

1 **Estrategias para la prevención de la osteoporosis en la tercera edad: ¿Alimentos o**
2 **fármacos?**

3

4

5 Rosa Álvarez ¹

6

7 ¹*Àrea de Ciències de la Salut, Institut Internacional de Postgrau de la Universitat Oberta*
8 *de Catalunya (UOC), 08035, Barcelona, España*

9

10 Supervisora del trabajo: Núria Mach

11

12 Este artículo ha sido publicado en la revista Alimentaria:

13 **Álvarez, R., and N. Mach. 2011. Estrategias para la prevención de la osteoporosis en**
14 **la tercera edad: ¿Alimentos o fármacos?. [Alimentaria, 425: 105-111.](#)**

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

Introducción

27

28 La osteoporosis es una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial. Se
29 caracteriza por una reducción de la masa ósea y una deterioración microestructural del
30 tejido óseo, incrementando la fragilidad ósea y aumentando el riesgo de fractura, dolor,
31 deformidad e incapacidad (Rubin *et al.*, 2002). Las fracturas osteoporóticas son la mayor
32 causa de morbilidad y incapacidad en la gente mayor y, en casos de fractura de cadera,
33 pueden producir muerte prematura (Prentice, 2004). Últimamente, constituye un problema
34 de salud pública emergente debido al envejecimiento demográfico en España y en Europa
35 en general. Así su importante impacto sanitario, económico y social nos impulsa a buscar la
36 forma de prevenirla. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la osteoporosis en
37 base la densidad mineral ósea (BMD) determinada mediante absorciometría fotónica dual
38 radiológica (Dual Energy Xray absorptiometry, DEXA). Considera una BMD normal
39 cuando hay una desviación estándar (DE) inferior a 1 respecto a la media de referencia para
40 adultos jóvenes; osteopenia entre -1 y -2,5S DE respecto a la media para adultos jóvenes; y
41 osteoporosis y osteoporosis establecida con más de -2,5S DE por debajo de la media para
42 adultos jóvenes (Sosa, 2005).

43 En la actualidad, la medicina en los países desarrollados, debido a la presión
44 asistencial y de la industria farmacéutica, tiende a actuar de forma agresiva frente a
45 cualquier sintomatología de fragilidad ósea, receptando vitamina D, y calcio asociado a
46 bifosfonatos, a moduladores de los receptores estrogénicos (SERM), a terapias hormonales
47 sustitutivas (THS), a antiresortivos, y a osteoformadores o combinaciones entre ellos
48 (Quesada, 2009). La consecuencia es que poseemos una población anciana polimedicada.
49 Alternativamente a esta estrategia farmacológica, una ingesta adecuada de calcio y
50 vitamina D parecen ser clave para mantener la densidad mineral ósea a lo largo de la vida,

51 y prevenir la osteoporosis (Cashman, 2002). El calcio y la vitamina D que necesitamos para
52 nuestros huesos puede obtenerse a través de la dieta, actuando de forma menos agresiva,
53 pero no por ello menos eficiente. Así, el objetivo del presente trabajo es describir la
54 osteoporosis, y algunos de los mecanismos moleculares mediante los cuales ejercen su
55 acción los fármacos y productos naturales de nuestra dieta, que podrían ser utilizados para
56 reducir la carga medicamentosa de nuestros pacientes de la tercera edad.

57

58 **Definición de osteoporosis y epidemiología de las fracturas osteoporóticas**

59

60 La primera definición de osteoporosis se tomó por consenso en Hong-Kong en el
61 año 1993. Se definió como una enfermedad crónica y progresiva de todo el esqueleto
62 caracterizada por una masa ósea baja y trastornos microestructurales que llevan a un
63 aumento del riesgo de sufrir fracturas, dolor, deformidad, incapacidad e incluso muerte
64 (Riis, 1993, Prentice, 2004, Puel *et al.*, 2007; Figura 1). No obstante, *a posteriori*, se han
65 introducido aspectos que indican que no solo es la masa ósea es importante para definir la
66 enfermedad, sino también una serie de factores que influyen en la resistencia del hueso a la
67 fractura: la microarquitectura, la conexión entre las trabéculas, la acumulación del daño, la
68 mineralización y el remodelado óseo. Por eso, también por consenso en el 2001 se cambio
69 la definición de osteoporosis por un trastorno esquelético caracterizado por un compromiso
70 de la resistencia ósea que predispone a la persona a un mayor riesgo de fractura (Sosa,
71 2005).

72 Las fracturas más frecuentes son en la cadera, vértebras o muñecas. La incidencia
73 de fracturas vertebrales y de la cadera se incrementa exponencialmente con la edad
74 avanzada (Compston, 1993). Esto supone un problema importante ya que el número de
75 personas mayores en la Unión Europea (de 80 años y más) será en el año 2050 de 26,4

76 millones de mujeres y 17,4 millones de hombres (Comisión Europea, 1998). Por lo que si al
77 incremento en la incidencia de fracturas osteoporóticas con la edad, sumamos los cambios
78 demográficos mencionados y el aumento en la esperanza de vida, tendremos un impacto
79 enorme en el número potencial de fracturas en gente mayor (e.g. el número de fracturas de
80 cadera en la UE pasará de 414.000 en año 1998 a 972.000 en el año 2050 según un estudio
81 de la Comisión Europea, 1998). Desde una perspectiva económica los costes hospitalarios y
82 de rehabilitación asociados a las fracturas osteoporóticas son un agujero negro para los
83 sistemas nacionales de salud, excediendo a los costes de otras patologías prevalentes de la
84 vejez como el infarto de miocardio (Reginster and Burlet, 2006).

