

**Quesada Gómez JM<sup>1</sup>, Sosa Henríquez M<sup>2</sup>**

1 Unidad de Metabolismo Mineral - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario Reina Sofía - Centro CEDOS y Unidad de I+D+i Sanyres - PRASA - Córdoba - Red temática de investigación cooperativa en envejecimiento y fragilidad (RETICEF)

2 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de investigación en osteoporosis y metabolismo mineral - Servicio Canario de la Salud - Hospital Universitario Insular - Unidad Metabólica Ósea - Las Palmas de Gran Canaria

# Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D

Correspondencia: Jose Manuel Quesada Gómez - Avda. Conde de Vallelano, 13 (3º 2) - 14004 Córdoba (España)  
Correo electrónico: jmquesada@uco.es

Fecha de recepción: 28/09/2009

Fecha de aceptación: 07/01/2010

## Resumen

El calcio y la vitamina D son elementos nutricionales fundamentales en la salud ósea a lo largo de toda la vida, en la consecución y mantenimiento del pico de masa ósea. En el tratamiento de la osteoporosis, la ingesta adecuada de calcio y la repleción de vitamina D resultan críticos para maximizar, en términos de eficacia antifracturaria, la respuesta a tratamientos osteo-activos: anticatabólicos y anabolizantes.

Los requerimientos diarios de calcio se estiman adecuados entre 1.000 y 1.200 mg y pueden obtenerse con relativa facilidad a partir de la dieta, o mediante alimentos suplementados. Sin embargo, una parte sustancial de la población no alcanza estos requerimientos. Además, pacientes con intolerancia a la leche, limitación de la secreción gástrica por edad, de causa autoinmune o por el empleo de agentes como la bomba de protones que la limitan, gastrectomía u otras causas, o malabsorción, hacen necesarios los suplementos de calcio nutricionales o farmacológicos. Los requerimientos de vitamina D se estiman en 800-1.000 UI, pero pocos alimentos la contienen, y la síntesis cutánea, incluso en áreas de alta insolación, resulta insuficiente, para obtener niveles séricos de 25(OH)D [marcador del estatus corporal en vitamina D] por encima de los 30 ng/mL, necesarios para una respuesta biológica óptima en hueso y otros órganos y tejidos diana, por lo que prácticamente siempre, debe efectuarse suplementación mediante alimentos reforzados con vitamina o D farmacológica.

**Palabras clave:** *calcio, vitamina D, osteoporosis, bomba de protones.*

## Nutrition and osteoporosis. Calcium and vitamin D

### Summary

Calcium and vitamin D are essential nutritional elements in bone health throughout life, in the attainment and maintenance of peak bone mass. In the treatment of osteoporosis, an adequate intake of calcium and the repletion of vitamin D are critical for the maximisation, in terms of antifractural efficacy, of the response to osteo-active treatments: anticatabolics and anabolics.

The daily requirement for calcium is estimated to be between 1,000 and 1,200 mg and may be obtained relatively easily through a normal diet, or by means of food supplements. However, a substantial section of the population does not attain these required levels. In addition, patients with intolerance to milk, with limited gastric secretion due to their age, for autoimmune reasons, or due to the use of agents such as proton pumps which limit it, gastrectomy or other reasons, or malabsorption, make calcium supplements, nutritional or pharmacological, necessary. The requirements for vitamin D are estimated at 800-1,000 UI, but few foods contain this vitamin, and cutaneous synthesis, even in sunny regions, is insufficient to obtain blood levels of 25 (OH)D [marker for the status of vitamin D in the body] above the 30 ng/mL necessary for an optimum biological response in the bone and other target organs and tissues. This means that it is practically always necessary to supplement it through reinforced foods or with pharmacological vitamin D.

**Key words:** *calcium, vitamin D, proton pump.*

### Introducción

Gran parte de los nutrientes y componentes de los alimentos que consumimos en la dieta cotidiana en España, actuando sobre el metabolismo o estructura del hueso, mediante acciones endocrinas-paracrinas y modificando la homeostasis del calcio, u otros elementos minerales bioactivos del hueso tienen un efecto positivo o negativo, considerable sobre la salud ósea<sup>1</sup>. Por ello, la nutrición debe formar parte de las estrategias de Salud Pública de prevención y tratamiento también de la osteoporosis. Estos factores dietéticos incluyen minerales inorgánicos, calcio, fósforo, magnesio, sodio, potasio principalmente, y otros elementos traza; vitaminas liposolubles A, D, E, K, y el grupo de vitaminas B, el ácido fólico, la vitamina C y macronutrientes, tales como proteínas o ácidos grasos.

Tres informes recientes destacan la importancia del calcio y vitamina D en la salud del hueso, el de la Comisión Europea sobre Osteoporosis en la Comunidad Europea: Acción para la Prevención<sup>2</sup>, el del ministro de Sanidad de los Estados Unidos de Norteamérica sobre Salud del hueso y la osteoporosis<sup>3</sup> y el de la organización mundial de la salud sobre dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas<sup>4</sup>.

A continuación revisamos la evidencia que sustenta la implicación de calcio y vitamina D en la salud del hueso y en el tratamiento de la osteoporosis.

### 1. Calcio

El calcio es el mineral más abundante en el esqueleto, aproximadamente 1.000 g, en forma de cristales de hidroxiapatita, que contiene el 99% del cal-

cio corporal y el 80% del fósforo y agua ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ). Estos dos elementos desempeñan un papel importante en la fortaleza de los huesos y son de importancia nutricional primordial en la osteoporosis<sup>5</sup>.

Para conseguir el pico de masa ósea, y para prevenir su pérdida con la edad, el calcio es el nutriente más importante. Además, el calcio tiene funciones metabólicas celulares muy importantes, y es básico en el funcionamiento normal de una gran variedad de tejidos y procesos fisiológicos del organismo, por lo que, debe mantenerse siempre una concentración mínima de  $\text{Ca}^{2+}$  en sangre y otros líquidos extracelulares.

El esqueleto, a su vez, constituye el principal reservorio orgánico de calcio, donde ejerce dos funciones básicas, el mantenimiento de la integridad estructural y la regulación de la función metabólica. El calcio dietético contribuye a la homeostasis corporal del mismo, a la adecuada mineralización del osteoide y a mantener la densidad mineral y la calidad del hueso.

La insuficiencia dietética de calcio nunca llega a afectar notablemente las funciones biológicas celulares. El organismo mantiene normales los niveles extracelulares de calcio, mediante mecanismos muy eficientes para la movilización de calcio desde el hueso, a costa de deteriorar la cantidad, la estructura y la calidad de este.

Las necesidades corporales para calcio se han establecido sobre la base de los requerimientos dietéticos de calcio por el hueso, pero, también deben ser cubiertas las necesidades extracelulares e intracelulares del resto de los tejidos<sup>6</sup>. En el

momento actual, disponemos de un conjunto consistente de pruebas que avalan la importancia del aporte adecuado de calcio a lo largo de la vida, que se resumen en varios informes promovidos por varias Agencias para la Salud<sup>3,7,8</sup>.

En el tratamiento de la osteoporosis, también la importancia del calcio está establecida con precisión, y junto con la vitamina D, constituye el componente clave en cualquier régimen preventivo o terapéutico de la osteoporosis. La evidencia disponible se revisa a continuación.

La guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM) de 2008 estableció que los suplementos de calcio y vitamina D reducen la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera en mujeres de más de 65 años con aporte de calcio y vitamina D insuficiente y en personas institucionalizadas. Las pacientes tratadas con fármacos antirresorptivos o anabólicos deben recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D (recomendación A)<sup>9</sup>.

### 1.1. Efecto del calcio sobre fracturas

Dos metanálisis recientes publicados en *Endocrine Review*<sup>10</sup> y por la Fundación Cochrane<sup>11</sup>. De los 66 documentos publicados se seleccionaron los 23 ECAs (ensayos clínicos aleatorizados) y finalmente 16 en los que la duración fue superior a un año, incluían solo mujeres y la densidad mineral ósea incluía columna lumbar, caderas, tercio distal de radio o cuerpo entero con o sin evaluación de fracturas.

Incluyeron 15 ECAs con 1.806 mujeres, mayores de 45 años postmenopáusicas (amenorrea al menos 6 meses). Las mujeres recibieron placebo o de 500 a 2.000 mg diarios de suplementos de calcio (953 mujeres) que incluían gluconato de calcio, carbonato de calcio, citrato de calcio con o sin vitamina D. Si tomaban vitamina D (grupo placebo y/o control) la dosis de inicio no debería de superar las 300.000 UI y que la dosis de mantenimiento no fuese mayor de 400 UI por día.

Para el análisis del efecto sobre fracturas se seleccionaron cinco estudios que incluían a 576 mujeres. Se observó una tendencia no significativa hacia la reducción en las fracturas vertebrales en el grupo de calcio. El riesgo relativo de fracturas vertebrales fue 0,79 (IC 95%: 0,54-1,09,  $p=0,2$ ), y el riesgo de las fracturas no vertebrales fue 0,86 (IC 95% 0,43-1,72).

Entre esas publicaciones y la aparición de nuevos meta-análisis se publicaron varios artículos relevantes. En el estudio RECORD, en el que se incluyeron unos 4.700 pacientes ancianos (más de 70 años) con antecedentes de fracturas por fragilidad, no se observó disminución del riesgo de fractura tras administrar un gramo de calcio con o sin vitamina D. En las cuatro ramas del estudio no se encontraron efectos protectores sobre nuevas fracturas<sup>12</sup>. Es importante destacar que los niveles séricos de vitamina D (25(OH)D) medios de los participantes eran bajos al inicio del estudio (15 ng/ml) y con un incremento medio de 9 ng/ml en los que recibían 800 U de vitamina D y de 1,6 ng/ml en los que solo recibían calcio. También destacar que en este estudio fue causa de exclusión recibir más de 200 UI de vitamina D o

más de 500 mg de suplemento de calcio así como el uso de medicación activa sobre el hueso. Pese a ello, a los dos años de iniciar el estudio un 5% de los pacientes estaban tomando medicamentos activos sobre el hueso y un 2,8% estaban tomando calcio-vitamina D de forma abierta.

De este estudio, se puede concluir que los suplementos de calcio (solo o asociado con vitamina D), en pacientes ancianos, con bajo estatus de repleción de vitamina D y fracturas por fragilidad previas, no son efectivos en la prevención de nuevas fracturas.

En el estudio WHI<sup>13</sup> se incluyeron 36.282 mujeres postmenopáusicas entre 50 y 79 años, con una ingesta media de calcio de 1.100 mg. día, que recibieron 1.000 mg de calcio elemento y 400 UI de vitamina D diarias divididos en dos ramas (18.176 con tratamiento activo y 18.106 con placebo). Se estudió la incidencia de fracturas de cadera y de otras localizaciones específicas, comparando entre grupos. Se permitió el uso de calcitonina o bisfosfonatos y más de la mitad de las pacientes estaban en THS (de acuerdo con la randomización entre mujeres en el ensayo de terapia hormonal). Se observó una disminución del 12% del riesgo de fractura de cadera en el grupo que tomaban calcio + vitamina D, aunque no significativo. No hubo reducciones significativas en fracturas vertebrales clínicas de brazo o muñeca o fracturas totales. Sin embargo, en el subgrupo de mujeres con adherencia al protocolo sí se redujo el riesgo de fractura (RR= 0,71; IC 95%: 0,52-0,97), aunque teniendo en cuenta el número elevado de pacientes que estaba tomando otra medicación osteoactiva, pudiera ocurrir que la mayor adherencia al calcio-vitamina D se correspondiera también con una mayor adherencia al resto de la medicación.

Más recientemente, Prince *et al.*<sup>14</sup> obtienen unos resultados similares y en análisis por intención de tratar encuentran que los suplementos de 1.200 mg de calcio/día no reducen significativamente la incidencia de fracturas y sí lo hacen cuando se analizan sólo las mujeres adherentes al tratamiento (el 56,8%). Se trata de un estudio de 5 años de seguimiento, realizado en 1.460 mujeres australianas mayores de 70 años (edad media 75), aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo. El grupo de tratamiento recibió una tableta de carbonato cálcico (600 mg) en cada comida. El 17,5% del grupo placebo había sufrido a los 5 años al menos una fractura clínica frente al 15,1% de las que recibían suplementos de calcio (HR= 0,87; IC 95%: 0,67-1,12). Tampoco hubo diferencias significativas en la aparición de nuevas fracturas vertebrales evaluadas por morfometría densitométrica (11,1% en placebo *vs.* 10,2% con calcio. HR= 0,95; IC 0,78-1,17).

