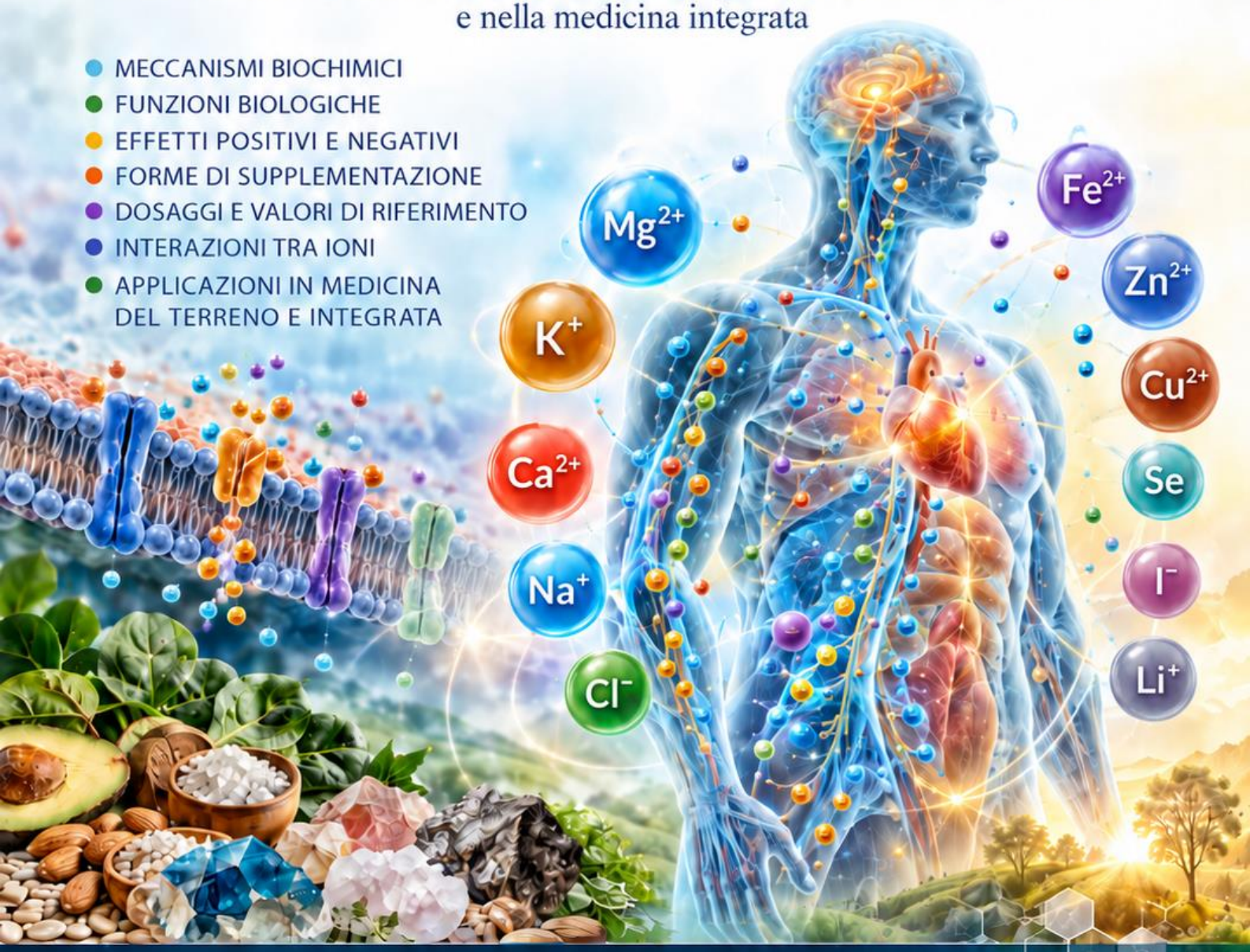
Le Guide **Love Your Life**

IONI DELLA SALUTE

Biochimica, fisiologia, diagnostica e supplementazione dei minerali essenziali

Equilibrio intra- ed extracellulare, funzioni biologiche, carenze ed eccessi, forme di integrazione, interazioni e impiego nella medicina del terreno e nella medicina integrata

- MECCANISMI BIOCHIMICI
- FUNZIONI BIOLOGICHE
- EFFETTI POSITIVI E NEGATIVI
- FORME DI SUPPLEMENTAZIONE
- DOSAGGI E VALORI DI RIFERIMENTO
- INTERAZIONI TRA IONI
- APPLICAZIONI IN MEDICINA DEL TERRENO E INTEGRATA



Giovanni Chetta

IONI DELLA SALUTE

Biochimica, fisiologia, diagnostica e supplementazione dei minerali essenziali

Equilibrio intra- ed extracellulare, funzioni biologiche, carenze ed eccessi, forme di integrazione, interazioni e impiego nella medicina del terreno e integrata

Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico

Versione 1.6 – 2026

Nota al lettore
Questa guida ha finalità divulgative ed educative. La supplementazione di elettroliti e oligoelementi può essere inutile o rischiosa quando non è sostenuta da un razionale clinico, soprattutto in presenza di patologie renali, cardiache, endocrine, gastrointestinali o di terapie farmacologiche. I valori di laboratorio e le dosi riportati sono indicativi e devono essere interpretati nel contesto individuale.

Sommario

Guida alla lettura 5
Introduzione – Gli ioni come linguaggio della fisiologia 6
PARTE I – FONDAMENTI 7
1. Minerali, sali, ioni ed elettroliti 7
2. Compartimenti, membrane e potenziale elettrico 7
Approfondimento – Gradiente elettrochimico e trasporto di membrana 8
3. Rene, ormoni e omeostasi minerale 8
4. Diagnostica: sangue, eritrociti, urine e altri campioni 9
Approfondimento – Preanalitica e metodo analitico 10
5. Principi di supplementazione razionale 11
PARTE II – I GRANDI IONI 13
6. Magnesio (Mg^{2+}) 13
Approfondimento – Perché il magnesio compare in oltre 600 reazioni 13
Assorbimento e trasporto – TRPM6, TRPM7 e rene 13
Valutazione dello stato di magnesio 13
7. Potassio (K^+) 15
Approfondimento – K^+, Na^+ e G-quadruplex del DNA 16
8. Sodio (Na^+) 18
Sodio, volume extracellulare e perfusione 18
Il gradiente del Na^+ come “moneta energetica”: cotrasporto sodio–glucosio 18
9. Calcio (Ca^{2+}) 20
10. Fosforo e fosfato 22
11. Cloruro e bicarbonato 22
12. Zolfo e solfato 23
PARTE III – OLIGOELEMENTI E IONI TRACCIA 24
13. Ferro 24
Approfondimento – Epcidina, ferroportina e traffico del ferro 24
Approfondimento – Lattoferrina e omeostasi del ferro 25
14. Zinco 27
15. Rame 27
16. Iodio 28
17. Selenio 29

18. Manganese 30
19. Molibdeno 31
20. Cromo 31
21. Cobalto e vitamina B12 32
22. Boro 32
23. Silicio 33
24. Fluoro 33
25. Litio 33
26. Elementi ultratraccia ed essenzialità incerta 34
PARTE IV – RETI, CLINICA E MEDICINA INTEGRATA 36
27. Ioni tossici e interferenti 36
28. Interazioni tra minerali 36
29. Idratazione, esercizio fisico e sudorazione 37
30. Ioni nella medicina del terreno e integrata 38
31. Contesti clinici che cambiano la lettura dei minerali 39
32. Strategia pratica di supplementazione e monitoraggio 40
33. Conclusioni 40
Appendici operative 42
A. Intervalli ematici orientativi nell'adulto 42
B. Scelta del campione: domande rapide 42
C. Red flags prima di supplementare 43
Glossario 44
Bibliografia 46
L'Autore 48

Guida alla lettura

Nel volume il termine ione è usato nel suo significato fisiologico: la forma elettricamente carica di un elemento che, libera oppure legata a proteine e molecole organiche, prende parte agli scambi elettrici, alle reazioni enzimatiche, alla regolazione osmotica e all'equilibrio acido-base. Il sale introdotto con gli alimenti o con un integratore rappresenta invece il veicolo chimico dal quale, dopo dissoluzione e dissociazione, possono liberarsi uno o più ioni.

I capitoli dedicati ai singoli elementi seguono una traccia comune senza trasformarla in uno schema rigido. Si parte da chimica e distribuzione, quindi si affrontano funzioni biologiche, assorbimento, regolazione, carenza, eccesso, diagnostica, fonti alimentari, forme di supplementazione, interazioni e impiego nell'approccio integrato. Magnesio, potassio, sodio, calcio, fosfato e ferro ricevono uno spazio maggiore per il loro peso quantitativo e funzionale.

Le sigle vengono sciolte alla prima comparsa nei singoli capitoli. Il Glossario finale raccoglie i termini biochimici, clinici e laboratoristici più ricorrenti. Le tabelle riportano valori orientativi: intervalli di riferimento, valori adeguati e limiti superiori possono cambiare fra laboratori, autorità regolatorie, età, sesso, gravidanza, patologie e farmaci.

In queste pagine medicina del terreno indica un criterio di lettura concreto: il dato minerale viene interpretato dentro il contesto biologico nel quale compare. Idratazione, distribuzione dei liquidi, stato nutrizionale, funzione renale, equilibrio acido-base, massa muscolare, infiammazione, microbiota, metabolismo energetico, assetto ormonale, farmaci, attività fisica e sonno possono cambiare sia il valore misurato sia il significato clinico. Questo approccio affianca la valutazione medica e non autorizza correzioni empiriche dei minerali senza un quadro complessivo.

Come leggere i dosaggi
Per un sale minerale bisogna distinguere la massa del composto dalla quantità di elemento. “500 mg di citrato di magnesio” non equivalgono a 500 mg di magnesio elementare. Lo stesso vale per calcio, ferro, zinco e potassio. Il confronto tra prodotti deve essere fatto sulla quantità dell’elemento effettivamente fornito e non sul peso totale del sale.

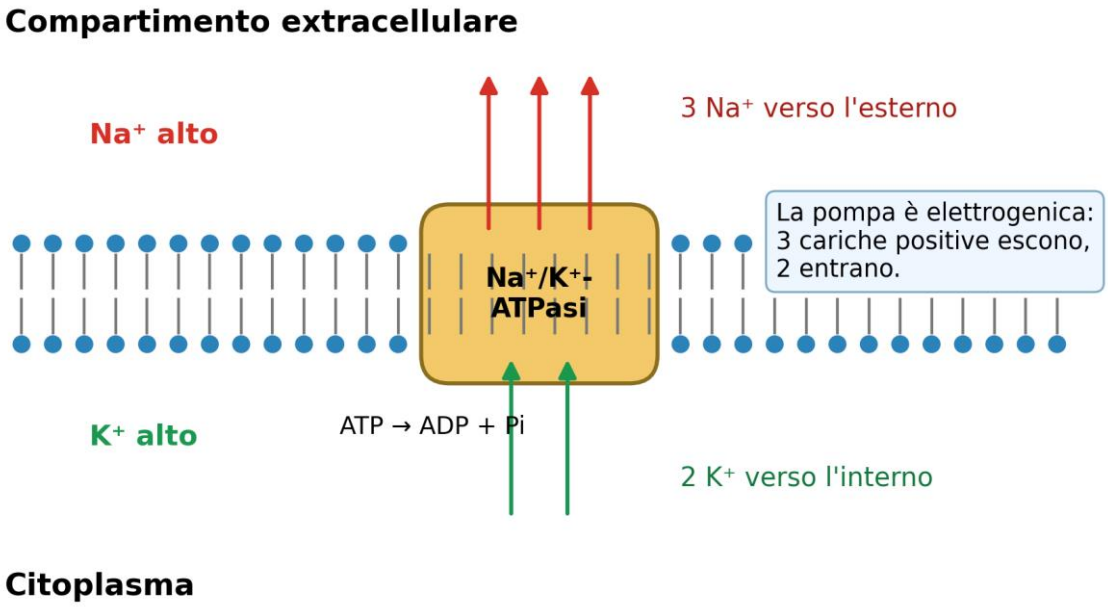
Introduzione – Gli ioni come linguaggio della fisiologia

La fisiologia cellulare nasce da una distribuzione asimmetrica degli ioni. Il citoplasma concentra potassio e magnesio, contiene relativamente poco sodio e mantiene il calcio libero a livelli molto bassi; proteine e fosfati contribuiscono alla quota anionica interna. Pompe, canali, scambiatori e trasportatori conservano e modificano continuamente questi gradienti. Da tale organizzazione dipendono il potenziale di membrana, l'eccitabilità nervosa e muscolare, il trasporto di nutrienti e una parte essenziale della segnalazione intracellulare.

Un minerale, quindi, non si esaurisce nel numero riportato da un esame del sangue. Quel valore deriva dall'equilibrio fra assorbimento intestinale, distribuzione nei compartimenti, captazione cellulare, deposito osseo, escrezione renale, perdite gastrointestinali o cutanee e controllo endocrino. Talvolta il plasma viene mantenuto stabile a spese delle riserve; in altri casi anche una variazione plasmatica relativamente piccola acquista importanza perché modifica l'eccitabilità elettrica.

Gli elementi minerali funzionano inoltre come una rete. Il magnesio sostiene la sodio-potassio-adenosina trifosfatasi; il potassio risente dell'azione di sodio e aldosterone; calcio e fosfato sono coordinati da ormone paratiroideo, vitamina D e fattore di crescita dei fibroblasti 23; rame e ferro condividono passaggi di trasporto e ossidoriduzione; zinco e rame possono competere nell'intestino. Per questo il singolo elemento va letto insieme ai sistemi che lo regolano.

L'integrazione trova una ragione quando corregge un problema identificato o riduce un rischio documentato. Se viene usata senza un'indicazione chiara può invece spostare l'equilibrio nella direzione opposta: troppo ferro aumenta il carico redox, molto zinco può impoverire il rame, un eccesso di potassio può determinare iperkaliemia, dosi elevate di calcio o selenio possono produrre effetti avversi. Il criterio pratico resta quello della misura: correggere ciò che serve, scegliere forma e dose coerenti e controllare la risposta.



Gradiente sodio–potassio e Na^+/K^+-ATPasi. Per ogni ciclo la pompa usa ATP per espellere 3 Na^+ e importare 2 K^+, contribuendo al potenziale di membrana.

PARTE I – FONDAMENTI

1. Minerali, sali, ioni ed elettroliti

In nutrizione, minerale ed elemento non sono sinonimi perfetti di sale o di ione. Un sale è un composto elettricamente neutro formato da specie di carica opposta; in acqua molti sali si dissociano. Il cloruro di sodio libera Na^+ e Cl^-, il citrato di magnesio libera Mg^{2+} e specie citrato, il bicarbonato di potassio libera K^+ e HCO_3^-. Da qui deriva una conseguenza pratica: a parità di milligrammi, sali differenti apportano quantità diverse dell'elemento d'interesse.

Si definiscono elettroliti le sostanze che in soluzione producono ioni capaci di condurre corrente. In fisiologia il termine comprende soprattutto sodio, potassio, cloruro, bicarbonato, calcio, magnesio e fosfati. Non tutti gli oligoelementi circolano però come ioni liberi: ferro, rame, zinco e selenio sono spesso legati a proteine, enzimi o molecole organiche. La loro funzione dipende dalla speciazione chimica oltre che dalla quantità totale.

La carica elettrica modifica profondamente il comportamento chimico. Ca^{2+} e Mg^{2+} stabilizzano strutture e interagiscono con gruppi fosfato; Fe^{2+} e Fe^{3+} passano da uno stato di ossidazione all'altro; Cu^+ e Cu^{2+} prendono parte a reazioni redox; lo ioduro I^- viene captato attivamente dalla tiroide. La tradizionale distinzione fra macroelementi e oligoelementi resta utile sul piano nutrizionale, ma da sola non descrive la loro fisiologia.

Concetto	Definizione operativa	Esempio
Elemento	Specie chimica definita dal numero atomico	Mg, K, Fe
Ione	Atomo o gruppo con carica elettrica	Mg^{2+}, K^+, HCO_3^-
Sale	Composto ionico elettricamente neutro	Mg citrato, KCl
Elettrolita	Sostanza che genera ioni in soluzione	NaCl, $KHCO_3$
Oligoelemento	Elemento necessario in quantità relativamente piccole	Zn, Cu, Se, I

In sintesi
L’etichetta di un integratore va letta distinguendo sempre sale e quantità di elemento. La forma chimica influenza solubilità, tollerabilità, assorbimento e talvolta l’effetto dell’anione associato.

2. Compartimenti, membrane e potenziale elettrico

Sodio e cloruro prevalgono nel liquido extracellulare, mentre il citoplasma contiene soprattutto potassio, magnesio e anioni organici. Il calcio libero citosolico viene mantenuto a concentrazioni molto più basse di quelle presenti all'esterno della cellula e nei depositi intracellulari. Conservare questa differenza richiede energia, ma permette alla cellula di rispondere rapidamente a stimoli elettrici e chimici.

