

MESTRADO INTEGRADO

MEDICINA

Fatores dietéticos e a sua relação com o risco de desenvolvimento de fraturas osteoporóticas

João Nuno Magalhães Malta

M

2018



U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Fatores dietéticos e a sua relação com o risco de desenvolvimento de fraturas osteoporóticas

João Nuno Magalhães Malta

João Nuno Magalhães Malta

Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, ano letivo 2017/2018

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto (ICBAS-UP)

Endereço eletrónico: mim12115@icbas.up.pt

Orientação: Professor Doutor Manuel André dos Santos Gomes

Médico Especialista em Ortopedia

Assistente Graduado Sénior de Ortopedia do Centro Hospitalar do Porto (CHP)

Professor Catedrático Convidado de Ortopedia no ICBAS-UP

Porto, maio de 2018

João Nuno Magalhães Malta

(João Nuno Magalhães Malta)

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Manuel André dos Santos Gomes, agradeço pela disponibilidade e dedicação demonstradas, pelos contributos dados e pelo apoio ao longo da orientação de todo o processo que culminou nesta dissertação.

Resumo

Introdução: A osteoporose representa um problema de saúde pública preocupante. As fraturas e as suas complicações determinam a importância clínica da osteoporose. As alterações demográficas podem vir a ser responsáveis por um aumento substancial do número de fraturas osteoporóticas a nível global.

Objetivos: A evidência sugere que uma dieta equilibrada é importante para a saúde óssea ao longo da vida. O objetivo da presente revisão bibliográfica é apresentar a situação atual do conhecimento sobre a relação entre diversos fatores dietéticos e o risco de desenvolvimento de fraturas osteoporóticas.

Metodologia: Pesquisa bibliográfica na base de dados MEDLINE.

Desenvolvimento: Os fatores da dieta mais estudados são o cálcio e a vitamina D. A literatura revista só mostra benefício da suplementação com cálcio e vitamina D em associação à terapêutica hormonal em mulheres pós-menopáusicas. A elevada ingestão de leite, fonte importante de cálcio e vitamina D, também não se associa a uma redução do risco de fratura. Há outros fatores aos quais lhes é atribuída potencial importância para o risco de fratura osteoporótica. Uma maior capacidade antioxidante não enzimática da dieta e a ingestão adequada de piridoxina e vitamina E podem diminuir o risco. O consumo de refrigerantes, a exposição ao cádmio na dieta e o uso regular de inibidores da bomba de prótons podem aumentar o risco. A ingestão de vitamina A e vitamina C, de ácidos gordos, de cereais integrais ou de cafeína, o consumo de álcool, o índice inflamatório da dieta e a alimentação das mães durante o período pré-natal parecem não ter influência no risco. No que diz respeito ao aporte proteico, à ingestão de frutas e legumes, de soja e isoflavonas, e ao efeito de dietas sucessivas os resultados são contraditórios. É difícil comparar padrões dietéticos obtidos de diferentes populações e os resultados do efeito de padrões similares no risco de fratura não são concordantes. A maioria dos fatores dietéticos foram ainda pouco estudados e são necessários mais estudos para avaliar a reprodutibilidade dos achados.

Conclusões: A evidência disponível atualmente é insuficiente para servir de base à aplicação de políticas nutricionais ou à realização de recomendações dietéticas com o objetivo de prevenir fraturas osteoporóticas, exceto para a suplementação com cálcio e vitamina D em grupos específicos. É necessário que se realizem mais estudos no futuro.

Palavras-chave: Osteoporose; Fraturas Osteoporóticas; Dieta; Alimentos; Estado Nutricional.

Abstract

Introduction: Osteoporosis is a concerning public health problem. Fractures and their complications determine the clinical significance of osteoporosis. Demographic changes may become culpable of a substantial growth in the number of osteoporotic fractures worldwide.

Objectives: Evidence suggests that a balanced diet is important for bone health throughout life. The objective of this bibliographic review is to present the current knowledge about the association between several dietary factors and the risk of occurring osteoporotic fractures.

Methodology: Bibliographic research in the MEDLINE database.

Discussion: Calcium and vitamin D are the most studied dietary factors. The literature reviewed shows benefit from calcium and vitamin D supplementation only when in association with hormone therapy in postmenopausal women. High milk intake, which is an important source of calcium and vitamin D, is also not associated with a reduction in fracture risk. There are other factors that are considered potentially important for the risk of osteoporotic fracture. Higher dietary non enzymatic antioxidant capacity and adequate pyridoxine and vitamin E intakes may reduce the risk. Soft drinks consumption, exposure to cadmium in the diet and regular use of proton pump inhibitors may increase the risk. Vitamin A, vitamin C, fatty acids, whole grains or caffeine intakes, alcohol consumption, dietary inflammatory index and maternal nourishment during prenatal period seem to have no influence on the risk. As for protein, fruits and vegetables, and soy and isoflavones intakes and the effects of episodes of dieting the results are conflicting. It is difficult to compare dietary patterns obtained from different populations and the results on the effect of similar patterns on fracture risk are inconsistent. Most of the dietary factors are little studied yet and more studies are needed to evaluate the reproducibility of these findings.

Conclusions: The currently available evidence is insufficient to be the basis for the application of nutritional policies or for making dietary recommendations with the aim of preventing osteoporotic fractures, except for calcium and vitamin D supplementation in specific groups. More studies on this topic are needed in the future.

Keywords: Osteoporosis; Osteoporotic Fractures; Diet; Food; Nutritional Status.

Lista de abreviaturas

CTX – Telopectídeo C-terminal de ligação cruzada do colagénio tipo I
DMO – Densidade Mineral Óssea
DEXA – Absorsimetria radiológica de dupla energia
DP – Desvios-padrões
ECR – Ensaio Clínico Randomizado
EUA – Estados Unidos da América
FRAX – *Fracture Risk Assessment Tool*
ISCD – *International Society For Clinical Densitometry*
NIH – *National Institutes of Health*
NOGG – *National Osteoporosis Guideline Group*
OMS – Organização Mundial da Saúde
PMO – Pico de Massa Óssea
QFA – Questionário de Frequência Alimentar
RMN – Ressonância Magnética Nuclear
TC – Tomografia Computorizada
UE – União Europeia
WHI – *Women's Health Initiative*

Índice

Introdução.....	1
Objetivos.....	9
Metodologia	10
Desenvolvimento	11
Período pré-natal	11
Cálcio e vitamina D	12
Proteínas.....	15
Leite e laticínios.....	16
Vitaminas	17
Ácidos gordos	18
Fruta e legumes e cereais integrais.....	18
Bebidas	20
Padrões dietéticos.....	21
Outros	22
Apreciação global das forças e limitações da literatura revista	23
Conclusões.....	26
Bibliografia.....	27
Apêndice – Características dos estudos incluídos	31

Introdução

A osteoporose é cada vez mais reconhecida como um problema de saúde pública preocupante devido às fraturas que origina.¹ Para além disso, é de longe a doença óssea mais comum.² Em 2000, um consenso do *National Institutes of Health* (NIH) define osteoporose como uma doença do esqueleto caracterizada por uma resistência óssea comprometida, com predisposição para um maior risco de fratura.³ Define também a resistência óssea como o resultado da integração de dois componentes: a densidade mineral óssea (DMO) e a qualidade óssea (**Figura 1**).³ A DMO expressa-se em grama de mineral por área ou volume e é determinada pelo pico de massa óssea (PMO) e pela quantidade de perda de massa óssea.³ A qualidade óssea engloba a arquitetura óssea, a remodelação óssea, a acumulação de danos (como microfraturas) e a mineralização óssea.³

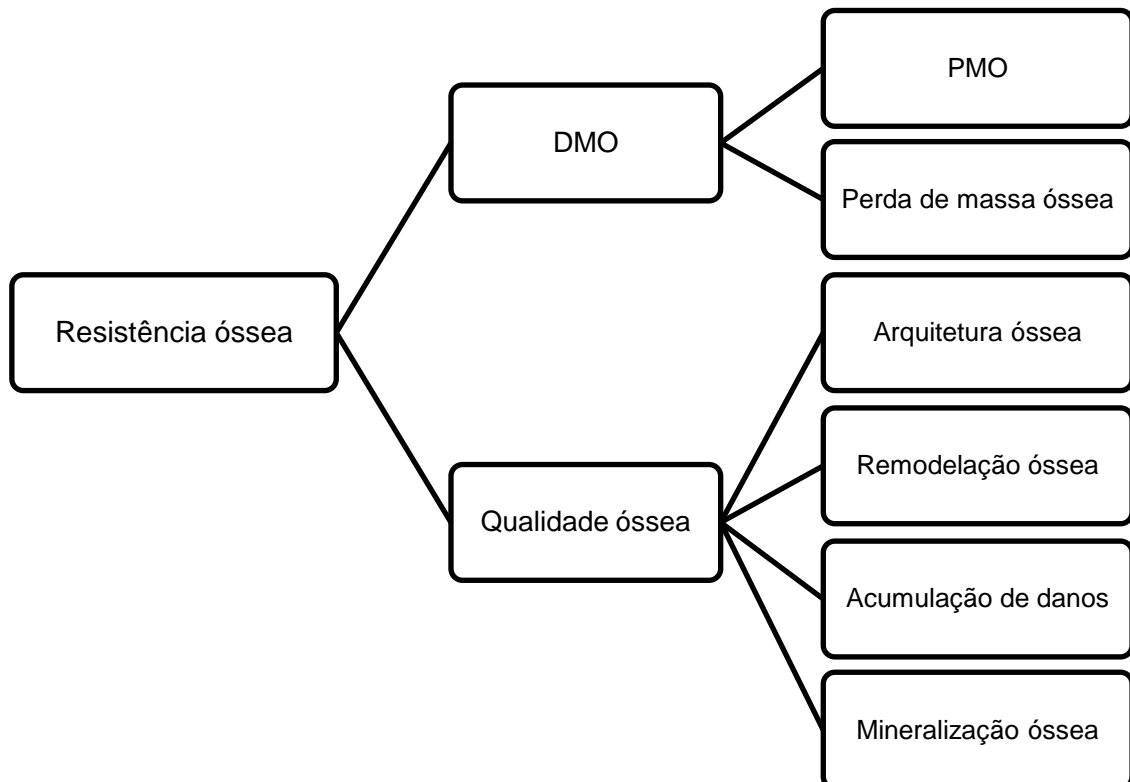


Figura 1- Componentes da resistência óssea

Ao longo da vida, os ossos sofrem alterações no que diz respeito ao seu tamanho, forma e posição e estão em constante renovação.² Estas alterações ocorrem através de dois processos: a **modelação** e a **remodelação**.² Na primeira existe reabsorção óssea num local e a formação óssea noutra, permitindo crescimento ósseo e alterações da sua conformação; na segunda a reabsorção e formação óssea dão-se no mesmo local, o que

não permite alteração do tamanho e da forma mas é fundamental para a reparação de pequenos danos, a manutenção da resistência óssea e para o metabolismo fosfocálcico.² Durante a infância e a adolescência os ossos são sujeitos à modelação até se atingir o PMO, geralmente no início da terceira década de vida.² O PMO é influenciado predominantemente por fatores genéticos, mas também por fatores fisiológicos (puberdade, esteroides sexuais e hormona do crescimento), ambientais e de estilo de vida, como a dieta e a atividade física (**Tabela 1**).³

Tabela 1- Fatores que influenciam o pico de massa óssea

Fatores genéticos (predominantemente)	
Nutrição adequada	Atividade física
Esteroides sexuais	Idade da menarca
Níveis de hormona do crescimento	Índice de Massa Corporal

Após o PMO torna-se dominante o processo de remodelação óssea e dá-se uma fase de manutenção da massa óssea até à meia-idade.² Com o avançar da idade, a taxa de formação óssea tende a diminuir, não acompanhando a taxa de reabsorção óssea, e nas mulheres após a menopausa esta última também aumenta.² Este desequilíbrio, que se inicia entre os 40 e os 50 anos de idade em ambos os sexos, conduz à perda de massa óssea e ao desenvolvimento de anomalias estruturais que fragilizam o esqueleto e aumentam o risco de fratura.² No entanto, esse desequilíbrio não é sempre o responsável pela osteoporose, podendo esta ocorrer sem haver perda excessiva de massa óssea em indivíduos que não atingiram um PMO ótimo.³ Apesar do papel predominante dos fatores genéticos, os fatores modificáveis como a dieta e a atividade física não devem ser subestimados no que diz respeito à aquisição ótima e à prevenção da perda de massa óssea.²

A osteoporose pode ser classificada como **primária** ou **secundária**.^{2,3} A osteoporose primária é a mais comum e resulta da perda de massa óssea e deterioração da estrutura óssea com o avançar da idade, afetando mais frequentemente as mulheres pós-menopáusicas e homens idosos.^{2,3} A osteoporose secundária é a osteoporose que tem como causa variadas doenças crónicas, medicamentos, ou outras.³ No caso dos homens, identifica-se causa secundária em 30-60% dos casos.³ Nas mulheres perimenopáusicas existe causa secundária em cerca de 50% dos casos.³ Após a menopausa, pensa-se que a prevalência de causas secundárias é muito menor.³

