



A.D.I. Sez. Veneto



CONGRESSO CONGIUNTO ADI-SIO

IL GELATO

piacere, proteine, calcio e vitamina D

VICENZA, 5 ottobre 2013

Auditorium Complesso Universitario - Viale Margherita 87



L'Osteoporosi, le proteine ed il calcio

Dr Roberto Lovato

Centro Osteoporosi e Malattie
Metaboliche dell'Osso

Casa di Cura Villa Berica – Gruppo Garofalo
Vicenza

TESSUTO OSSEO

LEGENDA

sostanza organica (30%)
sostanza inorganica (70%)

CELLULE

MATRICE EXTRACELLULARE

Osteoblasti



Osteoclasti



Osteociti



COMPONENTE
FIBROSA

Collagene

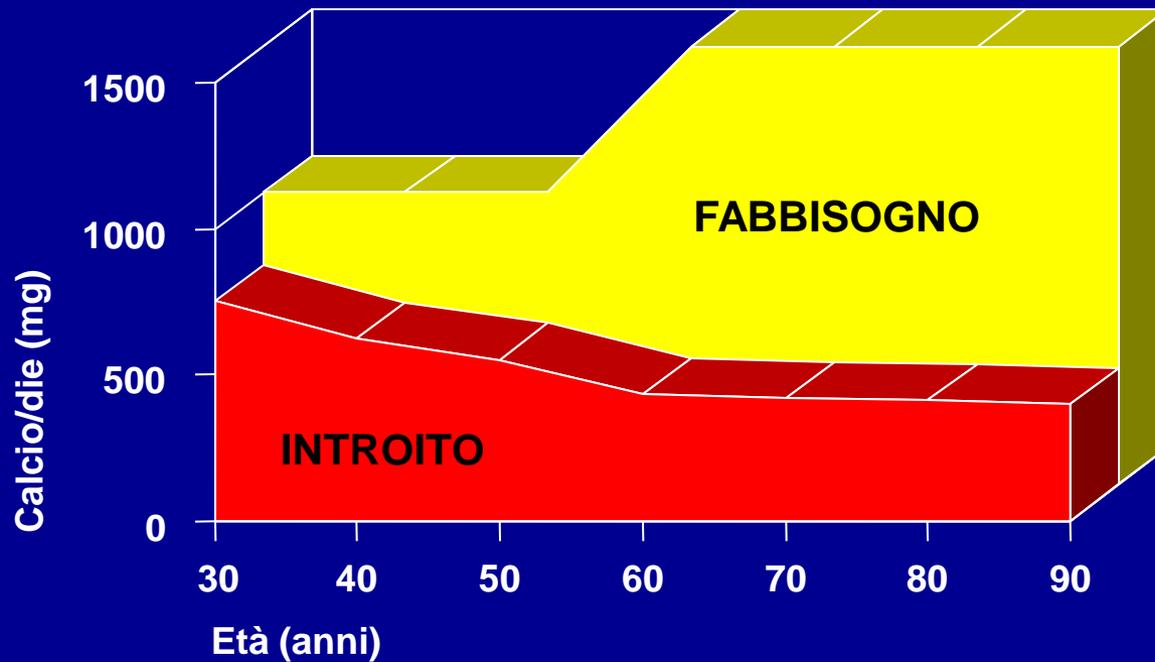
SOSTANZA AMORFA
FONDAMENTALE

proteoglicani
glicoproteine leganti il calcio

cristalli di sali di calcio
(idrossiapatite)

CALCIO ED OSTEOPOROSI

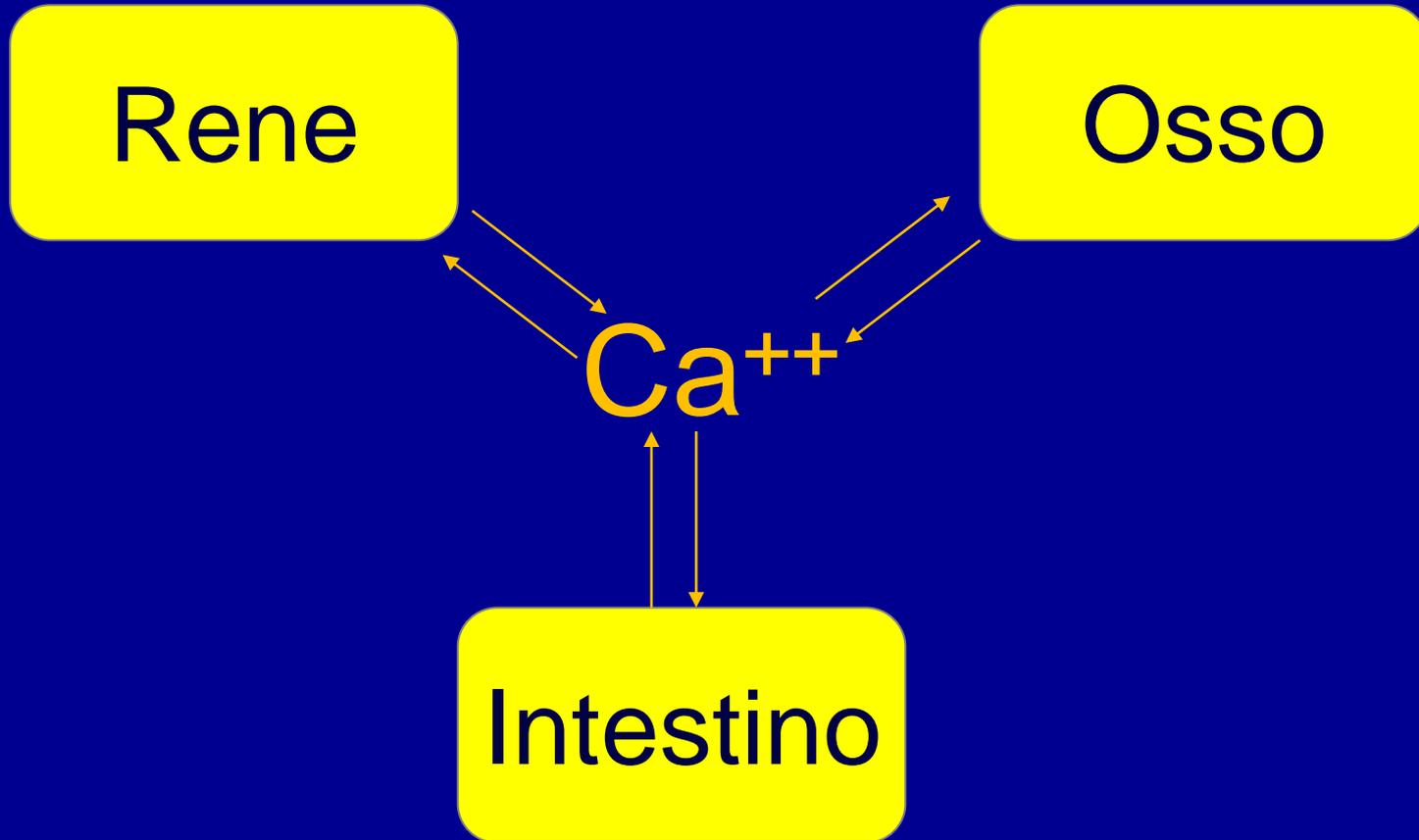
INTROITO E FABBISOGNO DI CALCIO IN ITALIA (studio Brisighella)



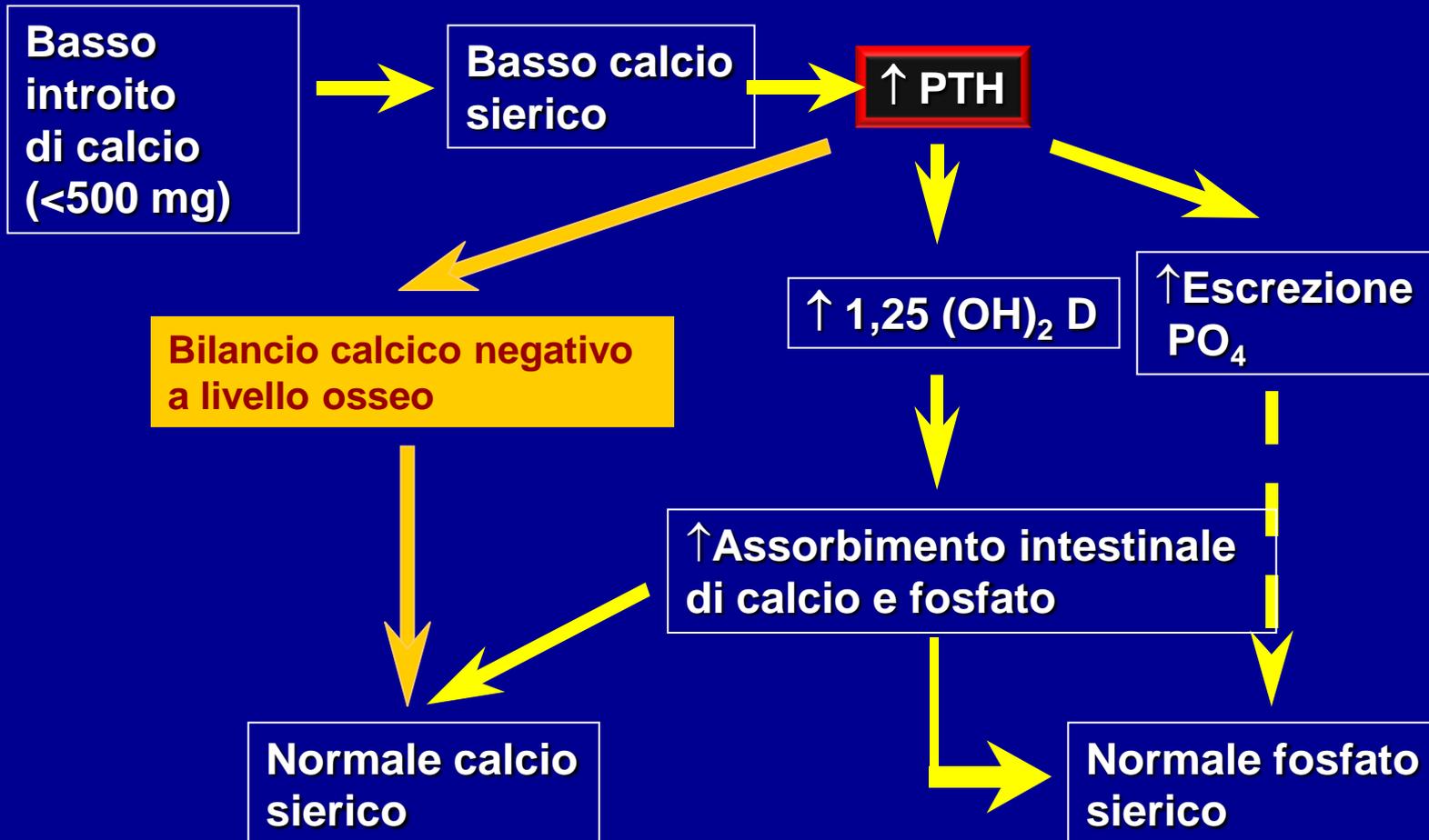
Calcemia

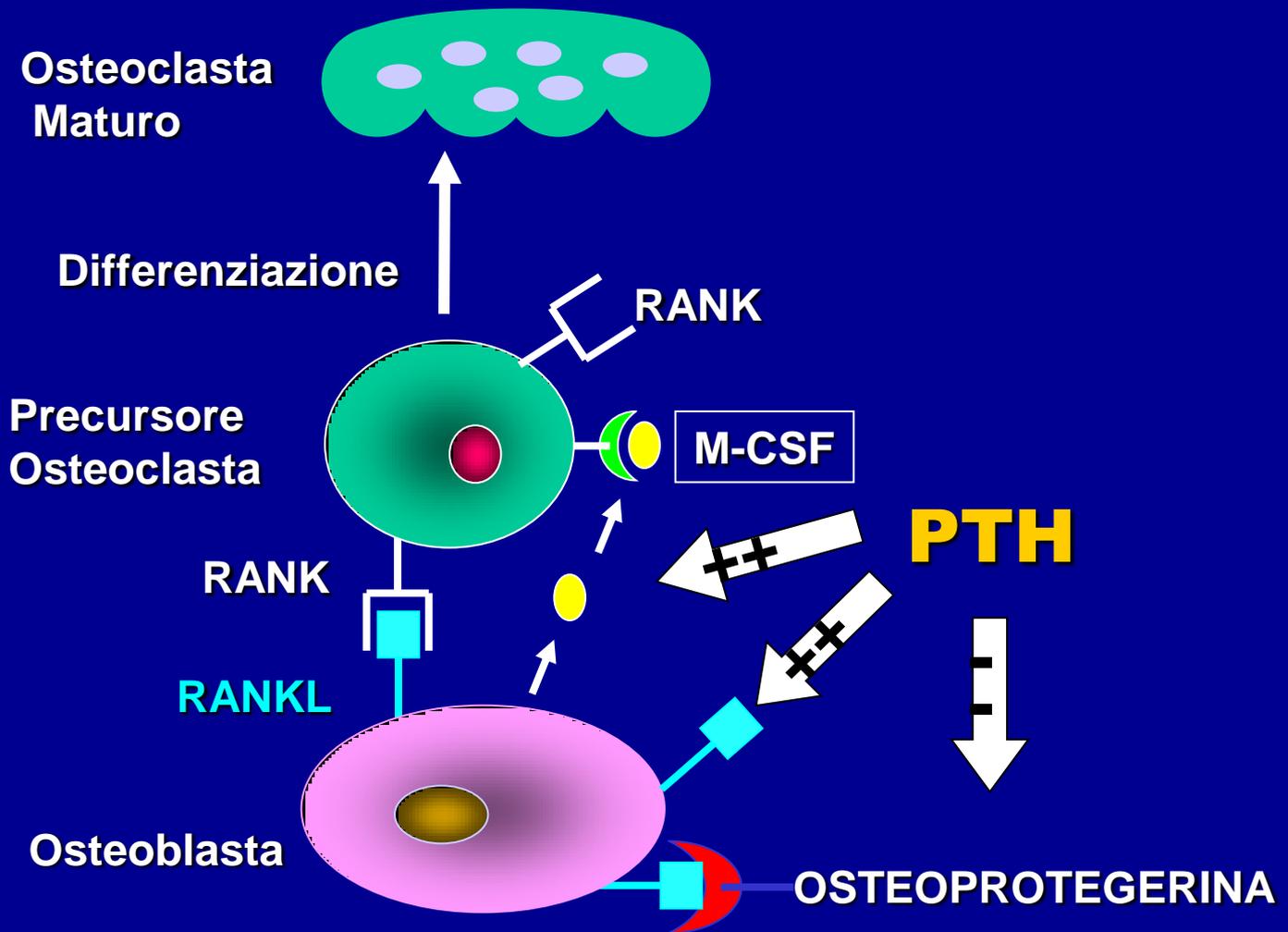
(v.n. 2.1-2.55 mmol/L)

