



“Il calcio citrato e le diverse fasi della vita”



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

DOTT. ALBERTO FALCHETTI **ENDOCRINOLOGO/GENETISTA MEDICO**

Resp. Servizi di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo Osseo e Minerale



Clinica Villa Alba,
Gruppo Villa Maria, Bologna

GRUPPO VILLA MARIA

EndOsMet, Villa Donatello,
(Centro S.I.O.M.M.M.S.), Firenze



LA TUA CASA DI CURA, DALLA A ALLA Z

Gruppo EndOsMet

Prevenzione
Osteoporosi



Centro Hercolani
(Centro S.I.O.M.M.M.S.), Bologna





Roma, 9-12 novembre 2017

Conflitti d'interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni non ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.





Roma, 9-12 novembre 2017

FARSI UN'IDEA SUL CALCIO



ITALIAN CHAPTER



Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (survey 2005-2006)

Ragazzi 10-17 anni (108 soggetti) consumano circa

170 g/die di latte

13,5 g/die di yogurt

rappresentano **10 - 12% del totale della dieta**

(Leclercq C et al. Public Health Nutr 2009)

Media giornaliera dell'ingestione di calcio (dieta italiana):

≈738 mg/die

RDA per il calcio (LARN):

≈ 900 mg/die (800 - 1000 mg/die) bambini e adulti, **1200** per adolescenti e anziani



Roma, 9-12 novembre 2017

DIETA BILANCIATA DI TIPO "OCCIDENTALE"



ITALIAN CHAPTER



≈ **60%** del calcio dovrebbe provenire da latte e prodotti lattiero-caseari



≈ **20%** da vegetali freschi e frutta secca



rimanente parte da acqua e altre fonti



IMPORTANZA di FOSFORO, PROTEINE (++) caseina), K^+ , Mg^{2+} , Zi^{2+} vitamine A, D, C,
nel bilancio fisiologico del calcio e latte.

Prodotti lattiero-caseari: principale fonte alimentare per la maggior parte di questi nutrienti.

*(Slemenda CW et al. JBMR 1997; Heaney RP. J Am Coll Nutr 2000;
Cheng S et al. Am J Clin Nutr 2005; Rizzoli R et al. Bone 2010)*





Roma, 9-12 novembre 2017

BIODISPONIBILITÀ DI CALCIO



ITALIAN CHAPTER

DIPENDE DA:

CAPACITÀ D'ASSORBIMENTO (DISPONIBILITÀ')

e

DEPOSIZIONE DEL CALCIO NELLE OSSA



favorita dal FOSFATO (vit. D)

Guèguen L, Pointillart A. J Am Coll Nutr 2000





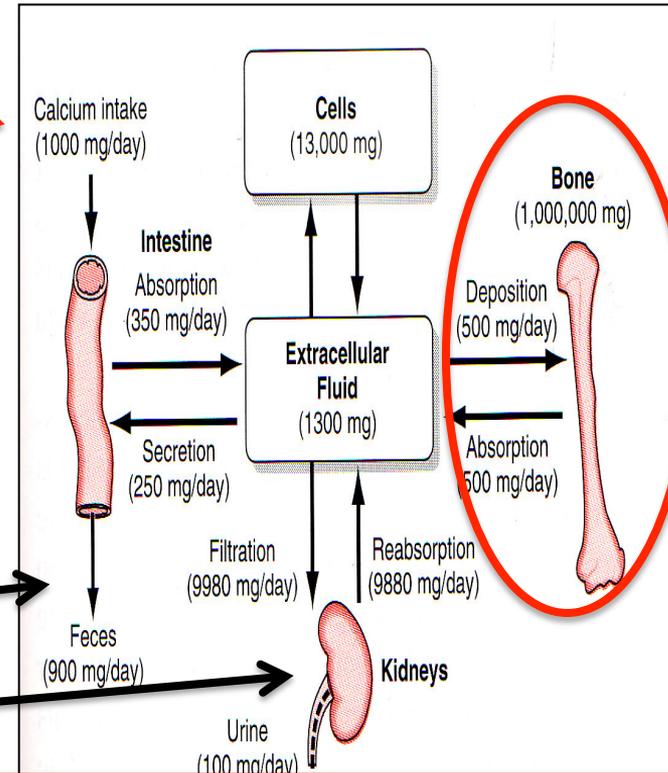
(BIO)DISPONIBILITA' DEL CALCIO ASSORBIMENTO ED ESCREZIONE



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- **Assunzione abituale: 1000 mg/die**
- **Solubilizzato e ionizzato*(50%): prima che possa essere assorbito**
- **≈ 35% (350 mg/die):** assorbito dall'intestino
- **≈ 650 mg:** escreto con le feci
- +
- **250 mg/die:** entra nell'intestino con i succhi gastrointestinali secreti
- **90% (900 mg/die):** escreto con le feci
- **10% (100 mg/die) del calcio ingerito:** escreto nelle urine