A osteoporose afeta pessoas de todas as raças e idades e de ambos os sexos.^{2,3} Mas não afeta todos os indivíduos da mesma forma.² Atinge mais as mulheres, especialmente após a menopausa, do que os homens, e nestes atinge principalmente os

idosos (**Tabela 2**).² É uma doença de alta prevalência pois quase todos os indivíduos perdem massa óssea ao longo da vida e espera-se um aumento da prevalência, principalmente devido ao envelhecimento populacional.² Em 2010, a prevalência de osteoporose na população com mais 50 anos na União Europeia (UE) era de 15%, 22,1% nas mulheres e 6,6% nos homens.⁴ A incidência de fraturas na população com mais de 50 anos em Portugal em 2010 foi de 51821 fraturas, com 70% a ocorrer em mulheres.⁵ Nos Estados Unidos da América (EUA), o risco aos 50 anos de idade de fratura da anca, vertebral, ou do punho no resto da vida situa-se nos 40% para as mulheres e nos 13% para os homens.² Isoladamente, as alterações demográficas podem vir a ser responsáveis por um aumento do número de fraturas osteoporóticas de 1,5 milhões em 1990 para entre 4,5 e 6,3 milhões em 2050 a nível mundial.¹

Tabela 2- Epidemiologia da osteoporose e fraturas osteoporóticas*

<p>Prevalência de osteoporose (União Europeia, 2010): 15%</p> <p>Mulheres: 22,1%</p> <p>Homens: 6,6%</p>
<p>Risco de fratura (Estados Unidos da América)</p> <p>Mulheres: 40%</p> <p>Homens: 13%</p>
<p>Número de fraturas (Portugal)</p> <p>2010: 52 milhares</p> <p>2025 (estimado): 69 milhares</p>
<p>Número de fraturas (Global)</p> <p>1990: 1,5 milhões</p> <p>2050 (estimado): 4,5-6,3 milhões</p>

**Mulheres e homens com 50 ou mais anos de idade*

A perda de massa óssea ao longo da idade é assintomática.¹ As fraturas e as suas complicações são as manifestações clínicas da osteoporose e são o que determina a sua importância clínica, nomeadamente a morbilidade e mortalidade associadas.^{1,6} As fraturas ocorrem pelo comprometimento da capacidade do osso para suportar traumatismos de baixo impacto, como quedas da própria altura, ou até as pequenas cargas das atividades do dia-a-dia.¹ As fraturas podem ocorrer em qualquer parte do esqueleto, mas mais frequentemente atingem as vértebras, o fémur proximal e o antebraço distal.⁶ Os fatores de risco para fratura osteoporótica incluem os fatores que diminuem a resistência óssea (baixa DMO e qualidade óssea) e os fatores que conduzem a cargas excessivas para o osso enfraquecido (como a propensão para quedas).¹ As fraturas osteoporóticas são frequentemente seguidas de hospitalização e a recuperação é lenta e muitas vezes incompleta.^{1,2} Associam-se a dor crónica, limitação funcional,

isolamento social, depressão, diminuição da qualidade de vida e mortalidade.^{1,2} As fraturas da anca são as mais sérias, conduzindo quase sempre a hospitalização e associando-se a maior morbilidade e mortalidade.¹

Atualmente não existe forma de medir a resistência óssea diretamente (**Figura 2**).^{2,3} Assim, a DMO é utilizada como uma medida indireta, sabendo-se que representa aproximadamente 70% da resistência óssea.³ Existem várias técnicas disponíveis para avaliar a DMO, mas a absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA) do colo do fêmur é a mais utilizada e validada.¹ Com base nas medições através da DEXA, a osteoporose é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um valor de DMO 2,5 ou mais desvios-padrões (DP) inferior à média do valor de DMO de jovens adultas do sexo feminino ($T\text{-score} \leq 2,5 \text{ DP}$).¹ Nas suas posições oficiais de 2015, a *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) recomenda a utilização do *T-score* apenas para mulheres pós-menopáusicas e homens com mais de 50 anos de idade.⁷ Nas restantes situações, principalmente no caso das crianças, a mesma entidade considera preferível o *Z-score* (análogo do *T-score*, mas que compara o valor de DMO com o valor médio de DMO para a mesma idade e género), definindo um *Z-score* igual ou inferior a 2,0 DP como DMO abaixo do esperado para a idade.⁷

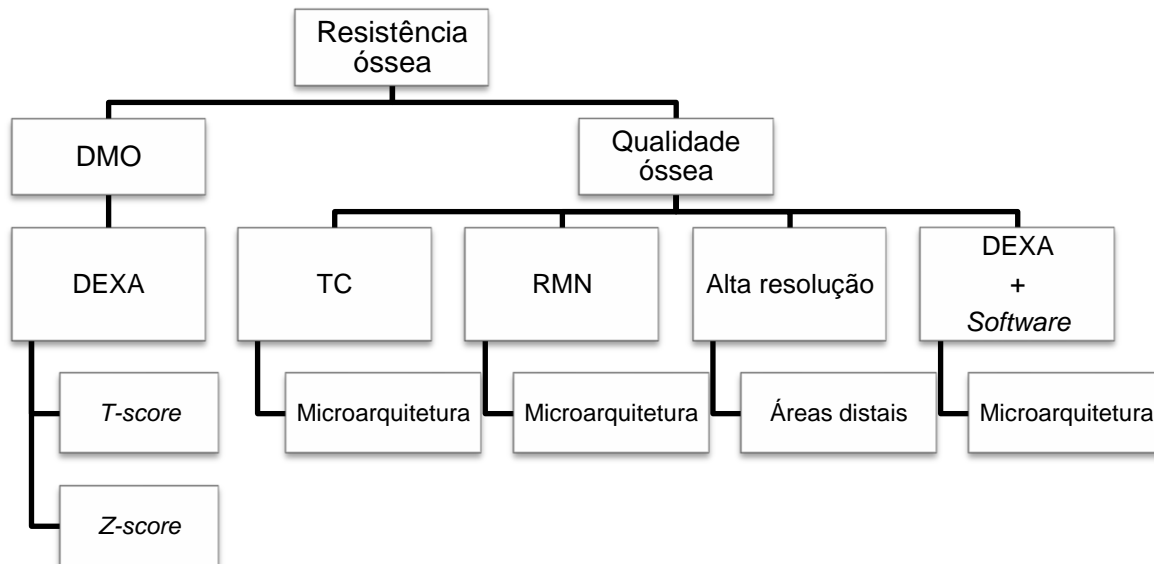


Figura 2- Técnicas para avaliação indireta da resistência óssea

Nos últimos anos têm surgido novas técnicas como a Tomografia Computorizada (TC) de alta resolução e a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de alta resolução que permitem avaliar a qualidade do osso, nomeadamente a sua microarquitetura.⁸ Estas novas técnicas geram imagens em três dimensões e permitem uma medição volumétrica

da DMO.⁸ A TC avalia a microarquitetura através do número, espessura e separação das trabéculas ósseas e através da espessura e porosidade do osso cortical.⁸ A RMN avalia a microarquitetura de forma indireta, através da medição dos tecidos moles e da medula óssea, que ao contrário do osso tem elevada quantidade de água.⁸ As técnicas com alta resolução tem a vantagem de poder ser realizadas em áreas mais distais do esqueleto.⁸ Para além dessas novas técnicas, as técnicas convencionais como a DEXA começam a ter *software* associado que permite o cálculo de *scores* que refletem a microarquitetura trabecular.⁸ Entre as desvantagens das novas técnicas incluem-se os custos, menos validação e menor disponibilidade.⁸

Também é reconhecido potencial aos biomarcadores da remodelação óssea, mas principalmente para a monitorização do tratamento da osteoporose.⁹ Em geral, estes são produtos de proteínas ósseas, que permitem avaliar a formação ou a reabsorção ósseas (**Tabela 3**).⁹ Podem ser também produtos de células do osso específicas.⁹ Estes biomarcadores são medidos no soro, mas também já se desenvolveram técnicas de imagem recorrendo a radioisótopos.⁸ No entanto, a evidência ainda é insuficiente para a inclusão de biomarcadores na prática clínica.⁹

Tabela 3- Exemplos de biomarcadores da remodelação óssea

Marcadores de formação óssea	
Fosfatase alcalina específica do osso	Osteocalcina total e Osteocalcina intacta
Propéptido N-terminal do colagénio tipo I	Propéptido C-terminal do colagénio tipo I
Marcadores de reabsorção óssea	
Telopeptídeo C-terminal de ligação cruzada do colagénio tipo I (CTX)	Telopeptídeo N-terminal de ligação cruzada do colagénio tipo I
Isómero β do CTX	CTX gerado por metaloproteinases da matriz
Piridinolina de ligação cruzada do colagénio	Desoxipiridinolina de ligação cruzada do colagénio

O diagnóstico de osteoporose é estabelecido através da medição da DMO ou pela ocorrência de fraturas de fragilidade da anca ou da coluna vertebral na ausência de trauma *major*.¹⁰ Após o diagnóstico de osteoporose deve ser feita uma avaliação para exclusão de doenças que mimetizem osteoporose, identificação das causas da osteoporose, avaliação da gravidade e determinação do prognóstico (risco de fraturas), seleção do tratamento mais adequado, e registo da linha de base para monitorização do tratamento.¹

O *National Osteoporosis Guideline Group* (NOGG) recomenda que o risco de fratura seja avaliado nas mulheres pós-menopáusicas e nos homens com mais de 50 anos com recurso à *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX) (**Figura 3**).¹¹

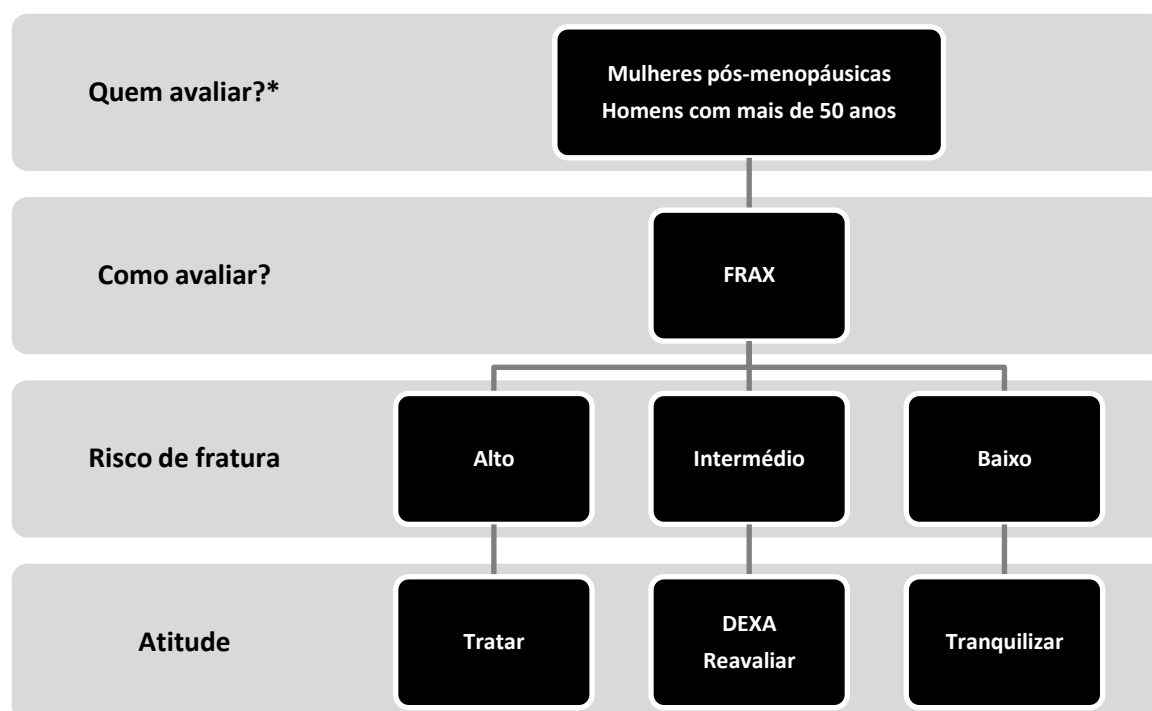


Figura 3- Recomendações do NOGG¹¹ para avaliação clínica do risco de fratura

**Exceção: Mulheres com fratura osteoporótica prévia têm indicação para tratamento sem mais avaliação*

A FRAX foi lançada pela *University of Sheffield* em 2008 e é uma ferramenta que integra fatores de risco clínico e a DMO e devolve a probabilidade de fratura da anca e de fratura osteoporótica *major* (anca, vértebra, úmero, punho) a 10 anos.¹² O NOGG indica que excetuando nas mulheres com fratura osteoporótica prévia (há indicação para tratamento farmacológico sem necessidade de mais avaliação) a abordagem deve reger-se pela probabilidade de fratura osteoporótica *major* a 10 anos.¹¹ Abaixo do limiar inferior de risco, os doentes devem ser tranquilizados, e acima do limiar superior de risco tem indicação para tratamento farmacológico.¹¹ Entre os dois limiares deve ser realizada DEXA e reavaliada a probabilidade de fratura.¹¹