85

86 **Interpretaciones científicas sobre los cambios en densidad mineral ósea (BMD)**

87

88 La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la osteoporosis en base a los
89 valores de BMD analizados por DEXA. Se considera una densidad ósea normal cuando
90 existe una DE inferior a 1 respecto a la media de referencia para adultos jóvenes,
91 osteopenia entre -1 y -2,5 DE respecto a la media para adultos jóvenes, y osteoporosis
92 cuando existe más de -2,5 DE por debajo de la media para adultos jóvenes (Sosa, 2005).
93 Actualmente también se utilizan los marcadores bioquímicos de recambio óseo para medir
94 el BMD. Hay dos tipos marcadores: a) los de formación que reflejan la actividad
95 osteoblástica en suero (fosfatasas alcalinas óseas, osteocalcina, péptidos terminales del
96 procolágeno I y fosfatasas ácidas); y b) los de resorción que reflejan la acción de los
97 osteoclastos en orina (calcio, hidroxiprolina, piridinolinas y péptidos del cross link del
98 colágeno I) y en suero (fosfatasas ácidas; (Hedstrom *et al.*, 2001, Reginster *et al.*, 2001,
99 Hedstrom, 2004, Sarkar *et al.*, 2004).

100

101 **Salud del hueso y factores que afectan la osteoporosis**

102

103 El cuerpo del hombre adulto contiene 1-2% de calcio (Cashman, 2002). Más del
104 99,5% del calcio se encuentra en los huesos y dientes; el resto se acumula en los espacios
105 intracelulares. La concentración plasmática normal de calcio es de 2,5 mmL/ L (1 mmL=
106 40 gr.). El 47% se encuentra ligado a proteínas, sobre todo albúmina, el 6% forma
107 complejos con citratos o fosfatos, y sólo el 47% es calcio libre iónico, el único
108 fisiológicamente activo. El valor de control asociado a la homeostasis del calcio es su
109 concentración plasmática (2,2-2,6 mmL/L). Esta regulación del metabolismo del calcio se
110 realiza mediante el complejo sistema fisiológico relacionado con las hormonas calcitrópicas
111 (hormona paratiroidea (PTH), la 1,25 dihidroxicolecalciferol y la calcitonina (Cashman,
112 2002; Figura 2). Si hay un descenso leve de la concentración de calcio libre en sangre se
113 estimula la secreción de PTH en la corteza suprarrenal. La PTH estimula que el 25-
114 hidroxicolecalciferol circulante se convierta en su forma activa, 1,25-
115 dihidroxicolecalciferol, con ello, se estimula la reabsorción del calcio en los túbulos
116 renales, se induce el transporte intestinal de calcio y se activa la formación de osteoclastos.
117 Ese aumento de la concentración sanguínea de calcio inhibe la PTH, y consecuentemente
118 inhibe la acción de los osteoclastos y la de la 1α -hidroxilasa, enzima que hidroxila al 25-
119 hidroxicolecalciferol. El tejido óseo esta continuamente remodelándose, un sitio es
120 activado, los osteoclastos comienzan la reabsorción, después los osteoclastos rellenan la
121 cavidad. La cantidad de esqueleto remodelado viene determinado por la PTH, que opera
122 principalmente controlando los sitios de activación del remodelado, un incremento en la
123 PTH aumenta los sitios de activación del remodelado y un descenso los disminuye.
124 Cualquier reducción aguda del proceso de remodelado lo primero que suprime es la
125 reabsorción. En cambio la mineralización ósea de los sitios previamente activados continua

126 a la misma velocidad que el remodelado anterior, más rápida que la velocidad en que el
127 hueso esta siendo reabsorbido. Esto implica un incremento de la masa ósea por un tiempo.
128 Este fenómeno se conoce como “llenado del espacio de remodelado” y produce un cambio
129 en la masa ósea y en el balance del calcio denominado remodelación de transición (Heaney,
130 2000). Así, las concentraciones de PTH cumplen un papel fundamental en la regulación del
131 calcio, que requiere una cantidad suficiente de vitamina D3 disponible. Contrariamente a la
132 PTH, la hormona calcitonina afecta a las concentraciones sanguíneas de calcio a largo
133 plazo. Esta hormona se sintetiza en la glándula tiroides cuando aumentan las
134 concentraciones séricas de calcio y su función es inhibir la acción de los osteoclastos, lo
135 que a su vez induce la absorción de calcio en el hueso. Al mismo tiempo se inhibe el
136 transporte intestinal del calcio y esto determina una reducción de su nivel sérico. Por tanto,
137 la remodelación ósea es un proceso de formación y destrucción de hueso regulado por
138 hormonas. En condiciones de normalidad, la perdida ósea producida por la actividad
139 osteoclástica es restaurada por la actividad osteoblástica y la cavidad producida es rellenada
140 por hueso nuevo (Biesalski et al., 2005).

