

CALCIO E REGOLAZIONE DEL PESO CORPOREO



Stefania Giammarioli e Roberta Masella
Centro Nazionale per la Qualità degli Alimenti e per i Rischi Alimentari, ISS

RIASSUNTO - Recenti evidenze suggeriscono che il calcio possa giocare un ruolo importante nella regolazione del peso corporeo. Da numerosi studi epidemiologici è emersa, infatti, l'esistenza di una relazione inversa tra peso e/o grasso corporeo e apporto di calcio con la dieta. Più contraddittori sono invece i risultati degli studi di intervento; tuttavia, tenendo in considerazione solo quelli specificatamente indirizzati a studiare questa problematica, sembra che il calcio, soprattutto di origine dietetica e in specifiche condizioni metaboliche, possa effettivamente contribuire alla riduzione del peso corporeo e del grasso di deposito. Con gli attuali dati a disposizione non è comunque possibile confermare definitivamente il supposto effetto anti-obesità del calcio e dovranno pertanto essere condotti studi clinici ben strutturati e di adeguata potenza statistica al fine di chiarirne definitivamente la reale efficacia.

Parole chiave: calcio, peso corporeo, adipociti

SUMMARY (*Calcium and body weight regulation*) - Scientific evidence suggests calcium may play a role in body weight regulation. Several epidemiological studies showed an inverse relation between dietary calcium and body mass index (BMI). Conflicting results come, instead, from intervention studies in humans. However, considering the clinical trials specifically designed to evaluate this point of the question, calcium, mainly from dairy products and in specific metabolic conditions, seems actually to contribute in reducing fat mass and body weight. The available data do not still confirm the anti-obesity effects of calcium. Well-designed and statistically powerful clinical studies must be performed in order to clear its real effectiveness.

Keywords: calcium, body weight, adipocytes

giammas@iss.it

E' noto da tempo che il calcio è un elemento chiave nel mantenimento dell'omeostasi del tessuto osseo e che elevati apporti di calcio, sia con la dieta sia sotto forma di supplementi, hanno effetti benefici sulla densità ossea e probabilmente sull'incidenza di fratture (1). Esso sembra svolgere un ruolo fondamentale anche nel modulare il rischio di malattie cronicodegenerative, come è stato confermato da numerosi studi e trial clinici fra cui il DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), che hanno dimostrato come il consumo di prodotti lattiero-caseari a basso contenuto di grassi, unito a quello di frutta e vegetali, è in grado di esercitare profondi effetti sulla pressione arteriosa, riducendo il rischio di ipertensione e malattie cardiovascolari (2, 3). Recenti evidenze suggeriscono che il calcio

possa giocare un ruolo importante anche nella regolazione del peso corporeo (4-6).

Non esiste tuttavia un consenso generale su questo supposto effetto anti-obesità del calcio. Pertanto, prima di fornire raccomandazioni mirate in tal senso, è opportuno raccogliere e ordinare le informazioni prodotte da diversi studi scientifici, cercando di chiarire meglio il possibile ruolo del calcio nell'ambito di una strategia globale rivolta al controllo del peso di cui il Centro Nazionale per la Qualità degli Alimenti e per i Rischi Alimentari dell'Istituto Superiore di Sanità si occupa da diversi anni.

Dall'analisi dei risultati di studi epidemiologici, condotti su gruppi di popolazione diversi, utilizzando differenti metodi di valutazione sia dell'obesità e dell'adiposità sia della dieta con-



sumata, si è evidenziata l'esistenza di una relazione inversa tra peso e/o grasso corporeo e apporto di calcio con la dieta (4, 5). Inoltre, analizzando i dati forniti da una popolazione reclutata in uno studio prospettico (Quebec Family Study - fase 2) si è anche evidenziato che un elevato introito giornaliero di calcio con la dieta è associato a un profilo lipoproteico predittivo di un minore rischio di malattia coronarica (7).

Poiché gli studi epidemiologici osservazionali possono evidenziare associazioni, ma non accertare l'esistenza di una relazione causale tra apporto di calcio e peso corporeo, un reale sostegno all'esistenza di tale relazione può venire solo da studi di intervento.

