

Altri contributi

Durezza dell'acqua e patologie cardio-cerebrovascolari: revisione sistematica della letteratura e valutazione meta-analitica

Water hardness and cardio-cerebrovascular diseases: systematic review and meta-analytic evaluation

Vincenza Gianfredi, Daniele Nucci, Samuele Vannini, Milena Villarini, Massimo Moretti

Vincenza Gianfredi

Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli studi di Perugia

Daniele Nucci

Dipartimento Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Perugia.

Samuele Vannini

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche (Unità di Sanità Pubblica), Università degli Studi di Perugia.

Milena Villarini

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche (Unità di Sanità Pubblica), Università degli Studi di Perugia.

Massimo Moretti

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche (Unità di Sanità Pubblica), Università degli Studi di Perugia.

Parole chiave: durezza dell'acqua; acqua potabile; patologie cardiovascolari; cerebrovasculopatie.

RIASSUNTO

Obiettivi: da decenni si studia la possibile correlazione tra durezza dell'acqua e patologie cardiovascolari (CVD). I risultati prodotti non sono però del tutto univoci. Scopo del presente lavoro è stato quello di effettuare una revisione sistematica della letteratura per valutare il rapporto esistente tra concentrazione di calcio (Ca^{2+}) e magnesio (Mg^{2+}) nell'acqua potabile e rischio di CVD.

Metodi: la ricerca è stata effettuata tramite *PubMed* selezionando lavori in extenso condotti sull'uomo in lingua inglese, che riportassero dati di gruppo relativi alla frequenza di CVD e i corrispondenti Odds ratio (OR) aggiustati così da eliminare fattori confondenti.

Risultati: la ricerca ha fornito 643 studi totali (123 su animali, 403 comuni a più modalità di ricerca) dei quali solo 7 sono risultati rispondenti ai criteri di selezione. Considerando che in ogni studio sono state valutate con-

centrazioni diverse di Ca^{2+} e Mg^{2+} , il confronto è stato effettuato tra i soggetti esposti alla concentrazione più alta di tali ioni, con quelli esposti alla più bassa. Nel complesso sono stati inclusi in meta-analisi circa 66.000 soggetti (61.000 per il calcio, 66.000 per il magnesio) ottenendo, per il Ca^{2+} valori di OR = 0,72 (IC = [0.46-1.11]) e per il Mg^{2+} valori di OR = 0.84 (IC = [0.77-0.92]) che suggeriscono un ruolo protettivo degli ioni nei confronti delle CVD.

Conclusioni: in soggetti sani, consumare acque dure, contrariamente quindi a quanto ritenuto comunemente, non solo non rappresenta un rischio per la salute, ma svolge un'azione protettiva per le CVD. L'OMS stessa sottolinea l'importanza di una corretta informazione e della disponibilità di acque mineralizzare per coloro che impiegano apparecchi domestici per l'addolcimento delle acque.

Key words: water hardness; drinking water; cardiovascular diseases; cerebrovascular disorder.

SUMMARY

Objectives: since long time, it has been studying the correlation between hardness of drinking water and cardiovascular diseases (CVD), but without consistent results. The aim of this study was to review the literature and to evaluate the correlation between calcium (Ca^{2+}) and magnesium (Mg^{2+}) concentration in drinking water and the risk of CVD.

Methods: a structured computer search on PubMed was performed for molecular epidemiological studies reporting results of primary researches with cross-sectional evaluation of CVD in people exposed to different electrolyte concentrations.

Results: the systematic review identified 7 studies. As each study evaluated different concentrations, we compared subjects exposed to the highest ion levels with those exposed to the lowest one. Overall, we included 66.000 subjects in meta-analysis, and we obtained an OR = 0.72 (IC = [0.46-1.11]) for Ca^{2+} , and OR = 0.84 (IC = [0.77-0.92]) for Mg^{2+} . The results of the present meta-analysis suggest a protective effect of Ca^{2+} and Mg^{2+} ions on CVD incidence.

Conclusions: contrary to a popular conception, consuming hard water, in healthy people, not only does not represent a health risk, but it is protective against CVD. The WHO itself stresses the importance of proper information and the availability of water mineralization for consumers who employ household appliances for water softening.

Introduzione

Le malattie del sistema cardiovascolare (*cardiovascular diseases*, CVD) costituiscono la principale causa di morte nei Paesi industrializzati e nella popolazione italiana e comprendono un'ampia serie di patologie a carico del cuore e dei vasi sanguigni, tra cui l'ipertensione arteriosa, la cardiopatia coronarica e le malattie cerebrovascolari. Queste malattie hanno provocato, solo nel 2009 (dati ISTAT), un totale di 224.830 morti, 97.770 uomini (43,5 %) e 127.060 donne (56,5 %).

È noto che le CVD sono altamente influenzate dallo stile di vita e da fattori di rischio quali diabete, dislipidemia, fumo, obesità, scarsa attività fisica. Mentre un aspetto meno conosciuto è quello relativo alla relazione tra il consumo di acque dure (contenenti elevate concentrazioni di sali minerali) e l'incidenza delle CVD. In generale, i risultati degli studi epidemiologici condotti a partire dagli anni '50 del secolo scorso hanno mostrato una tendenza alla riduzione di patologie cardiache in popolazioni che risiedono in zone

approvvigionate da acque dure (1).

Di contro, alcuni trials randomizzati controllati hanno mostrato che un aumento dell'apporto di calcio o magnesio con la dieta o con integratori non è efficace nel ridurre la pressione arteriosa in soggetti ipertesi e normotesi (2). Mentre i risultati dello studio DASH (*Dietary approaches to stop Hypertension*), un importante trial condotto su soggetti normotesi ed ipertesi del Nord America, hanno dimostrato una significativa riduzione della pressione arteriosa nei soggetti con una dieta povera di grassi e ricca di frutta, verdura, latticini magri, carne bianca, pesce e noci che risulta essere più ricca di magnesio rispetto ad una dieta classica (3, 4).

L'associazione inversa tra CVD e concentrazione di calcio e magnesio nell'acqua potabile (all'aumentare della mineralizzazione dell'acqua assunta con la dieta diminuisce la mortalità per CVD) è basata principalmente su osservazioni derivate da studi caso-controllo (5-11). La maggior parte dei dati presenti in letteratura depone a favore di una moderata azione protettiva del consumo di acque dure, ricche in magnesio e calcio, nei confronti delle CVD. Tre sono le ipotesi che secondo la maggior parte degli Autori sarebbero alla base della correlazione inversa (12, 13):

- i) presenza nelle acque dure di sali minerali protettivi nei confronti delle CVD;
- ii) presenza nelle acque dolci, a causa del loro potere corrosivo sulle condutture, di metalli nocivi per il sistema cardiocircolatorio;
- iii) altri fattori ancora non noti.

