**RIVISTA NUTRIENTS 2018, 10(12)**

**Revisione sul ruolo del calcio nel rinforzare la salute dell’osso:**

**Case Report su un’acqua minerale ricca di calcio**

**Abstract:**

Il calcio è un elemento essenziale che svolge numerose funzioni biologiche nel corpo umano, tra le quali una delle più importanti è la mineralizzazione dello scheletro. L'osso è un tessuto connettivo mineralizzato nel quale il calcio che ne rappresenta la componente principale, conferisce forza e struttura. Un adeguato apporto di calcio con la dieta è fondamentale per lo sviluppo ed il metabolismo osseo, i fabbisogni variano in base all’età e alle condizioni fisiologiche (o alle fasi della vita). La composizione minerale delle acque da bere è di particolare interesse per la modulazione dell'omeostasi del calcio. Infatti, il calcio presente nelle acque minerali rappresenta un’importante fonte dietetica di questo minerale. Questo, insieme alla sua eccellente biodisponibilità, contribuisce al mantenimento della salute ossea. In questo articolo verrà fatta una revisione degli studi scientifici volti a valutare la biodisponibilità del calcio contenuto nelle acque minerali calciche ed il loro impatto sulla salute delle ossa. Verranno inoltre riportati dati originali raccolti in un recente studio condotto su una popolazione di giovani donne.

**Parole chiave:** calcio; acqua minerale; acqua ricca di calcio; metabolismo osseo; omeostasi di calcio.

**1. INTRODUZIONE**

Il calcio è uno degli elementi più abbondanti nel corpo umano ed è uno dei principali componenti del tessuto mineralizzato, dove è contenuto più del 99% del calcio corporeo totale. Il calcio svolge un ruolo chiave nella mineralizzazione dello scheletro ed è necessario per una normale crescita, sviluppo e resistenza dell’osso [1]. Inoltre, il calcio svolge un ruolo importante per numerose funzioni biologiche, come la contrazione muscolare e la trasmissione nervosa [2]. Poiché il calcio è fondamentale per molte funzioni essenziali, è importante che la sua concentrazione nei fluidi corporei sia mantenuta entro un determinato range fisiologico, che si realizza grazie ad una fine regolazione degli ormoni calciotropici [3]. Essendo il calcio un elemento fondamentale, è quindi essenziale assumerne attraverso la dieta la quantità raccomandata.

In questo articolo verrà proposta una revisione della letteratura scientifica incentrata sulle acque minerali calciche come fonte alimentare di calcio e dei loro effetti sul metabolismo osseo. Inoltre, sarà presentato, un case report, realizzato con l’obiettivo di evidenziare che l'acqua minerale può essere una preziosa fonte nutrizionale di calcio altamente biodisponibile e può contribuire significativamente a raggiungere il fabbisogno giornaliero di questo importante elemento.

**2. Stato dell’arte**

L'osso è un tessuto cellulare complesso composto, in peso, per circa il 70% da componente minerale e circa per il 30% da matrice organica. La componente minerale, a sua volta, è costituita per circa il 95% da idrossiapatite, Ca10(PO4)6(OH)2, un cristallo altamente organizzato di calcio e fosforo e altri ioni (come sodio, magnesio, fluoruro e stronzio). La componente organica (osteoide) è composta per il 98% di fibre di collagene e da glicoproteine e proteoglicani [4].

L'osso è un tessuto connettivo mineralizzato che presenta due diversi tipi di strutture: (1) Osso corticale, un tessuto osseo compatto, spesso e denso che forma la superficie esterna della maggior parte delle ossa e delle diafisi delle ossa lunghe; (2) Osso spongioso o trabecolare, che ha l'aspetto di una “spugna” e si trova nelle parti distali delle ossa lunghe e all'interno delle ossa piatte e delle vertebre. L'osso corticale ha una predominante funzione strutturale, poiché l'80% -90% del suo volume è calcificato, mentre il ruolo dell'osso trabecolare è per lo più metabolico e solo il 15% -25% è calcificato [5].

