



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIANA DE FREITAS DA CUNHA ROBALO CORDEIRO

RISCO DE FRATURAS ÓSSEAS POR INGESTÃO DE LEITE DE VACA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA LÊLITA DA CONCEIÇÃO DOS SANTOS

DR. JOÃO FILIPE FERREIRA GOMES

NOVEMBRO/2018

ÍNDICE

RESUMO.....	iii
ABSTRACT	iii
1. INTRODUÇÃO	1
2. MATERIAIS E MÉTODOS	2
3. RESULTADOS	3
3.1. OSSO	3
3.2. MÚSCULO ESQUELÉTICO	7
3.3. VITAMINA D	7
3.4. LEITE DE VACA	8
3.5. LEITE E OSSO NO ADULTO	9
3.6. CONSUMO DE LEITE NO ADULTO	11
3.7. LEITE E RISCO DE FRATURAS ÓSSEAS NO ADULTO	11
4. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	16
5. AGRADECIMENTOS	18
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

RESUMO

O envelhecimento da população faz com que as exigências referentes ao estudo de doenças crônicas sejam maiores. Estando o doente idoso mais suscetível a fraturas ósseas e à subnutrição, é fundamental avaliar o impacto da ingestão de leite de vaca nas fraturas.

A pesquisa sistemática da literatura permitiu encontrar 50 artigos relevantes sobre o tema. Foi então feita uma revisão sobre a associação da ingestão de leite de vaca e o risco de fraturas ósseas no adulto.

Os resultados obtidos são controversos, variando entre a evidência de uma associação benéfica, neutra e adversa.

A investigação na área nutricional é sempre difícil pelo que, em particular neste tema, terão de se aguardar resultados de mais estudos para conclusões seguras.

Palavras-Chave

Adulto, Leite de Vaca, Fraturas Ósseas

ABSTRACT

Aging of the population requires more studies for chronic diseases. Since the elderly patient is more predisposed to bone fractures and malnutrition, it is essential to evaluate the impact of cow's milk intake on fractures.

After a systematic search of the literature on the subject, 50 relevant articles were found. A review was made on the association of cow's milk intake and the risk of bone fractures in adults.

The results obtained are controversial, ranging from evidence of a beneficial, neutral and adverse association.

Research in nutrition is always difficult, therefore, particularly on this topic, results from more studies needed to be awaited so that conclusions can be reliable.

Keywords

Adult, Cow Milk, Bone Fractures

1. INTRODUÇÃO

Vivemos num mundo globalizado, onde a integração económica, social, cultural e política propicia um desenvolvimento do conhecimento a um ritmo galopante. É inegável que ao longo dos tempos se tem verificado uma constante mudança e atualização do saber nas diversas áreas, em relação à qual a medicina não é exceção. Fruto de toda esta evolução, acompanhada da melhoria das condições e qualidade de vida dos indivíduos, surge um aumento significativo da idade média da população mundial. Esta questão do envelhecimento da população, faz com que surjam novas exigências relativas à abordagem do doente idoso, sobretudo no que concerne a doenças crónicas.

O doente idoso encontra-se mais predisposto a fraturas ósseas, em grande parte devido à inexorável redução da força e da massa ósseas, assim como da musculatura esquelética. A aquisição e a manutenção das massas óssea e esquelética são influenciadas por fatores ambientais, dentro dos quais o fator nutricional desempenha um papel fundamental. Sabe-se que os nutrientes que têm um maior impacto fisiológico nas estruturas músculo-esqueléticas, através de mecanismos bem definidos, são o cálcio (Ca), a vitamina D, o fosfato inorgânico (Pi) e a proteína, sendo estes constituintes do leite. Desta forma, torna-se vital ter conhecimento do impacto da ingestão de leite na nossa saúde, sobretudo em face do aumento da sua produção e consumo ao longo dos últimos anos.(1, 2)

Por outro lado, uma grave consequência da baixa densidade mineral óssea é a fratura da anca, na medida em que exige intervenções cirúrgicas de elevado custo e longos períodos de reabilitação, o que condiciona um aumento do risco de mortalidade.(3)

Meta-análises sobre a associação entre a ingestão de leite e o risco de fraturas ósseas não revelam um padrão de risco claro, assim como não existem evidências relativas a este padrão baseadas em ensaios clínicos randomizados.(1) Surge, assim, a necessidade e interesse em realizar um estudo de revisão sistemática acerca da literatura existente relativa a esta temática.

O principal objetivo deste estudo é avaliar o risco de fraturas ósseas no adulto por ingestão de leite de vaca.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura relacionada com o tema ingestão de leite e o risco de fraturas ósseas.

Procedeu-se a uma pesquisa de referências bibliográficas nas bases de dados PubMed e Embase publicadas entre o período de janeiro de 2008 e junho de 2018, tendo sido privilegiados os artigos escritos em língua portuguesa, inglesa e espanhola.

Recorrendo aos termos Medical Subject Headings (MESH), foi utilizada a seguinte equação na PubMed: "Milk" AND "Bone Density" OR "Milk" AND "Fractures, Bone" AND "Risk", obtendo 29 referências, e a seguinte equação na Embase: 'milk' AND 'fracture' AND 'risk' AND 'humans' OR 'milk' AND 'fracture' AND 'risk' AND 'humans' OR 'milk' AND 'bone density' AND AND 'humans', obtendo 203 referências, o que resultou num total de 232 referências, sendo que 14 eram duplicadas, o que culminou em 218 referências.

