

DENTAL CADMOS
Milano

Sped. abb. Post. - Parma
Gr. 3° / 70

Anno 41° - N. 8 - AGOSTO 1973

dental

cadmos

C. TREVES - G. TREVES - P. L. MONDANI

LINEAMENTI DI OSTEOLOGIA PROPEDEUTICA ALL'IMPLANTO - PROTESI ENDOOSSEA

(La prima parte del presente lavoro è apparsa da pagina 1023 sul fascicolo di luglio 1973)

avviene semplicemente attraverso un meccanismo di diffusione e l'equilibrio che si stabilisce tra osso e sangue mantiene il livello del calcio ematico ad un valore costante, ma basso, di circa cioè 7 mg./100 ml. di plasma.

Un secondo meccanismo, che innalza la concentrazione ematica del calcio a circa 10 mg./100 ml. e la mantiene in condizioni normali a tale livello, si basa sull'azione dell'ormone paratiroideo, azione fondata sul riassorbimento del minerale e della matrice organica dell'osso ad opera degli osteoclasti.

Gli osteoclasti, che partecipano a questo processo di distruzione sono cellule giganti multinucleate, che spesso occupano piccole cavità chiamate lacune di Howship, che esse sembrano avere eroso (fig. 9).

Si tratta probabilmente sia di un attacco chimico, che si attuerebbe attraverso la liberazione di idrolasi acide (che degradano l'osso) sia di un movimento cellulare.

Il riassorbimento osseo non si verifica in corrispondenza di superfici coperte e quindi protette da cellule osteogenetiche o da osteoblasti, ma solo in corrispondenza di superfici ossee nude, che non sono protette né in corso di fabbricazione da parte di tali cellule osteogenetiche o da osteoblasti.

E' importante ricordare che, ad eccezione di ove si sta verificando un processo di riassorbimento, tutte le superfici ossee del corpo sono normalmente rivestite e quindi protette da uno strato continuo di cellule osteogenetiche o di osteoblasti. E' solo dove si verificano soluzioni di continuità della loro superficie e la matrice ossea rimane nuda, che compaiono gli osteoclasti.

L'apparato scheletrico inoltre è influenzato da numerosi ormoni e dalla dieta e l'organismo, per cause che vedremo, attinge dalle riserve minerali dell'osso quello che gli necessita con conseguente indebolimento dell'osso stesso.

C'è da notare poi che l'osso è assai ricco in fosfatasi alcalina ed in particolare, nell'osso maturo, l'endostio e il periostio sono fosfatasi positivi, come pure gli osteociti superficiali, mentre invece gli osteociti più vecchi e la matrice dell'osso non ne contengono. Durante la formazione dell'osso, le principali ipotesi riguardanti il ruolo svolto dalla fosfatasi possono essere così schematizzate: tale enzima è associato sia con la produzione di ioni fosfato che assicurano la precipitazione del calcio come sale nell'osso, sia con la formazione della matrice organica nell'osso; è correlato con la formazione di un estere fosforico, che funziona da stampo o da parte di stampo per la cristallizzazione catalitica dei sali dell'osso e mantiene inoltre la superficie dei cristalli dell'osso libera dall'estere fosforico, permettendo così la continua crescita dei cristalli stessi.

Da ciò che si è detto si può comprendere come lo *scheletro* rappresenti il più importante deposito di sali minerali ed infatti in esso è presente circa il 99% del calcio totale del corpo, mentre il rimanente 1% è utilizzato in varie importanti funzioni, che non sono legate alla struttura dell'osso. *Qualsiasi modificazione che intervenga ad alterare il metabolismo del calcio e del fosforo nel sangue, si ripercuote inevitabilmente su questo deposito.*

Il calcio, sotto forma di fosfato di calcio e di fosfato acido di calcio, viene introdotto con gli alimenti ed assorbito nel primo tratto del tubo gastroenterico; circa il 20-30% di questo calcio si deposita nelle ossa; il plus del calcio alimentare viene eliminato sia attraverso le feci sia attraverso le urine, tenendo presente che il calcio fecale derivante dal calcio alimentare può essere riassorbito ancora dalla parete intestinale. Fisiologicamente vi è un perfetto equilibrio fra il fabbisogno giornaliero del calcio e il suo assorbimento a livello della mucosa intestinale, contemplando anche la secrezione attraverso il rene.

La concentrazione del calcio nel fluido intracellulare è di circa 20 mg./100 grammi di tessuto. La sua presenza è essenziale per l'attività di numerosi sistemi enzimatici, compresi quelli responsabili delle proprietà contrattili del muscolo e della trasmissione dell'impulso nervoso. La concentrazione del calcio è anche critica nel fluido extracellulare, particolar-

mente per la risposta del muscolo agli stimoli nervosi e per il funzionamento del meccanismo della coagulazione del sangue. Per quanto riguarda l'assorbimento intestinale del calcio c'è da dire che al pH dello stomaco i fosfati di calcio si dissolvono rapidamente (in ordine crescente di solubilità, le tre forme di fosfato di calcio sono: $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, CaHPO_4 , $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$).

Al pH del duodeno i principali sali di calcio sono rappresentati da CaHPO_4 e $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$. Il passaggio del calcio attraverso il duodeno è minimo ed avviene in larga parte per diffusione. Il trasporto attivo degli ioni calcio avviene attraverso la mucosa dell'ileo e necessita di energia presumibilmente sotto forma di ATP. Questo processo diminuisce in carenza di vitamina D, infatti tale vitamina è uno dei fattori più importanti del metabolismo calcico ed è quella che maggiormente influenza il « riassorbimento intestinale del calcio ». Dall'azione svolta da questa vitamina parleremo più diffusamente in seguito. Teniamo intanto conto che il fabbisogno giornaliero di calcio è diverso tra individuo e individuo sia nella sua fisiologia (accrescimento, gravidanza, allattamento) sia nella patologia delle ossa.

Il calcio nel plasma umano normale ha una concentrazione che varia da 9 a 10,4 mg./100 ml. ed esiste sotto due forme principali. La concentrazione del calcio ionico, la forma nella quale il calcio esercita il suo effetto fisiologico, è di 5-6 mg. per 100 ml. Nell'uomo le oscillazioni giornaliere della calcemia sono comprese entro limiti assai ristretti (+ 3% e — 3%). La seconda forma è calcio che non è diffusibile attraverso le membrane semipermeabili, che vengono invece attraversate dal calcio ionico. Questa frazione consiste in massima parte di calcio legato alle proteine del plasma, particolarmente l'albumina. La quantità di questa frazione è funzione della concentrazione delle proteine totali.

Il meccanismo, attraverso il quale viene mantenuta la giusta concentrazione plasmatica del calcio, comprende lo scheletro (che ha funzione di deposito), dal quale possono essere fatti prelievi e nel quale può essere depositato l'eccesso; i reni, l'escrezione attraverso la bile e l'intestino; e due ormoni, il paratormone e la calcitonina, la secrezione dei quali è sensibile alla concentrazione plasmatica del Ca^{++} .

Il fosforo viene ingerito con i cibi (e molti cibi lo contengono) e viene assorbito sotto forma di fosfato a livello dell'intestino tenue. L'eliminazione principale di tale sale è, in questo caso, il rene. Esiste uno scambio

continuo e regolare sia del calcio che del fosforo tra ossa e siero e, dato che in condizioni fisiologiche il tasso ematico del fosforo è di 2,5-3,5 mg./100 (per la fosforemia inorganica), si ha un rapporto Ca:P di circa 10:4. Le concentrazioni sieriche del fosfato e del Ca^{++} generalmente sono inversamente proporzionali; quando la concentrazione del fosfato diminuisce la concentrazione degli ioni calcio aumenta e viceversa.

A questo punto iniziamo a parlare di alcuni tra i più importanti fattori che influenzano il metabolismo dell'osso e cioè alcune vitamine e alcuni ormoni.

Vitamine

Tra le vitamine la vitamina A interviene nello sviluppo dell'osso, mentre nell'uomo adulto non si hanno che pochissime informazioni che riguardano alterazioni scheletriche conseguenti ed ipovitaminosi A.

Anche l'acido ascorbico (vitamina C) è di fondamentale importanza per lo sviluppo normale dello scheletro; in carenza di tale vitamina infatti, le cellule mesenchimali non sono più capaci di elaborare collagene normale, portando ad una calcificazione deficiente. La vitamina C accelera le riparazioni ossee, mentre non si conoscono alterazioni da ipervitaminosi C.

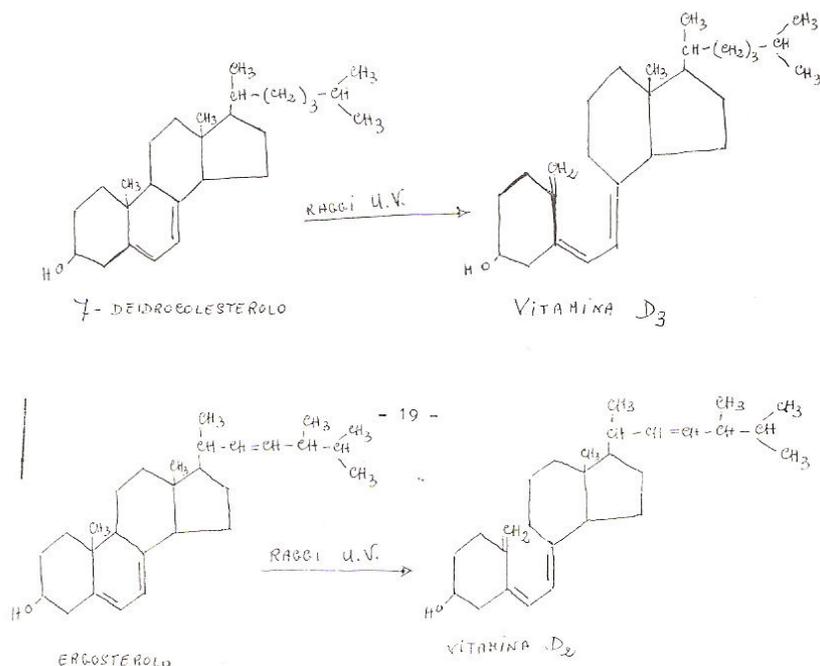
Ci soffermeremo più a lungo sul metabolismo e sulla funzione della vitamina D.

