: anemia microcitica e ipocromica; astenia; letargia. Nelle donne gravide, il deficit di ferro può triplicare il rischio di un bambino sottopeso alla nascita e raddoppiare il rischio di parto precoce.

Tossicità. Il prototipo dell'accumulo di ferro corporeo è costituito dalla **emocromatosi ereditaria** (quadro autosomico recessivo; 3/1000 individui; sovraccarico di ferro, cardiomiopatia, cirrosi, diabete, artrite). Altre possibili patologie da accumulo: aumento del rischio di cancro (soprattutto carcinoma epatocellulare), malattie cardiovascolari (ma i dati sono controversi).

FERRO: sintesi

Se si assume FERRO per os, questo va assunto lontano dai farmaci tiroidei.

Un **deficit di ferro riduce la sintesi degli ormoni tiroidei**, per interferenza sulla perossidasi e quindi sulla conversione di T4 in T3.

In caso di **ipotiroidismo**, l'aumento del TSH provoca un innalzamento del pH gastrico, con ridotto assorbimento del ferro.

Nelle patologie tiroidee la carenza di ferro va assolutamente evitata... il ferro meglio tollerato è il ferro glicinato...

Negli Hashimoto, dare ferro se la ferritina è inferiore a 30 ng/mL.

Ferritina= ferro di deposito... valori normali nel maschio= 15-400 ng/mL e nelle femmine 10-200 ng/mL.

L'anemia sideropenica riduce la sintesi degli ormoni tiroidei e riduce la vascolarizzazione tiroidea.

CALCIO (Calcium)

simbolo Ca, numero atomico= 20; massa atomica=40,078

Catione bivalente, 1200 grammi / 70 Kg, di cui il 99% nelle ossa e nei denti. È così suddiviso: calcio ionizzato (Ca⁺⁺) per il 50%; calcio legato alle proteine (40-45%) e calcio complessato (con citrato, fosfato, bicarbonato, lattato, solfato) per la quota restante.

Il calcio in soluzione interviene ne: contrazione muscolo-nervosa, coagulazione, rilascio ormonale, segnali intracellulari, attività enzimatiche.

Fonti alimentari: latte (soprattutto, circa 1 grammo / L), uova, vegetali a foglia larga, legumi.

Il suo metabolismo è legato: al PTH (paratormone) che ne regola l'assorbimento intestinale e renale; al metabolismo della Vit.D; alla calcitonina (cellule parafollicolari della tiroide) che interferisce con il calcio, riducendo la calcemia per aumentata captazione cellulare, per aumentata fissazione ossea e per aumentata escrezione renale.

Nell'Hashimoto, la eliminazione di calcio con urine e feci aumenta del 200%. Perciò...

POTASSIO (Kalium)

simbolo K, numero atomico= 19; massa atomica= 39,0983

È il principale elettrolita intracellulare (circa 160 mEq/L) ed è fondamentale per una serie infinita di funzioni cellulari, incluso il funzionamento corretto della principale pompa di membrana (Na/K).

Ovviamente entra in gioco nella trasmissione degli impulsi nervosi, nella funzione muscolare, nell'equilibrio acido-base. Per quanto riguarda la tiroide, **il K+ sensibilizza i recettori di membrana al T3.**

Uno suo "squilibrio" dai valori normali modifica fini meccanismi cellulari...anche tiroidei.

SODIO (Natrium)

simbolo Na, numero atomico= 11; massa atomica= 22,989769

È il principale catione extracellulare, quello da cui dipende la distribuzione dell'acqua nei vari compartimenti corporei.

L'escrezione renale del sodio e dell'acqua è fondamentale per la vita e richiede il lavoro "critico" dei reni nonché una serie di ormoni, ipofisari e non solo.

Il sodio favorisce anche l'assorbimento di glucosio, vitamine e aminoacidi, introdotti con gli alimenti ed è coinvolto nei processi metabolici dei nutrienti (carboidrati, lipidi, protidi).

CLORO (Chlorum)

simbolo Cl, numero atomico= 17; massa atomica= 35,453

È il principale anione extracellulare, e lavora in simbiosi con il sodio per regolare i volumi idrici corporei. La sua escrezione renale è collegata a quella del sodio può essere associato ad acidosi (iperclorémica) o a alcalosi (ipoclorémica), con quel che segue. L'acido cloridrico del succo gastrico attiva gli enzimi proteolitici.

