

Blanch J¹, Guañabens N³, Nogués X², Lisbona MP¹, Docampo E¹, Gómez R³, Peña MJ², Vilardell D⁴, Ruiz D⁴

1 Servicio de Reumatología - Unidad de Metabolismo Óseo - Hospitales Universitarios de la Esperanza y del Mar - Parque de Salud MAR - URFOA-IMIM - Barcelona

2 Departamento de Medicina Interna - Hospitales Universitarios de la Esperanza y del Mar - Parque de Salud MAR - URFOA-IMIM - Barcelona

3 Servicio de Reumatología - Hospital Clínico - CIBERHED - Barcelona

4 Departamento Científico - Grupo Solvay Pharma

Efectos del calcio y la vitamina D con y sin lactulosa en la densidad mineral ósea de mujeres postmenopáusicas con osteopenia: Ensayo piloto controlado y aleatorizado

Correspondencia: E. Docampo - Servicio de Reumatología - Hospital Universitari del Mar - Passeig Marítim, 25-29 - 08003 Barcelona (España)

Correo electrónico: elisa.docampo@crg.es

Fecha de recepción: 23/05/2012

Fecha de aceptación: 03/01/2013

Resumen

Introducción: La lactulosa es un oligosacárido ampliamente utilizado como laxante, entre otros usos, que ha demostrado aumentar la absorción intestinal de calcio, por lo que potencialmente podría tener un efecto beneficioso sobre la masa ósea y podría permitir reducir las dosis habituales de calcio, evitando sus efectos secundarios.

Objetivos: Se presentan los resultados de un estudio piloto aleatorizado, doble ciego, doble simulación, multicéntrico, cuyo objetivo fue valorar si la adición de lactulosa a 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D durante 12 meses contribuía a mantener la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres postmenopáusicas con osteopenia frente a la dosis de 1.000 mg/día de calcio y un mismo suplemento de vitamina D.

Material y métodos: Las mujeres del grupo de lactulosa (n=19) tomaron 15 mL/día de lactulosa (equivalente a 10,05 g), 400 UI/día de vitamina D₃ y 500 mg/día de carbonato de calcio y 500 mg/día de placebo de calcio, mientras que a las mujeres del grupo placebo (n=22) se les administró lactulosa placebo, 400 UI/día de vitamina D₃ y 1.000 mg/día de carbonato de calcio. Los valores iniciales de la ingesta diaria de calcio fueron similares en ambos grupos. Se utilizó un modelo general de regresión lineal para valorar las diferencias finales en comparación con los valores iniciales de la DMO en ambos grupos de estudio.

Resultados: Las diferencias de la DMO entre el grupo de la lactulosa y el del placebo no fueron estadísticamente significativas en el conjunto de datos por protocolo (PP) (-0,012; 95% IC, -0,031 a 0,007; p=0,224) ni en el análisis por intención de tratar (ITT) (-0,005; 95% de IC, -0,025 a 0,016; p=0,651).

Conclusiones: Los resultados de este estudio piloto permiten concluir que existe un efecto de mantenimiento de la DMO en mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea tras 1 año de tratamiento con lactulosa asociada a dosis bajas de calcio y vitamina D.

Palabras clave: lactulosa, calcio, densidad mineral ósea, osteopenia, mujeres postmenopáusicas.

Effects of calcium and vitamin D, with and without lactulose, in bone mineral density in postmenopausal women with osteopenia: Pilot randomized controlled trial

Summary

We report the results of a randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, parallel group pilot study, the objective of which was to assess whether the addition of lactulose to vitamin D and calcium supplementation for 12 months contributed to bone mineral density (BMD) maintenance in postmenopausal women with osteopenia (T-score -1 to -2.5 SD). Women in the lactulose group ($n=19$) received lactulose 15 mL/day (equivalent to 10.05 g), vitamin D3 400 IU/day and calcium carbonate 500 mg/day, and women ($n=22$) in the placebo group were administered lactulose placebo, vitamin D3 400 IU/day and calcium carbonate 1,000 mg/day. The baseline daily calcium intake was similar in both study groups. The primary endpoint was the BMD in the lumbar spine at the final visit. A generalized liner model was used to assess final versus baseline differences in BMD in both study groups. Differences in least-square means of BMD between lactulose and placebo were not statistically significant both in the per-protocol data set (-0.012 , 95% CI -0.031 to 0.007 , $P=0.224$) and in the intention-to-treat population (-0.005 , 95% CI -0.025 to 0.016 , $P=0.651$). As we have not found differences within the two study groups, the addition of lactulose to 500 mg of calcium carbonate associated with vitamin D supplementation could have similar effects on lumbar BMD as 1,000 mg of calcium carbonate. These findings may indicate that lactulose may improve calcium absorption in postmenopausal women. A long follow-up study with a greater number of subjects would be necessary to confirm these preliminary observations.

