

STUDIO COMPARATIVO DELL'EFFETTO A BREVE TERMINE DI DUE ACQUE MINERALI SUL METABOLISMO DEL CALCIO

Giuseppe Vezzoli¹, Teresa Arcidiacono¹, Maria Puzzovio², Stefano Mora²

¹Unità di Nefrologia e Dialisi, Istituto Scientifico "San Raffaele", Milano

²Laboratorio di Endocrinologia Infantile, BoNetwork, Istituto Scientifico "San Raffaele", Milano

Comparative study of the short-term effect of mineral water on calcium metabolism

Mineral water may be a useful means to achieve optimal dietary calcium intake, but the effect of different mineral waters on calcium metabolism is unknown. We therefore evaluated calcium excretion in 24-hour urine in 10 healthy individuals (5 women and 5 men) after two weeks of drinking at least 1500 mL/day of mineral water with a low electrolyte content or 1500 mL/day of mineral water rich in calcium and bicarbonate but with a different sodium content. The low-sodium water Sangemini® was one of these two mineral waters.

Calcium excretion did not significantly increase after intake of the Sangemini mineral water in comparison with the baseline period of low-electrolyte mineral water intake. Conversely, the calcium excretion increased significantly after intake of the second mineral water. The plasma concentration of C-terminal telopeptide of type I collagen and the urinary phosphate excretion decreased after intake of the second mineral water in comparison with the baseline period, whereas they did not decrease after intake of Sangemini water. Therefore, phosphate excretion was higher after drinking Sangemini water than the other studied mineral water. Drinking Sangemini water may have a slight effect on calcium excretion and may not inhibit bone turnover in the short term. The lesser effect of Sangemini water on calcium excretion could be useful in the treatment of osteoporosis. (G Ital Nefrol 2010; 27: 391-5)

Financial Support: The study was performed with an economic contribution from Sangemini S.p.A.

Conflict of interest: TA was supported by a grant from Sangemini S.p.A.

KEY WORDS:

Calcium excretion, Calcium intake

PAROLE CHIAVE:

Calciuria, Calcio dietetico

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Giuseppe Vezzoli
Unità di Nefrologia e Dialisi
Istituto Scientifico Universitario "San Raffaele"
Via Olgettina 60
20132 Milano
e-mail: vezzoli.giuseppe@hsr.it

INTRODUZIONE

Secondo i moderni criteri, l' *intake* di calcio ritenuto ideale negli individui adulti, dovrebbe raggiungere il grammo al giorno oppure il grammo e mezzo per i soggetti oltre i 65 anni di età o in menopausa (1, 2). Diversi studi hanno viceversa evidenziato come nelle società occidentali questi obbiettivi non siano spesso rispettati e si verifichi frequentemente nella popolazione un ridotto apporto dietetico di calcio (3, 4). Questa carenza è ritenuta avere rilievo clinico oltre che epidemiologico, perché è stata associata allo sviluppo di malattie cardiovascolari come l'ipertensione o di malattie ossee come l'osteoporosi (5, 6). Per questo motivo è oggi consolidato l'uso di supplementi di calcio nella terapia dell'osteoporosi senile.

Queste problematiche richiamano la necessità di

agire principalmente sulla dieta per garantire un ideale apporto di calcio nella popolazione, soprattutto nella popolazione adulta a rischio di osteoporosi (7, 8). I cibi più ricchi di calcio sono i latticini, che però forniscono un carico lipidico che spesso incrementa i valori di colesterolemia. Una fonte alternativa di calcio sono perciò le acque minerali alcune delle quali contengono calcio in quantità superiore ai 300 mg/L (9). Tra queste, l'acqua Sangemini® ha attratto il nostro interesse perché diversi studi hanno dimostrato un elevato assorbimento intestinale del calcio con essa introdotto (10-12).