O tratamento da osteoporose (**Tabela 4**) é sinónimo da prevenção de fraturas osteoporóticas.² As alterações do estilo de vida incluem o aumento da atividade física, a cessação de hábitos tabágicos, a redução de ingestão de álcool, a redução do risco de quedas e a ingestão adequada de cálcio e vitamina D na dieta.¹¹

Os agentes farmacológicos eficazes e aprovados para a prevenção de fraturas osteoporóticas para mulheres pós-menopáusicas incluem bifosfonatos (inibidores da reabsorção óssea), denosumab (anticorpo monoclonal contra o ligando do recetor ativador do fator nuclear Kappa B), moduladores seletivos dos recetores do estrogénio (inibidores da reabsorção óssea), paratormona humana recombinante (efeito anabólico ósseo), calcitriol (inibidor da reabsorção óssea) e a terapêutica hormonal de

substituição.¹¹ Nos homens e na osteoporose secundária aos glucocorticóides, estão aprovados alguns bifosfonatos e a paratormona humana recombinante, e ainda o denosumab para os homens.¹¹

Tabela 4- Tratamento da osteoporose

Alterações do estilo de vida		
Ingestão adequada de cálcio e vitamina D	Atividade física e redução do risco de quedas	
Cessação de hábitos tabágicos	Redu�o da ingestão de �lcool	
Tratamento farmacológico		
Bifosfonatos*	Denosumab**	
Moduladores seletivos dos receptores do estrog�nio	Paratormona humana recombinante*	
Calcitriol	Terapêutica hormonal de substitui�o	
Escolha do fármaco		
Locais afetados	Efeitos laterais	Custos
Suplementa�o adjuvante com cálcio e/ou vitamina D		
Cálcio: se ingestão na dieta inferior a 700 mg/dia	Vitamina D: se risco/evidência de insuficiência	
Dura�o do tratamento		
3-5 Anos: Reavaliar com FRAX e DEXA	Após 10 anos: avaliar caso a caso	
Efeitos adversos dos bifosfonatos a longo prazo		
Osteonecrose da mandíbula	Fraturas at�picas do f�mur	

**Também aprovados nos homens e para a osteoporose secundária aos glucocorticóides*

***Também aprovado nos homens*

A escolha do agente   determinada pelo espectro de locais do esqueleto de cada fármaco, pelos efeitos laterais e pelos custos.¹¹ A suplementa o com cálcio e vitamina D   frequentemente recomendada como adjuvante de qualquer fármaco, pois todos os fármacos foram testados em ensaios clínicos cujos doentes não tinham défices de cálcio e vitamina D.¹¹ Assim, a suplementa o com cálcio   recomendada quando há evidência que a ingestão de cálcio na dieta   inferior a 700 mg/dia e a suplementa o com vitamina D (800 UI/dia de colecalciferol)   recomendada quando há risco ou evidência de insuficiência de vitamina D.¹¹ A dura o do tratamento   uma preocupa o pelo risco de efeitos adversos dos bifosfonatos a longo prazo, que são raros, como a osteonecrose da mandíbula e as fraturas at picas do f mur.¹¹ O tratamento deve ser revisto três a cinco anos após o início com recurso   FRAX e   DEXA.¹¹ Após dez anos de tratamento, a sua continua o deve ser avaliada caso a caso.¹¹ Há uma série de abordagens que continua a ser explorada, como terapêuticas sequenciais com diferentes classes e novas modalidades de tratamento.⁴

O objetivo do tratamento das fraturas osteoporóticas é a recuperação do nível de função anterior à fratura.²

O tratamento da fratura da anca é habitualmente cirúrgico, com recurso a osteossíntese ou prótese.² Cerca de dois terços dos doentes nunca recuperam os níveis de atividade pré operatórios.³ A abordagem cirúrgica precoce das fraturas da anca associa-se a melhores resultados e menor morbilidade peri operatória.³

As fraturas vertebrais resultam num colapso progressivo das vértebras, originando progressiva deformidade da coluna, diminuição da altura e dor.² Devido às dificuldades na reconstrução com osso osteoporótico, a abordagem cirúrgica aberta é reservada para lesões instáveis ou com comprometimento neurológico.³ Assim, o tratamento geralmente foca-se no controlo da dor e na mobilização progressiva.² Num passado recente, desenvolveram-se técnicas menos invasivas para a abordagem das fraturas vertebrais, a vertebroplastia e a cifoplastia, que podem ser realizadas em ambulatório.³ A vertebroplastia consiste na injeção de cimento ósseo na vértebra fraturada e a cifoplastia consiste na insuflação de um balão na vértebra fraturada seguida da desinsuflação e preenchimento do espaço criado com cimento ósseo.⁴ Ambas demonstraram melhor redução da dor e melhor capacidade funcional quando comparadas com a abordagem não cirúrgica.⁴

As restantes fraturas são tratadas por uma variedade de métodos cirúrgicos e não cirúrgicos.²

Um dos grandes desafios para o futuro é que, apesar de todos os avanços, apenas uma minoria dos pacientes com elevado risco de fratura estão identificados para tratamento.⁴ Por exemplo, apenas 10% das mulheres com fraturas de fragilidade recebem tratamento para a osteoporose.⁴ Para além deste hiato no tratamento, os custos relacionados com a osteoporose só podem aumentar nas gerações futuras, pois a esperança média de vida e o número de idosos estão a aumentar em todas as regiões geográficas.¹ Em Portugal, é esperado um aumento do número de fraturas de 52000 em 2010 para 69000 em 2025.⁵ E a nível mundial é esperado um aumento do número de fraturas osteoporóticas de 1,5 milhões em 1990 para entre 4,5 e 6,3 milhões em 2050.¹

Objetivos

A maioria das fraturas osteoporóticas acontecem em indivíduos com DMO negativa para osteoporose.¹ E a não ser que as atividades de prevenção sejam melhoradas, as alterações demográficas serão causa de um aumento substancial no número de pessoas com doença óssea, tornando difícil atingir uma redução da prevalência da osteoporose e da incidência de fraturas.²

Deste modo, uma grande quantidade da investigação nesta área nas últimas décadas aconteceu no sentido de identificar fatores para além da DMO com contributo para o risco de fratura.¹ Entre outros fatores, a evidência sugere que uma dieta equilibrada é importante para a saúde óssea ao longo da vida.² A maioria da investigação incide sobre o cálcio e a vitamina D, mas outros nutrientes também são importantes e podem afetar o osso de forma positiva ou negativa.² No entanto, os papéis desses nutrientes no que diz respeito à saúde óssea não estão tão bem estabelecidos como os do cálcio e da vitamina D.² E os efeitos no risco de fratura em estudos de intervenção com vitamina D isolada ou em associação com o cálcio tem sido inconsistentes.¹

Uma revisão de estudos que avaliem a relação entre diversos fatores dietéticos e o risco de fratura poderá ser importante para avaliar o potencial de políticas nutricionais e de recomendações dietéticas para a prevenção de fraturas osteoporóticas.

Assim, o objetivo da presente revisão bibliográfica é apresentar a situação atual do conhecimento sobre a relação entre diversos fatores dietéticos e o risco de desenvolvimento de fraturas osteoporóticas.

Metodologia

A pesquisa de bibliografia foi realizada na base de dados MEDLINE, utilizando termos MeSH da forma que passo a citar (“Fractures, Bone”[Mesh]) AND “Diet, Food, and Nutrition”[Mesh]”. Foram incluídos na revisão apenas artigos com data de publicação a partir de 1 de janeiro de 2000, de investigação original, realizados em humanos e escritos em língua inglesa. À data de 30 de abril de 2018 eram 1228 os artigos que preenchiam os critérios dos termos MeSH, data de publicação, realização em humanos e linguagem. Destes, aqueles que abordavam o tema (a relação entre fatores dietéticos e o risco de desenvolvimento de fraturas osteoporóticas) e eram estudos de investigação original e estavam disponíveis na íntegra faziam um total de 120 artigos.

Após a análise destes artigos tornou-se evidente uma desarmonia no que diz respeito à qualidade da evidência fornecida pelos estudos que afetava a comparabilidade dos resultados obtidos, particularmente ao nível do desenho dos estudos, da duração do seguimento e do número de participantes. Assim, foram excluídos estudos observacionais transversais e caso controlo, estudos com duração média de seguimento inferior a 5 anos e estudos com um número total de participantes inferior a 10000, num total de 76 artigos, fazendo um total de 44 artigos incluídos nesta revisão bibliográfica.

Desenvolvimento

Todos os artigos incluídos na revisão estão descritos de forma sumária em Apêndice – Características dos estudos incluídos. Segue-se a análise dos resultados desses estudos, dividida por vários temas abordados pelos artigos incluídos. Os principais achados da revisão encontram-se resumidos em vários quadros ao longo do texto.

Período pré-natal (ver quadro 1)

Há evidência crescente que a massa óssea na idade adulta também é influenciada por fatores que ocorrem durante a vida fetal.^{13,14} Esta hipótese tem sido estudada principalmente relacionando os níveis de vitamina D maternos durante a gravidez e os valores de DMO na infância.¹³ Esses estudos têm resultados contraditórios e são poucos os que fazem relação com a ocorrência de fraturas na infância.^{13,14,15} Na Dinamarca, Händel *et al*¹⁵ avaliaram o efeito da exposição pré-natal a margarina fortificada com vitamina D no risco de fraturas entre os 10 e os 18 anos de idade. Os resultados obtidos indicam que a exposição *in utero* à margarina fortificada com vitamina D não teve influência no risco de fratura. Em concordância com estes achados, Petersen *et al*¹⁴ concluíram que o estado nutricional da vitamina D materna durante a gravidez não influencia o risco de fratura do antebraço dos descendentes na infância e na adolescência.

Já Petersen *et al*¹³ utilizaram sete padrões de dieta obtidos através de análise de componentes principais de um questionário de frequência alimentar (QFA) a 69305 grávidas dinamarquesas. O objetivo era avaliar a relação dos padrões da dieta e da ingestão de vários alimentos e nutrientes durante a gravidez com o risco de fratura do antebraço na infância.¹³ Em termos globais, nenhum dos padrões estudados se relacionou com o risco de fratura e o mesmo acontece com todos os grupos alimentares, macronutrientes e micronutrientes estudados, com exceção dos refrigerantes com adoçante artificial.¹³

Quadro 1- Resumo dos achados da revisão acerca do período pré-natal

Período pré-natal
<ul style="list-style-type: none">• Área pouco estudada.• A alimentação das grávidas não influenciou o risco de fratura da descendência.

Cálcio e vitamina D (ver quadro 2)

O cálcio e a vitamina D são os fatores mais estudados no que diz respeito à influência da dieta no risco de desenvolvimento de osteoporose e fraturas osteoporóticas. A ingestão de cálcio é necessária para repor as perdas diárias e em caso de ingestão insuficiente a consequência será a reabsorção óssea para manutenção da homeostasia.¹⁶ A vitamina D é essencial para a mineralização óssea pois facilita a absorção do cálcio e inibe a secreção de paratormona.¹⁷ Assim, a insuficiência de vitamina D, comum em idosos, conduz a uma redução da absorção de cálcio e a um aumento da taxa de reabsorção óssea.¹⁶ A exposição solar é a maior fonte de vitamina D, mas há vários fatores que podem explicar a insuficiência de vitamina D.¹⁶ A ingestão na dieta também contribui para os níveis circulantes de vitamina D, mas de forma modesta.¹⁷ Apesar de muito debate, não há consenso, tanto no que respeita ao cálcio como à vitamina D, acerca de quais os níveis ótimos de ingestão destes nutrientes na dieta.^{17,18}

Quadro 2- Resumo dos achados da revisão acerca do cálcio e vitamina D

Cálcio e vitamina D

- **A evidência mostra benefício da suplementação em associação à terapêutica hormonal (1g de cálcio e 400 UI de vitamina D por dia), mas não na população geral.**
- **Apesar da controvérsia, os estudos mais completos sugerem que a suplementação não influencia a mortalidade global nem cardiovascular nem o risco de cancro.**
- **Ainda há muito por saber no que respeita aos efeitos do cálcio e vitamina D.**

Em 2003, Feskanich *et al*¹⁶ realizam um estudo de coorte em que avaliam a ingestão de cálcio e vitamina D a longo prazo em mulheres pós-menopáusicas, durante 18 anos de seguimento, e concluem que a ingestão de vitamina D em níveis adequados reduz o risco de fratura da anca. Por outro lado, a ingestão de doses elevadas de cálcio não reduziu significativamente esse risco. E, uma vez que a insuficiência de vitamina D é prevalente na população avaliada, consideram que a suplementação com vitamina D pode ser sensata. No entanto, numa coorte de mulheres suecas, os achados de Snellman *et al*¹⁷ não são concordantes, pois a ingestão de vitamina D em valores habituais não influenciou o risco de fratura e em valores mais elevados não conduziu a diminuição do risco. Numa outra população, de homens e mulheres britânicos, a ingestão de vitamina D não influenciou o risco de fratura.¹⁸ Nessa população também foi estudada a ingestão de cálcio, verificando-se um maior risco de fratura para menor ingestão de cálcio, mas isso apenas se verificou nas mulheres.¹⁸ Por sua vez, Benetou *et al*¹⁹ concluem que nem o cálcio nem a vitamina D influenciaram o risco de fratura numa coorte europeia. A maioria dos estudos nesta matéria incide sobre sociedades ocidentais, mas um estudo observacional realizado em homens e mulheres chineses, cujos hábitos

alimentares e antropometria são bastante diferentes dos ocidentais, conclui que a ingestão de cálcio não influenciou o risco de fratura nem nos homens nem nas mulheres.²⁰ Assim, os resultados obtidos a este respeito não são concordantes, e colocam em questão a pertinência da suplementação com cálcio e vitamina D, cujo uso nas sociedades ocidentais é generalizado.