En las 830 mujeres con buena adherencia al tratamiento (tomaron  $\geq 80\%$  de las tabletas), el número de nuevas fracturas a los 5 años fue significativamente inferior en las que tomaban calcio respecto a las del grupo placebo (10,2% *vs.* 15,4%. HR= 0,66; IC 95%: 0,45-0,97). La diferencia lo fue para el conjunto de cualquier fractura, no específicamente para la fractura de cadera (0,7% en placebo *vs.* 1,2% calcio), ni vertebral clínica (2 *vs.* 2,1% placebo y calcio respectivamente). Existió una tendencia a la

reducción de nuevas deformidades vertebrales en el grupo con calcio, (7,2% vs. 10,5% en las placebo. HR= 0,83; IC 95%: 0,65-1,05). El análisis restringido a las mujeres que cumplían con el tratamiento estaba planificado previamente en el protocolo del estudio. También remarcar que la ingesta media de calcio era de aproximadamente 900 mg/día similar en todos los grupos, igualmente, que el análisis en un subgrupo aleatorio de 81 mujeres, los niveles séricos de 25(OH)D fueron 27 ng/ml (para pasar a nmol/l, multiplicar por 2,5) de media en invierno y de 35 ng/ml en verano. Ninguna de estas mujeres presentaba niveles elevados de PTH sérica.

En el año 2007 se publicaron tres metanálisis sobre los efectos de calcio con resultados aparentemente contradictorios.

Boonen *et al.*<sup>15</sup>, con el objetivo de extender los resultados del meta-análisis de Bischoff-Ferrari que mostraba que dosis de 700–800 UI diarias de vitamina D reducían el riesgo de fractura de cadera un 25%, examina la necesidad adicional de calcio en esos resultados. Tras una búsqueda sistemática y mediante un modelo de efectos aleatorios, analiza 4 ensayos randomizados (9.083 pacientes) que presentan un riesgo relativo de fractura de cadera de 1,10 (IC 0,89-1,36) para vitamina D sola, sin detectarse heterogeneidad. Los 6 ensayos de calcio y vitamina D (45.509 pacientes) muestran un RR de 0,82 (IC 95%: 0,71-0,94) también sin heterogeneidad. La comparación indirecta, ajustada, de los riesgos relativos de los meta-análisis anteriores para el RR de fractura de cadera de vitamina D más calcio frente a vitamina D sola fue de 0,75 (IC 95%: 0,58-0,96), por lo que los autores concluyen que la vitamina D parece reducir el riesgo de fractura de cadera, pero, solo cuando la suplementación se realiza con calcio.

Tang *et al.*<sup>17</sup>, en un metanálisis que incluyó ensayos randomizados en los que se administraba calcio o calcio más vitamina D en la prevención de fracturas o de pérdida de masa ósea. En el mismo recogen 29 ensayos (n= 63.897) y emplean un modelo de efectos aleatorios. En los ensayos cuya variable de desenlace fue la fractura (17 ensayos, n= 52.625), el tratamiento se asoció con una reducción del riesgo del 12% (RR 0,88, IC 95%: 0,83-0,95; p= 0,0004). La reducción del riesgo de fractura un 24% mayor en los ensayos en los que la adherencia fue mayor (p< 0,0001). El efecto del tratamiento también fue mejor cuando se emplearon dosis de 1.200 mg o más (0,80 vs. 0,94; p= 0,006), y cuando se emplearon dosis de vitamina D superiores a 800 UI/día (0,84 vs. 0,87; p= 0,03). Para los autores, las evidencias apoyan que se emplee el calcio (1.200 mg/día o más), sólo o acompañado con vitamina D ( $\geq$  800 UI/día) en el tratamiento preventivo de la osteoporosis en personas mayores de 50 años.

El tercer meta-análisis aporta datos realmente contradictorios con los previos. Bischoff-Ferrari *et al.*<sup>17</sup>, tras publicar un metanálisis previo<sup>18</sup> que evidenciaba los efectos beneficiosos de vitamina D a dosis superiores a 600-800 UI/día sobre las fracturas no vertebrales y de cadera y participar en el meta-análisis de Boonen<sup>15</sup>, se plantea en un nuevo

meta-análisis el evaluar la relación de la ingestión de calcio sobre el riesgo de fractura de cadera incluyendo estudios de cohortes y ensayos clínicos. En mujeres, (7 estudios prospectivos de cohortes, 170.991 mujeres con 2.954 fracturas de cadera), no encontró asociación entre la ingesta total de calcio y la fractura de cadera (RR por cada 300 mg de calcio/día 1,01; IC 95%: 0,97-1,05). En varones, (5 estudios prospectivos de cohortes, 68.606 varones, 214 fracturas de cadera), el RR por 300 mg de ingestión de calcio diaria fue 0,92 (IC 95%: 0,82-1,03). Basándose en 5 ensayos clínicos (n= 5.666 mujeres y 1.074 varones) con 814 fracturas no-vertebrales que comparaban los suplementos de calcio (800–1.600 mg/d) y placebo fue 0,92 (IC 95%: 0,81-1,05). Los 4 ensayos que aportaron resultados separados para fractura de cadera (6.504 sujetos con 139 fracturas de cadera), el RR entre calcio y placebo fue de 1,64 (IC 95%: 1,02-2,64). El análisis de sensibilidad incluyendo 2 pequeños ensayos adicionales o resultados por protocolo, no modificó los resultados, por lo que Bischoff-Ferrari *et al.* plantean que la ingestión de calcio no se asocia significativamente con la fractura de cadera. La combinación de los resultados de los ensayos controlados no mostró reducción de la aparición de fractura de cadera, siendo incluso posible que la incidencia aumente con los suplementos. Sobre las fracturas no vertebrales, el efecto fue neutro en los ensayos controlados.

Por lo tanto, aunque los suplementos de calcio y vitamina D parecen reducir claramente la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera en mujeres de más de 65 años con aporte de calcio y vitamina D insuficiente y en personas institucionalizadas, los efectos del calcio aislado sobre las fracturas osteoporóticas no están bien demostrados por lo que son necesarios más estudios y de mejor calidad metodológica.

## 1.2. Efecto de calcio sobre la masa ósea

La revisión de la Cochrane<sup>11</sup> puso de manifiesto que la administración de calcio es más efectiva que el placebo para reducir la tasa de pérdida ósea después de dos o más años de tratamiento.

Los suplementos de calcio por sí solos tienen un efecto positivo reducido sobre la densidad ósea. Se encontraron efectos pequeños, pero significativos, de los suplementos de calcio sobre la pérdida ósea durante un periodo de dos años y se observó un efecto mayor del citrato de calcio sobre la masa ósea total y en la cadera pero con tendencia opuesta en columna lumbar.

En el estudio WHI se observaron valores superiores de masa ósea en el grupo que recibió calcio y vitamina D respecto al placebo, a lo largo del estudio (9 años); al finalizar éste la masa ósea permanecía estable a nivel de cadera total en el grupo de calcio y vitamina D vs. una pérdida del 1,3% en el grupo placebo<sup>13</sup>.

La suplementación láctea (800 mg de calcio y 240 UI de vitamina D) se asocia con una reducción del 50% en la pérdida de masa ósea a los dos años, acompañándose en el grupo tratado de un descenso

de los valores de PTH y un incremento de los valores de vitamina D<sup>19</sup>.

En mujeres que tomaban calcio y a los 5 años se observó: 1) En ultrasonidos de calcáneo y en análisis ajustado por edad, índice de masa corporal (IMC) y cumplimiento en la toma de las tabletas, un incremento significativo en BUA (índice de atenuación del ultrasonido) y elasticidad, pero no en la velocidad de transmisión. 2) En la densitometría DXA, una menor pérdida del contenido mineral óseo (CMO) y área pero no en DMO en cuello de fémur y cuerpo total, tanto en análisis sin ajustar como ajustado por edad, IMC y cumplimiento en la toma de las tabletas. No diferencia en las otras áreas medidas. 3) En QCT periférica de radio un volumen cortical mayor, con efectos favorables sobre índices de resistencia<sup>14</sup>.

En el meta-análisis de Tang *et al.*<sup>16</sup> antes citado y en los ensayos en los que la variable evaluada fue el cambio de DMO (23 ensayos, n= 41.419), el tratamiento se asoció en cadera a una reducción de la pérdida ósea del 0,54% (0,35-0,73; p< 0,0001) y en la columna una reducción del 1,19% (0,76-1,61%; p< 0,0001).

Los estudios que investigan el efecto de suplementos de calcio de orígenes atípicos como la cáscara de ostra, algas, polvo de huevo, con suplementos vitamínicos etc. describen cambios mínimos en la masa ósea o marcadores de remodelado óseo cuando se comparan con placebo y sin diferencias con respecto a carbonato cálcico<sup>20-22</sup>.

Los suplementos de calcio, especialmente si se asocian a vitamina D, son eficaces para reducir la pérdida de masa ósea.

### 1.3. Efecto del calcio sobre los marcadores del remodelado óseo

En un estudio aleatorizado que incluyó 99 mujeres postmenopáusicas, (edad 66 años y de 15 años de postmenopausia), no se observaron cambios significativos en la masa ósea a largo plazo, ni en los valores de PTH, en mujeres que recibieron 1.450 mg calcio más 400 UI de vitamina D, con respecto al grupo de pacientes que recibieron instrucciones dietéticas para conseguir una ingesta mayor de 800 mg de calcio/día con un objetivo ideal de 1.450 mg. Sólo se observó mayor descenso de PTH en los dos grupos suplementados en el primer año de tratamiento<sup>23</sup>. Este estudio apoyaría la similitud de efectos entre el calcio dietético y el medicamentoso.

En el estudio de Prince *et al.*<sup>14</sup> se observó una reducción significativa a los 5 años de los niveles séricos de PTH en el grupo tratado con calcio respecto al placebo. En un estudio con 30 mujeres jóvenes, sin enfermedad ósea metabólica, la administración de calcio, fraccionada en dos o en cuatro dosis a lo largo del día, no influyó en la respuesta de la PTH ni en los marcadores de remodelado óseo<sup>24</sup>.

Los efectos del calcio fueron independientes de si se tomaban por la mañana o por la noche. Los suplementos de calcio no tienen efectos significativos en los marcadores de resorción ni de formación ósea. Los resultados no se pueden extrapolar a mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

Un pequeño estudio heterogéneo demostró que cambios en la ingesta de calcio modificasen, a corto plazo, el ritmo circadiano de la resorción ósea<sup>25</sup>. En otro estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, factorial<sup>26</sup> se determinó el efecto diferencial de 300 mg de calcio diario –en dos formulaciones de leche desnatada– en los marcadores de remodelado óseo en mujeres postmenopáusicas sanas (n= 117; edad entre 49 y 71 años con 10 o más años de postmenopausia); la ingesta dietética de calcio previa fue menor de 750 mg/día. En el grupo A (finalizaron 34): administran leche desnatada fortificada con calcio, fósforo, lactosa y vitamina D<sub>3</sub> (1.200 mg de calcio y 5,7 microgramos de vitamina D<sub>3</sub> cada día). En el grupo B (finalizaron 39): administran leche desnatada fortificada de vitamina D (900 mg de calcio y 5,7 microgramos de vitamina D<sub>3</sub> diaria). La fosfatasa alcalina ósea no se modificó. En ambos grupos el PICP mostró una reducción significativa durante el estudio, pero sin diferencias entre grupos. No se observaron diferencias en el NTx y únicamente se observaron pequeñas diferencias en Pyr y D-Pyr. El valor medio de 25(OH)D que se observó a los 6 meses se incrementó en 5,56 ng/ml en el grupo A y descendió 1,005 ng/ml en el grupo B.

Tomados en conjunto los datos disponibles, los suplementos de calcio parecen tener un efecto escaso sobre los marcadores del remodelado óseo.

