



NOTE SULL'AUTORE

Dott. Davide Serpe

Laureato con lode in specialistica di Scienze e Tecniche delle Attività Motorie Preventive e Adattate nel 2009, e in Scienze della Nutrizione Umana. Ha completato nel 2011 il corso CONI-FIGC e l'anno seguente ha conseguito il patentino UEFA B in ambito calcistico. Docente NonSoloFitness dal maggio del 2012.
davide.serpe@nonsolofitness.it

PREVENZIONE OSTEOPOROSI: L'IMPORTANZA DEL CALCIO E DELL'ESERCIZIO FISICO

di Davide Serpe

Per indagare lo stato di mineralizzazione delle ossa (soprattutto il suo contenuto in calcio), si utilizza la MOC, acronimo che sta per Mineralometria Ossea Computerizzata.

Questo esame strumentale, solitamente, viene effettuato in aree ben delimitate dello scheletro come la zona lombare o il collo del femore ad esempio; è un esame non invasivo, indolore e sicuro (l'esposizione alle radiazioni è molto bassa). Vi sono varie tecniche di MOC, ma senza dubbio la più utilizzata e consigliata dal mondo scientifico è l'apparecchiatura DEXA (densitometria ossea a doppia emissione di raggi X),

considerata il gold standard per la diagnosi di osteoporosi. Prima di addentrarci ulteriormente nell'argomento, una digressione lessicale doverosa: per massa minerale ossea (**BMC**, Bone Mineral Content) s'intende la quantità di minerali contenuti nel nostro scheletro e in linea generale più è alta, maggiore è la resistenza dell'intero apparato scheletrico e minore il rischio di fratture. La massa ossea, così come la densità ossea, viene appunto misurata con la MOC e può essere un interessante dato di riferimento per valutare la stessa persona nel tempo.



Ma se si volesse un dato più significativo bisognerebbe valutare la densità minerale ossea (**BMD**, Bone Mineral Density), che indica la quantità di minerali contenuti in un'unità di volumi di osso (cioè in un centimetro cubo di osso) perché è questo il dato che permette di fare confronti fra persone diverse e produrre una diagnosi più accurata di osteoporosi.

L'osteoporosi è una malattia sistemica e multifattoriale che aumenta la fragilità ossea colpendo, dopo i 50 anni, una donna su tre e un uomo su cinque e rendendo più probabile il verificarsi di fratture. L'osteoporosi si verifica quando la massa ossea diminuisce più rapidamente di quanto il corpo sia in grado di sostituirla, portando a una perdita netta di resistenza dell'osso. Come risultato lo scheletro diventa fragile, tanto che anche un lieve urto o una caduta minore possono provocare una frattura (detta frattura da fragilità). L'osteoporosi non dà segni o sintomi fino a quando non si verifica appunto una frattura: questo è il motivo per cui è spesso definita come una 'malattia silenziosa'.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità la definisce come "una malattia caratterizzata da ridotta densità della massa ossea e alterazione microstrutturale del tessuto osseo, responsabili di un'incrementata fragilità dello stesso e di un conseguente aumento del rischio di fratture".

L'osteoporosi si distingue in primaria e secondaria:

- primaria, è la forma tipica che colpisce le donne in menopausa e gli anziani;
- secondaria, che colpisce persone già affette da altre malattie o come conseguenza di un uso protratto nel tempo di alcuni farmaci (ad esempio cortisonici, antiepilettici, immunosoppressori, ormoni tiroidei).

Sebbene l'osteoporosi sia una patologia tipica dell'età anziana e al netto dell'aumento dei casi a livello mondiale, sarebbe opportuno mettere in atto tutta una serie di azioni preventive affinché se ne riduca l'incidenza: stile di vita e alimentazione sono a tutti gli effetti le due variabili più importanti da prendere in considerazione, fin dalla più tenera età.



Allo stato dell'arte e in relazione alla forza delle raccomandazioni scientifiche (grado A)², la miglior modalità di prevenzione verso questa patologia passa da uno stile di vita attivo (comprensivo esercizio fisico svolto con continuità) e l'assunzione di calcio attraverso la dieta: queste due variabili sono tanto importanti quanto prima vengano adottate, quindi se ne consiglia la loro attuazione fin dai soggetti pre-puberi a prescindere dal sesso.