Após a leitura do título e do resumo destas 218 referências, foram eliminados 173 artigos recorrendo aos seguintes critérios de exclusão: (i) não referência à ingestão de leite, (ii) não referência ao risco de fraturas ósseas, (iii) referência ao aleitamento materno, (iv) participantes dos estudos com idade infantil e (v) casos clínicos. Com esta exclusão foram selecionadas 45 referências. Por fim, as listas de referência dos estudos selecionados foram manualmente pesquisadas, a fim de detetar quaisquer estudos relevantes adicionais, tendo sido adicionadas 5 referências para avaliar a sua elegibilidade. No total, foram avaliadas 50 referências na sua íntegra, das quais se incluíram 26 na revisão para a extração de conclusões relevantes para o tema em causa.

3. RESULTADOS

3.1. OSSO

O osso é essencialmente composto por minerais (60%), uma matriz orgânica (30%) e água (10%). Os principais componentes dos cristais minerais ósseos são o Ca e o Pi, enquanto que a matriz orgânica é essencialmente formada por proteínas de colagénio.(4)

A reabsorção e a formação óssea ocorrem continuamente através de um processo de remodelação durante a vida adulta. (Figura 1) Este é controlado por três tipos de células ósseas: os osteoblastos, responsáveis pela formação da matriz orgânica e a deposição de Ca e Pi nas fibras de colagénio, os osteoclastos, responsáveis pela reabsorção da matriz orgânica e dos minerais, e os osteócitos, responsáveis pela formação de uma rede sincicial extensa que interage tanto com os osteoblastos como com os osteoclastos.(4, 5)

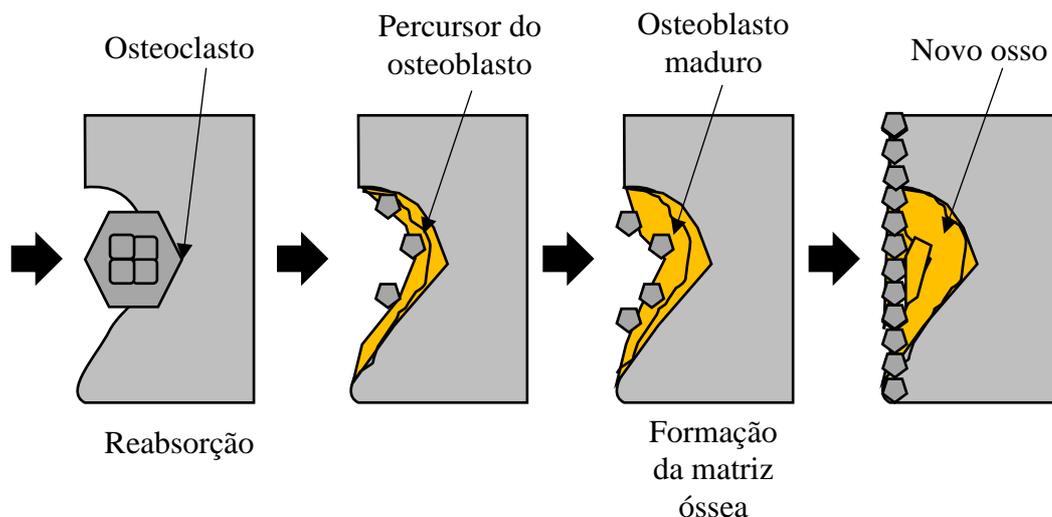


Figura 1. Remodelação óssea.

O crescimento ósseo inicia-se com o desenvolvimento do esqueleto durante a vida fetal e continua até ao final da segunda década de vida, quando o processo de maturação está completo e o pico de massa óssea é atingido. Na vida adulta, a densidade mineral óssea (DMO) é determinada pelo pico de massa óssea e pela quantidade de osso perdida subsequentemente.(6)

A genética representa o determinante major do atingimento do pico de massa óssea. Ainda assim, a nutrição é considerada um fator ambiental fundamental para este processo.(6)

A integridade estrutural e a composição do tecido ósseo são claramente dependentes do aporte nutricional de Ca, Pi e proteínas. A carência do aporte de um dos três nutrientes referidos, mesmo com níveis normais dos restantes, resulta numa severa deficiência da estrutura óssea associada à perda de força óssea. Para além disso, estes nutrientes necessitam de um *status* normal de vitamina D para desempenharem a sua função na estrutura óssea.(4)

A proteína proveniente da dieta fornece ao organismo aminoácidos essenciais para a formação da matriz óssea. O aminoácido arginina é capaz de estimular a produção do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I) pelas células osteoblásticas. Esta hormona tem um efeito anabólico no osso, promovendo a proliferação das células osteoblásticas e a síntese de colagénio, sendo um fator essencial para o crescimento longitudinal do osso.(4,6) Por outro lado, o aumento de IGF-I circulante estimula a produção renal de 1,25(OH)D, que, conseqüentemente, estimula a absorção intestinal de Ca e Pi. Além disso, o IGF-I vai aumentar a reabsorção renal de Pi. Desta forma, o IGF-I influencia positivamente o processo de mineralização óssea.(4)

A DMO e o conteúdo mineral ósseo (CMO) são marcadores substitutivos para a força óssea, enquanto que a incidência de fratura é a principal medida funcional.(6)

FRATURAS ÓSSEAS

O local mais frequente das fraturas ósseas apresenta uma variabilidade grande consoante a faixa etária considerada.(7) As fraturas da anca, da extremidade proximal do úmero e as vertebrais são as de maior incidência na população mais idosa.(7,8)

As fraturas da anca são as mais comuns em idades superiores ou iguais a 80 anos.(7)

Cerca de 50% das fraturas da anca resultam em incapacidade funcional permanente e em aproximadamente 20% dos casos verifica-se evolução letal.(9)

Os homens têm maior risco de fraturar a anca do que as mulheres.(3)

O risco de fratura óssea é determinado pela massa, geometria e microestrutura ósseas, que resultam do pico de massa óssea e da quantidade de osso perdida subseqüentemente.(6)

Os fatores de risco para as fraturas ósseas variam conforme o local da fratura em causa, sendo as fraturas da anca o local melhor estudado em relação aos seus fatores de risco.(7)

Existem fatores de risco da anca modificáveis e outros não modificáveis.(7,8) Na Tabela 1 encontram-se resumidos os principais fatores de risco.