Key words: *lactulose, calcium, bone mineral density, osteopenia, postmenopausal women.*

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad muy común en mujeres postmenopáusicas y personas de edad avanzada, y se asocia a un incremento en el riesgo de fractura. Las fracturas relacionadas con la osteoporosis son un problema de salud pública muy importante que tiene como consecuencia altos índices de morbilidad y mortalidad, así como una disminución en la calidad de vida de los que la sufren. Además, su cada vez mayor incidencia (debida, en parte, al envejecimiento gradual de la población) ha renovado el interés en la eficacia y la seguridad de los fármacos disponibles para tratar la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) asociada a la osteoporosis. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D desempeña un papel crítico y sinérgico en el mantenimiento de una salud musculoesquelética óptima, y es considerada como el primer paso en el tratamiento de la osteoporosis¹. Numerosos estudios apoyan la importancia del déficit de vitamina D como un factor de riesgo de fracturas osteoporóticas, y el efecto beneficioso de un tratamiento que combine la vitamina D (de 700 a 800 UI/día) y el calcio (de 1.000 a 1.200 mg/día) para evitar fracturas no vertebrales y de cadera²⁻⁸.

Se ha demostrado que un descenso fraccional en la absorción de calcio en mujeres mayores con una ingesta de calcio baja aumenta el riesgo de fractura de cadera⁹. La fracción de calcio absorbi-

da por el intestino varía enormemente, desde un 10% a un 70%¹⁰⁻¹². Sin embargo, la disponibilidad de calcio a nivel óseo depende más de la absorción intestinal del calcio que de su ingesta. Otros factores aparte de la vitamina D, como el aporte dietético de grasas¹³ y azúcares no-absorbibles¹⁴, estimulan la absorción intestinal del calcio. En este sentido, los oligosacáridos no digeribles (como la rafinosa, la estaquiosa, los fructooligosacáridos, las polidextrinas, las inulinas, la lactulosa) y los prebióticos en general han recibido una atención cada vez mayor por sus efectos selectivos en la flora intestinal, que otorga beneficios sobre el bienestar del huésped y su salud^{15,16}.

La lactulosa es un disacárido sintético. Está compuesta por moléculas de galactosa unidas a moléculas de fructosa mediante un enlace beta-1,4. El compuesto se sintetiza por isomerización de la lactosa. La lactulosa no se produce de manera natural; el cuerpo humano no tiene enzimas capaces de hidrolizar la lactulosa a los monosacáridos galactosa y fructosa. La lactulosa pasa por el tracto gastrointestinal y alcanza el colon sin haber sido modificada, donde se rompe en ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (ácidos láctico, acético, propiónico y butírico) por degradación bacteriana. La transformación bacteriana de la lactulosa a AGCC acidifica el contenido del colon e induce varios cambios fisiológicos en el colon, que son los responsables de los efectos preventivos y terapéuticos

de la lactulosa en la constipación, la encefalopatía portosistémica, la enteritis por salmonella y otras indicaciones potenciales. En estudios experimentales, la acidificación del colon que resulta de la hidrólisis de la lactulosa aumenta la concentración de calcio soluble y la absorción de calcio mediada por la vitamina D¹⁷⁻²². Sin embargo, los datos obtenidos en estudios clínicos son escasos. En 12 mujeres postmenopáusicas que participaron en un estudio aleatorizado, con cruzamiento doble ciego, el consumo durante 9 días de lactulosa aumentó la absorción de calcio con un efecto de dosis-respuesta²³. En un ensayo clínico con un diseño doble ciego, aleatorizado, con cruzamiento, en 24 hombres voluntarios, adultos sanos, la lactulosa aumentó los índices de absorción de calcio y magnesio²⁴. Según nuestros conocimientos, no hay estudios que hayan analizado si el posible impacto que produce la lactulosa en la absorción de calcio se traduce en un aumento de la DMO.

Uno de los efectos secundarios del calcio a las dosis habituales que se utilizan en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica es la intolerancia digestiva lo que obliga en muchas ocasiones a retirar el fármaco o es motivo de abandono.

Hipótesis

La combinación de lactulosa (10 g), vitamina D (400 UI/día) y carbonato de calcio (0,5 g/día) es equivalente a la dosis habitual de carbonato de calcio (1 g/día) más vitamina D (400 UI/día) y tiene el mismo efecto sobre la DMO tras 12 meses de tratamiento, lo que hipotéticamente reduciría los posibles efectos secundarios de las dosis altas de calcio y mejoraría su adherencia.

Objetivos del estudio

El objetivo primario fue evaluar la DMO en mujeres postmenopáusicas con osteopenia tras 1 año de tratamiento con un régimen combinado de lactulosa (10 g), vitamina D (400 UI/día) y carbonato de calcio (0,5 g/día) con placebo de calcio, frente a un segundo régimen con la misma dosis de vitamina D y una doble dosis de carbonato de calcio (1 g/día) con placebo de lactulosa, administrados durante 12 meses.