Sono diversi anni oramai che il mondo scientifico sottolinea le conseguenze positive dell'allenamento contro resistenza per ciò che concerne il rimodellamento osseo, sia per il sesso maschile sia (soprattutto) per il sesso femminile. Sottoporre il tessuto scheletrico a stimoli meccanici e contro resistenza risulta essere determinante per la salute e l'integrità futura delle ossa, in quanto queste ultime rispondono anche alle due leggi del chirurgo Julius Wolff (1836-1902), ossia:

1. ogni stimolo funzionale porta a una modificazione dell'osso;
2. ogni modificazione dell'intensità e della direzione delle forze conduce a una variazione della struttura e, talora, della forma dell'osso.

È stato visto che le esercitazioni che prevedono salti aumentano il contenuto minerale osseo (BMC) nelle bambine in pre-pubertà (quindi prima del menarca), così come la densità ossea (BMD) è più alta nei giovani adolescenti impegnati in attività contro resistenza, ma non solo: gli effetti positivi dell'esercizio fisico si ripercuotono anche sulla densità ossea dei giovani adulti e nelle giovani donne, e un mantenimento/miglioramento della BMD in post-menopausa è possibile se il soggetto si mantiene fisicamente attivo³. Un altro aspetto molto interessante dell'esercizio fisico è che questo, se svolto con volumi e intensità consoni, migliora anche il trofismo muscolare e stimola l'accumulo di minerali all'interno del tessuto osseo, sia nell'uomo che nella donna; ciò si traduce in un minor rischio di cadute e fratture. Nel soggetto femminile però è altresì importante che vi sia una buona introduzione con la dieta di calcio, minerale fondamentale per la salute dell'osso; il binomio esercizio fisico/alimentazione risulta essere determinante nel sesso femminile⁴, in quanto maggiormente esposto a osteoporosi

rispetto all'uomo. Si potrebbe asserire senza alcun problema che la prevenzione nei confronti di questa patologia è indubbiamente più semplice della sua cura, e che quindi uno stile di vita attivo con un'alimentazione che preveda sali minerali, vitamine e proteine nelle giuste dosi è la chiave di volta per assicurare una maggiore salute al nostro sistema scheletrico⁵.

L'osso è quindi un tessuto vivo e dinamico, il quale va incontro a rimodellamento costante in pratica tutta la vita e questo grazie alla cellule di cui si compone: osteoblasti, osteoclasti e osteociti. Gli osteoblasti possono essere anche definiti "produttori di osso", in quanto responsabili della costruzione della massa ossea attraverso un processo chiamato *deposizione*, mentre gli osteoclasti o "demolitori dell'osso" sono responsabili della demolizione del tessuto osseo mediante il processo chiamato di *riassorbimento*; quando un osteoblasto costruisce l'osso, alla fine del processo viene immobilizzato all'interno del tessuto circostante e si trasforma in un altro tipo di cellula chiamata osteocita che mantiene la matrice circostante ma non deposita più nuovo tessuto osseo⁶.

Dal punto di vista ormonale, lo stress indotto dall'esercizio fisico contro resistenza stimola la produzione di prostaglandine E2 e di ossido nitrico (NO) da parte degli osteociti. La prostaglandina E2 stimola gli osteoblasti, mentre l'NO inibisce gli osteoclasti. In questo scenario, gli estrogeni rappresenterebbero l'anello di congiunzione tra stress e processo adattativo, consentendo agli osteoblasti di rispondere al carico meccanico. Infatti in condizioni di menopausa o amenorrea non si assiste a tale fenomeno; anche il testosterone può influenzare lo stress applicato sull'osso e quindi il processo di adattamento. Il testosterone aumenta la massa muscolare comportando un aumento del carico meccanico sull'osso e favorendone la neo-apposizione⁷.

È abbastanza intuitivo immaginare un metabolismo osseo più "vivace" durante tutta l'età dello sviluppo, laddove vi è (soprattutto in età adolescenziale sotto la spinta ormonale) un aumento sia in lunghezza che in spessore delle ossa; il picco di massa ossea, cioè il valore massimo di MBD che un determinato segmento scheletrico può raggiungere, è indicativamente circoscritto ai 25-30 anni per entrambi i sessi.