(v.n. 8.4-10.2 mg%)

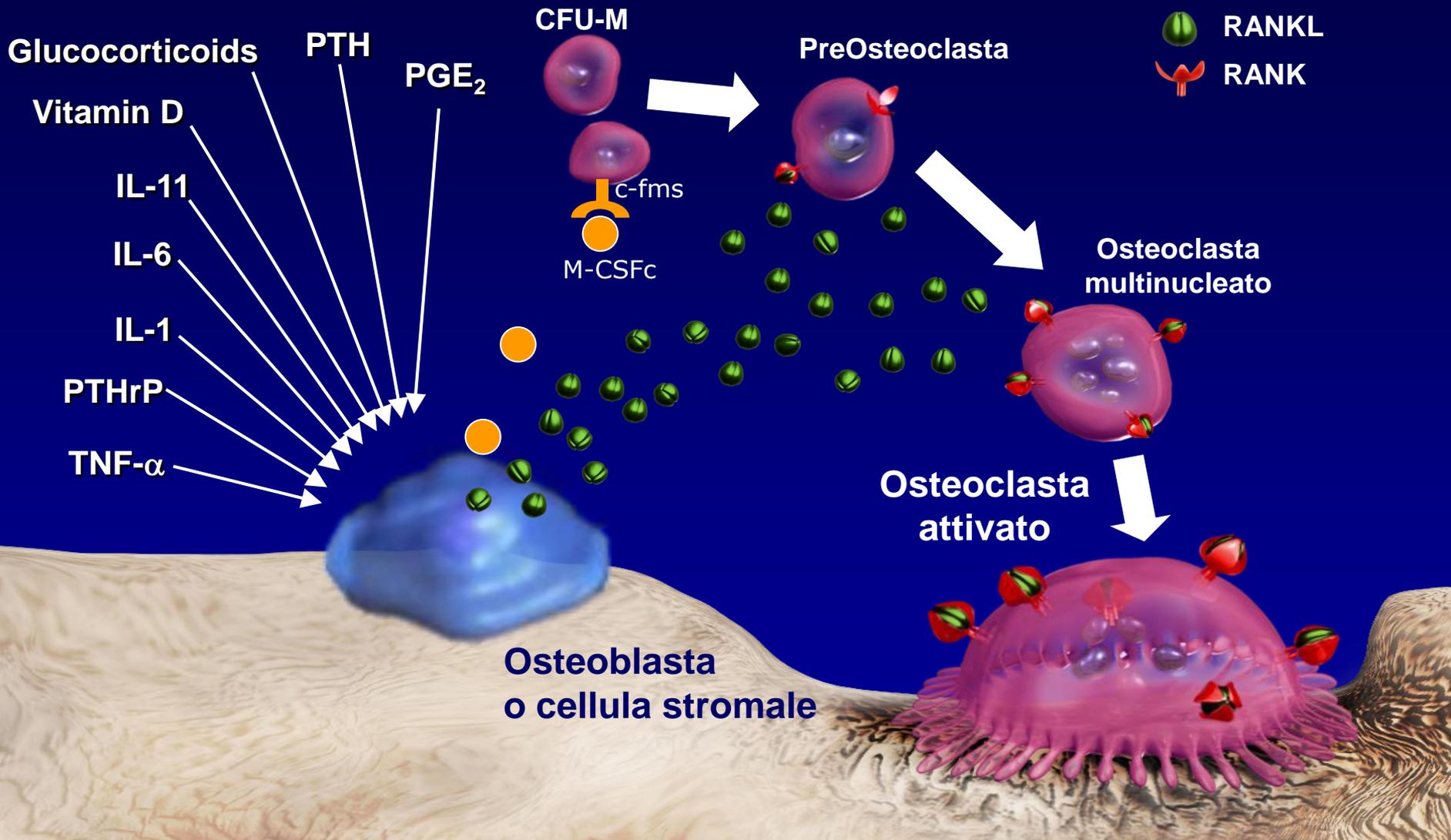


INTROITO DI CALCIO DA BASSO A MOLTO BASSO





Il lavoro degli osteoblasti e degli osteoclasti è strettamente accoppiato

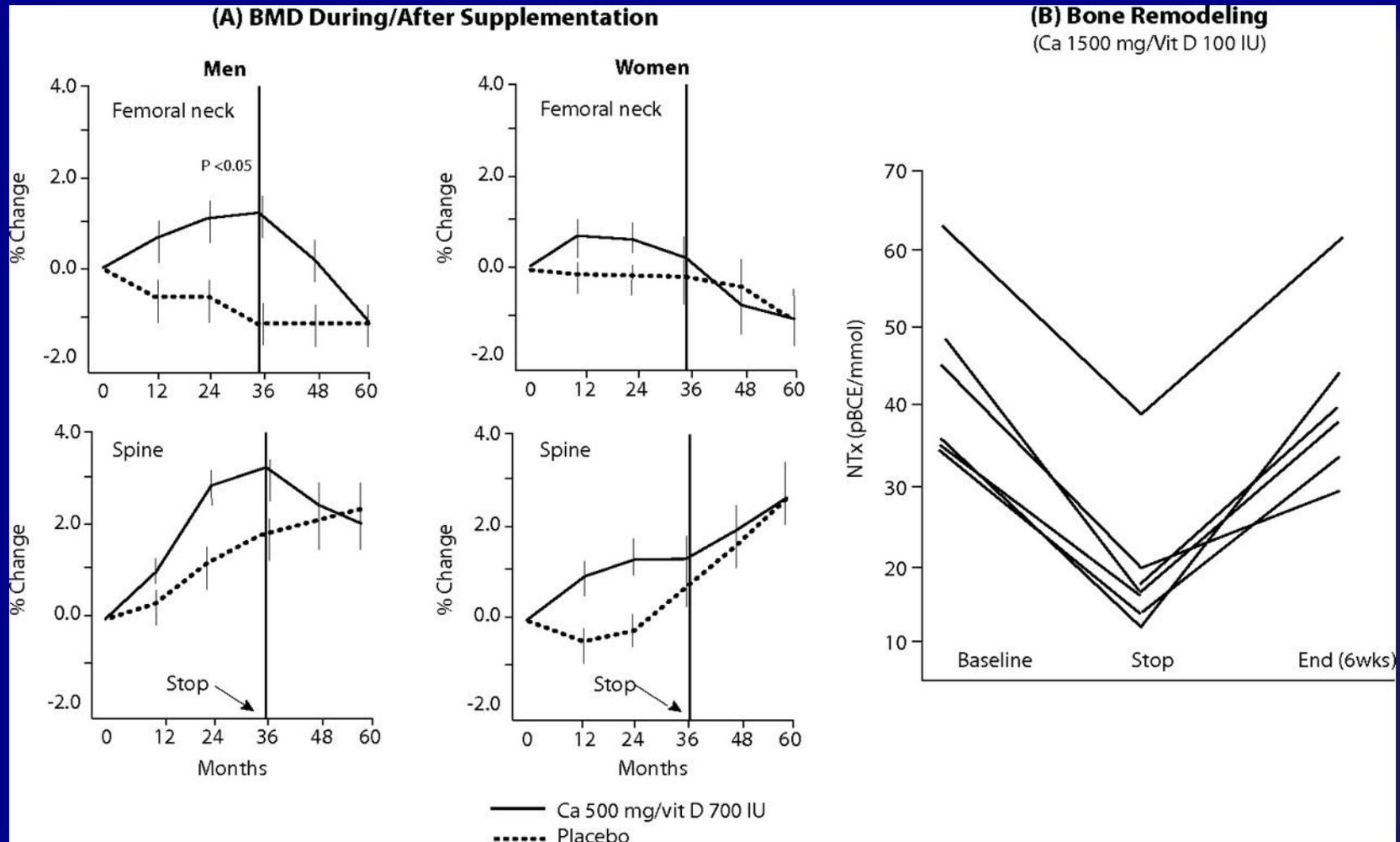


CFU-M = colony forming unit macrophage

Boyle WJ, et al. *Nature*. 2003;423:337-342.

Hofbauer LC, Schoppet M. *JAMA*. 2004;292:490-495.

DEFICIT ACUTO DI CALCIO



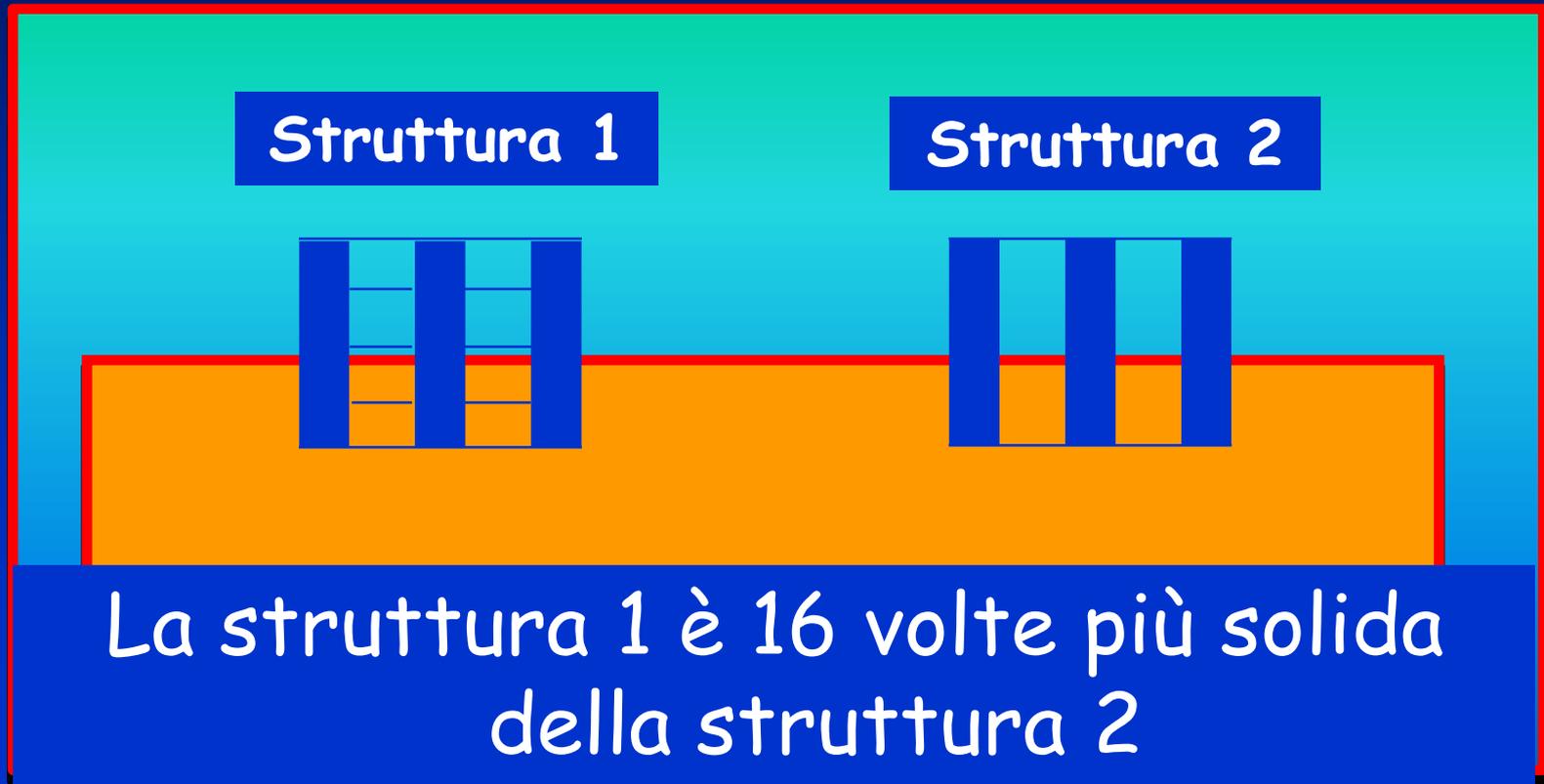
PERSISTENZA DEL DEFICIT DI CALCIO

Persistendo un basso introito di calcio lo *steady state* del rimodellamento osseo si regola ad un livello più alto (turnover osseo aumentato).

La demineralizzazione prosegue dalla fase “acuta”, ma ad un tasso più lento perché nel frattempo è iniziata in un grande numero di BMU la *bone formation* nelle celle di escavazione prodotte dalla acuta deficienza

BMI=27

Persistendo la deficienza di calcio, l'aumento secondario del PTH aumenta la profondità delle lacune di riassorbimento conducendo ad un *danneggiamento strutturale* con fragilità ossea che è sproporzionata rispetto alla modesta entità complessiva della demineralizzazione.