Vitamina D

Nel 1919 si parlò, per la prima volta, per la cura del rachitismo, di terapia a base di luce ultravioletta. Nel periodo che va dal 1919 al 1937 furono compiuti i primi studi sulla Vitamina D, allora appunto conosciuta come « principio antirachitico ». Essi riguardavano la struttura chimica di tale sostanza e portarono alla scoperta di due composti di struttura simile, la vitamina D_2 e la D_3 , che appartengono al gruppo delle vitamine liposolubili.

La vitamina D_3 (coleciferolo), che deriva dal 7-deidrocolesterolo della cute per irradiazione ultravioletta, viene da alcuni AA. considerata un ormone, per l'analogia del suo meccanismo d'azione con quello di queste sostanze.

La vitamina D₂ (ergocalciferolo o ergosterolo irradiato) deriva invece dall'ergosterolo e si trova nelle cellule vegetali irradiate (ad es. lievito e funghi); è il composto più attivo in terapia umana. L'uomo e gli altri mammiferi sono in grado di sintetizzare la provitamina D₃, che poi viene attivata a livello della cute ad opera dei raggi ultravioletti e viene trasportata ai diversi organi per essere utilizzata o depositata.



Il nome di vitamina D₁ fu dato ad un miscuglio di vitamina e steroli che, ottenuto per irradiazione dell'ergosterolo, fu ritenuto erroneamente vitamina pura.

La vitamina D₃ è abbondante solo nell'olio di fegato e nei visceri dei pesci. Nella Tabella 1 sono riportati i valori medi del contenuto di vitamina D in alcuni alimenti, tenendo presente l'Unità Internazionale (U.I.) viene definita come l'attività di 0,025 µg di una preparazione standard internazionale di colecalciferolo cristallino.

TABELLA 1
Contenuto di vitamina D (come D₃) di alcuni alimenti

	Vit. D ₃ U.I./100 g
Latte	2
Formaggio	10
Uova	50
Carne	4
Pesce di mare (carne grassa)	0-50.000
Burro	40

La vitamina D, come tutte le vitamine liposolubili, viene assorbita nel tratto intestinale e più particolarmente nell'ileo insieme ai lipidi ed anche, per il suo assorbimento, è necessaria la presenza dei sali biliari. Si può depositare nel fegato, ma nei mammiferi di solito non si hanno cospicue riserve (il tasso medio è di 20-200 U.I. per 100 g).

Solo nell'ultimo decennio, le ricerche hanno avuto lo scopo di individuare le forme metabolicamente attive della vitamina ed il suo meccanismo d'azione. L'esatto ruolo svolto dalla vitamina D a livello cellulare è ancora un enigma. Si sa che è correlata con la crescita, con l'assorbimento intestinale del calcio, con il riassorbimento del fosfato a livello dei tubuli renali, con la deposizione minerale nell'osso e nel dente, con il riassorbimento dell'osso, con l'accumulo del citrato nell'osso e, di fondamentale importanza, come poi vedremo, con il funzionamento del paratormone.

Sebbene l'effetto ultimo più conosciuto sia la calcificazione della matrice organica dell'osso, non vi sono tuttavia prove specifiche che la vitamina D partecipi di per se stessa, e cioè direttamente, al processo di calcificazione. Invece, dato che il calcio ed il fosfato sono trasportati ai tessuti da mineralizzare dal siero e dai fluidi extracellulari, la vitamina D esplicherebbe indirettamente la sua azione sulla formazione del dente e dell'osso, regolando la concentrazione sierica di tali minerali, come si può desumere anche dalle alterazioni che si verificano nel rachitismo.

L'innalzamento del livello ematico di queste due sostanze calcio e fosfato si attua attraverso due distinti processi:

1) per mezzo di un sistema di trasporto attivo del calcio a cui segue passivamente lo ione fosfato;

2) per mezzo di una mobilitazione e riassorbimento delle parti più profonde dell'osso, tramite l'intersposizione di un processo cellulare.

Questi due meccanismi strettamente dipendenti dalla vitamina D sono anche sotto il controllo dell'ormone paratiroideo.

E' importante osservare che esiste sempre un periodo di latenza tra somministrazione e risposta fisiologica alla vitamina. Sono stati compiuti studi con l'impiego di vitamine D radioattive allo scopo di scoprire cosa accade nella molecola durante questo periodo di latenza. E' stato così possibile seguire il metabolismo, la distribuzione e la localizzazione subcellulare (microsomi e mitocondri) della vitamina e dei suoi metaboliti. Studiando l'assorbimento di ^3H da parte dell'intestino dopo inoculazione di 10 U.I. di vitamina D₃ triziata, si è visto che non c'è alcun ritardo tra inoculazione e assorbimento da parte dell'intestino. Dato che anche l'osso si comporta allo stesso modo, è sembrato di poter concludere che il ritardo nell'azione della vitamina D, non è dovuto al tempo necessario per il trasporto nei tessuti (trasporto che avviene per l'80-90% ad opera delle α_2 -globuline). Allo-

ra è stata considerata la possibilità della trasformazione della vitamina in una forma metabolicamente attiva.

Mediante vari esperimenti tale metabolita è stato identificato con il « 25-idrossicolecalciferolo ».

(25-HCC: l'idrogeno in posizione 25 è stato sostituito da una funzione ossidrilica, OH). È stato anche isolato il metabolita dell'ergosterolo (25-HEC).

Una epatectomia totale porta ad una completa perdita della capacità di formare il 25-HCC. Da questo e basandosi anche su altri dati sperimentali si può concludere che la trasformazione della vitamina D₃ in 25-HCC avvenga appunto nel fegato. Si conclude quindi che il ritardo nell'azione della vitamina D₃ è dovuto essenzialmente alla sua trasformazione in 25-HCC, trasformazione che richiede circa 6 ore.

Per quanto riguarda il meccanismo di azione della vitamina D, si può senz'altro dire che l'RNA (acido ribonucleico) e la sintesi proteica agiscono da mediatori all'azione di tale vitamina e che il suo effetto sul trasporto del calcio avviene al livello dell'orletto a spazzola delle cellule della mucosa intestinale, dove, nel ratto e nel pulcino, è stata scoperta una ATP-asi Ca-dipendente, la cui comparsa è sincrona all'assorbimento del calcio, dopo somministrazione di vitamina D.

Riassumendo i dati, dedotti dallo studio delle cellule intestinali, si può schematizzare questo meccanismo che si pensa valevole anche per l'osso: la vitamina D dall'ileo entra nel sistema linfatico, poi con un meccanismo ancora non ben chiarito viene trasportata nel sangue e quindi per mezzo di una α_2 -globulina al fegato, dove si trasforma in 25-HCC (forma metabolicamente attiva). Da qui il 25-HCC viene trasportato da una α_2 -globulina plasmatica all'intestino e all'osso; si porta quindi all'interno delle cellule fino alla membrana nucleare. All'interno del nucleo « smaschera » una DNA specifico che dà luogo ad un RNA complementare portatore dell'informazione per un componente (o più) del sistema di trasporto costituito da una ATP-asi Ca-dipendente, che agisce a livello « dell'orletto a spazzola ». Il calcio quindi è probabilmente trasportato all'interno della cellula legato ad una proteina e viene successivamente espulso per mezzo di un sistema cationico con l'intervento di ioni sodio. Ne deriva un aumento del calcio nel plasma (conseguentemente anche dei fosfati) che porta ad una quasi completa calcificazione delle ossa.

È stata anche avanzata l'ipotesi che la vitamina D agisca sulla fosfatasi alcalina; ed infatti nel rachitismo si osserva costantemente un aumento della fosfatasi alcalina sierica. Alterazioni dell'attività fosfatasica potrebbero spiegare le modificazioni a livello renale, intestinale ed osseo.

La carenza di vitamina D durante l'infanzia porta al rachitismo; nell'adulto invece causa osteomalacia. Questa differenza è dovuta principal-

mente al fatto che nel bambino le estremità delle ossa sono in uno stato di attivo accrescimento; il rachitismo determina allora nell'osso in accrescimento alterazioni che danno luogo ad ingrossamenti e deformità assenti nell'osteomalacia, dato che nell'adulto la cartilagine epifisaria non esiste.

Nell'osteomalacia si ha una graduale e progressiva rarefazione delle ossa, soprattutto del bacino, del torace e degli arti. Le deformazioni del bacino sono caratteristiche: la convessità sacrale aumenta, le creste iliache si appiattiscono, la cavità pelvica diventa asimmetrica e ristretta. A livello degli arti le ossa diventano sottili e sono soggette a fratture spontanee.

Molte persone anziane presentano un certo grado di rarefazione ossea (osteoporosi senile) e sono frequenti le fratture dovute a traumi anche lievi. Ci sono due teorie sull'eziologia di tale sindrome: diminuita formazione della matrice o prolungata decalcificazione.

Il fabbisogno di vitamina D per l'uomo normale è ancora ignoto. Per la donna durante la gravidanza e l'allattamento e per il bambino si pensa che il fabbisogno giornaliero, in assenza di esposizione solare, sia di 400-1000 U.I.

Per quanto riguarda la terapia da impiegare negli stati carenziali, c'è da dire che la vitamina D è utilizzata principalmente nella profilassi e nel trattamento delle alterazioni del metabolismo del calcio e del fosforo. L'osteoporosi senile può essere dovuta a carenza di vitamina D, perciò tutti i soggetti anziani dovrebbero riceverne quantità adeguate. La dose profilattica è di 1000-4000 Unità Internazionali al giorno. E' stato però dimostrato che l'ingestione di dosi massive di vitamina D determina una calcificazione diffusa dei tessuti molli, compresi polmoni e reni.