La sodio-potassio-adenosina trifosfatasi (Na^+/K^+-ATPasi) utilizza adenosina trifosfato (ATP) per espellere tre Na^+ e importare due K^+ per ciclo. Il gradiente risultante sostiene il potenziale di

membrana e alimenta numerosi cotrasporti. Il magnesio è essenziale perché l'ATP biologicamente attivo è per larga parte complessato con Mg^{2+}.

I canali ionici rispondono a stimoli diversi: voltaggio, ligandi, stiramento meccanico e secondi messaggeri. Quando cambiano in modo rilevante Na^+, K^+, Ca^{2+} o Mg^{2+} cambiano anche soglia di eccitabilità, conduzione e contrazione. I disturbi elettrolitici severi vanno perciò considerati alterazioni funzionali potenzialmente urgenti, non semplici carenze nutrizionali.

La forma assunta può modificare dissoluzione e assorbimento intestinale, ma non rende uno ione di per sé più 'intracellulare'. Dopo l'assorbimento, la distribuzione dipende dal gradiente elettrochimico, dai trasportatori, dalle pompe di membrana e dallo stato metabolico. È la fisiologia cellulare, più della denominazione commerciale del sale, a stabilire dove finirà lo ione.

Approfondimento – Gradiente elettrochimico e trasporto di membrana

La quantità introdotta rappresenta soltanto uno dei determinanti della concentrazione intracellulare. Canali, pompe, cotrasportatori e scambiatori selezionano gli ioni secondo voltaggio, gradienti chimici e disponibilità energetica. La Na^+/K^+-ATPasi conserva il gradiente di sodio e potassio; scambiatori Na^+/Ca^{2+} e pompe del calcio mantengono molto basso il Ca^{2+} citosolico libero; altri sistemi regolano Mg^{2+}, fosfato e oligoelementi.

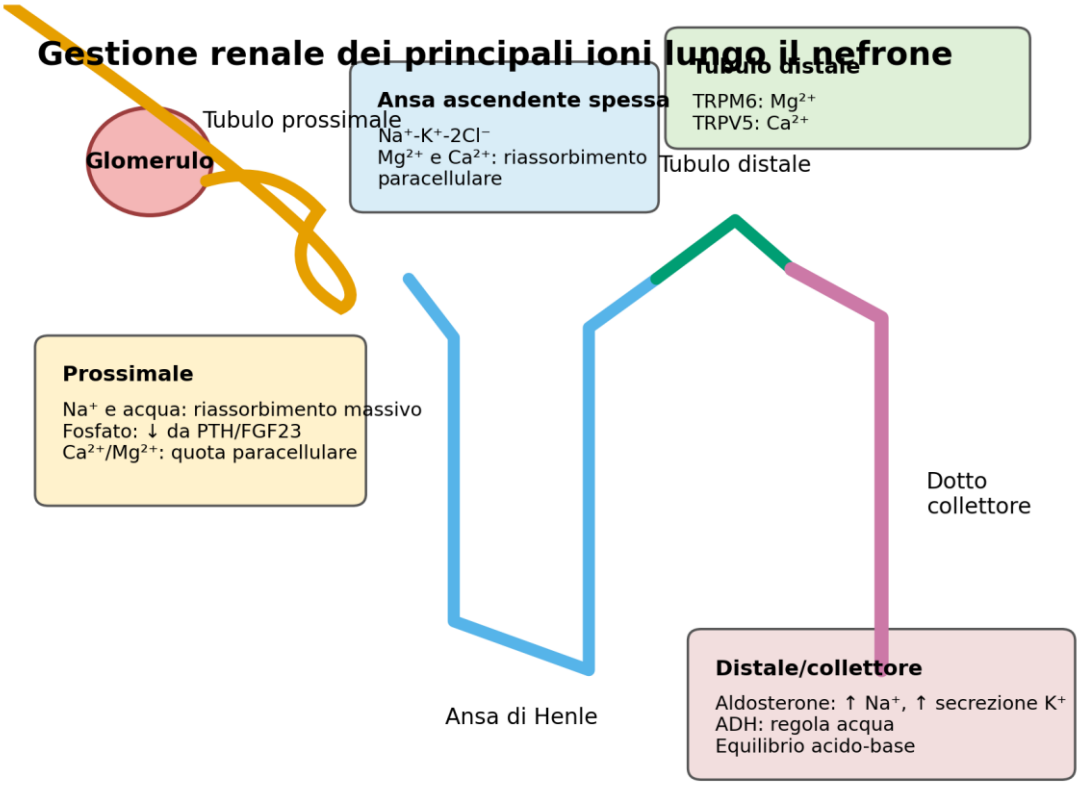
Neuroni, cardiomiociti e fibre muscolari rispondono in modo particolarmente rapido alle variazioni extracellulari di K^+, Na^+, Ca^{2+} e Mg^{2+}. Un'alterazione plasmatica può quindi produrre effetti elettrici immediati anche quando il contenuto corporeo totale dello stesso ione non si è modificato nella medesima direzione.

Fermati e verifica
Un valore plasmatico è una fotografia del compartimento extracellulare. Non può essere automaticamente tradotto in “quanto minerale c’è nelle cellule”. Per alcuni ioni il plasma è rigidamente regolato; per altri riflette meglio lo stato corporeo.

3. Rene, ormoni e omeostasi minerale

Il rene filtra acqua e soluti in modo continuo, ma il filtrato viene poi modificato lungo ogni segmento del nefrone. Sodio e acqua sono strettamente collegati; potassio e idrogenioni vengono secreti in modo regolato; calcio, magnesio e fosfato possiedono vie di riassorbimento specifiche. Quando la funzione renale si riduce cambia anche il margine di sicurezza di numerosi integratori minerali.

Ogni tratto del nefrone contribuisce in modo diverso. Il tubulo prossimale recupera gran parte di Na^+, fosfato e acqua; l'ansa ascendente spessa è centrale per Na^+, K^+, Cl^-, Mg^{2+} e Ca^{2+}; il tubulo distale rifinisce soprattutto l'omeostasi di Mg^{2+} e Ca^{2+}; nel dotto collettore avviene la regolazione fine di Na^+, K^+, H^+ e acqua sotto controllo ormonale.



Nefrone e gestione ionica. Lo schema indica i segmenti più rilevanti per l'omeostasi di Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, Cl^- e fosfato; non rappresenta tutte le vie di trasporto.

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone regola volume extracellulare, pressione e scambi Na^+/K^+. L'aldosterone aumenta il riassorbimento di sodio e favorisce la secrezione di potassio e protoni nel nefrone distale. Insulina e catecolamine spostano rapidamente K^+ dentro le cellule senza modificare necessariamente la quantità totale corporea.

L'ormone paratiroideo (PTH), la vitamina D attiva e il fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23) coordinano calcio e fosfato. FGF23, prodotto soprattutto dall'osso, agisce sul rene attraverso recettori FGF che richiedono il co-recettore Klotho; riduce il riassorbimento del fosfato e la sintesi di 1,25-diidrossivitamina D. Il magnesio è necessario per una secrezione e una risposta appropriate del PTH; una grave deplezione di Mg può quindi alterare anche l'omeostasi del calcio.

La vasopressina, o ormone antidiuretico, regola soprattutto la ritenzione di acqua. Di conseguenza una natriemia alterata può riflettere un problema di bilancio idrico più che una variazione parallela del sodio corporeo totale. È un esempio utile della distinzione, ricorrente in tutto il volume, fra concentrazione misurata e quantità effettivamente presente nell'organismo.

4. Diagnostica: sangue, eritrociti, urine e altri campioni

Siero e plasma sono i campioni più utilizzati perché dispongono di metodi standardizzati e riferimenti clinici consolidati. Il dato va però interpretato secondo la fisiologia dell'elemento misurato. Sodio e potassio plasmatici hanno un significato immediato per l'omeostasi extracellulare; per magnesio, zinco o rame la concentrazione circolante racconta soltanto una parte dello stato corporeo.

Le misure eritrocitarie, spesso indicate con la sigla RBC dall'inglese Red Blood Cells, tentano di fornire un'informazione più vicina al compartimento cellulare. Possono aggiungere elementi utili in casi

selezionati, soprattutto per il magnesio, ma non costituiscono una misura diretta e universale delle riserve tissutali. Metodo analitico, preparazione del campione e intervalli di riferimento restano determinanti.

L'urina spot descrive un momento; l'urina delle 24 ore stima l'escrezione giornaliera, se la raccolta è completa. Sodio e potassio urinari possono aiutare a valutare introito ed escrezione; calcio e magnesio urinari sono utili in contesti selezionati; la frazione di escrezione integra dati plasmatici e urinari per comprendere la gestione renale. Una perdita urinaria elevata può coesistere con livelli plasmatici inizialmente normali.

Capelli e unghie sono campioni semplici da ottenere, ma la loro interpretazione è ostacolata da contaminazione esterna, velocità di crescita, trattamenti cosmetici e scarsa standardizzazione. Un'analisi minerale del capello non dovrebbe sostenere da sola una diagnosi di carenza, intossicazione o necessità di supplementazione.

Approfondimento – Preanalitica e metodo analitico

Prima del numero viene il campione. L'emolisi può liberare potassio, magnesio, fosfato e altri costituenti intracellulari e simulare valori elevati; stasi venosa, postura, digiuno, orario e raccolta non corretta delle urine possono introdurre ulteriori variazioni. Una lettura affidabile comincia quindi dalla fase preanalitica.

Gli elettroliti principali vengono spesso misurati con elettrodi iono-selettivi; calcio e magnesio possono essere misurati con metodi colorimetrici o, per la quota ionizzata, con elettrodi dedicati. Per oligoelementi e metalli, spettrometria di assorbimento atomico e spettrometria di massa con plasma accoppiato induttivamente (ICP-MS) offrono elevata sensibilità, ma richiedono procedure rigorose contro la contaminazione.

Metodo/campione	Che cosa informa	Punti di forza	Limiti principali
Siero/plasma	Concentrazione circolante	Standard clinico per molti elettroliti	Può non riflettere le riserve intracellulari
Sangue intero	Quota plasmatica + cellulare	Utile per alcuni oligoelementi	Interpretazione e standardizzazione specifiche
Eritrociti (RBC)	Concentrazione nella frazione eritrocitaria	Dato complementare per Mg e altri analiti selezionati	Non equivale al contenuto di tutti i tessuti; standard non uniforme
Quota ionizzata	Frazione libera biologicamente attiva	Particolarmente utile per Ca^{2+}	Sensibile a pH, raccolta e conservazione
Urina spot	Escrezione in un momento	Pratica; utile con creatinina/rapporti	Variabilità elevata con idratazione e pasti
Urine 24 ore	Escrezione giornaliera	Valuta perdite e bilancio renale in quesiti selezionati	Errori di raccolta frequenti
Test di carico/ritenzione	Risposta dopo dose controllata	Può esplorare la ritenzione, a esempio del Mg	Non è un gold standard universale; uso specialistico
Capelli/unghie	Esposizione nel tempo	Facili da conservare	Contaminazione e validazione clinica limitata
ICP-MS/AAS	Quantificazione di oligoelementi/metalli	Elevata sensibilità e specificità analitica	Non risolve da sola il significato clinico del dato
Misura	**Cosa descrive meglio**	**Punti di forza**	**Limiti principali**

Metodo/campione	Che cosa informa	Punti di forza	Limiti principali
Siero/plasma	Compartimento extracellulare	Standardizzazione e intervalli clinici	Può non riflettere le riserve di alcuni elementi
Sangue intero	Cellule + plasma	Utile per elementi prevalentemente cellulari in contesti selezionati	Dipende molto dal metodo
Eritrociti (RBC)	Contenuto eritrocitario	Possibile informazione complementare	Non è un gold standard generale
Urina spot	Escrezione momentanea	Pratica, correggibile per creatinina	Variabilità elevata
Urina 24 h	Escrezione giornaliera	Utile per bilancio e perdite	Errori di raccolta
Capelli	Esposizione incorporata nella crescita	Non invasiva	Contaminazione e scarsa specificità per lo stato corporeo

Valori: come usarli
Gli intervalli riportati nel volume sono orientativi. Il referto del laboratorio, il metodo analitico, l'albumina, il pH, la funzione renale, l'infiammazione e i farmaci hanno priorità nell'interpretazione individuale.

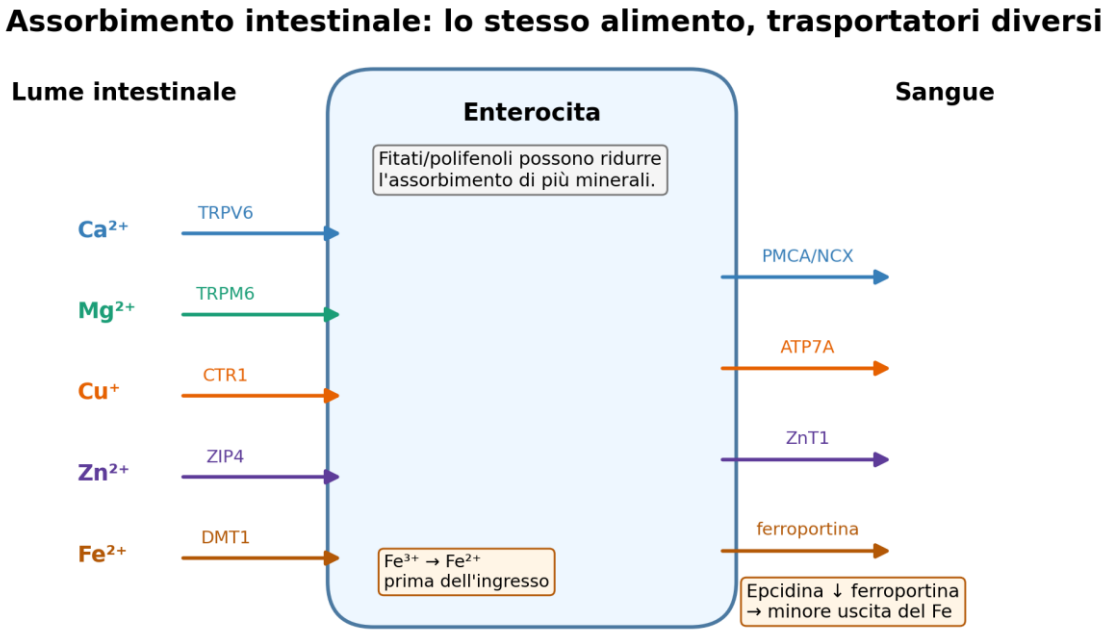
5. Principi di supplementazione razionale

Prima di scegliere il sale occorre chiarire quale problema si vuole correggere. Scarso introito, perdite aumentate, malassorbimento, fabbisogno superiore o redistribuzione cellulare non richiedono la stessa strategia. Due persone con un identico valore sierico possono avere meccanismi sottostanti differenti e, di conseguenza, necessità diverse.

La biodisponibilità comprende più passaggi: dissoluzione del sale, assorbimento intestinale, metabolismo e ritenzione. Una maggiore solubilità può favorire l'assorbimento senza rendere automaticamente quella forma la scelta migliore in ogni situazione. Anche il controione conta: citrato e bicarbonato apportano un carico alcalino, il cloruro è utile quando deve essere reintegrato anche Cl^-, il fosfato aggiunge fosforo, l'ascorbato vitamina C.

Nella pratica la dose è spesso limitata dalla tollerabilità. Il magnesio non assorbito richiama acqua nel lume intestinale, il ferro può dare nausea o stipsi, lo zinco a stomaco vuoto provoca facilmente nausea e il potassio concentrato può irritare la mucosa gastrointestinale. Prima di aumentare la quantità conviene valutare frazionamento, forma chimica e momento di assunzione.

Il monitoraggio completa il percorso. Se l'integratore non produce la risposta biochimica o clinica attesa, il dato va riletto: diagnosi incompleta, dose insufficiente, aderenza scarsa, perdite persistenti, interazioni, patologia di base oppure scelta di un marker poco adatto possono spiegare l'insuccesso.



Enterocita e principali vie di assorbimento di Fe, Zn, Cu, Mg e Ca. I trasportatori indicati sono selezionati a scopo didattico e non esauriscono la fisiologia intestinale.

- Controllare la quantità di elemento e non soltanto il peso del sale.
- Valutare funzione renale, farmaci e comorbidità prima di K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, fosfato e litio.
- Evitare ferro, rame, selenio e altri oligoelementi ad alto potenziale tossico senza indicazione ragionevole.
- Considerare l'alimentazione come prima fonte quando il problema è un introito cronicamente insufficiente.
- Rivalutare il bisogno dopo la correzione: una supplementazione utile non è necessariamente permanente.