CALCIO E

BONE MINERAL DENSITY

Meta-analysis by Shea et al. of antifracture efficacy studies in trials of postmenopausal women randomized to calcium supplementation or usual calcium intake at 2 yr LUMBAR SPINE

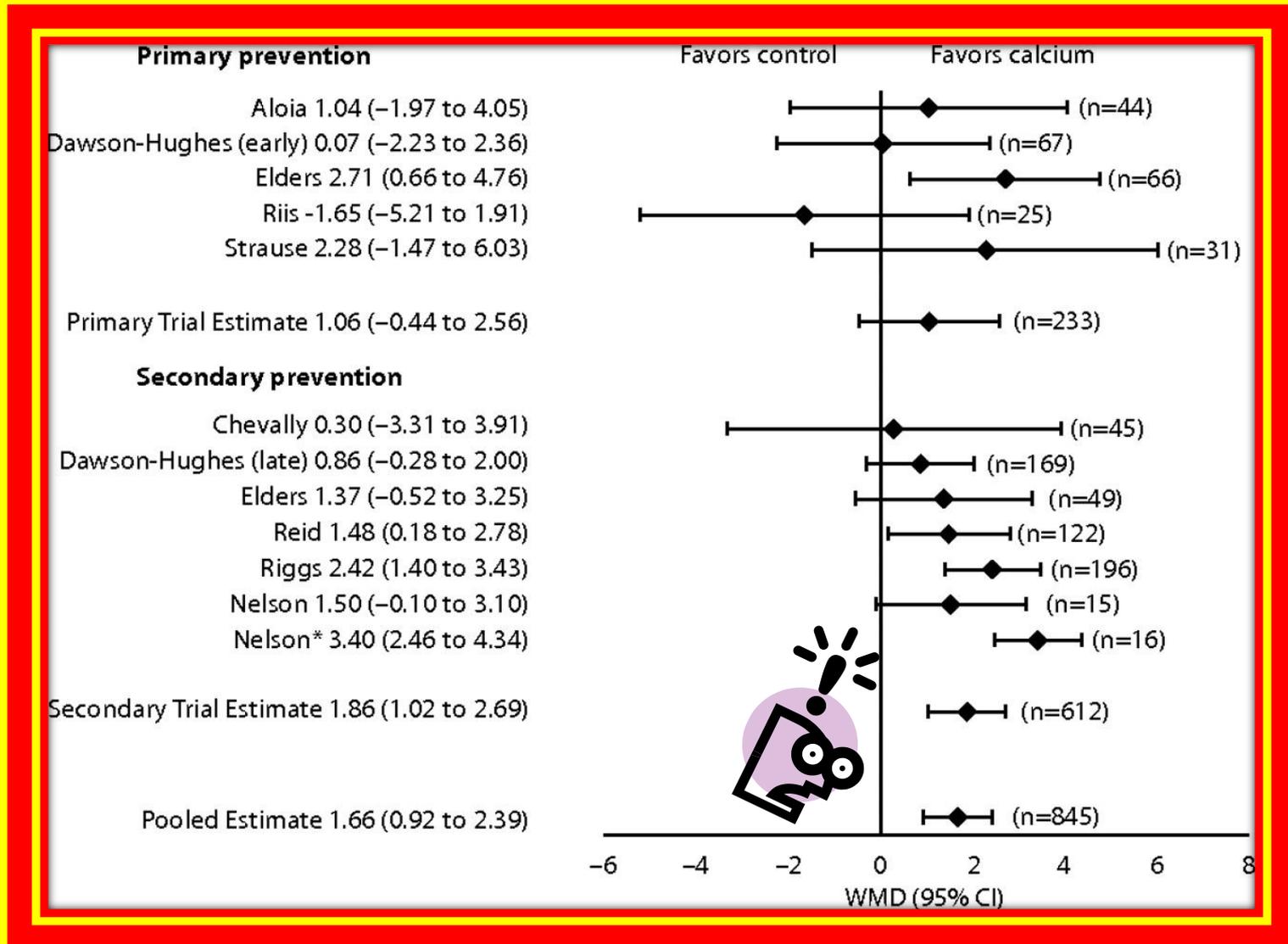


TABLE 3. Weighted mean difference of bone density after treatment with calcium

Bone density site	No. of trials	Sample size (n)	Weighted mean difference (95% CI)	P value	Test of heterogeneity P value
Total body	4	358	2.05 (0.24, 3.86) ←	0.03	<0.01
Lumbar spine (2 yr)	9	845	1.66 (0.92, 2.39) ←	<0.01	0.02
Lumbar spine (3 or 4 yr)	2	218	1.13 (-0.11, 2.38)	0.07	0.71
Combined hip	8	830	1.64 (0.70, 2.57) ←	<0.01	0.04
1/3 Distal radius	6	615	1.91 (0.33, 3.50) ←	0.02	<0.01

We interpreted $P \leq 0.05$ as indicating important between study-differences in results.

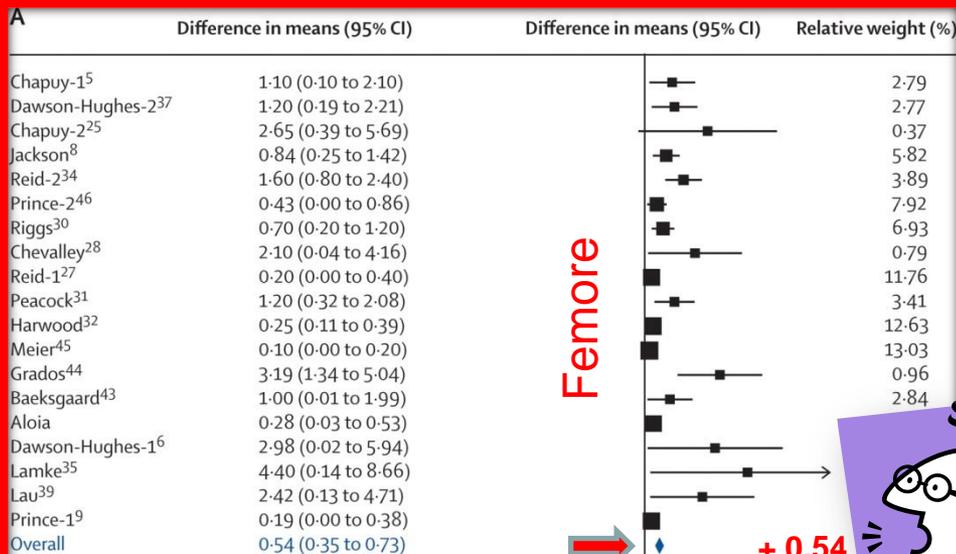
We interpreted $P \leq 0.05$ as indicating important between study-differences in results.

1/3 Distal radius	6	615	1.91 (0.33, 3.50)	0.02	<0.01
Combined hip	8	830	1.64 (0.70, 2.57)	<0.01	0.04

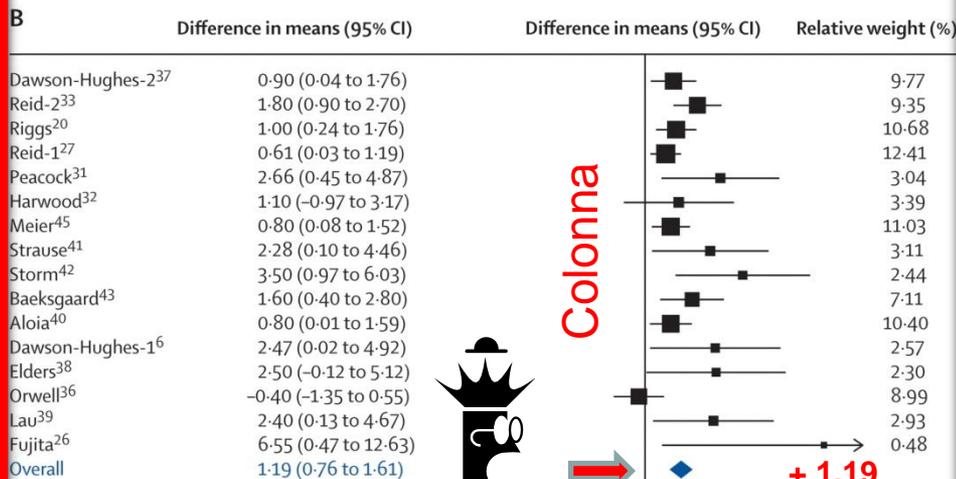
Calcio e Calcio+vit D su BMD

Metanalisi by Tang BM

[The Lancet 2007; 370:657-666](#)

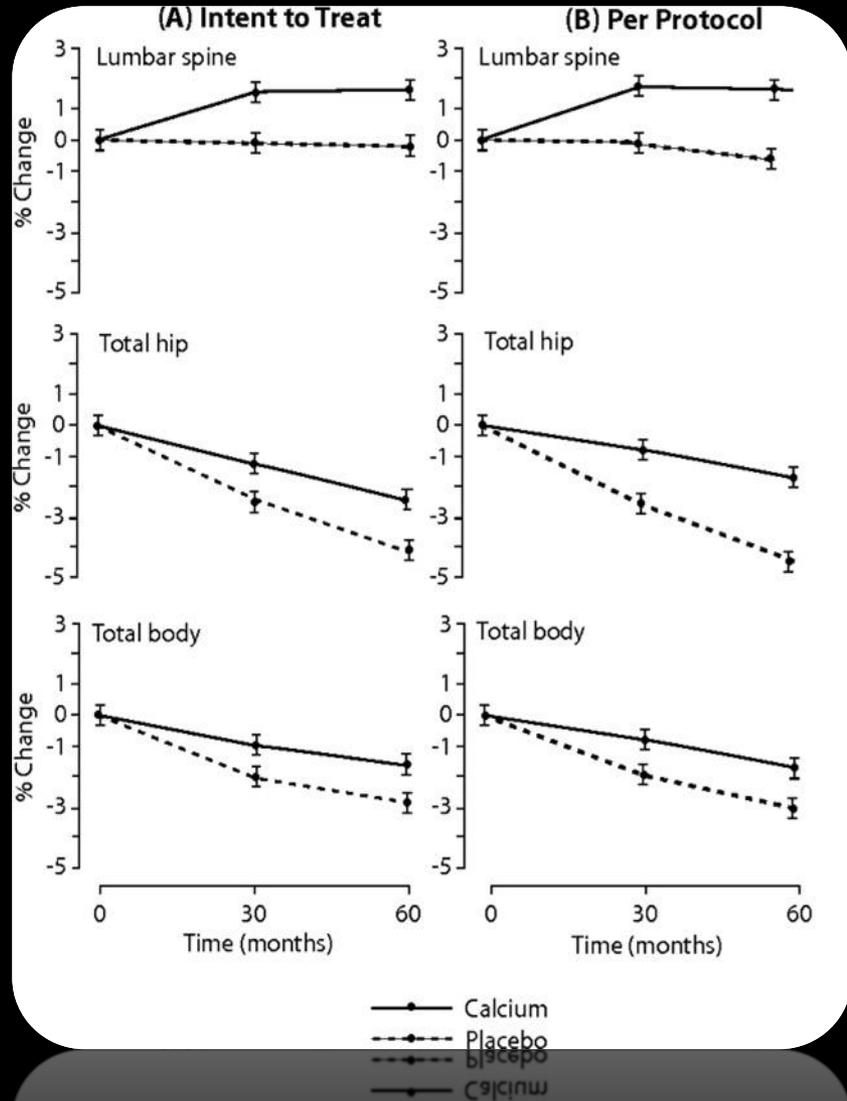


Test for overall effect: $Z=7.07$, $p<0.0001$
 Test for heterogeneity: $p=<0.0001$, $I^2=73\%$



Test for overall effect: $Z=5.41$, $p<0.0001$
 Test for heterogeneity: $p=0.02$, $I^2=49\%$