Ormoni

Sia i fenomeni di accrescimento che quelli di ricostruzione e demolizione dell'osso dipendono largamente dalla funzionalità del sistema endocrino. Attraverso ricerche sperimentali e lo studio della patologia umana, si è potuto infatti dimostrare che la mancanza o l'eccesso dei singoli ormoni porta a ben definite alterazioni dell'organismo e delle ossa. Questa azione si svolge in parte direttamente sul tessuto osseo (es. attraverso l'ormone somatotropo) ed in parte indirettamente, tramite l'influenza sul ricambio minerale o sul ricambio proteico. Gli ormoni anabolizzanti promuovendo la sintesi delle proteine, favoriscono anche la formazione della matrice organica delle ossa, mentre gli ormoni catabolizzanti, favorendo la degradazione delle proteine o la trasformazione delle proteine in carboidrati, ostacolano l'osteogenesi. Essenziale quindi per il mantenimento dell'osso è l'equilibrio fra gli ormoni anabolizzanti e catabolizzanti, dato che si possono verificare alterazioni nella formazione della matrice ossea e secondariamente anche

nella deposizione dei sali di calcio, sia per difetto di ormoni anabolizzanti che per eccesso di ormoni catabolizzanti.

L'azione degli *ormoni delle gonadi* sulla crescita e sul trofismo osseo è di notevolissima importanza. Sebbene si sappia che i loro effetti sullo sviluppo scheletrico sono differenti, gli androgeni, gli estrogeni e gli steroidi sintetici, denominati « agenti anabolizzanti » agiscono sullo scheletro adulto qualitativamente allo stesso modo. Questi ormoni deprimono il riassorbimento dell'osso, con poco o nessun effetto sulla sua formazione. Da varie osservazioni su pazienti è stato ipotizzato che nella donna prima della menopausa gli estrogeni sopprimano il riassorbimento. Dopo la menopausa, questa repressione verrebbe rimossa, portando ad un aumentato riassorbimento, con una conseguente osteoporosi.

Dai dati ottenuti sperimentalmente e da studi condotti sull'uomo, si può dire che gli *Steroidi Adrenocorticali* producono un aumento del riassorbimento dell'osso, un aumento della mobilitazione del calcio dello scheletro e probabilmente una diminuzione della formazione. Gli studi sull'uomo sono complicati dal fatto che sono stati esaminati solo pazienti che presentavano la sindrome del Cushing spontanea. Le tecniche morfometriche hanno dimostrato una diminuita superficie di formazione ed una aumentata superficie di riassorbimento in risposta ad un eccesso di somministrazione esogena di steroidi. Un uso di corticosteroidi per breve tempo, nelle normali dosi antinfiammatorie, non è stato associato ad una variazione apprezzabile della maggior parte dei valori cinetici.

L'osteoporosi è una caratteristica normale della forma spontanea della sindrome di Cushing e il calcio urinario tende ad elevarsi nella maggior parte di tali pazienti, ma il grado di aumento è raramente molto elevato e i cambiamenti nel calcio fecale endogeno sono bassi; però la differenza tra formazione dell'osso e suo riassorbimento, sebbene reale, non è così grande come si sarebbe supposto da studi morfometrici.

A parte il suo effetto sulla cartilagine di accrescimento, l'ormone della crescita o *Ormone somatotropo* agisce da potente stimolo sulla formazione dell'osso. Per mezzo di esperimenti condotti su cani, è stato dimostrato che tale ormone produce un sostanziale aumento sia della formazione corticale sia della massa scheletrica. L'aumento è per la maggior parte endosteale, ma si verifica anche una formazione ossea periosteale e corticale. L'osso neoformato è normale sotto tutti gli aspetti, sia istologicamente che microradiograficamente. Non ci sono esostosi e gli animali non diventano diabetici. Durante la vita, l'ormone della crescita è presente nel plasma senza diminuire negli adulti normali ad eccezione di un gruppo, le donne dopo la menopausa. La combinazione del rilascio intermittente dell'ormone della crescita umano (HGH: Human Growth Hormone) della ghiandola pituitaria e la breve semi-vita (20 minuti) di tale ormone nel plasma, crea un pattern fluttuante del livello dell'HGH nel plasma stesso.

Tra i vari stimoli che aumentano la produzione dell'ormone della crescita dell'ipofisi vi sono l'attività fisica, gli estrogeni e l'ipoglicemia. Nelle donne dopo la menopausa i diminuiti livelli dell'ormone della crescita possono venire riportati a valori normali o al di sopra del normale degli estrogeni. Gli estrogeni hanno lo stesso effetto di elevare i livelli dell'ormone della crescita negli uomini adulti normali. Sono stati condotti pochi studi sull'effetto di tale ormone sui processi di turnover scheletrico nell'adulto. E' stato visto che aumenta l'accrescimento, dietro somministrazione di HGH in soggetti normali ed in pazienti con panipopituitarismo. In contrasto con l'azione diretta dell'HGH sul metabolismo dei carboidrati, dei grassi e delle proteine, la sua azione sulla cartilagine dell'epifisi è indiretta, richiedendo la formazione di un fattore del siero detto « sulfation factor », che è un attivatore della sintesi del collagene e del condroitin-solfato. Se l'azione sulla formazione di nuovo osso sia diretta o indiretta, non si sa. Tra le molte azioni che potrebbero influenzare la funzione osteoblastica, l'ormone della crescita, potrebbe agire aumentando il trasporto degli aminoacidi, la sintesi proteica intracellulare, la sintesi proteica nelle preparazioni prive di cellule (cell-free) e nella formazione sia dell'mRNA che dell'RNA ribosomiale.

Sebbene i cambiamenti nella funzione della tiroide si ripercuotono profondamente sul rimodellamento scheletrico, gli effetti dell'*ormone tiroideo* sull'osso appaiono far parte dell'influenza generale esercitata da tale ormone sul metabolismo cellulare piuttosto che manifestarsi in maniera specifica. Dato che i livelli dell'ormone tiroideo nel plasma normalmente cambiano poco durante la vita nell'adulto, si pensa che questo ormone non eserciti « normalmente » una influenza di regolazione sul rimodellamento dell'osso. Gli effetti esercitati dall'ormone appaiono evidenti solo nelle alterazioni della tiroide. L'ipertiroidismo porta ad un aumentato rilascio del calcio dall'osso secondario ed anche, in genere, ad un aumentato rimodellamento, ma con un riassorbimento proporzionatamente più grande rispetto alla formazione. C'è un aumento variabile sia del calcio che del fosforo nel plasma, il calcio e l'idrossiprolina urinaria aumentano e si verifica un bilancio negativo del calcio.

Questi cambiamenti, che possono avvenire in pazienti con ipoparatiroidismo e conseguentemente appaiono essere indipendenti dall'ormone paratiroidico, portano all'osteoporosi in alcuni pazienti, ma non rappresentano per lo più il fattore più importante dell'ipertiroidismo. L'ipertiroidismo ha due importanti effetti sull'osso: una diminuzione generale nel rimodellamento strutturale e una riduzione del flusso sanguigno nell'osso. I valori di formazione e la superficie di riassorbimento sono ridotti come del resto l'escrezione dell'idrossiprolina; il bilancio del calcio non differisce in modo significativo dall'equilibrio.

Importante nella regolazione del metabolismo del calcio e del fosfato è il *Paratormone* ed infatti è generalmente accettato che la sua principale funzione sia quella di promuovere il mantenimento della calcemia entro valori normali, in modo da consentire allo ione calcio di trovarsi in concentrazioni ottimali per svolgere le sue attività metaboliche, tra le quali una efficiente attività neuromuscolare e il rimodellamento dello scheletro. Questo meccanismo si fonda prima di tutto sulla possibilità di uno scambio fisico-chimico di calcio fra osso e plasma, per cui la quota scambiabile del calcio scheletrico si comporta come un sistema tampone della calcemia.

Il controllo effettuato dal paratormone si esplica attraverso un feedback negativo, per cui l'ipocalcemia stimola l'increzione di paratormone, a cui consegue una mobilitazione del calcio scheletrico. L'azione primaria dell'ormone paratiroideo si esplica quindi sull'osso, aumentando l'attività osteoclastica. Si ha un aumentato rilascio dello ione calcio dall'osso, accompagnato da una perdita di mucopolisaccaridi della matrice ossea. L'azione secondaria è un effetto sul rene; viene diminuita l'escrezione urinaria del calcio e promossa invece quella del fosfato. In assenza di questi effetti, i livelli del calcio nel sangue calano rapidamente. L'effetto sul rene deve essere considerato un'azione destinata a facilitare il riassorbimento del calcio e, causando fosfaturia, a prevenire un innalzamento del livello ematico del fosfato ad un valore tale da provocare la precipitazione di sali di fosfato di calcio (fenomeno osservato in assenza di una appropriata funzione renale). Tutti gli effetti biochimici, provocati dall'ormone paratiroideo, possono essere spiegati ammettendo che tale ormone agisca sulla membrana cellulare che, a sua volta, consente un aumentato trasporto del calcio all'interno della cellula e dei suoi compartimenti subcellulari. È stato proposto che l'ormone paratiroideo giuochi due differenti ruoli nel metabolismo dell'osso. Uno è di controllare l'omeostasi del calcio, l'altro di influenzare la velocità di rimodellamento dell'osso. Ambedue queste funzioni si basano sulla stessa azione dell'ormone, il trasferimento del calcio nella cellula. Per molti anni l'osteocita è stato considerato una cellula dormiente, priva di importanza per l'omeostasi del calcio ed il metabolismo scheletrico. Bélanger (1963), come del resto è già stato accennato, ha invece formulato la teoria dell'osteolisi e supposto che l'azione primaria dell'ormone paratiroideo sia di stimolare la secrezione di enzimi idrolitici da parte di questa stessa cellula. Questi enzimi rilasciati dentro le lacune, solubilizzerebbero la matrice organica e mobilizzerebbero il calcio nel fluido extracellulare. L'osteocita quindi deve essere considerato fornitore di un importante contributo alla fisiologia dell'osso.