Durezza dell'acqua

La durezza dell'acqua, secondo la definizione

della World Health Organization (14), è la "capacità dell'acqua di reagire con il sapone per originare depositi di precipitato insolubili nella stessa". La durezza viene espressa comunemente in equivalenti di carbonato di calcio (mg/L CaCO_3); tuttavia sono diffuse anche altre modalità di misura, come i gradi francesi (10 mg/L CaCO_3 corrispondono ad 1°F). La durezza può essere inoltre distinta in temporanea e permanente. La durezza temporanea è dovuta a sali solubili di calcio e magnesio, quali i bicarbonati $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$ e $\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$ che a seguito di riscaldamento si trasformano in carbonati insolubili (CaCO_3 e MgCO_3) che precipitano dando luogo alla formazione di depositi/incrostazioni di calcare. La durezza permanente è dovuta, invece, a sali di calcio e magnesio che non si decompongono con il riscaldamento, quali i solfati (SO_4^{2-}) ed i cloruri (Cl^-) ed esprime la quantità di cationi rimasti in soluzione dopo ebollizione prolungata. Dal punto di vista chimico-analitico, vengono valutate la durezza totale e la durezza permanente, la durezza temporanea è invece ottenuta per differenza tra la durezza totale e la durezza permanente (15).

Per completezza di informazione, occorre specificare che la durezza di un'acqua esprime la quantità di cationi multivalenti presenti. Poiché i cationi multivalenti presenti in quantità rilevante sono generalmente il calcio (Ca^{2+}) ed il magnesio (Mg^{2+}), con il termine durezza si tende ad indicare in senso restrittivo la loro concentrazione; tuttavia, in alcuni casi particolari un contributo significativo alla durezza può essere dato anche da altri cationi, quali, ad esempio, ferro (Fe^{3+}), rame (Cu^{2+}), alluminio (Al^{3+}), manganese

(Mn²⁺), bario (Ba²⁺), se presenti in concentrazioni elevate.

Calcio e Magnesio

Lo ione calcio (Ca²⁺) è essenziale per la coagulazione, per la trasmissione dell'impulso nervoso e per la contrazione muscolare, in particolar modo per la contrazione cardiaca. Lo ione magnesio (Mg²⁺) è coinvolto nel trasferimento e rilascio di energia, e svolge un ruolo fondamentale nella fisiologia del cuore. Il contenuto di calcio (Ca²⁺) nell'organismo umano adulto è pari circa 1.200 g, mentre il contenuto di magnesio (Mg²⁺) è circa 20-28 g. Dalle risultanze di uno studio di dieta totale risulta che l'apporto medio giornaliero di calcio nella dieta italiana risulta essere di 820 mg/die. Il latte ed i suoi derivati contribuiscono per più del 65% dell'assunzione totale di calcio (540 mg/die), i vegetali contribuiscono per circa il 12% dell'assunzione (97 mg/die), i cereali per l'8,5% (70 mg/die), mentre le carni e il pesce per il 6,5 % (53 mg/die). L'apporto giornaliero di magnesio con gli alimenti (bevande escluse) è di circa 254 mg, con una variabilità geografica molto contenuta, da 246 a 262 mg a secondo dell'area (16); la fonte principale di magnesio è costituita dagli alimenti di origine vegetale, verdura e ortaggi 30%, cereali e derivati 29%, frutta 15%; alimenti di origine animale quali uova, carne e pesce contribuiscono per il 14% dell'apporto di magnesio, latte e derivati per il 12%.

Considerando che il fabbisogno varia in funzione dell'età e del sesso (la capacità di assorbimento intestinale dello ione Ca²⁺ decresce all'aumentare dell'età, e questo maggiormente nei soggetti di sesso femminile), e in base

alle condizioni fisiologiche, è stato stimato che l'assunzione giornaliera raccomandata del calcio (Ca²⁺) sia di 1.000 mg/die per gli adulti e 700÷1.300 mg/die per bambini/adolescenti; mentre per il magnesio (Mg²⁺) sia di 240 mg/die per gli adulti e 80÷240 mg/die per bambini/adolescenti (17).

Il contenuto degli ioni calcio (Ca²⁺) e magnesio (Mg²⁺) nelle acque potabili e nelle acque minerali è molto variabile, con un intervallo che va da pochi a più di 400 mg/L per il Ca²⁺ e da 1 a 50 mg/L per il Mg²⁺. Calcio e magnesio nell'acqua potabile si presentano sotto forma di ioni (Ca²⁺ e Mg²⁺), e ciò li rende maggiormente biodisponibili rispetto agli stessi elementi contenuti in cibi solidi o anche rispetto al calcio contenuto nel latte. L'acqua, dunque potrebbe rappresentare una importante fonte di Ca⁺⁺ e Mg⁺⁺ considerando un consumo medio giornaliero di circa 1,5 L/die.

Scopo dello studio

Sulla base di quanto descritto precedentemente, risulta interessante indagare le influenze positive che un aumento dell'apporto di ioni calcio (Ca²⁺) e magnesio (Mg²⁺) attraverso il consumo di acque dure potrebbero esercitare nei confronti delle patologie degenerative. Alcune di queste, come quelle a carico delle coronarie, hanno infatti una variabilità geografica la cui causa risulta tutt'oggi ambigua.

Lo scopo del nostro studio è dunque, quello di approfondire le conoscenze sul ruolo della durezza dell'acqua nella prevenzione di patologie cardio-cerebrovascolari. È stata quindi condotta una revisione sistematica della letteratura e una valutazione meta-analitica

degli studi nei quali veniva considerata la frequenza delle suddette patologie in popolazioni diverse, in relazione al tipo di acqua assunta facendo riferimento alla concentrazione di ioni calcio (Ca^{2+}) e magnesio (Mg^{2+}) e quindi alla durezza (espressa in mg/L).

Materiali e metodi

Ricerca bibliografica

La ricerca bibliografica è stata effettuata utilizzando il data-base elettronico *PubMed* (della U.S. *National Library of Medicine - National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA*) consultabile liberamente. La ricerca bibliografica è stata effettuata inserendo le parole chiave riportate nella Figura 1 combinate con caratteri booleani; ultimo accesso PubMed effettuato nel mese di luglio 2015.