### 1.4. Efectos adversos del calcio

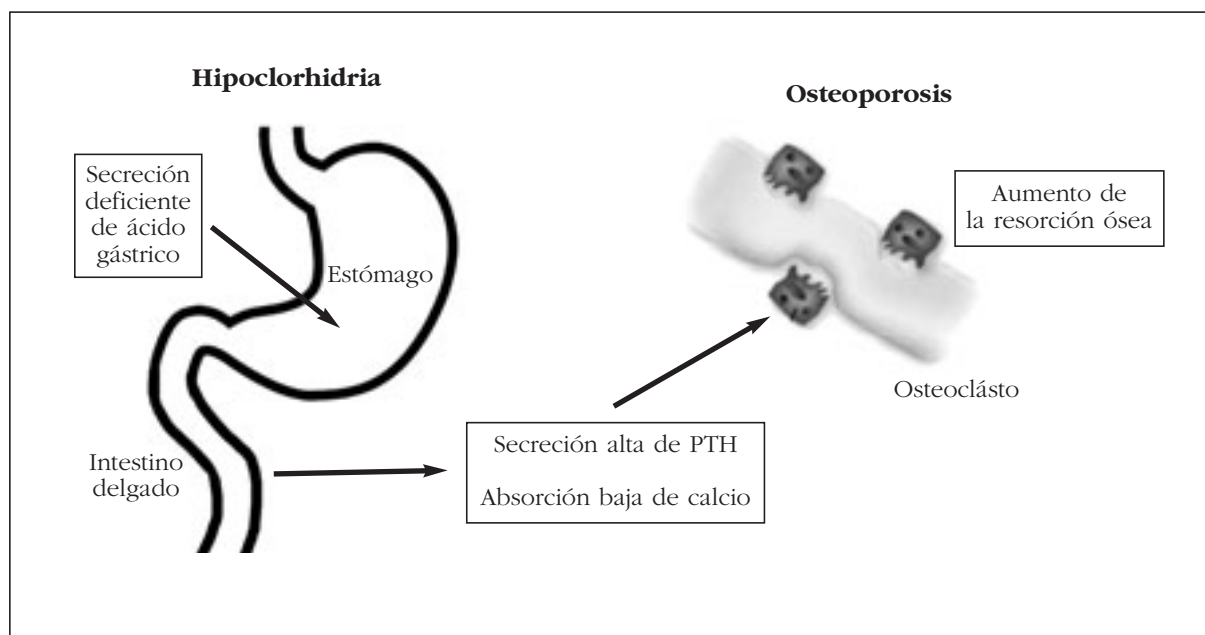
En el estudio RECORD los síntomas gastrointestinales fueron más acusados en el grupo de calcio (16,4%) con respecto a vitamina D (11,9%)<sup>12</sup>. En el estudio WHI<sup>13</sup> se observó un incremento significativo en la aparición de litiasis renal (RR 1,17; 1,02-1,34) en el grupo que recibió suplementos de carbonato cálcico y vitamina D, con una ingesta basal de calcio de 1.100 mg/día y recibiendo 1.000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D.

Un reciente metanálisis a partir de los datos de 5.500 mujeres participantes en ensayos con monoterapia de calcio sugería que aumentaba el riesgo de fracturas de cadera (RR de 1,5, IC 95% 1,06-2,12)<sup>14</sup>.

Bolland *et al.*<sup>27</sup> en un análisis secundario a partir de los datos de un ensayo previo, publicado dos años antes por el mismo grupo en el *American Journal of Medicine*, evalúan en 1.471 mujeres postmenopáusicas de 74 años de edad media el riesgo de infarto agudo de miocardio e ictus cerebral o ambos, 732 tomaban suplementos de calcio y 739 tomaban placebo. Tenían un riesgo mayor de padecer un infarto agudo de miocardio (RR 2,12, IC 95% 1,01-4,47) y una mayor tendencia de padecer algún evento cardiovascular de tres evaluados (infarto agudo de miocardio, muerte súbita o ictus cerebral).

Esta descripción ha generado una gran controversia con apoyos<sup>28</sup> y críticas<sup>29</sup> y plantea la revisión de la conveniencia de administración de calcio como monoterapia o asociado con vitamina D y también de cual debería ser la dosis óptima que no cause efectos cardiovasculares nocivos y en cualquier caso hace necesarios nuevos estudios que incluyan esas variables como objetivos primarios.

Figura 1. El calcio de los alimentos se absorbe mayoritariamente en el intestino delgado, bajo influencia de la vitamina D. Para su absorción necesita disolverse e ionizarse en el estómago y duodeno proximal, por la acción del ácido clorhídrico del estómago. La hipoclorhidria de cualquier causa disminuye la ionización del calcio, y por tanto su disponibilidad para ser absorbido. La hipocalcemia resultante incrementa la secreción de hormona paratiroidea (PTH), que aumenta la resorción ósea y contribuye al desarrollo de osteoporosis



### 1.5. Fisiología de la absorción de calcio

Además de la cantidad de calcio aportado por la dieta, la absorción del calcio dietético constituye un factor crítico que determina la disponibilidad biológica del mismo, por lo tanto es básico revisar como se produce la misma.

El calcio en los alimentos se encuentra en forma de sales y/o asociado a otros constituyentes, bajo la forma de complejos o iones de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ). En condiciones fisiológicas se absorbe principalmente en el intestino delgado, responsable del 90% de la absorción de modo progresivo decreciente duodeno>yeyuno>íleon.

La capacidad del intestino delgado para absorber el calcio contenido en la dieta depende, además de la cantidad de calcio aportado, de la solubilidad e ionización de las sales de calcio, ambas pH dependientes y de la disponibilidad de vitamina D. Pero no todas las sales y complejos de calcio solubilizan e ionizan en la misma proporción. Por ejemplo, constituye un paradigma que el carbonato cálcico es poco soluble a pH alto, y para su absorción es crítica la presencia del ácido gástrico<sup>30</sup>.

Diversos factores afectan la eficiencia de la absorción intestinal de calcio, la cual depende de las necesidades fisiológicas del organismo. Cuando estas aumentan, la eficiencia de la absorción también lo hace; así el crecimiento, el embarazo, y la lactación estimulan la absorción intestinal de calcio, mientras que el envejecimiento la disminuye. Para que ese mecanismo fisiológico de adaptación se adecue a las necesidades del organismo, se precisa de un estatus adecuado en vitamina D. Así, un aporte bajo de calcio en la dieta

en relación con las necesidades del organismo, aumenta la proporción de calcio intestinal absorbido, mediante un mecanismo que modifica el metabolismo de la vitamina D, la composición lipídica y la fluidez de las membranas intestinales.

La absorción de calcio dietético, de modo genérico, disminuye con un mayor contenido de grasa, fibra, fitatos, oxalatos, o cafeína, y aumenta con la lactosa y el contenido proteico de la dieta<sup>31</sup>.

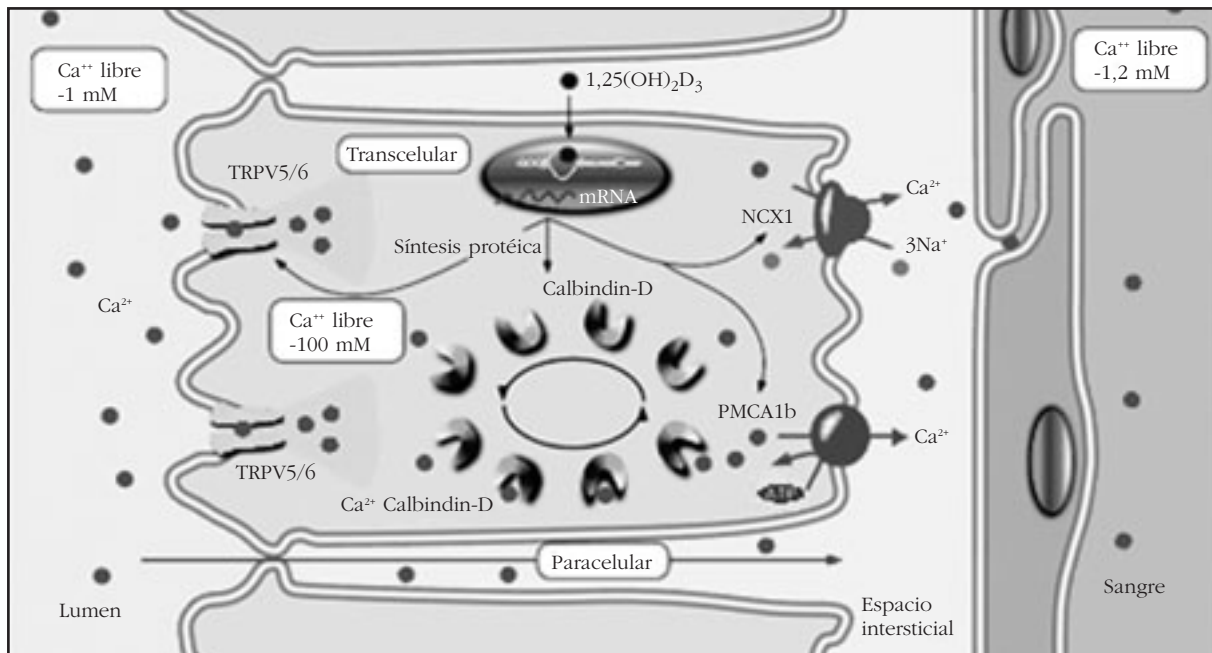
#### 1.5.1. Secreción gástrica y absorción de calcio

La absorción del calcio ingerido en los alimentos o en los suplementos dietéticos o farmacológicos depende en gran parte de la secreción gástrica del ácido clorhídrico.

El medio muy ácido del estómago y discretamente ácido del duodeno proximal es un factor endógeno fundamental para liberar el calcio ingerido desde la matriz de las comidas y facilitar la absorción intestinal del mismo. La mayoría de sales o compuestos de calcio requieren ácido clorhídrico para convertirse en calcio iónico soluble ( $\text{Ca}^{2+}$ ), de tal manera que si se inhibe o suprime la secreción ácida gástrica, la sal de calcio no se disocia adecuadamente en el estómago o duodeno proximal, y se produce una mal absorción de calcio, con un balance orgánico negativo de calcio y pérdida de la calidad y cantidad de hueso<sup>32</sup>. (Figura 1).

Un aumento en la secreción ácida gástrica se corresponde con una solubilidad mayor y mejor absorción del calcio, la cual disminuye en ayunas, así como en pacientes con reducción de la secreción gástrica de cualquier causa y es proporcional a la capacidad de disociación de las sales de calcio<sup>33-35</sup>.

Figura 2. Una vez en forma soluble, e ionizado, el  $\text{Ca}^{2+}$  se absorbe a través del epitelio intestinal por dos mecanismos de transporte: 1) transcelular, activo, controlado metabolíticamente por la vitamina D y 2) paracelular, pasivo, no saturable, a través de las uniones herméticas entre las células e impulsado tan solo por el gradiente electroquímico de  $\text{Ca}^{2+}$ . (Modificada de Hoenderop, 2005)



Por ejemplo, la absorción de calcio en pacientes con aclorhidria, es significativamente mayor con el citrato de calcio que con el carbonato de calcio (Recker, 1985). En pacientes aclorhídricas, la absorción media del citrato de calcio fue unas diez veces más alto que carbonato de calcio (calcio:  $0,453 \pm 0,088$  vs.  $0,401 \pm 0,038$  en suero y  $0,047 \pm 0,009$  vs.  $0,052 \pm 0,018$  en orina)<sup>33</sup>. La absorción del citrato de calcio en ayunas se ha demostrado superior a la del lacto-gluconato y del carbonato cálcico en distintos estudios, y mediante diversas técnicas, lo cual implica una menor participación de los ácidos gástricos, por su mejor disociación e ionización<sup>36-38</sup>.

La importancia de la secreción gástrica en la absorción de calcio dietético es crítica, y tiene una gran relevancia clínica en pacientes con hipoclorhidria o aclorhidria, por cualquier causa: destrucción o pérdida del funcionamiento fisiológico de las células parietales gástricas, autoinmune, asociada al envejecimiento; iatrogénica, por gastrectomía total o cirugía bariátrica empleando técnicas de *bypass*<sup>39</sup>, o por tratamiento médico con inhibidores de la bomba de protones (IBP), o antagonistas de los receptores de histamina H2, empleados para el tratamiento del reflujo gastroesofágico, o úlcera gástrica. (Figura 1).

El tratamiento con omeprazol disminuye significativamente la absorción de carbonato cálcico tomado en ayunas en mujeres postmenopáusicas de edades comprendidas entre 65 y 89 años<sup>40</sup>. Aunque con algunas discrepancias entre autores<sup>41</sup>, esta acción es consistente con los datos publicados recientemente en animales deficientes en *TCIRG1*, que codifica un componente básico de la bomba de protones para mantener la acidez estomacal<sup>42</sup>, y explica la asociación

descrita entre el uso de fármacos IBP y/o antagonistas de los receptores de histamina H2 y las fracturas osteoporóticas.

Un estudio caso-control con un número de casos pequeño (n: 356) valoró la asociación entre la toma de antagonistas de los receptores de histamina H2 (cimetidina) y las fracturas de cadera con una *odds ratio* (OR) ajustada de 2,5 (1,4-2,6)<sup>42</sup>.