Sono vari i fattori che intervengono nel determinare il picco di massa ossea, parametro molto importante perché raggiungendo valori fisiologici si riduce il rischio di fratture nell'età adulta. Tra questi fattori vanno annoverati senza dubbio quelli genetici, il sesso, l'etnia, fattori ormonali, dietetici ed esercizio fisico. Rispetto ad anni fa, lo stile di vita (inteso soprattutto come attività fisica e alimentazione) ha assunto sempre più importanza anche nel determinare il picco di massa ossea, tant'è che potrebbe valere per un buon 40-60%⁸.

Spostando il focus dell'attenzione sull'alimentazione e l'integrazione, un ruolo prioritario viene giocato dal calcio e dalla vitamina D; quest'ultima nella sua forma attiva, cioè 1,25 idrossivitamina D (calcitriolo), può essere considerata a tutti gli effetti un ormone in relazione alla sua modalità di azione (definita con la formula chimica $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$).

Dal momento che il 99% del calcio è contenuto nelle ossa e nei denti, oltre che valutare le fonti alimentari e raccomandazioni dietetiche di questo metallo, è importante capire quali altri nutrienti e ormoni facilitino o inibiscano l'assunzione di calcio sia nel tratto intestinale sia a livello osseo, con ripercussioni quindi a valle sui processi di deposizione o riassorbimento del tessuto scheletrico.

Oltre al già citato calcitriolo, vi sono altri due ormoni che giocano un ruolo determinante nel metabolismo calcico (inteso come assorbimento intestinale, perdita renale e riciclo nell'osso dello stesso metallo), ossia paratormone (PTH) e calcitonina: queste tre molecole nel loro insieme mantengono l'omeostasi calcica, nonostante la variabilità dell'apporto e delle richieste in particolari situazioni (come la gravidanza, l'allattamento e la crescita).

Nello specifico, il calcitriolo è probabilmente il fattore più importante nell'aumentare l'assorbimento del calcio a livello intestinale⁹, ma non solo:

- garantisce il corretto rinnovamento e mineralizzazione delle ossa¹⁰;
- riduce i livelli di PTH in modo da ridurre la perdita ossea indotta dal PTH^{11,12};
- aumenta la massa ossea¹³;
- stimola direttamente il tessuto muscolare riducendo al contempo il rischio di cadute^{14,15};
- mantiene costante la calcemia, e se questa dovesse ridursi, mobilita il calcio dal tessuto osseo allo scopo di mantenere entro range fisiologici la concentrazione ematica del calcio stesso (effetto ipercalcemizzante). Analizziamo ora più da vicino il calcio, la sua assunzione raccomandata giornaliera, ma soprattutto le fonti alimentari necessarie all'introduzione di questo minerale importantissimo per il corretto funzionamento metabolico dell'organismo in generale e dell'osso nello specifico. Per ciò che concerne le raccomandazioni dietetiche è importante valutare quali siano gli alimenti o principi nutritivi che (come i tre ormoni descritti in precedenza) agevolino o riducano l'assorbimento del calcio dal tratto intestinale. Tra i sali minerali richiesti dal corpo, il calcio è tra i più versatili, coinvolto in molteplici attività e sottoposto a complessi meccanismi regolatori; nel seguente articolo l'attenzione è circoscritta al solo rapporto calcio/osso. Le fonti alimentari ricche di calcio sono le seguenti: latte e prodotti derivati come lo yogurt e il formaggio, il grana o il parmigiano, così come buone fonti sono le alici, i polpi, calamari e gamberi. Per ciò che riguarda le verdure, una discreta quantità è contenuta in carciofi, spinaci, radicchio verde, cicoria anche se l'assimilazione del calcio (in questi alimenti vegetali) è inferiore rispetto ai latticini. Anche noci, arachidi, pistacchi, nocciole e mandorle ne sono una buona fonte; per questo motivo (e per il loro contenuto in acidi grassi essenziali della serie omega 3 e omega 6, fibra, proteine vegetali, fitosteroli, minerali, e vitamine E) sarebbe opportuno consigliarne un'assunzione di circa 20 grammi al giorno, magari al termine di un pasto o come spuntino a metà giornata.