Criteri di inclusione ed esclusione

Sono stati inclusi nella meta-analisi solo i la-

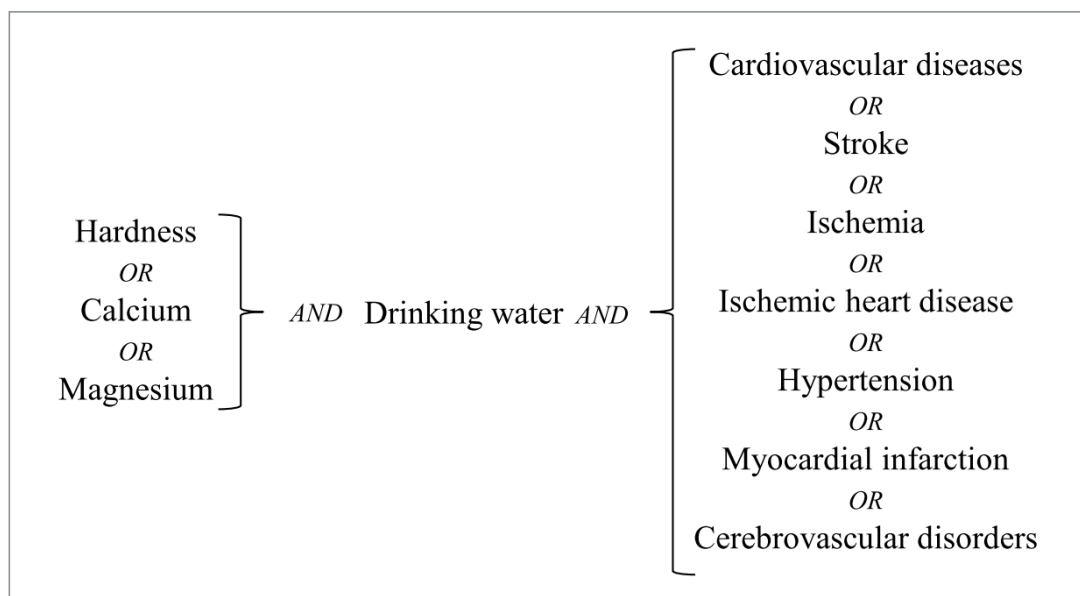
vori che rispondevano ai seguenti requisiti:

- essere pubblicazioni in extenso / full-length articles (non sono stati considerati abstracts di presentazioni a congressi);
- essere in lingua inglese;
- riportare dati di studi condotti sull'uomo (non sono stati considerati studi su animali);
- riguardare strettamente le patologie cardio e cerebrovascolari (il ruolo della durezza dell'acqua nella calcolosi renale non è stato preso in considerazione);
- riportare dati medi di gruppo relativi alla frequenza di patologie cardio e cerebrovascolari e i corrispondenti OR aggiustati in modo da eliminare i fattori di confondimento.

Estrazione dei dati

Le informazioni estratte da ogni pubblicazione sono state:

Figura. 1 - Parole chiave e strategia di ricerca (combinazione con caratteri booleani) nel data-base elettronico PubMed per l'identificazione degli studi di correlazione tra durezza dell'acqua e patologie cardio e cerebrovascolari



cognome del primo autore, anno di pubblicazione dell'articolo, nome della rivista in cui è stato pubblicato lo studio, paese in cui è stato svolto lo studio, periodo di arruolamento dei soggetti nello studio, target della popolazione considerata (es. popolazione generale, maschile, femminile, ecc.), definizione dei casi (IMA, infarto acuto del miocardio; CVD, patologia cardio-cerebrovascolare; Hyp, ipertensione), entità dell'esposizione, numero di casi di malattia esposti al fattore in studio, numero di controlli esposti al fattore in studio, numero totale di casi e controlli analizzati.

La valutazione meta-analitica è stata condotta utilizzando il programma di calcolo *Review Manager* (RevMan 5.1) messo a disposizione dalla The Cochrane Collaboration, Copenhagen. La meta-analisi è stata condotta seguendo le raccomandazioni riportate nel *PRISMA statement* (18, 19).

L'esistenza di eterogeneità statistica tra gli studi è stata controllata mediante test del χ^2 (valori di $p > 0,100$ indicano l'assenza di una eterogeneità di rilievo tra gli studi); il livello di eterogeneità è stato valutato con l'indice I^2 che descrive la percentuale di variabilità tra gli studi dovuta all'eterogeneità e che assume valori compresi tra 0% (assenza di eterogeneità) e 100% (massima eterogeneità). In particolare valori di I^2 inferiori al 25% indicano una bassa eterogeneità, valori compresi tra il 25 e il 50% indicano una eterogeneità moderata, mentre valori di I^2 maggiori del 50% si osservano in presenza di eterogeneità elevata.

Le misure di effetto dei singoli studi sono state espresse come OR considerando i rispettivi IC95%. Nella meta-analisi valori

aggregati di OR con intervallo di confidenza corrispondente al 95% sono stati stimati dal modello ad effetti fissi, in caso di assenza di eterogeneità, mentre è stato applicato il modello ad effetti random quando la significatività del test di eterogeneità è risultata $<0,10$ (metodo Mantel-Haenszel).

La valenza degli OR aggregati è stata determinata mediante test Z, con $p < 0,050$ considerato significativo a livello statistico.

La presenza di una eventuale distorsione da pubblicazione (*publication bias*) è stata valutata graficamente mediante *funnel plot*.

Poiché gli studi inclusi in meta-analisi riportavano range di esposizione agli ioni Ca^{2+} e Mg^{2+} molto diversi, l'analisi è stata effettuata confrontando i soggetti esposti alla concentrazione più bassa di Ca^{2+} e di Mg^{2+} (gruppo definito SW, soft water) con la somma dei soggetti esposti alle concentrazioni più alte di tali ioni (gruppo definito HW, hard water). In particolare il gruppo "SW" era caratterizzato da un consumo di acque con concentrazione di Ca^{2+} inferiori a 33 mg/L e di Mg^{2+} inferiore a 8,2 mg/L.

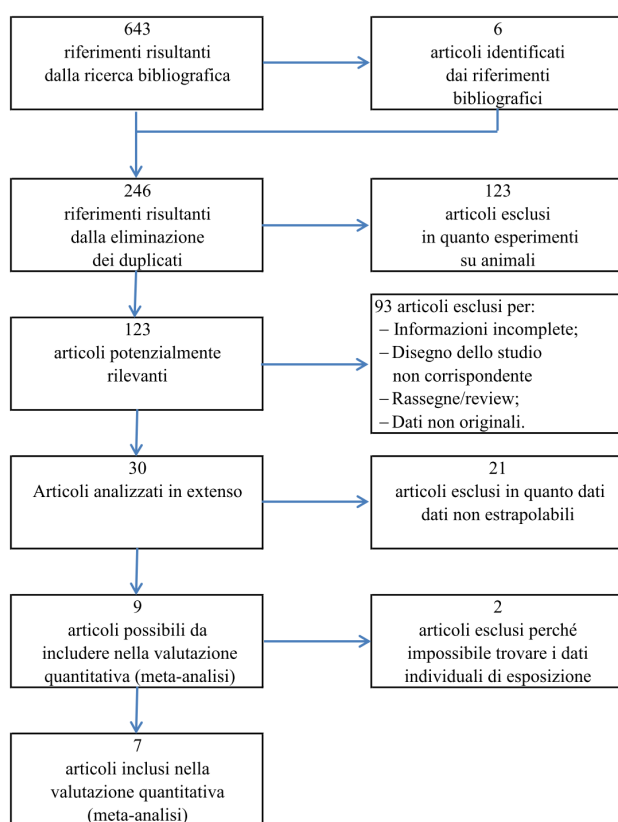
Risultati

Studi inclusi nella meta-analisi

Due revisori (VG, MV), all'oscuro del nome degli autori e dei risultati dell'articolo, hanno determinato indipendentemente l'uno dall'altro l'eligibilità di ogni studio. Discordanze nella decisione di inserire o meno un articolo sono state risolte tramite revisione congiunta.