Calcium supplementation increased BMD at the spine but not at cortical sites



**Randomized controlled trial of calcium
in healthy older women**

- 1471 donne
- Studio di 5 anni
- Calcio 800 mg/die

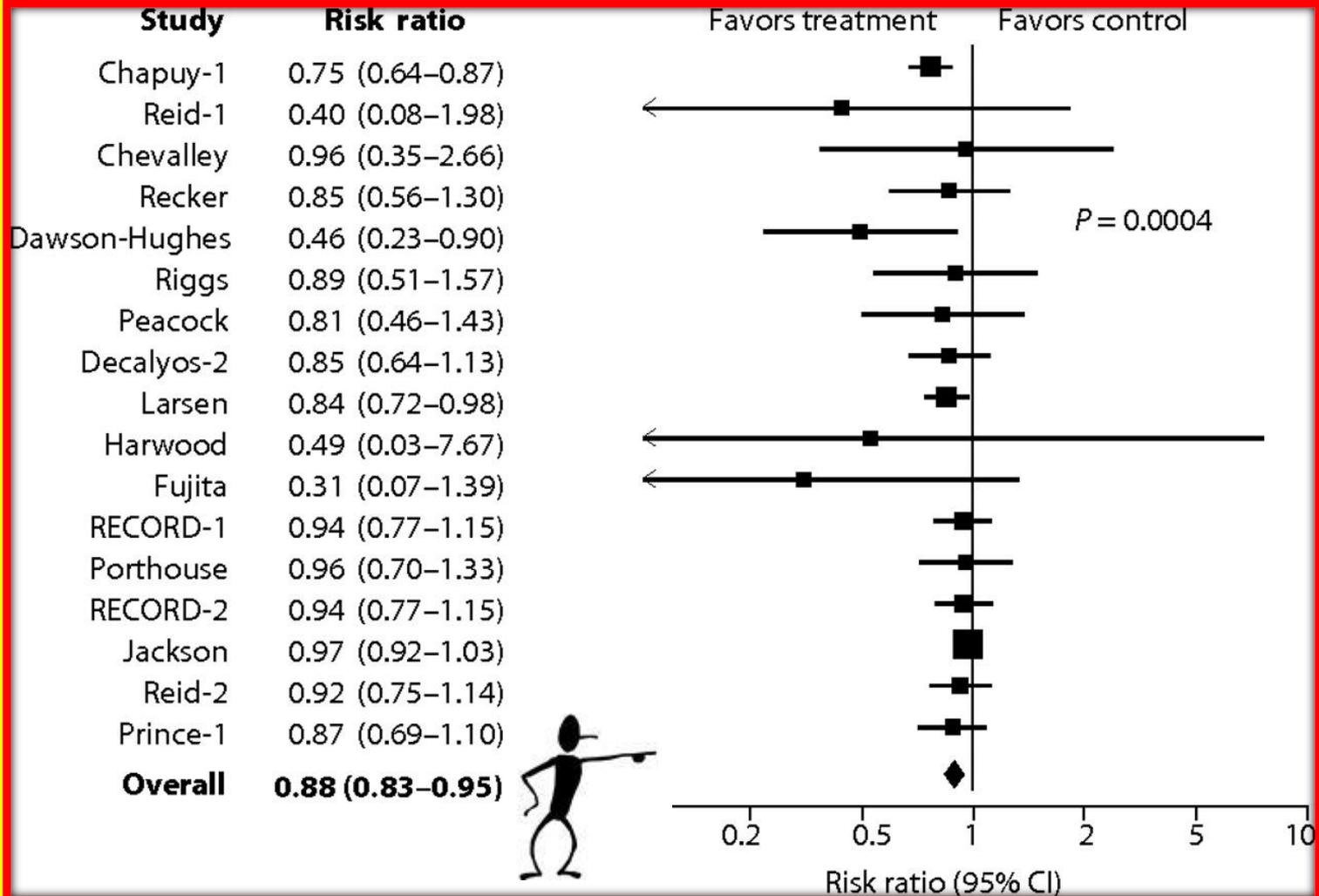
Reid et al Am J Med 119:777-785

Il supplemento di calcio

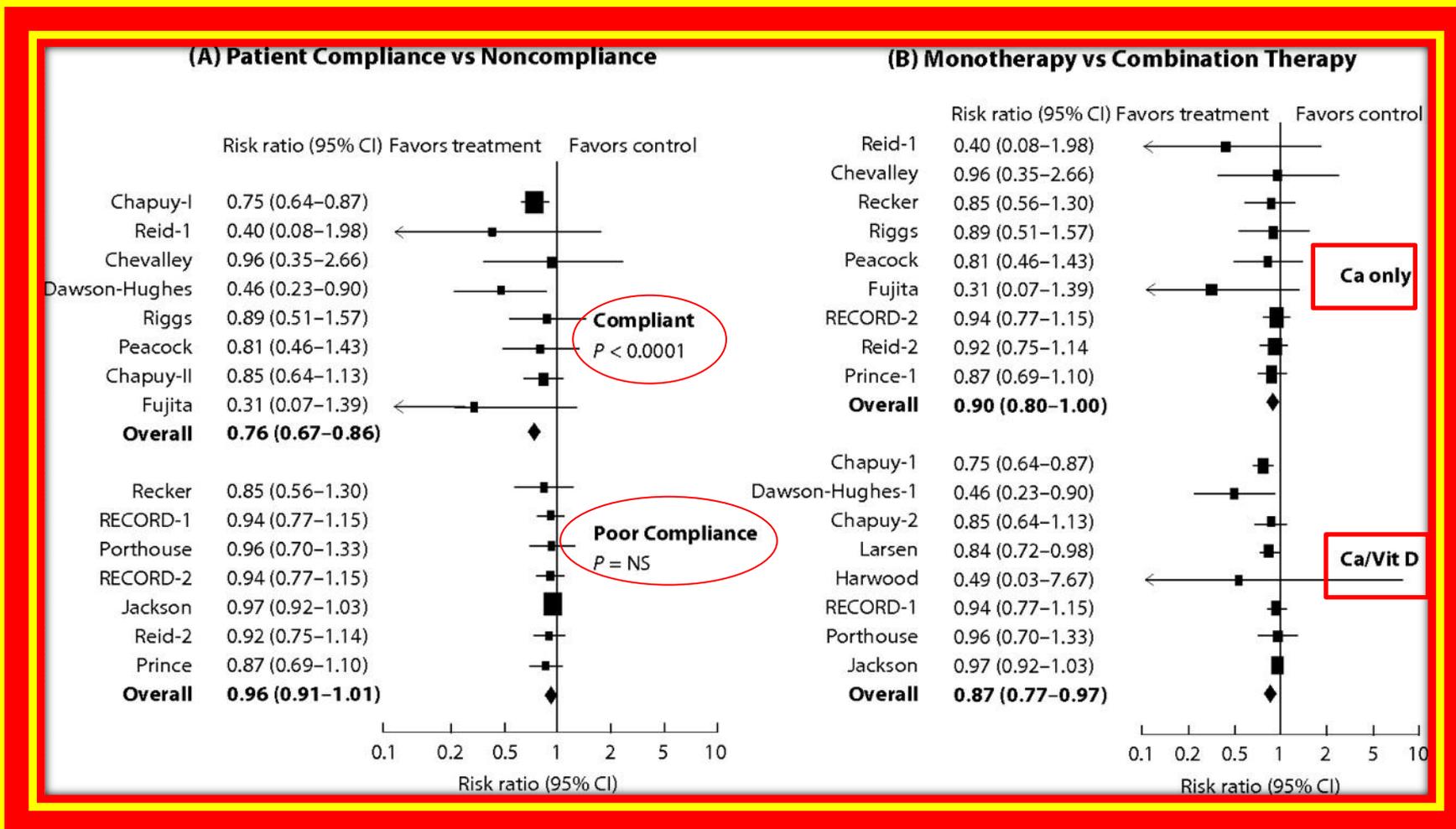
- Il rimodellamento è ridotto
- La soppressione del rimodellamento si associa ad un aumento della BMD (osso spugnoso).

CALCIO E RISCHIO DI FRATTURA

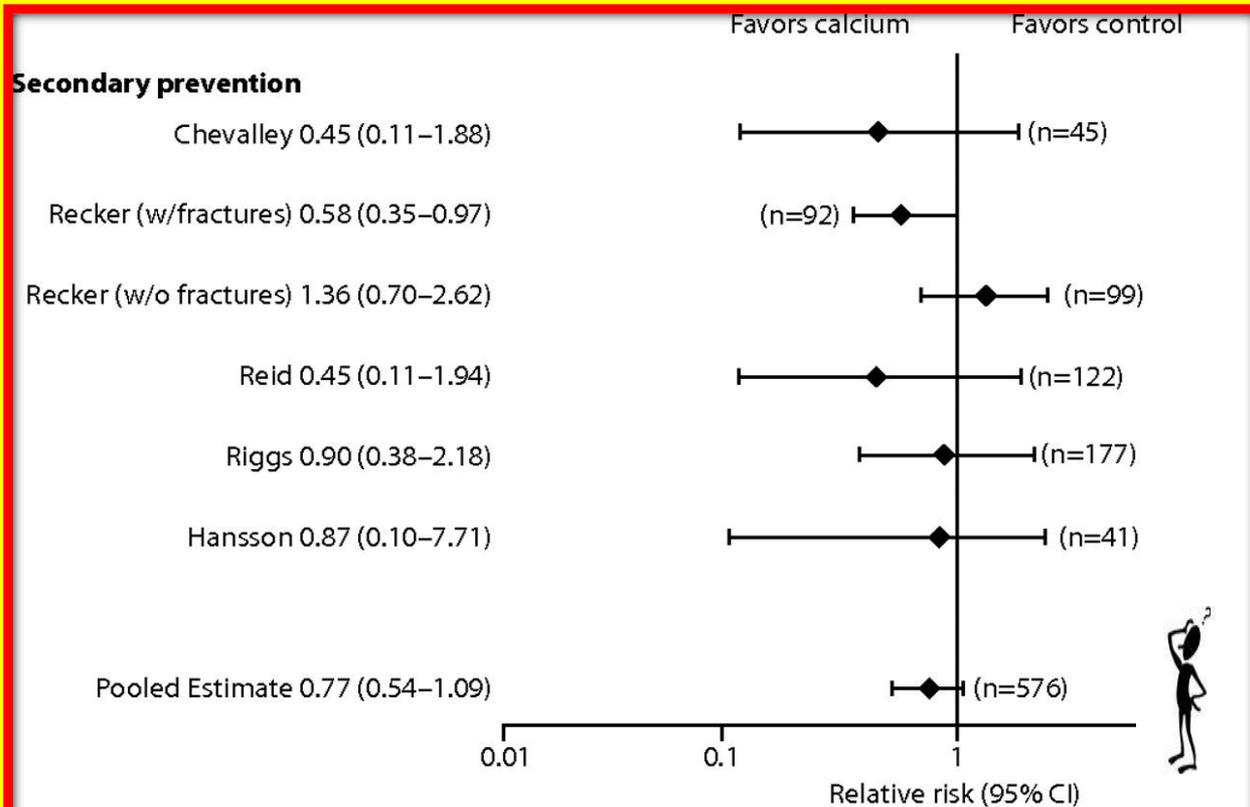
Meta-analysis of Tang et al. of 17 trials in which patients (n = 52,625) aged ≥ 50 yr were randomized to supplementation with calcium or calcium/vitamin D. Calcium supplementation with or without vitamin D produced a statistically significant 12% risk reduction



The risk reduction for fractures was 24% in compliant subjects (compliance rate $\geq 80\%$), but no risk reduction was observed in those with poor compliance (compliance rate $< 80\%$).



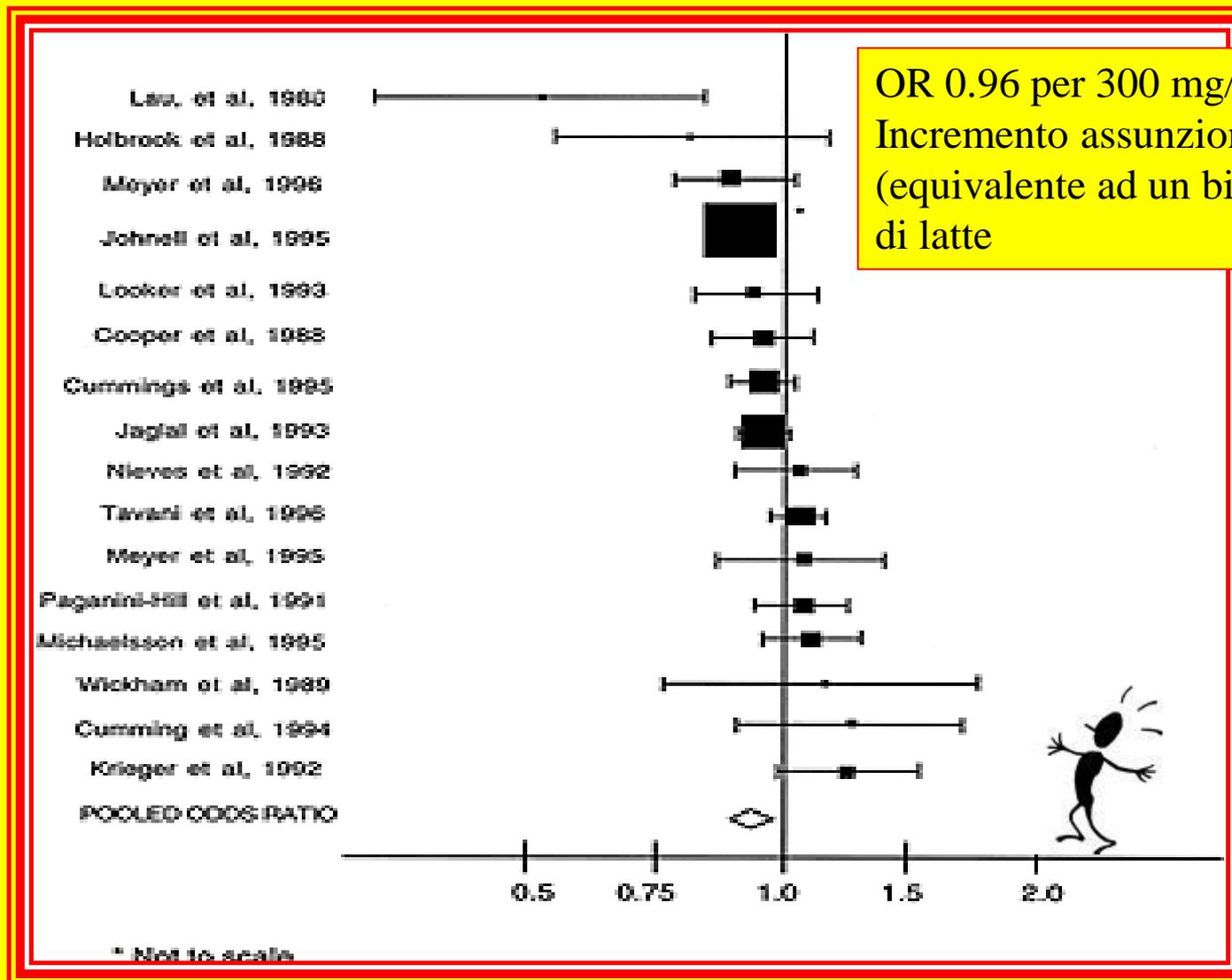
Meta-analysis by Shea et al. of antifracture efficacy studies in trials of postmenopausal women randomized to calcium supplementation or usual calcium intake.



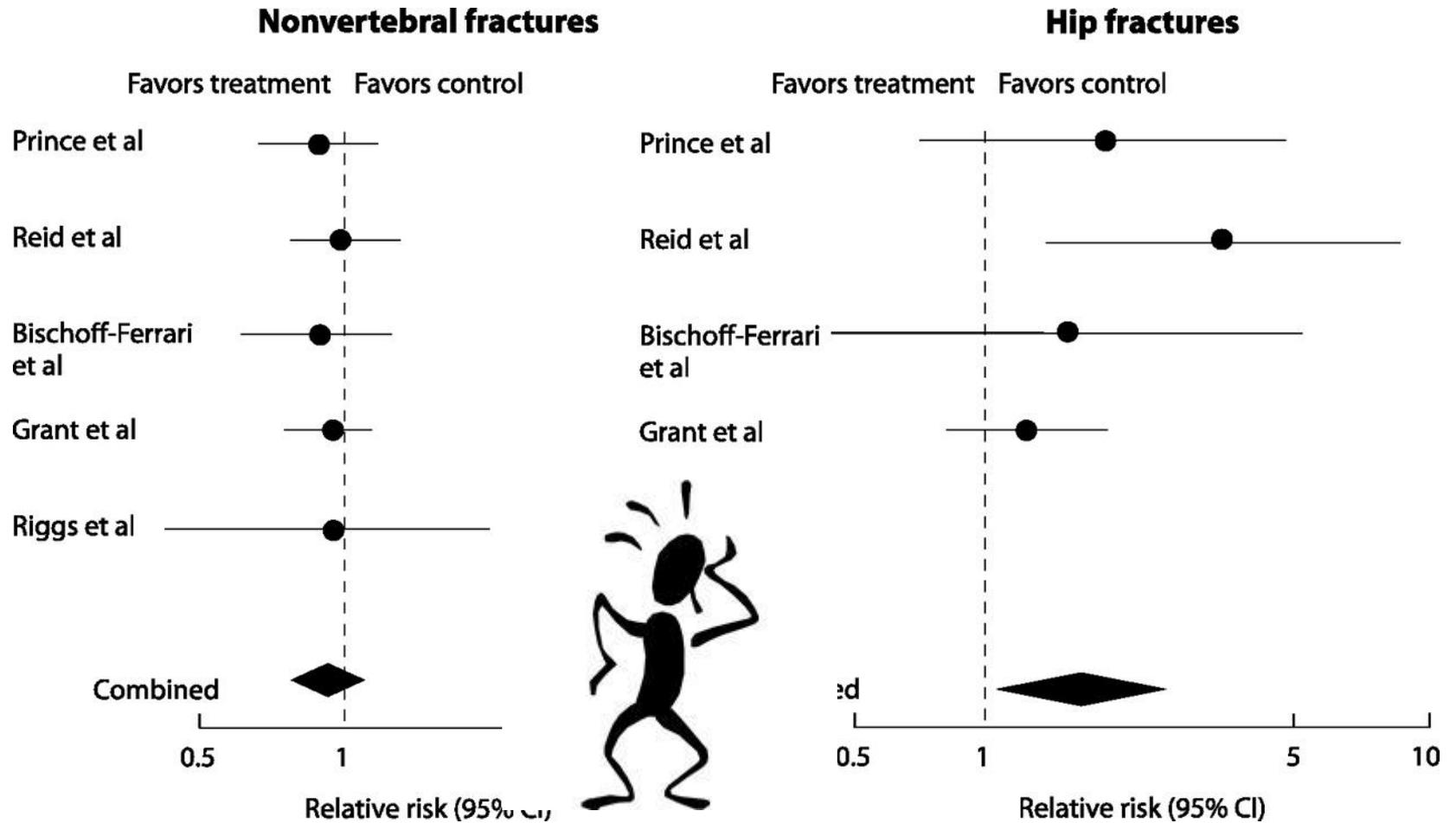
Weighted RR of fracture after treatment with calcium

Fracture site	No. of trials	Sample size	RR (95% CI)	P value
Vertebral	5	576	0.77 (0.54–1.09)	0.14
Nonvertebral	2	222	0.86 (0.49–1.72)	0.66

OR for an increase of 300 mgs/day in dietary calcium intake and risk of hip fracture in postmenopausal women



Meta-analysis of Reid et al. of four studies of trials of calcium monotherapy in women found no reduction in nonvertebral fractures and an increased risk for hip fracture.