141 En resumen, el tejido óseo es un tejido dinámico, en constante remodelación
142 (Cashman, 2002). Consecuentemente, cualquier factor que influencie el desarrollo de la
143 PBM o la pérdida de tejido óseo durante la edad adulta podrá afectar el riesgo de fractura.
144 Algunos de los factores potenciales son el sexo, la edad, el peso corporal, la base genética,
145 y otros como el estatus hormonal, el ritmo y estilo de vida asociados con baja actividad
146 física, el consumo de alcohol y tabaco, así como la dieta. La interacción de los factores
147 genéticos, hormonales, ambientales y nutricionales determina el desarrollo del pico
148 máximo de masa ósea en la madurez y su perdida posterior. Se cree que los factores
149 genéticos influyen hasta un 80% en la variación de masa ósea en la población (Morrison et
150 al., 1994) mientras que la dieta y el estilo de vida como por ejemplo la actividad física

151 pueden tener una influencia menor en la masa ósea. No obstante, estos factores son
152 importantes como moduladores para alcanzar el máximo potencial genético en el pico de
153 masa ósea y también la mínima pérdida ósea (Cashman y col, 1998). *De facto*, una baja
154 ingesta de calcio es la principal causa de reducción de masa ósea en los países occidentales,
155 seguido de otros factores como menopausia o inactividad física. En España, el Dr. Sosa,
156 presidente de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral
157 (SEIOMM) aconseja una dosis diaria de 1500 mg de calcio durante la menopausia e insiste
158 en que más del 50% de las mujeres españolas entre 45 y 65 años consume menos de la
159 mitad de esa cantidad y de las de más de 65 años, el 75% no alcanza la cantidad
160 recomendada, reafirmando que gran parte de la población no conoce como puede alcanzar
161 los requerimientos de calcio que necesita.

162

163 **Como alcanzar los requerimientos de calcio necesarios mediante la alimentación?**

164 *1.Potenciando una buena absorción del calcio ingerido*

165

166 En la actualidad, el sistema sanitario español es costoso y presente un gasto
167 farmacéutico muy elevado. La mayor parte de las consultas en España terminan con una
168 receta o, varias, ya que la media es de 2.5% por cita en Atención Primaria. En concepto de
169 osteoporosis, normalmente se recetan calcio y Vitamina D conjuntamente a los bifosfonatos
170 como primera elección (alendronato, risedronato e ibandronato), a parte de los moduladores
171 de los receptores estrogénicos (SERM), las terapias hormonales sustitutivas (THS), los
172 antiresortivos, y los osteoformadores o combinaciones entre ellos (Quesada, 2009).
173 Consecuentemente, poseemos una población anciana polimedicada. Alternativamente a esta
174 estrategia farmacológica, el desarrollo de la máxima densidad mineral ósea mediante la

175 alimentación y la reducción de la pérdida de masa ósea en la edad adulta son las dos
176 principales estrategias para prevenir la osteoporosis (Weaver, 2000).

177 La máxima densidad mineral ósea puede alcanzarse potenciando una buena
178 absorción del calcio ingerido mediante la alimentación. La absorción del calcio es el
179 resultado del transporte activo a través de las células y la difusión pasiva. El transporte
180 activo implica entrada a través de las microvellosidades del enterocito, difusión en el
181 citoplasma y secreción a través de la membrana baso lateral en el líquido extracelular. El
182 transporte activo está regulado por la PTH y la vitamina D. Así, la deficiencia de vitamina
183 D afecta negativamente a la absorción del calcio. Con la edad, los receptores de vitamina D
184 disminuyen y la enzima 1α -hidroxilasa, necesaria para que la vitamina D este en su forma
185 activa, tiende a inactivarse, de ahí que la absorción del calcio tiende a disminuir con la edad
186 (Torresani, 2007). Por otro lado el transporte activo es saturable por la ingesta de calcio.
187 Por eso la cantidad de calcio ingerida, determina la fracción absorbida de calcio. Si la
188 ingesta de calcio es elevada el transporte activo se satura primero y se absorbe menos
189 calcio que si la ingesta inicial de calcio es menor, lo que permite que la vía del transporte
190 activo siga funcionando y tarde más en saturarse (Heaney y col, 1990b). Como
191 consecuencia se aconseja repartir la ingesta de calcio diaria, en varias tomas a lo largo del
192 día. La absorción puede mejorar hasta en un 80% comparándola con la absorción cuando
193 hacemos una toma diaria. También puede afectar a la absorción de calcio, la cantidad de
194 mucosa intestinal, el tiempo de tránsito intestinal y la velocidad de vaciado gástrico de cada
195 individuo (Barger-Lux, 1995), así la absorción del calcio es mayor con una comida que con
196 el estomago vacío.