Dalla ricerca sistematica della letteratura sono stati individuati 643 potenziali articoli. Alla successiva valutazione, la maggior parte

Figura 2 - Stadi di valutazione degli articoli selezionati per la meta-analisi.



dei contributi è stata eliminata perché non rispondente ai criteri di inclusione. È stata inoltre esaminata la bibliografia degli articoli considerati elegibili per l'inclusione nella meta-analisi per trovare eventuali, ulteriori pubblicazioni utili allo scopo del nostro lavoro e non individuate mediante la ricerca in *PubMed*; questa ricerca ha consentito l'individuazione di ulteriori 6 articoli (per un totale di 649 contributi valutabili).

Al termine del processo di selezione sono stati identificati 7 studi che rispondevano ai criteri di inclusione, di questi, 1 studio riportava solo le concentrazioni di magnesio (Mg^{2+}), mentre in 6 erano stati valutati gli effetti della concentrazione sia del calcio (Ca^{2+}) che del magnesio (Mg^{2+}). La procedu-

ra di estrapolazione dei dati dai singoli studi è riassunta nella Figura 2.

Gli studi epidemiologici esclusi, con una sintesi del motivo di esclusione, sono elencati nella Tabella 1.

Calcio nell'acqua potabile e malattie cardiovascolari

Nella Tabella 2 sono mostrate le caratteristiche salienti dei sei studi caso-controllo inclusi nella meta-analisi, quattro dei quali condotti negli anni '90 del secolo scorso e due nella prima decade degli anni 2000. Le dimensioni degli studi oscillano dai 1.118 ai 34.246 partecipanti, dei quali 24.919 consumano acque con concentrazione di Ca^{2+} inferiore a 33 mg/L. La maggior parte degli studi sono stati condotti analizzando la popolazione generale adulta (6, 8, 10, 11), mentre in uno è stata analizzata solamente la popolazione femminile (7) ed in un altro solo quella maschile (5). Non sono presenti studi condotti in Italia, mentre dei sei studi considerati nella meta-analisi tre sono stati condotti in Svezia e tre a Taiwan. I valori di OR calcolati dagli Autori nei singoli studi indicano, in quattro casi un moderato effetto protettivo di acque ricche di calcio nei confronti delle CVD (5-7, 11), mentre in 2 studi non si è osservata alcuna associazione (8, 10). La valutazione meta-analitica è stata condotta confrontando i soggetti che risultavano esposti a concentrazioni di Ca^{2+} inferiori a 33 mg/L con i soggetti esposti a concentrazioni più elevate. Gli studi considerati hanno mostrato avere una elevata eterogeneità statistica (p per $\chi^2 < 0,0001$, $I^2 = 99\%$), pertanto per stimare il valore di OR è stato applicato il modello ad effetti random. Nella Figura 3/A è ri-

Tabella 1- Studi esclusi dalla meta-analisi e motivi di esclusione

Studio	Motivo di esclusione
Fodor et al. 1973 (20)	
Lacey et al. 1984 (21)	
Leoni et al. 1985 (22)	
Rylander et al. 2004 (23)	Studio di tipo ecologico/descrittivo.
Ferrandiz et al. 2004 (24)	
Lake et al. 2009 (25)	
Momeni et al. 2014 (26)	
Comstock et al. 1980 (27)	Studio di coorte.
Punsar et al. 1979 (28)	
Luoma et al. 1983 (29)	
Rylander et al. 1991 (30)	Non sono desumibili dati di gruppo in termini numerici di media ed indici di dispersione (deviazione / errore standard) e/o numerosità.
Maheswaran et al. 1999 (31)	
Marque et al. 2003 (32)	
Leurs et al. 2010 (33)	
Masironi et al. 1979 (34)	
Bernardi et al. 1995 (35)	Non vengono specificate le concentrazioni di calcio e magnesio nelle acque considerate.
Sauvant et al. 2000 (36)	
Morris et al. 2007 (37)	
Dawson et al. 1978 (38)	Correlazione tra durezza dell'acqua e end-point differenti da quelli considerati nei criteri di inclusione.
Nerbrand et al. 2003 (39)	
Aslanabadi et al. 2014 (40)	

portato il *forest plot* riassuntivo dei risultati della meta-analisi relativa alla valutazione del

ruolo di acque ricche in ioni calcio (Ca^{2+}), definite “HW” (*hard water*), nella prevenzione delle CVD rispetto ad acque povere di questo minerale, definite “SW” (*soft water*); dall'analisi risulta un valore stimato di OR per tutta la popolazione pari a 0,72 (IC 95%: 0,46-1,11). Il *funnel plot* (Figura 3/B) è risultato simmetrico, suggerendo l'assenza di potenziali bias di pubblicazione.

Magnesio nell'acqua potabile e malattie cardiovascolari

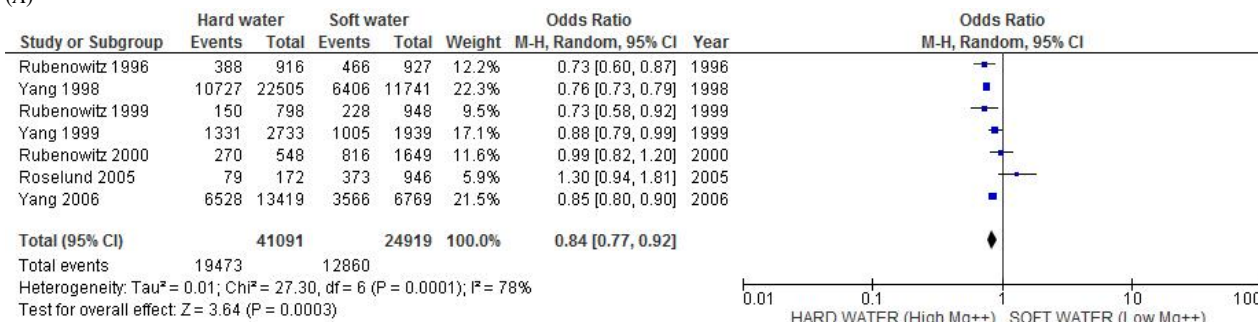
Una analoga analisi è stata condotta per quanto riguarda il magnesio. In questo caso gli studi inclusi in meta-analisi sono stati 7 (Tabella 3), 4 dei quali condotti negli anni '90 del secolo scorso e 3 nella prima decade degli anni 2000. Lo studio con minori dimensioni ha reclutato 1.098 partecipanti, mentre quello più vasto ha analizzato 22.468