Tabella-XI: Lista di 11 oligoelementi. Secondo i valori di riferimento DACH, un adulto ha bisogno di una determinata quantità giornaliera di oligoelementi. Questa tabella (di nostra concezione) sintetizza alcune informazioni preziose.

| Oligoelemento | Fabbisogno giornaliero | Alimento | Funzione |
|------------------|--|---|--|
| Iodio | 150µg 200µg donne incinte | Pesce, frutti di mare | Importante per la tiroide, il metabolismo e il consumo energetico |
| Rame | 1-1.5mg | Fiocchi d'avena, prodotti integrali, fagioli bianchi, lenticchie, fagioli di soia, pesce, noci | Tra gli altri, crescita delle ossa, tessuto connettivo, sistema immunitario |
| Zinco | 7mg donne 10mg uomini | Carne di manzo, aringa, fiocchi d'avena, mais, piselli e fagioli bianchi | Rafforza il sistema immunitario, la pelle e il tessuto connettivo. Le riserve di zinco si esauriscono abbastanza velocemente |
| Selenio | 60µg donne 70µg uomini | Aringa, carne di pollo, carne di manzo, mais, fiocchi d'avena, fagioli bianchi, pesci grassi, funghi | Attiva gli ormoni tiroidei e il sistema immunitario |
| Cromo | 30-100µg | Prodotti integrali, noci, fagioli bianchi, miele | Contribuisce a un migliore assorbimento del glucosio nel corpo |
| Ferro | 10mg uomini 15mg donne 30mg donne incinte | Carne di manzo, fagioli bianchi, fiocchi d'avena, cavolo verde, lenticchie, piselli | Formazione del sangue Trasporto dell'ossigeno nel sangue |
| Fluoruro | 3,1(donne)-3,8mg (uomini) Non di importanza vitale | Interiora, pesce, tè nero, cereali, acqua minerale | Effetto incerto |
| Manganese | 2-5mg | Prodotti integrali, banane, noci, tè nero | Ossa, tessuto connettivo e metabolismo |
| Molibdeno | 50-100µg | Varia molto perché il contenuto dipende dal terreno. In linea di principio, legumi, cavolfiore, aglio e prodotti integrali hanno un alto contenuto di molibdeno | Creazione del patrimonio genetico, fonte energetica |
| Silicio | 30mg Non di importanza vitale | Cipolle, avena, miglio, patate | Capelli e unghie forti |
| Cobalto | 2µg | In tutti gli alimenti che contengono molta vitamina B12: carne, pesce, latticini, spinaci, pomodori, lenticchie | Parte integrante della vitamina B12 e quindi responsabile di numerosi processi metabolici nel corpo |

Tabella-XII: **Altra lista di oligoelementi** (con dati parzialmente discordanti da quella superiore). (Elaborazione Dott. S. Biasioli 2021)

| SUBSTRATO | Valori normali | Valori normali | Fattore di conversione | RDA uomo | RDA donna | UL= limiti Sup. tollerabili* |
|--------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------|
| RAME (copper) | 70-140 µg/dL | 11-12 µM/L | 0,1574 | 900 µg/die | 900 µg/die | 10.000 µg/die |
| ZINCO | 75-120 µg/dL | 11,5-18,5 µM/L | 0,153 | 11 mg/die | 8 mg/die | 40 mg/die |
| SELENIO | 20 µg//dL | | | 55 µg/die | 55 µg/die | 400 µg/die |
| IODIO | 3-7,6 µg/dL | 236-598 µM/L | 0,0127 | 150 µg/die | 150 µg/die | 1100 µg/die |
| FERRO | | | | | | |
| uomini | 50-150 µg/dL | 9-27 µM/L | 0,1791 | 8 mg/die | 18 mg/die | 45 mg/die |
| donne | 40-140 µg/dL | 7-25 µM/L | | | | |
| FERRITINA | | | | | | |
| uomini | 15-400 ng/mL | 15-400 µg/L | | | | |
| donne | 100-200 ng/mL | 10-200 µg/L | | | | |
| FERRO / FERRITINA | | | | | | |
| uomini | 3,33-0,375 | | | | | |
| donne | 0,4-0,70 | | | | | |

*= UL= limiti superiori tollerabili.

RDA= quantità giornaliera raccomandata

NB) Da Jakob M.: valori normali in medicina (CIC, 2002).