Nelle Tabelle 1-3 (riportate nella versione online di questo articolo) sono presentati i risultati di numerosi studi di intervento nei quali è stato preso in considerazione l'effetto di diete a elevato apporto di latte e derivati o di supplementi a base di calcio, sia su soggetti adulti sia su bambini e adolescenti. Come si può osservare, i dati sono contraddittori ma, nella maggior parte dei casi, non sembrano fornire prove a sostegno dell'efficacia del calcio sulla riduzione del peso corporeo (1, 8-10).

Va tuttavia sottolineato che la maggior parte di questi studi, come anche buona parte dei lavori epidemiologici, non erano indirizzati allo studio di questa problematica e che, solo successivamente, i dati raccolti con altre finalità sono stati riesaminati per trovare indicazioni sulla eventuale associazione tra calcio e peso corporeo. Questo

tipo di approccio comporta alcuni problemi, tra i quali, particolarmente rilevante, è il fatto che i risultati possono essere stati influenzati da svariati fattori di confondimento, non tenuti in debita considerazione al momento della definizione dei protocolli sperimentali, strutturati per altre finalità. Va inoltre aggiunto che molte di queste ricerche non hanno la potenza statistica adeguata per evidenziare l'effetto del calcio sul peso corporeo, stimato dell'ordine di circa il 3% (5, 9).

Soltanto due studi di intervento condotti con l'obiettivo specifico di studiare la relazione fra calcio e peso corporeo, sono attualmente disponibili in base alle conoscenze degli autori.

Il primo è un trial randomizzato condotto per un anno su 135 donne, di età compresa fra i 18 e i 30 anni, in cui è stato valutato l'effetto sul peso e sulla composizione corporea di diete isocaloriche (2.200 kcal/die) che differivano tra loro per la quantità di calcio assunto attraverso il consumo di diverse quantità di prodotti lattiero-caseari a basso contenuto di grassi (< 800 mg/die, 1.000-1.100 mg /die, 1.300-1.400 mg /die). Dai risultati ottenuti in questo studio gli autori concludono che l'aumento del consumo di latte e derivati in donne giovani, sane e normopeso, a parità di apporto calorico, non determina modifiche significative nel peso corporeo e nella massa grassa (11).

L'altro è un trial randomizzato condotto su 32 soggetti obesi suddivisi in tre gruppi che hanno seguito per 24 settimane lo stesso regime dietetico ipocalorico (deficit di 500 kcal/die), diversificato per la quantità di calcio assunta attraverso la dieta o mediante supplementazione: 1) dieta ipocalorica con contenuto di calcio fra 400-500 mg/die e placebo; 2) dieta ipocalorica con contenuto di calcio aumentato a 1.200-1.300 mg/die sostituendo il placebo con 800 mg/die di calcio carbonato; 3) dieta ipocalorica con contenuto di calcio aumentato a 1.200-1.300 mg/die attraverso l'aumentato consumo di prodotti lattiero-caseari (3 porzioni/die) e placebo. Per effetto della restrizione calorica, i soggetti a dieta a basso contenuto di calcio hanno perso circa il 6% del peso, quelli a dieta supplementata con calcio carbonato il 9% (+26%) e quelli a dieta con aumentato consumo di prodotti lattiero-caseari l'11% (+70%). La diminuzione della quantità di massa grassa (soprattutto addominale), nonché di leptina plasmatica, mostrava un andamento simile. I

dati ottenuti sembrano evidenziare, quindi, che un maggior consumo di calcio favorisce la perdita di peso e di massa grassa legata alla restrizione calorica, con un effetto significativamente maggiore se il calcio proviene dall'alimentazione piuttosto che da supplementi (2).

Dall'analisi dei risultati fin qui esposti, sembra quindi che la restrizione calorica sia il prerequisito perché l'aumentato apporto di calcio eserciti il suo effetto sul bilancio energetico, effetto che si manifesta soprattutto nei soggetti in sovrappeso od obesi. Va sottolineato che il calcio fornito sotto forma di prodotti lattiero-caseari sembra essere più efficace di quello contenuto negli integratori. Ciò potrebbe essere legato alla presenza di altri componenti bioattivi contenuti nel latte, o alla forma chimica del calcio che in esso si trova prevalentemente in forma di calcio fosfato (10).