Tabella 2 - Sintesi dei risultati riportati negli studi caso-controllo inclusi nella meta-analisi e relativi alla valutazione del ruolo del calcio (Ca^{2+}) assunto con l'acqua potabile nella prevenzione delle malattie cardiovascolari

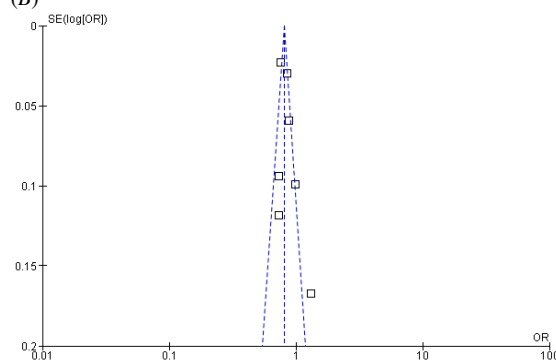
Autore, Anno (Rif.) Rivista Paese	Ca^{2+} (mg/L)	Casi	Controlli	OR (IC 95%)	Patologia	Periodo di arruolamento	Popolazione Età (anni)
Rubenowitz et al. 1996 (5) <i>Am J Epidemiol</i> Svezia	≤33 34-45 46-81 ≥82	258 200 184 212	263 274 240 212	1,00 0,74 (0,57-0,95) 0,78 (0,60-1,01) 1,01 (0,78-1,31)	IMA	1982-1989	M 50-69
Yang et al. 1998 (6) <i>Int J Cancer</i> Taiwan	≤24 24,4-42,3 42,4-81,0	5.474 6.081 5.578	5.442 5.795 5.896	1,00 0,81 (0,74-0,88) 0,71 (0,64-0,77)	CeVD	1989-1993	M / F 61,9 ± 5,3
Rubenowitz et al. 1999 (7) <i>Epidemiology</i> Svezia	≤31 32-45 46-69 ≥70	129 79 88 82	339 366 325 338	1,00 0,57 (0,41-0,78) 0,71 (0,52-0,97) 0,64 (0,47-0,87)	IMA	1982-1993	F 50-69
Yang et al. 1999 (8) <i>Am J Hypertens</i> Taiwan	4-11,3 11,4-30,0 30,1-37,3 37,4-53,4 53,5-81,0	498 473 453 423 489	443 473 459 498 463	1,00 1,23 (0,94-1,62) 1,32 (0,98-1,78) 1,12 (0,83-1,51) 1,26 (0,92-2,02)	Hyp	1990-1994	M / F 62,9 ± 5,0
Rosenlund et al. 2005 (10) <i>Epidemiology</i> Svezia	<24 24,0-25,1 25,1-28,5 ≥28,5-610	123 182 69 78	184 272 110 100	1,00 1,05 (0,76-1,46) 1,04 (0,69-1,58) 1,21 (0,78-1,87)	IMA	1992-1994	M / F 45-70
Yang et al. 2006 (11) <i>Environ Res</i> Taiwan	≤24,4 25,1-42,4 42,6-81,0	4.003 2.989 3.102	3.250 3.278 3.566	1,00 0,75 (0,70-0,80) 0,71 (0,66-0,76)	IMA	1994-2003	M / F 62,5 ± 5,3

Figura 3 - Forest plot (A) e funnel plot (B) relativi alla meta-analisi condotta per la valutazione del ruolo di acque ricche in calcio (Hard Water) nella prevenzione delle malattie cardiovascolari rispetto ad acque povere di questo minerale (Soft Water): risultanze di 6 studi caso-controllo

(A)



(B)



soggetti. L'effetto del Mg^{2+} sulle CVD è stato valutato mettendo a confronto soggetti con una assunzione di tale ione attraverso l'acqua a concentrazioni inferiore a 8,2 mg/L con soggetti con una assunzione maggiore. Anche per il Mg^{2+} , così come per il Ca^{2+} la maggior parte degli studi sono stati condotti analizzando la popolazione generale adulta (6, 8, 10, 11), in un solo studio è stata analizzata esclusivamente la popolazione femminile (7) ed in due solamente quella maschile (5, 9). Non sono presenti studi condotti in Italia; dei 7 studi inclusi nella meta-analisi, 4 sono stati condotti in Svezia e 3 a Taiwan. Sei studi su sette mostrano valori di OR calcolati dagli Autori inferiori ad 1 e l'effetto protettivo dell'assunzione di acque ricche di magnesio

(Mg^{2+}) nei confronti delle CVD in 4 studi risulta statisticamente significativo (5-8, 10, 11).

Malgrado tale concordanza, la valutazione meta-analitica ha evidenziato una elevata eterogeneità statistica (p per $\chi^2 < 0,0001$, $I^2 = 87\%$), pertanto per stimare il valore di OR è stato applicato il modello ad effetti random che ha restituito un OR pari a 0,84 (IC 95%: 0,77-0,92] per un campione di 41.091 persone, risultato significativamente a favore di un ruolo protettivo del magnesio (Mg^{2+}) assunto con l'acqua potabile nella prevenzione delle CVD. Il *forest plot* riassuntivo dei risultati della meta-analisi relativa alla valutazione del ruolo di acque ricche in ioni magnesio (Mg^{2+}), definite "HW" (*hard water*), nella

Tabella 3 - Sintesi dei risultati riportati negli studi caso-controllo inclusi nella meta-analisi e relativi alla valutazione del ruolo del magnesio (Mg^{2+}) assunto con l'acqua potabile nella prevenzione delle malattie cardiovascolari