Attualmente si pensa che uno strato di cellule attive ricopra la superficie dell'osso rendendo possibile un controllo metabolico sulla concentrazione degli ioni dello spazio fluido interno apposto all'osso stesso. Questo

strato di cellule è stato chiamato la « famiglia degli osteoblasti » (Talmage, 1969), perché si pensa che tutte queste cellule dell'osso derivino da una cellula progenitrice comune e molte, se non proprio tutte, passino attraverso uno stadio in cui la cellula sintetizza attivamente collagene. E' cosa nota che ci sono strati cellulari attraverso cui il calcio è rapidamente trasportato (es. lo strato della mucosa che riveste il tratto intestinale e i tubuli renali). Sebbene i livelli del calcio siano stati studiati solo in un limitato numero di tipi di cellule, è generalmente accettato che la concentrazione del calcio ionico intracellulare sia dell'ordine di 10^{-7} Molare, come è stato riportato per la cellula del muscolo striato a riposo. Questo appare giusto in quanto molte reazioni enzimatiche sono estremamente sensibili a concentrazioni più alte di ioni calcio. La concentrazione del calcio extracellulare è dell'ordine di 10^{-3} Molare. Questo significa perciò che in ogni cellula del corpo deve esistere un meccanismo a pompa (« pump » mechanism), simile alla pompa sodio, allo scopo di mantenere una bassa concentrazione ionica. D'altra parte le membrane cellulari sono relativamente impenetrabili ai cationi bivalenti (Ca^{++}) e sembra che il calcio si accumuli su queste membrane. E' richiesto perciò uno sforzo metabolico per far entrare attivamente il calcio all'interno della cellula. De Luca pensa che l'azione della vitamina D sia un requisito primo necessario per l'azione dell'ormone paratiroideo che, secondo Borle, provocherebbe anch'esso l'ingresso del calcio nella cellula. *Il paratormone dunque, in sinergismo con la vitamina D, promuoverebbe l'assorbimento intestinale del calcio incrementandone a livello renale il riassorbimento tubulare e incrementando anche il riassorbimento del calcio e del fosfato dall'osso.*

L'effetto dell'ormone si esplica solo in presenza della vitamina D. Ma non è vero il contrario: cioè la vitamina D promuove l'assorbimento intestinale del calcio in assenza dell'ormone ma, in dosi fisiologiche, non promuove il riassorbimento dell'osso, sebbene consenta all'ormone di agire.

Fino a pochi anni fa dunque erano la vitamina D e il paratormone i fattori ritenuti responsabili del mantenimento del tasso normale del calcio nel plasma (per riassumere, la vitamina D favorendo l'assorbimento del calcio alimentare a livello delle cellule intestinali, il paratormone provocando il passaggio di calcio dalle ossa al sangue e stimolando i tubuli renali a riassorbire il calcio ed a rimetterlo in circolazione nel sangue). L'attività della paratiroide è, come si è già detto, regolata da un sistema di feedback negativo, cioè quando la quantità di calcio nel plasma scende al di sotto del livello normale, tale ghiandola aumenta la secrezione di paratormone; quando la quantità di calcio è superiore al normale, la secrezione ormonale si blocca. Tale sistema è però sufficiente a proteggere l'animale e l'uomo contro il pericolo di un aumento della concentrazione di calcio nel sangue? A questo proposito Copp. e Coll. studiarono le reazioni di cani con ghiandole integre, nei quali furono prodotte improvvise modificazioni sperimen-

tali del livello del calcio nel plasma. Dopo circa 6 ore la quantità di calcio plasmatico tornava a valori normali. Togliendo invece chirurgicamente tiroide e paratiroidi non c'era, provocando le stesse modificazioni del livello del calcio, un recupero rapido del tasso normale del calcio stesso, ma questo rimaneva troppo elevato o troppo basso. Che il livello rimanesse basso poteva essere spiegato con l'assenza del paratormone, la cui ghiandola specifica era stata asportata. Ma non si spiegava il motivo per cui il livello del calcio rimaneva elevato. Ci doveva quindi essere un fattore di correzione capace di bloccare l'apporto di calcio al sangue oppure capace di accelerarne l'allontanamento. Copp concluse che quel fattore doveva essere un ormone, la *calcitonina* — cioè regolatore del « tono » del calcio nel sangue — che era prodotto dalle paratiroidi.

Calcitonina

Nel 1961 quindi Copp ipotizzò la presenza di un fattore regolatore della omeostasi del calcio e del metabolismo delle ossa. Nel 1963 Hirsch e Coll. scoprirono la tirocalcitonina e la chiamarono così per indicare chiaramente la ghiandola di origine e distinguerla dalla calcitonina indicata da Copp come di origine paratiroidea. Ed infatti Talmage e Coll. (1964) dimostrarono che era la tiroide, piuttosto che le paratiroidi, a proteggere gli animali da ipercalcemia. Oggi si può quindi affermare che qualsiasi contributo possa dare la paratiroide nella secrezione di una sostanza ipocalcémica, questo è notevolmente inferiore a quello determinante della ghiandola tiroide dei mammiferi. Le indagini successive furono rivolte ad individuare le cellule secernenti l'ormone stesso. Da molti anni si sapeva che la tiroide contiene cellule di due tipi: quelle che producono la tiroxina e le cellule « C » parafollicolari, che si colorano differentemente. La funzione di queste cellule era rimasta sempre sconosciuta fino a quando Pearse nel 1966 dimostrò che producevano calcitonina (cellula « C » da calcitonina). Queste cellule, se iniettate con un anticorpo fluorescente, che si combina con la calcitonina, si rendono visibili come corpi luminosi e risultano situate nel parenchima interfollicolare della tiroide e nella parete dei follicoli. Le cellule « C » dei mammiferi derivano dalle ghiandole ultimo-branchiali, che hanno perso la loro individualità durante lo sviluppo e si sono fuse con la tiroide. Già dal 1967 iniziarono le ricerche sui vari aspetti dell'attività fisiologica dell'ormone. Di fondamentale importanza è il fatto che tirocalcitonina e paratormone hanno azione antagonista. Il fattore principale di reciproco controllo è la concentrazione di calcio nel plasma. Il paratormone agisce favorendo l'apporto di calcio e la tirocalcitonina agisce impedendo che il calcio stesso superi il livello richiesto.

Il sistema mantiene così ad un livello stabile il contenuto di calcio nel plasma.

Per quanto riguarda il meccanismo di azione della tirocalcitonina, fu dimostrato che tale ormone produce i suoi effetti diminuendo la liberazione di calcio dalle ossa.

Il tessuto osseo è il più refrattario e resistente di tutti i tessuti biologici (basti pensare alle ossa fossili, rimaste seppellite per centinaia di migliaia di anni).

Fino a poco tempo fa, a causa di questa apparente durezza, si supposeva che lo scheletro di un vertebrato, una volta formato, cessasse di partecipare al metabolismo e fosse perciò incapace di subire una vera e propria distruzione. Per mezzo degli isotopi radioattivi si poté dimostrare che anche nell'osso complementare formato, come del resto si è già detto più volte, c'è un ricambio costante di calcio, fosforo e carbonio. Tale attività metabolica a livello dello scheletro è necessaria per due ragioni:

1) consente il rimodellamento continuo dell'osso, ad es. per sopperire a traumi meccanici;

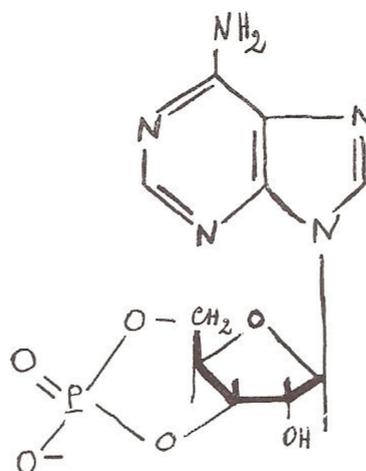
2) consente uno scambio di ioni minerali, calcio e fosforo, con il sangue, rappresentando una scorta di questi minerali per sopperire alle richieste generali dell'organismo.

In condizioni normali si realizza un equilibrio tra accumulo e asportazione di sali minerali nell'osso neoformato o in formazione in qualche parte dello scheletro ed asportazione degli stessi sali per riassorbimento di osso vecchio in qualche altra parte.

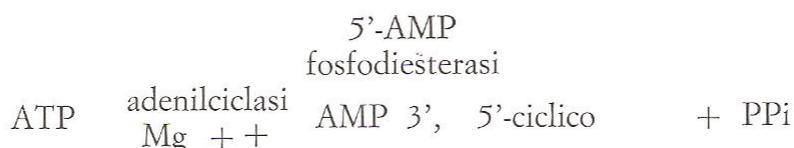
Gli osteoclasti situati sulla superficie dell'osso aumentano la loro attività in presenza di paratormone e la diminuiscono dopo somministrazione di calcitonina. Questa è dunque un'altra prova che la calcitonina realizza la sua funzione di controllo del contenuto di calcio nel sangue inibendo il riassorbimento osseo. Questo ormone è un peptide lineare formato da 32 amino acidi con peso molecolare di circa 3600. E' particolarmente abbondante nei carcinomi midollari della tiroide, che si sviluppano dalle cellule parafollicolari e dai quali è stato isolato.

Per quanto riguarda le ipotesi concernenti l'attività biochimica della tirocalcitonina Chase e Aubarch avevano trovato nelle urine di ratti trattati con paratormone l'aumento del contenuto di AMP-ciclico-(adenosin 3' - 5' - monofosfato ciclico).

L'AMP ciclico è il diestere monofosforico dell'adenosina nelle posizioni 3' e 5':



La concentrazione intracellulare dell'AMP ciclico dipende dall'attività di almeno due enzimi: l'adenilciclastasi che ne catalizza la formazione a partire da ATP, ed una fosfodiesterasi specifica, che ne catalizza l'idrolisi a 5'-AMP, come è schematizzato:



L'adenilciclastasi è un enzima localizzato nella membrana cellulare, che è stato riscontrato in tutti i tessuti dei mammiferi studiati, tranne gli eritrociti. Anche la presenza delle fosfodiesterasi è stata dimostrata nella maggior parte dei tessuti. Si sa ora che l'AMP ciclico fa da mediatore nell'azione dell'adrenalina, del glucagone, dell'ACTH, dell'LH, dell'angiotensina, della vasopressina, del TSH, dell'MSH, della tirocalcitonina, della serotonina, della gastrina, della acetilcolina, delle prostaglandine e di altri ormoni, per i quali le prove sperimentali sono ancora incomplete. In tutti questi casi sembra che gli ormoni agiscano stimolando l'adenilciclastasi che risponde ad ormoni differenti in tessuti differenti. Le ragioni della specificità ormonale dell'adenilciclastasi non sono note. E' comunque probabile che almeno una parte del sistema adenilciclastico differisca da un tessuto all'altro.