Abbiamo a questo scopo valutato l'impatto dell'acqua Sangemini® sulla escrezione elettrolitica urinaria e sui parametri di riassorbimento osseo, e confrontato il suo effetto su queste variabili con quelli prodotti da

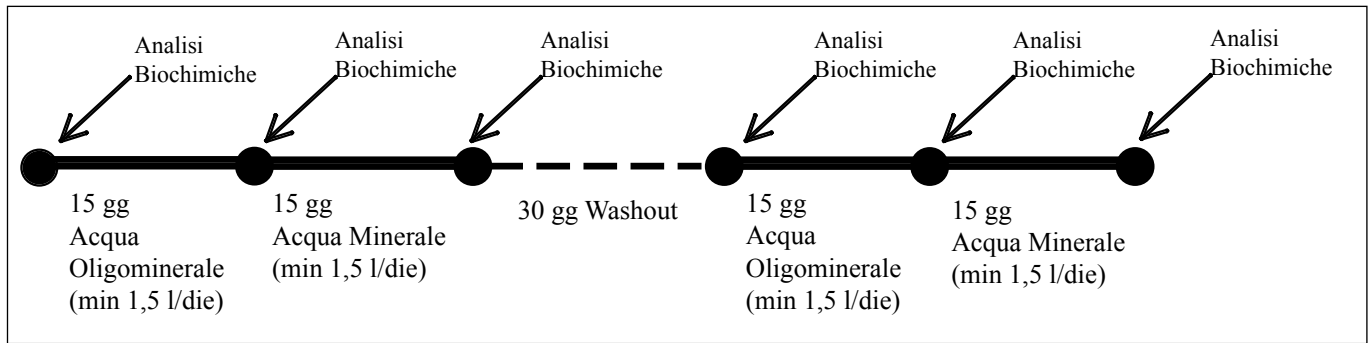


Fig. 1 - Schema dello studio. Nel primo periodo di 15 giorni i volontari hanno assunto un'acqua oligominerale, povera in calcio ed elettroliti, seguito da un secondo periodo di pari durata in cui i volontari hanno assunto un'acqua minerale ricca di calcio e bicarbonato a scelta tra due diversi tipi. Dopo un periodo di washout, lo schema è stato ripetuto facendo seguire al periodo di acqua oligominerale un periodo di 15 giorni durante il quale era consumata l'acqua minerale precedentemente non consumata. Un processo di randomizzazione ha assegnato a ciascun soggetto la sequenza tra le due acque minerali.

un'acqua minerale, simile nel contenuto di calcio, ma non iposodica, e da un'acqua oligominerale, povera di minerali e sodio.

METODI

Abbiamo arruolato 10 soggetti volontari sani che hanno accettato di sottoporsi allo studio (5 donne e 5 uomini, età media 31 ± 1.5 anni, peso corporeo 65 ± 4.6 kg). I partecipanti venivano mantenuti a dieta libera ed erano istruiti a consumare almeno 1500 cc di acqua al giorno. Tre diverse acque disponibili in commercio erano da noi direttamente fornite ai partecipanti in modo che essi consumassero per un periodo di 2 settimane una sola delle tre acque. Durante le prime 2 settimane dovevano consumare un'acqua oligominerale (periodo basale); in seguito dovevano bere per 2 settimane acqua minerale Sangemini®, ricca di calcio e bicarbonato e povera di sodio, oppure un'altra acqua minerale (di un'unica marca disponibile in commercio) altrettanto ricca in calcio, più ricca di bicarbonato dell'acqua Sangemini®, ma non iposodica. Dopo un periodo di washout lo schema è stato ripetuto facendo seguire al periodo di acqua oligominerale un periodo di 2 settimane durante il quale era consumata l'acqua minerale precedentemente non consumata. Durante il periodo di washout i partecipanti potevano assumere acqua liberamente. Il contenuto ionico delle acque studiate è descritto nella Tabella I. Il protocollo di studio prevedeva due fasi nelle quali venivano testate entrambe le acque minerali (Fig. 1) secondo una sequenza randomizzata in modo che 5 soggetti testassero prima l'acqua Sangemini® e successivamente l'altra acqua minerale e 5 soggetti seguissero la sequenza opposta.