Autore, Anno (Rif.) Rivista Paese	Mg^{2+} (mg/L)	Casi	Controlli	OR (IC 95%)	Patologia	Periodo di arruolamento	Popolazione Età (anni)
Rubenowitz et al. 1996 (5) <i>Am J Epidemiol</i> Svezia	$\leq 3,5$ 3,6-6,8 6,9-9,7 $\geq 9,8$	243 223 202 186	243 228 262 266	1,00 0,93(0,72-1,20) 0,74(0,57-0,95) 0,66(0,51-0,86)	IMA	1982-1989	M 50-69
Yang et al. 1998 (6) <i>Int J Cancer</i> Taiwan	$\leq 7,3$ 7,4-13,4 13,5-41,3	6.406 5.430 5.297	5.335 5.581 6.197	1,00 0,81(0,74-0,88) 0,71(0,64-0,77)	CeVD	1989-1993	M / F 61,9 $\pm$ 5,3
Rubenowitz et al. 1999 (7) <i>Epidemiology</i> Svezia	$\leq 3,4$ 3,5-6,7 6,8-9,8 $\geq 9,9$	113 115 79 71	346 374 310 338	1,00 0,94(0,70-1,27) 0,78(0,56-1,08) 0,64(0,46-0,90)	IMA	1982-1993	F 50-69
Yang et al. 1999 (8) <i>Am J Hypertens</i> Taiwan	1,5-3,8 3,9-8,2 8,3-11,1 11,2-16,3 16,4-41,3	570 435 438 388 505	476 458 461 413 528	1,00 0,73 (0,57-0,93) 0,66 (0,50-0,87) 0,67 (0,50-0,89) 0,63 (0,47-0,84)	Hyp	1990-1994	M / F 62,9 $\pm$ 5,0
Rubenowitz et al. 2000 (9) <i>Epidemiology</i> Svezia	$\leq 3,6$ 3,7-6 6,1-8,2 $\geq 8,3$	273 277 266 270	211 201 288 278	1,00 (0,82-1,22) nd nd nd	IMA	1994-1996	M 50-74
Rosenlund et al. 2005 (10) <i>Epidemiology</i> Svezia	$< 4,3$ $\geq 4,3$ - $< 4,4$ $\geq 4,4$ - $< 4,7$ $\geq 4,7$ -23,0	138 141 94 79	216 209 148 93	1,00 1,06 (0,76-1,48) 1,15(0,78-1,68) 1,36(0,91-2,02)	IMA	1992-1994	M / F 45-70
Yang et al. 2006 (11) <i>Environ Res</i> Taiwan	$\leq 7,7$ 7,8-13,5 14,1-41,3	3.566 3.419 3.109	3.203 3.483 3.408	1,00 0,88(0,82-0,94) 0,82 (0,77-0,88)	IMA	1994-2003	M / F 62,5 $\pm$ 5,3

prevenzione delle CVD rispetto ad acque povere di questo minerale, definite "SW" (*soft water*) è riportato nella Figura 4/A. Anche nel caso del magnesio il *funnel plot* (Figura 4/B) è risultato simmetrico, suggerendo l'assenza di potenziali *bias* di pubblicazione.

Discussione

Le CVD rappresentano, nei Paesi sviluppati, la prima causa di morte e per tale motivo è necessario poter identificare misure preventive, specialmente se ottenibili attraverso l'adesione ad un corretto stile di vita. È noto infatti che le CVD riconoscono numerosi fattori di rischio tra cui dieta, fumo, consumo di alcol, vita sedentaria (9). Ciò se da un lato apre la possibilità alla attuazione di

campagne preventive potendo intervenire su molteplici fronti, dall'altro rende maggiormente difficoltoso valutare l'impatto dei singoli fattori di rischio sull'incidenza delle CVD (41). Pertanto, in questo ambito, lo studio della correlazione tra CVD e durezza dell'acqua (concentrazione di Mg^{2+} e Ca^{2+}) risulta estremamente difficile.

Il primo studio epidemiologico che ha indagato tale relazione è stato pubblicato in Giappone da Kobayashi nel 1957 (42); l'autore aveva osservato una più elevata incidenza di malattie cardiovascolari in aree servite da acque più acide. Successivamente, circa 30 studi epidemiologici sono stati dedicati ad approfondire tale relazione, molti dei quali di tipo ecologico e pertanto non inclu-

si nella presente meta-analisi. In particolare studi finlandesi hanno dimostrato che nelle regioni approvvigionate con acque dolci (minimamente mineralizzate) si registrava una più alta incidenza di CVD (20-22, 24, 26, 28, 29, 34-36, 38, 39). Nello specifico, Yang e Chiu (6, 8) hanno riscontrato una correlazione inversa tra Ca^{2+} e CVD; Rubenowitz e coll. (5, 7) hanno associato l'effetto protettivo delle acque dure (mineralizzate) al loro più alto contenuto di Mg^{2+} ; analogamente Marque e coll. (32) hanno attribuito in particolar modo al Mg^{2+} l'effetto protettivo delle acque dure nei confronti delle CVD. Su questa linea si collocano anche i risultati degli studi di Rylander e Arnaud (23) e Yang e Chiu (8) che hanno evidenziato un effetto protettivo delle acque dure sulla pressione arteriosa. Uno studio condotto in Svezia da Rylander e coll. (30) ha dimostrato che la durezza dell'acqua è correlata inversamente con le CVD in entrambi i sessi, e che è il Mg^{2+} l'elettrolita maggiormente coinvolto nella prevenzione dell'IMA. Altri studi (25, 31, 33, 37), invece, non hanno evidenziato alcuna correlazione tra durezza dell'acqua e CVD. I risultati dell'unico trial randomizzato controllato i cui dati siano disponibili in letteratura, condotto da Aslanabadi e coll. (40), mostrano che i soggetti che consumano acqua arricchita in calcio, magnesio, bicarbonato e solfati, presentano, rispetto al gruppo di controllo, ridotti livelli di colesterolo e LDL.

Nel complesso, i risultati emersi dalle differenti indagini epidemiologiche sulla correlazione tra durezza delle acque condottate e mortalità per malattie cardiovascolari impongono ancora la necessità di approfondi-

menti (43). Infatti, gli studi sono a tutt'oggi ancora pochi, limitati a poche aree geografiche ed i risultati che forniscono vanno interpretati con molta cautela, principalmente a causa dei seguenti motivi:

- la maggior parte degli studi epidemiologici finora condotti sono di tipo descrittivo e non hanno tenuto conto dell'esposizione individuale ad altri fattori di rischio (dieta, fumo, ecc.);
- in genere, quando gli studi hanno considerato grandi aree geografiche, si è osservata una correlazione inversa tra durezza delle acque e CVD, correlazione che non è più evidente considerando aree geografiche più piccole; non è quindi chiaro se l'associazione osservata sia direttamente legata al fattore acqua o ad altri fattori associati ad esso;
- la presenza nelle acque di più macro- e micro-elementi, capaci di interagire, può portare a conseguenze sull'organismo umano difficilmente valutabili solo con gli studi di tipo epidemiologico; le indagini autoptiche hanno offerto risultati abbastanza concordi soltanto per quanto riguarda il magnesio.