Sutherland e Coll. ipotizzarono quindi che molti ormoni interagiscono con adenilciclastasi specifiche, provocando un aumento di AMP ciclico all'interno della cellula, cosicché l'ormone funzionando da « primo messaggero » stimola una specifica adenilciclastasi alla formazione di AMP ciclico. Poi l'AMP ciclico formato funziona da « secondo messaggero » e l'effetto varia secondo lo speciale carattere della cellula bersaglio (es. l'AMP ciclico indotto nel fegato dall'adrenalina, primo messaggero, provoca un aumento della liberazione del glucosio).

Nel rene l'ormone primo messaggero che agisce sulla adenilciclasi specifica è il paratormone e l'AMP ciclico che si forma dovrebbe favorire il riassorbimento dell'osso. Si poteva quindi ammettere che la tirocalcitonina bloccasse l'effetto dell'ormone paratiroideo e prevenendo la sintesi dell'AMP ciclico o inattivando lo stesso AMP ciclico nella cellula per idrolisi. Fu sperimentalmente dimostrato che nessuna di queste due ipotesi era esatta. Evidentemente la soluzione del problema del riassorbimento osseo da parte della tirocalcitonina doveva essere ricercata nei meccanismi metabolici all'interno delle cellule, meccanismi ai quali non doveva essere estraneo l'AMP ciclico.

Tenenhouse e Rasmussen hanno avanzato una ipotesi di lavoro secondo la quale l'ormone paratiroideo ha sulle cellule recettive due effetti contemporanei: aumenta l'incorporazione di calcio e stimola la produzione di AMP ciclico endocellulare ad opera di una adenilciclasi specifica. D'altra parte l'aumento della concentrazione endocellulare di AMP ciclico avrebbe due effetti importanti relativamente al calcio: attiverebbe alcuni enzimi rendendoli calcio-sensibili e altererebbe la distribuzione endocellulare del calcio nei vari organuli cellulari. L'effetto ipocalcemico della tirocalcitonina può essere così spiegato: tale ormone è capace di bloccare l'incorporazione del calcio nelle cellule ossee con un processo puramente passivo, oppure può fare entrare in giuoco dell'energia per pompare attivamente calcio fuori delle cellule stesse, alterando in tal modo le modificazioni indotte dall'ormone paratiroideo sul trasporto del calcio e sul riassorbimento osseo.

Questa seconda ipotesi del trasporto attivo del calcio fuori della membrana cellulare sembra la più probabile, anche perché recenti esperimenti di Radde, sui globuli rossi del sangue, hanno confermato che la tirocalcitonina stimola effettivamente la estrazione del calcio da queste cellule.

Riassunto quindi, si può prospettare per i mammiferi un meccanismo di feedback integrato della calcemia, che si basa sulla secrezione di paratormone e calcitonina, secrezione influenzata dalle variazioni della concentrazione plasmatica degli ioni calcio; infatti la diminuzione della calcemia determina un aumento dell'increzione di paratormone, mentre l'aumento della calcemia determina un aumento dell'increzione di calcitonina. In tal modo viene mantenuta la costanza della concentrazione degli ioni calcio nel sangue. D'altra parte, nell'uomo, la mancanza di ipercalcemia dopo tiroidectomia si può spiegare con il fatto che anche nelle paratiroidi e nel timo sono presenti cellule C tirocalcitonina-secernenti.

Rasmussen e Tenenhouse hanno ipotizzato che l'antagonismo tra paratormone e calcitonina avrebbe soprattutto lo scopo di mantenere costante la concentrazione del calcio intracellulare mentre De Luca ha ipotizzato un modello di regolazione del metabolismo osseo, in cui l'azione di tali

ormoni, sulla permeabilità di membrana, si integrerebbe con quella della vitamina D. Come si è del resto già detto, il trasporto del calcio mediato dal paratormone è vitamina D-dipendente, mentre il trasporto del fosfato appare essere vitamina D-indipendente. Questo fa supporre che la risposta indotta dal paratormone con la mobilitazione minerale dall'osso potrebbe dipendere dalla vitamina D, al contrario di quanto avviene per la risposta diuretica del fosfato. Ciò infatti è stato confermato sperimentalmente. La forma attiva della vitamina D stimola la formazione di un RNA messaggero specifico, che determina a sua volta la sintesi di un sistema proteico implicato nel trasporto del calcio dal fluido dell'osso al fluido intracellulare delle cellule dell'osso, presumibilmente gli osteocasti e forse gli osteociti. Il paratormone e la calcitonina competono l'uno con l'altro per aumentare la permeabilità, nel caso del paratormone, o diminuirla nel caso della calcitonina, a livello delle zone basali della membrana (fig. 10, 11).

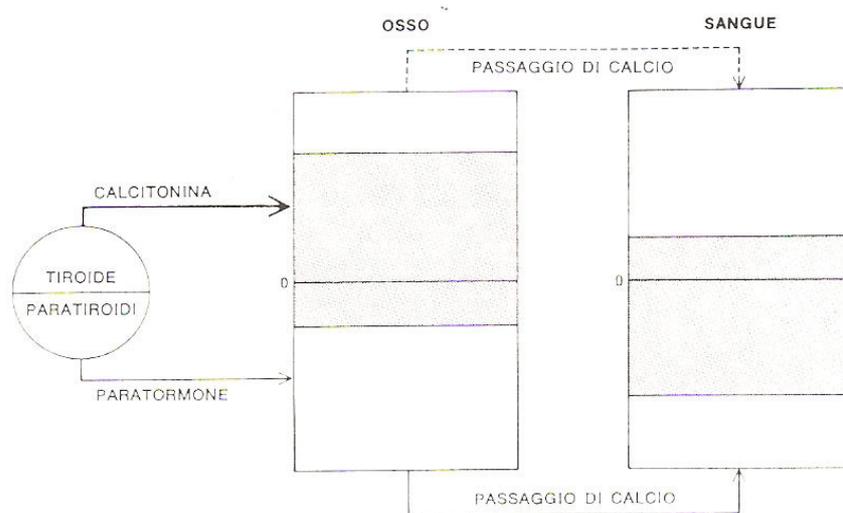


Fig. 10 - Schema dell'azione di controllo svolta dal paratormone e dalla calcitonina sul bilancio del calcio nell'osso e nel sangue. La calcitonina viene secreta dalla tiroide quando il calcio nell'osso resta elevato e il flusso di calcio verso il sangue è ridotto (in alto, freccia a linea tratteggiata). Quando il livello di calcio nel sangue si abbassa, le paratiroidi secernono paratormone, che provoca un aumento del tasso del calcio nel sangue freccia in basso).

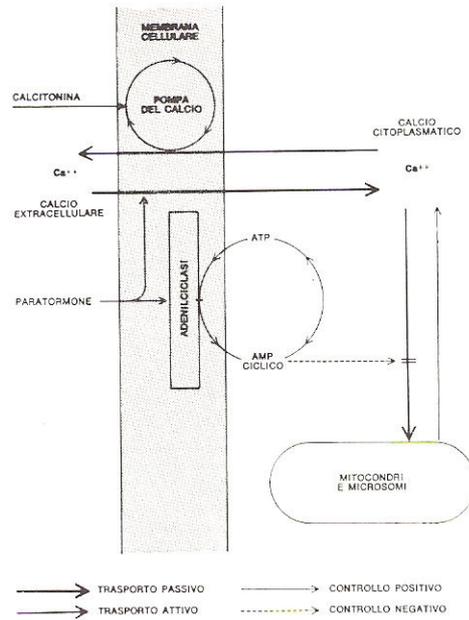


Fig. 11 - Schema dell'azione svolta dagli ormoni a livello cellulare. Quando il paratormone arriva ad una parete cellulare, stimola l'assorbimento del calcio dallo spazio extracellulare verso l'interno della cellula. Contemporaneamente tale ormone attiva l'adenilciclasi (che produce in presenza di ATP l'AMP ciclico). Quando il calcio entra nel citoplasma, l'AMP ciclo interferisce con il trasferimento attivo del calcio dal citoplasma verso l'interno dei mitocondri e microsomi. Siccome c'è questa interruzione del trasporto attivo, il calcio rimane nel citoplasma e ad esso se ne aggiunge anche altro proveniente, per trasporto passivo, dagli organuli cellulari. Questo accumulo rappresenta un segnale in codice per la cellula che comincia così a riassorbire la matrice circostante di tessuto osseo. La calcitonina però, agisce da antagonista, attivando una « pompa del calcio », che agisce pompando attivamente calcio dal citoplasma verso lo spazio extracellulare.

Le frecce indicano il trasporto attivo e passivo del calcio ed il controllo ormonale positivo e negativo.

L'ipocalcemia è quindi controllata dal paratormone attraverso la sua azione su tre organi bersaglio, l'osso, l'intestino e il rene, mentre la tirocalcitonina controlla l'ipercalcemia solo e direttamente attraverso la sua azione sul metabolismo osseo. Un gruppo di ricercatori ha annunciato di avere ottenuto la sintesi totale della forma umana della calcitonina. Questo ha aperto la strada a esperimenti su larga scala per l'impiego dell'ormone nel trattamento di varie malattie delle ossa. In alcune pubblicazioni, tutte recentissime (1971), vari Autori hanno riferito degli ottimi risultati ottenuti dietro somministrazione di tirocalcitonina in varie forme osteoporo-

tiche come la osteoporosi post-menopausa e senile. E' stato visto però che durante la terapia a base di calcitonina, è necessaria una aggiunta nella dieta di calcio e fosforo perché, in caso contrario, c'è la possibilità che l'azione ipocalcémica di tale ormone stimoli la secrezione di ormone paratiroideo, che può a sua volta peggiorare l'osteoporosi.

La calcitonina porcina è stata anche usata con buoni risultati in pazienti affetti da ipercalcemia dovuta a iperparatiroidismo ed a intossicazione da vitamina D ed in pazienti affetti da morbo di Paget. Quest'ultima sindrome morbosa è stata curata con successo anche con calcitonina umana sintetica. In ogni caso gli studi e le sperimentazioni in questo campo sono ancora in corso; certo è che la scoperta della calcitonina ha dato grande impulso allo studio dei processi fondamentali del metabolismo del tessuto osseo e del ricambio dei suoi componenti.