Reid IR et al, Osteoporosis Int, 2008

Evidence that Calcium Supplement is Lacking

Ego Seeman

Austin Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia

Ego Seeman

Lacking

- Consensus statements that are opinion-based. They accept claims without rigorous execution, and analysis.
- Until well designed, well executed studies demonstrate a net benefit in morbidity, mortality, and quality of life, the widespread use of calcium supplements is evidence-based.

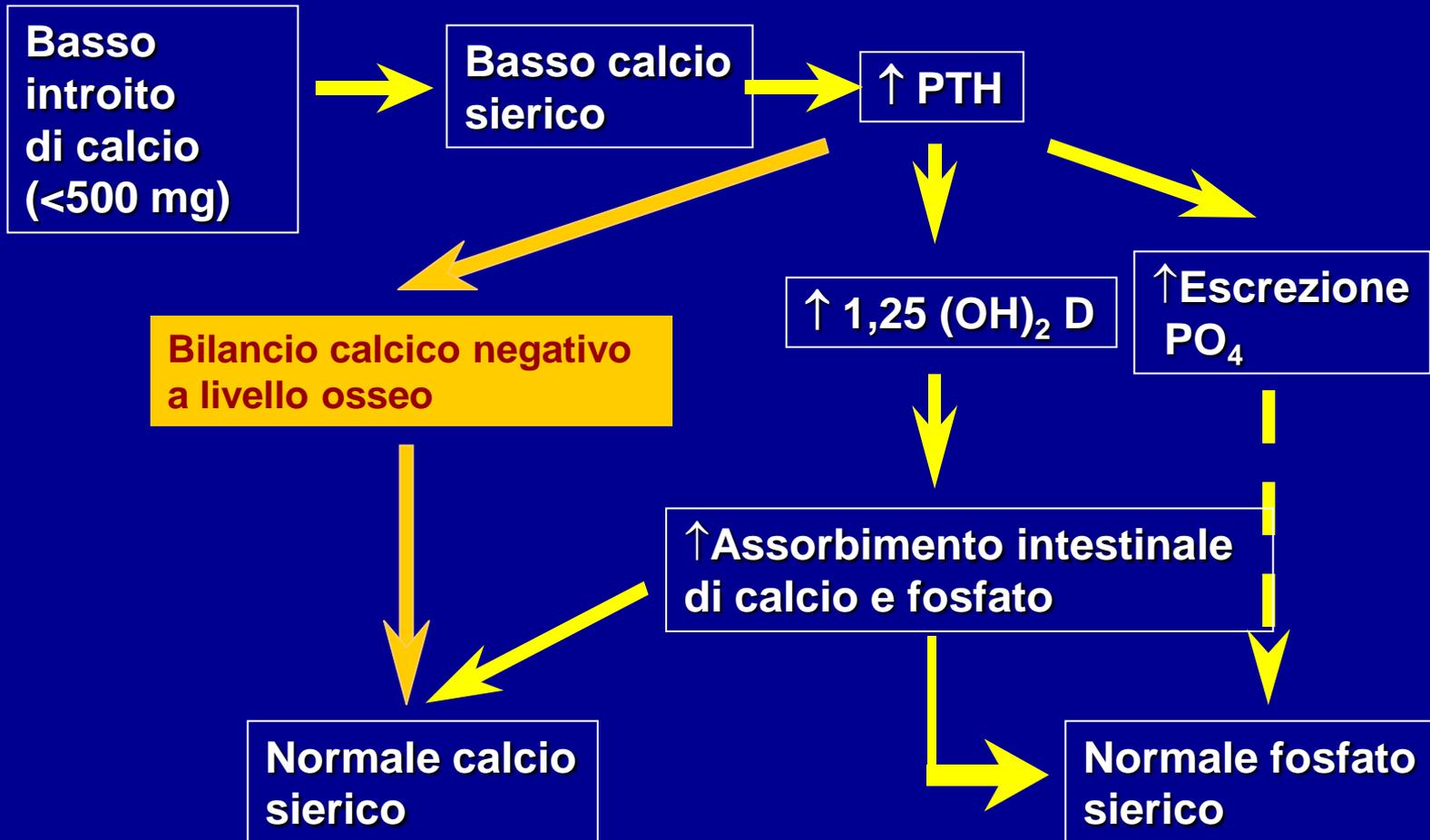


Is

use of calcium are opinion-based despite flaws in study design,

studies demonstrate a net benefit in morbidity, mortality, and quality of life supporting the belief-based and not evidence-based.

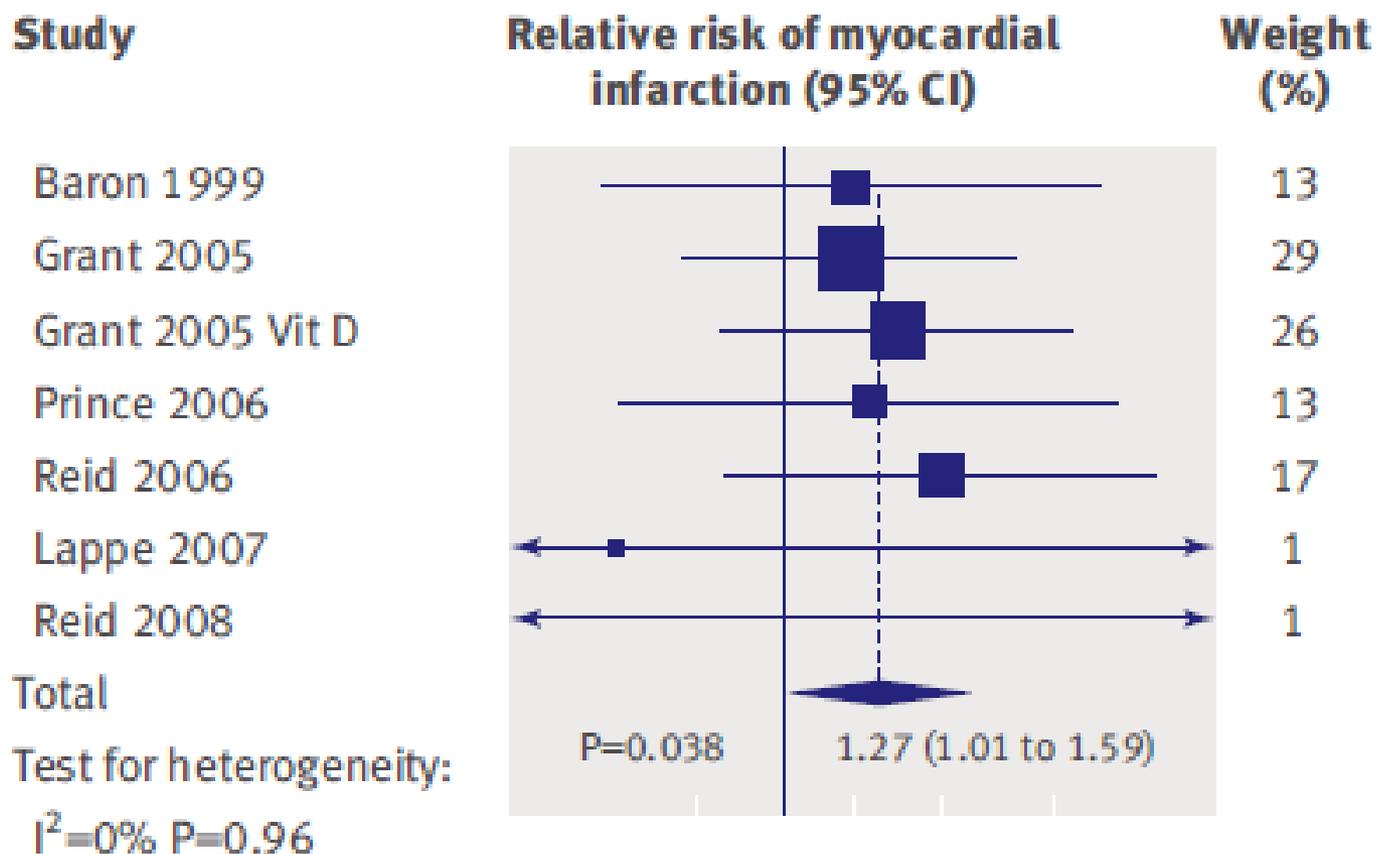
INTROITO DI CALCIO DA BASSO A MOLTO BASSO



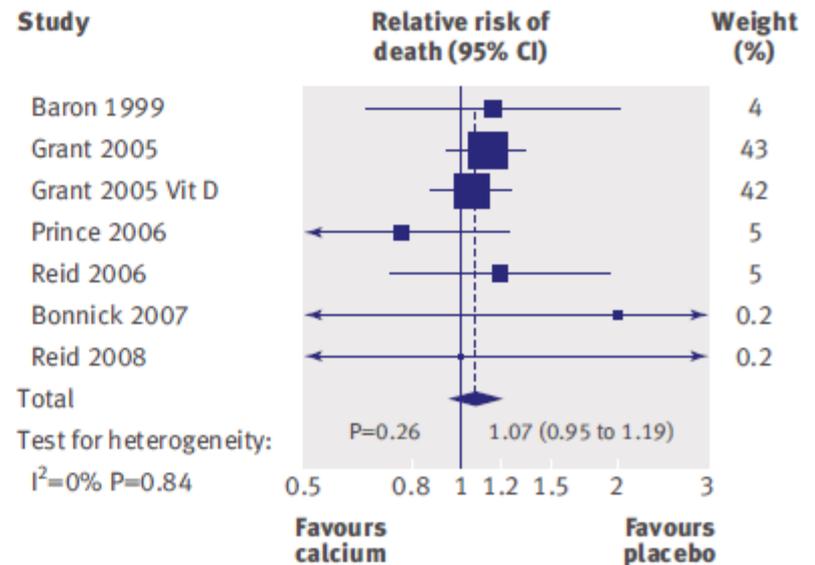
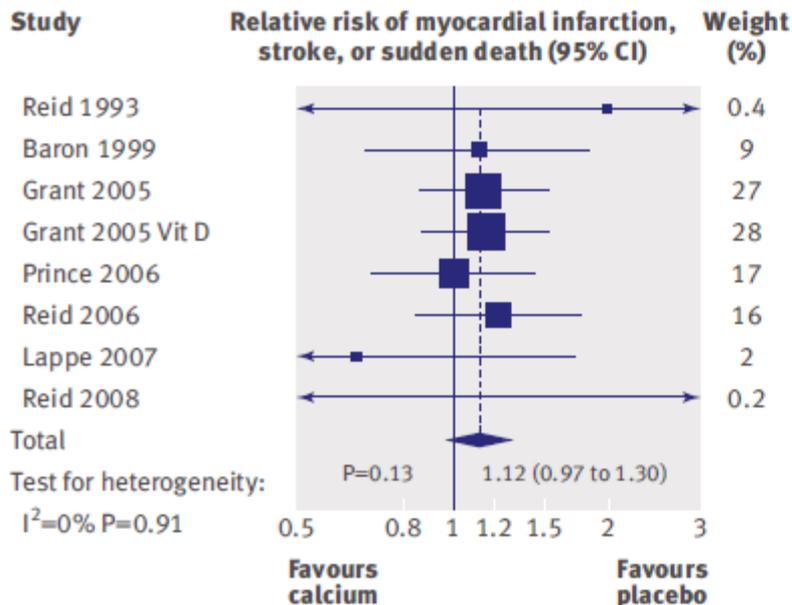
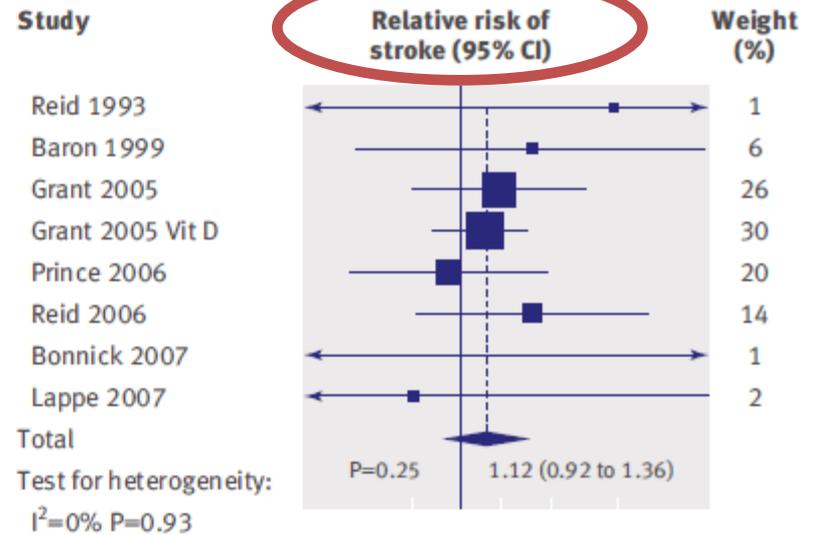
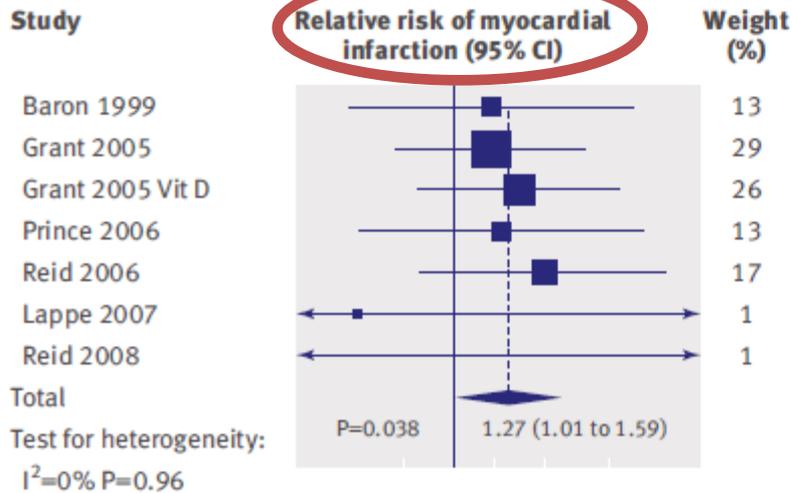
CALCIO E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis

Mark J Bolland, senior research fellow,¹ Alison Avenell, clinical senior lecturer,² John A Baron, professor,³ Andrew Grey, associate professor,¹ Graeme S MacLennan, senior research fellow,² Greg D Gamble, research fellow,¹ Ian R Reid, professor¹



Calcium supplementation on cardiovascular events and death



Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Dietary Intake of Calcium in Relation to Mortality From Cardiovascular Disease : The JACC Study

Mitsumasa Umesawa, Hiroyasu Iso, Chigusa Date, Akio Yamamoto, Hideaki Toyoshima, Yoshiyuki Watanabe, Shogo Kikuchi, Akio Koizumi, Takaaki Kondo, Yutaka Inaba, Naohito Tanabe, Akiko Tamakoshi and JACC Study Group

Stroke. 2006;37:20-26; originally published online December 8, 2005;

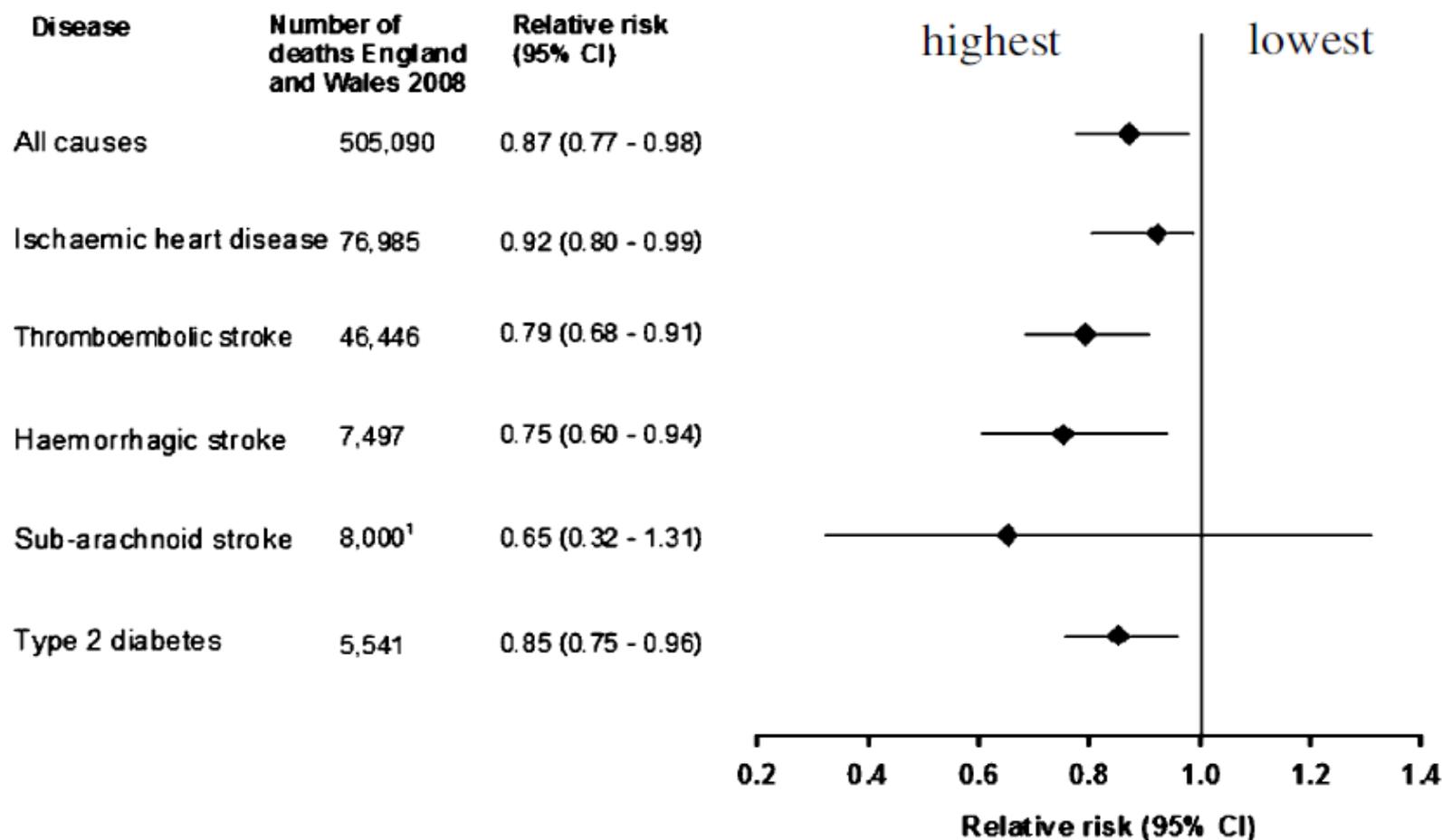
stroke. 2006;37:20-26; originally published online December 8, 2005;

Tanabe, Akiko Tamakoshi and JACC Study Group

In conclusion, the present study showed that calcium intake from milk and dairy products was associated with a reduced risk of mortality from total stroke, either hemorrhagic or ischemic, among Japanese men and women. Clinical trials are necessary to confirm this finding.

The Consumption of Milk and Dairy Foods and the Incidence of Vascular Disease and Diabetes: An Overview of the Evidence

Peter C. Elwood · Janet E. Pickering ·
D. Ian Givens · John E. Gallacher



Calcium and cardiovascular risks

Mechanisms

A cause for the increased cardiovascular risk remains unclear. The consistency of the results for calcium monotherapy and calcium and vitamin D suggests that the effect is caused by calcium supplements, and is not mitigated by the co-administration of vitamin D. One possible mechanism is that calcium supplements abruptly increase serum calcium.²⁴ Higher serum calcium concentrations are associated with many measures of atherosclerosis such as carotid artery plaque thickness²⁵ and aortic calcification.²⁶ They are also associated with the incidence of myocardial infarction²⁷⁻²⁹ and mortality³⁰. It is possible that the rapid increases in serum calcium after taking a calcium supplement may alter vascular calcification and other pathophysiological processes occurring at the blood vessel surface.

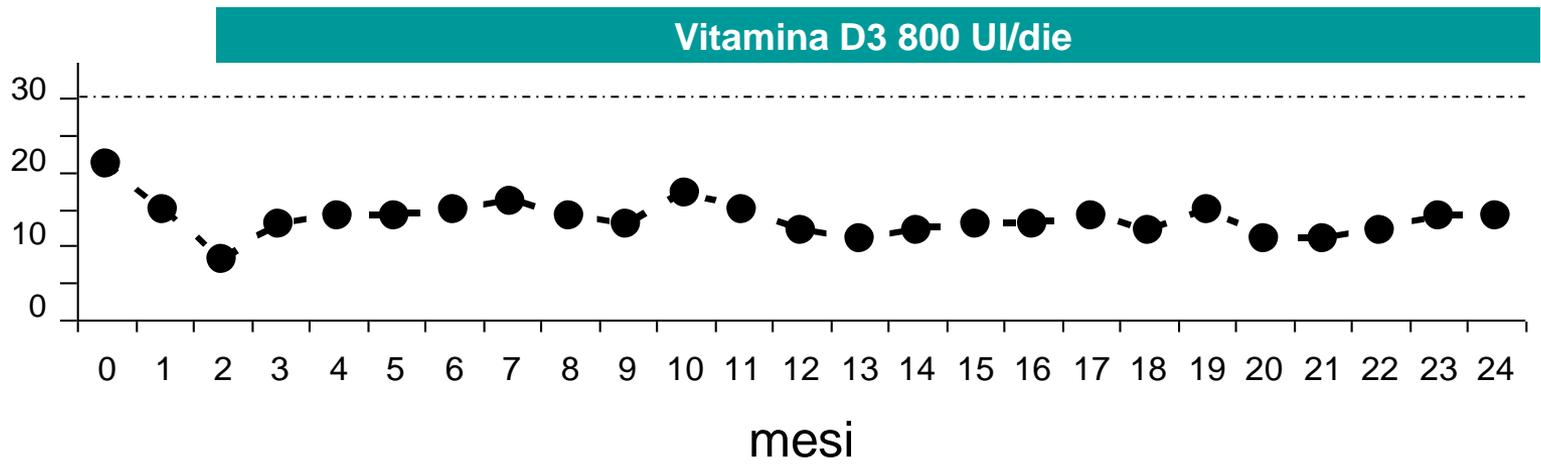
Editorials: Controversies in Family Medicine

Does Widespread Calcium Supplementation Pose Cardiovascular Risk?

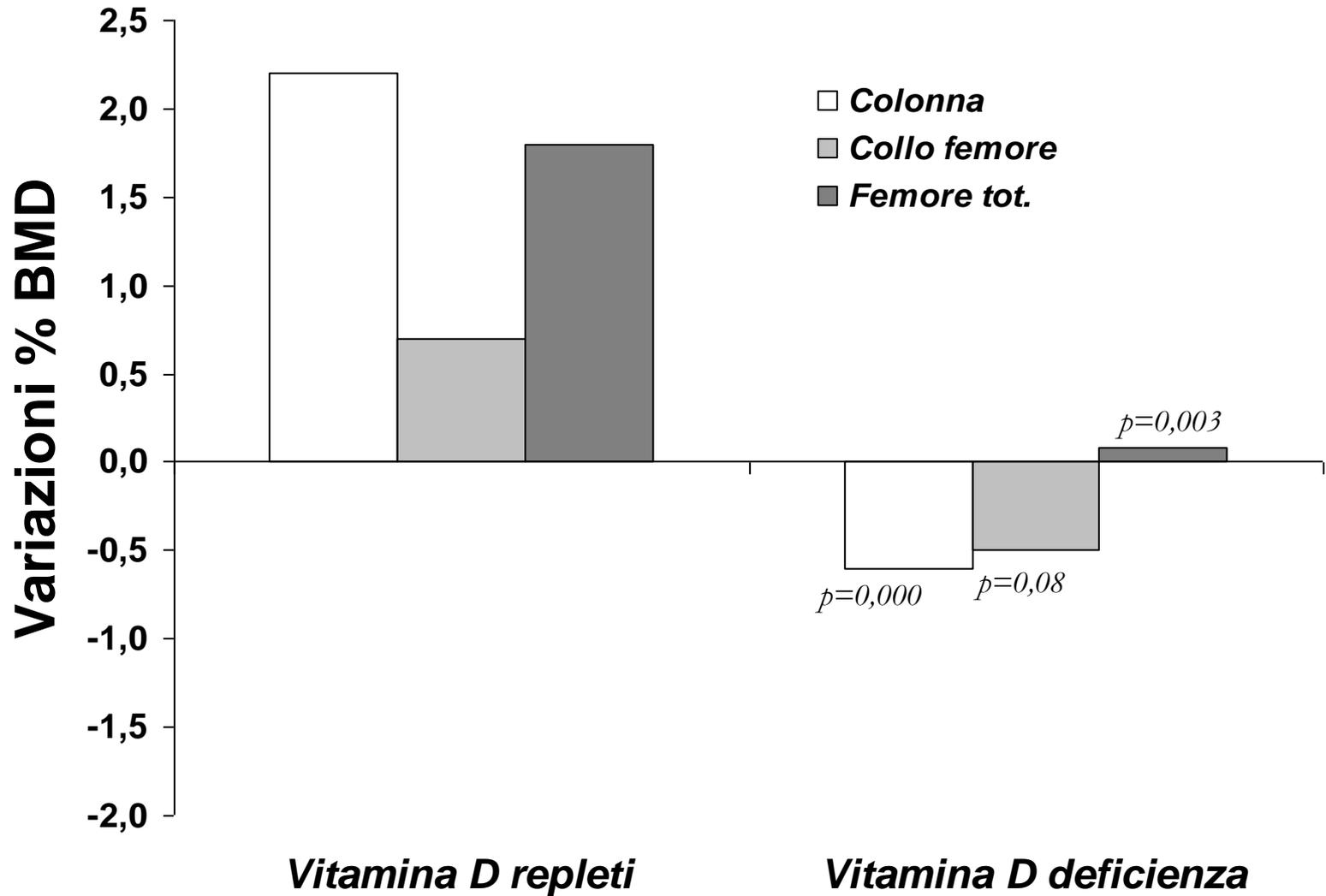
Yes: The Potential Risk Is a Concern

Thus, physicians are confronted with a consistent body of data indicating an increased vascular risk associated with the use of calcium supplements, and need to balance this against the evidence for a marginal reduction in fracture rates.¹⁰ In both of our meta-analyses, calcium supplementation was more likely to cause vascular events than to prevent fractures.^{6,9} Therefore, the bolus administration of this micronutrient should be abandoned in most circumstances, and patients should be encouraged to obtain their calcium intake from an appropriately balanced diet. For those at high risk of fracture, effective interventions with a fully documented safety profile superior to that of calcium are available. We should return to seeing calcium as an important component of a balanced diet and not as a low-cost panacea to postmenopausal bone loss.