Mayor importancia tiene la asociación descrita entre el uso de IBP y las fracturas osteoporóticas<sup>43</sup>, evaluada en tres estudios caso control<sup>44-46</sup>.

Valorando todas las fracturas, en pacientes del Reino Unido mayores de 50 años, que habían empleado IBP durante más de un año Yang *et al.*<sup>44</sup> encuentran una *odds ratio* ajustada= 1,44 (1,30-1,59). La duración del tratamiento y dosis media diaria se asociaba significativamente con el riesgo de fractura, >1,75 veces la media y durante más de un año de tratamiento la *odds ratio* ajustada fue de 2,65 (1,80-3,90).

En pacientes daneses, y considerando solo las fracturas de cadera, Vestergaard *et al.*<sup>45</sup> evidenció una OR ajustada= 1,18 (1,12-1,43) para el empleo de IBP el año previo al estudio.

Sin embargo, un estudio efectuado en Manitoba, Canadá, que incluía fracturas vertebrales, de muñeca y cadera en pacientes mayores de 50 años, la relación entre la toma de IBP y la fractura osteoporótica no fue significativa hasta después de 7 años de tratamiento continuado (OR ajustada= 1,92, 1,16-3,18)<sup>46</sup>.

Con la evidencia disponible en el momento actual, en pacientes que cumplan indicaciones adecuadas de tratamiento con fármacos inhibidores de la secreción gástrica (vg. reflujo gastroesofágico, úlceras

gastro-duodenales, tratamiento de *Helicobacter pylori*, dispepsias y gastritis) y a las dosis correctas, y a la espera de estudios de intervención que confirmen la asociación de fármacos inhibidores de la secreción gástrica, con la absorción disminuida del calcio y su impacto sobre fracturas osteoporóticas, no se puede indicar la retirada de estos tratamientos. Sin embargo, por el gran impacto que tienen sobre la absorción de calcio, debemos ser muy rigurosos en las indicaciones de uso, posología, y duración de su empleo.

En cualquier caso, en estos pacientes, se debe potenciar la obtención de calcio mediante aporte dietético, fundamentalmente mediante leche o sus derivados, puesto que el contenido de calcio en los mismos se disocia enzimáticamente con más facilidad<sup>35</sup>, y la lactosa, y proteínas de la leche favorecen su absorción; en su defecto debemos emplear sales de calcio fácilmente ionizables como citrato, gluconato o pidolato de calcio, y que pueden tomarse entre comidas. El carbonato de calcio siempre deberá administrarse con las comidas.

En pacientes gastrectomizados por cualquier causa, o con evidencia demostrada de alteración funcional en las células parietales, autoinmune o asociada al envejecimiento, debe indicarse una actuación similar.

### 1.5.2. Absorción intestinal de calcio. Transporte epitelial

Una vez en forma soluble, e ionizado, el calcio es absorbido a través del epitelio intestinal por dos mecanismos de transporte: transcelular controlado metabólicamente y otro pasivo no saturable, a través de las uniones herméticas entre las células e impulsado tan solo por el gradiente electroquímico de  $\text{Ca}^{2+}$  denominado paracelular<sup>47,48</sup>. (Figura 2).

#### 1.5.2.1. Transporte paracelular de calcio

El epitelio intestinal está configurado por una capa continua de células individuales con estrechos espacios intercelulares entre ellas, que permiten la difusión de iones y pequeñas moléculas<sup>47,48</sup>. La ruta paracelular debe regularse por el epitelio para mantener una permeabilidad selectiva. Las uniones herméticas constituyen la barrera al movimiento a través de esta ruta, y son una parte especializada de la membrana localizada en la región apical del enterocito.

El movimiento de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de las uniones herméticas celulares es un proceso pasivo que ocurre cuando el calcio iónico difusible que alcanza la luz del intestino delgado es normal o alto.

Por tanto, cuando las sales de calcio son más susceptibles de disociarse a  $\text{Ca}^{2+}$  difusible es cuando el aporte de calcio por esta vía es más alto. La ruta paracelular no tiene la regulación fisiológica controlada a través del sistema endocrino de la vitamina D, que posee la ruta transcelular, y su absorción depende del aporte dietético de  $\text{Ca}^{2+}$  difusible.

#### 1.5.2.2. Transporte transcelular de calcio

El transporte activo a través de la célula (transcelular) de calcio en el intestino delgado se lleva a cabo en un proceso de tres etapas: 1) entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de los canales epiteliales (hetero) tetramé-

cos de  $\text{Ca}^{2+}$ , TRPV5 y TRPV6, localizados en el borde en cepillo; 2) unión del  $\text{Ca}^{2+}$  a Calbindina  $\text{D}_{9\text{K}}$  con la cual difunde hasta la membrana basolateral, donde, 3) mediante una vía  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa ATP dependiente (PMCA1b) y un intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (NCX1) es expulsado al espacio extracelular. De esta forma, se produce absorción neta de  $\text{Ca}^{2+}$  desde el lumen intestinal hasta el compartimiento extracelular. (Figura 2).

La entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de la membrana apical del enterocito está facilitada notablemente por el gradiente electroquímico, porque la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  dentro de la célula ( $10^{-7}$  a  $10^{-6}$  mol/L) es considerablemente menor que en el lumen intestinal ( $10^{-3}$  mol/L), y la célula tiene un potencial electronegativo en relación con la luz intestinal. Por tanto, el movimiento de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de la membrana apical no tiene gasto energético.

Sin embargo, cada paso en el movimiento transcelular de  $\text{Ca}^{2+}$  tiene un componente dependiente de la 1,25-dihidroxitamina  $\text{D}_3$  [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  o calcitriol], el cual es función del estatus corporal de vitamina D (niveles séricos de  $25(\text{OH})\text{D}_3$ ). Aunque, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  induce la expresión de canales de calcio, calbindina y sistemas de extrusión, se piensa que la calbindina  $\text{D}_{9\text{K}}$  es la molécula más limitante del transporte transcelular de calcio<sup>47,48</sup>.

Cuando el aporte de  $\text{Ca}^{2+}$  es suficiente, se inhibe la síntesis de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  y se satura el transporte transcelular, por lo cual el mecanismo de absorción paracelular pasa a ser el predominante, por el contrario cuando el aporte de  $\text{Ca}^{2+}$  es limitado es cuando el mecanismo saturable transcelular juega un papel predominante.

Si se aporta un tipo de sal poco soluble e ionizable en cantidades elevadas, puede ser suficiente para saturar el mecanismo transcelular, pero no suficiente para potenciar de un modo significativo el transporte paracelular. Sin embargo, si se administra un alimento o una sal cálcica soluble e ionizable, una vez saturado el proceso transcelular puede continuar absorbiéndose mediante el mecanismo paracelular. Esta circunstancia se ilustra con el trabajo de Sheik *et al.*<sup>49</sup>, en jóvenes en los cuales, al aumentar la ingesta de calcio aportada con los alimentos de 502 a 1.071 mg diarios, consiguen doblar la absorción de del mismo.

Con el envejecimiento, los mecanismos fisiológicos adaptativos para potenciar la absorción de calcio están muy deteriorados. La disponibilidad de vitamina D está muy disminuida, y el proceso de conversión gástrica de calcio en  $\text{Ca}^{2+}$  es por lo general poco eficiente, por lo que resulta conveniente que el aporte de calcio se efectúe mediante alimentos que contengan sales fácilmente difusibles e ionizables.

Además de la absorción mayoritaria del calcio (90%) por el intestino delgado, una parte residual pero importante, se produce en el colon, que puede potenciarse por la fermentación ácida. Diversos constituyentes de los alimentos han sido clásicamente considerados potenciadores de la absorción de calcio destacando algunos componentes de la leche, como lactosa, lactulosa y fosfopeptidos de caseína<sup>50</sup>, y algunos oligosacáridos<sup>51</sup>.



Tabla 1. Contenido de calcio en raciones empleadas en la alimentación habitual

Tamaño ración	Alimentos	mg de calcio
<b>Lacteos</b>		
1 vaso (200 ml)	Leche entera,semi,desnatada (con o sin vitamina D)	250
1 vaso (200 ml)	Leche suplementada con calcio	320
1 envase (125 g)	Yogur normal, bio, frutas,desnatado, cuajada	225
1 envase (125 g)	Yogur o cuajada con calcio	250
2 lonchas (50g)	Queso manchego semicurado, bola	400
1 trozo (100 g)	Queso de Burgos	300
1 trozo (100 g)	Requesón	100
2 lonchas (50 g)	Queso cremoso tipo Brie o Camembert	200
2 lonchas (50 g)	Queso Emmental, Edam, Parmesano, Gruyère, manchego curado	550
2 lonchas (50 g)	Queso para sándwich	125
1 porción (20 g)	Quesito cremoso en cuñas tipo “El caseño”	55
1 tarrito	Tipo “Petit Suisse”	60
1 ración/envase	Flan, natillas, arroz con leche, helado cremoso...	120
<b>Cereales</b>		
100 g	Pan blanco o integral	30
1 ración	Bollería (2 magdalenas medianas, 1 cruasan 1 ensaimada, 4 galletas tipo María, etc..)	120
<b>Frutas y hortalizas</b>		
200 g	1 naranja mediana o dos mandarinas medianas	50
1 plato	Garbanzos, alubias, en potaje, cocido, fabada	75
1 plato	Acelgas, cardo (aproximadamente 200-250 g)	250
1 plato	Espinacas, grelos, nabizas	150
1 plato	Lechuga, escarola, endivias	40
1 plato	Judias verdes	140
1 plato	Col, repollo	75
<b>Pescados</b>		
1 plato (200 g)	Sardinas frescas, boquerones, arenques	100
1 lata	Sardinas en conserva	200
1 plato	Pescaditos con sus espinas (boquerones, etc..)	80
1 plato	Calamares, langostinos, gambas (150 g)	100
1 plato	Pulpo (150 g)	170
1 plato	Otros pescados merzula, rape, etc... (200 mg)	50
1 plato	Almejas, mejillones, caracoles, percebes	40
<b>Carnes</b>		
1 plato	Carne (bistec, cuarto de pollo, 100 g de otras carnes)	30
<b>Varios</b>		
1 ración	5 higos secos, puñado de almendras o avellanas	50
1 platillo	Aceitunas	50
1 huevo		30

### 1.5.3. Aporte de calcio mediante ingesta dietética

En la mayoría de países occidentales, España incluida, la mayor proporción (60-70%) del calcio dietético procede de la leche y sus derivados, yogures o quesos<sup>51</sup>. Con la excepción de almendras y otros frutos secos, algunos pescados azules y pequeños pescados, como chanquetes y boquerones, comidos con sus raspas, el pulpo, algunas verduras como acelgas, cardos, lechuga, escarola, endivias, espinacas o los grelos, los productos alimenticios habituales contienen poco calcio (Tabla 1). Por ejemplo, el pan, las galletas y la bollería en general, aportan poco calcio, salvo que la harina sea enriquecida en calcio<sup>52</sup>.

La valoración de la ingesta dietética de calcio puede efectuarse mediante una encuesta auto administrada por los encuestados, utilizando un cuestionario que contenga los contenidos mostrados en la Tabla 1. Se recoge el recuerdo de las raciones tomadas, cada día, durante siete días, y mediante un simple cálculo se efectúa la media de calcio tomados diariamente. Aunque este procedimiento posibilita los sesgos inducidos por los pacientes, que tienden a contestar la encuesta generalmente hacia el alta, es un procedimiento de manejo fácil y aceptable para la práctica clínica habitual<sup>53</sup>.

Cuando se efectúa una valoración de ese tipo y se da consejo dietético, es importante que se consideren las nuevas leches y derivados lácteos suplementado con diversos tipos y cantidades de calcio, que incrementan en cantidad variable el aporte dietético de calcio.

También, debe valorarse el aporte de calcio contenido en las aguas minerales<sup>54,55</sup> este aspecto, cabe considerar que en igualdad de aporte de calcio, las aguas ricas en bicarbonato de calcio, por su efecto sobre el equilibrio ácido-base y la homeostasis calcio-fósforo, son más saludables para el hueso que otras que contengan otras sales de calcio<sup>54-57</sup>.

### 1.5.4. Influencia del calcio dietético en el tratamiento de la osteoporosis

La ingesta de alimentos ricos en calcio y/o la suplementación de calcio es fundamental para el mantenimiento de un balance cálcico positivo y en consecuencia para la integridad esquelética y está recomendado para la prevención de la osteoporosis y sus fracturas por todas las agencias y sociedades científicas<sup>58</sup>.