ACIDOSI riduce legame proteico al calcio, **ALCALOSI** lo facilita



ASSORBIMENTO INTESTINALE DEL CALCIO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

TRASPORTO ATTIVO (quota maggiore):

- ▶ Utilizza energia e dipende dalle concentrazioni intestinali della Ca-binding protein
- ▶ vit. D dipendente va INCONTRO A SATURAZIONE

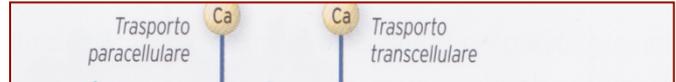
TRASPORTO PASSIVO:

- ▶ Gradiente osmotico tra lume intestinale e sangue
- ▶ Dipende dalle concentrazioni intestinali del Ca^{2+} e NON VA INCONTRO A SATURAZIONE

VITAMINA D-DIPENDENTE



TRANSCELLULARE/PARACELLULARE



OGNI ASSUNZIONE DI 500 MG DI CALCIO:

< assorbimento del PO_4^- di ca 160 mg.

(Heaney RP et al, J Am Coll Nutr 2002)

Maggiori quantità di Ca^{2+} , specie in singolo bolo (supplementi con sali di calcio): arrivano all'ileo, in grado di sostenere anche rilevante diffusione passiva (anziani perdono capacità adattativa a basse dosi)

CHI DOVREBBE CONSIDERARE GLI INTEGRATORI DI CALCIO?



ITALIAN CHAPTER



Roma, 9-12 novembre 2017

Anche se con “**dieta sana ed equilibrata**”, difficile ottenere abbastanza calcio, se:

- **DIETA VEGANA** (*Janelle KC, Barr SI. J Am Diet Assoc 1995; American Diet. Association Canada J Am Diet Assoc 2003*);
- **INTOLLERANZA AL LATTOSIO** (40% degli italiani) (*Società Italiana di Medicina Generale*);
- **ALLERGIA PROTEINE DEL LATTE VACCINO**: 0.6-0.9% popolazione (*Rona RJ et al, 2007*);
- **GRANDI QUANTITÀ DI PROTEINE o Na⁺**;
- **OSTEOPOROSI** (< di estrogeni: > riassorbimento osseo e < assorbimento del calcio)
- **TERAPIE A LUNGO TERMINE CON CORTICOSTEROIDI**;
- **M.I.C.I. o CELIACHIA** (> 170 mila, 2/3 donne) (*Relazione al Parlamento, 2014*);

DONNE AMENORROICHE + ANORESSIA NERVOSA: < assorbimento di Ca²⁺, > calciuria, < BFR
(*Abrams SA, et al. J Pediatr 1993*)

”TRIADE DELL'ATLETA DONNA”: DISORDINE ALIMENTARE + AMENORREA + OSTEOPOROSI

Amenorrea esercizio-indotta: < massa ossea

(*Drinkwater B et al, JAMA 1990; Marcus R et al, Ann Intern Med 1985*)