A presente revisão inclui quatro artigos que estudam os efeitos da suplementação com cálcio e vitamina D num Ensaio Clínico Randomizado (ECR) da *Women's Health Initiative* (WHI) (Tabela 5).

Tabela 5- Estudos dos efeitos da suplementação com cálcio e vitamina D

<p style="text-align: center;">ECR de suplementação com cálcio e vitamina D da WHI</p> <p style="text-align: center;"><i>Média de sete anos de intervenção (1 g/dia de cálcio e 400 UI/dia de vitamina D)</i></p> <p>Fraturas: ausência de efeitos na incidência.</p> <p>Efeitos sistêmicos: não afeta a mortalidade total, nem risco de cancro nem risco de morte cardiovascular.</p> <p>Limitações: suplementação prévia à randomização era elevada e foi mantida após a randomização.</p>
<p style="text-align: center;">Bolland, M et al²¹</p> <p style="text-align: center;"><i>Apenas inclui no placebo quem não fazia suplementação antes da randomização</i></p> <p>Fraturas: ausência de efeitos na incidência.</p> <p>Efeitos sistêmicos: não afeta a mortalidade total (↓ risco de cancro, ↑ risco de morte cardiovascular).</p> <p>Limitações: um elevado número que não fazia suplementação passava a fazer ao longo de três anos.</p>
<p style="text-align: center;">Prentice, R et al²²</p> <p style="text-align: center;"><i>Apenas inclui no placebo quem não fazia suplementação antes da randomização</i></p> <p style="text-align: center;"><i>Adiciona dados do estudo observacional da WHI</i></p> <p>Fraturas: diminuição do risco de fratura da anca (sem influência no risco total de fratura).</p> <p>Efeitos sistêmicos: não afeta a mortalidade total, nem risco de cancro nem risco de morte cardiovascular.</p> <p>Limitações: um elevado número que não fazia suplementação passava a fazer ao longo de três anos.</p>
<p style="text-align: center;">Cauley, J et al²³</p> <p style="text-align: center;"><i>Utiliza dados após a fase de intervenção (adiciona uma média de 4,9 anos de seguimento)</i></p> <p>Fraturas: pequena redução do risco de fratura vertebral (sem influência no risco total de fratura).</p> <p>Efeitos sistêmicos: não afeta a mortalidade total, nem risco de cancro nem risco de morte cardiovascular.</p> <p>Limitações: suplementação prévia à randomização era elevada e foi mantida após a randomização.</p>
<p style="text-align: center;">Robbins, J et al²⁴</p> <p style="text-align: center;"><i>Avaliou o efeito da suplementação em mulheres no ECR com terapêutica hormonal da WHI</i></p> <p>Fraturas: Sinergia com terapêutica hormonal a partir de 1200 mg/dia de cálcio e 400 UI/ dia de vitamina D.</p> <p>Limitações: O sinergismo só se verificou para a fratura da anca, e não para o total de fraturas.</p>

Um dos ensaios clínicos, com suplementação com cálcio (1 g por dia) e vitamina D (400 UI por dia), teve uma duração média de sete anos e reportou ausência de efeitos a nível de incidência de fraturas, eventos cardiovasculares, cancro e mortalidade.²¹ Uma das maiores críticas a esse estudo é que a prevalência à data da randomização de

mulheres que já usavam suplementos com cálcio e/ou vitamina D era elevada (acima de 50%) e que as mesmas foram autorizadas a continuar essa suplementação após a randomização para além da suplementação (ou placebo) que lhes fosse atribuída.^{21,22} Desse modo, a intervenção compararia doses mais elevadas de suplementação com doses menos elevadas de suplementação e não com placebo.^{21,22} Dois dos artigos revistos utilizam os dados da WHI comparando os benefícios da suplementação contra placebo apenas nas mulheres que não utilizavam suplementação na data da randomização. Um desses ainda adiciona os dados obtidos com o estudo observacional da WHI. Ambos referem que esse método permanece com limitações: 47% e 49,9% das mulheres que não utilizavam suplementação inicialmente passava a utilizar no fim do estudo e ao fim de três anos, respetivamente.^{21,22} Um outro estudo continua o seguimento após a fase de intervenção da WHI durante um tempo médio de 4,9 anos, com 86% da população inicial.²³ Estes três estudos são unânimes em afirmar que a suplementação com cálcio e vitamina D não influenciou o risco total de fratura. No entanto, um dos estudos²² afirma uma redução significativa do risco de fratura da anca no subgrupo que mantém a adesão à suplementação desde o início, mas o mesmo não foi verificado por Cauley *et al*²³, que por sua vez encontraram uma redução significativa do risco de fratura vertebral, mas que em termos absolutos era pequena e não se verificou nos outros estudos. Tendo em conta que os potenciais benefícios são controversos e a existir serão provavelmente modestos, torna-se importante avaliar os efeitos sistémicos desta suplementação. Os três estudos afirmam unanimemente que a suplementação não afeta a mortalidade total, mas há áreas que têm gerado mais controvérsia. Um dos estudos avaliados refere um aumento do risco de eventos cardiovasculares em 13-22% e uma diminuição do risco total de cancro, cancro da mama e cancro colo-retal em 14-20%.²¹ No entanto, os outros dois estudos avaliados não encontraram qualquer evidência nesse sentido quer ao juntar os dados do estudo observacional²² quer ao prolongar o tempo de seguimento para além do tempo de intervenção.²³ Um outro estudo²⁴ avaliou ainda o efeito da suplementação em mulheres a fazer terapêutica hormonal no risco de fratura da anca. Verificou-se que existe uma sinergia significativa entre a terapêutica hormonal e a suplementação com cálcio e vitamina D para a prevenção de fratura da anca a partir de níveis de ingestão diários de cálcio de 1200 mg e de vitamina D de 400 UI, pelo que há benefício em associar a suplementação a mulheres pós-menopáusicas que realizam terapêutica hormonal.²⁴ No entanto, essa sinergia não se verificou para o risco total de fratura.²⁴ Ainda assim, isto pode sugerir que mesmo que não exista um benefício isoladamente, a suplementação com cálcio e vitamina D pode ter benefício em associação, seja com terapêutica hormonal ou outros fármacos utilizados para tratamento de osteoporose. A dose ótima da suplementação necessita de ser avaliada em mais

estudos, pois neste caso aparentou existir uma relação apenas a partir de determinada quantidade diária ingerida total de cálcio e vitamina D, incluindo por via da suplementação e por via dos alimentos. Do mesmo modo, provavelmente existe um valor mínimo necessário de cálcio e vitamina D que pode não ser visível por as populações estudadas já terem níveis adequados através de ingestão ou suplementação e que tem de ser avaliado. E outra limitação a corrigir nestes estudos é que não é possível avaliar com clareza se os efeitos observados se devem à ingestão de cálcio ou de vitamina D ou de ambos porque são quase sempre tomados em conjunto.

Proteínas (ver quadro 3)

Existe controvérsia no que diz respeito ao efeito da ingestão de proteínas na saúde óssea. É reconhecido que é necessário um aporte proteico mínimo para a manutenção da saúde óssea e que um aporte insuficiente é prejudicial.^{25,26} Mas os resultados acerca da relação entre o aporte proteico e o risco de fratura são inconsistentes.^{19,26} Para além disso, um aporte elevado de proteínas na dieta associa-se a maior excreção de cálcio na urina.^{25,26} A razão é ainda desconhecida mas as duas hipóteses principais são: 1) haver um aumento da reabsorção óssea para tamponamento da carga ácida gerada pelo metabolismo proteico, à medida que a função renal diminui ao longo da vida, o que seria prejudicial; 2) a maior excreção ser apenas consequência de um eventual aumento da absorção intestinal de cálcio na presença de proteínas.^{25,26} Também há controvérsia sobre diferenças no efeito do aporte proteico consoante a sua fonte seja animal ou vegetal.²⁵

Quadro 3- Resumo dos achados da revisão acerca das proteínas

Proteínas
<ul style="list-style-type: none">• Não há evidência que um maior aporte proteico aumente o risco de fratura.• Não há evidência que o impacto do aporte proteico varie consoante a sua fonte.• Não é consensual que um maior aporte proteico diminua o risco de fratura.

Um artigo que avalia uma coorte de homens e mulheres caucasianos refere uma diminuição do risco de fratura da anca com o aumento da ingestão quer de carne quer de legumes ricos em proteína.²⁷ A coorte estudada incluía uma grande proporção de vegetarianos, e nestes um maior aporte de legumes e análogos da carne associa-se também a uma diminuição do risco de fratura.²⁷ Numa coorte de chineses uma maior ingestão de proteína de soja e derivados associou-se a uma diminuição do risco de fratura da anca em mulheres mas não teve influência significativa nos homens.²⁰ Estes

achados sugerem um efeito benéfico da ingestão proteica para o risco de fratura e que qualquer fonte de proteína será eficaz para esse efeito. Para além disso, numa análise de dados dos estudos da WHI²⁶ verificou-se que cada aumento de 20% do aporte proteico diário em percentagem de kcal não correspondia a um aumento do risco total de fratura. Em sentido contrário, numa coorte britânica¹⁸ e numa coorte europeia¹⁹ não se achou qualquer relação entre o aporte proteico e o risco de fratura. Dargent-Molina *et al*²⁵ utilizaram dados de uma coorte francesa com o objetivo de avaliar se a relação entre o aporte proteico e o equilíbrio ácido-base da dieta (estimando a excreção ácida renal) com o risco de fratura variariam consoante o aporte de cálcio, com base na hipótese de haver um aumento da reabsorção óssea para tamponamento da carga ácida gerada pelo metabolismo proteico. Aqui também não se achou relação entre o maior aporte proteico, independentemente da sua fonte, e o risco de fratura, e o mesmo se aplicou à ingestão de cálcio e à excreção ácida renal. No entanto, para o quartil mais baixo de ingestão de cálcio, um maior aporte proteico e uma maior excreção ácida renal associaram-se a maior risco de fratura, não excluindo totalmente a hipótese da carga ácida, que carece de mais investigação. Concluindo, parece consensual que o aumento do aporte proteico não conduz a um aumento do risco de fratura e que os efeitos do aporte proteico não variam consoante a sua fonte. No entanto, a evidência revista não é concordante no que respeita à diminuição do risco com o aporte proteico, não sendo consensual que existe um aporte mínimo que reduz o risco de fratura.

Leite e laticínios (ver quadro 4)

O leite é uma fonte importante de cálcio e vitamina D, pelo que seria expectável que o seu consumo reduzisse o risco de fratura.¹⁶ Promove-se o consumo de leite para redução do risco de osteoporose e de fratura, mas os estudos existentes não são coerentes a esse respeito.^{16,28}

Quadro 4- Resumo dos achados da revisão acerca do leite e laticínios

Leite e laticínios

- O consumo de doses elevadas de leite não se associa a menor risco de fratura.
- Isto pode dever-se a outros efeitos do consumo de leite (estatura, marcadores inflamatórios).

Feskanich *et al*¹⁶ verificaram que a ingestão de maiores quantidades de leite não se associou a uma redução significativa do risco de fratura da anca. Numa coorte europeia¹⁹, também não se achou qualquer relação entre a ingestão de laticínios e o risco de fratura. Em consonância, um outro estudo revisto²⁹ conclui que o aumento da

ingestão de leite não diminui o risco de fratura, podendo até aumentá-lo e associar-se a maior mortalidade, e que os produtos do leite fermentado poderão associar-se a menor risco. E o consumo de leite durante a adolescência também não se associou a diminuição do risco de fratura quando na idade avançada.²⁸ As explicações possíveis baseiam-se na existência de outros efeitos do consumo de leite que aumentem o risco de fratura, como por exemplo na estatura ou na subida de marcadores inflamatórios.^{28,29} Estes dados colocam em causa a recomendação de elevada ingestão de leite para prevenção de fraturas osteoporóticas.