Un argomento di notevole interesse e a cui accenniamo soltanto, sono i *cambiamenti nello scheletro adulto correlati con l'età*. Tali cambiamenti possono essere quantitativi e qualitativi. Una osservazione molto importante è che all'incirca all'inizio dei quaranta anni, l'intera massa scheletrica comincia a diminuire in rapporto all'età. Questo è vero per l'osso spugnoso e corticale, per lo scheletro assiale come per le appendici, in ambedue i sessi ed in tutte le razze. L'unica regione che non segue questo principio è il cranio. Tra gli adulti giovani, la massa scheletrica è maggiore negli uomini rispetto alle donne; la perdita inizia più presto nelle donne che negli uomini ed è chiaramente accelerata dopo la menopausa. Il riassorbimento, particolarmente a livello delle superfici endosteali, è superiore alla formazione; perciò nelle sezioni delle ossa lunghe il caratteristico cambiamento conseguente all'età, è in assottigliamento corticale. Oltre a queste variazioni quantitative della massa scheletrica, vi sono anche cambiamenti qualitativi. Questo indica una aberrazione nel normale processo di completamento della formazione degli osteoni. L'intervallo di tempo tra la cessazione del riassorbimento a livello di una cavità di riassorbimento e l'inizio della formazione all'interno della cavità stessa, aumenta con l'età. Inoltre un numero sempre crescente di osteoni viene meno completamente mineralizzato: gli osteoni infatti, o non riescono a completare la loro mineralizzazione secondaria o sono soggetti ad una forma anormale di perdita di minerali. L'altra importante scoperta correlata con l'età è l'aumento di segmenti non vitali nell'osso corticale. L'ostruzione dei canali degli osteoni, la morte degli osteociti, l'ipermineralizzazione delle lacune degli osteociti e dei segmenti lamellari interstiziali, sono tutti fattori che mettono in evidenza un progressivo aumento della mancanza di vascolarizzazione in determinate regioni dell'osso corticale in rapporto all'età.

Riassumendo quindi, il rimodellamento scheletrico mostra due fondamentali-cicli di controllo con caratteristiche di feedback negativo e cioè:

- 1) il riassorbimento mediato dagli ormoni paratiroideo e calcitonina che serve all'omeostasi del calcio;
- 2) gli effetti delle forze meccaniche sullo scheletro.

Il primo è essenzialmente un processo sistemico (che riguarda tutto il sistema), e il secondo un fenomeno locale. Molti fattori, tra i quali la nutrizione minerale, il bilancio ormonale, l'età ecc. hanno importanti effetti scheletrici che interagiscono con il sistema di controllo.

Dell'azione ormonale si è già parlato.

L'influenza di controllo esercitata dalle forze meccaniche è conosciuta da più di 100 anni ed è stata formulata come legge di Wolff: ogni cambiamento nella funzione di un osso è seguito da certi definiti cambiamenti nella sua architettura interna e nella sua conformazione esterna. Delle molte teorie proposte per spiegare come le forze meccaniche comunicano con le cellule responsabili della formazione dell'osso e del suo riassorbimento, al più plausibile è stata l'ipotesi di campi elettrici indotti, che fanno da mediatori a questo scambio informazionale. La deformazione di unità macroscopiche dell'osso produce una separazione di cariche nel raggio di millivolt ed un flusso di corrente dell'ordine di 10^{-15} amperes; ambedue sono proporzionali alla forza applicata. Molti minerali cristallini (o semicristallini) — che comprendono sia il collagene dell'osso che il suo minerale associato — mostrano proprietà piezoelettriche. Nell'osso le regioni sottoposte a tensione agiscono da anodo, le regioni compresse da catodo; è stato visto che correnti di questa grandezza sono capaci di consentire l'orientamento spaziale delle fibrille di collagene quando si aggregano dalla fase di soluzione. Il feedback negativo caratteristico di questo meccanismo consiste nel fatto che l'osso si accumula intorno alla regione catodica di questo sistema, riducendo lo stress da compressione e perciò anche gli effetti elettrici prodotti da una forza applicata. A sostegno del fatto che questa ipotesi può essere applicata al vero rimodellamento osseo, si può portare come esempio la deposizione di nuovo osso sul lato concavo (compresso) di un osso lungo deformato dal rachitismo o da una frattura mal risaldata. I meccanismi attraverso i quali il mesenchima dell'osso risponde a stimoli meccanici (mediati o no da segnali elettrici) non sono ben conosciuti.

Ci sono tre importanti aspetti del controllo del rimodellamento scheletrico: la grandezza; la localizzazione; il bilancio (tra formazione e riassorbimento). Il paratormone e le forze meccaniche influenzano la grandezza e le forze meccaniche, in qualche caso, la localizzazione, ma ci sono anche altri importanti fattori che condizionano queste risposte. Un eccesso di secrezione da parte delle paratiroidi è espresso in modo caratteristico da un riassorbimento del subperiostio; il disuso produce il riassorbimento prima nella metafisi e poi nell'endoostio. Di grande interesse sono le interazioni esistenti tra paratormone e forze meccaniche. Lo scheletro è continuamente

soggetto sia all'influenza fondamentale uniforme del paratormone sia alle forze meccaniche complesse e continuamente varianti.

La paratiroidectomia ritarda in modo marcato lo svilupparsi dell'osteoporosi da disuso. Queste osservazioni hanno fatto supporre che fattori meccanici locali modificano la risposta dell'osso a stimoli sistemici. In altre parole l'osso stressato meccanicamente è meno sensibile alle forze omeostatiche dell'osso non usato. Si può quindi pensare che il paratormone (con la calcitonina) sia uno dei fattori determinanti della grandezza di tutto il rimodellamento sia strutturale che omeostatico e che le forze meccaniche siano il fattore determinante del sito dove avviene tale rimodellamento. Certamente il turnover scheletrico è marcatamente ridotto nell'ipoparatiroidismo, anche se le forze meccaniche e tutti gli altri fattori endocrini rimangono invariati.

L'osso può andare incontro a diverse malattie metaboliche, delle quali ricorderemo le principali: l'osteomalacia e l'osteoporosi.

L'*osteomalacia*, alla lettera «rammollimento dell'osso», è la manifestazione scheletrica di una delle più gravi anomalie metaboliche, che disturbano i processi strettamente accoppiati della deposizione della matrice ossea e della sua mineralizzazione e che portano come conseguenza sia ad un aumento del tessuto osteoide totale presente sia ad una diminuzione nella velocità di crescita per apposizione.

E' bene tener presente che il tessuto osteoide — od osso non calcificato — deriva sempre da una deficiente calcificazione e mai da decalcificazione. L'eccesso di tessuto osteoide è presente come un aumentato numero di connessioni osteoidi e, la cosa forse più importante, come una crescita della percentuale di tutto il tessuto scheletrico presente come osteoide.

Le osteomalacie si possono dividere in tre grandi categorie:

1) quelle dovute a deficienza di vitamina D, che oggi giorno si vedono molto comunemente in pazienti affetti da qualche sindrome da cattivo assorbimento;

2) quelle associate con l'ipofosfatemia con livelli normali di vitamina D, principalmente ipofosfatemia familiare (rachitismi, vitamina D-resistenti), la sindrome di Fanconi e l'acidosi tubulare renale;

3) quelle associate con una difettosa formazione dei nuclei di ossificazione senza anomalie nei livelli di calcio, fosforo o vitamina D, come si verifica nell'ipofosfatemia e nell'intossicazione da fluoruro e stronzio.

Questi gruppi non si possono distinguere l'uno dall'altro mediante tecniche istologiche.

Il morbo di Paget e l'ipertiroidismo non sono caratterizzati da un aumento del fermarsi delle connessioni osteoidi e perciò non rientrano nel

gruppo dell'osteomalacia. In alcuni casi di osteomalacia invece del normale intervallo compreso tra 5 e 10 gg. tra la sintesi osteoide e la mineralizzazione, si ha uno spazio di tempo che può diventare di 2 o 3 mesi o più. In più in quelle zone che alla fine mineralizzano, si possono trovare delle notevoli anomalie. Queste includono la persistenza di vaste aree di diminuita densità minerale e il ritrovamento di un basso contenuto minerale attorno a molti osteociti. Non esiste probabilmente alcuna malattia ossea in cui i risultati di studi cinetici sono stati così diversi e così difficili da interpretare.

L'*osteoporosi* è la condizione dello scheletro o di parte dello scheletro nel quale l'osso presente per unità di volume è diminuito in quantità, ma normale in composizione. Questa diminuzione è relativa ad un valore « normale ». Sebbene ci possano essere sottili cambiamenti morfologici nella composizione dell'osso, nell'*osteoporosi*, non c'è dubbio che una riduzione sufficiente della massa ossea può dare una adeguata spiegazione della fragilità dell'osso osteoporotico, la qual cosa è, dopo tutto, la sola importante conseguenza.

Dato che normalmente esiste un accoppiamento tra formazione e riassorbimento, l'accento di ogni *osteoporosi* deve essere posto sulle forze che mantengono il riassorbimento ad un livello più alto rispetto alla formazione, indipendentemente dal grado assoluto di ciascuna di esse. Molte *osteoporosi* sono di diversa eziologia e non hanno niente in comune ad eccezione del loro risultato finale. Si citeranno le forme più comuni.

L'*osteoporosi corticosteroide*, che si verifica regolarmente nella sindrome di Cushing, all'esame bioptico appare associata ad una netta riduzione della superficie di formazione dell'osso e del grado di accrescimento per apposizione. La superficie di riassorbimento è marcatamente aumentata.

Uno speciale gruppo di *osteoporosi locale* è associato all'immobilità e al disuso, alla denervazione, alle fratture, alle infiammazioni e ai traumi.