PARTE II – I GRANDI IONI

6. Magnesio (Mg^{2+})

La maggior parte del magnesio si trova nello scheletro e nei compartimenti intracellulari. Nel liquido extracellulare ne circola soltanto una piccola quota, motivo per cui una deplezione iniziale può coesistere con una magnesiemia ancora compresa nel range. Circa metà o più del contenuto corporeo è associata all'osso; il resto è distribuito soprattutto fra muscolo e altri tessuti molli.

Dal punto di vista biochimico Mg^{2+} lavora spesso insieme all'adenosina trifosfato (ATP): molte reazioni definite ATP-dipendenti utilizzano in realtà il complesso Mg-ATP. Le stime più ampie attribuiscono al magnesio un ruolo, diretto o modulatore, in oltre seicento reazioni enzimatiche. Fra queste rientrano fosforilazioni, sintesi di acidi nucleici e proteine, metabolismo del glucosio, produzione energetica, sistemi antiossidanti e attività di pompe e canali ionici.

Approfondimento – Perché il magnesio compare in oltre 600 reazioni

Il numero delle reazioni varia con il criterio di conteggio. Le schede nutrizionali istituzionali parlano di centinaia di sistemi enzimatici, mentre banche dati e revisioni biochimiche più estese superano quota seicento quando includono le reazioni nelle quali Mg^{2+} è cofattore o parte funzionale del complesso Mg-ATP. Il dato diventa comprensibile considerando che Mg^{2+} stabilizza nucleotidi fortemente carichi e facilita il trasferimento dei gruppi fosfato.

Glicolisi, fosforilazione ossidativa, attività delle chinasi, sintesi di DNA e RNA, traduzione proteica, produzione di glutatione, controllo di canali ionici e ATPasi di membrana sono fra i processi che dipendono maggiormente dalla disponibilità di Mg. Questa centralità non implica però che dosi superiori al fabbisogno rendano tutte le vie più efficienti: l'effetto dell'integrazione dipende dallo stato iniziale, dalla causa della carenza e dalla capacità renale di mantenere l'omeostasi.

Assorbimento e trasporto – TRPM6, TRPM7 e rene

L'assorbimento del magnesio avviene sia per via paracellulare passiva sia attraverso un trasporto transcellulare regolato. TRPM6 (Transient Receptor Potential Melastatin 6) è particolarmente importante nell'intestino e nel tubulo distale renale; TRPM7, più diffuso nei tessuti, contribuisce all'omeostasi cellulare del Mg. Nel rene una quota consistente viene recuperata nell'ansa ascendente spessa per via paracellulare, mentre il tubulo distale controlla la frazione finale attraverso trasporto transcellulare.

Valutazione dello stato di magnesio

Meno dell'1% del magnesio corporeo si trova nel siero. La magnesiemia resta il test clinico di prima linea, soprattutto per riconoscere un'ipomagnesemia manifesta, ma un valore normale non descrive necessariamente le riserve totali. In situazioni selezionate possono essere utili magnesio eritrocitario, Mg ionizzato, escrezione urinaria, valutazione dell'introito e test di ritenzione; nessuno di questi, considerato isolatamente, rappresenta un gold standard universale.

Sul piano elettrico, Mg^{2+} modula l'eccitabilità neuromuscolare e il traffico del calcio. La carenza può favorire crampi, tremori, debolezza, irritabilità neuromuscolare e, nei casi importanti, aritmie e

convulsioni. L'ipomagnesemia può accompagnarsi a ipokaliemia e ipocalcemia perché compromette sia la ritenzione del K^+ sia la regolazione dell'ormone paratiroideo.

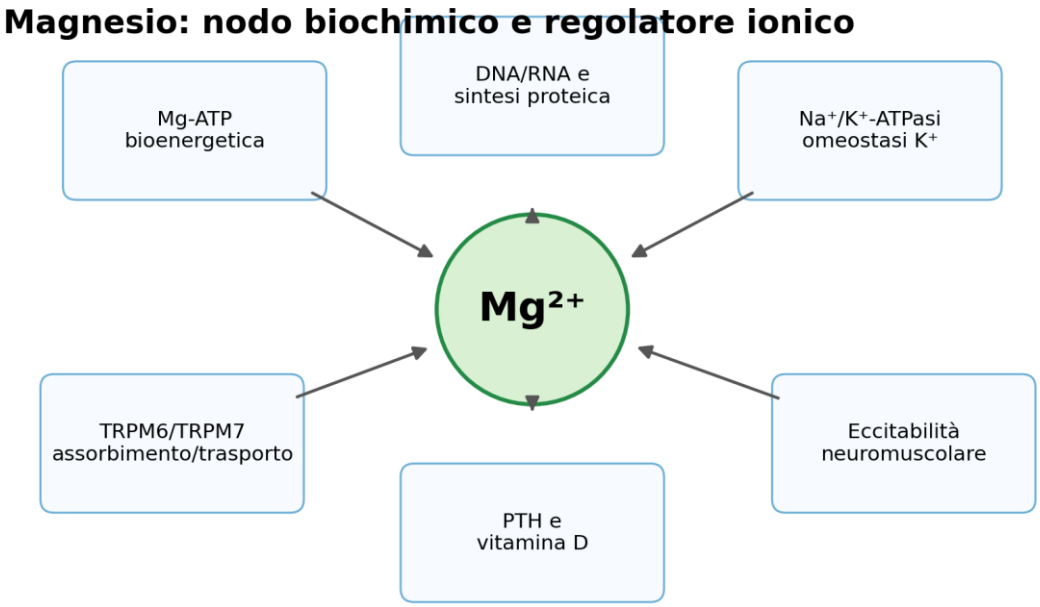
Intestino e rene adattano l'equilibrio del Mg allo stato dell'organismo. Diuretici, inibitori di pompa protonica in soggetti predisposti, alcol, diarrea cronica, malassorbimento e diabete con perdite urinarie possono favorire una deplezione. All'estremo opposto, quando la funzione renale è ridotta una supplementazione elevata aumenta il rischio di accumulo.

Il magnesio urinario aggiunge un'informazione diversa dalla magnesiemia: in casi selezionati può aiutare a distinguere perdite renali da ridotto apporto o assorbimento. Il dato eritrocitario resta complementare e dipende dal metodo impiegato. I test da carico o di ritenzione appartengono invece a contesti specialistici e non fanno parte della valutazione routinaria.

Le forme orali si distinguono soprattutto per solubilità, quantità di Mg elementare e tollerabilità. L'ossido apporta molto magnesio per grammo ma è poco solubile e spesso lassativo; citrato, cloruro e lattato sono più solubili; il bisglicinato è in genere ben tollerato. Malato e taurato vengono proposti per impieghi specifici, ma una superiorità clinica generalizzabile rispetto ad altre forme ben assorbibili non è dimostrata. Il L-treonato fornisce poco Mg elementare e le ipotesi su un'azione cerebrale peculiare necessitano ancora di conferme cliniche robuste.

Il solfato di magnesio per via endovenosa appartiene alla terapia farmacologica. Viene utilizzato in indicazioni definite, fra cui eclampsia, torsione di punta e ipomagnesemia severa. Diverso è il tema dei cosiddetti 'sali di Epsom' per uso transdermico: le prove disponibili non consentono di considerarli equivalenti a una supplementazione sistemica quantitativamente prevedibile.

Forma	Mg elementare indicativo	Caratteristiche pratiche	Osservazioni
Ossido	~60%	Molto concentrato; solubilità bassa	Più facilmente lassativo; non ideale quando serve massimizzare assorbimento
Citrato	~11–16%	Buona solubilità	Può favorire transito intestinale; utile quando il citrato è desiderabile
Bisglicinato/glicinato	~14% (variabile)	Chelato; spesso ben tollerato	La quantità reale dipende dalla formulazione
Cloruro	~12%	Molto solubile	Apporta anche cloruro; gusto e tollerabilità possono limitare
Lattato	~12%	Buona solubilità	Usato in preparazioni orali ben assorbibili
Malato	~15% (variabile)	Apporta malato	Nessuna superiorità clinica generale dimostrata
Taurato	Variabile	Apporta taurina	Dati clinici specifici ancora limitati
L-treonato	~7–8%	Basso contenuto elementare	Evidenza clinica specifica sul sistema nervoso ancora preliminare
Solfato	~10% (forma e idratazione variabili)	Orale lassativo; endovenoso (EV) è farmaco	L'impiego parenterale richiede indicazioni e monitoraggio



Il magnesio come nodo biochimico: Mg-ATP, sintesi macromolecolare, regolazione ionica, TRPM6/TRPM7 e interazioni con PTH e vitamina D.

Medicina del terreno e integrata
Il magnesio è particolarmente utile come esempio di approccio integrato: la lettura deve comprendere alimentazione, massa muscolare, attività fisica e sudorazione, funzione intestinale, funzione renale, vitamina D, potassio, calcio, farmaci e controllo glicemico. Correggere il Mg senza riconoscere perdite persistenti o una terapia causale produce risultati transitori.

7. Potassio (K^+)

Il potassio è il principale catione intracellulare. La concentrazione nelle cellule supera di molte volte quella del liquido extracellulare e il gradiente viene mantenuto soprattutto dalla sodio-potassio-adenosina trifosfatasi (Na^+/K^+-ATPasi). Solo una piccola frazione del potassio corporeo è nel plasma: la potassiemia è quindi essenziale per valutare la sicurezza elettrica, ma non misura direttamente le riserve totali.

Il K^+ contribuisce in modo decisivo al potenziale di membrana a riposo. Neuroni, muscolo scheletrico e cardiomiociti risentono rapidamente delle variazioni extracellulari, motivo per cui sia ipokaliemia sia iperkaliemia possono alterare conduzione e ritmo cardiaco. Conta anche la velocità con cui il valore cambia, non soltanto il numero assoluto.

Insulina e stimolazione beta-adrenergica favoriscono il passaggio di K^+ nelle cellule; deficit insulinico, danno cellulare e alcune alterazioni acido-base possono favorirne lo spostamento verso l'esterno. L'aldosterone agisce invece soprattutto sul rene aumentando la secrezione di potassio. Diuretici dell'ansa e tiazidici possono facilitare l'ipokaliemia, mentre antagonisti dell'aldosterone, ACE-inibitori, sartani e insufficienza renale aumentano il rischio di iperkaliemia.

La ricaptazione cellulare del K^+ dipende dalla Na^+/K^+-ATPasi e dalla disponibilità energetica. Insulina e stimolazione β_2-adrenergica ne aumentano l'attività; osmolarità, attività muscolare, danno cellulare

ed equilibrio acido-base possono redistribuire il potassio fra i compartimenti nel giro di pochi minuti. Anche il magnesio conta: una sua deplezione favorisce perdite renali di K^+ e può rendere più difficile correggere l'ipokaliemia.

Il potassio assunto per bocca viene in genere assorbito efficacemente. Il passaggio successivo, dall'extracellulare all'intracellulare, dipende soprattutto da ormoni, pompe e trasportatori, non dal semplice nome del sale. In presenza di deficit l'organismo tende a conservare e redistribuire K^+; alterazioni dell'insulina, del magnesio, dell'equilibrio acido-base o della funzione di membrana possono invece modificare questa distribuzione.

Approfondimento – K^+, Na^+ e G-quadruplex del DNA

Il potassio interviene anche nella biofisica degli acidi nucleici. Nelle sequenze di DNA ricche di guanina, quattro guanine possono associarsi in un G-quartetto o G-tetrade attraverso legami a idrogeno di Hoogsteen. La sovrapposizione di più tetradi genera un G-quadruplex (G4), struttura secondaria non canonica dotata di un canale centrale capace di coordinare cationi monovalenti.

Fra questi cationi, K^+ stabilizza con particolare efficacia molti G4: dimensioni e geometria di coordinazione risultano favorevoli all'interazione con gli ossigeni O6 delle guanine appartenenti a tetradi adiacenti. Anche Na^+ può occupare il canale centrale e stabilizzare la struttura, però la sua minore dimensione favorisce geometrie diverse; secondo la sequenza, lo ione può trovarsi nel piano della tetrade oppure tra tetradi consecutive. La sostituzione di K^+ con Na^+ può pertanto spostare l'equilibrio tra conformazioni, modificando orientamento dei filamenti, loop e topologia complessiva. In termini strutturali è più corretto parlare di riarrangiamento conformazionale o topologico. Il termine «rototraslazione» può aiutare a visualizzare alcuni spostamenti relativi, ma non rappresenta la denominazione standard.

L'interesse biologico aumenta perché le sequenze capaci di formare G4 non sono distribuite casualmente nel genoma. Sono state descritte, tra l'altro, nei promotori di geni coinvolti nella proliferazione e nella risposta allo stress, come c-MYC, KRAS, BCL2, c-KIT, VEGF, HIF-1α e RET. La struttura assunta dal G4 può modificare l'accessibilità del DNA a fattori di trascrizione, polimerasi, elicasi e altre proteine; ne possono derivare effetti su trascrizione, replicazione e stabilità genomica.

Queste osservazioni hanno soprattutto valore strutturale e biofisico. L'effetto dei due cationi varia con la sequenza, la concentrazione locale e il microambiente molecolare. Non esistono dati che consentano di trasformare una comune variazione dell'introito di sodio o della natriemia nella sequenza causale «Na^+ → deformazione del G4 → attivazione di un oncogene». È invece plausibile che il rapporto ionico locale partecipi alla dinamica conformazionale dei G4. Il sodio, di per sé, non va quindi presentato come agente oncogeno.

Aspetto	K^+	Na^+	Significato biologico
Coordinazione nel G4	In molti G4 occupa preferenzialmente lo spazio tra tetradi, con geometria favorevole verso gli O6 delle guanine	Può coordinarsi nel canale centrale con geometrie diverse, anche nel piano di una tetrade	Entrambi possono stabilizzare il core G4, con effetti strutturali non identici

Aspetto	K^+	Na^+	Significato biologico
Conformazione	L'effetto dipende dalla sequenza e può favorire topologie parallele, ibride o altre forme	Può favorire conformazioni differenti, con diversa disposizione di filamenti e loop	Il cambio di catione può spostare l'equilibrio fra conformeri
Regolazione genica	Il microambiente intracellulare ricco di K^+ è fisiologicamente rilevante per molti G4	Na^+ può modificarne stabilità e dinamica quando è presente nel microambiente del G4	I G4 presenti nei promotori possono modificare accessibilità del DNA e trascrizione
Limite interpretativo	—	—	I dati strutturali non dimostrano un nesso causale automatico tra sodio/potassio sistemici e attivazione oncogenica
Punto chiave – G4 e oncogeni			
K^+ e Na^+ partecipano anche alla stabilità e alla conformazione dei G-quadruplex. Questa relazione collega l'ambiente ionico alla regolazione genica sul piano meccanicistico; non va però confusa con un effetto clinico dimostrato della dieta o della supplementazione.			

L'ascorbato di potassio associa K^+ e ascorbato. In alcuni protocolli di medicina integrata viene abbinato al D-ribosio con l'ipotesi di sostenere la bioenergetica cellulare e, indirettamente, la distribuzione del potassio. Il razionale è plausibile sul piano biochimico, ma gli studi comparativi nell'uomo non hanno ancora dimostrato una captazione intracellulare di K^+ superiore a quella ottenuta con le comuni forme orali. L'associazione va quindi descritta come strategia integrativa a evidenza preliminare.

Il D-ribosio entra nel metabolismo dei pentosi e dei nucleotidi, da cui nasce l'interesse per il possibile supporto bioenergetico. Questo dato, da solo, non dimostra però che l'associazione con ascorbato di potassio superi i normali meccanismi di trasporto del K^+. Anche quando viene utilizzata, restano centrali la potassiemia, la funzione renale e il quadro clinico.

Il cloruro di potassio è la forma di riferimento quando occorre correggere anche una deplezione di cloruro, per esempio dopo perdite gastrointestinali o diuretici. Citrato e bicarbonato forniscono un carico alcalino e sono utili in contesti selezionati, come alcune forme di nefrolitiasi o acidosi. Il gluconato e l'ascorbato sono alternative con minore quota percentuale di potassio.

Forma	**K elementare indicativo**	**Peculiarità**	**Cautele**
Cloruro di potassio	~52%	Sostituisce K^+ e Cl^-	Irritazione gastrointestinale (GI); rischio iperkaliemia
Citrato di potassio	~36–38%	Carico citrato/alcalino	Uso clinico in contesti renali selezionati; monitorare rene e K

Forma	K elementare indicativo	Peculiarità	Cautele
Bicarbonato di potassio	~39%	Carico alcalino	Non indicato indiscriminatamente; attenzione a funzione renale
Gluconato di potassio	~17%	Basso contenuto elementare per grammo	Le dosi da banco possono essere modeste
Ascorbato di potassio	~18%	Apporta ascorbato e K^+	Non dimostrata superiorità generale per captazione intracellulare
Ascorbato + D-ribosio	Dipende dalla formulazione	Protocollo integrativo; razionale bioenergetico proposto	Evidenza clinica comparativa insufficiente; non sostituisce monitoraggio

Sicurezza
La supplementazione di potassio è una delle aree in cui "naturale" non significa innocuo. Ridotta filtrazione renale, farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina-aldosterone e diuretici risparmiatori di K^+ possono trasformare una dose abitualmente tollerabile in un rischio.
Medicina del terreno e integrata – Potassio
Il significato del potassio dipende da funzione renale, stato acido-base, insulina, massa muscolare, magnesio, idratazione e farmaci. Nella pratica integrata è quindi più utile chiedersi perché il K^+ si stia spostando o perdendo che inseguire un singolo valore con supplementi non monitorati.