Relativamente a quanto riportato sinotticamente nell'ultimo punto, infatti, sono stati rilevati bassi livelli di magnesio in vari tessuti (cuore, diaframma, muscoli pettorali) di individui morti per infarto e questi dati hanno portato diversi Autori a formulare l'ipotesi che il magnesio (Mg^{2+}), in concentrazioni superiori ai 20 mg/L, sia il fattore presente nelle acque dure maggiormente responsabile del decremento delle CVD; mentre il calcio (Ca^{2+}), a concentrazioni tra i 49-80 mg/L, darebbe soltanto una protezione addizionale (44).

L'obiettivo della presente revisione sistematica della letteratura e successiva meta-analisi è stato quello di contribuire (analizzando gli studi caso/controllo disponibili) a chiarire la relazione che intercorre tra il consumo di acque dure e l'incidenza della CVD.

I punti di forza di questa meta-analisi sono rappresentati principalmente dal fatto che tutti gli studi inclusi sono di tipo caso/controllo e che nel complesso è stato possibile valutare l'effetto del consumo di acque dure su una popolazione molto vasta, costituita da oltre 61.000 soggetti per quanto riguarda il Ca^{2+} e da oltre 66.000 soggetti per quanto riguarda il Mg^{2+} . È invece punto di debolezza il basso numero di studi inseriti nella meta-analisi che non ha consentito di effettuare analisi stratificate.

Durante l'analisi, inoltre, è emersa la presenza di eterogeneità probabilmente dipendente dalla diversa numerosità delle popolazioni reclutate, dalle diverse modalità nella rilevazione dell'esposizione (quartili, terzili, ecc.) o dell'*outcome* (CVD, IMA ecc.); o dalle caratteristiche della popolazione (generale o divisa per sesso). Per tali motivi il modello statistico utilizzato per la stima dell'effetto globale e del suo intervallo di confidenza è stato il modello a effetti casuali (random), che è più conservativo e produce stime di effetto con intervalli di confidenza più ampi. In generale, studi che risultano eterogenei per la popolazione reclutata o per l'*outcome* valutato andrebbero analizzati separatamente; tuttavia l'eterogeneità clinica potrebbe costituire anche un vantaggio, infatti, osservare un effetto in modo consistente in popolazioni diverse ed in condizioni diverse è segno della robustezza dell'effetto stesso. Ciò è quanto è emerso

dalla presente meta-analisi circa il Mg^{2+} che è risultato svolgere un'azione protettiva nei confronti dell'apparato cardiovascolare, anche se in meta-analisi sono stati inclusi studi condotti sulla popolazione generale o sulla popolazione dei soli maschi o femmine e indipendentemente dall'*outcome* esaminato (CVD, IMA, Hyp).

Pur sottolineando l'esigenza di approfondire gli studi sulle conseguenze per la salute correlate al consumo di acque di diversa durezza, i risultati della meta-analisi rimarcano il beneficio del consumo di acque dure sulla riduzione dell'incidenza di CVD, ascrivibile principalmente alla presenza del magnesio (Mg^{2+}). Alla luce di quanto detto, sarebbe utile incentivare il consumo di acque dure ottenendo un investimento in salute nel medio e lungo periodo di tempo. Verso tali traguardi si sta muovendo anche la giurisprudenza, nel 2004 infatti, un Giurì *ad hoc* ha vietato, a note e pubblicizzate acque minerali naturali, l'utilizzo dello slogan "acque della salute". Tali determinazioni sarebbero auspicabili anche per tutte quelle apparecchiature tendenti a modificare le caratteristiche dell'acqua potabile distribuita sia in ambito domestico che nei pubblici esercizi (caraffe filtranti, addolcitori, sistemi di filtrazione e/o di osmosi inversa, ecc.), nonché nelle unità distributive aperte al pubblico (c.d. chioschi/cassette dell'acqua) quando la modifica delle caratteristiche organolettiche dell'acqua comporti la rimozione di una percentuale significativa del carico minerale (durezza).

Avendo riconosciuto a livello mondiale il valore dell'acqua ricca in sali minerali, si dovrebbero intensificare gli sforzi dei Governi, degli Enti preposti al controllo della Salute

Pubblica, e di tutte le professioni bio-mediche ad un consumo consapevole di acque dure. Strumenti utili in tal senso potrebbero essere campagne di Educazione Sanitaria finalizzate a modificare, nella popolazione generale, la percezione del ruolo dei sali minerali nelle acque potabili. Ciò permetterebbe di promuovere la salute attraverso una appropriata conoscenza e divulgazione delle informazioni.

Il consumare acque dure, contrariamente a quanto ritenuto comunemente, non solo non rappresenta un rischio per la salute, ma risul-

ta protettivo per le CVD. La normativa italiana, adeguandosi alle direttive Comunitarie, consiglia per le acque destinate al consumo umano valori di durezza non inferiori a 15°F. L'OMS stessa sottolinea l'importanza della corretta informazione e della disponibilità di acque mineralizzate per i consumatori che impieghino apparecchi domestici per l'addolcimento delle acque. La popolazione spesso ha una impressione scorretta dei benefici determinati dall'acqua è dunque importante fornire ai consumatori informazioni tempestive e prive da ogni interesse economico.

BIBLIOGRAFIA

1. Anne K. Magnesium in Drinking Water and Health Diseases. In: Encyclopedia of Environmental Health pp. 535-544, Amsterdam: E. B.V. Editor; 2011
2. Grossman E, Vald A, Peleg E, Sela B, Rosenthal T. The effects of a combined low-sodium, high-potassium, high-calcium diet on blood pressure in patients with mild hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 789-94.
3. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-24.
4. Conlin PR, Chow D, Miller ER, 3rd, Svetkey LP, Lin PH, Harsha DW, Moore TJ, Sacks FM, Appel LJ. The effect of dietary patterns on blood pressure control in hypertensive patients: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial. *Am J Hypertens* 2000; 13: 949-55.
5. Rubenowitz E, Axelsson G, Rylander R. Magnesium in drinking water and death from acute myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 456-62.
6. Yang CY, Chiu HF. Calcium and magnesium in drinking water and risk of death from rectal cancer. *Int J Cancer* 1998; 77: 528-32.
7. Rubenowitz E, Axelsson G, Rylander R. Magnesium and calcium in drinking water and death from acute myocardial infarction in women. *Epidemiology* 1999; 10: 31-6.
8. Yang CY, Chiu HF. Calcium and magnesium in drinking water and the risk of death from hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 894-9.
9. Rubenowitz E, Molin I, Axelsson G, Rylander R. Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction. *Epidemiology* 2000; 11: 416-21.
10. Rosenlund M, Berglund N, Hallqvist J, Bellander T, Bluhm G. Daily intake of magnesium and calcium from drinking water in relation to myocardial infarction. *Epidemiology* 2005; 16: 570-6.
11. Yang CY, Chang CC, Tsai SS, Chiu HF. Calcium and magnesium in drinking water and risk of death from acute myocardial infarction in Taiwan. *Environ Res* 2006; 101: 407-11.
12. Hopps HC, Feder GL. Chemical qualities of water that contribute to human health in a positive way. *Sci Total Environ* 1986; 54: 207-16.
13. Atkinson SA, Costello R, Donohue JM. Overview of global dietary calcium and magnesium intakes and allowances, in *Calcium and Magnesium in Drinking-water: Public Health Significance*, Geneva: World Health Organization; 2009.