Tabella-XIII: OLIGOELEMENTI

Valori - Funzione - Fabbisogno - Effetti carenza/eccesso - Cibi.

| | MAGNESIO | RAME | ZINCO | SELENIO | PIOMBO | MANGANESE | VANADIO |
|----------------------------------|--|--|--|---|---|--|--|
| Valori normali nel SANGUE | 2-3 mg/dL | 70-155 µg/dL | 75-120 mcg/dL | 70-110 µg/L | 1-2 ng/dL comunque <10 ng/dL (USA 2019) | 0,09 µg/dL | 0,05-8,4 µM/L |
| FUNZIONE | Sintesi GSH Lipoproteiniliasi | Antitiroideo. Riduce assorbimento: Iodio, Zinco, Ferro. Cofattore enzimatico (MAO, SOD, Ceruloplasminia). Osso, mielina. | Immunomodulazione; riparazione ferite; presente in molti enzimi; pelle, capelli, unghie. | Anti ROS; attiva T4 → T3; attiva immunità; componente GPx; Ossa, unghie, capelli; spermatozoi | Interferisce con i canali del calcio; aumenta apoptosi cellulare. | Produzione Vit. K e protrombina; metabolismo; ossa. | Antitiroideo; pro-sviluppo organismo; funzione pompa Na ⁺ /K ⁺ |
| Fabbisogno giornaliero | 240 µg | 900 µg | 9 (D)/ 12 (U) µg | 60 (D)/ 70 (U) µg (50-200)** | - | 1,8-2,5-5 mg | 10-20 µg |
| CIBI (dove si trova) | Cacao; vegetali, verdure; frutta secca | Frutti di mare; frattaglie; cacao; frutta secca | Aringhe; ostriche; funghi secchi; pinoli; fegato | Aringa; pollo; manzo; mais; pesci grassi | Da terreni inquinati; da condutture al piombo | Cereali integrali; banane; noci; Tè nero | Molluschi; crostacei; frumento; ravanelli; birra |
| EFFETTI della CARENZA | ↑ Irritabilità, ansia | Anemia, Leucopenia, Osteoporosi, calo Ceruloplasmina | Noduli tiroidei; riduzione del MB; riduzione passaggio da T4 a T3; riduzione sintesi proteica; acidosi | Aumento ROS; ridotta GPx; cefalea; vertigine; asma; artrite reumatoide; aumento peso; calo fertilità nei maschi | ? | Ipoitaminosi K; osteoporosi; riduzione del connettivo | Ridotta crescita; infertilità; dislipidemia; aumento glicemia |
| EFFETTI dell' ECCESSO | Ipotiroidismo; IRC; intossicazione da litio; Addison | Gastroenteriti da cibi acidi cotti in pentole di rame | Anoressia; vomito; diarrea; deficit di Zinco; vertigini (*) | Nausea; disturbi g. intestinali; perdita capelli; unghie fragili | Anemia emolitica; ipertensione; stipsi; artromialgie; ↓ ↓ ↓ circolazione, memoria; e sperma. Aumento aborti. "Saturnismo" (+) | Allucinazioni; neuriti; embolia; Parkinson; Wilson; CAV; impotenza (X) | Tossico solo a dosi >10 mg/die! |

Legenda: µg= microgrammi; µM= micromoli; ng= nanogrammi.

(*) = Da recipienti zincati! - (X)= Soprattutto in chi lavora il manganese.

(**) = Integrazione, soprattutto in chi assume Eutirox! (+)= Lavoratori del piombo se>25mcg/dL.

Tabella redatta da S. Biasioli (2021)

TIROIDE E INOSITOLO

L'**INOSITOLO** è un carboidrato idrofilo che interviene nella formazione dei fosfolipidi della membrana cellulare. Nel nostro organismo viene convertito in **mioinositolo**, che esercita alcune azioni:

1. **Stimola il TSH**

2. Regola la secrezione insulinica

3. Favorisce la trasmissione dell'impulso nervoso (*centrale e periferico*)

4. Interviene nel trasporto tissutale di calcio e lipidi.

INOSITOLO + SELENIOMETIONINA riducono gli Ac. antitiroidei, aumentano la sintesi degli ormonitiroidei, riducono la formazione dei noduli. L'associazione viene usata talora nelle tiroiditi autoimmuni, con ipotiroidismo.

L'**INOSITOLO** (*che deriva soprattutto dalla lecitina*) si trova ne: frutta, frutta secca, cereali, legumi. Il suo assorbimento è ostacolato dagli ftalati.

* * *

Riassumendo (*da Tiroide360.com*)

A. Nell'**IPOTIROIDISMO**

- **Selenio= netta riduzione** ► **noduli tiroidei**
- **Zinco = netta riduzione o aumento (usare chelanti). Se ridotto** ► **noduli tiroidei.**
- **Piombo = aumento netto** (*usare chelanti o Zeolite...*)
- **Ferro, Rame, Magnesio, Manganese= valori uguali ai controlli** (*ma rame?*)
- **Melatonina = ?**
- **Seleniometionina + Mioinositolo (dopo 6 mesi) ► aumentano il TSH**
- **Carnitina= riduzione** (*ma pochi studi*)