8. Sodio (Na^+)

Il sodio è il principale catione extracellulare e, insieme agli anioni che lo accompagnano, contribuisce in larga misura all'osmolarità di questo compartimento. Partecipa al mantenimento del volume circolante, alla pressione, ai trasporti transmembrana e al potenziale d'azione. Natriemia e quantità totale di sodio corporeo descrivono però aspetti diversi dell'omeostasi.

Sodio, volume extracellulare e perfusione

Il ruolo circolatorio del sodio dipende soprattutto dalla quantità totale di Na^+ presente nel compartimento extracellulare, non dalla sola natriemia. Quando il rene trattiene sodio aumenta la quantità di soluti extracellulari e, con essa, l'acqua trattenuta. Ne risentono il volume interstiziale e quello plasmatico. Se il rene non compensa l'espansione con un'adeguata escrezione, possono aumentare ritorno venoso, gittata cardiaca e pressione arteriosa. Una perdita importante di sodio e acqua produce l'effetto opposto: il volume arterioso efficace diminuisce e vengono attivati sistema renina-angiotensina-aldosterone, sistema simpatico e vasopressina per sostenere pressione e perfusione.

Natriemia e volemia descrivono dunque variabili diverse. La natriemia esprime soprattutto il rapporto tra sodio e acqua nel plasma; il contenuto corporeo totale di sodio contribuisce invece in modo decisivo al volume extracellulare. Per questo un paziente può presentare iponatriemia con edema e sodio corporeo aumentato oppure una deplezione di volume con natriemia ancora normale.

Il gradiente del Na^+ come "moneta energetica": cotrasporto sodio–glucosio

La Na^+/K^+-ATPasi consuma adenosina trifosfato (ATP) per mantenere bassa la concentrazione di Na^+ nel citoplasma. Il gradiente elettrochimico così creato conserva energia potenziale: il Na^+ tende a

rientrare nella cellula e alcuni trasportatori accoppiano questo flusso al movimento di altre molecole contro il loro gradiente. Si parla di trasporto attivo secondario, perché l'energia deriva indirettamente dall'ATP utilizzato dalla pompa.

Nel caso del glucosio, Na^+ e zucchero attraversano lo stesso simportatore. SGLT1 (Sodium-Glucose Linked Transporter 1), espresso soprattutto sulla membrana apicale dell'enterocita e nel tratto distale del tubulo prossimale renale, accoppia in genere due Na^+ a una molecola di glucosio o galattosio. SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2), prevalente nei segmenti iniziali del tubulo prossimale, opera con un rapporto di circa un Na^+ per una molecola di glucosio e recupera la maggior parte del glucosio filtrato. Sul versante basolaterale il glucosio lascia la cellula attraverso trasportatori facilitativi della famiglia GLUT, mentre la Na^+/K^+-ATPasi espelle nuovamente il sodio.

Questo accoppiamento ha una funzione precisa. Nell'intestino consente di assorbire glucosio e galattosio anche quando il loro gradiente, da solo, non favorirebbe l'ingresso nella cellula; nel rene permette di recuperare quasi tutto il glucosio filtrato e di evitare una perdita energetica nelle urine. In molti altri tessuti il glucosio utilizza soprattutto trasportatori GLUT indipendenti dal sodio. Non esiste quindi un unico «carrier sodio-glucosio» valido per tutte le cellule.

Quando stress ossidativo, deficit energetico o danno di membrana riducono l'attività della Na^+/K^+-ATPasi, il Na^+ intracellulare tende ad aumentare e il gradiente che sostiene gli SGLT si attenua. Di conseguenza la forza motrice del cotrasporto sodio-glucosio tende a diminuire, non ad aumentare. In condizioni patologiche, iperglicemia, ormoni e segnali intracellulari possono modificare espressione e attività degli SGLT; non è quindi corretto dedurre che una pompa meno efficiente faccia entrare più glucosio soltanto perché aumenta il Na^+ intracellulare.

Sistema	Sede principale	Rapporto/energia	Funzione
Na^+/K^+-ATPasi	Membrana basolaterale di molte cellule	Consuma ATP; 3 Na^+ fuori / 2 K^+ dentro	Mantiene il gradiente di Na^+ che fornisce energia ai cotrasporti
SGLT1	Intestino tenue; tratto S3 del tubulo prossimale	≈2 Na^+ : 1 glucosio; trasporto attivo secondario	Assorbe glucosio e galattosio nell'intestino e recupera il glucosio residuo nel rene
SGLT2	Segmenti S1–S2 del tubulo prossimale renale	≈1 Na^+ : 1 glucosio; trasporto attivo secondario	Recupera la maggior parte del glucosio filtrato
GLUT	Membrana basolaterale e molti altri tessuti	Diffusione facilitata; non usa direttamente Na^+	Trasporta glucosio secondo gradiente e completa il trasferimento verso il sangue negli epiteli
Ridotta attività della pompa	Stress ossidativo, deficit di ATP o danno di membrana	↑ Na^+ intracellulare → ↓ gradiente di Na^+	Riduce la forza motrice degli SGLT; gli adattamenti patologici dipendono dal tessuto

Sistema	Sede principale	Rapporto/energia	Funzione
Significato fisiologico del cotrasporto Na^+–glucosio			
Il glucosio può essere trasportato contro il proprio gradiente perché il Na^+ entra seguendo il gradiente elettrochimico creato dalla Na^+/K^+-ATPasi. SGLT non consuma direttamente ATP: utilizza, in forma indiretta, l'energia che la pompa ha già speso per mantenere basso il Na^+ intracellulare.			

Molte iponatriemie sono soprattutto disturbi del bilancio idrico: il sodio plasmatico si riduce perché l'acqua è eccessiva rispetto ai soluti. L'ipernatriemia, al contrario, segnala spesso un deficit relativo di acqua. Per correggere questi quadri occorre considerare volume, funzione renale, vasopressina e causa di fondo; aggiungere o togliere sale senza questa lettura può essere fuorviante.

Nella popolazione generale l'eccesso cronico di sodio alimentare favorisce aumento pressorio, soprattutto nei soggetti sensibili al sale. Il potassio alimentare, la funzione renale, l'età, il sistema renina-angiotensina-aldosterone e la composizione complessiva della dieta modulano la risposta. Ridurre alimenti ultraprocessati è spesso più efficace che concentrarsi soltanto sul sale aggiunto.

La supplementazione di sodio ha indicazioni soprattutto legate a perdite documentate: sudorazione prolungata, diarrea, vomito o specifiche condizioni di ipovolemia. Nello sport di endurance il reintegro deve essere proporzionato a sudore e acqua; bere grandi quantità di sola acqua può contribuire all'iponatriemia associata all'esercizio.

Situazione	**Sodio corporeo**	**Acqua corporea**	**Lettura possibile**
Iponatriemia diluzionale	Normale o aumentato	Aumentata	Problema prevalente di acqua
Perdite gastrointestinali	Ridotto	Ridotta	Deplezione di volume; valutare anche K^+ e Cl^-
Ipernatriemia da deficit idrico	Variabile	Ridotta	Acqua insufficiente rispetto ai soluti
Eccesso dietetico cronico	Aumentata tendenza alla ritenzione in suscettibili	Variabile	Può favorire pressione elevata

9. Calcio (Ca^{2+})

Circa il 99% del calcio corporeo è concentrato nello scheletro e nei denti, ma le piccole frazioni extracellulari e citosoliche libere hanno un peso fisiologico enorme. Ca^{2+} agisce come secondo messaggero, avvia la contrazione muscolare, regola esocitosi e rilascio di neurotrasmettitori, partecipa alla coagulazione e modula numerose vie enzimatiche.

Il calcio totale plasmatico comprende quota ionizzata, quota legata all'albumina e quota complessata. Il calcio ionizzato è la frazione biologicamente attiva. Variazioni dell'albumina modificano il calcio totale senza necessariamente alterare quello ionizzato; il pH cambia il legame all'albumina e può quindi modificare rapidamente la quota libera.

L'omeostasi del calcio nasce dall'azione coordinata di ormone paratiroideo (PTH), vitamina D attiva, rene, osso e intestino. Il magnesio è necessario a una normale secrezione di PTH, mentre il fosfato interagisce con il calcio sia nella mineralizzazione sia nella regolazione endocrina. Per questo

un'alterazione del calcio va letta, quando indicato, insieme ad albumina, fosfato, magnesio, vitamina D, funzione renale e PTH.

Il sistema fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23)–Klotho aggiunge un secondo asse endocrino. FGF23 prodotto dagli osteociti riduce il riassorbimento renale del fosfato e la sintesi di 1,25-diidrossivitamina D; Klotho agisce come co-recettore indispensabile per gran parte del segnale renale di FGF23. Nella malattia renale cronica l'alterazione di questo asse contribuisce al disordine minerale e osseo e modifica profondamente l'interpretazione di calcio, fosfato, PTH e vitamina D.

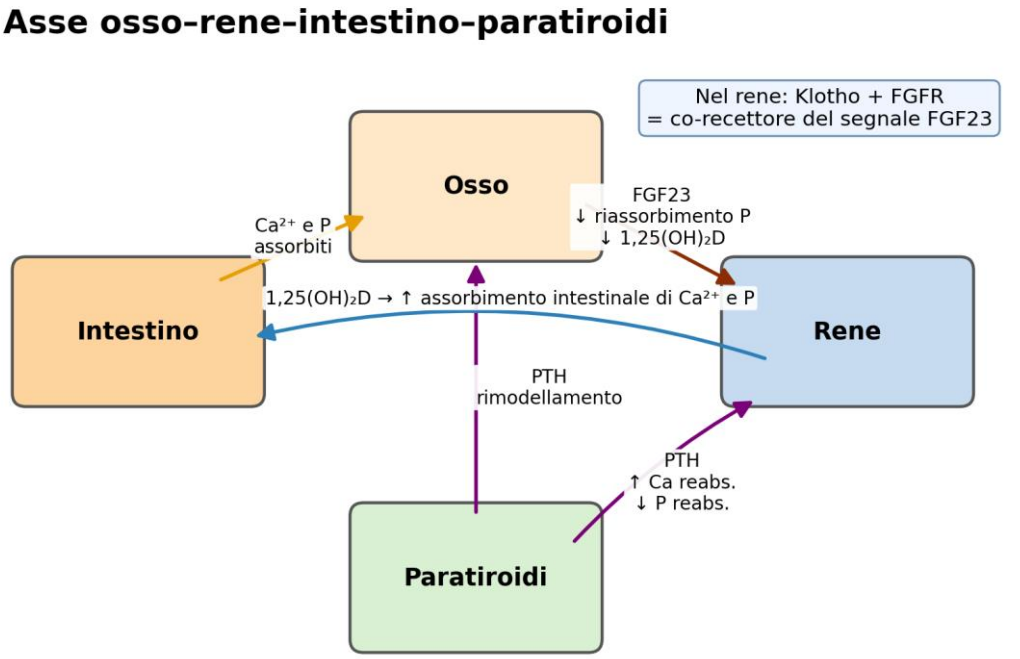
La calcificazione vascolare è un processo biologicamente attivo: coinvolge cellule muscolari lisce vascolari, fosfato, infiammazione, funzione renale, regolatori della mineralizzazione e proteine vitamina K-dipendenti. Ridurla alla formula 'calcio ingerito uguale calcio nelle arterie' è quindi scorretto. Ciò non rende irrilevante la dose supplementare, che va valutata insieme all'apporto alimentare e al rischio renale e cardiovascolare.

Nella pratica l'alimentazione rappresenta di norma la prima fonte di calcio. Quando un integratore è indicato, contano fabbisogno reale, quantità già introdotta con la dieta, funzione renale, rischio di ipercalcemia e contesto cardiovascolare. L'obiettivo è colmare un deficit, non creare un carico minerale non necessario.

Carbonato e citrato sono le forme orali più comuni. Il carbonato contiene più calcio elementare e viene assorbito meglio con il pasto e sufficiente acidità gastrica; il citrato contiene meno calcio per grammo ma è meno dipendente dall'acidità e può essere preferibile in alcune condizioni gastrointestinali. Dosi elevate in una singola assunzione vengono assorbite meno efficientemente rispetto a dosi frazionate.

Forma	Ca elementare indicativo	Caratteristiche	Note
Carbonato	~40%	Molto concentrato	Meglio con pasto; possibile gonfiore/stipsi
Citrato	~21%	Buona solubilità	Meno dipendente dall'acidità gastrica
Citrato-malato	~24%	Solubile	Usato in alcune formulazioni alimentari
Lattato	~13%	Solubile	Basso contenuto elementare
Gluconato	~9%	Molto solubile	Più comune in preparazioni mediche che in alte dosi orali
Idrossiapatite	Variabile	Matrice minerale simile all'osso	Composizione e qualità dipendono dal prodotto

Medicina del terreno e integrata – Calcio
Il calcio non va interpretato isolatamente. Assetto vitaminico D, magnesio, fosfato, PTH, funzione renale, carico di sodio, attività fisica e salute ossea definiscono il terreno nel quale la supplementazione può essere utile o, al contrario, superflua o rischiosa.



Asse calcio–fosfato. Intestino, osso, rene e paratiroidi sono coordinati da ormone paratiroideo (PTH), vitamina D, fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23) e dal co-recettore Klotho.

10. Fosforo e fosfato

Nell'organismo il fosforo è presente soprattutto come fosfato. Entra nell'adenosina trifosfato, negli acidi nucleici, nei fosfolipidi di membrana e nell'idrossiapatite ossea. I gruppi fosfato permettono inoltre la fosforilazione reversibile delle proteine, uno dei meccanismi più diffusi di regolazione enzimatica e di segnalazione cellulare.

Il fosfato sierico dipende da assorbimento intestinale, scambio con osso e cellule e escrezione renale. Ormone paratiroideo e fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23) aumentano l'escrezione renale; la vitamina D favorisce assorbimento intestinale. La malattia renale cronica può produrre ritenzione e contribuire a iperparatiroidismo secondario e calcificazione vascolare.

La carenza alimentare isolata è rara in una dieta normale; ipofosfatemia può comparire nel rialimentare un soggetto gravemente malnutrito, nell'alcolismo, con perdite renali o uso di antiacidi leganti il fosfato. L'eccesso è invece rilevante soprattutto nella malattia renale e quando la dieta contiene molti additivi fosfatici altamente assorbibili.

Il fosfato viene integrato solo in circostanze precise. Un eccesso può alterare calcio, PTH e mineralizzazione, perciò anche nell'approccio integrato va considerato dentro l'asse Ca–P–vitamina D–PTH–FGF23 e non come un nutriente isolato da aumentare genericamente.

11. Cloruro e bicarbonato

Cl^- è il principale anione extracellulare. Accompagna il sodio, contribuisce a volume e osmolarità, partecipa alla formazione di acido cloridrico gastrico ed entra negli scambi acido-base. Il rene regola cloruro e bicarbonato insieme al sodio e agli idrogenioni.

Il bicarbonato HCO_3^- costituisce il principale tampone del compartimento extracellulare. La sua concentrazione plasmatica risente della ventilazione, della produzione metabolica di acidi e della capacità renale di rigenerare bicarbonato ed eliminare protoni. Acidosi e alcalosi appartengono a questo equilibrio di sistema e non possono essere dedotte dal solo pH di urine o saliva.

Il tipo di sale deve rispecchiare il disturbo da correggere. Cloruro di potassio e cloruro di sodio sono utili quando le perdite comprendono anche Cl^-, come nel vomito o in alcune terapie diuretiche; citrati e bicarbonati forniscono invece anioni metabolizzabili con effetto alcalinizzante. La scelta non dovrebbe basarsi su una preferenza generica per ciò che viene definito 'alcalino' o 'acidificante'.

Equilibrio acido-base
Il sangue arterioso è mantenuto in un intervallo di pH molto stretto. “Alcalinizzare il corpo” con integratori in un soggetto sano è una formulazione impropria: si può modificare il carico acido netto, il pH urinario o correggere specifici disturbi, ma il pH sistemico è regolato da polmone, rene e tamponi.