Vitaminas (ver quadro 5)

Para além da vitamina D, existem outras vitaminas que surgem na literatura como potencialmente influentes no metabolismo ósseo e no risco de fratura. A vitamina A demonstrou aumentar o risco de fratura em estudos animais, e as hipóteses sugeridas incluem: 1) a inibição da atividade dos osteoblastos; 2) a estimulação da atividade dos osteoclastos; 3) e o antagonismo da atividade da vitamina D.^{30,31} Três estudos de coorte incluídos na presente revisão abordam esta relação e concluem que não existe qualquer associação entre a ingestão de vitamina A e o risco de fratura.^{18,30,31}

Um dos mecanismos da perda óssea relacionada com o envelhecimento é o *stress* oxidativo.³² Pela sua atividade antioxidante, a vitamina E poderá contribuir para uma melhor saúde óssea e muscular e influenciar o risco de fratura osteoporótica.³² Michaëllsson *et al*³² concluíram que uma menor ingestão de α -tocoferol, a forma de vitamina E com maior atividade antioxidante, se associa a um aumento do risco de fratura em mulheres. A vitamina C também tem atividade antioxidante, mas Key *et al*¹⁸ não encontraram qualquer relação entre a sua ingestão e o risco de fratura. No entanto, são ainda necessários mais estudos que confirmem estes resultados.

As vitaminas do complexo B também são alvo de investigação nesta área, pelo seu papel como cofatores enzimáticos. Numa coorte chinesa, a ingestão de piridoxina associou-se a uma redução do risco de fratura, mas apenas nas mulheres, e as restantes vitaminas do complexo B não influenciaram o risco.³³ Nesta área são também necessários mais estudos para obter conclusões.

Quadro 5- Resumo dos achados da revisão acerca das vitaminas

Vitaminas
<ul style="list-style-type: none">• A ingestão de vitamina A não tem relação com o risco de fratura.• As restantes vitaminas estão pouco estudadas:<ul style="list-style-type: none">• Piridoxina e Vitamina E: redução do risco.• Outras do complexo B, e vitamina C: não influenciam o risco.

Ácidos gordos (ver quadro 6)

Alguns estudos sugerem que os ácidos gordos poli-insaturados, nomeadamente os das famílias ómega-3 e ómega-6 podem interferir com o processo de remodelação óssea e ter algum papel no risco de fratura.^{34,35} Três artigos incluídos na presente revisão avaliam a relação entre o aporte de ácidos gordos e o risco de fratura. A ingestão total de ácidos gordos não se relacionou com o risco de fratura.^{19,34} No que diz respeito à ingestão de ácidos gordos saturados, insaturados, ómega-6 e ómega-3, os resultados não são consensuais mas as relações que possam existir são ténues em termos absolutos, pelo que não deverá ser atribuída muita importância à ingestão de ácidos gordos na prevenção de fraturas osteoporóticas. A ingestão de peixe, fonte importante de ácidos gordos ómega-3, também foi avaliada, não se encontrando qualquer associação com o risco de fratura.^{19,35}

Quadro 6- Resumo dos achados da revisão acerca dos ácidos gordos

Ácidos gordos

- A ingestão global de ácidos gordos não terá influência no risco de fratura.
- Menos consenso em alguns aspetos específicos, cujo impacto é pouco importante.

Fruta e legumes e cereais integrais (ver quadro 7)

A ingestão em níveis adequados de frutas e de legumes é recomendada como parte de uma dieta saudável e como forma de prevenção de algumas doenças. Há vários nutrientes abundantes nas frutas e nos legumes, como algumas vitaminas e o potássio ou o magnésio, que são associados pela literatura ao risco de fratura.^{19,36} Byberg *et al*³⁶ avaliaram a ingestão de frutas e legumes em porções por dia numa coorte sueca e a sua relação com o risco de fratura da anca. Verificaram que a ingestão total inferior a cinco porções por dia se associava a um aumento do risco de fratura, e quanto menor a ingestão maior era esse risco, de forma aproximadamente linear. A partir das cinco porções por dia, o benefício não era estatisticamente significativo. Analisando separadamente as porções de frutas e vegetais, os resultados eram semelhantes.³⁶ Isto não se verificou noutra coorte europeia, em que a ingestão de fruta e legumes não se associou ao risco de fratura.¹⁹ Já Dai *et al*³⁷ concluíram que a ingestão total de frutas não se relacionava com o risco de fratura da anca numa coorte chinesa. E no que diz respeito aos legumes, a redução do risco de fratura com o aumento da ingestão só se verificou no grupo dos homens, e não no das mulheres.³⁷

Assim, a literatura revista não é consensual e são necessários mais estudos que clarifiquem estas contradições. Também estão pouco estudados os potenciais

responsáveis por um eventual efeito protetor de fratura da ingestão de fruta e legumes. Dai *et al*⁶⁷ tinham como hipótese que os carotenoides, pelas suas propriedades antioxidantes, fossem os responsáveis. Os dados obtidos eram compatíveis com essa possibilidade, mas os dados de Key *et al*¹⁸ apontam no sentido de não haver influência no risco. E há outros fatores possíveis, como a ingestão de potássio, que Key *et al*¹⁸ e Dai *et al*⁶⁷ também testaram, ambos sem encontrar relações significativas com o risco de fratura, ou a ingestão de magnésio, que Key *et al*¹⁸ e Orchard *et al*⁶⁸ investigaram, e também não se associou com o risco de fratura.

Quadro 7- Resumo dos achados da revisão acerca da fruta e legumes e cereais integrais

Fruta e legumes e cereais integrais

- A literatura não é consensual quanto à ingestão de frutas e legumes.
- São necessários mais estudos acerca dos efeitos da ingestão de frutas e legumes.
- É necessária mais investigação acerca dos efeitos da ingestão de soja e derivados.
- Não há evidência que a ingestão de cereais integrais aumente o risco de fratura.

A soja, já abordada a propósito do aporte proteico, é também uma fonte de isoflavonas, que são consideradas fitoestrogénios e cuja ingestão poderá ser responsável por uma diminuição da perda de massa óssea em mulheres pós-menopáusicas.²⁰ Essa propriedade poderá explicar a disparidade dos resultados obtidos por Koh *et al*²⁰ entre homens e mulheres, havendo uma diminuição do risco de fratura da anca à medida que aumentava a ingestão de soja nas mulheres mas não nos homens. Deste modo, seria importante realizarem-se mais investigações acerca da ingestão de soja e dos seus derivados e a sua relação com o risco de fratura osteoporótica, com estratificação de acordo com a ingestão total de proteína da dieta, de forma a eliminar algum viés.

Os cereais integrais são considerados benéficos para proteção contra algumas doenças, mas os fitatos presentes nos alimentos integrais podem reduzir a biodisponibilidade de minerais da dieta, eventualmente conduzindo a um aumento do risco de fratura.³⁹ Jacobs *et al*³⁹ avaliaram a associação entre a ingestão de cereais integrais e o risco de fratura da anca numa coorte de mulheres americanas, concluindo que não há aumento do risco de fratura da anca com maior ingestão de cereais integrais. Ainda assim, serão necessários mais estudos que avaliem esta relação para tirar conclusões.

Bebidas (ver quadro 8)

Existem várias bebidas que têm despertado interesse pela sua potencial influência no risco de fratura. Na presente revisão são abordados os refrigerantes, o café, o chá e as bebidas alcoólicas.

Quadro 8- Resumo dos achados da revisão acerca das bebidas

Bebidas
<ul style="list-style-type: none">• O consumo de refrigerantes é pouco estudado e aumentou o risco de fratura.• Não existe evidência que a ingestão de cafeína se associe a maior risco de fratura.• O consumo de álcool não se associou ao risco de fratura.• Outros componentes de bebidas alcoólicas poderão influenciar o risco de fratura.

O consumo de refrigerantes, que é elevado em populações como a norte-americana, tem sido associado a diminuição da DMO e a hipercalcúria em animais.⁴⁰ Os mecanismos propostos são vários, e os responsáveis podem ser fatores ainda inexplorados ou desconhecidos.⁴⁰ Numa coorte de mulheres pós-menopáusicas, Fung *et al*⁴⁰ concluem que o risco de fratura da anca aumenta à medida que a ingestão total de refrigerantes aumenta. Apesar de não ser um aumento de risco muito elevado em termos absolutos, não é negligenciável, e esta área merece mais estudos para confirmação e exploração de mecanismos que expliquem os achados.

O consumo de bebidas contendo cafeína, nomeadamente o café e o chá, tem sido associado ao risco de desenvolvimento de fratura osteoporótica.⁴¹ Em 2006, Hallström *et al*⁴¹ investigaram a associação entre o consumo de café, chá cafeinado e cafeína e o risco de fratura osteoporótica num subgrupo de uma coorte de mulheres suecas, concluindo que a elevada ingestão de café ou de cafeína se associavam a um maior risco, e a ingestão de chá cafeinado não influenciaria o risco. No entanto, em 2013, Hallström *et al*⁴² alargam o estudo à totalidade da coorte, para além de aumentarem o tempo de seguimento, e deixam de verificar o aumento de risco encontrado anteriormente. E, noutra coorte de homens suecos, concluem não haver evidência de associação entre o consumo de café e o risco total de fratura.⁴³ Do mesmo modo, o risco de fratura da anca não se associou nem ao consumo de café nem de chá numa coorte chinesa.²⁰ E também os achados de Fung *et al*⁴⁰, que não encontram diferenças significativas no risco de fratura da anca consoante a ingestão de refrigerantes contenha ou não cafeína, são concordantes com esta ausência de associação entre a ingestão de cafeína e o risco de fratura.

Vários estudos sugerem que o consumo de álcool pode estar relacionado com o risco de fratura.⁴⁴ No entanto, Benetou *et al*¹⁹ e Koh *et al*²⁰ verificaram que o consumo de

álcool não se associa ao risco de fratura da anca. No entanto, os diferentes tipos de bebida alcoólica não variam apenas no seu teor de álcool. Kubo *et al*⁴⁴ avaliaram mulheres pós-menopáusicas de acordo com a sua preferência por tipo de bebida alcoólica e com o consumo de cada tipo de bebida. Concluíram que naquela população a quantidade de álcool ingerido era comparável em cada padrão de preferência, e as consumidoras com preferência por vinho tinham menor risco de fratura da anca que as consumidoras com qualquer outro tipo de preferência.⁴⁴ No entanto, são necessários mais estudos para clarificar a relação de outros fatores das bebidas alcoólicas com o risco de fratura.

Padrões dietéticos (ver quadro 9)

A dieta é um fator modificável que pode contribuir para a prevenção de fraturas osteoporóticas. A avaliação da dieta como um todo pode revelar-se uma forma de avaliar a soma de todos os fatores que podem ter impacto no risco de fratura e ser melhor preditora desse risco.^{45,46,47,48} Mas é mais difícil comparar estudos que avaliam padrões dietéticos do que os que avaliam nutrientes de forma mais ou menos isolada, uma vez que os padrões utilizados em cada estudo não são necessariamente comparáveis. Em geral, os artigos incluídos na presente revisão bibliográfica comparam padrões que se caracterizam por ingestão de maiores quantidades de frutas e legumes e baixa ingestão de gorduras e alimentos processados com padrões exatamente opostos. Assim, é possível comparar de modo geral e sistematizar os respectivos achados.

Quadro 9- Resumo dos achados da revisão acerca dos padrões dietéticos

Padrões dietéticos

- A dieta é um fator modificável que pode contribuir para prevenir o risco de fratura.
- A avaliação da dieta como um todo pode ser preditora do risco de fratura.
- É difícil saber se os padrões podem ser comparáveis entre diferentes populações.
- Os efeitos de padrões dietéticos similares no risco de fratura são discordantes.
- A evidência não é suficiente para a recomendação de adesão a um padrão dietético.

Um dos estudos avaliou a adesão a uma dieta mediterrânica através de uma escala de pontos, concluindo que quanto maior a adesão, menor era o risco de fratura da anca.⁴⁵ Byberg *et al* obtiveram resultados semelhantes, avaliando também a adesão a uma dieta do tipo mediterrânica através da pontuação num *score*.⁴⁹

Dai *et al* fizeram duas avaliações: 1) compararam um padrão com maior ingestão de legumes, frutas e soja, com um padrão com maior ingestão de carne e cereais refinados; 2) e avaliaram indiretamente a qualidade da dieta através de um índice.⁴⁶ O padrão de legumes-frutas-soja associou-se a uma diminuição do risco de fratura da anca

e quanto maior o índice de qualidade da dieta menor era esse risco de fratura também.⁴⁶ Lemming *et al*⁴⁷ têm resultados concordantes, concluindo que a adesão a um padrão mais saudável se associa a uma diminuição do risco de fratura e a adesão a um padrão com elevada ingestão de doces e salgados se associa a um maior risco de fratura.

No entanto, outros artigos revistos concluem que os padrões dietéticos não terão influência no risco de fratura. Fung *et al*⁴⁸ comparam os dois padrões predominantes na sua população: o padrão “Prudente” caracterizado por maior ingestão de frutas, legumes, carnes brancas e laticínios magros; e o padrão “Ocidental” caracterizado maior ingestão de carnes vermelhas, carnes processadas, cereais refinados, doces e sobremesas e laticínios gordos. Nenhum dos padrões se associou com o risco de fratura da anca. Da mesma forma, McTiernan *et al*⁵⁰ não encontraram qualquer alteração do risco de fratura do grupo que foi submetido a um programa de modificação comportamental no ECR de modificação da dieta da WHI, ajustando para a adesão à intervenção.⁵⁰ Sabendo que há vários fatores da dieta potencialmente influentes na saúde óssea cuja ingestão varia entre vegetarianos e não vegetarianos, um outro estudo avaliou outro tipo de padrões de dieta, separando a coorte em consumidores de carne, consumidores de peixe, vegetarianos e veganos. A conclusão obtida é que o risco de fratura não é influenciado pelo padrão da dieta.⁵¹

Assim, a evidência disponível não é concordante e não é suficiente para recomendar a adesão a determinado padrão dietético para a prevenção de fraturas osteoporóticas.