OTTIMIZZARE ASSUNZIONE DI CALCIO NEI BAMBINI E NEGLI ADOLESCENTI



ITALIAN CHAPTER

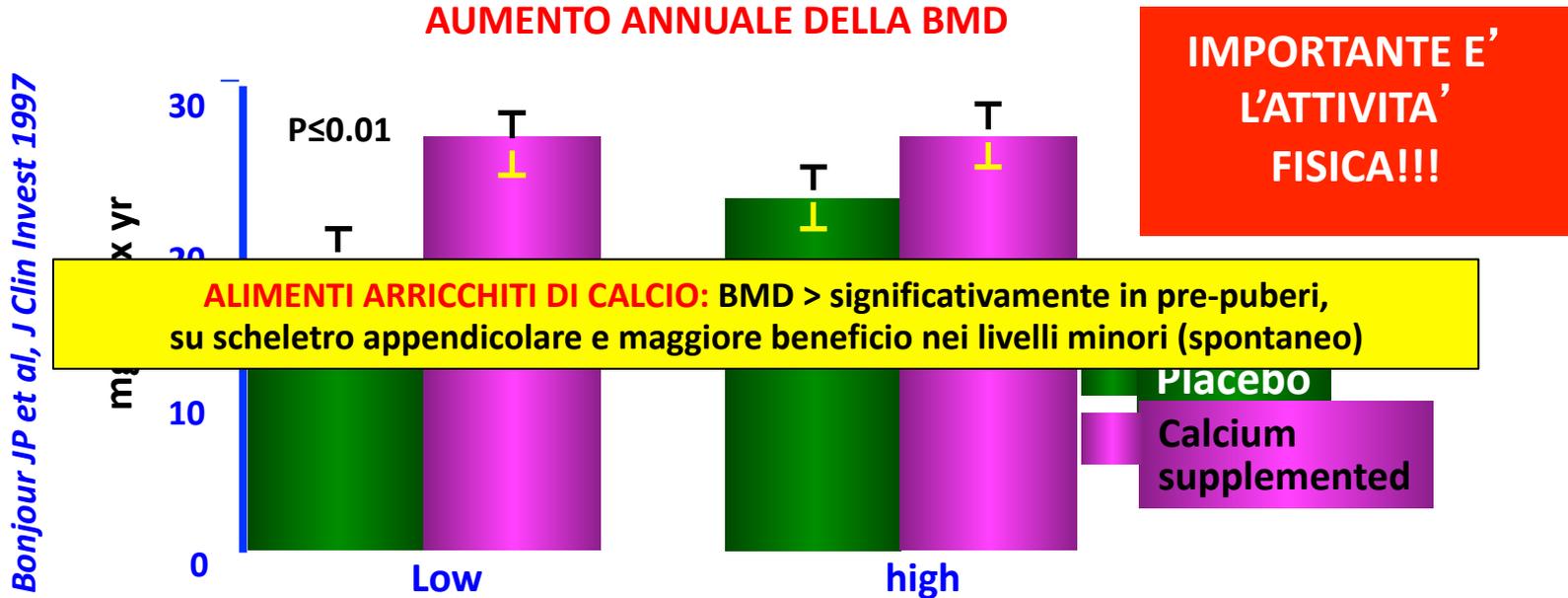


Roma, 9-12 novembre 2017

PRODOTTI LATTIERO-CASEARI O INTEGRAZIONE NELLA DIETA:

BMD aumenta del 4-8% in funzione dello studio e del sito scheletrico

(Bonjour JP et al. J Clin Invest 1997; Merrilees MJ et al. Eur J Nutr 2000)