12. Zolfo e solfato

Lo zolfo nutrizionale proviene soprattutto dagli aminoacidi metionina e cisteina e da altri composti solforati. Il solfato è un anione importante per reazioni di solfatazione, metabolismo di farmaci e ormoni, glicosaminoglicani e matrice extracellulare. Non viene normalmente trattato come elettrolita da integrare isolatamente.

Solfato di magnesio, solfato ferroso, solfato di zinco e solfato di rame sono sali nei quali il solfato svolge soprattutto il ruolo di controione della specie minerale d'interesse. La funzione nutrizionale dello zolfo è quindi più correttamente valutata attraverso proteine e metabolismo degli aminoacidi solforati.

Nel linguaggio della medicina del terreno, lo zolfo richiama glutatione, equilibrio redox, coniugazione epatica e matrice extracellulare. Sono collegamenti biochimici reali, ma non autorizzano l'idea che una maggiore quantità di zolfo migliori automaticamente la 'detossificazione'. Il risultato dipende da substrati disponibili, attività enzimatica, energia cellulare e funzione degli organi coinvolti.

PARTE III – OLIGOELEMENTI E IONI TRACCIA

13. Ferro

Il ferro deve la propria utilità e parte della propria pericolosità alla stessa caratteristica: la capacità di cambiare stato di ossidazione. Fe^{2+} e Fe^{3+} partecipano al trasferimento di elettroni e sono essenziali in emoglobina, citocromi, proteine ferro-zolfo e numerosi enzimi. Proprio per limitare il ferro libero, l'organismo lo lega a transferrina, ferritina e altre proteine.

L'assorbimento avviene soprattutto nel duodeno e il ferro eme viene in genere assorbito più facilmente di quello non-eme. L'epcidina, ormone prodotto dal fegato, riduce l'esportazione del ferro dagli enterociti e dai macrofagi promuovendo la degradazione della ferroportina. Durante infiammazione o infezione l'aumento dell'epcidina può così creare una carenza funzionale: il ferro è presente nei depositi ma diventa meno disponibile ai tessuti.

Approfondimento – Epcidina, ferroportina e traffico del ferro

Il ferro non-eme viene ridotto a Fe^{2+} e può entrare nell'enterocita attraverso DMT1 (Divalent Metal Transporter 1). La ferroportina esporta il ferro verso il plasma, dove l'ossidazione a Fe^{3+} ne permette il legame alla transferrina. L'epcidina, ormone prodotto soprattutto dal fegato, si lega alla ferroportina e ne promuove l'internalizzazione: quando l'epcidina aumenta, diminuisce l'uscita del ferro dagli enterociti e dai macrofagi.

Il recettore della transferrina consente alle cellule di acquisire ferro legato alla transferrina. Il recettore solubile della transferrina può aiutare in alcuni contesti diagnostici perché tende a riflettere la richiesta eritropoietica di ferro ed è meno influenzato dall'infiammazione rispetto alla ferritina, pur non essendo un test necessario in ogni caso.

La ferritina informa sulle riserve ma si comporta anche come proteina di fase acuta, quindi può aumentare con infiammazione, fegato grasso, infezioni e altre condizioni. La saturazione della transferrina aiuta a stimare il ferro realmente disponibile. Emocromo, volume corpuscolare medio, reticolociti e, in casi selezionati, recettore solubile della transferrina completano la lettura; la sideremia isolata oscilla troppo per guidare da sola una supplementazione.

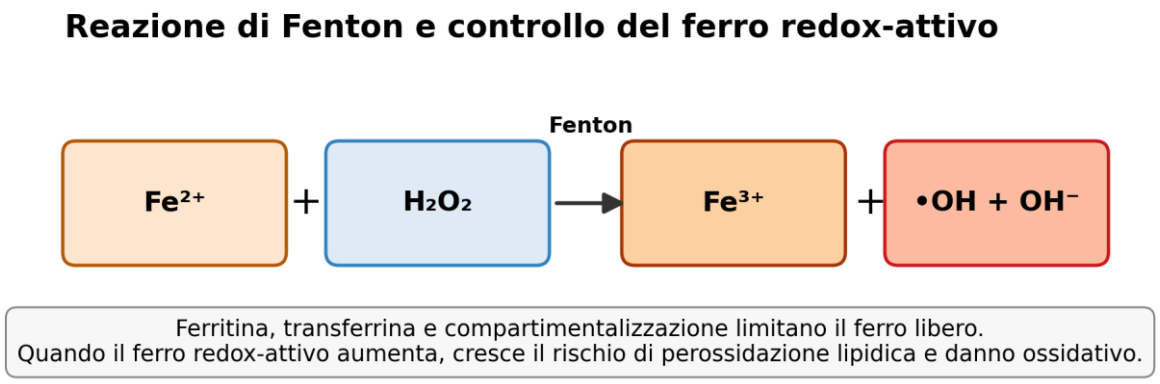
Quando l'infiammazione aumenta l'epcidina, il ferro può restare sequestrato nei depositi mentre la quota circolante si riduce. Ferritina normale o elevata non esclude quindi una disponibilità funzionale insufficiente. In questo quadro anemia, saturazione della transferrina, proteina C-reattiva e dati clinici acquistano significato soltanto se letti insieme.

Nella reazione di Fenton Fe^{2+} reagisce con il perossido di idrogeno e genera radicale ossidrile, una specie altamente reattiva. Se aumenta la quota di ferro redox-attivo non adeguatamente sequestrata, cresce anche la possibilità di perossidazione lipidica e danno cellulare. È una delle ragioni biochimiche per cui il ferro non va assunto a scopo preventivo senza un bisogno documentato.

La ferroptosi rappresenta l'estensione fisiopatologica di questo principio: è una forma regolata di morte cellulare dipendente dal ferro e caratterizzata dall'accumulo di perossidi lipidici. Non coincide con la semplice presenza di ferro, ma mostra quanto sia importante conservarlo legato, compartimentalizzato e inserito nei corretti circuiti metabolici.

Fra le forme orali, i sali ferrosi rimangono efficaci ma possono provocare disturbi gastrointestinali. Il solfato ferroso è il riferimento tradizionale; il fumarato contiene una quota maggiore di ferro elementare, il gluconato una quota minore. Bisglicinato e formulazioni sucrosomiali o liposomiali possono risultare meglio tollerati in alcuni soggetti, ma vanno considerati dose effettiva, costo e qualità delle evidenze. Il ferro endovenoso è invece una terapia medica per situazioni nelle quali l'orale non basta, non è tollerato o il fabbisogno è urgente.

Forma	Ferro elementare indicativo	Punti di forza	Limiti
Solfato ferroso	~20%	Standard, ampia evidenza	Nausea, dolore addominale, stipsi/diarrea
Fumarato ferroso	~33%	Più Fe per grammo	Effetti gastrointestinali (GI) ancora possibili
Gluconato ferroso	~12%	Dose più frazionabile	Più compresse per la stessa quota di Fe
Bisglicinato ferroso	~20% (variabile)	Spesso ben tollerato	Costo e formulazioni variabili
Sucrosomiale/liposomiale	Variabile	Tollerabilità potenzialmente migliore	Evidenza e composizione dipendono dal prodotto
Ferro endovenoso (EV)	Preparazione farmacologica	Rapida correzione quando indicata	Rischi infusionali e sovraccarico; uso medico



Reazione di Fenton corretta: Fe^{2+} reagisce con H_2O_2 generando Fe^{3+}, OH^- e radicale ossidrile •OH. Il ferro libero redox-attivo è quindi strettamente controllato.

Interazioni utili
Vitamina C aumenta l'assorbimento del ferro non-eme riducendolo e mantenendolo solubile. Calcio, fitati, polifenoli di tè e caffè possono ridurre l'assorbimento quando assunti nello stesso momento. Nella carenza importante conta tuttavia la strategia complessiva più che la ricerca di un timing perfetto.

Approfondimento – Lattoferrina e omeostasi del ferro

La lattoferrina (Lf) appartiene alla famiglia delle transferrine. È prodotta dalle ghiandole esocrine e dai neutrofili ed è presente in numerose secrezioni mucosali. La proteina lega con elevata affinità soprattutto Fe^{3+}. In funzione della saturazione in ferro si distinguono, in termini semplificati, l'apo-

lattoferrina, con molti siti di legame liberi, e l'olo-lattoferrina, più satura. Questa proprietà collega la lattoferrina al metabolismo del ferro e all'immunità nutrizionale: la sottrazione di ferro disponibile può ostacolare la crescita di diversi microrganismi e, nello stesso tempo, ridurre la quota di ferro libero capace di alimentare reazioni redox.

Il suo ruolo non si esaurisce nel legare o trasportare il ferro introdotto per via orale. Dati sperimentali e clinici indicano che la lattoferrina bovina può modulare l'omeostasi marziale anche intervenendo sull'infiammazione e sull'asse interleuchina-6, epcidina e ferroportina. Il punto è rilevante soprattutto nella carenza funzionale e nell'anemia associata a infiammazione: in questi quadri le riserve possono essere presenti, mentre il ferro rimane poco disponibile per l'eritropoiesi.

Le revisioni sistematiche disponibili riportano che, in alcune popolazioni con emoglobina bassa o anemia sideropenica, la lattoferrina bovina orale è stata associata a miglioramenti di emoglobina, ferritina e altri indici marziali e, in diversi studi, a una migliore tollerabilità gastrointestinale rispetto ai comuni sali ferrosi. Il risultato non va generalizzato. Popolazioni, formulazioni, dosi e qualità metodologica differiscono sensibilmente tra gli studi e l'effetto osservato non sembra spiegarsi con un semplice aumento dell'assorbimento frazionale del ferro. La lattoferrina va quindi collocata nel contesto clinico corretto, distinguendo carenza assoluta, carenza funzionale, anemia di altra origine e sovraccarico di ferro; non rappresenta un sostituto universale della terapia marziale.

In un approccio integrato la lattoferrina può essere presa in considerazione, a esempio, quando la supplementazione orale di ferro è mal tollerata o quando il quadro presenta una componente infiammatoria significativa. La decisione va accompagnata dal monitoraggio degli indici pertinenti, fra cui emocromo, ferritina e saturazione della transferrina; proteina C-reattiva ed epcidina possono essere utili in casi selezionati. Negli studi clinici sono state usate soprattutto preparazioni di lattoferrina bovina per via orale, spesso nell'ordine di 100–250 mg/die. Questo intervallo descrive protocolli di ricerca e non definisce una dose valida per ogni indicazione. Anche il prodotto conta: apo- e olo-lattoferrina, grado di saturazione in ferro, purezza della materia prima e tecnologia di formulazione possono modificarne le caratteristiche. Per le formulazioni specifiche, comprese quelle liposomiali, non esiste al momento una superiorità clinica generale dimostrata.

Aspetto	Significato	Implicazione pratica
Apo-lattoferrina	Bassa saturazione in ferro e numerosi siti ancora disponibili per legare Fe^{3+}	Rilevante per la capacità di sequestrare ferro e per l'immunità nutrizionale
Olo-lattoferrina	Quota più elevata dei siti di legame occupata dal ferro	Non equivale a un comune sale di ferro: funzione e biodisponibilità dipendono dal contesto biologico
Infiammazione	Possibile modulazione di IL-6, epcidina e ferroportina	Potenzialmente rilevante nella carenza funzionale e nell'anemia di infiammazione
Supplementazione orale	Negli studi è stata impiegata soprattutto lattoferrina bovina, spesso 100–250 mg/die	Forma, purezza, tollerabilità, indicazione e monitoraggio vanno valutati insieme; la supplementazione non sostituisce la diagnosi
Qualità dell'evidenza	Risultati promettenti ma eterogenei; alcuni studi hanno limiti metodologici	Evitare conclusioni universali o l'uso indiscriminato al posto del ferro

Medicina del terreno e integrata – Ferro

Aspetto	Significato	Implicazione pratica
Nel ferro il “terreno” comprende perdite ematiche, infiammazione, epcidina, funzione intestinale, infezioni, attività sportiva, ciclo mestruale, gravidanza e farmaci. Una ferritina isolata non basta a distinguere carenza assoluta, carenza funzionale e sovraccarico.		

14. Zinco

Zn^{2+} è un cofattore strutturale o catalitico di centinaia di proteine. Partecipa a sintesi di acido desossiribonucleico (DNA), trascrizione, immunità, cicatrizzazione, gusto, olfatto, riproduzione e difesa antiossidante. Le “zinc finger proteins” usano zinco per stabilizzare domini che riconoscono DNA e altre molecole.

La distribuzione cellulare dello Zn è regolata soprattutto da due famiglie di trasportatori: ZIP (SLC39), che aumentano lo Zn citosolico, e ZnT (SLC30), che lo riducono favorendo efflusso o compartimentalizzazione. ZIP4 è particolarmente importante nell’assorbimento intestinale, mentre ZnT1 favorisce il passaggio verso il sangue. Questi sistemi spiegano perché lo stato dello zinco non dipenda soltanto dalla dose ingerita.

L'organismo non possiede un grande deposito rapidamente mobilizzabile. L'assorbimento avviene nell'intestino ed è ridotto dai fitati; proteine animali possono aumentare la biodisponibilità. Il valore sierico è utile nei quadri marcati ma varia con infiammazione, digiuno, ora del giorno e albumina.

L'eccesso cronico di zinco è un problema tipico della supplementazione non monitorata. Alte dosi inducono metallotioneina intestinale, proteina che lega il rame con affinità elevata e ne riduce l'assorbimento: può comparire carenza di rame con anemia, neutropenia e neuropatia. Il rapporto Zn–Cu va quindi ragionato, non applicato come numero universale.

Gluconato, citrato, acetato, picolinato e bisglicinato sono forme comuni. Le differenze di biodisponibilità esistono ma spesso sono meno importanti della dose elementare e della tollerabilità. Lo zinco a stomaco vuoto provoca frequentemente nausea; una piccola quantità di cibo può migliorare l'aderenza.

Forma	Zinco elementare indicativo	Note
Solfato	~23%	Economico; possibile irritazione gastrointestinale (GI)
Gluconato	~14%	Comune in compresse e pastiglie
Acetato	~30%	Buona solubilità; usato anche in pastiglie
Citrato	~31%	Buona quota elementare
Picolinato	~20%	Popolare; nessuna superiorità universale dimostrata
Bisglicinato	Variabile	Buona tollerabilità in molte formulazioni

15. Rame

Il rame alterna Cu^{+} e Cu^{2+} e partecipa a enzimi coinvolti in respirazione mitocondriale, difesa antiossidante, sintesi di collagene ed elastina, pigmentazione e metabolismo dei neurotrasmettitori.

Ceruloplasmina e proteine chaperon limitano la presenza di rame libero, potenzialmente pro-ossidante.

Nell'enterocita il rame entra soprattutto attraverso trasportatori ad alta affinità e viene distribuito da proteine chaperone. ATP7A facilita l'uscita del rame verso il circolo; ATP7B è centrale nel fegato per incorporazione nella ceruloplasmina ed escrezione biliare. Alterazioni genetiche di questi sistemi producono fenotipi molto diversi e mostrano quanto sia strettamente regolato il rame.

Il rame è indispensabile al metabolismo del ferro: la ceruloplasmina ossida Fe^{2+} a Fe^{3+} facilitandone il caricamento sulla transferrina. Una carenza di rame può quindi produrre anemia che non risponde al ferro. Gastrectomia, chirurgia bariatrica, malassorbimento e supplementazione cronica elevata di zinco sono cause importanti.

Sieremia del rame e ceruloplasmina sono i marker più usati ma risentono di infiammazione, estrogeni e gravidanza. La malattia di Wilson rappresenta un problema di accumulo patologico e richiede diagnostica specialistica; non va confusa con un semplice eccesso alimentare.

La supplementazione può usare gluconato, solfato o forme chelate. Dosi farmacologiche o prolungate non sono appropriate senza indicazione. In un approccio integrato il rame va sempre letto insieme a zinco, ferro, stato infiammatorio e funzione epatica.

Forma di rame	Cu elementare indicativo	Caratteristiche	Cautele
Gluconato di rame	~14%	Comune negli integratori; solubile	Evitare dosi croniche elevate senza indicazione
Solfato di rame	~25% anidro; variabile se idrato	Economico e ben caratterizzato	Può essere irritante; dose elementare da calcolare
Bisglicinato/chelati	Variabile	Buona tollerabilità in alcune formulazioni	La superiorità clinica non è universale
Ossido di rame	~80%	Molto concentrato	Biodisponibilità inferiore rispetto a forme più solubili in diversi contesti
Medicina del terreno e integrata – Zinco e rame			
Zinco e rame devono essere letti come coppia quando la supplementazione è prolungata. Infiammazione, albumina, funzione intestinale e dosi elevate di Zn possono modificare i marker circolanti e l'assorbimento del Cu; il rapporto Zn/Cu può essere descrittivo ma non sostituisce la valutazione dei singoli nutrienti.			