197 La mayor fuente de calcio que disponemos en nuestra dieta es el calcio proveniente
198 de la leche y sus derivados. La leche es el alimento más recomendable de la dieta para
199 alcanzar las elevada ingesta de calcio requerida por las mujeres posmenopáusicas y por los

200 ancianos ya que nos provee de un calcio con una absorción protegida y prolongada que se
201 deposita en el hueso (Gueguen et al., 2000). El calcio de la leche puede ser absorbido,
202 incluso, en ausencia de vitamina D, bajo la influencia de la lactosa. Un estudio muy
203 interesante de Napoli et al. (2007) demuestra las ventajas del calcio de la leche y los
204 productos lácteos en el metabolismo de los estrógenos y en la BMD de las mujeres
205 posmenopáusicas. Los estrógenos circulantes son metabolizados por 2 vías la 2-
206 hidroxilación y la 16 α - hidroxilación. La vía de la 2-hidroxilación lleva a la formación de
207 metabolitos no estrogénicos mientras que la 16 α -hidroxilación da lugar a metabolitos que
208 retienen las propiedades estrogénicas. Se ha visto que las mujeres con un incremento de la
209 16 α - hidroxilación están más protegidas frente a la pérdida de hueso y la osteoporosis.
210 Ocurre lo contrario cuando predomina la vía de la 2-hidroxilación. Estas averiguaciones
211 sugieren que la manipulación de estas 2 vías puede alterar el riesgo de osteoporosis. El
212 estudio realizado en mujeres posmenopáusicas sanas demostró que en las mujeres que
213 obtienen sus requerimientos de calcio de la dieta (leche y derivados lácteos) predominaba
214 la 16 α - hidroxilación. Por tanto el tipo de fuente de calcio puede ser determinante en el
215 metabolismo estrogénico y el consumo de calcio de la dieta (leche y derivados lácteos)
216 tiene efectos más positivos en el metabolismo óseo que el consumo de suplementos de
217 calcio y debería ser recomendado en pacientes con riesgo de pérdida ósea. Por último la
218 leche y los productos lácteos no son solamente excelentes fuentes de calcio sino que
219 proveen de una dieta casi completa cuyo consumo provoca un efecto de comida. Esto
220 ayuda a la absorción del calcio y provee simultáneamente de una ingesta de fósforo que es
221 esencial para la formación de hueso. Estas ventajas no pueden ser obtenidas con ninguna
222 otra fuente de calcio, como los suplementos o alimentos enriquecidos en calcio.
223

224 Es importante considerar el efecto potenciador de absorción del calcio de
225 componentes individuales de la leche como la lactosa, la lactulosa y los fosfopéptidos
226 (Cashman, 2002). Los fosfopéptidos son derivados de la digestión integral de la caseína
227 (CCP), con capacidad de quelar el calcio y evitar la precipitación de las sales de fosfato
228 cálcico permitiendo altas concentraciones de calcio soluble en el lumen intestinal (Tsuchita
229 *et al.*, 2001). Heaney *et al.* (1994) constataron que en mujeres posmenopáusicas con una
230 absorción de calcio baja, al administrárseles calcio asociado a CCP, la absorción del calcio
231 aumentaba. Recientemente, se ha demostrado que los fructooligosacáridos, prebióticos
232 conocidos como fibra dietética, actúan a nivel del metabolismo mineral disminuyendo el
233 pH intestinal por la fermentación colónica, mejorando la permeabilidad intestinal,
234 provocando vasodilatación y aumentando la absorción de agua y sales minerales
235 (Torresani, 2007). Los fructooligosacáridos como inulina u oligofructosa mejoran la
236 absorción del calcio en adolescentes y adultos (Abrams y Griffin, 2001). Se ha visto que los
237 efectos positivos de estos fructooligosacáridos persisten en ratas después de una
238 ovariectomía, lo que permite establecer que sus efectos son independientes de las hormonas
239 y pueden ser beneficiosos para las mujeres posmenopáusicas (Coxam, 2005). Así, una
240 ingesta adecuada de calcio y vitamina D, a parte de productos naturales como los
241 fosfopéptidos, los fructooligosacáridos, de los que se ha demostrado su potente actividad
242 desde tiempos inmemoriales y la ausencia de efectos tóxicos, parecen ser importantes para
243 mantener la densidad mineral ósea a lo largo de la vida, y prevenir la osteoporosis. La
244 administración combinada de estos productos en la dieta, podría tener grandes ventajas no
245 solamente a nivel terapéutico sino también a nivel social y económico.

246 Es importante también controlar la ingestión de moléculas, como oxalatos o fitatos,
247 ya que en condiciones de pH neutro forman complejos insolubles con el calcio e inhiben su
248 absorción. El ácido oxálico es el inhibidor más potente de la absorción del calcio, ya que

249 forma con el mismo, oxalato cálcico, un complejo que resulta insoluble (Heaney et al.,
250 1998). Se encuentra presente en altas cantidades en vegetales como acelga, espinaca,
251 remolacha y cacao. El ácido fítico es un inhibidor leve por la formación de quelatos
252 insolubles. Se encuentra en los cereales, al panificar el ácido fítico es degradado por la
253 fitasa de las levaduras fermentadoras, reduciéndose su efecto inhibidor (Halleberg et al.,
254 2000). Alimentos con altos contenidos en fitatos son cacao en polvo, semillas de sésamo y
255 girasol, frutas secas, legumbres y lentejas.