Nonostante il suo aspetto inerte, l'osso è un organo altamente dinamico che viene continuamente rimodellato attraverso le azioni concertate delle cellule ossee. Il normale processo di rimodellamento osseo si verifica grazie alle azioni coordinate degli osteoclasti, responsabili del riassorbimento osseo, degli osteoblasti, che secernono osteoide e modulano la cristallizzazione dell'idrossiapatite, e degli osteociti, incorporati nella parte mineralizzata dell'osso e coinvolti come meccano-sensori, che consentono così la comunicazione tra le cellule ossee. E’ presente inoltre un altro tipo cellulare, chiamato “cellula del rivestimento osseo”, la cui funzione non è ancora completamente compresa, sebbene queste cellule sembrino giocare un ruolo importante nell'accoppiare il riassorbimento alla formazione ossea [6,7].

Il rimodellamento osseo e il turnover sono un punto chiave per il mantenimento della funzione strutturale dello scheletro e per la guarigione delle fratture; d'altra parte, uno squilibrio nei processi di formazione e riassorbimento può portare allo sviluppo di diverse malattie ossee. Ad esempio, un eccessivo riassorbimento da parte degli osteoclasti senza la formazione di una corrispettiva quantità di nuovo osso da parte degli osteoblasti, contribuisce ad una perdita ossea e all'osteoporosi, malattia correlata all'età, caratterizzata da bassa massa ossea e deterioramento del tessuto osseo con conseguente aumento in fragilità e suscettibilità alle fratture, mentre il meccanismo opposto caratterizza l'osteopetrosi [8-10].

Il calcio è un elemento essenziale che svolge numerose funzioni biologiche nel corpo, tra cui una delle più importante è la mineralizzazione scheletrica. Il calcio è la componente principale dell'osso, dove esso è presente per più del 99% come complesso calcio-fosfato e fornisce forza e struttura allo scheletro, rendendo l'osso un serbatoio metabolico per mantenere le riserve di calcio intra ed extracellulare.

La parte rimanente è presente nel sangue, nei fluidi extracellulari, nei muscoli e in altri tessuti, dove è responsabile della mediazione della contrazione muscolare, della contrazione vascolare e della vasodilatazione, della trasmissione nervosa e della segnalazione intra ed extracellulare [1,2].

La concentrazione di calcio ionizzato sierico è strettamente mantenuta nell'intervallo fisiologico tra 1,10-1,35 mM nei soggetti sani, dall'azione degli ormoni calciotropici: l'ormone paratiroideo (PTH), 1,25-diidrossivitamina D [1,25 (OH)2D], il Fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23) e la calcitonina.

Una diminuzione della concentrazione sierica di calcio comporta l’aumento, da parte delle ghiandole paratiroidi, della secrezione di PTH che agisce sul proprio recettore a livello dell'osso al fine di rilasciare calcio e a livello dei reni per aumentarne il riassorbimento tubulare, riducendone così l'escrezione urinaria. Inoltre, a livello renale, il PTH stimola la produzione di 1,25 (OH)2D, che attiva il recettore della vitamina D (VDR) nell'intestino aumentando quindi l'assorbimento attivo del calcio. Al contrario un aumento della concentrazione sierica del calcio viene regolata dalla calcitonina, ormone secreto dalla ghiandola tiroidea. Infine, FGF23 controlla i livelli sierici di fosfato e, quindi, indirettamente la calcemia.

I meccanismi di feedback reciproco tra gli ormoni calciotropici sono fondamentali nel mantenimento della omeostasi del calcio in individui sani [3,11,12].

È ampiamente riconosciuto che la massa e la densità ossea sono determinate da vari fattori concorrenti, quali la genetica, l’assetto ormonale, l’attività fisica e, certamente, la nutrizione. Mentre i fattori genetici hanno un ruolo fondamentale nella crescita e nel raggiungimento del picco di massa ossea, un apporto adeguato di nutrienti per l’osso rappresenta il principale fattore per la piena espressione del potenziale genetico e per il mantenimento dell'osso durante età adulta [13,14]. Tra i vari nutrienti, calcio e vitamina D hanno dimostrato la loro efficacia per una crescita ed uno sviluppo osseo normale nei bambini e negli adolescenti e per il mantenimento della massa ossea nelle donne in postmenopausa [15].

Un apporto ottimale di calcio è necessario per la salute delle ossa in tutte le fasi della vita. Il fabbisogno nutrizionale di calcio nella dieta varia nell’arco della vita in base alle diverse esigenze di formazione e/o mantenimento della massa ossea. Per questo i fabbisogni risultano maggiori durante l'infanzia, l'adolescenza, la gravidanza, l'allattamento, ed oltre i 75 anni di età. L’assunzione raccomandata di calcio varia tra 700 – 1200 mg/die per tutta la vita, come dichiarato sia a livello internazionale dal Dipartimento dell'Agricoltura degli Stati Uniti (USDA) (Tabella 1) [16], sia a livello italiano dai Livelli di Assunzione di Riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana (LARN) [17].

TABELLA 1

Anche se i prodotti lattiero-caseari rappresentano le fonti alimentari riconosciute come più ricche di calcio, anche le acque minerali naturali possono essere un’importante fonte di calcio. L'acqua è il principale costituente del corpo umano ed è coinvolta in molte funzioni corporee, tra cui il trasporto di sostanze nutritive e il principale veicolo per l’eliminazione di scarti e tossine [18]. Dal momento che il corpo non ha un deposito d'acqua, è necessario un flusso costante di liquidi per mantenerne l'equilibrio idrico. Secondo i LARN per l'acqua, deve essere garantita un'assunzione quotidiana di 1,2 - 2,5 litri, poiché una buona idratazione è essenziale per mantenere l’equilibrio idrico dell’organismo, sebbene i fabbisogni possano variare, a seconda dell'età, dell'attività fisica, delle circostanze personali e delle condizioni meteorologiche [17,19]. L'USDA riferisce che l'assunzione di acqua da cibo, bevande e acqua potabile dovrebbe essere pari a 2,7 litri al giorno nelle donne di età compresa tra 19 e 50 anni [20].

**3. ACQUE MINERALI RICCHE DI CALCIO E METABOLISMO OSSEO**

La direttiva 2009/54 / CE ha classificato le acque minerali naturali in base al contenuto di minerali, indicando come "Acqua calcica" le acque il cui contenuto di calcio è maggiore di 150 mg/l [21]. Le acque minerali ad alto contenuto di calcio potrebbero quindi essere raccomandate per contribuire sia al raggiungimento del fabbisogno di calcio raccomandato sia per un'adeguata idratazione, avendo inoltre il grande vantaggio di non apportare calorie.

Dagli anni '90 sono stati condotti numerosi studi per valutare la biodisponibilità del calcio contenuto nelle acque minerali ricche di calcio rispetto a quella del calcio assunto con i latticini [22-30].

Nella maggior parte degli studi, l'assorbimento del calcio è stato misurato direttamente usando la tecnica del tracciante con isotopi [22-27], mentre altri autori hanno usato misure indirette, come la concentrazione sierica del PTH [30], e il calcio urinario [28,29] e sierico [28]. Sebbene il numero di questi studi sia limitato, e generalmente, siano stati reclutati piccoli gruppi di partecipanti, i risultati convergenti di tali studi hanno portato ad una conclusione concordante: la biodisponibilità del calcio da acque minerali ricche di calcio è equivalente [28,31,32], o forse superiore a [24] quella del calcio contenuto nel latte e nei prodotti lattiero-caseari.

In particolare, Bacciottini et al. hanno misurato in 27 soggetti sani la biodisponibilità del calcio contenuto in un’acqua minerale ad alto contenuto di calcio (ULIVETO), confrontandola con quella del latte, dimostrando che il calcio derivante dall'acqua minerale e quello derivante dal latte sono ugualmente biodisponibili [22]. Risultati analoghi sono stati riportati in uno studio di Heaney e Dowell, che hanno comparato la biodisponibilità del calcio dall’acqua minerale e dal latte in 18 donne sane [23].

A seguito di questi due studi pionieristici, il ruolo delle acque minerali calciche sul metabolismo minerale ed osseo è stato più volte studiato, anche se spesso in un numero relativamente piccolo di soggetti. La maggior parte degli studi ha dimostrato che le acque minerali ricche di calcio hanno un impatto positivo sia sui biomarcatori ossei che sui parametri densitometrici [33-40].

I risultati di uno studio randomizzato, placebo/controllo, in doppio cieco, condotto da Meunier et al. su 152 donne sane in postmenopausa con un basso apporto di calcio nella dieta (inferiore a 700 mg / die), hanno dimostrato che il consumo di un'acqua minerale ricca di solfato con un alto contenuto di calcio (596 mg / L) ha ridotto i livelli circolanti di PTH ed i markers di turnover osseo [35].

Gli effetti acuti sul metabolismo osseo, entro quattro ore dall'ingestione di un'acqua ricca di calcio, sono stati valutati in 12 giovani uomini sani in uno studio di Guillemant et al., dimostrando che l'assunzione di 0,5 litri di acqua contenente 172 mg di calcio hanno determinato una significativa riduzione transitoria del PTH sierico, con un picco ad un'ora dall'assunzione dell’acqua ed una riduzione progressivamente significativa del marcatore di riassorbimento osseo telopeptide C-terminale del collagene di tipo I (CTX) [40].

Uno studio di Cepollaro et al., condotto su 45 donne in postmenopausa, ha dimostrato che dopo un anno di consumo o di acqua minerale ricca di calcio o di acqua a basso contenuto di calcio, il gruppo di donne con più basso apporto di calcio ha dimostrato una significativa riduzione della densità minerale ossea (BMD) a livello del polso [37].

Costi et al. hanno analizzato un campione di 255 donne in pre e post menopausa ed hanno trovato che una normale assunzione di acqua minerale ricca di calcio ha contribuito significativamente a mantenere la BMD vertebrale, in particolare per le donne dopo la menopausa [38].

Aptel et al. ha raccolto i dati da un ampio campione di 4434 donne all'interno dello studio EPIDemiologie de l'OSteoporose (EPIDOS), uno studio francese di coorte multicentrico osservazionale prospettico sull’epidemiologia dell'osteoporosi, osservando che un aumento di 100 mg al giorno di calcio assunto bevendo acqua era associata ad un aumento dello 0,5% della BMD del collo del femore nelle donne di età superiore a 75 anni [39].

La Tabella 2 riassume le principali caratteristiche degli studi clinici che hanno valutato la biodisponibilità di calcio nelle acque minerali e gli effetti di questo ione sul metabolismo minerale ed osseo [22-29,35-40]. Nel complesso, questi studi confermano il ruolo delle acque minerali calciche come un importante fonte dietetica di calcio, e quindi tali acque dovrebbero essere considerate al fine di assumere la quantità giornaliera raccomandata di calcio, soprattutto nei casi di intolleranza al lattosio.

**4. Case report**

E’ stato condotto uno studio per valutare la relazione tra il metabolismo osseo ed il calcio assunto da acque minerali ricche di calcio. In particolare, lo scopo del nostro studio è stato di valutare gli effetti del calcio assunto da un'acqua minerale ricca di calcio (ULIVETO), sul metabolismo minerale e osseo in un campione di donne sane in premenopausa, attraverso la misurazione dei biomarcatori sierici e urinari.

**4.1. Popolazione di studio e metodologia**

Per la realizzazione dello studio sono state reclutate trenta donne in premenopausa in buona salute, con cicli mestruali regolari. Lo studio longitudinale ha avuto una durata di nove settimane.

Poiché l'assunzione giornaliera di calcio di ciascun partecipante non doveva superare i 700 mg [17], uno specifico questionario online per valutare l'assunzione di calcio, progettato dalla International Osteoporosis Foundation (IOF), è stato sottoposto alle donne da nutrizionisti esperti. Il questionario era composto da 78 domande che indagano il consumo di altrettanti alimenti : latte e latticini, frutta, verdura, legumi, cereali, carne, pesce, uova, frutta secca a guscio, integratori e piatti cucinati. Ai soggetti è stato chiesto di segnalare la frequenza e la dimensione della porzione del consumo di ciascun alimento [41]. Se necessario, sono state fornite raccomandazioni dietetiche ai partecipanti.

Al fine di aumentare l'aderenza alle indicazioni nutrizionali, le donne arruolate nello studio sono state selezionate tra nutrizionisti, dietologi e/o studenti della Scuola di Nutrizione Umana presso l'Ospedale Universitario di Firenze.

I criteri di esclusione includevano: gravidanza e allattamento, indice di massa corporea (BMI) <20 o ≥ 30 kg/m2, storia di abuso di alcol o droghe, presenza di patologia neoplastica al momento dell’arruolamento o pregressa (negli ultimi cinque anni), trattamenti farmacologici potenzialmente in grado di influenzare il metabolismo del calcio (corticosteroidi, diuretici, ecc.), malattie che richiedono terapie potenzialmente interferenti con il metabolismo osseo (artrite reumatoide, insufficienza renale, ipertensione), fratture da fragilità, partecipazione ad altri studi clinici nei precedenti tre mesi.

Al momento dell'arruolamento nello studio (indicato come visita 1 (V1)), è stata completata l’anamnesi medica di ogni partecipante.

All'intero gruppo di studio è stato assegnato il consumo di un’acqua con un contenuto medio di minerali e ricca di calcio, commercializzata con il nome di Uliveto, per tre settimane; nelle successive tre settimane, ogni partecipante è tornato a bere l'acqua normalmente assunta prima della partecipazione al presente studio (fase di "wash-out"); infine, nelle ultime tre settimane, ciascun partecipante ha assunto un’acqua oligominerale a basso contenuto di calcio, denominata acqua B. Il consumo giornaliero di acqua è stato di due litri per l'intera durata dello studio (Figura 1).

Le composizioni dell'acqua Uliveto e dell'acqua B sono mostrate nella Tabella 3.

I parametri di laboratorio relativi al metabolismo minerale osseo sono stati valutati quattro volte per ogni partecipante: al momento dell'arruolamento nello studio (V1), definito come valore basale, e successivamente ogni tre settimane, specificamente alla fine di ogni periodo di consumo delle due acque Uliveto e acqua B (indicato rispettivamente come visita 2 (V2) e visita 4 (V4),) e alla fine della fase di "wash-out" (indicato come visita 3 (V3)) (Figura 1).

Sono stati valutati i seguenti parametri sierici: calcio (mg / dl), fosfato (mg / dl), magnesio (mg/dl), proteine totali (g/dl), PTH (pmol/l), 25 (OH) vitaminaD (ng/mL), fosfatasi alcalina ossea (BALP) (mcg /L) e beta cross laps (beta-CTX) (ng/mL). L’escrezione di calcio e fosfato urinario è stato valutato mediante la raccolta delle urine nelle 24 ore (mg/24 ore). Inoltre, l’esame completo delle prime urine del mattino raccolte a digiuno è stato eseguito.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Area Vasta Centro, AOUC di Firenze ed il consenso informato è stato ottenuto da tutti i partecipanti inclusi nello studio.

**4.2. Analisi statistica**

I dati sono stati espressi come media ± DS (deviazione standard). Il confronto tra i valori dei parametri biochimici è stato eseguito tramite test t di Student. La significatività statistica è stata considerata per *p* <0,05. Tutti i dati raccolti sono stati sottoposti a una verifica preliminare in relazione ai seguenti criteri: presenza di valori “anomali”; valori non rilevabili; valori significativamente elevati e raccolta irregolare delle urine delle 24 ore.