In un recente articolo sul ruolo del calcio, la salute delle ossa e l'assunzione di latte pubblicato sul sito dell'Università di Harvard¹⁶, si suggerisce di variare le fonti attraverso cibi come: frutta secca, verdura e una porzione di latte al giorno, pari a una tazza da 240 ml (equivalenti circa a due porzioni di latte da 125 come è scritto nelle linee guida "italiane")¹⁷.

Per quanto concerne l'assunzione raccomandata giornaliera in età evolutiva, le dosi raccomandate sono le seguenti¹⁸:

- 0/6 mesi 200 mg;
- 6/12 mesi 260 mg;
- 1/3 anni 700 mg;
- 4/8 anni 1000 mg;
- 9/18 anni 1300 mg.

Partendo dal presupposto che in un bicchiere di latte (da 200 ml) sono contenuti circa 240 mg di calcio oppure in 150 gr di yogurt naturale ne sono presenti circa 200 mg, raggiungere i valori raccomandati in età evolutiva è abbastanza facile.

Diversi studi, anche piuttosto recenti, hanno mostrato come un supplemento in età giovanile abbia permesso un raggiungimento di picco di massa ossea più elevato^{19,20,21,22,23}, quest'ultimo parametro piuttosto importante per la qualità e salute dell'osso in età adulta e anziana. Da notare, inoltre, che l'assunzione di latte e derivati in età prepuberale avrebbe un riflesso migliore sulla densità ossea rispetto alla sola supplementazione con calcio^{24,25}.

Dalla maggiore età fino ai 50 anni, l'apporto di calcio consigliato con l'alimentazione è di 1000 mg il quale può aumentare successivamente arrivando a 1200-1500 mg per entrambi i sessi, con una valutazione particolarmente attenta alla donna in menopausa e se quest'ultima è sottoposta a terapia estrogenica (in tal caso l'assunzione di calcio andrebbe ridotta).

A riprova della centralità del calcio all'interno della dieta e della sua importanza sull'assetto scheletrico, l'Autorità per la sicurezza alimentare Europea (EFSA) autorizza i produttori a scrivere sulle etichette la dicitura "Il calcio è necessario per il mantenimento di ossa normali"²⁶.

La donna è maggiormente vulnerabile nei confronti di una patologia quale l'osteoporosi a causa del suo assetto ormonale: il ruolo de-

gli estrogeni nell'assorbimento del calcio è di assoluta importanza, facilitandolo a livello intestinale e stimolandone il riassorbimento a livello renale. Dopo la menopausa la situazione si complica, e con la brusca riduzione degli estrogeni queste due variabili tendono a ridursi e con esse la densità ossea; per frenarne la perdita, sarebbe opportuno consigliare alla donna di incrementare l'assunzione di calcio tramite l'alimentazione ed eventualmente l'integrazione. Questa valutazione potrebbe essere utile, a prescindere dal sesso, per gli anziani sopra i 65 anni.

In precedenza ricordo che nel testo si è dato rilievo anche alla vitamina D, PTH e calcitonina per il loro ruolo nel metabolismo calcico e quindi dell'osso, ma vi sono altri fattori (ormonali e alimentari) che intervengono nel facilitare o ridurre l'assorbimento del calcio a livello intestinale: come si può apprezzare, l'osteoporosi è una patologia nei confronti della quale intervengono molti più fattori di quanto si possa immaginare, laddove i fattori genetici per l'appunto contano ma fino ad un certo punto e senza dubbio si vanno a complementare e integrare con lo stile di vita e l'alimentazione.

I glucocorticoidi (cortisolo, cortisone) portano a una perdita di tessuto osseo con inibizione dell'attività osteoblastica, così come gli ormoni tiroidei stimolano il riassorbimento osseo; per questo motivo si perde tessuto osseo in una patologia come l'ipertiroidismo. L'ormone della crescita stimola la formazione della cartilagine e dell'osso attraverso l'azione delle somatomedine, mentre l'insulina facilita la produzione di collagene da parte degli osteoblasti; gli ormoni sessuali svolgono una funzione non secondaria per quanto riguarda lo stimolo alla crescita ossea e ciò è ben visibile nell'accelerato ritmo di crescita durante l'adolescenza. Sono gli stessi ormoni sessuali a bloccare l'aumento staturale al termine del processo, protagonisti della scomparsa della cartilagine di coniugazione posta tra l'epifisi (le due estremità) e la diafisi (parte centrale) delle ossa lunghe. Per questo motivo il periodo puberale è caratterizzato da un aumento dell'assorbimento del minerale a livello intestinale, stessa situazione che si verifica in gravidanza e durante l'allattamento.