Tabela 1. Fatores de risco para a fratura da anca. Adaptado de LeBlanc *et al.*(8)

Não modificáveis	Modificáveis
Idade > 65 anos	Baixa DMO (osteoporose)
História familiar de fratura da anca	Quedas
Sexo feminino	Reduzida atividade física
Baixo nível socioeconómico	Deficiência em Vitamina D
História de fratura da anca	Medicação crónica: Levotiroxina, diuréticos da ansa, inibidores da bomba de protões e ISRS

DMO = densidade mineral óssea

ISRS = inibidores seletivos da recaptção de serotonina

OSTEOPOROSE

A osteoporose é uma doença definida por uma baixa DMO, com $score\ T \leq -2,5$, acompanhada pela deterioração da qualidade do tecido ósseo, o que leva a uma redução da força mecânica do osso e, por isso, a um risco aumentado de fratura.(9,10)

Esta doença tem sido descrita como a “doença pediátrica com consequências geriátricas”, na medida em que uma baixa ingestão de leite e, conseqüentemente, baixa ingestão de minerais durante a infância e a adolescência está associada a um risco aumentado de fraturas osteoporóticas em idades mais avançadas, sobretudo nas mulheres.(6)

Os principais fatores de risco para osteoporose e fraturas de fragilidade são: mulher pós-menopáusia, menopausa precoce, menarca tardia, baixo peso e estatura, corticoterapia prolongada, sedentarismo acentuado, ingestão escassa de laticínios e de proteínas, história familiar de osteoporose ou fraturas e doenças causadoras de osteoporose (mal-absorção, hipogonadismo primário ou secundário, gastrectomia, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, alcoolismo crónico).(4,11)

Este artigo de revisão não visa abordar a relação da ingestão de leite com as fraturas ósseas em indivíduos com osteoporose, uma vez que esta patologia altera a relação em causa.(1,3,9,12,13)

SUBNUTRIÇÃO NO IDOSO E O OSSO

A subnutrição é frequentemente observada na população idosa. Os idosos têm uma ingestão diminuída de vitamina D, cálcio e proteína, que está associada a uma redução da massa mineral óssea e a um aumento das fraturas por fragilidade.(4) Uma outra consequência desta situação é a diminuição da absorção de Ca e Pi intestinais, o que leva a um excesso de produção da hormona paratiroide, que, por sua vez, aumenta a reabsorção óssea.(4)(Diagrama 1)

A deficiência no aporte de vitamina D, cálcio e Pi condiciona um defeito na deposição mineral óssea, conhecido como osteomalacia, ou a total perda da matriz orgânica mineralizada, que é uma das características da osteoporose.(4,14)

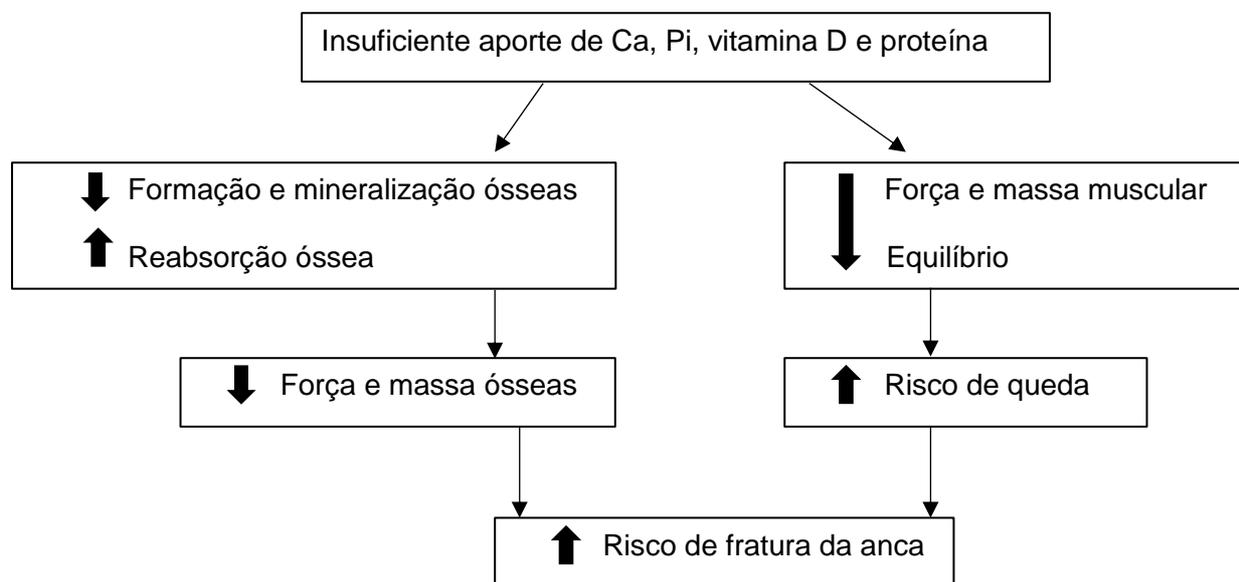


Diagrama 1. Subnutrição e patogênese do risco de fratura da anca. Adaptado de Bonjour *et al.*(4)