Sono stati misurati alla fine di ciascuna fase dello studio le concentrazioni plasmatiche di calcio, sodio, potassio, cloro, fosfato, creatinina, paratormone (PTH),

TABELLA I - COMPOSIZIONE DELLE ACQUE MINERALI USATE NEL PROTOCOLLO DI STUDIO

	Acqua oligominerale	Acqua Sangemini®	Seconda acqua minerale
pH	7.4	6.41	6.2
Residuo fisso (mg/L)	39.2	988	1283
Anidride carbonica (mg/L)	2.5	815	2390
Calcio (mg/L)	10.5	331	365
Magnesio (mg/L)		15	18
Sodio (mg/L)	0.9	19	49
Potassio (mg/L)		4	48
Bicarbonato (mg/L)	26.2	1021	1342
Solfato (mg/L)	7.8	55	4
Cloruro (mg/L)		16	19
Nitrato (mg/L)		1	5
Silice (mg/L)	5.2	21	80

fosfatasi alcalina ossea (BAP), telopeptide C-terminale del collagene di tipo I (CTX), 25(OH)vitamina D (25OHD). Sono stati inoltre dosati nelle urine di 24 ore le escrezioni di calcio, sodio, potassio, cloro, fosfato, creatinina e citrato.

Queste variabili sono riportate nel testo come valore medio \pm deviazione standard. L'effetto delle due diverse acque minerali su questi parametri veniva confrontato mediante calcolo del t di Student per dati appaiati.

Il PTH serico è stato dosato come molecola intatta mediante metodica di chemoluminescenza (Liaison®, Diasorin). Il CTX è stato misurato nel siero mediante metodica ELISA (Serum CrossLaps® ELISA, Nodic Bio-

TABELLA II - ESCREZIONE ELETTROLITICA DOPO DUE SETTIMANE DI ASSUNZIONE DI ACQUA OLIGOMINERALE E DOPO ALTRE DUE SETTIMANE DI ACQUA SANGEMINI® O DI UN'ALTRA ACQUA MINERALE, ENTRAMBE RICCHE IN CALCIO E BICARBONATO MA DIVERSO CONTENUTO DI SODIO

	Acqua oligominerale	Acqua Sangemini®	Acqua oligominerale	Seconda acqua minerale
Calcemia (mmol/L)	2.34±0.03	2.38±0.046	2.38±0.035	2.40±0.025
Fosforemia (mmol/L)	1.15±0.039	1.16±0.051	1.09±0.035	1.13±0.036
Bicarbonatemia (mmol/L)	25.6±0.66	26.5±0.75	27±0.85	26.7±0.73
iPTH (pg/ml)	53±5.5	48±6.1	52±6.8	51±5.8
25OHD (ng/ml)	25±4.5	27±5.9	21±3.6	25±5.8
BAP (IU/L)	29±2.7	29±3.6	31±3.6	29±3.1
CTX (ng/ml)	0.51±0.081	0.49±0.064	0.59±0.082	0.42±0.071*
Creatininemia (mg/dL)	0.78±0.041	0.79±0.039	0.78±0.036	0.79±0.035
Calciuria (mmol/24 h)	2.77±0.613	3.54±0.582	2.92±0.556	3.79±0.545*
Fosfaturia (mmol/24 h)	21.66±2.96	20.4±1.778§	21.37±2.651	17.53±1.838*
Sodiuria (mmol/24 h)	137±23.5	149±22.3	125±19.4	135±20.7
Potassiuria (mmol/24 h)	57±6.2	66±5.7	57±7.7	57±6.1
Clorururia (mmol/24 h)	147±22.1	156±18.2	128±22.7	149±20.5
Citraturia (mg/24 h)	540±67.9	579±84.5	527±72.1	551±94.8
Diuresi (mL/24 h)	1630±188.5	1687±162	1799±269	1861±145

*p<0.05 acqua minerale vs acqua oligominerale nella stessa fase di studio.

§p<0.05 Sangemini® vs l'altra acqua minerale testata.

science Diagnostics a/s, Herlev, DK); la BAP è stata dosata con metodo immunoenzimatico (METRA™ BAP EIA kit, Quidel Corporation, San Diego, USA); la 25OHD è stata misurata nel siero tramite metodo immunoenzimatico (25-Hydroxy Vitamin D EIA, IDS Ltd, Boldon, UK).