È interessante valutare il rapporto che c'è tra il metabolismo del calcio e alcuni alimenti e/o sostanze, in grado di influenzarsi vicendevolmente e in maniera più o meno importante.

Ad esempio la caffeina può far aumentare le perdite urinarie di calcio e diminuirne l'assorbimento (anche se questi effetti pare siano modesti), così la deficienza di magnesio può causare ipocalcemia e l'acido ossalico può inibirne l'assorbimento (spinaci, patate, dolci e fagioli sono ricchi in ossalato). Un eccesso di fosfato (carni,

coca-cola) può interferire negativamente con l'assorbimento del calcio, se quest'ultimo però fosse assunto nelle dosi adeguate problemi non dovrebbero essercene e anche l'acido fitico (semi, noci, cereali integrali) potrebbe giocare lo stesso ruolo negativo del fosfato. Assunzioni elevate di sodio possono far aumentare la perdita urinaria di calcio, sebbene il sale sarebbe da ridurre soprattutto per le sue ripercussioni sulla pressione arteriosa. Ricordo che per quanto riguarda il sodio, bisogna prestare attenzione anche a quello "nascosto" nelle carni conservate (salumi e insaccati), nel pane e nei sostituti, nel dado da brodo, negli snack e nei prodotti in salamoia²⁷.

Ma lo stesso calcio potrebbe giocare degli effetti su altre sostanze, come ad esempio il ferro ed il magnesio: elevati livelli di calcio ne potrebbero ridurre l'assorbimento, e questa situazione potrebbe verificarsi anche col fosfato e lo zinco²⁸.

Le misure preventive nei confronti di una patologia quale l'osteoporosi devono essere attuate fin da piccoli, perché durante gli anni dello sviluppo e fino ai 20-25 anni si pongono le basi per la futura integrità e salute ossea; da malattia multifattoriale qual è, vi sono dei fattori di rischio modificabili che sono strettamente dipendenti dal nostro stile di vita e in primis alimentazione ed esercizio fisico. Tabagismo, abuso di bevande alcoliche e vita sedentaria sono tra i fattori di rischio comportamentali più importanti da considerare, tanto più se il soggetto è giovane e di sesso femminile. In Italia questa "patologia silente" colpisce sempre più persone, conseguenza di abitudini alimentari e comportamentali inadeguate; al netto di una sedentarietà dilagante anche fra i più giovani il quadro futuro non può che peggiorare. La prevenzione quindi dovrebbe partire all'interno delle scuole elementari e medie, attraverso appuntamenti inerenti alimentazione e sport presieduti da personale medico o sanitario e rivolto anche ai genitori; si dovrebbe mirare a un intervento multidisciplinare fin dalla più tenera età, inquadrando l'osteoporosi come una patologia di interesse pediatrico. E se può sembrare un concetto paradossale, ricordo sono gli anni dello sviluppo i più importanti nel gettare le basi per ossa sane e forti. Se sulla genetica l'essere umano non può intervenire, su tutti quegli aspetti secondari legati allo stile di vita assolutamente sì. ■



ABSTRACT

Osteoporosis is a disease that affects an increasing number of people and since risk factors are now very well known, a number of preventive actions should be implemented from the earliest age. Among the most important variables to consider there is for sure a proper nutrition, which provides the right contribution of macro and micronutrients (essential vitamins D and calcium) and constant exercise; particular attention is also paid to the right timely use of certain drugs, such as inflammatory glucocorticoids, among which the most well-known is cortisone. Prevention is excluded from sharing one another or the other sex, even though women are more likely to have this disease.