25OHvitD
ng/ml



Replezione vitaminica D e risposta al trattamento anti-riassorbitivo nell'osteoporosi postmenopausale



Assunzione di calcio ed assorbimento

	Apporto Calcio dieta (mg/die)	Calcio assorbito (mg)	Calcio assorbito (%)	1-25 (OH)₂ vit D (media pg/ml)
	BASSO 800 mg	200	25%	72
	MEDIO 1000 mg	200	20%	51
	ALTO 1200 mg	200	17%	33

PROTEINE ED OSTEOPOROSI

Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi

Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro - SIOMMMS

Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis

S. Adami, F. Bertoldo, M.L. Brandi, C. Cepollaro, P. Filippini, E. Fiore, B. Frediani, S. Giannini, S. Gonnelli, G.C. Isaia, G. Luisetto, E. Mannarino, C. Marocci, L. Masi, C. Mereu, S. Migliaccio, S. Minisola, R. Nuti, G. Rini, M. Rossini, M. Varenna, L. Ventura, G. Bianchi¹

Membri del Consiglio Direttivo SIOMMMS;

¹Presidente della SIOMMMS

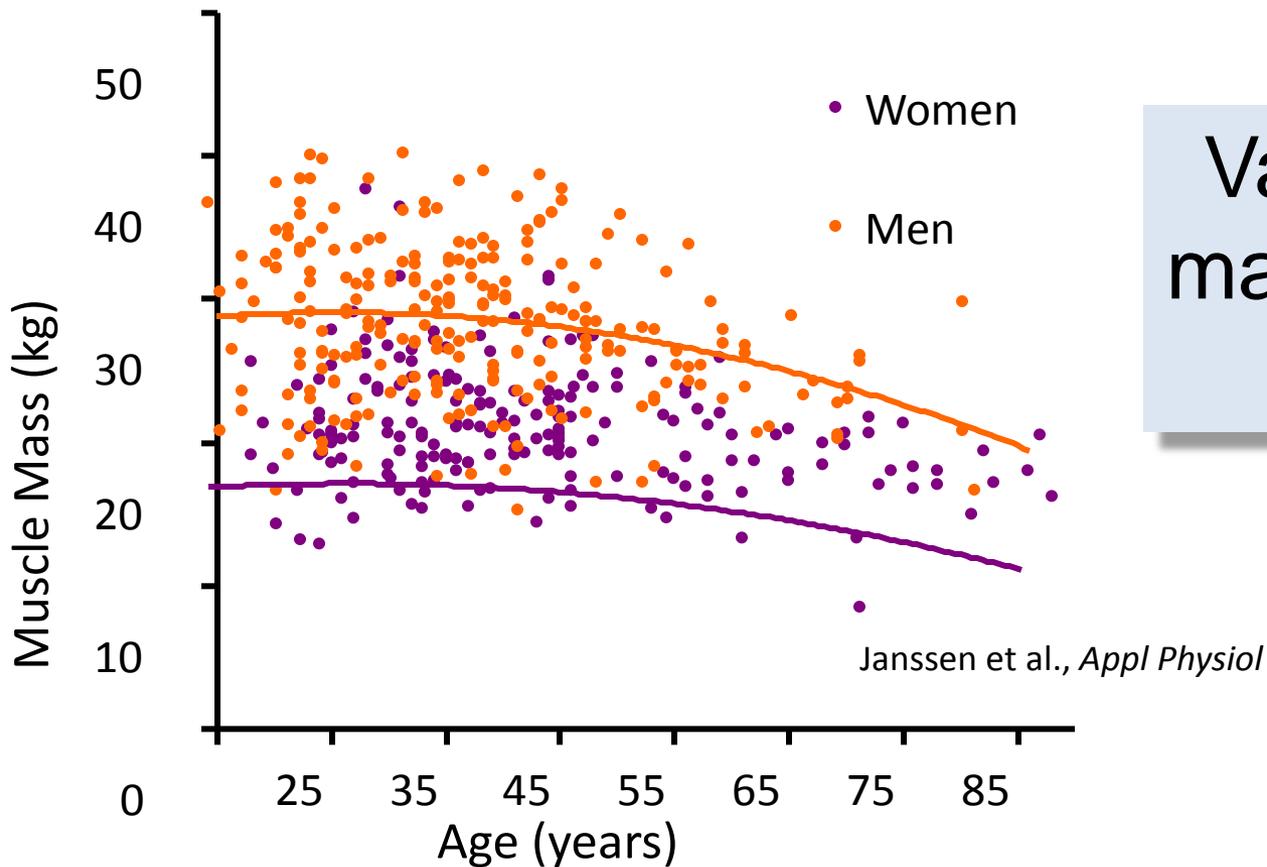
7. TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI INTERVENTI NON FARMACOLOGICI

7.1 Alimentazione

7.1.2 Altri nutrienti

L'aumento dell'apporto proteico in soggetti con inadeguato introito riduce il rischio di fratture del femore in entrambi i sessi (**Livello 3**).

Un adeguato apporto proteico è necessario per mantenere la funzione del sistema muscolo-scheletrico, ma anche per ridurre il rischio di complicanze dopo una frattura osteoporotica.



Variazioni della massa muscolare nel tempo

“Sarcopenia is a term that denotes the decline in muscle mass and strength that occurs with healthy aging.”

Rosenberg, *Am J Clin Nutr* 1989

“Sarcopenia is part of normal aging and does not require a disease to occur, although it is accelerated by chronic diseases.”