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Istituto Scientifico San Raffaele e i partecipanti hanno sottoscritto un consenso informato per partecipare allo studio.

RISULTATI

I dati di volume urinario e le risposte alle domande sull'aderenza alle istruzioni fornite dai responsabili dello studio hanno dimostrato in tutti i partecipanti una adeguata *compliance* circa il consumo di acqua. I due periodi nei quali veniva assunta acqua oligominerale hanno fornito i dati basali di escrezione elettrolitica e metabolismo del calcio. Non sono state rilevate differenze nei parametri studiati alla fine di questi due periodi basali (Tab. II).

Dopo due settimane di acqua minerale Sangemini®, ricca di calcio e bicarbonato e povera di sodio, non

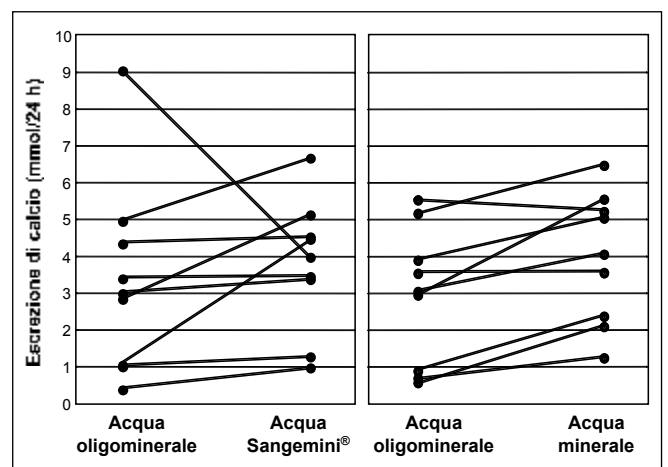


Fig. 2 - Escrezione di calcio nei singoli soggetti nelle due fasi dello studio. L'escrezione di calcio veniva misurata dopo due settimane di assunzione di acqua oligominerale e dopo altre due settimane di acqua Sangemini® o di un'altra acqua minerale.

erano rilevate differenze nella escrezione di calcio o di altri elettroliti rispetto al periodo basale (Fig. 2). Erano però evidenziati valori di fosfaturia più elevati rispetto a quanto osservato dopo l'assunzione dell'altra acqua minerale (Tab. II). Un solo partecipante dimi-

nuiva marcatamente la sua escrezione di calcio dopo le due settimane di acqua Sangemini®: quando questi veniva escluso dalla analisi, l'escrezione di calcio risultava significativamente aumentata dopo il periodo con acqua Sangemini® (2.41 ± 0.556 vs 3.49 ± 0.648 mmol/24 h, $p=0.026$). Gli altri risultati non erano modificati dalla esclusione di questo soggetto.

Viceversa, dopo due settimane di introduzione della seconda acqua minerale, anch'essa ricca di calcio e bicarbonato, veniva osservato un significativo incremento di escrezione urinaria di calcio (Fig. 2), una riduzione della fosfaturia e del CTX plasmatico (Tab. II).

DISCUSSIONE

I dati ottenuti nello studio mostrano come l'assunzione di acqua Sangemini® non aumenta significativamente la escrezione di calcio anche se l'elevato apporto di calcio da essa fornito tende ad aumentare la calciuria nella maggior parte dei soggetti studiati. L'escrezione di fosfato non cambia dopo il consumo di acqua Sangemini® ed è superiore a quella osservata dopo introduzione dell'altra acqua minerale studiata, che vedeva diminuire la fosfaturia rispetto al periodo basale. Inoltre, non sono modificate le concentrazioni sieriche del CTX e BAP dopo il periodo di assunzione dell'acqua Sangemini®, risultati che suggeriscono una sostanziale stabilità del *turnover* e del rimodellamento osseo almeno a breve termine. Diverso sembra invece l'impatto sul metabolismo della seconda acqua minerale da noi studiata, il cui consumo si associa all'aumento significativo della calciuria e alla riduzione della escrezione di fosfato e di CTX sierico. Questi risultati possono essere spiegati dall'aumento dell'*intake* di calcio che segue al consumo di quest'acqua minerale e sono compatibili con una riduzione del riassorbimento osseo e con una diminuzione dell'assorbimento intestinale di fosfato. Possiamo a tale riguardo ipotizzare che il calcio contenuto nell'acqua minerale legghi il fosfato alimentare nel lume intestinale e ne inibisca l'assorbimento e l'escrezione urinaria. Inoltre l'aumentato apporto di calcio potrebbe causare la riduzione dell'attività osteoclastica e del riassorbimento osseo come indicato dalla diminuzione del CTX sierico. Questo dato, che sarebbe sicuramente positivo nei pazienti con osteoporosi, non è noto se sia altrettanto positivo nei giovani, inoltre il periodo di osservazione è stato troppo breve per garantire che questo risultato sia rappresentativo dell'equilibrio finale dei fenomeni ossei in risposta alle modificazioni dietetiche. Viceversa è verosimile che i risultati relativi al metabolismo elettrolitico siano una più stabile espressione del

nuovo equilibrio imposto dall'assunzione di acqua minerale.

I risultati ottenuti suggeriscono che le due acque minerali considerate intervengano diversamente sul metabolismo calcio-fosforico, almeno a breve termine, probabilmente a causa della loro diversa composizione (Tab. I). Il contenuto di sodio dell'acqua Sangemini® è circa la metà di quello presente nell'altra acqua minerale, ma il suo valore assoluto (circa 1 mmol/L) non sembra sufficiente a giustificare la diversa risposta escretoria di calcio e fosfato, dato che l'intake dietetico medio dei partecipanti allo studio è di 120-150 mmol/24 ore. Il contenuto di solfato è tredici volte superiore nell'acqua Sangemini® rispetto all'altra acqua studiata (55 vs 4 mg/L pari a circa 0.5 vs 0.04 mmol/L). Il solfato, infatti, nel lume intestinale può legarsi al calcio, rendendo l'anione fosfato più disponibile per l'assorbimento. Il carico di solfato che accompagna l'uso di acqua Sangemini®, non sembra però limitare significativamente l'assorbimento intestinale di calcio. Studi precedenti hanno, infatti, osservato come il calcio contenuto nelle acque minerali, ricche in bicarbonato e moderatamente ricche in solfato, sia effettivamente ben assorbibile e possa perciò anche contribuire alla biodisponibilità dello ione calcio per il rimodellamento osseo (11-14). Il contenuto di bicarbonato è minore nell'acqua Sangemini® (1021 mg/L, pari a 17 mmol/L) rispetto all'altra acqua minerale studiata (1342 mg/L, pari a 21 mmol/L). Questo può provocare un minore effetto tampone sul pH gastrico che interviene negativamente sulla capacità del calcio di legare il fosfato alimentare nel lume intestinale. Il conseguente aumento della frazione assorbita del fosfato dietetico è verosimile che mantenga stabile l'escrezione urinaria di fosfato prima e durante il consumo di acqua Sangemini®, nonostante l'aumentato del carico orale di calcio.

In conclusione le acque minerali possono condurre a diverse modificazioni del metabolismo elettrolitico ed osseo, anche se la loro composizione è apparentemente simile. Il consumo di acqua Sangemini® è seguito da un minore effetto calciurico e da una minore inibizione degli indici di riassorbimento osseo rispetto ad altre acque minerali. Questo è segno di una buona biodisponibilità del calcio in essa contenuto e potrebbe essere il risultato di diversi fattori tra i quali lo scarso contenuto di sodio e lo specifico contenuto di solfato e bicarbonato. Se questi risultati saranno confermati in studi a lungo termine, e su popolazioni più ampie rispetto a quella da noi utilizzata, l'acqua Sangemini® potrebbe essere particolarmente indicata per la cura della osteoporosi.