A diminuição da ingestão de proteínas leva a uma diminuição dos níveis circulantes do fator IGF-I, para além da diminuição natural deste fator que acontece com a idade. Desta forma, a subnutrição proteica explica, em parte, o declínio da formação óssea.(4)

3.2. MÚSCULO ESQUELÉTICO

A força muscular desempenha um papel fundamental na redução do risco de queda e, conseqüentemente, na redução do risco de fraturas. A massa muscular esquelética representa 40% da massa corporal total. Uma diminuição da força e da massa muscular esqueléticas – isto é, a sarcopenia, que começa a partir dos 45 a 55 anos – é considerado um dos fatores mais importantes na progressão da incapacidade relacionada com a idade.(4) Estudos recentes demonstraram que a sarcopenia é preditora da ocorrência de fraturas da anca. A subnutrição é um dos inúmeros mecanismos que contribuem para esta condição, sobretudo relacionada com a baixa ingestão de proteínas e calorias.(4)

A proteína proveniente da dieta aumenta os níveis séricos de aminoácidos e IGF-I, que, através de transportadores e recetores localizados no sarcolema do músculo esquelético, desempenham um efeito anabólico.(4)

3.3. VITAMINA D

A vitamina D tem duas formas ativas: a vitamina D2 (ergocalciferol) e a vitamina D3 (colecalciferol). As fontes de vitamina D3 provêm essencialmente da exposição solar e, em menor quantidade, da ingestão dietética. A vitamina D2 provém ou de alimentos, como é o caso de alguns cogumelos, ou da sua síntese artificial.(15)

A vitamina D é um micronutriente fundamental para a absorção de cálcio no organismo e para a mineralização óssea.(4,15,16)

A diminuição da exposição solar leva ao aumento da incidência do défice de vitamina D na população, o que tem repercussões a nível do metabolismo ósseo.(16) Segundo o estudo SENECA (*Survey in Europe on Nutrition and the Elderly*), as concentrações séricas mais baixas de 25-hidroxivitamina D foram registadas entre as populações mediterrânicas.(16)

Não existe uma recomendação consensual relativamente ao *status* ideal de vitamina D, mas a maioria dos estudos sugere um nível mínimo de 20-30 nanogramas por mililitro (ng/mL) e um nível máximo de 150 ng/mL.(15)

Alguns estudos revelaram que doses de vitamina D3 superiores a 10 mg por dia reduzem o risco de qualquer fratura não-vertebral em 20% e em 18% para as fraturas da anca em indivíduos com idades iguais ou superiores a 65 anos.(16)

Sabe-se que a maioria dos países europeus não adiciona vitamina D ao leite.(16)

3.4. LEITE DE VACA

O leite é constituído por substâncias químicas complexas. Os três principais componentes sintetizados do leite são a lactose, a gordura e a proteína, sendo a maior parte do volume constituído por água.(2,17) (Tabela 2)

A lactose é o principal hidrato de carbono do leite, sendo um dissacarídeo constituído por glicose e galactose. As gorduras são sobretudo representadas pelos triglicerídeos.(17) As proteínas dividem-se em dois grupos: as caseínas e as do soro (proteína whey).(18) O cálcio e o fósforo são os principais minerais do leite.(17)

Tabela 2. Composição quantitativa do leite de vaca. Adaptado de Jenkins *et al.*(17)

CONSTITUINTES	VALOR MÉDIO
Água (g/dL)	87,3
Sólidos totais (g/dL)	12,7
Minerais totais	0,72
Lactose	4,8
Proteínas totais	3,3
Gorduras	3,7
Minerais	
Cálcio (mg/dL)	125
Fósforo (mg/dL)	96
Potássio (mEq/L)	35
Proteínas (g/dL)	
caseína (g/dL)	2,76
whey	0,64
Vitamina D3 (g/dL)	0,001

g = grama; mg = miligrama; L = litro; dL = decilitro; mEq = miliequivalente

Existem fatores ambientais (tipo de alimentação do animal, a fortificação do leite, a época do ano) e fatores intrínsecos aos animais (raça, genética, condições sanitárias, o metabolismo, o período de lactação) que alteram a composição do leite.

STRESS OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO

A 8-iso-prostaglandina F_{2α} (8-iso-PGF_{2α}) é um marcador de *stress* oxidativo na urina. Assim como a interleucina 6 (IL-6) é uma citocina pró-inflamatória, considerada um biomarcador sérico de inflamação.(1)

Segundo Michaelsson *et al.* existe associação positiva entre a ingestão de leite e o biomarcador 8-iso-PGF_{2α} na urina, em ambos os sexos. Para além disso, estes autores também observaram uma associação positiva entre a ingestão de leite e o biomarcador IL-6 sérica nos homens.(1) Neste mesmo estudo foi encontrada uma associação negativa entre a 8-iso-PGF_{2α} e a DMO.(1,11)

3.5. LEITE E OSSO NO ADULTO

No regulamento de 2012, a Comissão Europeia concluiu que a proteína, o cálcio, o fósforo, o magnésio, o zinco, a vitamina D e a vitamina K são necessários para manter os ossos saudáveis. À exceção da vitamina D, todos estes nutrientes estão presentes em quantidades significativas no leite e seus derivados.(19)