Sulla base di quanto emerso da questi studi, e nel tentativo di spiegare il meccanismo di azione associato al possibile effetto anti-obesità del calcio, sono state condotte interessanti ricerche in modelli animali e cellulari. Come è noto il calcio intracellulare ($[Ca]_i$) funziona come secondo messaggero, influenzando molti processi cellulari, anche attraverso la modulazione di fattori di trascrizione e chinasi. Per tale motivo la sua concentrazione all'interno della cellula è regolata attraverso meccanismi complessi che coinvolgono diversi canali di entrata presenti sulla membrana plasmatica (5).

Sono emersi dati a sostegno di un probabile ruolo svolto dalla concentrazione di $[Ca]_i$ nella regolazione dell'adiposità. Studiando il meccanismo di azione del gene agouti, un gene dell'obesità presente negli adipociti umani, in topi transgenici, si è dimostrato che l'aumentata espressione di proteina agouti stimola l'influsso di Ca^{++} all'interno delle cellule e, in maniera calcio-dipendente, promuove l'accumulo di grassi di deposito negli adipociti, sia stimolando l'espressione e l'attività dell'enzima acido grasso sintasi, che inibendo la lipolisi. Al contrario, trattando, per 4 settimane, i topi agouti con un antagonista dei canali del calcio (nifepidina) si ottiene una riduzione significativa della lipogenesi e della massa adiposa (4, 5, 12).

La concentrazione di $[Ca]_i$ è regolata dall'azione del paratormone e della 1,25-diidrossi vitamina D (calcitriolo). Studi condotti su colture primarie di adipociti umani, hanno dimostrato che il trattamento con 1,25 diidrossi vitamina D mima gli effetti della proteina agouti, determinando un aumento di $[Ca]_i$, l'attivazione dell'acido grasso sintasi e l'inibizione della lipolisi, con conseguente aumento dei trigliceridi di deposito. La produzione di 1,25 diidrossi vitamina D, viceversa, può essere inibita dal calcio assunto con la dieta, con conseguente riduzione della concentrazione di $[Ca]_i$ che a sua volta provoca la diminuzione dei livelli di lipogenesi (4,5,12) (Figura). ▶