16. Iodio

Lo iodio è utilizzato dalla tiroide come ioduro I^-. Il simporto sodio-ioduro (NIS, Sodium-Iodide Symporter) concentra ioduro nei tireociti; la tireoperossidasi lo ossida e lo incorpora nella tireoglobulina per formare gli ormoni tiroidei. La funzione dipende anche da selenio, ferro e integrità dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide.

Sia carenza sia eccesso possono alterare la funzione tiroidea. In popolazioni con adeguata iodoprofilassi, l'uso non necessario di alte dosi di iodio può provocare disfunzione, soprattutto in soggetti con autoimmunità o autonomia nodulare. Il sale iodato è una strategia di popolazione ben diversa dalle soluzioni ad alte dosi.

Lo iodio urinario riflette soprattutto l'introito recente ed è particolarmente utile negli studi di popolazione; un singolo campione descrive con minore precisione lo stato individuale. Quando la

domanda riguarda la funzione tiroidea, ormone tireostimolante (TSH), tiroxina libera (FT4) e quadro clinico restano i riferimenti principali.

Negli integratori lo iodio può comparire, fra l'altro, come ioduro di potassio o iodato. Le alghe rappresentano un caso diverso, perché il loro contenuto può variare notevolmente. Nell'approccio integrato l'obiettivo è raggiungere un apporto adeguato evitando la ricerca indiscriminata della cosiddetta 'saturazione' tiroidea.

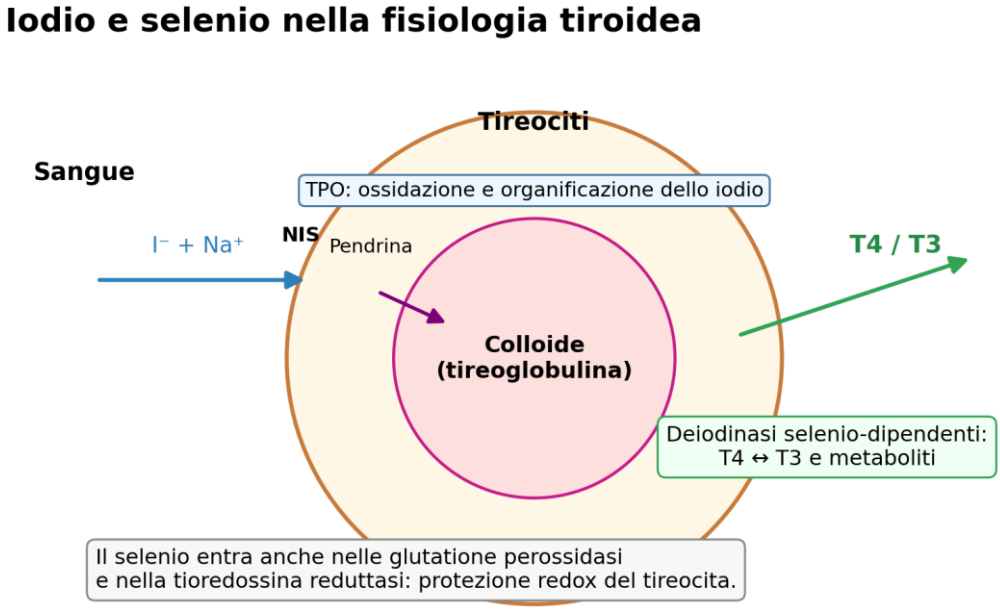
Forma	Caratteristiche	Vantaggi	Rischi/limiti
Ioduro di potassio	I^- direttamente disponibile	Forma ben definita e dosabile	Eccesso può alterare funzione tiroidea in soggetti suscettibili
Iodato di potassio	Ridotto a ioduro nel tratto gastrointestinale	Usato anche nell'iodoprofilassi	Stesse cautele dell'eccesso di iodio
Alghe/kelp	Contenuto naturale molto variabile	Fonte alimentare	Dose spesso imprevedibile; rischio di eccesso e contaminanti
Soluzioni ad alta concentrazione	Uso medico o protocolli specifici	Permettono dosi farmacologiche quando indicate	Non assimilabili alla normale supplementazione nutrizionale

17. Selenio

Il selenio viene incorporato in proteine specializzate, fra cui glutatione perossidasi, tioredossina reduttasi e deiodinasi degli ormoni tiroidei. Collega quindi difesa redox e metabolismo tiroideo ad altre funzioni cellulari. Rispetto a molti macroelementi, il margine fra apporto insufficiente ed eccessivo è relativamente stretto.

Selenometionina è incorporata anche non specificamente nelle proteine al posto della metionina e può costituire un deposito; selenito e selenato seguono vie metaboliche differenti. Le forme organiche e inorganiche non sono quindi completamente intercambiabili, benché tutte possano contribuire allo stato del selenio.

Forma di selenio	Metabolismo/biodisponibilità	Caratteristiche	Cautele
Selenometionina	Incorporata anche nelle proteine al posto della metionina	Alta biodisponibilità; crea riserva corporea	Può accumularsi più facilmente con alte dosi prolungate
Lievito arricchito in Se	Miscela prevalentemente organica	Usato in molti studi clinici	Composizione dipende dal prodotto
Selenito di sodio	Forma inorganica	Ben studiata; entra nel pool del selenio	Meno ritenuto rispetto a selenometionina
Selenato di sodio	Forma inorganica	Buon assorbimento	Una parte può essere eliminata rapidamente nelle urine



Follicolo tiroideo: captazione dello ioduro attraverso NIS, organificazione mediata da TPO e ruolo delle deiodinasi selenio-dipendenti nel metabolismo di T4 e T3.

Medicina del terreno e integrata – Iodio e selenio
Iodio e selenio sono strettamente connessi alla fisiologia tiroidea ma non vanno co-supplementati automaticamente. Introito alimentare, iodoprofilassi, autoimmunità, farmaci, gravidanza, funzione renale e reale stato del selenio devono guidare l'intervento. Un singolo campione urinario di iodio è soprattutto un indicatore di introito recente e ha maggior valore epidemiologico che diagnostico individuale.

Un'esposizione cronica eccessiva può provocare selenosi, con fragilità di capelli e unghie, alito caratteristico e disturbi gastrointestinali o neurologici. La sola presenza di stress ossidativo non giustifica dosi elevate: per molti composti antiossidanti la relazione dose-risposta segue una curva a U e sia la carenza sia l'eccesso possono essere sfavorevoli.

18. Manganese

Il manganese è cofattore di enzimi quali manganese-superossido dismutasi mitocondriale, arginasi e alcune transferasi. Partecipa a metabolismo energetico, difesa antiossidante e formazione di tessuto connettivo e osso.

La carenza clinica nell'uomo è rara. Il problema più rilevante è l'eccesso, soprattutto per esposizione professionale o alterata eliminazione biliare, che può produrre neurotossicità con manifestazioni parkinsoniane. L'integrazione routinaria ad alte dosi è quindi difficilmente giustificabile.

Il manganese compete in parte con ferro e altri metalli nei trasporti. Una carenza di ferro può aumentare l'assorbimento di manganese. Il singolo valore ematico ha utilità limitata fuori da contesti specifici.

Forma	Caratteristiche	Possibile impiego	Rischi/limiti
Solfato di manganese	Sale inorganico solubile	Fonte di Mn in integratori multivitaminici	Supplementazione isolata raramente necessaria
Gluconato di manganese	Sale organico	Comune negli integratori	Nessuna superiorità clinica generale dimostrata
Chelati aminoacidici	Contenuto variabile	Buona tollerabilità in alcune formulazioni	Qualità e dose elementare dipendono dal prodotto

19. Molibdeno

Il molibdeno entra nel cofattore molibdenico di enzimi come solfito ossidasi, xantina ossidoreduttasi e aldeide ossidasi. È necessario in quantità molto piccole e la carenza nutrizionale è eccezionale.

L'eccesso può interferire con il metabolismo del rame e aumentare uricemia in alcuni contesti. La supplementazione isolata è raramente necessaria; il molibdeno serve soprattutto a ricordare che alcuni oligoelementi sono essenziali a dosi minuscole e diventano rapidamente inutili quando l'alimentazione è adeguata.

Forma	Caratteristiche	Possibile impiego	Rischi/limiti
Molibdato di sodio	Forma inorganica solubile	Fonte definita di molibdeno	Eccesso può interferire con rame e metabolismo delle purine
Chelati/complessi organici	Dose elementare variabile	Presenti in multinutrienti	Benefici aggiuntivi non dimostrati in soggetti repleti

20. Cromo

Il cromo trivalente è stato a lungo considerato un oligoelemento essenziale coinvolto nell'azione insulinica. La sua essenzialità nutrizionale nell'uomo e l'entità dell'effetto della supplementazione sul metabolismo glucidico sono oggi oggetto di discussione. Non esiste una sindrome carenziale ben definita nella popolazione generale paragonabile a quella del ferro o dello iodio.

Il picolinato di cromo è una forma comune negli integratori. Gli effetti medi su glicemia e composizione corporea, quando presenti, sono modesti e non sostituiscono alimentazione, attività fisica o terapia del diabete. Il cromo esavalente, al contrario, è una specie tossica e cancerogena da esposizione ambientale/professionale e non ha relazione con la supplementazione nutrizionale trivalente.

Nota di metodo			
Questo capitolo distingue volutamente “uso diffuso” ed “essenzialità dimostrata”. Il fatto che un elemento sia venduto come integratore non prova che la popolazione ne abbia bisogno né che la sua integrazione produca un beneficio clinico.			
Forma	**Caratteristiche**	**Possibile impiego**	**Rischi/limiti**
Picolinato di cromo	Forma molto diffusa	Studiato nel metabolismo glucidico	Benefici medi modesti/inconsistenti; essenzialità umana discussa
Cloruro di cromo(III)	Sale inorganico	Fonte di Cr^{3+}	Biodisponibilità relativamente bassa
Nicotinato/polinicotinato	Complesso organico	Commercializzato per metabolismo	Superiorità clinica non stabilita; evitare alte dosi non monitorate

Nota di metodo
Per questi oligoelementi il terreno conta soprattutto nel distinguere carenza plausibile, esposizione e uso commerciale. Funzione epatica e renale, stato del ferro e del rame, ambiente di lavoro, alimentazione e multintegratori già assunti devono precedere una supplementazione isolata.

21. Cobalto e vitamina B12

Il cobalto è fisiologicamente rilevante soprattutto perché è l'atomo centrale della cobalamina, cioè vitamina B12. Non esiste un razionale nutrizionale ordinario per integrare cobalto libero al posto della vitamina B12.

La cobalamina è necessaria alla metionina sintasi e alla metilmalonil-coenzima A (CoA) mutasi. Una carenza produce anemia megaloblastica e danno neurologico. Diagnostica e supplementazione devono quindi riguardare B12, omocisteina e acido metilmalonico quando appropriato, non una presunta carenza isolata di cobalto.

L'esposizione elevata a cobalto non legato può essere tossica. Questo capitolo è un esempio importante di come la forma chimica determini il significato biologico di un elemento.

Forma	Contesto	Impiego	Rischi/limiti
Cianocobalamina	Vitamina B12 stabile	Supplementazione orale/parenterale	Il Co è parte della cobalamina, non Co libero
Idrossocobalamina	Vitamina B12; anche farmaco iniettabile	Carenza di B12 e usi medici specifici	Via parenterale secondo indicazione clinica
Metilcobalamina	Coenzima B12	Integratori orali	Non dimostrata superiorità universale
Adenosilcobalamina	Coenzima B12 mitocondriale	Integratori specifici	Dati comparativi clinici limitati
Cobalto inorganico	Ione/metallo libero	Nessuna normale indicazione nutrizionale	Eccesso potenzialmente cardiaco, tiroideo ed ematologico

22. Boro

Il boro è presente in frutta, verdura, legumi e frutta secca. Nell'uomo non è universalmente classificato come elemento essenziale, ma dati sperimentali suggeriscono effetti su metabolismo minerale, osso e segnali ormonali. Le quantità efficaci e il significato clinico rimangono meno definiti rispetto a calcio, magnesio o vitamina D.

Il borato e l'acido borico partecipano a equilibri chimici differenti a seconda del pH. Negli integratori sono comuni borati e complessi organici. L'uso deve restare prudente: la distanza fra dati meccanicistici e beneficio clinico non va colmata con supposizioni.

Forma	Caratteristiche	Possibile impiego	Rischi/limiti
Boro citrato/glicinato/aspartato	Forme commerciali	Studi esplorativi su osso e metabolismo	Fabbisogno essenziale non ufficialmente definito; prove limitate
Acido borico/borati	Forme chimiche semplici	Usi specifici non equivalenti a supplementazione nutrizionale	Dosi elevate sono tossiche; evitare usi impropri

23. Silicio

Il silicio è abbondante nell'ambiente e assunto attraverso alimenti e acqua, spesso come acido ortosilicico o silice. Sono stati proposti ruoli nella matrice extracellulare, nel collagene e nell'osso, ma l'essenzialità nell'uomo non è dimostrata con la stessa solidità degli elementi classici.

Forme come acido ortosilicico stabilizzato e silice colloidale differiscono per biodisponibilità. I dati clinici su cute, capelli, unghie e osso sono interessanti ma ancora limitati. L'impiego va presentato come nutraceutica emergente, non come correzione di una carenza definita da test routinari.

Forma	Caratteristiche	Possibile impiego	Rischi/limiti
Acido ortosilicico	Forma solubile	Studi su tessuto connettivo e osso	Evidenza clinica non conclusiva
Acido ortosilicico stabilizzato con colina	Stabilizza la forma monomerica	Studi su cute/capelli/osso	Beneficio dipende dal contesto
Silice/silicati	Solubilità molto variabile	Fonti diverse ed eccipienti	Biodisponibilità fortemente dipendente dalla forma

24. Fluoro

Il fluoro come fluoruro F^- si incorpora nei tessuti mineralizzati e aumenta la resistenza dello smalto agli attacchi acidi. Il beneficio più documentato è la prevenzione della carie attraverso esposizione topica adeguata.

L'eccesso durante lo sviluppo dentale può causare fluorosi dentale; esposizioni molto elevate e prolungate possono interessare lo scheletro. Il fluoro è quindi un esempio di sostanza con finestra di utilità stretta e uso prevalentemente locale piuttosto che di integratore sistemico da assumere in modo indiscriminato.

Forma	Via	Impiego	Rischi/limiti
Fluoruro di sodio	Topica/orale in contesti specifici	Prevenzione della carie	Eccesso cronico → fluorosi
Fluoruro stannoso	Topica dentale	Dentifrici/prodotti odontoiatrici	Non è supplemento sistemico di routine
Acqua fluorata/alimenti	Esposizione ambientale	Contributo all'esposizione totale	Considerare la dose cumulativa, soprattutto nei bambini
Medicina del terreno e integrata – Boro, silicio e fluoro			
Boro e silicio hanno interesse biologico ma criteri di essenzialità e marker clinici meno definiti rispetto ai grandi minerali. Il fluoro va invece letto soprattutto come equilibrio tra efficacia topica dentale ed esposizione cumulativa, evitando di trasformare l'impiego odontoiatrico in una supplementazione sistemica indiscriminata.			

25. Litio

Li^+ è un catione monovalente che condivide alcune proprietà con sodio e magnesio. In farmacologia, carbonato e citrato di litio sono usati come stabilizzatori dell'umore e possiedono una finestra terapeutica relativamente stretta. La terapia richiede controllo della litiemia, funzione renale e tiroidea, stato di idratazione e possibili interazioni farmacologiche.

Il litio filtrato dal glomerulo viene in parte riassorbito seguendo vie legate al sodio. Disidratazione, forte riduzione dell'introito di sodio, vomito, diarrea e farmaci che ne diminuiscono la clearance renale possono quindi far aumentare la litiemia durante il trattamento. Questo legame con l'omeostasi del sodio chiarisce perché il litio farmacologico richieda un monitoraggio stretto.

Acqua e alimenti contengono litio in tracce e da tempo si discute un suo possibile ruolo come elemento ultratraccia. Nell'uomo, però, non è stata definita una sindrome carenziale né esiste un fabbisogno ufficiale universalmente riconosciuto. Le associazioni epidemiologiche osservate fra litio nell'acqua e alcuni esiti di salute generano ipotesi, ma non costituiscono prove sufficienti per raccomandarne la supplementazione.

In alcuni Paesi il litio orotato viene venduto come integratore. La diversa forma chimica non consente di considerarlo automaticamente più sicuro del litio usato come farmaco: mancano dati clinici solidi sull'efficacia e sulla sicurezza a lungo termine e l'eliminazione resta prevalentemente renale. Nel trattamento farmacologico, disidratazione, dieta molto iposodica, diuretici, farmaci antinfiammatori non steroidei, ACE-inibitori e sartani possono aumentare l'esposizione sistemica.