Na população adulta, interações entre o cálcio, o fósforo, a proteína e a vitamina D reduzem a reabsorção óssea e aumentam a formação óssea, pelo que atenuam a perda óssea relacionada com a idade.(19) Por outro lado, a ingestão de leite aumenta a densidade mineral óssea (DMO), o conteúdo mineral ósseo (CMO) e o *score* de osso trabecular (*trabecular bone score* - TBS).(5,13,20)

LACTOSE

O leite é a principal fonte alimentar de galactose. Evidências experimentais em animais demonstram que uma exposição crónica a galactose é prejudicial para a saúde, mesmo que seja a pequenas doses. Este nutriente induz alterações que se assemelham ao natural envelhecimento dos animais, mas de forma prematura. Este processo parece ser provocado por lesões de *stress* oxidativo, inflamação crónica, neuro degeneração, comprometimento do sistema imunitário e alterações genéticas. Estas modificações afetam também o metabolismo ósseo, pelo que podem influenciar a ocorrência de fraturas ósseas.(1)

Uma dose subcutânea de 100 mg/kg de galactose acelera a senescência nos ratos. Isto equivale a 6-10 g nos humanos, o que corresponde a 1-2 copos de leite de 200 mL.(1)

A elevada quantidade de lactose e, conseqüentemente, de galactose existente no leite, faz questionar as recomendações relativas à ingestão de leite para a prevenção de fraturas.(1) Produtos lácteos, que não o leite, são constituídos por baixas ou até mesmo nulas doses de lactose e galactose e apresentam efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, entre outros benefícios.(1)

Uma grande parte da população mundial é intolerante à lactose, ou seja, não tem a capacidade de digerir este nutriente. Este facto deve-se à não existência da enzima lactase em quantidades suficientes. Esta enzima tem como função catalisar a hidrólise da lactose em glicose e galactose, para que estas possam entrar na corrente sanguínea e serem absorvidas pelo organismo.

CÁLCIO

O leite deve ser considerado a principal fonte de Ca, na medida em que o Ca nele contido é orgânico e, por isso, biodisponível.(5)

Na União Europeia, está recomendado o consumo de 800 mg/dia de Ca para promover a saúde óssea e prevenir as fraturas.(6,14) Um copo de 200 mL de leite contém cerca de 250 mg de Ca.(6,14)

Nos países ocidentais, a média de ingestão de cálcio da maioria dos adultos é de 700-900 mg/dia.(10,14)

O leite não fortificado com Ca tem efeitos benéficos no metabolismo ósseo e na DMO/CMO. Bolland *et al.* observaram que não existe associação entre o risco de fratura e a ingestão de cálcio proveniente da dieta ou de suplementação.(14)

Em média, as mulheres consomem mais suplementos de cálcio do que os homens.(3)

PROTEÍNA

Para os adultos, está recomendada uma ingestão proteica diária de 0.8 g/kg de peso corporal.(6)

A proteína *whey* do leite desempenha um papel fundamental na remodelação óssea. O componente ativo responsável pela formação óssea e pela supressão da reabsorção óssea foi demonstrado estar presente na proteína básica do leite (*milk basic protein* – MBP). A ingestão desta proteína aumenta a DMO na coluna lombar nas mulheres pós-menopausa.(11)

Pensa-se que a DMO está positivamente correlacionada com a ingestão proteica do leite, pela capacidade da proteína em aumentar a absorção intestinal de Ca.(11) Aproximadamente 2% (1-8%) da variação da razão DMO/CMO é explicada pela ingestão de proteína da dieta.(6) Um estudo observacional concluiu que o risco de fratura da anca esta inversamente associado com a ingestão de proteína.(6)

No entanto, alguns estudos observacionais concluíram que não existe um efeito significativo da MBP sobre a DMO.(18)

3.6. CONSUMO DE LEITE NO ADULTO

Tem-se verificado um aumento do consumo de leite a nível mundial.(21)

Nos países desenvolvidos, o consumo de leite per capita em 1997 era de 194 kg/ano e calcula-se que em 2020 seja de 210 kg/ano.(21)

RECOMENDAÇÕES

O consumo de leite durante a adolescência está recomendado de forma a promover o pico de massa óssea e, conseqüentemente, reduzir o risco de fratura mais tarde na vida adulta. Sabe-se que este pico é um determinante *major* de fraturas relacionadas com a idade. Para além disso, estudos epidemiológicos demonstraram que um aumento de 10% do pico de massa óssea reduz 50% o risco de fratura nas mulheres após a menopausa.(12)

A Organização Mundial de Saúde recomenda um consumo de leite per capita de 200 litros/ano, ou seja, 0,575 litros/dia.(21) Esta dose equivale a um consumo de 2 ou 3 copos de leite por dia, o que deve constituir cerca de 18% da alimentação diária.(3)

3.7. LEITE E RISCO DE FRATURAS ÓSSEAS NO ADULTO

Até à data, não foram realizados ensaios clínicos para investigar a associação entre a ingestão de leite e o risco de fratura da anca, assim como uma relação inversa não é fundamentada por coortes prévias.(3)

Os resultados apresentados nesta secção dizem respeito a duas meta-análises e a 3 estudos prospetivos sobre a associação da ingestão de leite e o risco de fraturas no adulto. (Tabela 4, Tabela 5)

EFEITO NEGATIVO

Verificou-se uma associação positiva entre a ingestão de leite e fraturas ósseas, sobretudo fraturas da anca, nas mulheres da Coorte Sueca de Mamografia.(1)