Outros (ver quadro 10)

A capacidade antioxidante não enzimática da dieta foi avaliada por Hantikainen *et al*⁵² com o objetivo de avaliar o efeito do potencial antioxidante de toda a dieta, concluindo que uma maior capacidade antioxidante se associou a uma diminuição do risco de fratura. O índice inflamatório da dieta, uma avaliação do potencial inflamatório da dieta, foi estudado por Orchard *et al*⁵³ que concluíram que um maior índice não se associou a um aumento do risco total de fratura. No entanto, há ainda poucos estudos que focam estes dois aspetos.

Søgaard *et al*⁵⁴ avaliaram o efeito de dietas sucessivas no risco de fratura, pelo risco de perda involuntária de massa muscular e óssea. Concluíram que o número de episódios de dietas não se associou ao risco e que o total de peso perdido em dietas se associou a um aumento do risco mas apenas no grupo das mulheres. Este é também um aspeto que necessita ser mais estudado.

O cádmio é um poluente ambiental importante e é osteotóxico.⁵⁵ A exposição dá-se principalmente por via dos alimentos.⁵⁵ Thomas *et al*⁵⁵ avaliaram a ingestão de cádmio

numa coorte de homens suecos, verificando um aumento do risco total de fratura para maiores níveis de ingestão.

O uso a longo prazo de inibidores da bomba de prótons (por exemplo omeprazol, lansoprazol, pantoprazol) tem gerado preocupação pela possível associação a um aumento do risco de fratura osteoporótica.⁵⁶ Khalili *et al*⁵⁶ avaliaram o uso destes fármacos em mulheres pós-menopáusicas e verificaram que o seu uso regular se associou a um aumento do risco de fratura da anca, que aumentava quanto maior fosse a duração desse uso regular.

Quadro 10- Resumo dos achados da revisão acerca de outros fatores

Outros

- Fatores ainda pouco estudados:
- Capacidade antioxidante não enzimática: quanto maior, menor o risco de fratura.
- Índice inflamatório da dieta: sem influência no risco de fratura.
- Dietas sucessivas: resultado contraditório.
- Cádmio: exposição aumenta o risco de fratura.
- Uso crónico de inibidores da bomba de prótons: aumenta o risco de fratura.

Apreciação global das forças e limitações da literatura revista (ver quadro 11)

Os critérios de exclusão garantiam que a qualidade da evidência obtida na literatura revista fosse de um bom nível.

A maioria dos estudos revistos utilizavam um QFA para avaliar a ingestão de determinado fator dietético. Esse método não é perfeito para a determinação da real ingestão de alimentos. No entanto, os questionários estavam validados e alguns estudos realizaram ainda os seus próprios estudos de validação, concluindo que os valores obtidos através do questionário não diferiam dos obtidos por outros métodos mais objetivos. No entanto, não é possível descartar um viés de memória pois os participantes respondiam a questionários sobre períodos de tempo passados. Outra limitação é que a avaliação do estado nutricional era feita geralmente através da divisão da população em percentis de ingestão, e não consoante valores absolutos determinados previamente. Esta limitação pode ter diluído os efeitos de quantidades extremas de ingestão, nomeadamente as quantidades muito baixas e até potencialmente patológicas. No caso de a população em estudo já ter quantidades de ingestão consideradas adequadas, esta metodologia apenas pode detetar relações dose-efeito, quando existe a possibilidade de haver limiares mínimos e/ou máximos de ingestão que para serem objetiváveis necessitariam de outro tipo de análise. Do mesmo modo, populações com diferentes valores médios de ingestão de determinados nutrientes ou alimentos não podem ser

facilmente comparadas, pois os percentis observados em cada estudo não correspondem ao mesmo valor absoluto de ingestão.

No que diz respeito aos estudos que avaliaram padrões dietéticos, estes tem a vantagem de permitir uma avaliação global da dieta e a grande limitação é a dificuldade de comparação de resultados entre diferentes populações, pois os padrões são criados em populações específicas com hábitos alimentares específicos e não são extrapoláveis para outras populações.

Quadro 11- Resumo das forças e limitações da literatura revista

Forças e limitações da literatura

- De modo geral, a qualidade da evidência obtida é boa.
- A avaliação da ingestão não foi feita consoante os valores absolutos.
- O efeito da ingestão demasiado baixa pode ter sido diluído pelo uso de percentis.
- Os resultados são difíceis de comparar entre diferentes populações.
- Muitos fatores da dieta e diferentes populações estão pouco estudados.
- Serão necessários mais estudos para avaliar a reprodutibilidade dos resultados.

Para a avaliação da ocorrência de fraturas, os métodos utilizados variam entre um questionário aos participantes e a utilização de registos clínicos hospitalares. Em geral, os métodos eram considerados válidos e os estudos que fizeram os seus estudos de validação concluíram não haver diferenças significativas. No entanto, num estudo verificou-se um menor número de fraturas reportadas através de questionário face às reportadas nos registos hospitalares. Isto pode ocorrer se a fratura resulta em incapacidade e o participante deixa de responder aos questionários, perdendo-se o seguimento, o que não acontece utilizando os registos hospitalares. Para além disto verificou-se alguma discrepância no que diz respeito ao tipo de fratura considerada. O conceito de fratura osteoporótica não é consensual e nem todos os estudos excluíram as fraturas devido a traumatismo de elevada energia. Também nem todos avaliaram o risco total de fratura, vários avaliaram apenas o risco de fratura da anca. E se o total de fraturas é o mais representativo do risco de fratura osteoporótica, por outro lado as fraturas da anca são as que se associam a maior morbimortalidade e o alvo mais pretendido de uma intervenção para redução da incidência.

Os artigos revistos incluíam uma grande variedade de fatores da dieta. Por um lado essa variedade enriquece esta revisão bibliográfica, mas por outro várias áreas abordadas ainda foram pouco estudadas, existindo poucos artigos disponíveis para avaliar a consistência dos achados obtidos entre estudos. No que diz respeito às populações avaliadas a variedade é menor. As mulheres pós-menopáusicas, por exemplo, são avaliadas em muitos mais estudos do que os homens. As sociedades ocidentais estão

muito mais representadas nesta revisão bibliográfica que as outras, e entre todas estas há uma discrepância grande entre fatores que podem influenciar o risco de fratura de uma população, como os parâmetros antropométricos, os fatores genéticos e os padrões dietéticos.

Deste modo, apesar da boa qualidade em geral da evidência obtida, muitos fatores e populações estão ainda insuficientemente estudados e serão necessários mais e melhores estudos para avaliar a reprodutibilidade dos resultados obtidos.

Conclusões

A suplementação com cálcio e vitamina D não é consensual para a população em geral, mas é recomendada em associação à terapêutica hormonal (1g de cálcio e 400 UI de vitamina D por dia) e em associação ao tratamento farmacológico da osteoporose quando há risco ou evidência de insuficiência de vitamina D e/ou a ingestão diária de cálcio é baixa. A ingestão de elevadas quantidades de leite, fonte importante de cálcio e vitamina D, não se associa a uma redução do risco de fratura.

Há um número crescente de fatores para além do cálcio e da vitamina D aos quais lhes é atribuída uma potencial importância para o risco de fratura osteoporótica. Os artigos revistos sugerem que uma maior capacidade antioxidante não enzimática da dieta e a ingestão adequada de piridoxina e vitamina E podem diminuir o risco de fratura. O consumo elevado de refrigerantes, a exposição ao cádmio na dieta e o uso regular de inibidores da bomba de prótons podem aumentar o risco de fratura e devem ser evitados. Os restantes fatores estudados ou parecem não ter influência no risco de fratura ou têm resultados contraditórios nesse risco.

Uma dieta saudável deve ser aconselhada para a população em geral. Faz parte de um estilo de vida saudável e é eficaz na prevenção de outras doenças. No que se refere ao risco de fratura, o efeito de padrões dietéticos similares é discordante em várias coortes diferentes, mas mesmo assim a dieta saudável deve ser aconselhada para obtenção de aportes nutricionais mínimos e em caso de suspeita de insuficiência fazer doseamentos e suplementação com cálcio e vitamina D.

O autor da presente revisão bibliográfica conclui que existe potencial para a aplicação de políticas nutricionais e realização de recomendações dietéticas com o objetivo de prevenir fraturas osteoporóticas, mas a evidência disponível atualmente é insuficiente para tal, exceto no que diz respeito à suplementação com cálcio e vitamina D em grupos específicos. Para atingir esse objetivo será necessário que se realizem mais estudos nesta área no futuro.

Bibliografia

1. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007). Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007.
2. U.S. Department of Health and Human Services. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General; 2004.
3. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement. 2000;17(1):1-45.
4. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M *et al.* Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos.* 2013;8(1-2).
5. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M *et al.* Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos.* 2013;8(1-2).
6. Consensus development conference: Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment of Osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94(6):646-650.
7. 2015 ISCD Official Positions - Adult - International Society for Clinical Densitometry (ISCD) (Internet). Middletown: ISCD. [iscd.org](http://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/). Disponível em <http://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/>. Consultado pela última vez a 2018/04/30.
8. Dhainaut A, Hoff M, Syversen U, Haugeberg G. Technologies for assessment of bone reflecting bone strength and bone mineral density in elderly women: an update. *Womens Health (Lond).* 2016;12(2):209-216.
9. Morris H, Eastell R, Jorgensen N *et al* on behalf of the IFCC-IOF Working Group for Standardisation of Bone Marker Assays (WG-BMA). Clinical usefulness of bone turnover marker concentrations in osteoporosis. *Clin Chim Acta.* 2017;467:34-41.
10. Cosman F, de Beur S, LeBoff M *et al.* Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-2381.
11. Compston J, Cooper A, Cooper C *et al.* UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1).
12. [sheffield.ac.uk/FRAX/](http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/) (Internet). Sheffield: Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. [sheffield.ac.uk](http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/). Disponível em <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>. Consultado pela última vez a 2018/04/30.
13. Petersen S, Rasmussen M, Olsen S *et al.* Maternal Dietary Patterns during Pregnancy in Relation to Offspring Forearm Fractures: Prospective Study from the Danish National Birth Cohort. *Nutrients.* 2015;7(4):2382-2400.
14. Petersen S, Strøm M, Maslova E *et al.* Predicted vitamin D status during pregnancy in relation to offspring forearm fractures in childhood: a study from the Danish National Birth Cohort. *Br J Nutr.* 2015;114(11):1900-1908.
15. Händel M, Frederiksen P, Osmond C, Cooper C, Abrahamsen B, Heitmann B. Prenatal exposure to vitamin D from fortified margarine and risk of fractures in late childhood: period and cohort results from 222 000 subjects in the D-TECT observational study. *Br J Nutr.* 2017;117(06):872-881.
16. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:504-511.
17. Snellman G, Byberg L, Lemming E *et al.* Long-Term Dietary Vitamin D Intake and Risk of Fracture and Osteoporosis: A Longitudinal Cohort Study of Swedish Middle-aged and Elderly Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):781-790.
18. Key T, Appleby P, Spencer E, Roddam A, Neale R, Allen N. Calcium, diet and fracture risk: a prospective study of 1898 incident fractures among 34 696 British women and men. *Public Health Nutrition.* 2007;10(11):1314-1320.