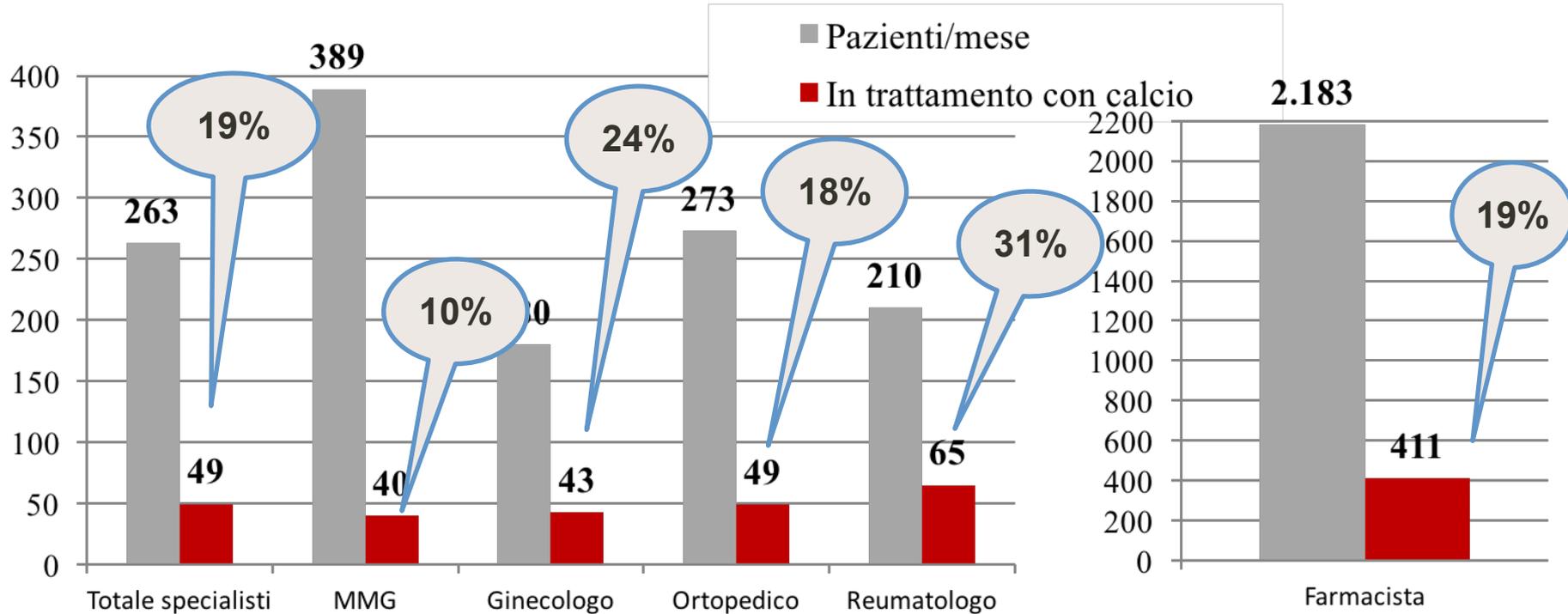


NON DISTOGLIAMO L'ATTENZIONE DAL CALCIO!



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017





TIPI DI INTEGRATORI DI CALCIO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Diversi sali di calcio utilizzati negli integratori di calcio.

Ogni composto contiene quantità variabili di calcio elementare.

CARBONATO DI CALCIO (40% di calcio elementare)

CITRATO DI CALCIO (21% di calcio elementare)

GLUCONATO DI CALCIO (9% di calcio elementare)

LATTATO DI CALCIO (13% di calcio elementare)

**Le due principali forme di integratori di calcio sono CARBONATO e CITRATO.
Il carbonato di calcio è più economico e quindi è stato spesso una buona prima scelta.**



QUALE SALE DI CALCIO?



ITALIAN CHAPTER

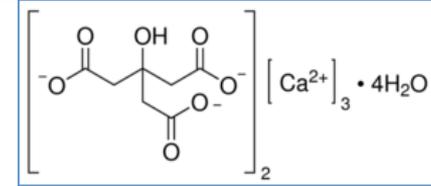
Roma, 9-12 novembre 2017

- Ca Carbonato

- Maggiore

- Ca Citrato

- Ottimamente studiato in trial



CALCIO CITRATO: più assorbibile del Calcio Carbonato di circa 52%

MAGGIORE ASSORBIMENTO: > solubilità rende il calcio più biodisponibile.

mercato

DURANTE O SUBITO DOPO UN PASTO

ASSORBITO BENE ANCHE A DIGIUNO
NON RISENTE DEL pH

POSSIBILMENTE NON OLTRE 500 mg PER VOLTA





ASSORBIBILITA'



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Tutte le varietà di integratori di calcio sono assorbite meglio se assunte in piccole dosi (500 mg o meno) al momento dei pasti.

Citrato di calcio: assorbito altrettanto bene quando assunto con/senza cibo ed è forma raccomandata per gli individui con ipo-acloridria (comune in *persone > 50 anni o in terapia con PPI, o affetti da M.I.C.I. o malassorbimento*)





CA CARB, CA CITR – ASSORBIMENTO INT.



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH
Volume 3, Number 3, 1988
Mary Ann Liebert, Inc., Publishers

Dose Dependency of Calcium Absorption: A Comparison of Calcium Carbonate and Calcium Citrate

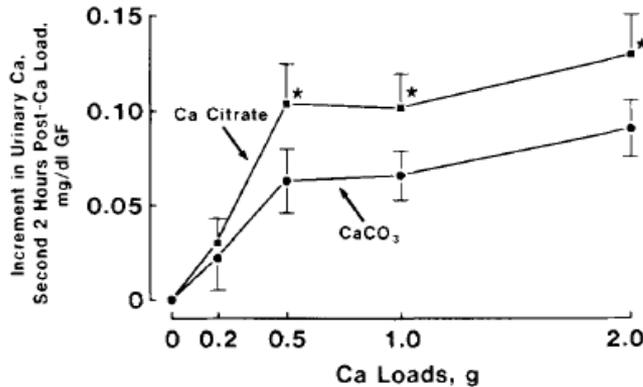
JEAN A. HARVEY, MARGARET M. ZOBITZ, and CHARLES Y.C. PAK

21 soggetti

Disegno intra-paziente

Parametro: calciuria dopo somministrazione a digiuno

Dosaggi: 200 mg, 500 mg, 1000 mg, 2000 mg di Calcio Cit. e Calcio Carb.



A TUTTI I DOSAGGI: Calcio Citrato è SUPERIORE.

ASSORBIMENTO di calcio dopo 500 mg di Calcio Citrato:

> quello dopo 2000 mg di Calcio Carbonato.