Sin embargo, la influencia e importancia del calcio dietético en la prevención de las fracturas osteoporóticas es objeto de discusión<sup>59</sup>. Un problema cardinal es la necesidad de grandes estudios para proporcionar una evidencia consistente de esta relación dado que el efecto es probablemente modesto. Un metanálisis reciente describió que una ingesta baja de productos lácteos se asociaba a un mayor riesgo de fractura, aunque sólo alcanzaba la significación estadística en el estrato de edad superior a 80 años<sup>60</sup>.

Otro problema importante es que hay pocos trabajos en los cuales se administra solo calcio, sin vitamina D, sea como suplemento en de la leche<sup>26</sup>, o como suplemento farmacológico. En un estudio de 1.471 mujeres postmenopáusicas tratadas con un gramo de citrato de calcio diarios durante cinco años

aunque aumentó la DMO no se demostró reducción significativa del riesgo de fractura<sup>61</sup>. En otros ensayos clínicos prospectivos, el calcio aumentaba la DMO en mujeres osteoporóticas postmenopáusicas<sup>62</sup>.

Bischoff-Ferrari *et al.*<sup>63</sup> en un meta-análisis que incluyó cinco ensayos clínicos (5.666 mujeres y 1.074 hombres, con 814 fractura no vertebrales) describieron que el RR agrupado de fracturas no vertebrales de los suplementados con calcio (800-1.600 mg/día) *vs.* placebo fue de 0,92 (0,81-1,05). Cuando se consideraron 4 ensayos clínicos con resultados separados para la fractura de cadera (6.504 sujetos con 139 fracturas de cadera) el RR agrupado entre calcio y placebo fue de 1,64 (1,02-2,64). Por lo que los autores concluyeron que el calcio dietético o tomado como suplemento no previene el riesgo de fracturas de cadera en hombres y en mujeres y al valorar los estudios de intervención incluso podía aumentarlo hasta un 64%.

Sin embargo, otros resultados son aportados por el metanálisis de Tang *et al.*<sup>16</sup> que incluyó 29 estudios con 63.897 pacientes, 92% mujeres de 67,8 años de edad media. Los efectos de calcio solo o en combinación con vitamina D se analizaron en 16 y 13 ensayos respectivamente, de los estudios incluidos 5 describieron los efectos del tratamiento sobre la fractura, 12 sobre la DMO y 12 sobre ambas aunque no empleaba estudios de aporte dietético de calcio, indican que el calcio solo o en combinación con vitamina D se asociaba con una reducción del 12% en el riesgo de fracturas (RR= 0,88, 0,83-0,95; p= 0,0004), con una disminución discreta de disminución de la pérdida ósea en cadera 0,54% y columna 1,2%. Los suplementos de vitamina D  $\leq$  800 UI diarias (20  $\mu$ g) no modificaba las acciones inducidas por el calcio. El efecto del tratamiento se incrementaba en personas institucionalizadas, en ancianos mayores de 70 años, en personas delgadas, que previamente tenían una ingesta dietética de calcio baja, y cuando la ingesta de calcio era  $\geq$  1.200 mg/día y se emplearon dosis de vitamina D  $\geq$  800 UI/día.

La eficacia del tratamiento observada en el meta análisis también aumentó cuando el cumplimiento fue alto (24% de reducción del riesgo de fractura cuando el cumplimiento fue mayor del 80%). El pobre cumplimiento de los tratamientos que aportan el calcio y vitamina D mediante suplementos es una descripción habitual en la mayoría de ensayos clínicos, esto puede explicar en parte los resultados negativos de determinados ensayos clínicos<sup>12,13</sup> y justifica efectuar un aporte de calcio dietético.

El metanálisis de Tang *et al.*, está en concordancia con Avenell *et al.*<sup>64</sup> y de Boonen *et al.*<sup>15</sup>.

Las aparentes inconsistencias entre estudios vienen dadas fundamentalmente, por factores determinantes diversos: 1) el cumplimiento adecuado de las recomendaciones, 2) la variabilidad en la absorción de calcio, determinada por factores como la secreción ácida gástrica o la influencia en la absorción de otros componentes de la comida, 3) la posible modulación del riesgo de fractura por otros factores dietéticos, como la toma de la cantidad adecuada de proteínas, la composición dietética de la comida en general o el estatus corporal en vitami-

na D, de gran importancia no solo en la absorción intestinal transcelular de calcio, sino también en la función músculoesquelética y su acción directa sobre la salud del hueso, modificando el riesgo de fractura.

En conjunto las evidencias apoyan que se recomienda el empleo de calcio ( $\geq 1.200$  mg/día), y preferentemente acompañado de vitamina D ( $\geq 800$  UI/día) en el tratamiento preventivo de la osteoporosis en personas mayores de 50 años y avalan el consenso reciente del NIH indicando la importancia la suplementación con calcio para reducir el riesgo de osteoporosis<sup>65</sup>.

Sobre estas bases, de un modo genérico la guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM) de 2008 estableció que los suplementos de calcio y vitamina D reducen la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera en mujeres de más de 65 años con aporte de calcio y vitamina D insuficiente y en personas institucionalizadas. Estableciendo que las pacientes tratadas con fármacos anticatabólicos o anabólicos deben recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D, con un grado de recomendación A<sup>9</sup>.

La Sociedad Norteamericana de menopausia (NAMS) publicó en el 2006 un documento de posición apoyando el papel de calcio en asociado a suficiente vitamina D, para reducir la pérdida ósea en mujeres peri-postmenopáusicas, y en la reducción de fracturas en mujeres mayores de 60 años con ingesta baja de calcio dietético<sup>5</sup>.

La NAMS recomienda para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas que se tomen 1.200 mg. de calcio y 700-800 UI de vitamina D, cada día que estiman aptas para mantener niveles séricos de 25(OH)D suficientes de vitamina D ( $\geq 30$  ng/mL) (ver más atrás). Se recomiendan preferentemente los alimentos como fuente principal de calcio, y se consideran los suplementos y los alimentos enriquecidos en vitamina D como fuentes alternativas<sup>5</sup>.

Previamente la guía clínica de osteoporosis del Canadá publicada en el 2002 recomendaba la toma preferentemente dietética de al menos 1.500 mg. de calcio y de 800 IU diarios de vitamina D<sup>66</sup> y los endocrinólogos de estados Unidos confirmaban los requerimientos para la vitamina D y establecían un aporte de calcio de 1.200 mg diarios<sup>67</sup>.

Más recientemente, la guía Europea para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis recomienda el empleo de al menos 1.000 mg. de calcio y 800 UI de vitamina D diarias<sup>68</sup>. La *National Osteoporosis Foundation* (NOF) en su guía para la prevención y tratamiento de la osteoporosis apoya la recomendación de la *National Academy of Sciences* (NAS)<sup>68</sup> y recomienda a todas las personas que deben tener una ingesta adecuada de calcio. Al menos 1.200 mg. cada día, añadiendo los suplementos a la dieta cuando sea necesario, y 800-1.000 UI de vitamina D.

Ingestiones de calcio superior a 1.200-1.500 mg. de calcio diario, añaden un beneficio potencial limitado, y pueden aumentar los riesgos cardiovascular o de litiasis renal asociados<sup>69</sup>. Aunque las agencias Americana y Europea dan como segura

una ingesta máxima de 2.500 mg. de calcio diario, la posible aparición de efectos cardiovasculares y otros efectos adversos como la litiasis renal, hacen que la cantidad de calcio recomendada como segura, probablemente sea menor<sup>27</sup>.

En cualquier caso, dada la íntima relación entre el estatus corporal de vitamina D y la absorción de calcio, no deberían plantearse niveles de ingesta de calcio recomendados de modo genérico, sino en relación con los niveles séricos de vitamina<sup>70</sup>.

### 1.5.5. Ingesta de calcio en España. Necesidad de mejorar la ingesta de calcio en España

La ingesta dietética de calcio, está por debajo de las recomendaciones de agencias y sociedades en la mayoría de encuestas realizadas. Cuando las encuestas consideran el total de los alimentos, la ingesta de calcio dietético es de  $991 \pm 359$  mg. diarios para Orozco et al.<sup>51</sup>,  $1.074 \pm 374$  mg/día para Bruyere<sup>71</sup>,  $1.019 \pm 460$  mg/diarios para Quesada et al.<sup>72</sup> y  $1.326 \pm 588$  mg/día para Úbeda<sup>73</sup>.

El aporte estimado de calcio en forma de lácteos es de un 70%, y un 30% de otros alimentos, que supone unos 200-400 mg/día<sup>51,71,72</sup>. Sobre esta base, se han efectuado encuestas para calcular la ingesta de calcio a partir del calcio aportado por lácteos, describiéndose un consumo medio de lácteos de 684 mg/día<sup>51</sup>, 699 mg/día<sup>74</sup>, 788 mg/día<sup>75</sup>, 769 mg/día<sup>76</sup>, 783 mg/día<sup>77</sup>, 569 mg/día<sup>78</sup> y 909 mg/día<sup>79</sup>.

En un estudio caso-control de 410 pacientes (342 mujeres y 68 varones  $83 \pm 7$  años con fractura de cadera vs. 544 controles (339 mujeres y 205 varones de  $77 \pm 9$  años) se evaluó el calcio aportado procedente de lácteos que fue de  $574 \pm 326$  en los controles vs.  $645 \pm 359$  mg/día en los no fracturados ( $p = 0,002$ )<sup>80</sup>.

El calcio administrado con la dieta tiene diversas ventajas sobre el administrado farmacológicamente, en forma de suplementos, la más importante es que por si mismo se optimiza el pH gástrico, que facilitará su absorción. El/la paciente no tiene sensación de estar en tratamiento, lo que significa una gran mejoría en su calidad de vida, mejorando la adherencia, fundamental en tratamientos crónicos.

Debemos destacar o que un paciente que no tome lácteos por cualquier causa no alcanzará en el mejor de los casos los 400 mg de calcio diario obtenidos con otros alimentos de la dieta diaria.

## 2. Vitamina D

En más de un 90%, la vitamina D se aporta al organismo por la exposición al sol y algo menos de un 10% a partir de la dieta normal o suplementada. Los alimentos habituales contienen muy poca vitamina D, salvo que estén suplementados, y en España pocos lo están, y en mínimas cantidades. En la epidermis, la irradiación solar ultravioleta B (UVB), de longitud de onda entre 290 y 315 nm, convierte al 7-dehidrocolesterol mediante una reacción fotoquímica en pre-vitamina D<sub>3</sub>, que se convierte rápidamente en vitamina D<sub>3</sub>. Una irradiación UVB excesiva no produce intoxicación por vitamina D, porque las pre-vitamina D<sub>3</sub> y vitamina D<sub>3</sub> sintetizadas en exceso se degradan, en la piel, a metabolitos biológicamente inactivos<sup>81</sup>.

Aunque existe una familia con varios productos con actividad vitamina D, de modo genérico, cuando hablamos de vitamina D, nos referimos tanto a la vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) como a la vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol), la primera fisiológica en el ser humano, y la segunda obtenida por la irradiación UV del ergosterol contenido en levaduras.

La vitamina D de la dieta, absorbida con la fracción de los quilomicrones o sintetizada en la piel y posteriormente también sus metabolitos, circula unida a una proteína transportadora (DBP). En el hígado, sufre una hidroxilación por acción de la 25 hidroxilasa (25-OHase; CYP27A1) para formar el calcifediol (25OHD<sub>3</sub>). El calcifediol tiene una concentración elevada y una vida media larga, de dos o tres semanas, por lo que se emplea para evaluar el estatus corporal de vitamina D, (ver más adelante), y constituye el sustrato idóneo para la formación de 1,25dihidroxivitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D; calcitriol), metabolito hormonalmente activo del sistema endocrino de la vitamina D<sup>81-83</sup>.

En la membrana plasmática de las células tubulares renales, el complejo (25OHD<sub>3</sub>)-DBP, se une a la megalina, proteína que introduce el complejo dentro de la célula, donde la 25OHD<sub>3</sub> es liberada, y en la mitocondria por acción de la 25-hidroxivitamina D-1 $\alpha$ hidroxilasa (1- $\alpha$ OHasa; CYP27B1) se sintetiza 1,25(OH)<sub>2</sub>D, uno cuya función endocrina principal es el mantenimiento de la homeostasis del calcio, fundamental en múltiples funciones metabólicas, transmisión neuromuscular y mineralización del hueso, actuando en intestino, paratiroides, hueso y riñón<sup>81-83</sup>.