14. WHO, Hardness in Drinking-Water. 2011, Geneva: World Health Organization.
15. Nardi G, Donato F, Monarca S, Gelatti U. Durezza dell'acqua potabile e malattie cronico-degenerative. Parte I. Analisi delle ricerche epidemiologiche. *Annali di Igiene, Medicina Preventiva e di Comunità* 2003; 15: 35-40.
16. Turrini AL, Saba A. Study of the Italian Reference Diet for Monitoring Food Constituents and Contaminants. *Nutrition Research* 1991; 11: 861-873.
17. SINU, LARN - Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed Energia per la Popolazione Italiana (IV revisione), ed. S.I.d.N. Umana. 2014, Milano: SICS Editore.
18. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 339: b2700.
19. Boccia S. PRISMA: an attempt to improve standards for reporting systematic review and meta-analysis. *Ital J Public Health* 2009; 6: 352-353.
20. Fodor JG, Pfeiffer CJ, Papezik VS. Relationship of drinking water quality (hardness-softness) to cardiovascular mortality in Newfoundland. *Can Med Assoc J* 1973; 108: 1369-73.
21. Lacey RF, Shaper AG. Changes in water hardness and cardiovascular death rates. *Int J Epidemiol* 1984; 13: 18-24.
22. Leoni V, Fabiani L, Ticchiarelli L. Water hardness and cardiovascular mortality rate in Abruzzo, Italy. *Arch Environ Health* 1985; 40: 274-8.
23. Rylander R, Arnaud MJ. Mineral water intake reduces blood pressure among subjects with low urinary magnesium and calcium levels. *BMC Public Health* 2004; 4: 56.
24. Ferrandiz J, Abellan JJ, Gomez-Rubio V, Lopez-Quilez A, Sanmartin P, Abellan C, Martinez-Benito MA, Melchor I, Vanaclocha H, Zurriaga O, Ballester F, Gil JM, Perez-Hoyos S, Ocana R. Spatial analysis of the relationship between mortality from cardiovascular and cerebrovascular disease and drinking water hardness. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1037-44.
25. Lake IR, Swift L, Catling LA, Abubakar I, Sabel CE, Hunter PR. Effect of water hardness on cardiovascular mortality: an ecological time series approach. *J Public Health* 2010; 32: 479-87.
26. Momeni M, Gharedaghi Z, Amin MM, Poursafa P, Mansourian M. Does water hardness have preventive effect on cardiovascular disease? *Int J Prev Med* 2014; 5: 159-63.
27. Comstock GW, Cauthe GM, Helsing KJ. Water hardness at home and deaths from arteriosclerotic heart disease in Washington County, Maryland. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 209-16.
28. Punsar S, Karvonen MJ. Drinking water quality and sudden death: observations from West and East Finland. *Cardiology* 1979; 64: 24-34.
29. Luoma H, Aromaa A, Helminen S, Murtomaa H, Kiviluoto L, Punsar S, Knekt P. Risk of myocardial infarction in Finnish men in relation to fluoride, magnesium and calcium concentration in drinking water. *Acta Med Scand* 1983; 213: 171-6.
30. Rylander R, Bonevik H, Rubenowitz E. Magnesium and calcium in drinking water and cardiovascular mortality. *Scand J Work Environ Health* 1991; 17: 91-4.
31. Maheswaran R, Morris S, Falconer S, Grossinho A, Perry I, Wakefield J, Elliott P. Magnesium in drinking water supplies and mortality from acute myocardial infarction in north west England. *Heart* 1999; 82: 455-60.
32. Marque S, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF, Comenges D. Cardiovascular mortality and calcium and magnesium in drinking water: an ecological study in elderly people. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 305-9.
33. Leurs LJ, Schouten LJ, Mons MN, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Relationship between tap water hardness, magnesium, and calcium concentration and mortality due to ischemic heart disease or stroke in The Netherlands. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 414-20.
34. Masironi R, Pisa Z, Clayton D. Myocardial infarction and water hardness in the WHO myocardial infarction registry network. *Bull World Health Organ* 1979; 57: 291-9.
35. Bernardi D, Dini FL, Azzarelli A, Giaconi A, Vol-

- terrani C, Lunardi M. Sudden cardiac death rate in an area characterized by high incidence of coronary artery disease and low hardness of drinking water. *Angiology* 1995; 46: 145-9.
36. Sauvant MP, Pepin D. Geographic variation of the mortality from cardiovascular disease and drinking water in a French small area (Puy de Dôme). *Environ Res* 2000; 84: 219-27.
37. Morris RW, Walker M, Lennon LT, Shaper AG, Whincup PH. Hard drinking water does not protect against cardiovascular disease: new evidence from the British Regional Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 185-9.
38. Dawson EB, Frey MJ, Moore TD, McGanity WJ. Relationship of metal metabolism to vascular disease mortality rates in Texas. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1188-97.
39. Nerbrand C, Agreus L, Lenner RA, Nyberg P, Svardstedt K. The influence of calcium and magnesium in drinking water and diet on cardiovascular risk factors in individuals living in hard and soft water areas with differences in cardiovascular mortality. *BMC Public Health* 2003; 3: 21.
40. Aslanabadi N, Habibi Asl B, Bakhshalizadeh B, Ghaderi F, Nemati M. Hypolipidemic activity of a natural mineral water rich in calcium, magnesium, and bicarbonate in hyperlipidemic adults. *Adv Pharm Bull* 2014; 4: 303-7.
41. Rylander R. Magnesium in drinking water - a case for prevention? *J Water Health* 2014; 12: 34-40.
42. Kobayashi J. Geographical relationship between the chemical nature of river water and death-rate from apoplexy. *Berichte Ohara Inst Landwirtsch Biologie (Okayama Univ)* 1957; 11: 12-21.
43. Monarca S, Donato F, Zerbini I, Calderon RL, Craun GF. Review of epidemiological studies on drinking water hardness and cardiovascular diseases. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 495-506.
44. Chipperfield B, Chipperfield JR. Relation of myocardial metal concentrations to water hardness and death-rates from ischaemic heart disease. *Lancet* 1979; 2: 709-12.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno