

UNA DIETA RICCA DI CALCIO O L'USO DI SUPPLEMENTI DI CALCIO POSSONO FAVORIRE IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE?

Il calcio (Ca), il più abbondante tra gli elettroliti corporei, è essenziale alla funzione cellulare, alla stabilità di membrana, alla trasmissione neuronale, alla fisiologia dell'osso, alla contrazione muscolare, alla secrezione di ormoni e nella coagulazione del sangue.

L'apporto raccomandato di Ca è di 1300 mg/die nei soggetti di età compresa tra 9 e 18 anni, 1000 mg/die negli uomini tra i 50 ed i 70 anni e 1200 mg/die negli uomini ultrasettantenni e nelle donne in post-menopausa. Le uniche controindicazioni fino ad ora note per un largo uso del Ca sono l'iperparatiroidismo, nei pazienti che tendono a formare calcoli, e l'intolleranza gastro-intestinale. Possibili eventi avversi si possono osservare con dosi di Ca > 2000-3000 mg/die. I potenziali effetti negativi dei supplementi di Ca sono: l'ipercalcemia, la sindrome da latte ed alcali o "milk-alkali syndrome" e la calcolosi renale.

I supplementi di Ca sono utilizzati da decenni nella prevenzione e, come coadiuvanti, per la cura dell'osteoporosi, perché nei maggiori studi per il trattamento di questa patologia è stato osservato un ridotto apporto di Ca in circa l'85% dei partecipanti (media di 727 mg/die). Questo ridotto apporto, in particolare se associato al deficit di vitamina D, determina un bilancio calcico negativo, che stimola la secrezione del PTH, favorendo un iperparatiroidismo secondario, che incrementa il turn-over osseo, accelerando la perdita di massa ossea. Un'abbondante letteratura evidenzia effetti benefici di un'adeguata assunzione di Ca sul mantenimento della densità minerale ossea (DMO) dall'infanzia all'età adulta e sul rallentamento della perdita di DMO negli anziani. Non vi sono, però, grandi certezze sulla capacità dei supplementi di ridurre il rischio di frattura.

Negli ultimi 20 anni sono stati pubblicati diversi studi, metanalisi e revisioni che hanno ipotizzato un possibile effetto cardiovascolare (CV) del Ca assunto con i supplementi o con la dieta.

A. Calcio come potenziale fattore preventivo del rischio cardiovascolare

Diversi autori hanno rilevato in studi osservazionali una correlazione negativa tra apporto di Ca e mortalità per malattie CV.

Nello *Iowa Women's Health Study* (Bostick RM, et al. *Am J Epidemiol* [1999, 149: 151-61](#)), che aveva valutato 34.486 donne in post-menopausa di età compresa tra 55 e 69 anni seguite per 8 anni, era stato osservato che i soggetti con il più alto quartile di apporto di Ca (> 1.425 mg/die) presentavano una riduzione del 33% di cardiopatia ischemica (RR 0.67, IC95% 0.47-0.94) vs il quartile più basso (< 696 mg/die). Ma quest'effetto era significativo solamente nei soggetti che avevano implementato l'apporto alimentare di Ca (RR 0.63, IC95% 0.48-0.98).

Nel *Nurses' Health Study* (Iso H, et al. *Stroke* [1999, 30: 1772-9](#)) gli autori avevano analizzato una coorte di 85.764 donne con un'età compresa tra 39 e 59 anni con un follow-up di 14 anni ed avevano visto che quelle con il più alto quintile di apporto di Ca (1.145 mg/die) avevano un minor rischio di ictus cerebri (RR 0.69, IC95% 0.50-0.95, p = 0.03) rispetto a quelle con il quintile più basso (395 mg/die). L'associazione inversa con il quintile più alto di Ca vs il più basso era maggiore con l'apporto alimentare di Ca (RR 0.68, IC95% 0.50-0.94) vs i supplementi (RR 0.82, IC95% 0.58-1.16), anche se gli intervalli di confidenza erano largamente sovrapponibili.

In una metanalisi di dieci RCT l'apporto di Ca era inversamente associato con la pressione arteriosa (PA), con un effetto maggiore se l'apporto di Ca era alimentare (Griffith LE, et al. *Am J Hypertens* [1999, 12: 84-92](#)). Comunque, la riduzione della PA era relativamente piccola, con una diminuzione media della PA sistolica di -1.44 mm Hg (IC95% -2.20 a -0.68, p < 0.001) e di quella diastolica di -0.84 mm Hg (IC95% -1.44 a -0.24, p < 0.001). In linea con questi dati, uno studio recente evidenziava percentuali significativamente più basse di ipertensione tra 28.886 donne con più di 45 anni che avevano un apporto alimentare di Ca \geq 679 mg/die (Wang L, et al. *Hypertension* [2008, 51: 1073-9](#)). Più in dettaglio, le donne con il quintile maggiore di apporto di Ca derivante da prodotti lattiero-caseari (1.000-2.560 mg/die) mostravano una riduzione del RR del 13% (RR 0.87, IC95% 0.81-0.93), mentre quelle che assumevano integratori e che erano nel quintile più alto (1.000-2.100 mg/Ca/die)

presentavano un rischio di ipertensione immodificato (RR 1.07, IC95% 0.97-1.18).

Quest'effetto protettivo, ascrivibile più all'apporto alimentare di Ca che ai supplementi, sembrerebbe essere riferibile a multipli meccanismi biologici (tabella 1).

Tabella 1	
Meccanismi biologici	Effetto
<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>down-regulation</i> dell'attività del sistema renina-angiotensina ✓ miglioramento dell'equilibrio sodio-potassio ✓ riduzione del tono della muscolare liscia vascolare 	Riduzione della pressione arteriosa
<ul style="list-style-type: none"> ✓ legame agli acidi grassi ed agli acidi biliari nell'intestino per formare saponi insolubili ✓ incremento dell'escrezione lipidica ✓ diminuzione della quantità di lipidi che entrano nel circolo entero-epatico 	Riduzione della colesterolemia
<ul style="list-style-type: none"> ✓ riduzione del calcio negli adipociti ✓ inibizione della sintesi di acidi grassi ✓ attivazione della lipolisi 	Riduzione del peso corporeo

B. Calcio come potenziale fattore di rischio cardiovascolare

Una metanalisi del 2010, che aveva incluso un totale di 12.000 partecipanti arruolati in 15 RCT, che assumevano supplementi di Ca a dosaggi ≥ 500 mg/die, ha evidenziato un incremento del 30% della mortalità per infarto del miocardio in assenza di variazioni significative di altri rischi CV (*Bolland MJ, et al. BMJ 2010, 341: c3691*). Le conclusioni di questa metanalisi presentano però diversi limiti: i risultati dell'analisi statistica erano ai limiti della significatività (HR 1.31, IC95% 1.02-1.67, $p = 0.035$); gli studi inclusi erano stati designati per valutare l'effetto del calcio sulla DMO e sul rischio di frattura; nessuno degli studi aveva come *endpoint* primario o secondario il rischio CV; l'assenza di altri eventi CV nella popolazione esaminata.

L'incremento del rischio CV è stato osservato anche in studi pubblicati successivamente. Un aumento significativo del solo infarto del miocardio (HR 1.86, IC95% 1.17-2.96), esclusivamente nei partecipanti che assumevano integratori di Ca, era stato osservato nell'*EPIC-Heidelberg* coorte, che aveva valutato 23.980 soggetti con un'età compresa tra 35 e 64 anni e che erano stati seguiti per 15 anni (*Li K, et al. Heart 2012, 98: 920-5*). Negli uomini, ma non nelle donne del *National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study* era stato visto, nei soggetti con il più alto quintile di apporto di Ca, un aumento del rischio di morte per malattie CV (RR 1.20, IC95% 1.05-1.36) (*Xiao Q, et al. JAMA Intern Med 2013, 4: 1-8*). La mortalità era determinata prevalentemente da cardiopatia (RR 1.19, IC95% 1.03-1.37) più che da malattia cerebrovascolare (RR 1.14, IC95% 0.81-1.61). L'incremento del rischio CV osservato in questi studi potrebbe essere la conseguenza di un'elevazione per alcune ore della calcemia a concentrazioni superiori a quelle che, in studi osservazionali, sono risultate associate ad un incremento degli eventi e della mortalità CV. In particolare, se i supplementi di Ca sono assunti a digiuno possono determinare più frequentemente un'ipercalcemia transitoria, che, quando si ripete quotidianamente negli anni, potrebbe favorire la formazione di calcificazioni vascolari. Infatti, è stato osservato che supplementi di 1.000 mg/die di calcio citrato o gluconato determinano, dopo 3 ore, un incremento delle concentrazioni di calcio ionizzato di 1.22-1.30 mmol/L, mentre variazioni più contenute di 0.05 mmol/L sono state viste con supplementi di calcio carbonato, un sale meno solubile. Queste differenze sono nettamente superiori a quelle osservate con un apporto di 1200 mg/die di Ca derivante da prodotti lattiero-caseari, che determinano un incremento di Ca sierico totale corretto per l'albumina di 0.03 mmol/L. Questo dato corrisponde a 1/6 della variazione di Ca ionizzato osservata dopo ingestione di supplementi di Ca citrato o gluconato.