Il termine “valore anomalo” non è usato per riferirsi ad una anomalia di tipo statistico (cioè un'osservazione distante almeno tre deviazioni standard dalla media campionaria); in questo caso tale termine è stato usato in riferimento a valori “anormali”, probabilmente dovuti ad una raccolta del campione urinario non eseguita in modo affidabile. Infatti, i soggetti considerati aventi valori anomali, sono quelli per i quali è stato chiaramente dimostrato che la raccolta delle urine non è stata eseguita come indicato; questo è un criterio da utilizzare in un’analisi osservazionale. In base a tale criterio, tutti i valori del calcio urinario delle 24 ore (V1, V2, V3 e V4) di 10 partecipanti e alcuni singoli valori di calcio urinario delle 24 ore (V1; V1 e V2; V3 e V4) di tre partecipanti sono stati esclusi dall’analisi statistica.

**4.3. Risultati**

Trenta donne di età compresa tra i 22 ei 45 anni sono state arruolate. Tre donne si sono ritirate volontariamente dallo studio, mentre le restanti ventisette l'hanno portato a termine.

I soggetti sono stati reclutati sulla base del loro basso apporto dietetico di calcio (non eccedente 700 mg/die).

I risultati mostrano che non ci sono differenze significative tra i valori dei parametri sierici valutati [calcio, fosfato, magnesio, proteine totali, PTH, 25 (OH) vitamina D, BALP, beta-CTX] e i parametri urinari (fosfato urinario delle 24 ore) del metabolismo minerale e osseo. In particolare, nessuna differenza significativa è stata trovata tra i valori medi di ciascun parametro di laboratorio misurato a V1 e il valore medio dello stesso parametro misurato a V2, né tra i valori medi di ciascun parametro di laboratorio misurato a V3 e i valori medi dello stesso parametro misurati a V4. Le caratteristiche biochimiche del metabolismo minerale e osseo dell'intero gruppo di studio (n = 27) sono riportati nella Tabella 4.

TABELLA 4

Una differenza significativa è stata trovata tra i valori di calcio urinario delle 24 ore. In particolare, dopo aver escluso i valori urinari di calcio anomali secondo la verifica preliminare, si è osservato che il valore medio di riferimento del calcio urinario, prima di iniziare ad assumere acqua ricca di calcio (V1), era 126,33 ± 79,78 mg/24 ore, mentre il valore medio del calcio urinario alla fine del periodo di tre settimane di assunzione (V2) era 164,27 ± 133,43 mg/24 ore. Una differenza statisticamente significativa è stata osservata tra questi due valori medi di calcio urinario (p = 0,034). In particolare, l’aumento significativo del valore di calcio urinario delle 24 ore, che è rimasto all’interno del range di normalità, è stato trovato essere associato al consumo di acqua minerale ricca di calcio.

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata trovata tra il valore medio del calcio urinario misurato in condizioni basali alla fine della fase di "wash out", prima di iniziare l'assunzione di acqua del tipo B (V3) (141,54 ± 104,40 mg/24 h) e il valore medio del calcio urinario alla fine delle tre settimane del periodo di assunzione della stessa acqua (V4), che era pari a 129,61 ± 81,08 mg / 24 ore (Figura 2).

FIGURA 2

**5. Discussione**

In accordo con la letteratura [28,31,32], questo studio, per il quale sono state reclutate giovani donne in premenopausa con una bassa assunzione di calcio nella dieta, conferma ulteriormente la ben nota biodisponibilità del calcio dalle acque minerali calciche, misurata attraverso un parametro indiretto. Infatti, dopo aver escluso, sulla base della verifica preliminare, dall'analisi statistica i valori di calcio urinario delle 24 ore di alcuni partecipanti, è stato osservato un aumento significativo nei livelli di escrezione di calcio urinario nelle 24 ore (sebbene entro il range normale) alla fine del periodo di tre settimane di assunzione di acqua minerale ricca di calcio (Uliveto). Al contrario, nessun aumento dei valori di calcio urinario delle 24 ore è stato associato al consumo di acqua B, a basso contenuto di calcio.