Roubenoff et al, *J Gerontol* 2000

Carico meccanico

BMP

PTH

Wnt

Sclerostina

X

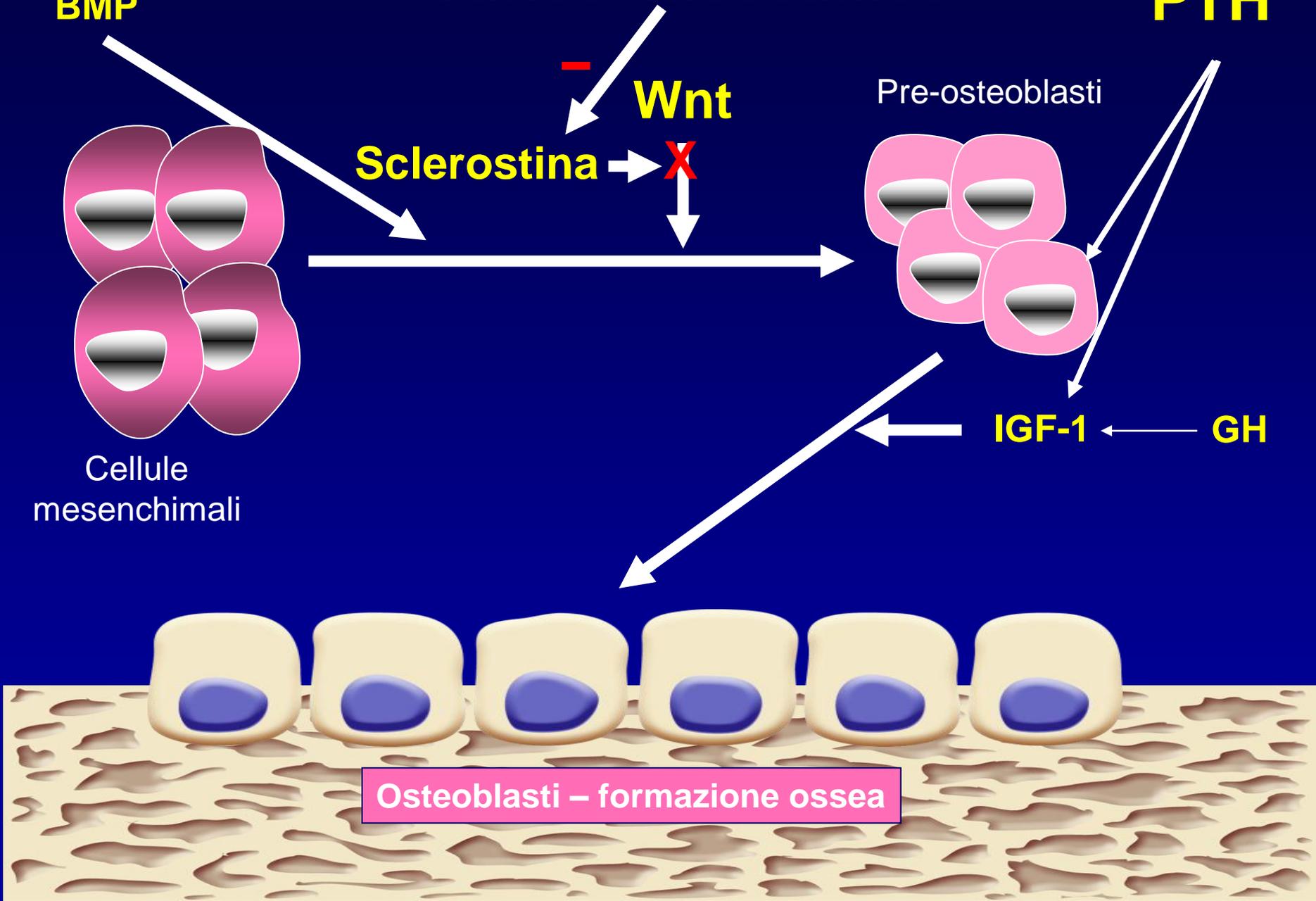
Pre-osteoblasti

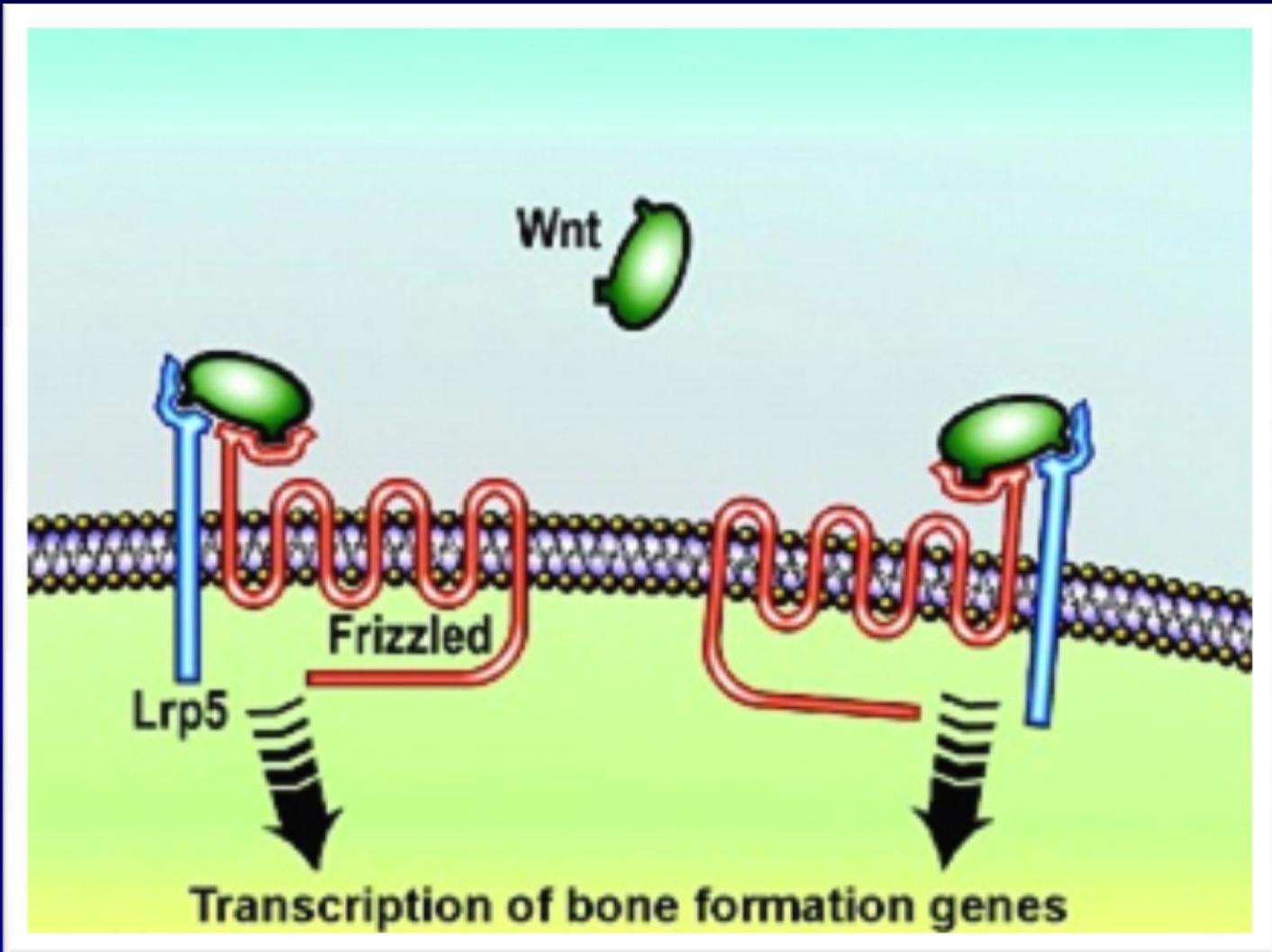
IGF-1

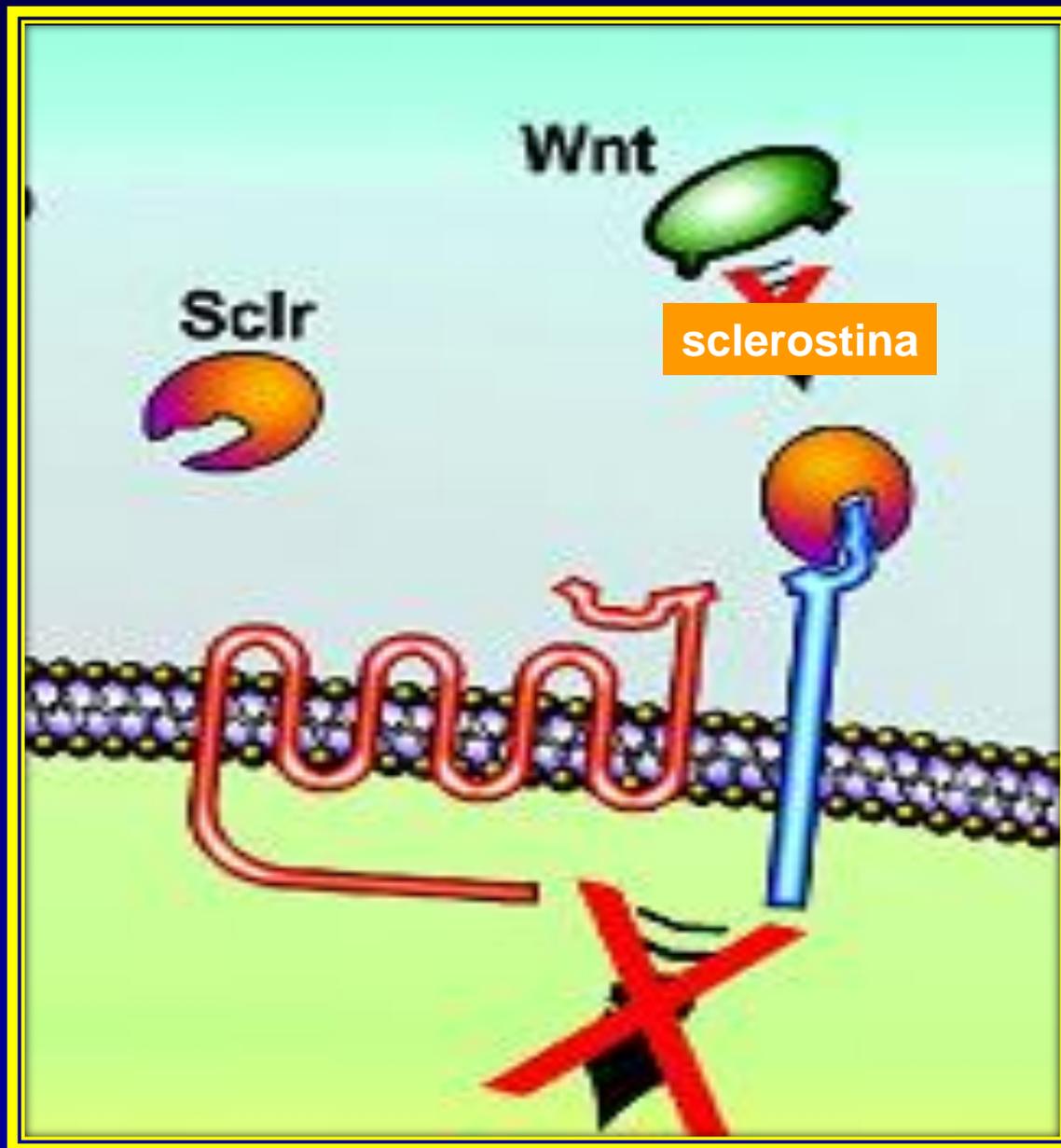
GH

Cellule
mesenchimali

Osteoblasti – formazione ossea







Carico meccanico

BMP

PTH

- Wnt

Sclerostina → X

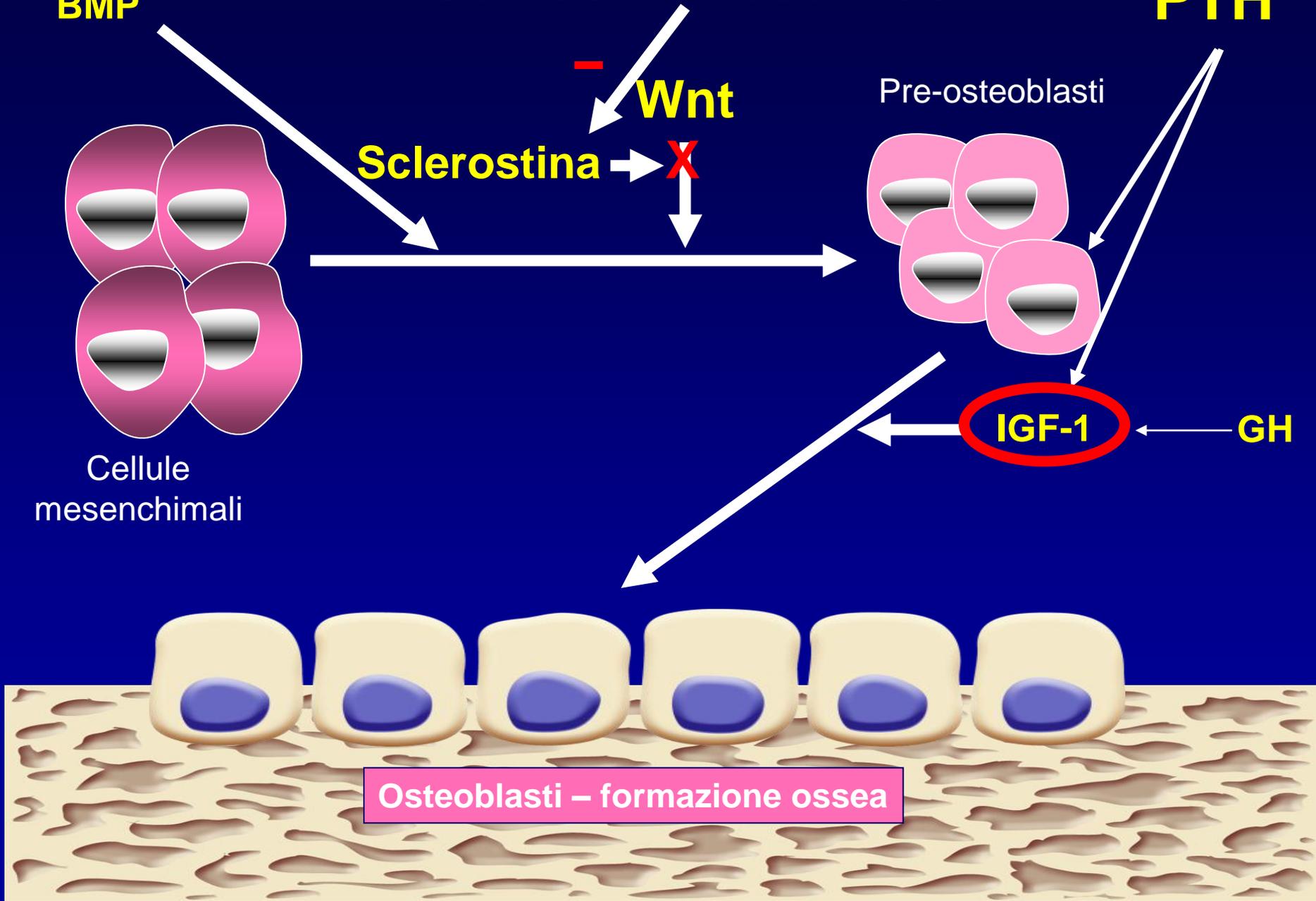
Pre-osteoblasti

IGF-1

GH

Cellule mesenchimali

Osteoblasti – formazione ossea



Amount and type of protein influences bone health¹⁻⁴

Robert P Heaney and Donald K Layman

Am J Clin Nutr 2008;87(suppl):1567S-70S.



Quantità di proteine

C'è accordo generale che da 1-1,5 g/kg/die di proteine sia associato ad un Metabolismo del calcio normale e non alteri il metabolismo osseo. Comunque un basso apporto proteico (0,8 g/kg/die) si associa ad una riduzione dell'assorbimento intestinale del calcio ed ad un aumento dei livelli ematici di paratormone con conseguente perdita di calcio osseo.

Qualità delle proteine

In alcuni studi viene riportato che le proteine d origine animale aumentano l'escrezione urinaria di calcio in quantità maggiore rispetto alle proteine di origine vegetale. Questo dato non è confermato e molti studi non mostrano differenze nella BMD fra i due differenti tipi di proteine. Inoltre molti, anche se non tutti, gli studi riportano come l'assunzione di proteine di origine animale sia associata ad un più alto livello sierico di IGF-1, fattore di miglior mineralizzazione ossea e ridotto rischio di frattura. Una proteina vegetale di buon valore biologico, come quella della Soja, è associata ad un tasso sierico di IGF-1 più basso.

Perdita di peso

La perdita di peso da restrizione calorica si associa a perdita di massa ossea. La weight cycling syndrome è ugualmente dannosa per la massa ossea. Durante la perdita di peso una dieta ad alto tenore proteico (108 g/die) si è dimostrata più efficace di una dieta a tenore proteico più basso (70 g/die) nel mantenere la massa ossea in uomini e donne obesi. La chirurgia bariatrica determina una riduzione della massa ossea probabilmente in rapporto ai più bassi livelli sierici di IGF-1 che sono presenti in questi pazienti rispetto a coloro che non hanno subito un intervento di chirurgia bariatrica

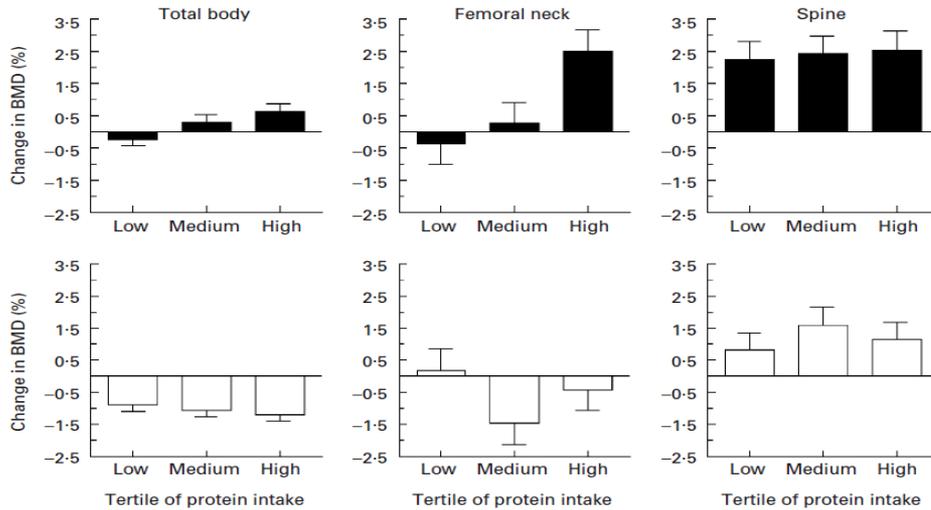


Fig. 6. The association between protein intake and rates of bone loss in 342 elderly men and women treated for 3 years with 500 mg Ca as citrate malate plus 17.5 µg vitamin D (■) and with placebo (□). BMD, bone mineral density. Values are means with their standard errors represented by vertical bars. For the total body there was a significant interaction of treatment group × protein tertile ($P=0.044$). (From Dawson-Hughes & Harris 2002; reproduced with permission).

Calcium and protein in bone health*

Bess Dawson-Hughes

Calcium and Bone Metabolism Laboratory, The Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University, 711 Washington St, Boston, MA 02111, USA

Una assunzione più elevata di proteine è associata ad una vantaggiosa modifica del BMD totale del gruppo supplementato. Anche il BMD del femore aumenta con l'aumentato apporto proteico nel gruppo supplementato. Non ci sono associazioni con le variazioni del BMD della colonna.

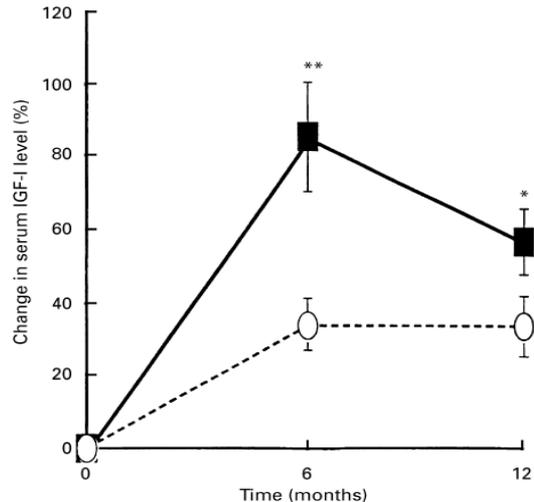


Fig. 2. Change in serum insulin-like growth factor (IGF)-1 levels (■) of eighty-two relatively-malnourished elderly patients with recent hip fractures after 6 months of supplementation with 20 g protein/d. Values are means with their standard errors represented by vertical bars. Mean values were significantly different in the supplemented (■—■) and control (○---○) groups: * $P<0.05$, ** $P<0.01$. Serum IGF-1-binding protein levels were not significantly changed by protein supplementation (From Schürch *et al.* (1998); reproduced with permission.)

Protein Supplements Increase Serum Insulin-Like Growth Factor-1 Levels and Attenuate Proximal Femur Bone Loss in Patients with Recent Hip Fracture:

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Marc-Andre Schurch, MD; Rene Rizzoli, MD; Daniel Slosman, MD; Laszlo Vadas, PhD; Philippe Vergnaud, PhD; and Jean-Philippe Bonjour, MD

Le proteine influenzano i livelli sierici dell'insulin-like growth factor (IGF-1), che gioca un ruolo chiave nel metabolismo osseo. Elevati livelli sierici di IGF-1 sono osteotrofici. Con l'invecchiamento c'è un decremento nella concentrazione sierica di IGF-1. Sia la quantità che la qualità delle proteine dietetiche possono condizionare i livelli sierici di IGF-1.

Does dietary protein reduce hip fracture risk in elders? The Framingham osteoporosis study

D. Misra · S. D. Berry · K. E. Broe · R. R. McLean ·
L. A. Cupples · K. L. Tucker · D. P. Kiel · M. T. Hannan

Table 2 Incidence rates (per 1,000 person-years) and multivariable-adjusted hazard ratios across quartiles of energy-adjusted protein intake for hip fracture for all participants and for women only in the Framingham osteoporosis study (1989–2005)

Energy-adjusted protein quartiles (mean protein intake in g/d ± SD)	No. of incident hip fractures/person-years	Incidence rate	Hazard ratios (95% CI) for all participants (<i>n</i> =100 fractures)	Hazard ratios (95% CI) for women only (<i>n</i> =80 fractures)
Q1 (46.45±7.29)	31/2,366.37	13.10	1 (ref)	1.0 (ref)
Q2 (59.61±2.24)	25/2,580.46	9.69	0.70 (0.41–1.19)	0.75 (0.40–1.40)
Q3 (67.70±2.43)	21/2,653.45	7.91	0.56 (0.32–1.0)	0.71 (0.37–1.35)
Q4 (82.74±10.27)	23/2,644.38	8.70	0.63 (0.37–1.09)	0.82 (0.44–1.51)

Adjusted for age, sex, weight, height, and total energy intake

In questo studio si sono considerati 946 soggetti nel periodo dal 1988-1989 fino al Dic 2005. Nel periodo considerato si sono verificate 100 fratture di collo del femore (80 donne e 20 maschi). E' stato rilevato un apparente effetto soglia al più basso quartile di introito proteico giornaliero (media 46 g/die) nel tasso di frattura di collo del femore comparato con il tasso dei tre quartili più alti (media dei tre quartili 70 g/die). L'effetto protettivo è risultato essere del 37%: ovvero HR=0.63 (p=0,04) nella popolazione a maggiore introito proteico. L'aggiustamento per la BMD non cambiava il risultato implicando che la protezione dal rischio di frattura non era mediata dalla massa ossea. Gli Autori concludono che probabilmente l'effetto protettivo è mediato da una maggiore massa e forza muscolare con riduzione del rischio di caduta.

CONCLUSIONI



- L'apporto di calcio evita aumenti del PTH.
- Un adeguato apporto di calcio migliora entro breve tempo la BMD in particolare alla colonna.
- Un adeguato apporto di calcio ha una modesta efficacia antifratturativa (qualsiasi frattura).
- Sulle fratture non vertebrali e del collo del femore i dati sono contraddittori..
- In virtù del possibile rischio cardiovascolare è preferibile che l'apporto di calcio sia dietetico e non farmacologico.
- Ciò è in grado di garantire anche un adeguato apporto proteico.