Nel paziente in terapia il controllo non si limita alla litiemia. Vanno seguite funzione renale e tiroidea; calcio e paratiroidi richiedono attenzione perché l'uso cronico può associarsi a iperparatiroidismo e ipercalcemia. Fra le interazioni clinicamente più importanti rientrano diuretici tiazidici, farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Il litio è anche un buon esempio del principio di dose e contesto caro alla medicina del terreno: lo stesso elemento può essere una traccia ambientale, un oggetto di ricerca nutrizionale oppure un farmaco che richiede controlli stringenti. Confondere questi livelli porta facilmente a conclusioni sbagliate.

Forma/contesto	Uso	Osservazioni
Carbonato di litio	Farmaco	Richiede prescrizione e monitoraggio; contenuto di Li elementare ~19%
Citrato di litio	Farmaco in alcune formulazioni	Equivalenze di dose devono essere calcolate clinicamente
Litio da dieta/acqua	Esposizione in tracce	Nessun fabbisogno ufficiale universalmente stabilito
Orotato di litio	Integratore in alcuni mercati	Evidenza e sicurezza a lungo termine insufficienti; non presumere superiorità o innocuità
Medicina del terreno e integrata – Litio		
Il litio mostra in modo esemplare che dose, rene, sodio, idratazione e farmaci possono trasformare lo stesso ione da traccia ambientale a terapia farmacologica con finestra stretta. Qualunque uso non farmacologico deve quindi evitare di trasferire automaticamente al supplemento i benefici dimostrati per il farmaco.		

26. Elementi ultratraccia ed essenzialità incerta

Stronzio, rubidio, nichel, vanadio, stagno e altri elementi sono rilevabili nell'organismo e possono avere effetti biologici sperimentali. La presenza non dimostra però essenzialità. Per definire un nutriente essenziale occorrono funzioni specifiche, conseguenze riproducibili della carenza e reversibilità con reintroduzione.

Lo stronzio può sostituire in parte il calcio nel minerale osseo; alcuni suoi sali hanno avuto impiego farmacologico, diverso dalla nutrizione ordinaria. Vanadio e nichel interagiscono con enzimi e segnali ma non possiedono indicazioni supplementari di routine. Rubidio segue in parte i trasporti del potassio, senza che ciò lo renda un sostituto fisiologico utile.

Il principio editoriale è semplice: in un volume completo questi elementi vanno menzionati, ma con una gerarchia dell'evidenza. Traccia biologica, ipotesi di essenzialità, effetto farmacologico e indicazione clinica sono quattro livelli distinti.

PARTE IV – RETI, CLINICA E MEDICINA INTEGRATA

27. Ioni tossici e interferenti

Piombo, cadmio, mercurio e arsenico non appartengono agli elementi nutrizionali utili, ma aiutano a capire quanto la biochimica minerale sia competitiva. Il piombo interferisce con calcio e gruppi sulfidrilici; il cadmio compete con lo zinco e danneggia il rene; il mercurio lega con elevata affinità gruppi tiolici e selenio; arsenito e arsenato possono disturbare metabolismo energetico e segnalazione.

L'alluminio non è un nutriente essenziale. L'esposizione quotidiana è generalmente gestita da assorbimento limitato ed escrezione, ma il rischio aumenta nella grave insufficienza renale e in esposizioni elevate. Anche qui la diagnosi richiede test appropriati e storia di esposizione, non pannelli minerali generici.

La chelazione appartiene alla terapia medica di intossicazioni documentate. I chelanti non selettivi possono sottrarre anche elementi essenziali e possiedono rischi propri. Un approccio integrato responsabile distingue quindi il sostegno nutrizionale dei sistemi fisiologici dal trattamento di un avvelenamento.

28. Interazioni tra minerali

Le interazioni fra minerali possono avvenire nell'intestino, nel plasma, nei trasportatori, negli enzimi o nel rene e cambiano con la dose. Una dieta varia difficilmente genera competizioni clinicamente importanti; il problema emerge più facilmente quando un singolo elemento viene assunto ad alte dosi per periodi prolungati.

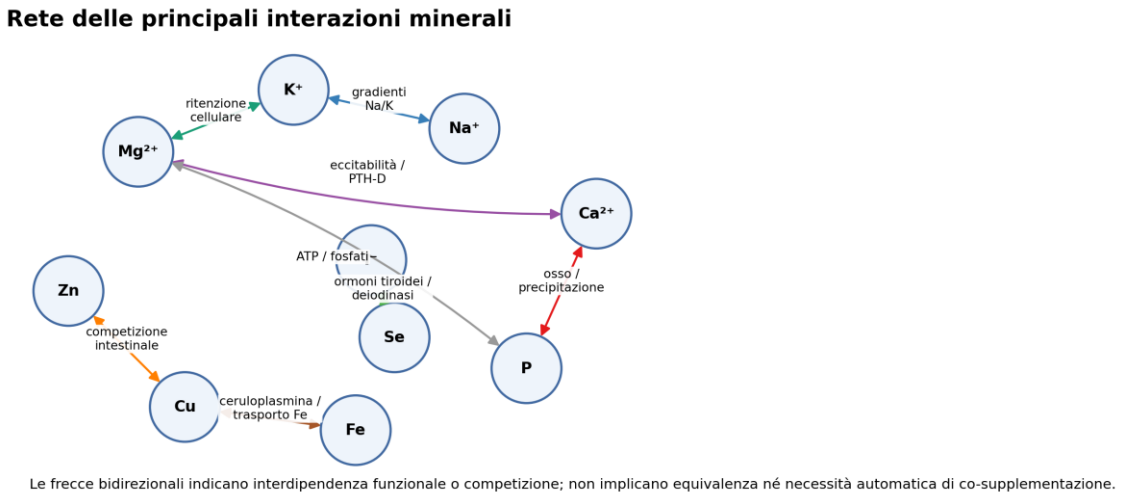
Conviene distinguere almeno tre meccanismi: sinergia fisiologica, come nel rapporto Mg^{2+}–K^{+}; competizione per assorbimento o trasporto, evidente fra Zn e Cu quando lo zinco è molto elevato; dipendenza da una terza variabile, come per Ca e P regolati da PTH, vitamina D, FGF23 e funzione renale. Un presunto 'rapporto ideale' acquista significato soltanto se è sostenuto da un meccanismo e da un contesto clinico.

Magnesio e potassio sono un binomio clinicamente importante: la deplezione di Mg favorisce perdita renale di K e rende l'ipokaliemia più difficile da correggere. Calcio e magnesio condividono aspetti di eccitabilità e trasporto ma non devono essere ridotti a un “rapporto ideale” universale. Zinco e rame competono a livello intestinale, soprattutto quando lo zinco è alto per periodi prolungati.

Rame e ferro sono collegati dalla ceruloplasmina e dal trasporto del ferro. Iodio e selenio cooperano nella funzione tiroidea: il primo è substrato degli ormoni, il secondo entra nelle deiodinasi e in sistemi antiossidanti tiroidei. Calcio e fosfato sono inseparabili dall'asse PTH–vitamina D–FGF23.

Anche i farmaci modificano questa rete. Gli inibitori di pompa protonica possono contribuire a ipomagnesemia nei soggetti predisposti; i diuretici cambiano l'equilibrio di Na, K e Mg; antiacidi e leganti intestinali possono ridurre alcuni assorbimenti. Levotiroxina, tetracicline e chinoloni formano inoltre complessi con calcio, ferro, magnesio o zinco, motivo per cui in diversi casi è necessario rispettare un intervallo fra le assunzioni.

Interazione	Meccanismo prevalente	Conseguenza pratica
Mg ↔ K	Mg basso aumenta perdita renale di K	Correggere Mg quando l'ipokaliemia è refrattaria
Zn → Cu	Metallotioneina intestinale indotta dallo Zn	Alte dosi croniche di Zn possono causare carenza di Cu
Cu ↔ Fe	Ceruloplasmina e mobilizzazione del Fe	Carenza di Cu può simulare/complicare anemia da Fe
Ca/P	Osso, PTH, vitamina D, FGF23	Interpretazione congiunta, soprattutto nella malattia renale
I/Se	Sintesi e metabolismo degli ormoni tiroidei	Evitare correzioni isolate ad alte dosi
Ca/Mg/Fe/Zn ↔ farmaci	Chelazione o ridotto assorbimento	Distanziamento quando previsto dalla scheda del farmaco



Rete semplificata delle interazioni minerali. Le frecce bidirezionali indicano interdipendenza funzionale o competizione e non equivalenza né necessità automatica di co-supplementazione.

29. Idratazione, esercizio fisico e sudorazione

Con l'esercizio cambiano rapidamente acqua, sodio, potassio e, in misura diversa, magnesio. Il sudore è ipotonico rispetto al plasma, ma la concentrazione di sodio varia molto fra individui e con l'acclimatazione. Chi suda a lungo e abbondantemente può perdere quantità rilevanti di NaCl; le perdite di potassio sono in genere più contenute e vengono compensate soprattutto dall'alimentazione.

Durante lavoro muscolare K^+ esce transitoriamente dalle fibre e viene poi ricaptato. L'aumento temporaneo extracellulare contribuisce a vasodilatazione locale e regolazione del flusso. Dopo l'esercizio la Na^+/K^+-ATPasi e l'insulina favoriscono il ripristino del gradiente. Il fenomeno non significa che l'atleta abbia bisogno di grandi dosi di potassio supplementare.

Una reidratazione efficace richiede acqua e, quando le perdite sono consistenti, anche sodio. I carboidrati possono facilitare l'assorbimento intestinale attraverso il cotrasporto sodio-glucosio. Per attività brevi e vita quotidiana sono spesso sufficienti acqua e pasti normali; nelle prove prolungate occorre invece adattare la strategia a sudorazione, temperatura, ritmo, peso corporeo e tollerabilità.

Magnesio e ferro meritano attenzione negli atleti con diete restrittive, perdite gastrointestinali, mestruazioni abbondanti o elevata richiesta energetica. L'uso di integratori senza diagnosi non migliora automaticamente la prestazione quando lo stato minerale è già adeguato.

Exercise physiology
La perdita di peso durante una seduta fornisce una stima pratica delle perdite idriche, ma va corretta per liquidi assunti e urine. Nei lavori molto prolungati o in ambienti caldi può essere utile conoscere la concentrazione di sodio nel sudore; non è invece necessario inseguire ogni oligoelemento perso.

30. Ioni nella medicina del terreno e integrata

La medicina del terreno parte da un'idea semplice: il significato di un dato dipende dall'ambiente biologico nel quale viene osservato. Nel caso degli ioni questa impostazione è particolarmente concreta, perché idratazione, volume extracellulare, distribuzione intra- ed extracellulare, pH, energia cellulare, funzione renale, massa muscolare, osso, infiammazione e stato ormonale possono modificare sia la concentrazione sia la risposta dell'organismo.

Un terreno favorevole non corrisponde a una serie di valori 'ottimali' arbitrariamente più stretti degli intervalli di laboratorio. Descrive piuttosto una condizione coerente: alimentazione capace di coprire i fabbisogni, intestino che assorbe, rene che regola, muscolo metabolicamente attivo, ritmi circadiani e sonno adeguati, buona sensibilità insulinica, infiammazione contenuta e terapia farmacologica correttamente considerata.

Il microbiota può modificare la disponibilità dei minerali attraverso pH luminale, produzione di acidi grassi a corta catena, interazione con fitati e trasformazione di composti. L'entità dell'effetto cambia con dieta e composizione microbica, perciò non esiste un protocollo standard di 'mineralizzazione del microbiota'. Nella pratica risultano più concreti il lavoro su alimentazione, fibre, salute intestinale e cause di malassorbimento.

Matrice extracellulare, microcircolo e idratazione interstiziale condizionano diffusione di nutrienti e segnali. Proprio per questo vanno evitati automatismi diagnostici: edema non equivale sempre a 'sodio alto', crampi non significano necessariamente 'magnesio basso' e stanchezza non coincide di per sé con 'ferro basso'. La valutazione del terreno serve a collocare il sintomo dentro la fisiologia, non ad assegnargli un minerale in modo automatico.

Dentro un approccio integrato l'integrazione minerale è uno strumento, non il programma intero. Alimentazione, attività fisica, recupero, sonno, gestione dello stress, funzione gastrointestinale, composizione corporea, eventuali farmaci e monitoraggio definiscono il quadro nel quale il nutraceutico può essere utile. Il valore maggiore emerge quando viene corretto un vero collo di bottiglia.

Applicata agli ioni, la lettura del terreno può essere ordinata in quattro passaggi: disponibilità, cioè dieta e assorbimento; distribuzione, cioè compartimenti e trasportatori; utilizzazione, che coinvolge enzimi, membrane e mitocondri; eliminazione, affidata soprattutto a rene, intestino e sudore. Questo schema aiuta a non confondere la concentrazione plasmatica con il contenuto corporeo e indica dove cercare l'origine dello squilibrio.

Il programma personalizzato riunisce alimentazione, attività fisica, composizione corporea, sonno e ritmi circadiani, funzione gastrointestinale e microbiota, stato infiammatorio, rene, farmaci e supplementi già in uso. Il traguardo non consiste nel portare ogni parametro verso un presunto optimum universale; consiste nel correggere gli squilibri documentati evitando di crearne di nuovi.

Dimensione del "terreno"	Perché modifica gli ioni	Esempi
Idratazione e volume	Cambia concentrazione e perfusione	Na^+, Cl^-, K^+, creatinina
Funzione renale	Regola escrezione e ritenzione	K^+, Mg^{2+}, fosfato, Li^+
Massa muscolare e insulina	Grande compartimento intracellulare e captazione	K^+, Mg^{2+}, fosfato
Intestino e microbiota	Assorbimento e perdite	Fe, Mg, Zn, Ca
Infiammazione	Redistribuisce e altera proteine di trasporto	Fe/ferritina, Zn, Cu
Farmaci	Modificano assorbimento o escrezione	inibitori di pompa protonica (PPI)-Mg; diuretici-K/Mg; sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)-K
Attività fisica/sudore	Perdite e redistribuzione acute	Na^+, Cl^-, K^+, Mg^{2+}

Principio della medicina integrata

Il terreno non è una spiegazione alternativa alla fisiologia: è la fisiologia osservata nelle sue interazioni. Ogni intervento dovrebbe essere traducibile in una variabile misurabile, in un meccanismo plausibile o in un obiettivo clinico verificabile.

31. Contesti clinici che cambiano la lettura dei minerali

Con la malattia renale cronica cambia prima di tutto il rischio di accumulo. Potassio, magnesio, fosfato e litio richiedono particolare cautela, mentre calcio e vitamina D vanno interpretati nel quadro del disturbo minerale-osseo associato alla ridotta funzione renale. Indicazioni valide per un adulto sano possono diventare inappropriate quando la filtrazione glomerulare diminuisce.

Diabete e resistenza insulinica modificano soprattutto la distribuzione di potassio e magnesio. Glicosuria e diuresi osmotica possono aumentare le perdite; l'insulina sposta K^+ nelle cellule, mentre una grave carenza insulinica può produrre iperkaliemia plasmatica nonostante una deplezione totale. È uno degli esempi più chiari della differenza fra concentrazione nel sangue e contenuto corporeo.

Malattie gastrointestinali croniche, celiachia e chirurgia bariatrica possono accompagnarsi a carenze contemporanee di ferro, magnesio, calcio, zinco e rame. Correggerle significa trattare la causa, scegliere una via di somministrazione adatta e monitorare più elementi. Aumentare indefinitamente una dose orale in presenza di malassorbimento può soltanto aumentare gli effetti indesiderati senza risolvere il problema.

In gravidanza e allattamento cambiano fabbisogni e volume plasmatico. Ferro e iodio sono particolarmente rilevanti, ma eccessi possono essere dannosi. Nei bambini la crescita modifica i fabbisogni e rende inappropriate molte dosi per adulti. Nell'anziano diminuiscono spesso introito, funzione renale e riserva fisiologica, mentre aumentano politerapia e rischio di interazioni.

Nelle patologie cardiovascolari diventano centrali equilibrio Na–K, funzione renale e terapia farmacologica. Scompenso cardiaco e farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina-aldosterone riducono il margine di sicurezza del potassio. Qualunque integrazione va quindi coordinata con la terapia prescritta e con il monitoraggio clinico.

32. Strategia pratica di supplementazione e monitoraggio

La gestione pratica può essere ricondotta a sei passaggi: definire il problema, confermare o stimare il deficit, ricercarne la causa, scegliere la forma, stabilire dose e durata, verificare la risposta. Il passaggio che più facilmente viene trascurato è la ricerca della causa; senza di essa l'integrazione può diventare cronica, inefficace o entrambe le cose.

Il controllo varia con l'elemento. Per il ferro contano emocromo, ferritina e saturazione della transferrina; per il potassio, potassiemia e funzione renale; nel metabolismo del calcio il contesto stabilisce se servano calcio ionizzato, albumina, PTH, vitamina D e fosfato. Per il magnesio la magnesiemia resta il dato clinico di base, eventualmente affiancato da urine o misure cellulari nei casi selezionati.