19. Benetou V, Orfanos P, Zylis D *et al.* Diet and hip fractures among elderly Europeans in the EPIC cohort. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(1):132-139.
20. Koh W, Wu A, Wang R *et al.* Gender-specific Associations Between Soy and Risk of Hip Fracture in the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol.* 2009;170(7):901-909.
21. Bolland M, Grey A, Gamble G, Reid I. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(4):1144-1149.
22. Prentice R, Pettinger M, Jackson R *et al.* Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int.* 2012;24(2):567-580.
23. Cauley J, Chlebowski R, Wactawski-Wende J *et al.* Calcium Plus Vitamin D Supplementation and Health Outcomes Five Years After Active Intervention Ended: The Women's Health Initiative. *J Womens Health (Larchmt).* 2013;22(11):915-929.
24. Robbins J, Aragaki A, Crandall C *et al.* Women's Health Initiative Clinical Trials: Interaction of calcium plus vitamin D and Hormone Therapy. *Menopause.* 2014;21(2):116-123.
25. Dargent-Molina P, Sabia S, Touvier M *et al.* Proteins, Dietary Acid Load, and Calcium and Risk of Postmenopausal Fractures in the E3N French Women Prospective Study. *J Bone Miner Res.* 2008;23(12):1915-1922.
26. Beasley J, LaCroix A, Larson J *et al.* Biomarker-calibrated protein intake and bone health in the Women's Health Initiative clinical trials and observational study. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(4):934-940.
27. Lousuebsakul-Matthews V, Thorpe D, Knutsen R, Beeson W, Fraser G, Knutsen S. Legumes and meat analogues consumption are associated with hip fracture risk independently of meat intake among Caucasian men and women: the Adventist Health Study-2. *Public Health Nutr.* 2014;17(10):2333-2343.
28. Feskanich D, Bischoff-Ferrari H, Frazier A, Willett W. Milk Consumption During Teenage Years and Risk of Hip Fractures in Older Adults. *JAMA Pediatr.* 2014;168(1):54.
29. Michaëlsson K, Wolk A, Langenskiöld S *et al.* Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. *BMJ.* 2014;349:g6015.
30. Lim L, Harnack L, Lazovich D, Folsom A. Vitamin A intake and the risk of hip fracture in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Osteoporos Int.* 2004;15(7):552-559.
31. Caire-Juvera G, Ritenbaugh C, Wactawski-Wende J, Snetselaar L, Chen Z. Vitamin A and retinol intakes and the risk of fractures among participants of the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):323-330.
32. Michaëlsson K, Wolk A, Byberg L, Årnlöv J, Melhus H. Intake and serum concentrations of α -tocopherol in relation to fractures in elderly women and men: 2 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(1):107-114.
33. Dai Z, Wang R, Ang L, Yuan J, Koh W. Dietary B vitamin intake and risk of hip fracture: the Singapore Chinese Health Study. *Osteoporos Int.* 2013;24(7):2049-2059.
34. Orchard T, Cauley J, Frank G *et al.* Fatty acid consumption and risk of fracture in the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(6):1452-1460.
35. Virtanen J, Mozaffarian D, Willett W, Feskanich D. Dietary intake of polyunsaturated fatty acids and risk of hip fracture in men and women. *Osteoporos Int.* 2012;23(11):2615-2624.
36. Byberg L, Bellavia A, Orsini N, Wolk A, Michaëlsson K. Fruit and Vegetable Intake and Risk of Hip Fracture: A Cohort Study of Swedish Men and Women. *J Bone Miner Res.* 2015;30(6):976-984.

37. Dai Z, Wang R, Ang L, Low Y, Yuan J, Koh W. Protective Effects of Dietary Carotenoids on Risk of Hip Fracture in Men: The Singapore Chinese Health Study. *J Bone Miner Res.* 2014;29(2):408-417.
38. Orchard T, Larson J, Alghothani N *et al.* Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(4):926-933.
39. Jacobs D, Hohe C, Mursu J, Robien K, Folsom A. Whole grain intake, incident hip fracture and presumed frailty in the Iowa Women's Health Study. *Br J Nutr.* 2010;104(10):1537-1543.
40. Fung T, Arasaratnam M, Grodstein F *et al.* Soda consumption and risk of hip fractures in postmenopausal women in the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(3):953-958.
41. Hallström H, Wolk A, Glynn A, Michaëlsson K. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int.* 2006;17(7):1055-1064.
42. Hallström H, Byberg L, Glynn A, Lemming E, Wolk A, Michaëlsson K. Long-term Coffee Consumption in Relation to Fracture Risk and Bone Mineral Density in Women. *Am J Epidemiol.* 2013;178(6):898-909.
43. Hallström H, Wolk A, Glynn A, Michaëlsson K, Byberg L. Coffee Consumption and Risk of Fracture in the Cohort of Swedish Men (COSM). *PLoS One.* 2014;9(5):e97770.
44. Kubo J, Stefanick M, Robbins J *et al.* Preference for wine is associated with lower hip fracture incidence in post-menopausal women. *BMC Womens Health.* 2013;13(1):36.
45. Benetou V, Orfanos P, Pettersson-Kymmer U *et al.* Mediterranean diet and incidence of hip fractures in a European cohort. *Osteoporos Int.* 2013;24(5):1587-1598.
46. Dai Z, Butler L, van Dam R, Ang L, Yuan J, Koh W. Adherence to a Vegetable-Fruit-Soy Dietary Pattern or the Alternative Healthy Eating Index Is Associated with Lower Hip Fracture Risk among Singapore Chinese. *J Nutr.* 2014;144(4):511-518.
47. Lemming E, Byberg L, Melhus H, Wolk A, Michaëlsson K. Long-term a posteriori dietary patterns and risk of hip fractures in a cohort of women. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(7):605-616.
48. Fung T, Feskanich D. Dietary patterns and risk of hip fractures in postmenopausal women and men over 50 years. *Osteoporos Int.* 2015;26(6):1825-1830.
49. Byberg L, Bellavia A, Larsson S, Orsini N, Wolk A, Michaëlsson K. Mediterranean Diet and Hip Fracture in Swedish Men and Women. *J Bone Miner Res.* 2016;31(12):2098-2105.
50. McTiernan A, Wactawski-Wende J, Wu L *et al.* Low-fat, increased fruit, vegetable, and grain dietary pattern, fractures, and bone mineral density: the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):1864-1876.
51. Appleby P, Roddam A, Allen N, Key T. Comparative fracture risk in vegetarians and nonvegetarians in EPIC-Oxford. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(12):1400-1406.
52. Hantikainen E, Grotta A, Ye W *et al.* Prospective study of dietary Non Enzymatic Antioxidant Capacity on the risk of hip fracture in the elderly. *Bone.* 2016;90:31-36.
53. Orchard T, Yildiz V, Steck S *et al.* Dietary Inflammatory Index, Bone Mineral Density, and Risk of Fracture in Postmenopausal Women: Results From the Women's Health Initiative. *J Bone Miner Res.* 2017;32(5):1136-1146.
54. Sjøgaard A, Meyer H, Ahmed L *et al.* Does recalled dieting increase the risk of non-vertebral osteoporotic fractures? The Tromsø Study. *Osteoporos Int.* 2012;23(12):2835-2845.
55. Thomas L, Michaëlsson K, Julin B, Wolk A, Åkesson A. Dietary cadmium exposure and fracture incidence among men: A population-based prospective cohort study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(7):1601-1608.

56. Khalili H, Huang E, Jacobson B, Camargo C, Feskanich D, Chan A. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:e372.

Apêndice – Características dos estudos incluídos

Autores (ano)	Participantes	Variáveis em estudo	Resultados e conclusões
Petersen S <i>et al</i> (2015). ¹³	53922 Pares mãe-criança.	- Padrão de dieta e ingestão de nutrientes na gravidez, através de dados obtidos em QFA. - Ocorrência de fratura do antebraço na infância.	- Sem diferenças significativas para todos os padrões de dieta, grupos alimentares, macronutrientes e micronutrientes, exceto os refrigerantes com adoçante artificial. - A dieta materna pode ser importante para o risco de fratura durante a infância.
Petersen S <i>et al</i> (2015). ¹⁴	30132 Pares mãe-criança.	- Score de predição de vitamina D durante a gravidez. - Ocorrência de fratura do antebraço na infância e adolescência, através de registos clínicos.	- O estado nutricional da vitamina D materna predito pelo score a meio da gravidez não se associou ao risco de fratura do antebraço na infância e adolescência.
Händel M <i>et al</i> (2017). ¹⁵	327254 Crianças.	- Exposição a fortificação com vitamina D. - Ocorrência de fratura entre os 10 e os 18 anos de idade.	- Não há evidência que a exposição pré-natal a fortificação com vitamina D influencie o risco de fratura.
Feskanich D <i>et al</i> (2003). ¹⁶	72337 Mulheres pós-menopáusicas.	- Ingestão de cálcio, vitamina D e leite, através de QFA. - Ocorrência de fratura da anca, reportada através de questionário.	- Ingestão adequada de vitamina D reduz o risco de fratura. - Ingestão de doses elevadas de cálcio ou de leite não reduz significativamente o risco de fratura. - A suplementação com vitamina D pode ser importante para pessoas que consomem abaixo do recomendado.
Snellman G <i>et al</i> (2014). ¹⁷	61433 Mulheres de meia-idade e idosas.	- Ingestão de vitamina D, através de QFA. - Ocorrência de qualquer fratura e de fratura da anca, através de registos clínicos.	- A ingestão de vitamina D nos valores mais habituais não influencia o risco de fraturas. - Nos valores extremos de ingestão não se verificou uma diminuição do risco de fraturas para ingestões maiores de vitamina D face a ingestões menores.
Key T <i>et al</i> (2007). ¹⁸	26749 + 7947 Mulheres e homens, respetivamente, com idade 20-89 anos.	- Ingestão de cálcio, vitamina D, proteína, retinol, vitamina C, carotenos, potássio e magnésio, através de QFA. - Ocorrência de fratura, através de questionário.	- A menor ingestão de cálcio associou-se a um maior risco de fratura nas mulheres, mas não nos homens. - Não há evidência que os restantes fatores estudados se associassem ao risco de fratura.
Benetou V <i>et al</i> (2011). ¹⁹	18584 + 10538 Mulheres e homens, respetivamente, com idade ≥60 anos.	- Ingestão dos principais grupos de alimentos e nutrientes, através de QFA. - Ocorrência de fratura da anca, através de entrevistas, ou questionários, ou registos clínicos.	- O consumo dos grupos alimentares e nutrientes avaliados não apresentou em nenhum dos casos uma relação significativa com o risco de fratura da anca. - A dieta não aparenta ter um papel importante no risco de fratura da anca.

Koh W <i>et al</i> (2009). ²⁰	63154 Homens e mulheres, com idade 45-74 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão de cálcio, soja, chá, álcool e café, através de QFA. - Ocorrência de fratura da anca, através de registos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - A ingestão de cálcio não tem relação significativa com o risco de fratura da anca nos homens e mulheres com mais de 5 anos de seguimento. - Maior ingestão de soja associa-se a diminuição do risco de fratura da anca nas mulheres mas não nos homens. - Não se verificou relação entre a ingestão de chá, de álcool ou de café e o risco de fratura da anca.
Bolland M <i>et al</i> (2011). ²¹	36282 Mulheres pós-menopáusicas.	<ul style="list-style-type: none"> - Suplementação com cálcio e vitamina D (1g/400UI). - Ocorrência de qualquer fratura, fratura da anca, qualquer cancro, cancro da mama, cancro colo-retal, e mortalidade. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nos participantes que não utilizavam suplementos à data da randomização, a suplementação não influenciou o risco de qualquer fratura e de fratura da anca, diminuiu o risco de qualquer cancro, cancro da mama e cancro colo-retal, aumentou o risco cardiovascular.
Prentice R <i>et al</i> (2012). ²²	36282 + 46892 Mulheres pós-menopáusicas, no ECR e no estudo observacional, respetivamente.	<ul style="list-style-type: none"> - Suplementação com cálcio e vitamina D (1g/400UI). - Ocorrência de qualquer fratura, fratura da anca, qualquer cancro, cancro da mama, cancro colo-retal, mortalidade, doenças cardiovasculares. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nos participantes que não utilizavam suplementos à data da randomização, após 5 anos de suplementação o risco de fratura da anca diminuiu. - Não há evidência de que a suplementação influencie o risco de fraturas totais, o risco cardiovascular, o risco de cancro e a mortalidade total.
Cauley J <i>et al</i> (2013). ²³	29862 Mulheres pós-menopáusicas.	<ul style="list-style-type: none"> - Suplementação com cálcio e vitamina D (1g/400UI). - Ocorrência de qualquer fratura, fratura da anca, qualquer cancro, cancro da mama, cancro colo-retal, mortalidade, doenças cardiovasculares. 	<ul style="list-style-type: none"> - Após 5 anos do término da suplementação, há pequena redução do risco de fraturas vertebrais. - Não há evidência de que a suplementação influencie o risco de fratura da anca, de fraturas totais, de cancro, doenças cardiovasculares, e a mortalidade total.
Robbins J <i>et al</i> (2014). ²⁴	36282 Mulheres pós-menopáusicas.	<ul style="list-style-type: none"> - Suplementação com cálcio e vitamina D (1g/400UI) e realização de terapêutica hormonal. - Ocorrência de fratura da anca. 	<ul style="list-style-type: none"> - Verificou-se sinergismo entre a terapêutica hormonal e a suplementação com cálcio e vitamina D na prevenção de fratura da anca. - Este sinergismo não se verificou para o total de fraturas.
Dargent-Molina P <i>et al</i> (2008). ²⁵	36217 Mulheres pós-menopáusicas.	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão total e por fonte de proteínas, ingestão de cálcio, e excreção ácida renal, através de QFA. - Ocorrência de fratura, reportada através de questionário. 	<ul style="list-style-type: none"> - Não há associação significativa entre a ingestão de proteínas (total, de fonte animal ou de fonte vegetal), de cálcio, ou a excreção ácida renal e o risco de fratura. - Para o quartil inferior da ingestão de cálcio, maior ingestão proteica e maior excreção ácida renal relacionaram-se com maior risco de fratura.