Non è a tutt'oggi ben chiaro attraverso quali meccanismi i supplementi di Ca possono favorire la formazione di calcificazioni vascolari.

Per concludere, questi dati suggeriscono che dev'essere riconsiderato l'uso di supplementi di Ca nella gestione dell'osteoporosi. Tuttavia restano aperte molte questioni. È sufficiente un corretto stile di vita per prevenire la fragilità ossea e le fratture? L'apporto alimentare di Ca induce effetti sulla massa ossea simili a quelli osservati con gli integratori di Ca per via orale? Può un piccolo ma significativo effetto negativo sul rischio CV controindicare l'uso del Ca nella prevenzione dell'osteoporosi, visto il benefico effetto di una corretta assunzione di Ca nel favorire il conseguimento del picco di massa ossea e nel mantenere la DMO?

In sintesi, **un effetto cardiovascolare del Ca non è ancora dimostrato, anche se i dati sembrano suggerire che gli integratori di Ca incrementino il rischio di infarto del miocardio, ma non quello di ictus cerebri o di mortalità.** Per cercare di dirimere questa controversia saranno necessari ulteriori studi randomizzati e controllati con *endpoint* primari specifici.

Si consiglia di incrementare, quando non esistono controindicazioni, l'apporto alimentare di Ca, che è assorbito più lentamente. Alla luce delle attuali evidenze non è dimostrato che il calcio alimentare, sino a un apporto di 800 mg/die, incrementi il rischio CV. Per quanto attiene, invece, l'uso degli integratori di Ca si ritengono sicure supplementazioni giornaliere di 500 mg da ingerire dopo un pasto, anche se prese due volte al giorno. Se si opta per l'uso di supplementi si consiglia di utilizzare quelli con carbonato di Ca, che sono meno solubili. È importante ricordare che **un adeguato apporto di Ca, sia alimentare che con supplementi è efficace solo in presenza di livelli ottimali di vitamina D (> 30 ng/mL).** Infatti, alcuni autori hanno osservato che alti livelli di 25OH-vitamina D sembrano compensare l'effetto negativo sulla DMO di un basso apporto di calcio (< 716 mg/die).

BIBLIOGRAFIA

1. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Does calcium supplementation increase cardiovascular risk? Clin Endocrinol (Oxf) [2010, 73: 689-95.](#)
2. IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press 2011.
3. Burckhardt P. Potential negative cardiovascular effects of calcium supplements. Osteoporos Int [2011, 22: 1645-7.](#)
4. Wang L, Manson JE, Sesso HD. Calcium intake and risk of cardiovascular disease: a review of prospective studies and randomized clinical trials. Am J Cardiovasc Drugs [2012, 12: 105-16.](#)
5. Bockman RS, Zapalowski C, Kiel DP, Adler RA. Commentary on calcium supplements and cardiovascular events. J Clin Densitom [2012, 15: 130-4.](#)
6. Piovesan A. Regolazione calcio, fosforo e magnesio. Endowiki (http://www.endowiki.it/index.php?option=com_content&view=article&id=256&Itemid=449&lang=it)

APPENDICE: Contenuto e valore calorico di alcuni cibi ricchi di calcio

Alimento	Ca (mg/100 g)	Kcal/100 g
Latte e derivati		
Latte intero	119	62
Latte parzialmente scremato	120	50
Latte magro	122	34
Yogurt	121	61
Yogurt parzialmente scremato	143	43
Bel Paese	604	373
Caciocavallo	860	431
Camembert	388	300
Edam	731	357
Emmenthal	1145	403
Feta	493	264
Fontina	870	343
Gorgonzola	612	358
Mascarpone	68	453
Mozzarella	403	244
Parmigiano	1310	381
Pecorino stagionato	1160	366
Ricotta	275	160
Stracchino	565	300
Molluschi e pesci		
Alici (Acciughe)	148	96
Calamari	144	68
Gamberi	110	71
Ostriche	185	70
Polpo	144	57
Sardine sott'olio	382	208
Sgombri in salamoia	185	175
Verdure (cotte)		
Broccoletti di rapa	118	33
Cardo	72	22
Cavolo cappuccio verde	60	21
Cicoria da taglio	100	23
Spinaci	136	23
Frutta		
Albicocca	13	48
Arancia	40	47
Fico	35	74
Mandarino	37	53
Uova		
Uovo intero (due uova)	50	156
Tuorlo	116	325
Cioccolata al latte	189	535

Acque minerali calciche (se Ca > 150 mg/L) bicarbonato/calciche	
Acque minerali	Ca (mg/L)
Ferrarelle	365
Lete	306
San Faustino	420
Sangemini	333
San Pellegrino	186
Uliveto	171