Il momento di assunzione diventa rilevante quando serve a evitare interferenze. Ferro, calcio, magnesio e zinco possono ridurre l'assorbimento di alcuni farmaci; levotiroxina e determinati antibiotici richiedono intervalli indicati nelle rispettive schede tecniche. Fra minerali, invece, il frazionamento è soprattutto utile quando le dosi sono elevate o quando migliora la tollerabilità.

Anche la sospensione fa parte della strategia. Quando la causa è stata corretta, l'alimentazione è adeguata e le riserve sono state ripristinate, la dose può essere ridotta o eliminata. Proseguire indefinitamente solo perché l'integratore 'ha funzionato' aumenta il rischio di sovracorrezione, in particolare con ferro, zinco, selenio, rame, potassio e litio.

Passaggio	Domanda	Esempio
1. Problema	Che cosa voglio correggere?	Ferritina bassa, ipomagnesemia, perdite da sudore
2. Conferma	Quale dato lo sostiene?	Laboratorio, dieta, clinica, farmaci
3. Causa	Perché è successo?	Perdita, malassorbimento, introito, rene
4. Forma	Quale sale/via è più adatto?	Fe bisglicinato per tollerabilità; KCl se manca anche Cl^-
5. Dose/durata	Quanto e per quanto?	Dose elementare proporzionata; evitare accumulo
6. Controllo	Come verifico efficacia e sicurezza?	Marker specifici + sintomi + funzione renale

33. Conclusioni

Gli ioni mostrano con particolare chiarezza quanto biochimica, fisiologia e clinica siano inseparabili. Mg^{2+} stabilizza ATP e, nello stesso tempo, sostiene pompe di membrana ed eccitabilità; Ca^{2+} costruisce il minerale osseo ma agisce anche come secondo messaggero; Fe^{2+} è indispensabile alla respirazione cellulare e, se rimane libero, può alimentare la reazione di Fenton.

L'effetto di un minerale dipende quindi da dose, forma chimica, compartimento, contesto metabolico e capacità dell'organismo di regolarlo. Una buona supplementazione lavora dentro questa fisiologia: ne colma un limite o corregge una perdita, senza pretendere di sostituirne i sistemi di controllo.

È qui che medicina del terreno e approccio integrato acquistano significato. Nutrizione, intestino, rene, massa muscolare, osso, microcircolo, attività fisica, sonno, infiammazione, farmaci e composizione corporea definiscono il contesto nel quale una carenza nasce e nel quale la correzione può avere successo. Il dato di laboratorio diventa davvero utile quando viene letto dentro questa rete.

Il traguardo non è accumulare minerali. È mantenere gradienti, riserve e rapporti funzionali compatibili con omeostasi, capacità di adattamento e salute.

Appendici operative

A. Intervalli ematici orientativi nell'adulto

Gli intervalli riportati sono esempi frequentemente utilizzati e non sostituiscono quelli del laboratorio. Metodo, unità, età, gravidanza, albumina, pH e condizioni cliniche possono modificarli.

Parametro	Intervallo orientativo	Nota interpretativa
Sodio sierico	135–145 mmol/L	Concentrazione fortemente dipendente dall'equilibrio dell'acqua
Potassio sierico	3,5–5,0 mmol/L	Emolisi può produrre pseudoiperkaliemia; valori critici richiedono gestione clinica
Cloruro sierico	98–107 mmol/L	Interpretare con sodio e bicarbonato
Bicarbonato totale	22–29 mmol/L	Indicatore metabolico dell'equilibrio acido-base; dipende dal laboratorio
Magnesio sierico	~0,70–1,00 mmol/L	Un valore normale non esclude sempre deplezione tissutale
Calcio totale	~2,15–2,55 mmol/L	Dipende da albumina; valutare calcio ionizzato quando indicato
Calcio ionizzato	~1,12–1,32 mmol/L	Dipende dal pH e dal metodo
Fosfato	~0,80–1,45 mmol/L	Varia con età, pasti e ritmo circadiano
Ferritina	Dipendente da sesso/laboratorio	Proteina di fase acuta; leggere con saturazione transferrina e infiammazione
Zinco sierico	Metodo-dipendente	Sensibile a digiuno, ora del giorno e infiammazione
Rame sierico	Metodo-dipendente	Legato a ceruloplasmina; estrogeni e infiammazione possono aumentarlo

B. Scelta del campione: domande rapide

Domanda	Campione/marker di prima linea	Possibili integrazioni
Il K^+ è sicuro?	Potassio sierico/plasmatico + funzione renale	elettrocardiogramma (ECG) e approfondimenti se alterato
C'è deplezione di Mg?	Magnesio sierico + quadro clinico	Urine, RBC in casi selezionati; nessun singolo gold standard
Il Ca è realmente elevato/basso?	Calcio totale + albumina	Calcio ionizzato, PTH, fosfato, Mg, vitamina D
C'è carenza di Fe?	Emocromo, ferritina, saturazione transferrina	proteina C-reattiva (CRP), recettore solubile della transferrina, reticolociti
Lo Zn è basso?	Zinco sierico/plasmatico standardizzato	Valutare infiammazione, albumina, dieta, rame
Ci sono perdite renali?	Urine spot o 24 h secondo il quesito	Frazione di escrezione/clearance in contesti selezionati

C. Red flags prima di supplementare

- Insufficienza renale o riduzione non chiarita della filtrazione glomerulare.
- Aritmie, sincope, debolezza marcata o valori anomali di K^+, Ca^{2+} o Mg^{2+}.
- Anemia non caratterizzata prima di iniziare ferro.
- Ferritina elevata o sospetto sovraccarico di ferro.
- Terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), sartani o diuretici risparmiatori di potassio prima di usare K^+.
- Terapia con litio o intenzione di assumere prodotti contenenti litio senza monitoraggio.
- Alte dosi croniche di zinco senza controllo del rame.
- Supplementi multipli che sommano lo stesso elemento in prodotti diversi.

Glossario

Termine	Definizione
AAS	Spettrometria di assorbimento atomico, tecnica analitica per la quantificazione di elementi e metalli.
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme, enzima di conversione dell'angiotensina; gli ACE-inibitori sono farmaci che riducono la formazione di angiotensina II.
Aldosterone	Ormone steroideo che aumenta il riassorbimento renale di sodio e favorisce la secrezione di potassio e protoni.
Anione	Ione con carica negativa, come Cl^-, HCO_3^- e fosfato.
ATP7A / ATP7B	ATPasi trasportatrici del rame: ATP7A è importante per l'uscita intestinale del Cu, ATP7B per gestione epatica, ceruloplasmina ed escrezione biliare.
ATP	Adenosina trifosfato, principale molecola di trasferimento energetico cellulare; molte reazioni utilizzano il complesso Mg-ATP.
Biodisponibilità	Frazione e modalità con cui una sostanza assunta diventa disponibile per i tessuti o per l'effetto biologico.
Catione	Ione con carica positiva, come Na^+, K^+, Mg^{2+} e Ca^{2+}.
Ceruloplasmina	Principale proteina plasmatica legante il rame; possiede attività ferroxidasica e facilita il metabolismo del ferro.
Chelazione	Legame di un metallo a una molecola con più siti coordinanti; può modificare assorbimento, trasporto o eliminazione.
CoA	Coenzima A, cofattore che trasporta gruppi acile in numerose reazioni metaboliche.
CRP	C-Reactive Protein, proteina C-reattiva; marker di infiammazione utile per contestualizzare ferritina e altri parametri.
DMT1	Divalent Metal Transporter 1, trasportatore di Fe^{2+} e altri cationi bivalenti.
DNA	Acido desossiribonucleico, molecola che contiene l'informazione genetica.
ECG	Elettrocardiogramma, registrazione dell'attività elettrica cardiaca; utile nelle alterazioni importanti di K^+, Ca^{2+} e Mg^{2+}.
Elettrolita	Sostanza che in soluzione produce ioni capaci di condurre corrente.
Epcidina	Ormone epatico che riduce l'esportazione di ferro promuovendo internalizzazione e degradazione della ferroportina.
Eritrociti / RBC	Globuli rossi; RBC significa Red Blood Cells. Alcuni minerali possono essere misurati nella frazione eritrocitaria.
FANS	Farmaci antinfiammatori non steroidei; possono interagire con clearance del litio e funzione renale.
Ferroportina	Proteina che esporta ferro da enterociti, macrofagi e altri tessuti verso il plasma.
Ferroptosi	Forma regolata di morte cellulare ferro-dipendente caratterizzata da perossidazione lipidica.
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23, ormone prodotto soprattutto dall'osso che aumenta l'escrezione renale di fosfato e riduce la vitamina D attiva.
FT4	Free Thyroxine, tiroxina libera; parametro della funzione tiroidea.
G-quadruplex (G4)	Struttura secondaria non canonica di DNA o RNA formata da G-quartetti sovrapposti; cationi monovalenti, soprattutto K^+ e Na^+, possono coordinarsi nel canale centrale e influenzarne stabilità e conformazione.

Termine	Definizione
G-quartetto / G-tetrade	Piano formato da quattro guanine unite da legami a idrogeno di Hoogsteen; costituisce l'unità strutturale di base del G-quadruplex.
GI	Gastrointestinale; abbreviazione usata per effetti o tollerabilità dell'apparato digerente.
GLUT	Glucose Transporter, famiglia di trasportatori facilitativi del glucosio che non usa direttamente il gradiente di Na^+.
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, spettrometria di massa con plasma accoppiato induttivamente per oligoelementi e metalli.
Ionizzato	Quota libera elettricamente carica di un elemento, a esempio calcio ionizzato.
Klotho	Proteina espressa soprattutto nel rene che agisce come co-recettore per FGF23 ed è centrale nell'omeostasi del fosfato.
Lattoferrina (Lf)	Glicoproteina della famiglia delle transferrine, presente in secrezioni mucosali e neutrofili, capace di legare Fe^{3+} e di partecipare all'omeostasi del ferro, all'immunità nutrizionale e alla modulazione dell'infiammazione.
Metallotioneina	Proteina ricca di cisteine che lega metalli; nell'intestino è centrale nell'interazione zinco-rame.
Na^+/K^+-ATPasi	Pompa di membrana che usa ATP per espellere 3 Na^+ e importare 2 K^+ per ciclo.
NIS	Sodium-Iodide Symporter, simporto sodio-ioduro che concentra I^- nel tireocita.
Omeostasi	Capacità del sistema biologico di mantenere variabili entro intervalli compatibili con la funzione.
PPI	Proton Pump Inhibitors, inibitori di pompa protonica; possono influire sul magnesio in soggetti predisposti.
PTH	Ormone paratiroideo; regola calcio e fosfato attraverso osso, rene e vitamina D.
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosterone System, sistema renina-angiotensina-aldosterone che regola volume, pressione e gestione di Na^+ e K^+.
Reazione di Fenton	Reazione $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + \bullet OH$, fonte di radicale ossidrile altamente reattivo.
SGLT1 / SGLT2	Sodium-Glucose Linked Transporters: simportatori che accoppiano l'ingresso di Na^+ e glucosio sfruttando il gradiente di sodio mantenuto dalla Na^+/K^+-ATPasi; SGLT1 è centrale nell'intestino, SGLT2 nel rene.
Speciazione	Distribuzione di un elemento fra differenti forme chimiche, stati di ossidazione o complessi.
Terreno biologico	In questa guida, insieme misurabile di condizioni metaboliche, nutrizionali, ormonali, renali, intestinali e di stile di vita che modula la risposta dell'organismo.
TPO	Tireoperossidasi, enzima tiroideo che partecipa a ossidazione e organificazione dello iodio.
Transferrina	Proteina plasmatica principale per il trasporto del ferro.
Trasporto attivo secondario	Trasporto nel quale il movimento di una sostanza contro gradiente è accoppiato al movimento favorevole di un altro soluto; l'energia deriva indirettamente da una pompa primaria, a esempio dalla Na^+/K^+-ATPasi.
TRPM6 / TRPM7	Canali della famiglia Transient Receptor Potential Melastatin coinvolti nel trasporto e nell'omeostasi del magnesio.
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone, ormone tireostimolante che regola la funzione tiroidea.
ZIP / ZnT	Famiglie di trasportatori dello zinco: ZIP tende ad aumentare lo Zn citosolico, ZnT a ridurlo mediante efflusso o compartimentalizzazione.

Bibliografia

1. De Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in Man: Implications for Health and Disease. Physiological Reviews. 2015;95:1–46.
2. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Magnesium – Fact Sheet for Health Professionals. Aggiornamenti consultati fino al 2026.
3. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Potassium – Fact Sheet for Health Professionals. Aggiornamenti consultati fino al 2026.
4. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Calcium – Fact Sheet for Health Professionals. Aggiornamenti consultati fino al 2026.
5. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Iron – Fact Sheet for Health Professionals. Aggiornamenti consultati fino al 2026.
6. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Zinc – Fact Sheet for Health Professionals. Aggiornamenti consultati fino al 2026.
7. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Copper – Fact Sheet for Health Professionals. Aggiornamenti consultati fino al 2026.
8. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Iodine – Fact Sheet for Health Professionals. Aggiornamenti consultati fino al 2026.
9. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Selenium – Fact Sheet for Health Professionals. Aggiornamenti consultati fino al 2026.
10. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Manganese – Fact Sheet for Health Professionals. Aggiornamenti consultati fino al 2026.
11. European Food Safety Authority (EFSA). Dietary Reference Values for nutrients: Summary report e pareri scientifici su minerali ed elettroliti.
12. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. National Academies Press; 2019.
13. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Elsevier; 2021.
14. Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. 4th ed. Elsevier; 2022.
15. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. Biochimica et Biophysica Acta e successive revisioni sul metabolismo del ferro.
16. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell. 2012;149:1060–1072.
17. KDIGO. Clinical Practice Guidelines e aggiornamenti su Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder.
18. World Health Organization. Guideline: Sodium intake for adults and children; linee guida e documenti successivi sul rapporto sodio-potassio.
19. American College of Sports Medicine. Position stands e consensus su idratazione, esercizio e sostituzione elettrolitica.
20. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. Scientific opinions e Dietary Reference Values relativi a ferro, zinco, rame, iodio, selenio, manganese e molibdeno.

21. Revisioni cliniche su magnesium status assessment: serum, urine, intracellular and loading approaches. Letteratura clinica aggiornata.

22. Revisioni su vascular calcification, phosphate homeostasis, PTH, vitamin D and FGF23 in chronic kidney disease.

23. Revisioni sulla competizione zinco-rame e sulla carenza di rame indotta da alte dosi di zinco.

24. Revisioni su lithium pharmacology, therapeutic monitoring, renal and thyroid safety, e letteratura esplorativa sul litio in tracce.

25. Lavori sperimentali e clinici preliminari sull'ascorbato di potassio con D-ribosio. Considerati come evidenza esplorativa e non come dimostrazione di superiorità nella captazione intracellulare del potassio.

26. Kröse JL, de Baaij JHF. Magnesium biology. Nephrology Dialysis Transplantation. 2024;39:1965–1975. Revisione su Mg-ATP, oltre 600 reazioni enzimatiche, trasporto intestinale e renale.

27. Schlingmann KP, Gudermann T. A critical role of TRPM channel-kinase for human magnesium transport. Journal of Physiology. Revisione su TRPM6/TRPM7 e omeostasi del Mg.

28. Razzaque MS. Phosphate and Klotho. Kidney International e revisioni correlate sull'asse FGF23–Klotho–rene–osso.

29. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Selenium – Fact Sheet for Health Professionals. Aggiornamento consultato 2026.

30. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Iodine – Fact Sheet for Health Professionals. Aggiornamento consultato 2026.

31. Revisioni su trasportatori di zinco ZIP/ZnT e trasporto del rame ATP7A/ATP7B, con implicazioni per omeostasi e supplementazione.

32. Revisioni sulla preanalitica degli elettroliti e sull'impiego di elettrodi iono-selettivi, spettrometria di assorbimento atomico e ICP-MS nella valutazione di minerali e oligoelementi.

33. Revisioni cliniche sul monitoraggio della terapia con litio: litiemia, funzione renale, tiroidea, paratiroidea, calcio e interazioni farmacologiche.

34. Bhattacharyya D, Mirihana Arachchilage G, Basu S. Metal Cations in G-Quadruplex Folding and Stability. Frontiers in Chemistry. 2016;4:38. doi:10.3389/fchem.2016.00038.

35. Romano F, Di Porzio A, Iaccarino N, et al. G-quadruplexes in cancer-related gene promoters: from identification to therapeutic targeting. Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2023;33(11):745–773. PMID: 37855085.

36. Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. Physiological Reviews. 2011;91(2):733–794. doi:10.1152/physrev.00055.2009.

37. Poulsen SB, Fenton RA, Rieg T. Sodium-glucose cotransport. Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2015;24(5):463–469. PMID: 26125647.

L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.6 – 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.