CALCIO-ESTROGENI-VIT. D

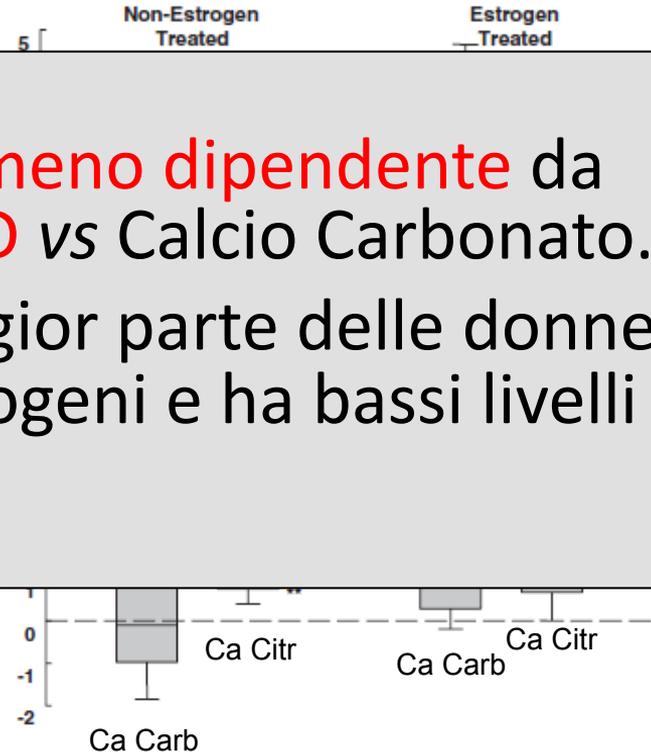


ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

EFFETTI terapia con Ee e stato vit. D su biodisponibilità di calcio citrato o carbonato

- « Assorbimento da **Calcio Citrato** è meno dipendente da **trattamento estrogenico** e **stato vit. D** vs Calcio Carbonato.
- **Di rilevanza clinica** in quanto la maggior parte delle donne in post-menopausa non assume estrogeni e ha bassi livelli di vitamina D »



≥ 15 ng/ml

(n = 15)

mg/dl





Roma, 9-12 novembre 2017

CA CITR e pH GASTRICO



ITALIAN CHAPTER



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 1985; 313: 70-3

CALCIUM ABSORPTION AND ACHLORHYDRIA

Robert R. Recker, MD

« **Incidenza di acloridria aumenta con l'età.**

Secrezione acida < dopo i 60 anni: malassorbimento di calcio dovuto a ipo/acloridria interessa una larga parte di persone a rischio di osteoporosi »

« **Calcio raccomandato in peri/post-menopausa come profilassi contro la perdita ossea:** considerata l'alta prevalenza dell'acloridria in questa popolazione, è suggeribile l'uso di una forma più solubile di calcio come il Calcio Citrato »





CA CARB, CA CITR e CHIRURGIA BARIATRICA



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

[Obes Surg.](#) Author manuscript; available in PMC 2015 Jun 16.

Published in final edited form as:

[Obes Surg.](#) 2009 Sep; 19(9): 1256-1261.

Published online 2009 May 13. doi: [10.1007/s11695-009-9850-6](#)

PMCID: PMC4469176

NIHMSID: NIHMS572580

Comparison of the Absorption of Calcium Carbonate and Calcium Citrate after Roux-en-Y Gastric Bypass

[P. Tondapu](#), [D. Provost](#), [B. Adams-Huet](#), [T. Sims](#), [C. Chang](#), and [K. Sakhaee](#)

P. Tondapu, Department of Internal Medicine, Charles and Jane Pak Center for Mineral Metabolism, UT Southwestern Medical Center, Dallas 75390-8865 TX, USA:



**< assorbimento intestinale di Ca^{2+} e disturbi metabolici ossei:
> rischio perdita ossea e calcoli renali post bypass.**

Bypass gastrico: > PTH, > turnover osseo, > NTX e OCN

Calcio Carbonato: dipende più da pH gastrico vs Calcio Citrato

« Incremento di calcemia e calciuria, riduzione del PTH = superiorità Ph-K e Ph-D del Calcio Citrato.