L'escrezione di calcio urinario è il parametro più rilevante per valutare il bilancio sistemico del calcio. Nel presente studio, l'unica variabile introdotta al momento dell'analisi è stata il tipo di acqua assunta, con contenuto di calcio basso o alto. Perciò, la variabilità osservata nell'escrezione di calcio urinario può essere considerata come l'espressione indiretta dell'aumento dell’assorbimento intestinale di calcio.

È noto che gli ioni diversi dal calcio contenuto nelle acque minerali possono influenzare l’escrezione di calcio urinario: il sodio può promuoverlo [42,43], mentre gli effetti del solfato non sono completamente noti. Alcuni autori hanno riportato un effetto calciurico del solfato, suggerendo un miglior bilancio calcico se il minerale viene assunto tramite il latte invece che tramite acque ricche di calcio e solfato [29], mentre altri studi non confermano questi risultati [25,28,44]. Le acque minerali sono definite come ricche di sodio e ricche di solfati quando il loro contenuto di sodio e/o di solfato è maggiore, rispettivamente, di 200 mg/L [19,21]. Pertanto, dato che l'acqua minerale ricca di calcio valutata nel nostro studio non è ricca né di sodio né di solfati (vedi Tabella 3), l'aumento di calcio urinario osservato non dovrebbe essere attribuito all'effetto della composizione ionica dell'acqua, ma piuttosto dovrebbe essere considerato il risultato dell'aumento del carico di calcio fornito da un'acqua ricca di calcio biodisponibile.

Riguardo agli altri parametri di laboratorio del metabolismo minerale e osseo, il contenuto di calcio dell’acqua non risulta aver influito su nessuno di tali parametri . Questi risultati possono avere una serie di spiegazioni. La nostra popolazione di studio era composta da giovani donne in pre-menopausa con bassa assunzione di calcio nella dieta, mentre due studi precedenti hanno arruolato donne giovani in pre-menopausa con un’assunzione sufficiente di calcio nella dieta [36] e donne in post-menopausa con basso apporto di calcio nella dieta [35]. In particolare, Wynn et al. [36] ha dimostrato che un'acqua minerale ricca di calcio e di solfato non ha avuto alcun effetto sui livelli sierici di PTH e sul marker di riassorbimento osseo CTX in donne giovani in premenopausa con una sufficiente assunzione di calcio nella dieta. D'altra parte, una riduzione significativa sia dei livelli sierici di PTH che di CTX era stata osservata nella stessa popolazione di studio dopo il consumo di acqua alcalina ricca di bicarbonato con la stessa quantità di calcio. L'effetto sul PTH e di conseguenza su CTX, non era quindi stato attribuito al contenuto di calcio dell'acqua, ma piuttosto alla possibile azione diretta del carico alcalino sulle cellule paratiroidee. L'escrezione di calcio era aumentata significativamente con il consumo di entrambe le acque [36]. Le acque utilizzate nel nostro studio non potevano essere paragonate né ad un'acqua acida ricca di solfati nè ad un'acqua alcalina ricca di bicarbonato. L'ambiente alcalino creato da acque ricche di bicarbonato è noto per essere, di per sé, utile per la riduzione del riassorbimento osseo [19,44].

Uno studio di Meunier et al. ha mostrato gli effetti positivi del calcio assunto da un’acqua ricca di calcio e solfati sui biomarcatori ossei in un campione di 152 donne in post-menopausa con basso apporto di calcio nella dieta (inferiore a 700 mg/die). Lo studio ha evidenziato una riduzione significativa delle concentrazioni sieriche di PTH e dei marcatori del riassorbimento e della formazione ossea dopo un periodo di consumo di sei mesi [35]. Lo studio che abbiamo condotto ha reclutato giovani donne e il periodo di osservazione è stato di sole tre settimane. Inoltre, l’acqua minerale ricca di calcio utilizzata nel nostro studio non era ricca di solfati.