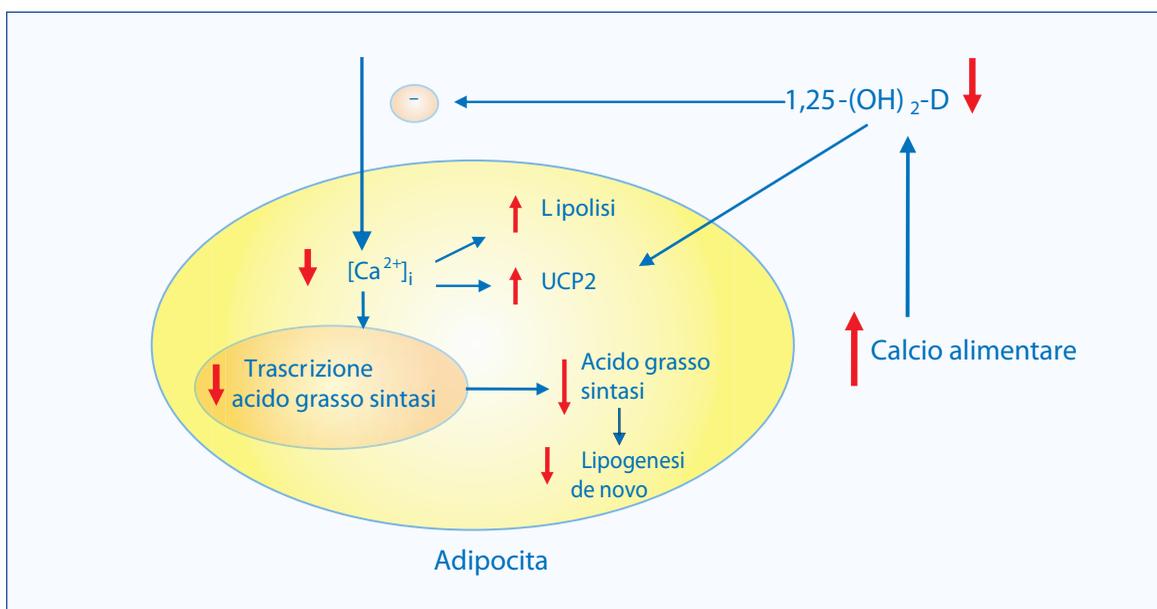


Figura - Effetto del calcio alimentare sul metabolismo dei lipidi nell'adipocita



In aggiunta, è stato recentemente dimostrato che la 1,25 diidrossi vitamina D esercita, in adipociti primari umani, un effetto inibitorio diretto, e dose dipendente, sull'espressione della proteina disaccoppiante 2 (UCP2), determinando una diminuzione dell'efficienza nell'utilizzazione dell'energia. In topi alimentati con diete a elevato contenuto di calcio, la riduzione della concentrazione di 1,25 diidrossi vitamina D, determina un aumento dell'espressione e dell'attività della UCP2, con conseguente diminuzione dell'efficienza metabolica e aumento della termogenesi (2, 12).

Il calcio della dieta potrebbe influenzare la quantità di tessuto adiposo anche attraverso un effetto diretto sull'assorbimento dei trigliceridi nel tratto gastrointestinale, aumentando l'escrezione fecale di acidi grassi. Diversi studi condotti su animali e sull'uomo indicano, però, che l'entità della maggiore perdita fecale è così bassa che non sembra in grado di influenzare in maniera significativa i depositi di grasso (2, 12).

Infine il calcio, così come altri fattori metabolici di diversa natura (13), può modulare l'equilibrio tra i processi di proliferazione e differenziamento delle cellule adipocitarie, influenzando in questo modo l'omeostasi del tessuto adiposo (14).

In conclusione, sembra che il calcio possa svolgere un certo ruolo nel controllo del peso corporeo ma non è possibile giungere, con i dati a disposizione, a una certezza definitiva in

merito. Data la crescente prevalenza dell'obesità e l'importanza degli stili di vita (attività fisica e alimentazione) sulla sua insorgenza, riteniamo che studi clinici ben strutturati e di adeguata potenza statistica, debbano essere condotti per determinare la reale efficacia e il meccanismo d'azione del calcio, sia di origine alimentare che sotto forma di supplementi, nel controllo del peso corporeo. ■

Riferimenti bibliografici

1. Reid IR, Horne A, Mason B *et al.* Effects of calcium supplementation on body weight and blood pressure in normal older women: a randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90:3824-9.
2. Zemel MB, Thompson W, Milstead A *et al.* Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes. Res.* 2004;12: 582-90.
3. Svetky LP, Simons-Morton D, Vollmer WM. For the DASH Research Group: effects of dietary patterns on blood pressure: subgroup analysis of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) randomized clinical trial. *Arch. Intern. Med.* 1999;159:285-93.
4. Schragger S. Dietary calcium intake and obesity. *J. Am. Board Fam. Pract.* 2005;18:205-10.
5. Parikh SJ, Yanowski JA. Calcium intake and adiposity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;77:281-7.
6. Zemel MB. The role of dairy foods in weight management. *J. Am. Coll. Nutr.* 2005;24:537S-46S.
7. Jacqmain M, Doucet E, Després JP *et al.* Calcium intake, body composition, and lipoprotein-lipid concentrations in adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;77:1448-52.
8. Barr SI. Increased dairy product or calcium intake: is body weight or composition affected in humans? *J. Nutr.* 2003;133:245S-8S.
9. Shapses SA, Heshka S, Heymsfield SB. Effect of calcium supplementation on weight and fat loss in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89:632-7.
10. Lorenzen JK, Mølgaard C, Michaelsen KF *et al.* Calcium supplementation for 1 y does not reduce body weight or fat mass in young girls. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83:18-23.
11. Gunther CW, Legowski PA, Lyle RM *et al.* Dairy products do not lead to alterations in body weight or fat mass in young women in a 1-y intervention. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 81:751-6.
12. Zemel MB. Regulation of adiposity and obesity risk by dietary calcium: mechanisms and implications. *J. Am. Coll. Nutr.* 2002;21:146S-51S.
13. Masella R, Vari R, D'Archivio M *et al.* Oxidised LDL modulate adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes by affecting the balance between cell proliferation and differentiation. *FEBS Letters* 2006 (in press).
14. Jensen B, Farach-Carson MC, Kenaley E *et al.* High extracellular calcium attenuates adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes. *Exp. Cell. Res.* 2004;301:280-92.