BIBLIOGRAFIA e SITOGRAFIA

1. <http://worldosteoporosisday.org/sites/default/files/WOD15-Report-IT.pdf>
2. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, O'Karma M, Wallace TC, Zemel BS. (2016). *The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations*. *Osteoporos Int*;27(4):1281-386. doi: 10.1007/s00198-015-3440-3.
3. S J Birge and G Dalsky. (1989) *A role of exercise and sports in the prevention of osteoporosis*. *Public Health Rep*; 104(Suppl): 54-58.
4. Borer KT. (2005) *Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women : interaction of mechanical, hormonal and dietary factors*. *Sports Med*;35(9):779-830.
5. Anderson JJ, Rondano P, Holmes A. (1996). *Roles of diet and physical activity in the prevention of osteoporosis*. *Scand J Rheumatol Suppl*;103:65-74.
6. German W. J., Stanfield C.L. (2008). *Fisiologia umana*. EdISES S.r.l. - Napoli
7. Lenzi A., Lombardi G., Martino E., Trimarchio F. (2017). *Endocrinologia e attività motorie*. Edra S.p.A. Milano. Pag 28
8. Weaver CM. (2015) *Parallels between nutrition and physical activity: research questions in development of peak bone mass*. *Res Q Exerc Sport*;86(2):103-6. doi: 10.1080/02701367.2015.1030810.
9. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A (2003). *Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D*. *J Am Coll Nutr*. 22:142-146.
10. Priemel M, von Demarsh C, Klatte TO, et al. (2010). *Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients*. *J Bone Miner Res*. 25:305-312.
11. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G (2005). *Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake*. *JAMA* 294:2336-2341.
12. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE (1997). *Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older*. *N Engl J Med*. 337:670-676.
13. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, Orav JE, Li R, Spiegelman D, Dietrich T, Willett WC (2009). *Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults*. *J Bone Miner Res*. 24:935-942.
14. Ceglia L, da Silva Morais M, Park LK, Morris E, Harris SS, Bischoff-Ferrari HA, Fielding RA, Dawson-Hughes B (2010). *Multi-step immunofluorescent analysis of vitamin D receptor loci and myosin heavy chain isoforms in human skeletal muscle*. *J Mol Histol*. 41:137-142.
15. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J (2009). *Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials*. *BMJ* 339:b3692.
16. Harvard School of Public Health, The Nutrition Source. *Calcium and Milk: What's Best for Your Bones and Health?* <https://www.hsph.harvard.edu/nutrition-source/calcium-full-story/>
17. <http://www.ilfattoalimentare.it/latte-intolleranza-benefici-allergie.html>
18. Institute of Medicine (2015) *Dietary Reference Intakes Tables and Application*. <http://www.iom.edu/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/DRI-Tables>.
19. Carriè Fassler AL, Bonjour JP. (1995). *Osteoporosis as a pediatric problem*. *Pediatric Clin North America*; 42(4):811-24
20. Black Sandler R, Slemenda CW, LaPorte RE, Cauley JA, Schramm MM, Barresi ML, Kriska AM. (1985). *Postmenopausal bone density and milk consumption in childhood and adolescence*. *Am J Clin Nutr*; 42:270-4
21. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW et al.(1992). *Calcium supplementation and increase in bone mineral density in children*. *N Engl J Med*; 327:82-5.
22. Heaney RP. (1993). *Thinking straight about calcium*. *N Engl J Med*; 328:503-4.
23. Celotti F., Bignamini A. (1999). *Dietary calcium and mineral/vitamin supplementation: a controversial problem*. *J. Int. Med. Res*. 27:1-14
24. Chan G.M., Hoffman K., McMurry M. (1995). *Effects of dairy products on bone and body composition in pubertal girls*. *J Pediatr*;126:551-6
25. Harvey J.A., Zabitz M.M., Pack CyC. (1998). *Dose dependency of calcium absorption. A comparison of calcium carbonate and calcium citrate*. *Journal of Bone and Mineral Research*; 3:253-9
26. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to calcium and maintenance of bones and teeth (ID 224, 230, 231, 354, 3099), muscle function and neurotransmission (ID 226, 227, 230, 235), blood coagulation (ID 230, 236), energy-yielding metabolism (ID 234), function of digestive enzymes (ID 355), and maintenance of normal blood pressure (ID 225, 385, 1419) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2009; 7(9):1210
27. <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/alimentazione/calcio-e-vitamina-d-prevenire-osteoporosi>
28. Arienti G. (2011) *Le basi molecolari della nutrizione*. Piccin Nuova Libreria S.p.a. Padova. Pp 833-834