256

257 *2. Disminuyendo la reducción de la pérdida de masa ósea*

258

259 Otra de las estrategias para prevenir la osteoporosis es la reducción de la pérdida de
260 masa ósea en la edad adulta (Weaver, 2000). Por lo tanto, es importante, reducir los
261 factores de la dieta que aumentan la pérdida de calcio por la orina (Heaney, 1996). La
262 mayoría del calcio absorbido es almacenado en el esqueleto y el no absorbido es excretado
263 por la orina, heces y sudor. Independientemente que el calcio se haya obtenido de la dieta o
264 de suplementos farmacológicos hay ciertas sustancias que pueden cambiar la cantidad de
265 calcio excretado por la orina. Así el fósforo necesario en los periodos de rápido crecimiento
266 óseo, normalmente aumenta la reabsorción del calcio en el riñón pero debe estar en una
267 relación $\text{Ca/P} > 1$ para que no aumente la excreción de calcio en la orina (Mazagariegos-
268 Ramos et al., 1995). Contrariamente el exceso de proteínas lleva a un aumento de la
269 pérdida de calcio por la orina, especialmente proteínas con alto contenido en aminoácidos
270 con azufre (cisteína y metionina) que causan una moderada acidosis. La acidosis
271 metabólica crónica también aumenta la pérdida de calcio en la orina. En cambio la alcalosis
272 resultante de la toma de bicarbonato o potasio tiene el efecto contrario (Massey, 1998).
273 Igualmente, las dietas ricas en sodio aceleran la pérdida de calcio (MatKovic et al., 1995).

274 Claramente los factores de la dieta que aumentan la pérdida de calcio por la orina, tienen
275 más influencia en el balance del calcio que los que favorecen su absorción intestinal
276 (Heaney, 1996). Por eso en los países occidentales con múltiples elementos de la dieta que
277 aumentan la calciuria (proteínas animales, sulfatos, sodio, café, té, alcohol), hay más
278 problemas de descalcificación ósea que en otros países que aún teniendo ingesta baja de
279 calcio tienen niveles mucho más bajo de estos elementos descalcificantes.

280

281

Conclusiones

282

283 En los últimos años algunos científicos han empezado a confirmar la importancia de
284 ciertos componentes de la dieta en la prevención de las patologías de gran prevalencia,
285 como la osteoporosis. Asimismo, los efectos beneficiosos para la salud de algunos
286 productos de nuestra dieta (e.g. leche y subproductos, fibra dietética, inulina, o
287 oligofruktosa en la dieta mediterránea) son conocidos hoy en día y se recomiendan como
288 parte de una dieta saludable para prevenir la osteoporosis. El calcio de la leche es sin lugar
289 a duda la mejor fuente de calcio, presentando una gran calidad, absorción y depósito en el
290 hueso. Esto es especialmente importante en las mujeres a partir de la menopausia y en los
291 ancianos donde la absorción está disminuida. No obstante, una gran proporción de la
292 población no llega a las ingestiones necesarias. Uno de los grandes retos de los
293 profesionales es potenciar el consumo de calcio mediante la leche y derivados lácteos, así
294 como los potenciadores de la absorción, y mas importante, reducir la ingestión de
295 componentes de la dieta que incrementan la pérdida de calcio por la orina pues juegan un
296 papel clave en el balance óseo, y evitar hábitos no saludables como el fumar, la ingestión
297 elevada de alcohol o el exceso de café o té.

298

301 Abrams, SA., Griffin, IJ. (2001). Inulin and oligofructose and calcium absorption: human
302 data. In proceedings of the 3rd ORAFATI Research Conference: Recent scientific
303 research on inulin and oligofructose: pp 26-27 Belgium: Orafati active foods
304 ingredients.

305 Aloia, JF., Vaswani, A., Yeh, JK., Ross, PL., Flaster, E., Dilmanian, FA. (1994). Calcium
306 supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent
307 postmenopausal bone loss. *Annals of Internal Medicine*, 120: 97 -103.

308 Barcel, U. (1995). The skeleton as an ion exchange system: implications for the role of
309 acid-base imbalance in the genesis of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral
310 Research*, 10: 1431-1436.

311 Barger-Lux, MJ., Heaney, RP., Lanspa, SJ., Healy, JC., De Luca, HF. (1995). An
312 investigation of sources of variation in calcium absorption efficiency. *Journal of
313 Clinical Endocrinology and Metabolism*, 80: 406-411.

314 Biesalski, HK., Grimm, P. (2005). *Nutrición: Texto y Atlas*, 150-151: 212-215.

315 Binder, NB., Niederreiter, B., Hoffmann, O., Stange, R., Pap, T., Stulnig, TM., Mack, M.,
316 Erben, RG., Smolen, JS., Redlich, K. (2009). Estrogen-dependent and C-C
317 chemokine receptor-2-dependent pathways determine osteoclast behavior in
318 osteoporosis. *Nature Medical* 15: 417-424.