Michaelsson *et al.* observaram que as mulheres tinham um aumento de 9% do risco de fratura da anca por cada copo de leite consumido por dia. Esta associação não foi observada nos homens.(1)

O consumo de 3 ou mais copos de leite por dia em comparação com um consumo inferior a um copo de leite por dia tem um risco relativo para qualquer tipo de fraturas de 1,16 e para fraturas da anca de 1,60.(1)

EFEITO NEUTRO

Kanis *et al.* concluíram que não existe risco aumentado de fratura óssea nos indivíduos com um consumo inferior a 1 copo de leite por dia, relativamente ao resto da população com um consumo superior ao referido.(13)

Segundo estes autores uma baixa ingestão de cálcio, tendo em conta apenas o consumo de leite, não confere um aumento substancial do risco de fratura óssea. No seu estudo não foram observadas associações significativas entre o consumo de leite e o risco de fratura da anca para ambos os sexos nem para qualquer idade.(13)

Bischoff-Ferrari *et al.* não observaram qualquer associação entre o consumo de leite e o risco de fratura da anca nas mulheres.(16)

EFEITO POSITIVO

Feskanich *et al.* não observaram um aumento de risco de fratura da anca com o consumo de leite.(3)

Estes autores concluíram que por cada dose de leite adicionada por dia, o risco de fratura da anca é 8% mais baixo nas mulheres e 9% mais baixo nos homens.(3)

Em relação a um grupo de referência com um consumo <1 copo de leite por semana, Feskanich *et al.* concluíram que quem consome 1 copo de leite por semana tem um risco de fratura da anca 17% mais baixo e quem consome ≥ 2 copos de leite semanais tem um risco 23% inferior.(3)

Uma redução de 40% do risco de fratura da anca foi observada em mulheres e homens idosos da coorte original de Framingham que consumiam mais do que 1 copo de leite por dia, em comparação com os que tinham ingestões mais baixas.(9)

Sahni *et al.* observou que os participantes com elevada ingestão de leite (≥ 7 copos de leite/semana) tinham menos 43% de risco de fratura da anca comparativamente com os que ingeriam ≤ 1 copos de leite por semana e menos 39% se comparados com ingestões >1 e <7 copos de leite por semana. No entanto, estas associações não são estatisticamente significativas.(9)

Os resultados de um estudo prospetivo usando dados da Coorte Original de Framingham revelaram diferenças quando a variável ingestão de leite foi tratada como contínua versus categorizada. Estas diferenças sugerem que a relação entre o decréscimo do risco de fratura da anca com o aumento da ingestão de leite não é linear. De facto, parece existir um limiar a partir do qual o risco de fratura é reduzido: ≥ 1 copo de leite por semana.(9)

Bischoff- Ferrari *et al.* não excluem um efeito benéfico entre o consumo de leite e o risco de fratura da anca nos homens.(16)

Tabela 4. Comparação dos estudos: ingestão de leite e o risco de fraturas.

Autor	Associação do leite com fraturas ósseas
Michaelsson <i>et al.</i> (22)	Risco aumentado para as mulheres
Kanis <i>et al.</i> (13)	Sem risco aumentado para ambos os sexos
Bischoff-Ferrari <i>et al.</i> (16)	Sem associação para as mulheres Possível associação benéfica para os homens
Feskanich <i>et al.</i> (3)	Risco diminuído para ambos os sexos
Sahni <i>et al.</i> (9)	Risco diminuído para ambos os sexos

Para avaliar a relação entre o leite e as fraturas ósseas, os autores dos estudos fizeram a separação entre a ingestão de leite e os restantes laticínios, na medida em que estes apresentam características e efeitos diferentes no organismo.(1,3,9,13,16)

As fraturas de baixo impacto relacionadas com a baixa DMO, assim como fraturas patológicas como consequência de tumores, não foram incluídas nos estudos realizados neste âmbito, de forma a não enviesar os resultados.(1,3,9,13,16) Para além disso, os modelos de estudo utilizados pelos diferentes autores para avaliar a relação da ingestão de

leite com o risco de fratura óssea, também foram ajustados para diferentes variáveis. (Tabela 3)

De facto, os questionários baseados apenas no consumo de leite para aferir o risco de fratura óssea não devem ser considerados válidos se usados isoladamente.(1,3,9,13,16)

Os resultados destes estudos não se aplicam a populações de etnias diferentes, a populações de elevada prevalência de intolerância à lactose, a crianças ou a adolescentes. (1,3,9,13,16)

Tabela 5. Estudos sobre a ingestão de leite e o risco de fraturas.

AUTOR	TIPO DE ESTUDO DURAÇÃO DO ESTUDO	POPULAÇÃO COORTES	GÉNERO IDADE	AValiaÇÃO DA INGESTÃO DE LEITE	AJUSTE DE VARIÁVEIS
Kanis <i>et al.</i> (13)	Meta-análise 3-8 anos	19 países UE EVOS/EPOS, CaMos, DOES, Estudo de Roterdão, Estudo de Sheffield, Coorte de Gotemburgo II	M = 27298 H = 12265 21-103 anos	Avaliação bruta com variável dicotómica: menos de um copo ou mais	idade
Feskanich <i>et al.</i> (3)	Prospetivo 26 anos	EUA Estudo da Saúde das Enfermeiras	M = 74672 34-59 anos	QFCA	Atividades recreativas; IMC, tabaco, suplementação de Ca, suplementação de vitamina D, suplementação de retinol, vitamina K, álcool, cafeína e ingestão calórica; consumo de carne; uso de diuréticos tiazídicos, tratamentos hormonais de substituição; incidência do diagnóstico de osteoporose e cancro durante o estudo; atividade física na adolescência; IMC aos 18 anos; altura