Beasley J <i>et al</i> (2014). ²⁶	144580 Mulheres pós-menopáusicas.	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão de proteínas, através de QFA. - Ocorrência de fratura, reportada através de questionário. 	<ul style="list-style-type: none"> - Não há associação significativa entre o aumento da ingestão total de proteínas e o risco total de fratura.
Lousuebsakul-Mathews V <i>et al</i> (2014). ²⁷	33208 Homens e mulheres, com idade ≥30 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão de alimentos ricos em proteína, através de QFA. - <i>Status</i> de vegetarianismo. - Ocorrência de fratura da anca, através de questionário. 	<ul style="list-style-type: none"> - Maior ingestão de carne e de legumes reduz significativamente o risco de fratura. - Para os vegetarianos, a ingestão de legumes e análogos da carne reduz o risco de fratura. - Para os não vegetarianos, tanto a ingestão de legumes como a de carne se associam a redução do risco de fratura.
Feskanich D <i>et al</i> (2014). ²⁸	61578 + 35349 Mulheres pós-menopáusicas e homens com idade ≥50 anos, respetivamente.	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão de leite na adolescência, através de QFA. - Estatura. - Ocorrência de fratura da anca, reportada através de questionário. 	<ul style="list-style-type: none"> - Maior consumo de leite não se associa a diminuição do risco de fratura da anca. - Nos homens (e não nas mulheres) verificou-se um aumento significativo do risco de fratura da anca, que deixava de se verificar ao ajustar para a estatura. - O risco de fratura da anca aumenta aproximadamente 5% por cada cm a mais de estatura.
Michaëlsson K <i>et al</i> (2014). ²⁹	61433 + 45339 Mulheres com idade 39-74 anos e homens com idade 45-79 anos, respetivamente.	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão de leite e laticínios, através de QFA. - Ocorrência de fratura, através de registos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nas mulheres um maior consumo de leite associa-se a um aumento do risco de fratura, e um maior consumo de queijo e produtos do leite fermentado associa-se a uma diminuição do risco de fratura. - Nos homens o aumento do consumo de leite não aumentou significativamente o risco de fratura e o consumo de laticínios revelou associações modestas ou não significativas com o risco de fratura.
Lim L <i>et al</i> (2004). ³⁰	34703 Mulheres pós-menopáusicas.	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão de vitamina A, através de QFA. - Ocorrência de fratura, através de questionário. 	<ul style="list-style-type: none"> - Não se verifica relação entre a ingestão total ou em suplementos de vitamina A e retinol e o risco de fratura.
Caire-Juvera G <i>et al</i> (2009). ³¹	75747 Mulheres pós-menopáusicas.	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão de vitamina A, através de QFA. - Ocorrência de fratura. 	<ul style="list-style-type: none"> - Não se verifica relação entre a ingestão de vitamina A e retinol e o risco de fratura.
Michaëlsson K <i>et al</i> (2014). ³²	61433 Mulheres com idade 39-74 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão de α-tocóferol, através de QFA. - Ocorrência de fratura, através de registos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - A insuficiência de vitamina E associa-se a maior risco de fratura. - São necessários mais estudos que confirmem estes achados.
Dai Z <i>et al</i> (2013). ³³	35241 + 27913 Mulheres e homens, respetivamente, com idade 45-79 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão de vitamina B, através de QFA. - Ocorrência de fratura da anca, através de registos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - A ingestão de piridoxina associou-se a uma diminuição do risco de fratura da anca nas mulheres e não nos homens. - A ingestão das restantes vitaminas do complexo B avaliadas não tem relação com o risco de fratura da anca.

Orchard T <i>et al</i> (2010). ³⁴	137486 Mulheres pós-menopáusicas.	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão de ácidos gordos, através de QFA. - Ocorrência de fratura, através de questionário. 	<ul style="list-style-type: none"> - A ingestão total de ácidos gordos não influencia o risco de fratura. - Ingestão de maior quantidade de ácidos gordos saturados associa-se a aumento do risco de fratura da anca. - A ingestão total de ácidos gordos monoinsaturados não influencia o risco de fratura, ao contrário da ingestão de poli-insaturados que reduz ligeiramente o risco. - A ingestão de ómega-3 não se associa ao risco de fratura, mas a ingestão de ómega-6 um rácio de ingestão de ómega-6 para ómega-3 elevado reduz ligeiramente o risco de fratura.
Virtanen J <i>et al</i> (2012). ³⁵	75878 + 46476 Mulheres com idade 30-55 anos e homens com idade 40-75 anos, respetivamente.	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão de ácidos gordos e de peixe, através de QFA. - Ocorrência de fratura da anca, através de questionário. 	<ul style="list-style-type: none"> - A ingestão total de ácidos gordos poli-insaturados, ómega-3 ou ómega-6 não se associa com o risco de fratura da anca. - O rácio de ingestão de ómega-6 para ómega-3 não se associa com o risco de fratura da anca. - A ingestão de peixe não se associa com o risco de fratura da anca.
Byberg L <i>et al</i> (2015). ³⁶	34947 + 40644 Mulheres com idade 39-74 anos e homens com idade 45-79 anos, respetivamente.	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão de frutas e legumes, através de QFA. - Ocorrência de fratura da anca, através de registos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - A ingestão de menos de 5 porções de frutas e legumes por dia associa-se a um aumento do risco de fratura da anca. - A ingestão acima de 5 porções não se associa a menor risco de fratura da anca.
Dai Z <i>et al</i> (2014). ³⁷	63154 Homens e mulheres, com idade 45-74 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão de frutas, legumes, carotenoides e potássio, através de QFA. - Ocorrência de fratura da anca, através de registos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - A ingestão de maior quantidade de legumes e de carotenoides associa-se a uma diminuição do risco de fratura da anca, apenas nos homens. - A ingestão de maior quantidade de frutas, de produtos do tomate e de potássio não tem relação com o risco de fratura da anca quer nos homens quer nas mulheres.
Orchard T <i>et al</i> (2014). ³⁸	73684 Mulheres pós-menopáusicas.	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão de magnésio, através de QFA. - Ocorrência de fratura, através de questionário. 	<ul style="list-style-type: none"> - A ingestão de magnésio não se associou ao risco total de fratura.
Jacobs D <i>et al</i> (2010). ³⁹	28706 Mulheres com idade 55-69 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão de cereais integrais, através de QFA. - Ocorrência de fratura da anca, através de questionário e de registos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Não há relação entre a ingestão de cereais integrais e o risco de fratura da anca.

Fung T <i>et al</i> (2014). ⁴⁰	73572 Mulheres pós-menopáusicas.	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão de refrigerantes, através de QFA. - Ocorrência de fratura da anca, através de questionário. 	<ul style="list-style-type: none"> - Por cada aumento de ingestão total de refrigerante de uma porção diária o risco de fratura da anca aumenta 14%. - Não há diferenças significativas desse risco consoante os vários subtipos de refrigerantes avaliados.
Hallström H <i>et al</i> (2006). ⁴¹	31527 Mulheres com idade 40-76 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão de café, chá cafeinado e cafeína, através de QFA. - Ocorrência de fratura osteoporótica, através de registos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - A ingestão superior a 600 mL de café ou 330 mg de cafeína associou-se a um aumento do risco de fratura. - A ingestão de chá cafeinado não se associou significativamente com o risco de fratura.
Hallström H <i>et al</i> (2013). ⁴²	61433 Mulheres de meia-idade.	<ul style="list-style-type: none"> - Consumo de café, através de QFA. - Ocorrência de qualquer fratura e de fratura da anca, através de registos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Um maior consumo de café não se associou nem com o risco de qualquer fratura nem com o risco de fratura da anca.
Hallström H <i>et al</i> (2014). ⁴³	42978 Homens com idade 45-79 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão de café, através de QFA. - Ocorrência de fratura, através de registos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - A ingestão de café não se associa ao risco total de fratura.
Kubo J <i>et al</i> (2013). ⁴⁴	115655 Mulheres pós-menopáusicas.	<ul style="list-style-type: none"> - Preferência por tipo de bebida alcoólica e consumo de bebida alcoólica por tipo, através de QFA. - Ocorrência de fratura da anca, através de questionário. 	<ul style="list-style-type: none"> - As mulheres com preferência por vinho e que consomem vinho têm menor risco de fratura da anca. - O facto de a população estudada ter um consumo baixo de álcool pode limitar a generalização das conclusões.
Benetou V <i>et al</i> (2013). ⁴⁵	139981 + 48814 Mulheres e homens, respetivamente.	<ul style="list-style-type: none"> - Adesão a dieta mediterrânica. - Ocorrência de fratura da anca, através de entrevistas, questionários ou registos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Uma maior adesão à dieta mediterrânica associou-se a uma diminuição do risco de fratura da anca.
Dai Z <i>et al</i> (2014). ⁴⁶	63154 Homens e mulheres, com idade 45-74 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Padrão dietético e qualidade da dieta. - Ocorrência de fratura da anca, através de registos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - O padrão de legumes-frutas-soja associa-se a uma diminuição do risco de fratura da anca. - Um maior índice de qualidade da dieta associa-se a menor risco de fratura da anca.
Lemming E <i>et al</i> (2017). ⁴⁷	56736 Mulheres com idade mediana de 52 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Padrão dietético. - Ocorrência de fratura da anca, através de registos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Uma maior adesão ao padrão dietético "Saudável" associou-se a uma diminuição do risco de fratura da anca. - Uma maior adesão ao padrão dietético "Ocidental/conveniência" associou-se a um aumento do risco de fratura da anca.
Fung T <i>et al</i> (2015). ⁴⁸	74540 + 35451 Mulheres com idade 30-55 anos e homens com idade 40-75 anos, respetivamente.	<ul style="list-style-type: none"> - Padrão dietético. - Ocorrência de fratura da anca, através de questionário. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nenhum dos padrões dietéticos estudados se associou com o risco de fratura da anca.

Byberg L <i>et al</i> (2016). ⁴⁹	33403 + 37903 Mulheres com idade 39-74 anos e homens com idade 45-79 anos, respetivamente.	<ul style="list-style-type: none"> - Adesão a dieta tipo mediterrânica. - Ocorrência de fratura da anca, através de registos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Uma maior adesão à dieta tipo mediterrânica estudada associou-se a uma diminuição do risco de fratura da anca.
McTiernan A <i>et al</i> (2009). ⁵⁰	48835 Mulheres pós-menopáusicas.	<ul style="list-style-type: none"> - Intervenção para modificação da dieta. - Ocorrência de fratura, através de entrevista. 	<ul style="list-style-type: none"> - Após uma média de 8 anos de seguimento, o grupo de intervenção não apresenta uma redução do risco total de fratura em relação ao grupo de comparação.
Appleby P <i>et al</i> (2007). ⁵¹	26749 + 7947 Mulheres e homens, respetivamente, com idade 20-89 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Padrão de dieta, através de questionário. - Ocorrência de fratura, exceto dos dedos e das costelas, através de questionário. 	<ul style="list-style-type: none"> - O risco de fratura é semelhante para os padrões de consumidores de carne, consumidores de peixe, e vegetarianos. - O padrão dos veganos associou-se a maior risco de fratura, possivelmente devido a uma ingestão de cálcio abaixo do recomendado.
Hantikainen E <i>et al</i> (2016). ⁵²	13409 Homens e mulheres, com idade ≥55 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Capacidade antioxidante não enzimática da dieta, através de QFA. - Ocorrência de fratura da anca, através de registos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Uma maior capacidade antioxidante não enzimática da dieta associou-se de forma não linear a uma diminuição do risco de fratura da anca.
Orchard T <i>et al</i> (2017). ⁵³	160191 Mulheres pós-menopáusicas.	<ul style="list-style-type: none"> - Índice inflamatório da dieta. - Ocorrência de fratura, através de questionário. 	<ul style="list-style-type: none"> - Um maior índice inflamatório da dieta não se associou a um aumento do risco total de fratura. - No subgrupo das mulheres brancas mais jovens, um maior índice inflamatório associou-se a um aumento do risco de fratura da anca.
Søgaard A <i>et al</i> (2012). ⁵⁴	10740 + 10005 Mulheres e homens, respetivamente, com idade 25-69 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Peso perdido através de dieta e número de episódios de dieta, desde os 19 anos de idade. - Ocorrência de fratura, através de registos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Um maior peso perdido associou-se a um aumento do risco de fratura, mas apenas nas mulheres. - O número de episódios de dietas não se associou significativamente a um aumento do risco de fratura, tanto nos homens como nas mulheres.
Thomas L <i>et al</i> (2011). ⁵⁵	20173 Homens com idade 45-79 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão de cádmio, através de QFA. - Ocorrência de fratura, através de registos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Maior exposição ao cádmio na dieta associa-se a um aumento do risco total de fratura.
Khalili H <i>et al</i> (2012). ⁵⁶	79899 Mulheres pós-menopáusicas.	<ul style="list-style-type: none"> - Uso regular de inibidor da bomba de prótons, através de questionário. - Ocorrência de fratura da anca, através de questionário. 	<ul style="list-style-type: none"> - O uso regular de inibidor da bomba de prótons associa-se a um aumento do risco de fratura da anca. - O risco aumenta quanto maior a duração desse uso.