RIASSUNTO

Le acque minerali possono essere un utile strumento per raggiungere un intake dietetico ottimale di calcio, ma sono ancora poco noti gli effetti delle diverse acque minerali sul metabolismo del calcio. Abbiamo perciò valutato in 10 volontari sani (5 uomini e 5 donne) l'escrezione di calcio dopo due settimane nelle quali essi assumevano almeno 1500 mL al giorno di acqua oligominerale, oppure 1500 mL di due acque minerali ricche di calcio e bicarbonato ma con diverso apporto di sodio: una delle due era acqua minerali Sangemini® ed era povera di sodio.

L'escrezione di calcio non aumentava significativamente dopo consumo di acqua Sangemini®, rispetto al periodo basale con acqua oligominerale. Viceversa la calciuria aumentava significativamente dopo l'assunzione della seconda acqua minerale. I livelli plasmatici del telopeptide C-terminale del collagene tipo I e l'escrezione dei fosfati diminuivano rispetto al periodo basale dopo due settimane di assunzione della seconda acqua

minerale, mentre non diminuivano dopo acqua Sangemini®. L'escrezione di fosfato era perciò più alta dopo assunzione di acqua Sangemini® rispetto alla seconda acqua minerale.

Il consumo di acqua Sangemini® sembra avere uno scarso effetto sulla escrezione di calcio e non sembra inibire a breve termine il turnover osseo. Il minore effetto sull'escrezione del calcio da parte dell'acqua Sangemini® potrebbe essere utile per la cura della osteoporosi.

CONTRIBUTO ECONOMICO

Lo studio è stato sostenuto da un contributo economico della Sangemini S.p.A.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

TA è stata sostenuta da un contributo economico della Sangemini S.p.A.

BIBLIOGRAFIA

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis, Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis, prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285: 785-95.
2. McCarron DA, Heaney RP. Estimated healthcare savings associated with adequate dairy food intake. Am J Hypertens 2004; 17: 88-97.
3. Susiyanti AE, Chambers E, Pearson M, Lewis NM. Calcium intake, attitudes toward calcium-containing foods, and number of risk factors for osteoporosis in two groups of 18- to 35-year-old women. Nutrition Research 1956; 16: 1313-29.
4. Kranz S, Lin PJ, Wagstaff DA. Children's dairy intake in the United States: too little, too fat? J Pediatr 2007; 151: 642-6.
5. McCarron DA, Morris CD, Henry HJ, Stanton JL. Blood pressure and nutrient intake in the United States. Science 1984; 224: 1392-8.
6. Ho CS, Chen YM, Woo JL, Lam SS. High habitual calcium intake attenuates bone loss in early postmenopausal Chinese women: an 18-month follow-up study. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2166-70.
7. Heaney RP, Smith KT, Recker RR, Hinders SM. Meal effects on calcium absorption. Am J Clin Nutr 1989; 49: 372-6.
8. Dawson-Hughes B, Jacques P, Shipp C. Dietary calcium intake and bone loss from the spine in healthy postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1987; 46: 685-7.
9. Van Dokkum W, De la Guéronnière V, Schaafsma G, Bouley C, Luten J, Latgé C. Bioavailability of calcium of fresh cheeses, enteral food and mineral water. A study with stable calcium isotopes in young adult women. Br J Nutr 1996; 75: 893-903.
10. Guillemant J, Le HT, Accarie C, et al. Mineral water as a source of dietary calcium: acute effects on parathyroid function and bone resorption in young men. Am J Clin Nutr 2000; 71: 999-1002.
11. Bacciottini L, Tanini A, Falchetti A, et al. Calcium bioavailability from a calcium-rich mineral water, with some observations on method. J Clin Gastroenterol 2004; 38: 761-6.
12. Heaney RP, Dowell MS. Absorbability of the calcium in a high-calcium mineral water. Osteoporos Int 1994; 4: 323-4.
13. Couzy F, Kastenmayer P, Vigo M, Clough J, Munoz-Box R, Barclay DV. Calcium bioavailability from a calcium- and sulfate-rich mineral water, compared with milk, in young adult women. Am J Clin Nutr 1995; 62: 1239-44.
14. Brandolini M, Guéguen L, Boirie Y, Rousset P, Bertière MC, Beaufrère B. Higher calcium urinary loss induced by a calcium sulphate-rich mineral water intake than milk in young women. Brit J Nutr 2005; 93: 225-31.