Solubilità del Calcio Citrato è > e meno dipendente da secrezione acida gastrica vs sale carbonato »

farmaci: calcemia, calciuria, PTH



CA CITR IN DONNE OSTEOPENICHE IN P-M



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Osteoporos Int (2004) 15: 290-294
DOI 10.1007/s00198-003-1567-0

ORIGINAL ARTICLE

Comparison of the effects of calcium loading with calcium citrate or calcium carbonate on bone turnover in postmenopausal women

Anne M. Kenny · Karen M. Prestwood · Bradley Biskup
Bertha Robbins · Enid Zayas · Alison Kleppinger
Joseph A. Burleson · Lawrence G. Raisz

- 40 donne in postmenopausa con osteopenia

- « **Calcio Citrato**: maggiore inibizione dei marcatori di riassorbimento osseo vs Calcio Carbonato.
- **Spiegazione**: maggiore assorbimento in favore del Calcio Citrato? »

CTX NTX DPTX SNTX

Fig. 1 Percent change in markers of bone resorption at 12 weeks with calcium carbonate or calcium citrate. $P < 0.05$ for differences between calcium types for each marker



CA CARB, CA CITR e PTH



ITALIAN CHAPTER



Roma, 9-12 novembre 2017

Calcif Tissue Int (2008) 83:81–84
DOI 10.1007/s00223-008-9148-z

CLINICAL INVESTIGATIONS

**Suppression of Parathyroid Hormone and Bone Resorption
by Calcium Carbonate and Calcium Citrate in Postmenopausal
Women**

Sunethra D. C. Thomas · Allan G. Need ·
Graeme Tucker · Peter Slobodian ·
Peter D. O'Loughlin · B. E. Christopher Nordin

RAZIONALE:

« Se Calcio Citrato è meglio assorbito del Calcio Carbonato ...
... possibile usare **dosi inferiori di Calcio Citrato** per prevenire
perdita di osso in post-menopausa, e ridurre reazioni avverse »

Changes in measured variables after 500 mg of Ca as citrate and
1.000 mg of Ca as carbonate, mean (standard deviation). ANOVA (n=25)

- « **500 mg di Calcio Citrato:** incrementi di calcemia e riduzioni di PTH e CTX \geq a **1000 mg di Calcio Carbonato.**
- **Calcio Citrato è meglio assorbito, come da studi di Ph-K.**
- **Calcio Citrato ha le potenzialità per essere più tollerato »**

Thomas S. Calcif Tissue Int, 2008





RIASSUMIAMO: PROFILO COMPLETO

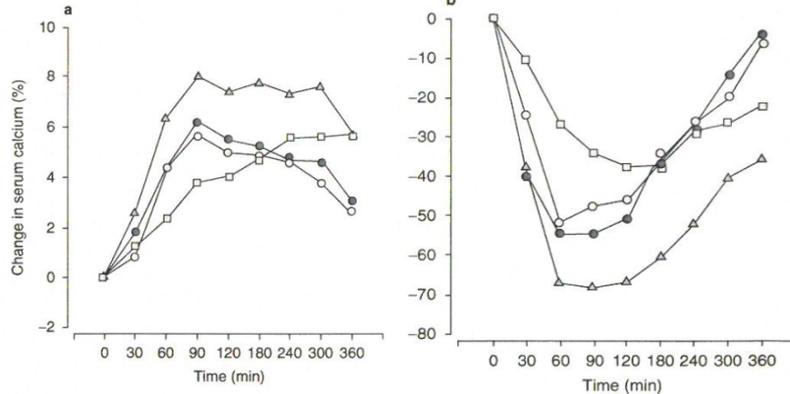
Ca-CITRATO vs. Ca-CARBONATO



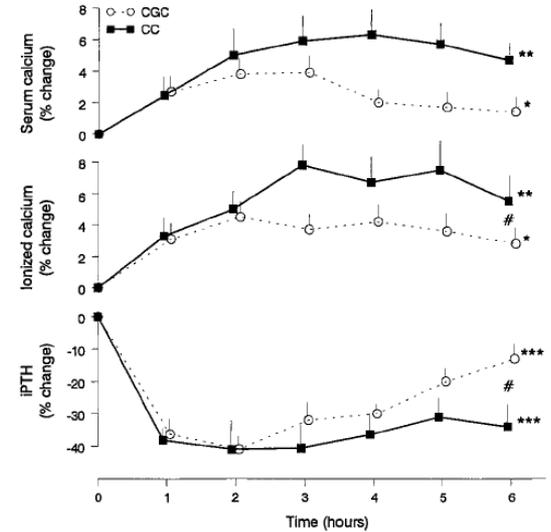
ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- Maggiore** biodisponibilità con AUC maggiori
- Maggiore** solubilità
- Minore** dipendenza da estrogeni e status vit. D



Reginster J. Osteoporosis Int, 1993



Gonnelli, Calcif Tissue Int 1995

- Maggiore** assorbimento a stomaco pieno (+22%) e digiuno (+27%), meno influenzato da acidità gastrica
- Sakhaee K. Am J Ther, 1999*