319 Browner, WS., Pressman, AR., Nevitt, MC., Cummings, SR. (1996). Mortality following
320 fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Archives of Internal
321 Medicine*, 156: 1521-1526.

322 Cashman, K., Flynn, A. (1998). Trace elements and bone metabolism. *Bibliotheca
323 Nutrition et Dieta*, 54: 150-164.

324 Cashman, KD. (2002). Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. British
325 Journal of Nutrition, 87: 169-177.

326 Chapuy, MC., Arlot, ME., Duboeuf, F., Brun, J., Crouzet, B., Arnaud, S., Delmas, PD.,
327 Menuir, PJ. (1992). Vitamin D and calcium to prevent hip fractures in elderly
328 women. New England Journal of Medicine, 327: 1637-1642.

329 Chevalley, T., Rizzoli, R., Nydegeger, V., Slosman, D., Rapin, C-H., Michel, J-P., Vasey,
330 H., Bonjour, J-P. (1994). Effects of calcium supplements on femoral bone mineral
331 density and vertebral fracture rate in vitamin D replete elderly patients.
332 Osteoporosis International, 4: 245-252.

333 Cleveland, LE., Goldman, JD., Borrud, LG. (1996). Data tables: results from USDA's 1994
334 continuing survey of food intakes by individuals and 1994 Diet and Health
335 Knowledge Survey. Beltsville, MD: Agriculture Research Service, US Department
336 of Agriculture.

337 Compston, J. (1993). The Management of Common Metabolic Bone disorders.
338 Osteoporosis in: Crisp A, ed. Cambridge: Cambridge University Press, 29-62.

339 Coxam, V. (2005). Inulyn type fructans and bone health: state of the art and perspectives
340 in the management of osteoporosis. British Journal of Nutrition, 93: 111-123.

341 Department of Health (1998). Nutrition and Bone Health with Reference Calcium and
342 Vitamin D. Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for The
343 United Kingdom. Report in Health and social Subjects, 49 London: HM Stationery
344 Office.

345 Elders, PJM., Netelenbos, JC., Lips, P., van Ginkel, FC., Khoe, E., LeeuwenKamp, OR.,
346 Hackeng, WHL., van der Stelt, PF. (1991). Calcium supplementation reduces
347 vertebral bone loss in perimenopausal women: a control trial in 248 women

348 between 46 and 58 years of age. *Journal of Clinic Endocrinology and Metabolism*,
349 73: 533-540.

350 European Commission. (1998). Report on osteoporosis in the European Community:
351 Action for prevention. Office for Official Publications for the European
352 Commission, Luxembourg.

353 Group for the Women's Health Initiative investigators. (2002). Risks and Benefits of
354 estrogens plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from
355 the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 288:321-333.

356 Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo
357 Mineral (SEIOMM). (1993). Osteoporosis Posmenopáusica: Guía de Práctica
358 Clínica. *Revista Clínica Española*, 203: 496-506.

359 Gueguen, L., MsSAgr, and Alain Pointillart. (2000) .The bioavailability of dietary calcium.
360 *Journal of the American College of Nutrition*, 2: 119-136.

361 Hallberg, L et al. (2000). Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating
362 absorption and bioavailability of dietary iron. *American Journal of Clinical*
363 *Nutrition*, 71: 1147-1160.

364 Harada, S., Rodan, GA. (2003). Control of osteoblast function and regulation of bone mass.
365 *Nature* 423: 349-355.

366 Häuselmann, H., Rizzoli, R. (2003). A comprehensive review of treatments for
367 postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*, 14: 2-12.

368 Heaney, RP. (2000). Calcium, dairy products and osteoporosis. *Journal of the American*
369 *College of Nutrition*, 2: 83-99.

370 Heaney, RP. (2001). Factors influencing the measurement of bioavailability, taking
371 calcium as a model. *Journal of Nutrition*, 131: 1344-13348.

372 Heaney, RP. (2006). Calcium intake and disease prevention. *Arquivos Brasileiros de*
373 *Endocrinologia y Metabologia*, 50: 4.

374 Heaney, RP. : Calcium. In Bilezikian, JP., Raisz, GA., Rodan, GA. (1996). *Principles of*
375 *bone biology*. New York Academic press: PP 1007-1018.

376 Heaney, RP., Dowell, MS., Barger-Lux, MJ. (1999). Absorption of calcium as the
377 carbonate and citrate salts, with some observations on method. *Osteoporosis*
378 *International*, 9: 19-23.

379 Heaney, Rp., Recker, RR., Weaver, CM. (1990a). Absorbability of calcium sources: the
380 limited role of solubility. *Calcified Tissue International*, 46: 300-304.

381 Heaney, RP., Saito, Y., Orimo. (1994). Effect of caseine phosphopeptides on absorbility of
382 coingested calcium in normal postmenopausal women. *Journal of Bone*
383 *Metabolism*, 12: 77-81.

384 Heaney, RP., Weaver, CM., Fitzsimmons, ML. (1990b). The influence of calcium load on
385 absorption fraction. *Journal of Bone and Mineral Research*, 11: 1135-1138.