Il nostro studio, infine, non ha valutato gli effetti acuti della somministrazione di acqua minerale ricca di calcio né è stato possibile escludere gli effetti acuti sul metabolismo calcico, come riportato da Guillemant et al. [40].

Una limitazione di questo studio è la piccola dimensione del campione. Pertanto, l'assenza di variazioni nei parametri biochimici del metabolismo minerale e osseo, riportate nella Tabella 4, potrebbero essere dovute al basso potere statistico dello studio. Studi futuri dovrebbero reclutare un numero maggiore di soggetti e prolungare la durata dello studio per migliorare la potenza statistica dell’analisi. Un altro limite è la durata dello studio (nove settimane); si potrebbe quindi ipotizzare che un periodo più lungo di intervento possa contribuire a mettere in evidenza gli effetti del calcio assunto con un'acqua calcica sui parametri biochimici del metabolismo minerale e osseo. Tuttavia, l'aspetto positivo è che sono state reclutate giovani donne che hanno ben aderito alle procedure di studio (dieta, assunzione regolare di una quantità d'acqua prefissata, raccolta delle urine delle 24 ore). Nel complesso, il disegno dello studio risulta innovativo ed adatto a valutare le ipotesi fatte.

**6. Conclusioni**

Sia il calcio che l'acqua sono elementi essenziali per la vita ed il loro apporto adeguato è, quindi, fondamentale per il mantenimento di molte funzioni dell’organismo. In particolare, l’assunzione adeguata di calcio tramite la dieta è necessaria per il mantenimento della salute delle ossa e le acque minerali ricche di calcio possono rappresentare uno strumento valido per raggiungere questo scopo. Infatti, tali acque sono preziose fonti di calcio altamente biodisponibile con effetti benefici sia sui biomarcatori ossei che sui parametri densitometrici dell’osso.

Il nostro studio dimostra che un'acqua calcica, come Uliveto, può essere una buona fonte dietetica di calcio per giovani donne, poiché fornisce un apporto significativo di calcio biodisponibile, valutato indirettamente attraverso la misurazione del calcio urinario nelle 24 ore. Pertanto, il nostro studio conferma che questo tipo di acqua minerale rappresenta una fonte nutrizionale preziosa, priva di calorie, con calcio altamente biodisponibile e può contribuire in modo significativo al raggiungimento dei fabbisogni giornalieri di calcio. Nel nostro studio, l’assenza di effetti sui biomarcatori ossei non esclude la possibilità che in un'osservazione di più lunga durata ed in popolazioni maggiormente predisposte ad avere un aumentato turnover osseo (per esempio le donne in post-menopausa) questo effetto potrebbe essere rilevato.

AUTORI

Letizia Vannucci, Caterina Fossi, Sara Quattrini, Leonardo guasti, Barbara Pampaloni, Giorgio Gronchi, Francesca Giusti, cecilia romagnoli, Luisella Cianferotti, Gemma Marcucci e **Maria Luisa Brandi**

**Università degli Studi di Firenze – Dipartimento di Medicina Translazionale** Cattedra di endocrinologia Viale Pieraccini, 6 50139 Firenze

Finanziamento: questo lavoro è stato eseguito con il sostegno delle sovvenzioni di CoGeDi International SpA al Dipartimento di Chirurgia e medicina traslazionale, Università di Firenze.

Conflitti di interesse: gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse. I finanziatori non hanno avuto alcun ruolo nel design dello studio; nella raccolta, analisi o interpretazione dei dati; nella scrittura del manoscritto, o nella decisione di pubblicare i risultati. I finanziatori non hanno proprietà dei dati.

**ABBREVIAZIONI**

PTH paratormone

1,25(OH)2D 1,25-idrossivitamina D

FGF23 fattore di crescita fibroblastico 23

VDR recettore della vitamina D

CTX telopeptide C-terminale del collagene di tipo I

BALP fosfatasi alcalina ossea