Bischoff-Ferrari <i>et al.</i> (16)	Meta-análise 3-26 anos	EUA, Europa, Canadá, Austrália, Japão 7 estudos prospetivos	M = 195102 H = 75149 47-71 anos		
Michaelsson <i>et al.</i> (22)	Prospetivo 20 anos	Suécia Coorte Sueca de Mamografia Coorte Sueca de Homens	M = 61433 39-74 anos H = 45339 45-79 anos	QFCA	Idade, IMC, ingestão calórica, ingestão proteica, ingestão de retinol, consumo de carne, estado civil, nuliparidade, nível educacional
Sahni <i>et al.</i> (9)	Prospetivo	EUA Coorte original de Framingham	M + H = 830 68-96 anos	QFCA	Idade, IMC, altura, peso, ingestão calórica, ingestão de Ca, ingestão de vitamina D, suplementação de Ca, ingestão de iogurte, ingestão queijo, ingestão de natas, suplementação de vitamina D, tabaco, uso de estrogénios, escala de atividade física para o idoso (PASE)

M = mulheres; H = homens; IMC = índice de massa corporal; PASE = *physical activity scale for elderly*; QFCA = questionário de frequência de consumo alimentar.

4. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

DISCUSSÃO

Diversas razões podem ser evocadas para explicar as diferenças encontradas na relação entre o consumo de leite e o risco de fraturas ósseas.

Comparações entre estudos observacionais e meta-análises na área da nutrição são problemáticas, sobretudo pelas diferentes definições de consumo, classes de exposição e grupos de referência. Por outro lado, em todos os estudos observacionais podem ocorrer confundidores residuais, apesar do rigoroso controlo de potenciais variáveis de confusão.

O facto de as pessoas com maior predisposição para a osteoporose tenderem a aumentar o consumo de leite influencia os resultados.(1)

É de notar que as concentrações dos diversos nutrientes do leite diferem com inúmeros fatores, o que afeta a generalização dos resultados.(1)

O estudo de Michaelsson *et al.* não entrou em linha de conta com o *status* basal de vitamina D nem com a coexistência ou não de osteoporose das mulheres em estudo. Para além disso, o questionário utilizado, FFQ, tinha uma quantidade limitada de opções de alimentos e não foi validado para o leite. Assim, não devem ser tiradas conclusões relativas a medidas não validadas.(23,24)

As disparidades que o estudo de Michaelsson *et al.* encontrou entre os dois sexos poderão ser explicadas pelas próprias características inerentes a cada sexo, mas também pelo facto de a coorte feminina do estudo ter realizado os questionários com maior frequência.(1) A acrescentar a isto, a existência de um risco relativo maior nas mulheres do que nos homens não é sinónimo de que exista uma diferença significativa entre os dois sexos.(24) Na verdade, o risco relativo para os homens é demasiado pequeno para ser valorizado como um sinal, uma vez que facilmente pode ser causado por variáveis confundidoras. De facto, um denominador tão grande não pode ser considerado estatisticamente significativo. No caso das mulheres, o risco relativo é suficientemente grande para ser um verdadeiro sinal.(24,25)

O estudo de Feskanich *et al.* não incluiu no seu modelo de multivariáveis o nível socioeconómico familiar nem o rendimento dos participantes, fatores que estão associados à frequência de fraturas ósseas.(26)

Os dados relativos a fraturas da anca utilizados por Feskanich *et al.* foram dados pelo próprio participante a cada 2 anos ou através dos certificados de óbito. A perda de *follow-up* nos casos de auto-relato é muito provável, não só porque muitos participantes são institucionalizados em idades mais avançadas, mas também porque a mortalidade pós-

fratura da anca é muito elevada. Por outro lado, sendo a mortalidade pós-fratura da anca considerada muitas vezes uma comorbilidade, a incidência destas fraturas é subestimada.(26)

Kanis *et al.* vêem os seus resultados enfraquecidos pelo facto de não terem ajustado o seu modelo de estudo em relação à suplementação de cálcio ingerida pelos participantes, assim como negligenciaram outras fontes de cálcio que não o leite.

Saber o património genético dos participantes nestes estudos seria interessante, na medida em que o conhecimento da persistência ou não da enzima lactase minimizava o enviesamento dos resultados. No entanto, problemas éticos e de logística tornam estes dados difíceis de obter.

CONCLUSÃO

O envelhecimento da população tem colocado novos desafios à medicina. Sabe-se que a população mais velha apresenta uma maior predisposição para fraturas, sobretudo a fratura da anca, sendo fundamental avaliar a relação entre a ingestão de leite e o risco de fraturas ósseas no adulto.

Os resultados obtidos para a população feminina sobre este tema são controversos: há dois (3,9) estudos que mostram uma relação protetora do leite com o risco de fraturas, outros dois(13,16) estudos revelam uma relação neutra e apenas um estudo(1) mostra uma relação prejudicial. Em relação à população masculina, não se pode excluir uma possível associação benéfica entre o leite e as fraturas, mas são precisos mais dados para se chegar a conclusões estatisticamente significativas.

Pensa-se que devido a interações complexas entre os nutrientes constituintes do leite e a natureza multifatorial das fraturas ósseas não tenha sido fácil estabelecer uma relação clara entre a ingestão de leite e o risco de fraturas ósseas. Ainda assim, sugere-se existir uma relação entre a lactose do leite e o risco de fraturas.