386 Heaney, RP., Weaver, CM., Recker, RR. (1998). Calcium absorption from spinach.
387 *American Journal of Clinical Nutrition*, 47: 707-709.

388 Hedstrom, M. (2004). Are patients with a nonunion after a femoral neck fracture more
389 osteoporotic than others? BMD measurement before the choice of treatment?: A
390 pilot study of hip BMD and biochemical bone markers in patients with femoral
391 neck fractures. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 75, 50-52.

392 Hedstrom, M., Sjoberg, K., Svensson, J., Brosjo, E., Dalen, N. (2001). Changes in
393 biochemical markers of bone metabolism and BMD during the first year after a hip
394 fracture. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 72, 248-251.

395 Johnell, O., Gullberg, B., Allander, E., Kanis, JA. (1992). The apparent incidence of hip
396 fracture in Europe: A study of national registers sources. *Osteoporosis International*,
397 2: 298-302.

398 López Moreno, JM. (1999). Utilidad de los marcadores bioquímicos del recambio óseo en
399 la osteoporosis. *Boletín de la Escuela de Medicina*, 28: 1-2.

400 Lupton, JR. (1997). Dairy products and colon cancer: mechanisms of the protective effect.
401 *American Journal of Clinical Nutrition*, 66: 1065-1066.

402 Massey, LK. (1998). Does excess dietary protein adversely affect bone? Symposium
403 overview. *Journal of Nutrition*, 128: 1048-1050.

404 MatKovic, V., Illich, JZ., Andon, MB., Hirsch, LC., Tzagournis, MA., Lager, BJ., Goel,
405 PK. (1995). Urinary calcium, sodium, and bone mass of young females. *American*
406 *Journal of Clinical Nutrition*, 62: 417-425.

407 Mazariegos-Ramos E, M. Rodríguez, J. Guerrero, R. Paniagua, D. Amato. (1995).
408 Alteraciones en el metabolismo del calcio y fosfato secundarias a la ingesta de
409 refrescos fosforados. *Boletín Médico Hospital Infantil México*, 52: 6-10.

410 Morrison, NA., Qi, JC., Tokita, A., Nelly, PG., Crofts, L., Nguyen, TV., Sambrook, PN.,
411 Eisman, JA. (1994). Predictors of bone density from vitamin D receptor alleles.
412 *Nature*, 367: 284-287.

413 Napoli, N., Thompson, J., Civitelli, R., Armamento-Villareal, RC. (2007). Effects of
414 dietary calcium compared with calcium supplements on estrogen metabolism and
415 bone mineral density. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85: 1428-1433.

416 Quesada Gómez, JM. (2009). *Gaceta Médica* 16-22 Mayo, 9.

417 Prentice, A. (2004). Diet, nutrition and the prevention of osteoporosis. *Public Health*
418 *Nutrition* 7, 227-243.

419 Puel C., Coxam V., Davicco MJ. (2007). Mediterranean diet and osteoporosis prevention.
420 Medical Science, 23: 756-760.

421 Recker, RR., Hinders, S., Davies, KM., Heaney, Rp., Stegman, MR., Lappe, JM., Kimmel,
422 DB. (1996). Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly
423 women. Journal of Bone and Mineral Research, 11: 1961-1966.

424 Reginster, JY., Burlet, N. (2006). Osteoporosis: a still increasing prevalence. Bone 38: 4-9.

425 Reginster, JY., Henrotin, Y., Christiansen, C., Gamwell-Henriksen, E., Bruyere, Collette J.,
426 Christgau, S. (2001). Bone resorption in post-menopausal women with normal and
427 low BMD assessed with biochemical markers specific for telopeptide derived
428 degradation products of collagen type I. Calcified Tissue International 69, 130-137.

429 Riis, BJ. (1993). Biochemical markers of bone turnover. II: Diagnosis, prophylaxis, and
430 treatment of osteoporosis. American Journal of Medicine 95, 17-21.

431 Sarkar, S., Reginster, JY., Crans, GG., Diez-Perez, A., Pinette, KV., Delmas, PD. (2004).
432 Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD
433 to predict vertebral fracture risk. Journal of Bone and Mineral Research 19, 394-
434 401.