L'*osteoporosi senile e postmenopausa* colpisce probabilmente almeno da 4 a 6 milioni di donne negli Stati Uniti. Le pazienti che presentano un'*osteoporosi postmenopausa* clinicamente chiara, mostrano una diversa risposta di escrezione steroidea all'ACTH, una risposta diminuita dell'ormone della crescita all'ipoglicemia indotta dall'insulina e probabilmente anche una diminuita capacità dell'assorbimento intestinale del calcio. Il fatto che una perdita della massa ossea correlata con l'età cominci prima della menopausa nella donna e sia presente anche nell'uomo, indica che non si tratta soltanto di un fenomeno postmenopausa. D'altra parte, dati fondamentali indicano chiaramente che l'*osteoporosi postmenopausa* rappresenta una categoria separata dall'*osteoporosi senile* e che la menopausa esercita un'importante influenza in più alla perdita universalmente correlata all'età.

Riassunto, i vari metodi per misurare il rinnovamento scheletrico hanno rivelato, nell'osteoporosi senile e postmenopausa che il turnover del calcio, l'accrescimento scheletrico totale e il ritorno del calcio dallo scheletro sono « normali » in relazione al peso del corpo, ma aumentati in relazione alla massa scheletrica; che la superficie di formazione dell'osso è aumentata; e che, almeno in alcune zone, la velocità dell'attività cellulare su queste superfici è ridotta. In ogni tipo di osteoporosi, la questione fondamentale deve essere rappresentata dal fatto che il riassorbimento è mantenuto a livelli considerevolmente più alti rispetto alla formazione.

La velocità della perdita scheletrica è accelerata nelle donne dopo la menopausa, l'unico gruppo che mostra una diminuzione nei livelli costanti di ormone della crescita e una diminuzione nella risposta dell'ormone della crescita all'ipoglicemia. Non ci sono prove che la deficienza di calcio nella dieta provochi osteoporosi.

Conclusione

Lavorare forte e perfezionare il proprio mestiere disperatamente, scegliere un mestiere circoscritto, farlo perfetto più che si può. Non è più permessa l'approssimazione e si deve usare molto il buon senso.

Più volte ho sentito dire invociamo dal cielo non il genio ma una persona che abbia del buon senso. Il medico deve accogliere fiducia in un abbraccio al bene del suo simile. Dopo il lavoro e questo buon senso, vi è la generosità; nella ricerca scientifica sta questa generosità. Pasteur si è dedicato allo studio dei vaccini, in una branca che meno gli si attagliava, ferito dall'urlo di bambini cui si avvicinava il ferro rovente per cauterizzare il punto del morso degli animali affetti da rabbia. Marfucci ha studiato il vaccino contro il carbonchio quando era medico condotto laggiù nelle sue campagne napoletane, commosso dalla strage che faceva il carbonchio e noi, nella nostra media altezza, ci siamo commossi nel vedere uomini stroncati psicologicamente, dalla caduta prematura dei denti. Uomini che nel massimo del rendimento fisico-intellettuale, nel momento più fulgido creativo ed inventivo, hanno sentito l'inizio della parabola discendente della vita, dal solo vacillamento prima e poi dalla caduta dei denti.

La protesi mobile (da ben 3000 anni è applicata e magnifici esempi di gioielleria sono stati rinvenuti nelle tombe etrusche) è sempre una testimonianza in bocca di quella decadenza di cui accennavamo. Nell'era dei missili era logico, doveroso, che alcuni si muovessero per iniziare i primi passi in un nuovo cammino che desse a tutti la possibilità di non sentire questo decadimento, questa tara psicologica è stata tolta in parte e lo sarà totalmente, per merito dell'implantologia. Ai nostri Maestri e precursori

va un grazie, un grazie di cuore; sta a noi proseguire e perfezionare nel lavoro e nella ricerca.

Dallo sforzo delle esperienze di tutti raccoglieremo il frutto per un apporto valido alla soluzione di questo problema sociale che assilla milioni di creature nel mondo.

Le grandi scoperte dei medici sono state fatte sempre dalla commozione della sofferenza altrui e da uno spirito particolarmente emotivo. Se la medicina perde questo spirito emotivo perde tutto. Chi rinunziasse a questo spirito emotivo, a questa generosità, perde tutto.

Essere medici vuol dire essere uomini, più uomini degli altri nel notare, nel diritto e nel dovere di potere e sono più uomini d'gli altri nel dare e nel sentire.

BIBLIOGRAFIA

- Baccari V.*: « Manuale di Biochimica », Società Editrice Universo, Roma, 1972.
- Bloom V., Fawcett J.W.*: « Trattato di Istologia », 1ª edizione italiana tradotta dalla 9ª americana a cura di Elio Raviola e Giuseppina Raviola d'Elia. Piccin Editore, Padova, 1970.
- Bourne G.H. Editore*: « The Biochemistry and Physiology of Bone », Academic Press, Inc. Publishers, New York, 1956.
- De Luca H.F.*: The Role of vitamin D Its Relationship to Parathyroid Hormone and Calcitonin, in « Recent Progress in Hormone Research », edito da E. B. Astwood, Academic Press, New York e London, 1971, vol. 27, pp. 479-516.
- Ham A. W.*: « Istologia », 1ª edizione italiana a cura del Prof. G.C. Balboni, Sansoni edizioni scientifiche, Firenze, 1961
- Hancox N.M.*: « Biology of Bone », Cambridge University Press, 1972.
- Harris W.H., Heaney R.P.*: « Skeletal Renewal and Metabolic Bone Disease », New England Journal of Medicine, Little, Brown and Company, Boston, 1970.
- Hartles R.L.*: Biochemistry of vitamin D, in « Fat — Soluble vitamins », International Encyclopaedia of Food and Nutrition, R.A. Morton, Editore, Pergamon Press, 1970, vol. 9, pp. 279-291.
- Karlson P.*: « Biochimica » 1ª edizione italiana sulla 4ª edizione tedesca a cura del Prof. Vittorio Zambotti, C. Manfredi Editore, Milano, 1966.
- Marks J.*: « Le vitamine nelle Fisiologia e nella Patologia », Roche, Milano, 1968.
- Mc Lean F.C., Urist M.R.*: « Bone », An Introduction to the Physiology of Skeletal Tissue, The University of Chicago Press, Second Edition Revised and Enlarged, 1961.
- Munson P.L., Hirsch P.F., Brewr H.B., Reisfeld R.A., Cooper C.W., Wästhed A.B., Orimo H., Potts J.T. Jr.*: in « Recent Progress in Hormone Research » edito da E.B. Astwood, Academic Press, New York e Londra, vol. 24, 1968, pp. 589-650.
- Rasmussen H., Pechet M.M.*: « La Calcitonina », in Le Scienze. n. 29, 1971, pp. 52-61.
- Reitano R., Lanza G.*: « Manuale di Anatomia Patologica », Piccin Editore, Padova, 1965.
- Talmage R.V., Cooper C.W., Park H.Z.*: Regulation of Calcium Transport in Bone by Parathyroid Hormone, in « Vitamins and Hormones », edito da R.S. Harris, P.L. Munson e E. Diczfalusy, Academic Press, New York e London, 1970, vol. 28, pp. 103-140.
- Williams R.H.*: « Trattato di Endocrinologia », 2ª edizione italiana sulla 4ª americana a cura di A. Benedetti, A. Borsatti, G. Bucciantè, G. Cattano, R. Grandesso, R. Litta-Modignani, G. Pozza, Piccin Editore, Padova, 1972.
- White A., Handler P., Smith E.L.*: « Principles of Biochemistry », Fourth Edition, Mc Graw - Hill Book Company, 1968.

PARATORMONE E CALCITONINA

- Bélanger L.F., Robinchon J., Migicovsky B.B., Copp D.H., Vincent J.: in « Mechanism of Hard Tissue Destruction ».
- Sognnaes R.F., ed. Washington D.C.: American Association for the Advancement of Science, 1963, pp. 551-6.
- Bélanger L.F.: Calc. Tiss. Res., 4, 1 (1969).
- Bussolati G., Pearse A.G.E.: J. Endocrinology, 37, 205 (1967).
- Care A. D.: Nature (London), 205, 1289 (1965).
- Catt K. U.: Lancet, 2, 255 (1970).
- Chase L. R.: Ann. Int. Med., 70, 1243, (1969).
- Chase L.R., Fedah S.A., Aurbach G.D.: Endocrinology, 84, 761, (1969).
- Chiarini P., Matassi L.: Cl. Terap., 61, 67, (1972).
- Copp D.H., Gavidson A.G.F., Cheney B.A.: Proc. Canad. Fed. Biol. Soc., 4, 17, (1961).
- Copp D.H., Cameron E.C., Cheney B.A., Davidson A.G.F., Henz K.G.: Endocrinology, 70, 638, (1962).
- Cunliffe W.J., Bdock M.M., Hall R., Johnston I.D.A., Hudgson P., Shuster S., Woodhouse N.J.V., Galante L., Mc Intyre I.: Lancet 2, 63, (1968).
- De Luca H.F.: Calcitonin 1969. Proceedings of the International Symposium, London 1970, p. 205.
- Foster G.V., Baghdiantz A., Kumar M.A., Slack E., Soliman H.A., Mc Intyre I.: Nature (London), 202, 1303, (1964).
- Galante L., Gudmundsson T.V., Matthews E.W., Tse A., Williams E.D., Woodhouse M.J.V., Mc Intyre I.: Lancet, 7, 537, (1968).
- Hirsch P.F., Gauthier G.F., Munson P.L.: Endocrinology, 73, 244, (1963).
- Hirsch P.F., Voelkel E.F., Munson P.L.: Science, 146, 412, (1964).
- Mc Lean F.C.: Clin. Orthop., 9, 46, (1957).
- Mc Intyre I., Parson J.A., Robinson C.J.: J. Physiol. (London), 191, 393 (1967).
- Meyer J.S., Abdel-Bari W.: New Engl. J. Med., 278, 523, (1968).
- Neber R., Riniker B., Rittel W., Zuber H.: Helv. Chem. Acta, 51, 1900, (1968).
- Neber R., Riniker B., Maier R., Byfield P.G.H., Gudmundsson T.V., Mc Intyre I.: Nature (London), 220, 984, (1968).
- Pearse A.G.E.: Proc. Roy. Soc. B 164, 478, (1966).
- Raisz L.G., Niemann I.: Nature (London), 214, 486, (1967).
- Rasmussen H., Tenenhouse A.: Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 59, 1364, (1969).
- Sieber P., Brugger M., Kamber B., Riniker B., Rittel W.: Helv. Chim. Acta, 51, 2057, (1968).
- Talmage R.V., Neuenschwander J., Kraitz L.: Federation Proc., 23, 204, (1964).
- Talmage R.V., Neuenschwander J., Kraitz L.: Endocrinology, 76, 103, (1965).
- Talmage R.V.: Clin. Orthop., 67, 210, (1969).
- Taylor S.: (ed.) « Calcitonin », Proc. Symp. on Thyrocalcitonin and the C Cells, Heinemann, London, (1968).
- Wells H., Lloyd W., in Talmage R.V., Bélanger L.F.: « Parathroid Hormone and Thyrocalcitonin ». Excerpta Med. Fond. Amsterdam 1968, p. 332.