En el intestino, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D actúa sobre los receptores de membrana, y se liga a su receptor nuclear, el receptor de la vitamina D (VDR), formando la estructura 1,25(OH)<sub>2</sub>D-VDR, que en el núcleo forma un heterodímero con el receptor del ácido retinoico (RXR) formando el complejo 1,25(OH)<sub>2</sub>D-VDR-RXR en el núcleo, que se une a elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE) de diversos genes, entre ellos el del canal epitelial del calcio, que facilita la entrada de calcio a la célula y también de la proteína ligadora de calcio (CaBP, calbindina 9K), que facilita la traslocación a los capilares. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D también facilita la absorción de fósforo en el intestino delgado<sup>81-83</sup>.

La contribución de la vitamina D es fundamental para la absorción intestinal de calcio por vía transcelular saturable, sobre todo cuando el aporte de calcio lo es mediante alimentos o compuestos poco ionizables. El calcio y fósforo, son imprescindibles para que se produzca una mineralización correcta.

Cuando se produce deficiencia en vitamina D, disminuye un 15% la absorción de calcio y hasta un 60% la de fósforo, disminuye el calcio sérico ionizado, lo cual es detectado por los sensores de calcio (CaSR) de las glándulas paratiroides, resultando en un aumento de la expresión, síntesis y secreción de la hormona paratiroidea (PTH)<sup>81,84</sup>.

La misión de la PTH es conservar el calcio, aumentando la reabsorción tubular proximal y distal del mismo, y movilizándolo desde el hueso. La PTH aumenta la expresión de una proteína de membrana, activadora del receptor del ligando

NF $\kappa$ B, de membrana (RANKL) en los osteoblastos. El RANKL osteoblástico se une al RANK de la membrana plasmática de los precursores monocitarios de los osteoclastos induciendo su transformación a osteoclastos maduros, que se unen al hueso, liberando ácido clorhídrico y colagenasas, resorbiendo hueso y liberando calcio y fósforo a la circulación<sup>81-83</sup>. La PTH en el riñón reabsorbe el calcio filtrado y disminuye la reabsorción de fósforo, condicionando fosfaturia. En el riñón la PTH y el fósforo bajo, que también es inducido por la PTH, son potentes estimuladores de la formación de 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Cuando es inadecuado el aporte de calcio al organismo, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D ayuda a mantener la homeostasis del calcio, actuando sobre el VDR de los osteoblastos en los que induce de modo semejante a la PTH, la formación de la proteína de membrana (RANKL).

Además de en esos órganos diana y acciones endocrinas que podíamos denominar "tradicionales" o "clásicas" que regulan la homeostasis calcio-fósforo y ósea, el sistema endocrino de la vitamina D en todo el organismo tiene otras funciones auto-paracrina<sup>81</sup>.

La mayoría de tejidos y células, normales o neoplásicas, como músculo, corazón, cerebro, vasos sanguíneos, mama, colon, próstata, páncreas, piel y sistema inmune entre otros poseen VDR y enzimas activadoras del calcifediol (25OHD) como la 1-hidroxilasa (1- $\alpha$ OHasa; CYP27B1), en estas localizaciones no regulada por la PTH, para sintetizar 1,25(OH)<sub>2</sub>D, y como sucede en el riñón enzimas inactivadoras como la 24 hidroxilasa (24-OHasa; CYP44A1), la cual cataboliza tanto la 25OHD como la 1,25(OH)<sub>2</sub>D para formar respectivamente 24,25(OH)<sub>2</sub>D y 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D, y acabar formando ácido calcitroico, soluble en agua, e inactivo biológicamente.

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D se une a su VDR de alta afinidad, y regula la transcripción de aproximadamente un 3% del genoma humano. Interviene en la regulación del crecimiento y maduración celular, inhibe la producción de renina e incrementa la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma, modulando la función de linfocitos B y T activados y macrófagos entre otras acciones, que le confieren importantes implicaciones para la salud<sup>86</sup>.

### 2.1 Medida del calcifediol (25OHD) como índice del estatus corporal de la vitamina D

El sistema endocrino de la vitamina D es crítico, no solo para mantener la salud ósea, sino la de todo el organismo en su conjunto, para lo que se precisa un estatus adecuado de 25(OH)D, el metabolito de mayor vida media, y sustrato imprescindible para la síntesis del calcitriol, tanto en riñón, como en otras células o tejidos por lo que la medida de 25(OH)D es comúnmente aceptada como indicador del estatus en vitamina D<sup>84,85</sup>.

Un problema fundamental en la determinación de 25OHD lo constituye la precisión y reproducibilidad de los métodos disponibles para su medida<sup>86</sup>. A pesar de la variabilidad entre los métodos disponibles para medir vitamina D y aunque no hay un consenso universal plenamente aceptado sobre los niveles de cal-

cifediol adecuados, cada vez es mayor el acuerdo de que una concentración de  $25\text{OHD} > 30 \text{ ng/mL}$  (para pasar a  $\text{nmol/L}$  multiplicar por 2.5) constituye un estatus óptimo de vitamina D que asegura la salud ósea<sup>87</sup>. Aunque, probablemente se requieren niveles de calcifediol más elevados para asegurar otros objetivos de salud<sup>63</sup>. La concentración sérica mínima deseable de calcifediol debería ser en todas las personas superior a  $20 \text{ ng/mL}$ , lo cual implicaría una media cercana a los  $30 \text{ ng/mL}$  en toda la población<sup>88</sup>.

Se considera que los pacientes tienen deficiencia severa de vitamina D cuando tienen niveles séricos de calcifediol menores de  $10 \text{ ng/mL}$ , deficiencia moderada o insuficiencia cuando están entre  $10$  y  $20 \text{ ng/mL}$ , el estado subóptimo de vitamina D lo situamos entre niveles séricos de  $20$  y  $30 \text{ ng/mL}$  de calcifediol, siendo óptimo por encima de  $30 \text{ ng/mL}$ . Los niveles séricos de calcifediol idóneos no se han definido claramente, pero podrían deducirse de poblaciones muy expuestas al sol, en las cuales es muy difícil sobrepasar una concentración sérica de calcifediol de  $65\text{-}70 \text{ ng/mL}$ <sup>89</sup>.

Por tanto, niveles séricos de calcifediol entre  $30$  y  $70 \text{ ng/L}$  de  $25\text{OHD}$  parecen los más fisiológicos, y por tanto recomendables. En una revisión de treinta trabajos no se ha evidenciado toxicidad en pacientes con niveles de calcifediol por debajo de  $100 \text{ ng/mL}$ . Se ha propuesto que el umbral mínimo de toxicidad es de  $200 \text{ ng/mL}$ <sup>90</sup>.

### **Estatus inadecuado de calcifediol en España**

En la actualidad, la insuficiencia e incluso franca deficiencia de calcifediol constituye una pandemia que afecta a más de la mitad de la población, niños, jóvenes, adultos, mujeres postmenopáusicas y ancianos; en estos si tienen fracturas osteoporóticas la prevalencia de hipovitaminosis D llega al  $100\%$ <sup>84</sup>.

En España, se reproduce esta situación de estatus inadecuado de calcifediol (Tabla 2). La variación interlaboratorio de los diferentes métodos empleados hace difícil una comparación rigurosa, pero la tabla ilustra claramente, que pese a que en España se dispone de una climatología benigna para la síntesis de vitamina D, los niveles son semejantes, o inferiores, a los descritos para Europa central o Escandinavia, como ya se había descrito en trabajos previos<sup>72,91</sup>.

Esta aparente "paradoja", que España comparte con otros países de la cuenca del Mediterráneo<sup>72</sup>, se ha tratado de explicar por el escaso aporte dietético de vitamina D que no puede ser compensado por la síntesis cutánea. La mayor parte de España está por encima del paralelo  $35^\circ\text{N}$ , donde es escasa la posibilidad de sintetizar vitamina D en invierno y primavera.

La insuficiencia de vitamina D en España no depende de la zona geográfica, (Tabla 2), puesto que niveles bajos de vitamina D pueden encontrarse, independientemente de la exposición al sol<sup>92</sup>, con variación estacional, pero apenas llega a normalizarse después del verano-otoño<sup>93</sup>. Se encuentra en niños y jóvenes<sup>94</sup>, persiste en adultos<sup>95-97</sup>, mujeres postmenopáusicas<sup>98,99</sup>, mujeres postmenopáusicas osteoporóticas<sup>72,91</sup>; y ancianos, que viven en su casa, y más aún, si viven en residencia<sup>93,100,102-104</sup>.

### **Factores contribuyentes a niveles séricos de Calcifediol bajos**

La ingesta de vitamina D en España está muy por debajo de las recomendaciones tradicionales de la FAO (Fundación de Agricultura y Alimentación de las Naciones Unidas) de  $200 \text{ UI/día}$  en la infancia y adultos hasta los  $50$  años, de  $400 \text{ UI}$  en personas de  $51$  a  $65$  años y  $600 \text{ UI/día}$  en mayores de  $65$  años<sup>106</sup>. Más aún con las recientes recomendaciones del Departamento de Salud Norteamericano que recomienda como requerimientos mínimos de vitamina D  $400 \text{ UI/día}$ , que deberían incrementarse a  $1.000 \text{ UI/día}$  en las personas mayores de  $70$  años, en personas con piel oscura y escasa exposición solar o institucionalizados<sup>3</sup>.

En general la ingesta de vitamina D es mucho más baja en países del sur de Europa, menos de  $200 \text{ UI}$  de media, que en países Escandinavos y Estados Unidos, donde se acerca a  $400 \text{ UI}$  diarias por el elevado consumo de pescado azul, y es preceptiva la suplementación en alimentos con vitamina D, fundamentalmente leche, derivados, y harinas<sup>107</sup>.

En España, tan solo con la dieta es imposible alcanzar sin suplementación, los requerimientos de  $800 \text{ UI}$  diarias recomendados para el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, existe la creencia extendida entre los pacientes pero también en personal sanitario, médicos y enfermeras que la facilidad para tomar el sol en la mayoría de las regiones de España hace innecesaria la toma de suplementos.

Sin embargo, como pone en evidencia la Tabla 2, para la gran mayoría de la población la dieta cotidiana y la toma habitual, no programada de sol no es suficiente para obtener niveles séricos óptimos vitamina D. Para conseguirlos, se hace preciso tomar el sol, durante al menos  $20$  o  $30$  minutos, dependiendo del momento del día y de la estación en que se toma, directamente, sin cristales de por medio, ni empleo de cremas de protección solar<sup>84</sup>. Pero, la disponibilidad de tiempo para ello no siempre es fácil y en muchas personas no está exento de riesgos.

La síntesis cutánea de vitamina  $\text{D}_3$  depende de la estación del año. Durante los meses de noviembre a marzo al norte del paralelo  $35^\circ\text{N/S}$ , es decir en la mayor parte de España, debido al aumento del ángulo del cenit solar, la mayoría de los fotones UVB son absorbidos por el ozono estratosférico, que hace que los fotones precisen de un mayor recorrido para llegar a la superficie terrestre, por lo que se inactivan y la síntesis de vitamina D está muy limitada o es nula<sup>84</sup>.

El clima es un factor crítico, si es templado favorece la toma del sol. Climas demasiado fríos no la permiten, por el abrigo, y los demasiado calurosos hacen que las personas eviten el sol. En ancianos españoles se han descrito niveles más bajos de vitamina D en los meses de verano, debido a las elevadas temperaturas, que ocurren en ciudades del sur de España durante el verano, donde frecuentemente se superan los  $35^\circ\text{C}$ . Los ancianos evitan estar al sol y prefieren estar en el interior de las casas, donde la temperatura es más confortable. Por otra parte, los ancianos están muy advertidos del riesgo de cáncer de piel por la exposición directa al sol, pero en otoño

o durante los meses de invierno, en esas regiones se benefician de una temperatura más favorable (15-25°C), que les permite tomar el sol con ropas ligeras y sintetizar vitamina D<sup>96,97,104</sup>.

La hiperpigmentación puede reducir la producción cutánea hasta cerca del 100%, y se ha propuesto como causa de deficiencia en vitamina D en países de sur de Europa (Lips, 2001). También reduce la formación de vitamina D el empleo de cremas de protección solar, lo que en verano es práctica habitual para la inmensa mayoría de la población. Tampoco se sintetiza vitamina D<sub>3</sub> si se cubre la piel por razones culturales, sociales, religiosas o de cualquier otro tipo<sup>82-84</sup>.

Otra causa habitual de déficit de vitamina D es la obesidad (índice de masa corporal > 30), cada vez, como sucede en otros países de Occidente, más prevalente en nuestro país, puesto que la grasa corporal secuestra la vitamina D (Passeri, 2005). Otra causa propuesta, de reciente descripción, es el empleo de xenobióticos y fármacos que activan los receptores de Pregnano (PXR), y otros que pueden aumentar el catabolismo de la vitamina D y disminuir su concentración en sangre<sup>84</sup>.

### Repercusión de la insuficiencia de vitamina D en España

Estos datos nos alertan de que en España: 1) La alimentación no es suficiente para obtener niveles adecuados de vitamina D; 2) Pese a la creencia generalizada de la aparente facilidad para obtener vitamina D con la toma no programada de sol, una gran mayoría de pacientes no consiguen niveles adecuados de vitamina D; 3) En la población general existe una prevalencia elevada de insuficiencia, e incluso de deficiencia de vitamina D, y lo que resulta aún más "paradójico", en pacientes en tratamiento por osteoporosis<sup>72</sup>.

En conjunto la magnitud de la prevalencia de la insuficiencia en vitamina D y su repercusión sobre la salud ósea, constituye un problema importante de salud pública. Su impacto sobre marcadores de remodelado, densidad mineral ósea, fracturas y sus potenciales acciones sobre la salud en general, son revisadas en profundidad<sup>85</sup>.

Los agentes anticatabólicos más empleados en la práctica clínica habitual son los bisfosfonatos (principalmente alendronato, risedronato, ibandronato, y zoledronato) y los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (raloxifeno). Y los agentes anabólicos son la teriparatide y la PTH1-84 y a caballo entre ambos el ranelato de estroncio.

La eficacia de estos fármacos y su registro, se ha demostrado mediante en grandes ensayos clínicos, aleatorizados, diseñados para verificar su eficacia en la reducción de las fracturas. En todos los ensayos clínicos pivotaes se administró a los grupos control e intervención calcio y vitamina D y, en algunos ensayos, la repleción en vitamina D fue un criterio usado como prerrequisito para la inclusión de los pacientes. De tal manera que no se puede concluir el grado de eficacia de los fármacos citados en pacientes deplecionados de vitamina D y/o con aporte insuficiente de calcio.

Por ello, todas las guías y consensos terapéuticos para el tratamiento de la osteoporosis indican el tratamiento con calcio y vitamina D<sup>79</sup>, por lo que la mayoría de los suplementos farmacológicos de calcio van asociados con vitamina D.

Sin embargo, la toma de calcio y vitamina D son los elementos de menor cumplimiento en el tratamiento médico de la osteoporosis<sup>108</sup>, y en mujeres tratadas de osteoporosis no se observan niveles suficientes de calcifediol en más del 63% en España<sup>85</sup>, similares a los observados Europa<sup>109</sup> o Estados Unidos de Norteamérica<sup>110</sup>.

La ingesta de calcio es relativamente fácil de conseguir mediante la dieta con el compromiso y la adherencia del paciente a las indicaciones dietéticas de su médico o empleando derivados lácteos suplementados. Conseguir niveles adecuados de vitamina D mediante la dieta es casi imposible, y la repleción de vitamina D resulta crítica para maximizar la respuesta a tratamientos anticatabólicos en términos de aumento de DMO o eficacia antifracturaria<sup>111,112</sup>.

Adami *et al.*<sup>112</sup> estudian 1.515 mujeres con osteoporosis postmenopáusicas en tratamiento con agentes antirresortivos (alendronato, risedronato, raloxifeno) durante algo más de un año (13,1 meses) y una adherencia adecuada al tratamiento (> 75%). Las pacientes se clasificaron como deficientes en vitamina D (n= 514) o replecionadas en vitamina D (n= 1,001). El incremento de DMO en columna, cuello femoral y cadera completa fue significativamente mayor en mujeres replecionadas en vitamina D.

La incidencia ajustada (edad, tipo de tratamiento, fracturas clínicas previas, ingesta de calcio y peso corporal) de fracturas clínicas fue un 77% mayor en mujeres deplecionadas en vitamina D (25(OH)D < 20 ng/mL) (*odds ratio* 1,77; IC 95%: 1,20-2,50 p= 0,004). Resultados similares a los obtenidos en un estudio previo (Adami, 2006), donde evidenciaba que durante el tratamiento antirresortivo la suplementación de vitamina D era un predictor significativo de nuevas fracturas.

En conclusión, un estatus óptimo en vitamina D durante el tratamiento de la osteoporosis es necesario para maximizar la respuesta a los agentes antirresortivos en términos de cambios en la DMO y eficacia antifractura.

Aunque existe una vía intercelular para la absorción de calcio, ésta depende en gran medida de la vitamina D. En personas jóvenes, con niveles séricos de 25(OH)D < 10 ng/mL, una ingesta de calcio menor de 800 mg diarios, es insuficiente y conduce a hiperparatiroidismo secundario. Para niveles mayores de 22 ng/mL, la ingesta de calcio de 800 mg al día, mucho menor de la cantidad de calcio recomendada, es suficiente, puesto que para mantener los requerimientos orgánicos de calcio no se precisa elevar la PTH<sup>70</sup>.

Es importante tener muy claro que los pacientes que por cualquier causa no pueden tomar suplementos de calcio deberían alcanzar niveles séricos de 25(OH)D mayores de 40 ng/mL para optimizar la respuesta terapéutica<sup>113</sup>.

Tabla 2. Estatus de vitamina D, evaluado como niveles séricos de 25 hidroxivitamina D en población española (25OHD). DE: desviación estándar. CBP: competición proteica. RIA: radioinmunoanálisis. HPLC: cromatografía líquida de alta eficiencia

Referencia	Población estudiada	Ciudad	Estación	Edad (años)	Número	25OHD <sub>3</sub> media ± DE ng/mL	Prevalencia niveles séricos bajos 25OHD	Definición niveles séricos bajos 25OHD ng/mL	Método
Quesada 1989	Ambos sexos Casa	Córdoba 37° 6'	Primavera	27 - 49 67 - 82 70 - 85	32 32 21	22 ± 11 14 ± 6 15 ± 10	32% 68% 100%	15	CBP
Quesada 1992	Ambos sexos Casa	Córdoba 37° 6'	Primavera	20 - 59 60 - 79 > 8	81 31 17	38,0 ± 13 18 ± 14 9 ± 4,6			CBP
Mata-Granados 2008	Donantes de sangre Hombres Mujeres	Córdoba 37° 6'	Primavera	18 - 65 18 - 64	116 9	18 ± 10,5 15 ± 9,2	14% 51% 65%	10 20 30	HPLC
Mezquita-Raya 2001	Mujeres Postmenopáusicas	Granada 37° 10'	Invierno-Primavera	61 ± 7	161	19 ± 8	39%	15	RIA
Aguado 2000	Mujeres Postmenopáusicas	Madrid 40° 26'	Invierno-Primavera	47 - 66	171	13 ± 7	87% 64% 35%	20 15 10	RIA
Lips 2001	Mujeres Postmenopáusicas Osteoporóticas	España 43° 37°	Invierno-verano	64 ± 7	132	24 ± 14	41,7% 10,6	20 10	RIA
Larrosa 2001	Ambos sexos Ancianos Residencia	Sabadell 41° 35'		61 - 96	100	10,2 ± 5,3	87%	25	RIA
Vaqueiro 2006	Ambos sexos Ancianos Viven en casa	Sabadell 41° 35'	Invierno-Primavera	72 ± 5	239	17 ± 7,5	80% 17%	25 10	RIA
González-Clemente 1999	Ambos sexos Ancianos Consultas externas	Barcelona 41° 23'	Invierno-Primavera	75 ± 6	127		34,6%	10	RIA
Gómez-Alonso 2003	Ambos sexos Ancianos Casa Hombres Mujeres	Oviedo 43° 22'	Todo el año Invierno-verano	68 ± 9 68 ± 9 < 65 65 - 74 > 65	134 134	17 ± 8 17 ± 9	72% 80% 72%	18	RIA
Pérez-Llamas 2008	Ambos sexos Ancianos Residencia	Murcia 37° 59'	Todo el año Otoño Invierno Primavera-verano	77 ± 8	86	20 ± 1 25 ± 15 16 ± 9	58,2%	20	RIA
Docio 1998	Niños Casa	Cantabria 43° 27'	Invierno verano	8 ± 2	43	15 ± 5 29 ± 10	31% 80%	12 20	RIA
Pérez-Castrillón 2008	Ancianos ambos sexos Viven en casa Residencia	Valladolid 41° 38'	Todo el año	75 ± 85 83 ± 7	197 146	15 ± 8 17 ± 7	31 79 32 91	10 20 10 20	RIA
Quesada 2007	Mujeres osteoporóticas postmenopáusicas No Tratadas Tratadas	Toda España 43° 28'	Final de Primavera	71 ± 5 71 ± 5	190 146	22 ± 10 27 ± 11	11% 44% 76% 5% 29% 63%	10 20 30 10 20 30	HPLC

El coste de los tratamientos antirresortivos es tan elevado en comparación con la vitamina D, que la consecución de niveles óptimos de 25(OH)D resulta eficiente desde un punto de vista terapéutico. Desafortunadamente, resulta prácticamente imposible de obtener dietéticamente esos niveles óptimos de 25(OH)D por lo que deben instaurarse la suplementación mediante tratamientos, que faciliten su cumplimiento.

En cualquier caso, se hace imprescindible promover políticas activas de salud pública, de educación en hábitos saludables, pero sobre todo que se potencien además del desarrollo de alimentos funcionales suplementados en calcio, la suplementación de modo regular con vitamina D

### Bibliografía

- Cashman KD. Diet and control of osteoporosis. In: Remacle C, Reusens B, editors. *Functional foods, ageing and degenerative disease*. Cambridge, UK: Woodhead Publishing Limited 2004;83-114.
- European Commission. Report on osteoporosis in the European Community: action for prevention. Luxembourg: Office for Official Publications for the European Commission 1998.
- 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.
- World Health Organisation. Diet, nutrition and the prevention of chronic disease. Report of a joint WHO/FAO expert consultation. Technical Report Series 619. Geneva: World Health Organization 2003.
- North American Menopause Society The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2006;13:862-77.
- Cashman KD. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. *Br J Nutr* 2002;87:169-77.
- Consensus Development Conference Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
- European Commission Scientific Committee on Food 2002; Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of calcium. European Commission, Brussels 2002.
- González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en osteoporosis postmenopáusicas, glucocorticoidea y del varón. *Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp* 2008;208(suppl 2):3-13.
- Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:552-9.
- Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004526.
- Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-8.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-83.
- Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of Calcium Supplementation on Clinical Fracture and Bone Structure: Results of a 5-Year, Double-blind, Placebo-Controlled Trial in Elderly Women. *Arch Intern Med* 2006;166:869-75.
- Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-23.
- Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1780-90.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
- Lau EM, Woo J, Lam V, Hong A. Milk supplementation of the diet of postmenopausal Chinese women on a low calcium intake retards bone loss. *J Bone Miner Res* 2001;16:1704-9.
- Fujita T, Fujii Y, Goto B, Miyauchi A, Takagi Y. Peripheral computed tomography (pQCT) detected short-term effect of AAACa (heated oyster shell with heated algal ingredient HAL): a double-blind comparison with CaCO3 and placebo. *J Bone Miner Metab* 2000;18:212-5.
- Fujita T, Ohue M, Fujii Y, Miyauchi A, Takagi Y. Reappraisal of Katsuragi calcium study, a prospective, double-blind, placebo-controlled study of the effect of active absorbable algal calcium (AAACa) on vertebral deformity and fracture. *J Bone Miner Metab* 2004;22:32-8.
- Schaafsma A, van Doormaal JJ, Muskiet FA, Hofstede GJ, Pakan I, van der Veer E. Positive effects of a chicken eggshell powder-enriched vitamin-mineral supplement on femoral neck bone mineral density in healthy late postmenopausal Dutch women. *Br J Nutr* 2002;87:267-75.
- Jensen C, Holloway L, Block G, Spiller G, Gildengorin G, Gunderson E, et al. Long-term effects of nutrient intervention on markers of bone remodeling and calciotropic hormones in late-postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2002;75:1114-20.
- Karkkainen MU, Lamberg-Allardt CJ, Ahonen S, Valimaki M. Does it make a difference how and when you take your calcium? The acute effects of calcium on calcium and bone metabolism. *Am J Clin Nutr* 2001;74:335-42.
- Aerssens J, Declerck K, Maeyaert B, Boonen S, Dequeker J. The effect of modifying dietary calcium intake pattern on the circadian rhythm of bone resorption. *Calcif Tissue Int* 1999;65:34-40.
- Palacios S, Castelo-Branco C, Cifuentes I, von Helde S, Baro L, Tapia-Ruano C, et al. Changes in bone turnover markers after calcium-enriched milk supplementation in healthy postmenopausal women: a randomized, double-blind, prospective clinical trial. *Menopause* 2005;12:63-8.
- Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ* 2008;336:262-6.
- Jones G, Winzenberg T. Cardiovascular risks of calcium supplements in women. *BMJ*. 2008;336:226-7.
- Lappe JM, Heaney RP. Calcium supplementation: Results may not be generalisable. *BMJ* 2008;336:403; author reply 404.
- Ivanovich P, Fellows H, Rich C. The absorption of calcium carbonate. *Ann Intern Med* 1967;66:917-23.
- Cashman KD. A prebiotic substance persistently enhances intestinal calcium absorption and increases bone mineralization in young adolescents. *Nutr Rev* 2006;64:189-96.
- Schinke T, Schilling AF, Baranowsky A, Seitz S, Marshall RP, Linn T, et al. Impaired gastric acidification negatively affects calcium homeostasis and bone mass. *Nat Med* 2009;15:674-81.



33. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *New Engl J Med* 1985;313:70-3.
34. Hunt JN, Johnson C. Relation between gastric secretion of acid and urinary excretion of calcium after oral supplements of calcium. *Dig Dis Sci* 1983;28:417-21.
35. Bo-Linn GW, Davis GR, Buddrus DJ, Morawski SG, Santa Ana C, Fordtran JS. An evaluation of the importance of gastric acid secretion in the absorption of dietary calcium. *J Clin Invest* 1984;73:640-7.
36. Hansen C, Werner E, Erbes HJ, Larrat V, Kaltwasser JP. Intestinal calcium absorption from different calcium preparations: influence of anion and solubility. *Osteoporos Int* 1996;6:386-93.
37. Harvey JA, Kenny P, Poindexter J, Pak CY. Superior calcium absorption from calcium citrate than calcium carbonate using external forearm counting. *J Am Coll Nutr* 1990;9:583-7.
38. Harvey JA, Zobitz MM, Pak CY. Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Miner Res* 1988;3:253-8.
39. Collazo-Clavell ML, Jimenez A, Hodgson SF, Sarr MG. *Endocr Pract* 2004;10:195-8.
40. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner IJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005;118:778-81.
41. Wright MJ, Proctor DD, Insogna KL, Kerstetter JE. Proton pump-inhibiting drugs, calcium homeostasis, and bone health. *Nutr Rev* 2008;66:103-8.
42. Grisso JA, Kelsey JL, O'Brien LA, Miles CG, Sidney S, Maislin G, et al. Risk factors for hip fracture in men. Hip Fracture Study Group. *Am J Epidemiol* 1997;145:786-93.
43. Laine L. Proton Pump Inhibitors and Bone Fractures? *Am J Gastroenterol* 2009;104:S21-S26.
44. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53.
45. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;79:76-83.
46. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179:319-62.
47. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005;85:373-422.
48. Pérez AV, Picotto G, Carpentieri AR, Rivoira MA, Peralta-López ME, Tolosa de Talamoni NG. Minireview on regulation of intestinal calcium absorption. Emphasis on Molecular Mechanisms of Transcellular Pathway. *Digestion* 2008;77:22-34.
49. Sheikh MS, Ramirez A, Emmett M, Santa Ana C, Schiller LR, Fordtran JS. Role of vitamin D-dependent and vitamin D-independent mechanisms in absorption of food calcium. *J Clin Invest* 1988;81:126-32.
50. Scholz-Ahrens KE, Schrenzenmeier J. Effects of bioactive substances in milk on mineral and trace element metabolism with special reference to casein phosphopeptides. *Br J Nutr* 2000;84:S147-53.
51. Orozco-López P, Zwart Salmerón M, Vilert Garrofa E, Olmos Domínguez C. INDICAD Study 2001. Predicción de la ingesta total de calcio a través del consumo de lácteos en la población adulta de España. Estudio INDICAD 2001 Aten Primaria 2004;33:237-43.
52. Miller DD. Calcium in the diet: food sources, recommended intakes, and nutritional bioavailability. *Adv Food Nutr Res* 1989;33:103-56.
53. Heaney RP. Thinking straight about calcium. *N Engl J Med* 1993;328:503-5.
54. Bonjour JP, eds. *Nutritional Aspects of Bone Health*. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry 2003:421-38.
55. Martínez-Ferrer A, Peris P, Reyes R, Guañabens N. Aporte de calcio, magnesio y sodio a través del agua embotellada y de las aguas de consumo público: implicaciones para la salud. *Med Clin (Barc)* 2008;131:641-46.
56. Cashman KD. Diet, Nutrition, and Bone Health *J Nutr* 2007;137:S2507-12.
57. Burckhardt P. The effect of the alkali load of mineral water on bone metabolism: interventional studies. *J Nutr* 2008;138:S435-7.
58. Heaney RP. Nutrition and osteoporosis. (2006). Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism 6th edition. Favus MJ. American Society for Bone and Mineral Research. Washington DC 255-7.
59. Michaelsson K. The calcium quandary. *Nutrition* 2009;25:655-6.
60. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399-428.
61. Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Reid HE, Bava U, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med* 2006;119:777-85.
62. Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:504-11.
63. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
64. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20(3): CD000227.
65. NIH State-of-the-Science Panel National Institutes of Health State-of-the-science conference statement: multi-vitamin/mineral supplements and chronic disease prevention. *Ann Intern Med* 2006;145:364-71.
66. Brown JP, Josse RG. Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(10 suppl):S1-S34.
67. AACE Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Management of Postmenopausal Osteoporosis: 2001 Edition with selected updates for 2003. *Endocrine Practice* 2003;9:544-64.
68. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press 1997.
69. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, D.C.: National Osteoporosis Foundation. 2008. Disponible en: [http://www.nof.org/professionals/Clinicians\\_Guide.htm](http://www.nof.org/professionals/Clinicians_Guide.htm).
70. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005;294:2336-41.
71. Bruyere O, De Cock C, Mottet C, Neuprez A, Malaise O, Reginster JY. Low dietary calcium in European postmenopausal osteoporotic women. *Public Health Nutr* 2009;12:111-4.
72. Quesada Gómez JM, Mata Granados JM, Delgado J, Ramírez R. Low calcium intake and insufficient serum vitamin D status in treated and non-treated postmenopausal osteoporotic women in Spain. *J Bone Miner Metab* 2007;22:S309.
73. Úbeda N, Basagoiti M, Alonso-Aperte E, Varela-Moreiras G. Hábitos alimentarios, estado nutricional y estilos de vida en una población de mujeres menopáusicas españolas. *Nutr Hosp* 2007;22:313-21.
74. Sosa M, Jódar E, Saavedra P, Navarro MC, Gómez de Tejada MJ, Martín A, et al. Postmenopausal Canarian women receiving oral glucocorticoids have an increased prevalence of vertebral fractures and low values of bone mineral density measured by quantitative computer tomography and dual X-ray absorptiometry, without significant changes in parathyroid hormone. *Eur J Intern Med* 2008;19:51-6.
75. Arana-Arri E, Gutiérrez-Ibarluzea I, Ecnarro Mugaguren A, Asua Batarrita J. Prevalence of certain

- osteoporosis-determining habits among post menopausal women in the Basque Country, Spain, in 2003. *Rev Esp Salud Publica* 2007;81:647-56.
76. Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Encuesta de Nutrición de la Comunidad Autónoma Vasca. Donostia: Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia 1994.
  77. Rapado A, Díaz Curiel R, Gabriel R, Segú JL, Alonso-Barajas R. Consumo de calcio a través de la ingesta de lácteos en la dieta española. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1997;6:169-74.
  78. Peris P. Consumo de calcio y utilización de suplementos de calcio y vitamina D en mujeres postmenopáusicas. *Med Clin (Barc)* 1999;111:36.
  79. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Gimeno A, Peguenaute E, et al: Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)* 2004;12:85-9.
  80. Riancho JA, Pérez-Castrillón JL, Valero C, González-Macías J. Ingesta de calcio insuficiente y fractura de cadera. *Med Clin (Barc)* 2007;128:355.
  81. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. En: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research 2006:129-37.
  82. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:Suppl:1689S-1696S.
  83. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F8-F28.
  84. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
  85. Quesada Gómez JM. Insuficiencia de calcifediol (25(OH)D). Implicaciones para la salud. *Drugs Today* 2009;45(Suppl. A):1-31.
  86. Binkley N, Krueger D, Gemar D, Drezner MK. Correlation among 25-hydroxy-vitamin D assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1804-8.
  87. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
  88. Roux C, Bischoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, de Papp AE, West JA, Bouillon R. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1363-70.
  89. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4952-6.
  90. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842-56.
  91. Lips P, Duong T, Oleksik AM, Black D, Cummings S, Cox D, Nickelsen T, for the MORE Study Group. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1212-21.
  92. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2130-5.
  93. Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Martín JL, Díaz-López JB, Fernández-Coto MT, Cannata-Andía JB. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: The importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels *Kidney International* 2003;63:S44-S48.
  94. Docio S, Riancho JA, Pérez A, Olmos JM, Amado JA, González-Macías J. Seasonal deficiency of vitamin D in children: A potential target for osteoporosis-preventing strategies? *J Bone Miner Res* 1998;13:544-8.
  95. Mata-Granados JM, Luque de Castro MD, Quesada Gomez JM. Inappropriate serum levels of retinol, alpha-tocopherol, 25 hydroxyvitamin D3 and 24,25 dihydroxyvitamin D3 levels in healthy Spanish adults: simultaneous assessment by HPLC. *Clin Biochem* 2008;41:676-80.
  96. Quesada JM, Jans I, Benito P, Jimenez JA, Bouillon P. Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age Ageing* 1989;18:392-7.
  97. Quesada JM, Coopmans W, Ruiz P, Aljama P, Jans I, Bouillon R. Influence of vitamin D on parathyroid function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:494-501.
  98. Aguado P, del Campo MT, Garces M, Gonzalez-Casaus ML, Bernad M, Gijon Baños J, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: Their relationship with bone mineral density. *Osteoporosis international* 2000;11:739-44.
  99. Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, Luna JD, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, et al. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001;16:1408-15.
  100. Larrosa M, Gratacòs J, Vaqueiro M, Prat M, Campos F, Roqué M. Prevalencia de hipovitaminosis D en una población anciana institucionalizada. Valoración del tratamiento sustitutivo. *Med Clin (Barc)* 2001;117:611-4.
  101. Vaqueiro M, Baré ML, Anton E, Andreu E, Gimeno C. Valoración del umbral óptimo de vitamina D en la población mayor de 64 años. *Med Clin (Barc)* 2006;127:648-50.
  102. González-Clemente JM, Martínez-Osaba MJ, Miñarro A, Delgado MP, Mauricio D, Ribera F. Hipovitaminosis D: alta prevalencia en ancianos de Barcelona atendidos ambulatoriamente. Factores asociados. *Med Clin (Barc)* 1999;113:641-5.
  103. Pérez-Castrillón JL, Niño Martín V. Niveles de vitamina D en población mayor de 65 años. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 2008;17:1-4.
  104. Pérez-Llamas F, López-Contreras MJ, Blanco MJ, López-Azorín F, Zamora S, Moreiras O. Seemingly paradoxical seasonal influences on vitamin D status in nursing-home elderly people from a Mediterranean area. *Nutrition* 2008;24:414-20.
  105. Serra-Majem L. Vitamin and mineral intakes in European children. Is food fortification needed? *Public Health Nutr* 2004;4:101-7.
  106. Arbonés G, Carbajal A, Gonzalvo B, González-Gross M, Joyanes M, Marques-Lopes I, et al. Nutrición y recomendaciones dietéticas para personas mayores. Grupo de trabajo "Salud pública" de la Sociedad Española de Nutrición (SEN). *Nutr Hosp* 2003;18:109-37.
  107. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D Intake: A Global Perspective of Current Status. *J. Nutr* 2005;135:310-6.
  108. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. Treatment of Osteoporosis in clinical Practice (TOP) Study Group. *Osteoporos Int* 2006;17:914-21.
  109. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Eehreb L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260:245-54.
  110. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-24.
  111. Adami S, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Gentilella R et al. ICARO Study Group. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res* 2006;21:1565-70.
  112. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:239-44.
  113. Adami S, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Silvestri S et al; ICARO Study Group. Osteoporosis treatment and fracture incidence: the ICARO longitudinal study. *Osteoporos Int* 2008;19:1219-23.