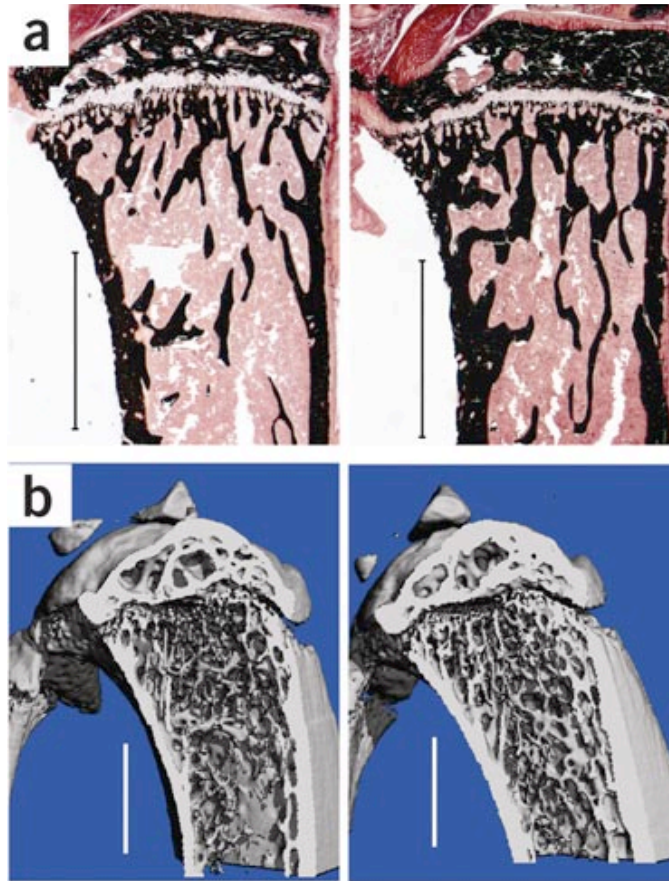
435 Schuette, S., Yasillo, NJ., Thompson., CM. (1991). The effect of carbohydrates in milk on
436 the absorption of calcium by menopausal women. Journal of American College of
437 Nutrition, 2: 132-139.

438 Schurch, M., Rizzoli, R., Mermillod, B., Vasey, H., Michel, J., Bonjour, j. (1996). A
439 prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur.
440 Journal of bone and Mineral Research, 11:1935-1942.

441 Sosa Henríquez, M. (2005). Osteoporosis el dilema de su definición. Medicina Clínica, 7:
442 259-260.

443 Strause, L., saltman, P., Smith, K., Bracker, M., Sartoris, D., Andon, MB. (1994). Spinal
444 bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals.
445 Journal of Nutrition, 124: 1060-1064.

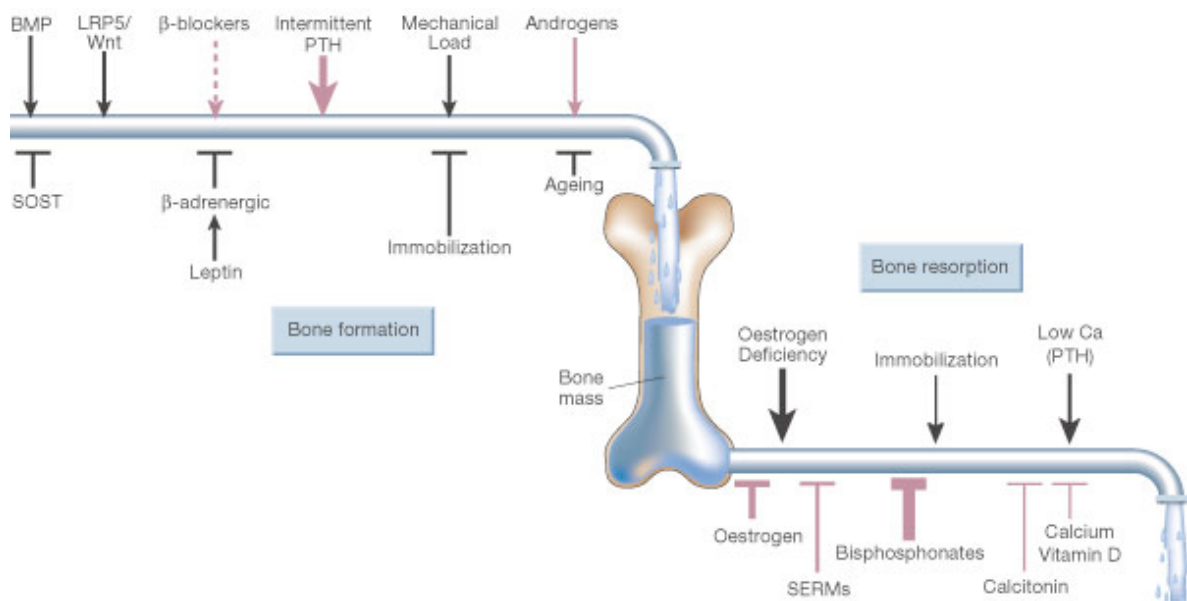
446 **Figura 1** a) Representación histiológica de dos secciones de la tibia con tinció von
447 Kossa. La imagen de la derecha representa una tibia normal, mientras la de la izquierda
448 una tibia con osteoporosis. En la figura b) puede verse una reconstrucción pQCT
449 tridimensional de la tibia. Fuente: Binder et al. (2009)



450

451

452 **Figura 2.** Representación esquemática de la regulación del metabolismo de calcio. Azul
 453 representa las variables fisiológicas y en naranja los potenciadores farmacológicos de la
 454 formación de hueso o inhibidores. El impacto relativo se representa mediante el grosor de
 455 las líneas. Las líneas solidas son terapias en uso, y las líneas de punto representan
 456 terapias putativas. Abreviaciones: BMP (proteínas óseas morfogénicas); SOST
 457 (esclerostin); LRP5 (receptor de las proteínas de baja densidad asociado a la proteína 5);
 458 PTH (hormona paratiroide); SERM (Modulador selectivo del receptor de estrógenos).
 459 Fuente: Harada and Rodan (2003)



460