EFFETTI TERAPEUTICI DELLA CALCITONINA

- Bloch-Michel H., Milband G.: Semain Hôp. Thérap., 47, n. 5, 517, (1971).
- Cohn S.H., Dombrowski C.S., Hanser W., Klopfer J., Atkins H.L.: J. Clin. Endocrinol., 33, 719 (1971).
- Shai F., Baker R.K., Wallach S.: The Journal of Clinical Investigation, 50, 1927, (1971).
- West T.E.T., Joffe M., Sinclair L., O' Riordan J.L.H.: Lancet, April 3, 1971, pp. 675-678.
- Woodhouse N.J.Y., Bordier Ph., Fisher M., Joplin G.F., Reiner M., Kalu D.N., Foster G.V., Mc Intyre I.: Lancet, June 5, 1971, pp. 1139-1143.

va un grazie, un grazie di cuore; sta a noi proseguire e perfezionare nel lavoro e nella ricerca.

Dallo sforzo delle esperienze di tutti raccoglieremo il frutto per un apporto valido alla soluzione di questo problema sociale che assilla milioni di creature nel mondo.

Le grandi scoperte dei medici sono state fatte sempre dalla commozione della sofferenza altrui e da uno spirito particolarmente emotivo. Se la medicina perde questo spirito emotivo perde tutto. Chi rinunziasse a questo spirito emotivo, a questa generosità, perde tutto.

Essere medici vuol dire essere uomini, più uomini degli altri nel potere, nel diritto e nel dovere di potere e sono più uomini degli altri nel dare e nel sentire.

BIBLIOGRAFIA

- Baccari V.*: « Manuale di Biochimica », Società Editrice Universo, Roma, 1972.
- Bloom V., Fawcett J.W.*: « Trattato di Istologia », 1ª edizione italiana tradotta dalla 9ª americana a cura di Elio Raviola e Giuseppina Raviola d'Elia. Piccin Editore, Padova, 1970.
- Bourne G.H. Editore*: « The Biochemistry and Physiology of Bone », Academic Press, Inc. Publishers, New York, 1956.
- De Luca H.F.*: The Role of vitamin D Its Relationship to Parathyroid Hormone and Calcitonin, in « Recent Progress in Hormone Research », edito da E. B. Astwood, Academic Press, New York e London, 1971, vol. 27, pp. 479-516.
- Ham A. W.*: « Istologia », 1ª edizione italiana a cura del Prof. G.C. Balboni, Sansoni edizioni scientifiche, Firenze, 1961
- Hancox N.M.*: « Biology of Bone », Cambridge University Press, 1972.
- Harris W.H., Heaney R.P.*: « Skeletal Renewal and Metabolic Bone Disease », New England Journal of Medicine, Little, Brown and Company, Boston, 1970.
- Hartles R.L.*: Biochemistry of vitamin D, in « Fat — Soluble vitamins », International Encyclopaedia of Food and Nutrition, R.A. Morton, Editore, Pergamon Press, 1970, vol. 9, pp. 279-291.
- Karlson P.*: « Biochimica » 1ª edizione italiana sulla 4ª edizione tedesca a cura del Prof. Vittorio Zambotti, C. Manfredi Editore, Milano, 1966.
- Marks J.*: « Le vitamine nella Fisiologia e nella Patologia », Roche, Milano, 1968.
- Mc Lean F.C., Urist M.R.*: « Bone », An Introduction to the Physiology of Skeletal Tissue, The University of Chicago Press, Second Edition Revised and Enlarged, 1961.
- Munson P.L., Hirsch P.F., Brewr H.B., Reinfeld R.A., Cooper C.W., Wüstbed A.B., Orimo H., Potts J.T. Jr.*: in « Recent Progress in Hormone Research » edito da E.B. Astwood, Academic Press, New York e Londra, vol. 24, 1968, pp. 589-650.
- Rasmussen H., Pechet M.M.*: « La Calcitonina », in Le Scienze. n. 29, 1971, pp. 52-61.
- Reitano R., Lanza G.*: « Manuale di Anatomia Patologica », Piccin Editore, Padova, 1965.
- Talmage R.V., Cooper C.W., Park H.Z.*: Regulation of Calcium Transport in Bone by Parathyroid Hormone, in « Vitamins and Hormones », edito da R.S. Harris, P.L. Munson e E. Diczfalussy, Academic Press, New York e London, 1970, vol. 28, pp. 103-140.
- Williams R.H.*: « Trattato di Endocrinologia », 2ª edizione italiana sulla 4ª americana a cura di A. Benedetti, A. Borsatti, G. Bucciantè, G. Cattano, R. Grandesso, R. Litta-Modignani, G. Pozza, Piccin Editore, Padova, 1972.
- White A., Handler P., Smith E.L.*: « Principles of Biochemistry », Fourth Edition, Mc Graw - Hill Book Company, 1968.

VITAMINA D

- Askew, F.A., R.B. Bourdillon, H.M. Bruce, R.G.C. Jenkins and T.A. Webster: Proc. Roy. Soc. Med. B 107, 76, (1931).
- Blunt, J.W., H.F. De Luca and H.K. Schnoes: Chem. Commun. No 14, p. 801, (1968).
- Blunt, J.W., H.F. De Luca and H.K. Schnoes: Biochemistry, 7, 3317, (1968).
- De Luca, H.F.: Vitamins Hormones, 25, 315, (1967).
- De Luca, H.F., H. Morii and M.J. Melancon: Jr. Excerpta Med. Found. Int. Congr. Ser., 159, 1967, p. 448.
- De Luca, H.F., M. Weller, J.W. Blunt and P.F. Neville: Arch. Biochem. Biophys., 124, 122, (1968).
- Imrie M.H., P.F. Neville, A.W. Snellgrove and H.F. De Luca: Arch. Biochem. Biophys., 120, 525, (1967).
- Martin D.M. and H.F. De Luca: Am. J. Physiol., 216, 1351, (1969).
- Neville, P., and H.F. De Luca: Biochemistry, 5, 2201, (1966).
- Norman, A.W.: Science 149, 185, (1965).
- Ponchon, G., A.L. Kenman and H.F. De Luca: J. Clin. Invest., in Press.
- Rikkers, H., and H.F. De Luca: Am. J. Physiol. 213, 380, (1967).
- Schachter, D.: The Transfer of Calcium and Strontium Across Biological Membranes. New York: Academic 1963.
- Schenck, F.: Naturwissenschaften, 25, 149, 1937.
- Suda, T., H.F. De Luca, H.K. Schnoes and J.W. Blunt: Biochem. Biophys. Res. Commun., 35, 182 1969.
- Wasserman, R.H., F.A. Kallfelz and C.L. Comar: Science, 133, 883, (1960).
- Windaus, A., O. Linsert, A. Lüttringhaus and G. Weidlich: Ann. Chem., 492, 226, (1932).
- Windaus, A., F. Schenck and F. Von Werder: Z. Physiol. Chem., 241, 100, (1936).
- Zull, J.E., E. Czarnowska-Misztal and H.F. De Luca: Science, 149, 182, 1965.
- Zull J.E., S.J. Stobs and H.F. De Luca: Federation Proc., 25, 545, 1966.

VITAMINA D

- Askew, F.A., R.B. Bourdillon, H.M. Bruce, R.G.C. Jenkins and T.A. Webster:* Proc. Roy. Soc. Med. B 107, 76, (1931).
- Blunt, J.W., H.F. De Luca and H.K. Schnoes:* Chem. Commun. No 14, p. 801, (1968).
- Blunt, J.W., H.F. De Luca and H.K. Schnoes:* Biochemistry, 7, 3317, (1968).
- De Luca, H.F.:* Vitamins Hormones, 25, 315, (1967).
- De Luca, H.F., H. Morii and M.J. Melancon:* Jr. Excerpta Med. Found. Int. Congr. Ser., 159, 1967, p. 448.
- De Luca, H.F., M. Weller, J.W. Blunt and P.F. Neville:* Arch. Biochem. Biophys., 124, 122, (1968).
- Imrie M.H., P.F. Neville, A.W. Snellgrove and H.F. De Luca:* Arch. Biochem. Biophys., 120, 525, (1967).
- Martin D.M. and H.F. De Luca:* Am. J. Physiol., 216, 1351, (1969).
- Neville, P., and H.F. De Luca:* Biochemistry, 5, 2201, (1966).
- Norman, A.W.:* Science 149, 185, (1965).
- Ponchon, G., A.L. Kennan and H.F. De Luca:* J. Clin. Invest., in Press.
- Rijkers, H., and H.F. De Luca:* Am. J. Physiol. 213, 380, (1967).
- Schachter, D.:* The Transfer of Calcium and Strontium Across Biological Membranes. New York: Academic 1963.
- Schenck, F.:* Naturwissenschaften, 25, 149, 1937.
- Suda, T., H.F. De Luca, H.K. Schnoes and J.W. Blunt:* Biochem. Biophys. Res. Commun., 35, 182 1969.
- Wasserman, R.H., F.A. Kallfelz and C.L. Comar:* Science, 133, 883, (1960).
- Windaus, A., O. Linsert, A. Lüttringhaus and G. Weidlich:* Ann. Chem., 492, 226, (1932).
- Windaus, A., F. Schenck and F. Von Werder:* Z. Physiol. Chem., 241, 100, (1936).
- Zull, J.E., E. Czarnowska-Misztal and H.F. De Luca:* Science, 149, 182, 1965.
- Zull J.E., S.J. Stohs and H.F. De Luca:* Federation Proc., 25, 545, 1966.