Finalmente, não podemos deixar de valorizar o facto de que a investigação na área nutricional é sempre difícil pelo que, em particular neste tema, terão de ser realizados mais estudos, bem controlados e com seguimento de grandes coortes populacionais para daí, eventualmente, retirarmos conclusões seguras.

5. AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha Orientadora, Professora Doutora Lèlita Santos, pela enorme ajuda permanente e pela total disponibilidade, que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Agradeço ao meu Co-orientador, Dr. João Filipe Gomes, pela sua prestável contribuição para a construção deste trabalho.

Agradeço à minha família, em especial aos meus pais e irmã, por todo o apoio incondicional.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Michaelsson K, Wolk A, Langenskiöld S, Basu S, Warensjö Lemming E, Melhus H, et al. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. *Bmj*. 2014;349:g6015.
2. Schooling CM. Milk and mortality. *BMJ (Online)*. 2014;349.
3. Feskanich D, Meyer HE, Fung TT, Bischoff-Ferrari HA, Willett WC. Milk and other dairy foods and risk of hip fracture in men and women. *Osteoporos Int*. 2018;29(2):385-96.
4. Bonjour JP, Kraenzlin M, Levasseur R, Warren M, Whiting S. Dairy in adulthood: from foods to nutrient interactions on bone and skeletal muscle health. *J Am Coll Nutr*. 2013;32(4):251-63.
5. Ma DF, Zheng W, Ding M, Zhang YM, Wang PY. Milk intake increases bone mineral content through inhibiting bone resorption: Meta-analysis of randomized controlled trials. *e-SPEN Journal*. 2013;8(1):e1-e7.
6. Rizzoli R. Dairy products, yogurts, and bone health. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2014;99(5):1256S-62S.
7. Kelsey JL, Samelson EJ. Variation in risk factors for fractures at different sites. *Curr Osteoporos Rep*. 2009;7(4):127-33.
8. LeBlanc KE, Muncie HL, LeBlanc LL. Hip fracture: diagnosis, treatment, and secondary prevention. *Am Fam Physician*. 2014;89(12):945-51.
9. Sahni S, Mangano KM, Tucker KL, Kiel DP, Casey VA, Hannan MT. Protective association of milk intake on the risk of hip fracture: results from the Framingham Original Cohort. *J Bone Miner Res*. 2014;29(8):1756-62.
10. Fardellone P, Cotté FE, Roux C, Lespessailles E, Mercier F, Gaudin AF. Calcium intake and the risk of osteoporosis and fractures in French women. *Joint Bone Spine*. 2010;77(2):154-8.
11. Fardellone P, Séjourné A, Blain H, Cortet B, Thomas T. Osteoporosis: Is milk a kindness or a curse? *Joint Bone Spine*. 2017;84(3):275-81.
12. Feskanich D, Bischoff-Ferrari HA, Frazier AL, Willett WC. Milk consumption during teenage years and risk of hip fractures in older adults. *JAMA Pediatr*. 2014;168(1):54-60.

13. Kanis JA, Johansson H, Oden A, De Laet C, Johnell O, Eisman JA, et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):799-804.
14. Bolland MJ, Leung W, Tai V, Bastin S, Gamble GD, Grey A, et al. Calcium intake and risk of fracture: Systematic review. *BMJ (Online).* 2015;351.
15. Kweder H, Eidi H. Vitamin D deficiency in elderly: Risk factors and drugs impact on vitamin D status. *Avicenna J Med.* 2018;8(4):139-46.
16. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Kanis JA, Orav EJ, Staehelin HB, et al. Milk intake and risk of hip fracture in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Bone Miner Res.* 2011;26(4):833-9.
17. Major advances in nutrition: impact on milk composition. [Internet]. 2006.
18. Zou ZY, Lin XM, Xu XR, Xu R, Ma L, Li Y, et al. Evaluation of milk basic protein supplementation on bone density and bone metabolism in Chinese young women. *Eur J Nutr.* 2009;48(5):301-6.
19. Thorning TK, Raben A, Tholstrup T, Soedamah-Muthu SS, Givens I, Astrup A. Milk and dairy products: Good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. *Food and Nutrition Research.* 2016;60.
20. Sato Y, Iki M, Fujita Y, Tamaki J, Kouda K, Yura A, et al. Greater milk intake is associated with lower bone turnover, higher bone density, and higher bone microarchitecture index in a population of elderly Japanese men with relatively low dietary calcium intake: Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. *Osteoporos Int.* 2015;26(5):1585-94.
21. Delgado CL. Rising consumption of meat and milk in developing countries has created a new food revolution. *J Nutr.* 2003;133(11 Suppl 2):3907S-10S.
22. Michaëlsson K, Wolk A, Langenskiöld S, Basu S, Lemming EW, Melhus H, et al. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: Cohort studies. *BMJ (Online).* 2014;349.
23. Sahni S, Soedamah-Muthu SS, Weaver CM. Higher milk intake increases fracture risk: confounding or true association? *Osteoporosis International.* 2017;28(8):2263-4.
24. Labos C, Brophy J. Statistical problems with study on milk intake and mortality and fractures. *Bmj.* 2014;349:g6991.
25. Bonneux L. Unaccounted sex differences undermine association between milk intake and risk of mortality and fractures. *Bmj.* 2014;349:g7012.

26. Byberg L, Michaelsson K. Comments on Feskanich et al.: Milk and other dairy foods and risk of hip fracture in men and women. *Osteoporos Int.* England 2018.