Assorbimento ottimale nei pazienti ipo/acloridrici
Non c'è aumento del rischio di formazione di calcoli renali





CA CARB, CA CITR e BMD



ITALIAN CHAPTER

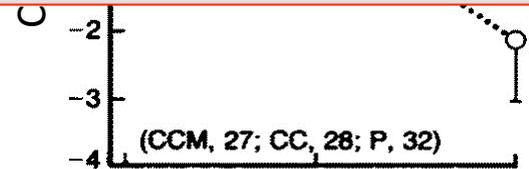
Roma, 9-12 novembre 2017

A CONTROLLED TRIAL OF THE EFFECT OF CALCIUM SUPPLEMENTATION ON BONE DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

BESS DAWSON-HUGHES, M.D., GERALD E. DALLAL, PH.D., ELIZABETH A. KRALL, PH.D., LAURA SADOWSKI, NADINE SAHYOUN, R.D., AND SAUL TANNENBAUM



- **Donne in post-menopausa con basso intake di calcio: beneficiano maggiormente degli effetti del Calcio Citrato vs Calcio Carbonato, nel prevenire la perdita di massa ossea.**
- **Calcio Citrato, a differenza del Calcio Carbonato: mostra differenze statisticamente significative vs placebo a LS-BMD e FN-BMD.**



Dawson-Hughes. *N Engl J Med*, 1990





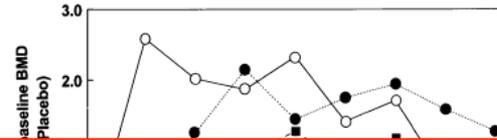
CA CARB, CA CITR e BMD



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH
Volume 13, Number 2, 1998
Blackwell Science, Inc.
© 1998 American Society for Bone and Mineral Research



Long-Term Effects of Calcium Supplementation on Serum

- « **Calcio citrato**: riduce il riassorbimento e previene la perdita di massa ossea in donne in post-menopausa da > 10 anni
- **Safety e alta tollerabilità** = utile misura preventiva in questa popolazione »

BMD lombare, femorale, total body

Calcoli renali	0	1
Artralgia	0	1





Roma, 9-12 novembre 2017

SUPPLEMENTAZIONE CALCICA E CALCOLOSI RENALE



ITALIAN CHAPTER



DONNE CON CALCOLOSI RENALE: più frequentemente hanno bassa BMD

**PARADOSSALMENTE COLORO CHE POSSONO TRARRE IL MAGGIOR BENEFICIO DALLA
SUPPLEMENTAZIONE DI CALCIO SONO ANCHE QUELLE PIÙ A RISCHIO DI CALCOLOSI**

Formazione di calcoli renali per somministrazioni a lungo termine: +17% rischio litiasi

(studio WHI, 2006)

Aumento calciuria: fattore di rischio per la litiasi

CALCIO CITRATO: aumenta eliminazione urinaria di calcio, ma ... anche di citrato (citraturia) inibitore della formazione di calcoli.





SUPPLEMENTAZIONE CALCICA E CALCOLOSI RENALE



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Effect of calcium citrate supplementation on urinary calcium oxalate saturation in female stone formers: implications for prevention of osteoporosis

	Time period		
	Baseline	1 mo	6 mo

« Supplementazione con **Calcio Citrato** per 6 mesi: **non** aumenta la litogenicità (grado di saturazione calcio/ossalato)

Aumento calciuria: controbilanciato da aumento **citraturia**, lasciando invariata la potenzialità di formare calcoli »





SUPPLEMENTAZIONE CALCICA E CALCOLOSI RENALE



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

0022-5347/04/1723-0958/0
THE JOURNAL OF UROLOGY®
Copyright © 2004 by AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION

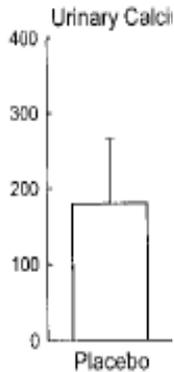
Vol. 172, 958-961, September 2004
Printed in U.S.A.
DOI: 10.1097/01.ju.0000136400.14728.ed

18 Donne in p-m (48-76 anni)

STONE FORMING RISK OF CA HEALTHY POS

KHASHAYAR SAKHAEI,* JOI
AND C

From the Center for Mineral Metabolism and Clinical



In summary, it is my belief that

- There is no firm evidence for the requested claims that a high calcium intake protects against stone formation. The lower incidence of stones in the highest quintile of calcium intake in epidemiological studies can be explained by the fact that a high calcium diet is often taken with protective factors, such as higher fluids, potassium-rich foods (certain citrus fruits), and magnesium. Available objective data have shown either no effect or increased stone forming risk, never a reduced risk, following high calcium diet or calcium supplementation.
- Calcium given as food confers less risk than calcium given as supplement.
- The stone-forming risk depends on the type of calcium supplement, with calcium citrate having lower risk than calcium carbonate due to its enhancement of urinary citrate, an inhibitor of stone formation.
- The stone-forming risk also depends on the state of intestinal calcium absorption. In the latter, a high calcium intake may enhance stone forming risk.
- The notion that urinary oxalate is much more important than urinary calcium in the development of stones is wrong. Urinary calcium is just as effective as urinary oxalate in raising urinary saturation of calcium oxalate.

cebo
er 2 settimane

ate



Citrate

Sincerely yours,

Khashayar Sakhaei, M.D.





RISCHI CLINICI RELATIVI



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

REVIEW

Annals of Internal Medicine

Calcium Intake and Cardiovascular Disease Risk

An Updated Systematic Review and Meta-analysis

Mei Chung, MPH, PhD; Alice M. Tang, SCM, PhD; Zhuxuan Fu, MPH; Ding Ding Wang, MPH; and Sydney Jennifer Newberry, MS, PhD

Background: Conflicting evidence exists regarding potential cardiovascular risks associated with high levels of calcium intake.

Purpose: To update and reanalyze 2 systematic reviews to examine the effects of calcium intake on cardiovascular disease (CVD) among generally healthy adults.

Data Sources: MEDLINE; Cochrane Central Register of Controlled Trials; Scopus, including EMBASE; and previous evidence reports from English-language publications from 1966 to July 2016.

Study Selection: Randomized trials and prospective cohort and nested case-control studies with data on dietary or supplemental intake of calcium, with or without vitamin D, and cardiovascular outcomes.

Data Extraction: Study characteristics and results extracted by 1 reviewer were confirmed by a second reviewer. Two raters independently assessed risk of bias.

Data Synthesis: Overall risk of bias was low for the 4 randomized trials (in 10 publications) and moderate for the 27 observational studies included. The trials did not find statistically significant differences in risk for CVD events or mortality between groups receiving supplements of calcium or calcium plus vitamin D and those receiving placebo. Cohort studies showed no consistent dose-response relationships between total, dietary, or supplemental calcium intake levels and cardiovascular mortality and highly inconsistent dose-response relationships between calcium intake and risks for total stroke or stroke mortality.

Limitations: CVD disease outcomes were secondary end points in all trials. Dose-response metaregression analysis of cohort studies was limited by potential confounding, ecological bias, and imprecise measures of calcium exposures. Data were scarce regarding very high calcium intake—that is, beyond recommended tolerable upper intake levels.

Conclusion: Calcium intake within tolerable upper intake levels (2000 to 2500 mg/d) is not associated with CVD risk in generally healthy adults.

Primary Funding Source: National Osteoporosis Foundation.

Ann Intern Med. doi:10.7326/M16-1165

www.annals.org

For author affiliations, see end of text.

This article was published at www.annals.org on 25 October 2016.

CARDIOVASCOLARE

CALCOLOSI
RENALE

MORTALITA'

Cautela nei soggetti con storia di urolitiasi.

Ca Carb con i pasti per minimizzarne il rischio; **meglio Ca Citr.** (a digiuno)

Non dimostrata associazione positiva certa con assunzione di calcio.
In ogni caso, quando dato con vit. D, il RR di mortalità globale si riduce.

Lamy O and Burckhardt P, 2014





Roma, 9-12 novembre 2017

TAKE HOME MESSAGES



ITALIAN CHAPTER



QUINDI IL CALCIO CITRATO ... HA DIMOSTRATO

- **Maggiore** biodisponibilità con AUC maggiori vs Calcio Carbonato
- **Maggiore** solubilità vs Calcio Carbonato
- **Maggiore** assorbimento: stomaco pieno/digiuno, meno influenzato da pH gastrico
- **Maggiore** attività su calcemia, calciuria, PTH a dosaggi più bassi vs Ca. Carbonato
- **Minore** dipendenza da estrogeni e stato vitaminico D vs Calcio Carbonato
- **Assorbimento ottimale** nei pazienti ipo/acloridrici
- **Non aumento** del rischio di formazione di calcoli renali
- **MANCANO DATI DI RCTs SU RISCHIO FRATTURATIVO (?)**

Si propone per essere utilizzato a tutte l'età!!!





Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

GRAZIE PER L'ATTENZIONE