Los objetivos secundarios fueron la DMO en el cuello femoral y en cadera total así como el efecto del tratamiento sobre parámetros analíticos del remodelado óseo, en concreto cambios en las tasas de calcio en suero, fósforo, hormona paratiroidea, 25-hidroxivitamina D y la excreción urinaria de calcio, así como los cambios en los valores de fosfatasa alcalina ósea, el CTx en suero y el NTx urinario durante el período de estudio.

Sujetos y métodos

Diseño del estudio

Se trata de un ensayo piloto prospectivo, fase IV, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, de grupos paralelos. El estudio se llevó a cabo en las consultas externas de los Servicios de Reumatología y Medicina Interna de dos hospitales universitarios con Unidades de Metabolismo Óseo de Barcelona

(España). La duración del estudio fue de 12 meses. Se obtuvo la aprobación de las autoridades sanitarias nacionales y de los comités éticos y de ensayos clínicos de los hospitales participantes. Todos las mujeres dieron su consentimiento informado por escrito.

Población del estudio

Entre junio de 2003 y marzo de 2006 se reclutaron mujeres postmenopáusicas de entre 50 y 70 años, con amenorrea desde hacía 5 años como mínimo y osteopenia, definida como DMO con puntuaciones T entre -1 y -2,5 en columna lumbar (L2-L4), y/o en cuello femoral o cadera total²⁵. Los criterios de exclusión fueron: padecer cualquier enfermedad que causara osteopenia o alteraciones en el metabolismo del calcio o fósforo, o cualquier enfermedad en la que la toma de calcio y vitamina D o el uso de laxantes estuviera contraindicada; presencia de galactosemia; tratamiento con corticosteroides, antiácidos que contuvieran calcio, sales ferrosas, o tiazidas; tratamiento continuado con lactulosa; tratamiento con suplementos de vitamina D y/o calcio en las 4 semanas previas al estudio o tratamiento con antirresortivos (bifosfonatos, terapia hormonal sustitutiva, raloxifeno, etc.); hipersensibilidad conocida a los fármacos del estudio; enfermedad grave, consumo de sustancias de abuso, alteraciones neurológicas graves, enfermedades psiquiátricas o cualquier enfermedad que, en opinión del investigador, pudiera suponer que la paciente no pudiera cumplir adecuadamente el protocolo de estudio.

Evaluación de la masa ósea y parámetros de laboratorio

Se realizó una visita pre-estudio (visita 1) durante el mes anterior a la aleatorización, que incluía: anamnesis y exploración física completa, evaluación de la ingesta de calcio, ejercicio físico y medicinas concomitantes, pruebas de laboratorio y densitometría ósea. La evaluación de la ingesta de calcio se realizó mediante un cuestionario sobre el número de porciones diarias y semanales que se consumían de diferentes tipos de alimentos (productos lácteos, cereales, frutas, verduras, pescado y carne). Se obtuvo una muestra de sangre y orina en todas las pacientes, entre las 8 y 10 de la mañana, tras 12 horas de ayuno. Las pruebas de laboratorio incluían el perfil estándar hematológico y bioquímico, valores en suero de calcio, fósforo, hormona paratiroidea, 25-hidroxivitamina D, y excreción urinaria de calcio (orina de 24 horas). Además, se midieron los siguientes marcadores de remodelado óseo: fosfatasa alcalina ósea, telopéptido C-terminal del colágeno I en suero (CTx) y telopéptido N-terminal del colágeno I urinario (NTx) (segunda muestra de orina). Para medir la DMO en columna lumbar (L2-L4), cuello femoral y cadera total se utilizó un densitómetro óseo Hologic® QDR-4500 (Hologic, Waltham, MA, EE.UU.). Los resultados se expresan en g/cm² (Coeficiente de variación del 1,3% en columna lumbar y del 1,65% en el cuello femoral) y como valores de la puntuaciones T y Z.

En la visita 2, tras confirmar los criterios de inclusión de las mujeres, no más allá de un mes tras la visita 1, se les fueron asignando, de manera secuencial, los dos medicamentos del estudio en una proporción de 1:1 por grupo de tratamiento, utilizando para ello una lista centralizada, aleatorizada por ordenador. El tratamiento administrado en el grupo de la lactulosa fue: lactulosa (Duphalac®, Solvay Pharma, Barcelona, España) (15 mL equivalentes a 10,05 g), vitamina D₃ (colecalfiferol) (400 IU/día), carbonato de calcio (250 mg, dos veces al día) y placebo de calcio (250 mg, dos veces al día). Las mujeres asignadas al grupo del placebo recibieron placebo de lactulosa (15 mL), vitamina D₃ (400 IU/día) y carbonato de calcio (500 mg, dos veces al día). Se recomendaba que se tomara la lactulosa (o el placebo de lactulosa) diluida en agua u otro líquido apropiado (zumo de naranja, café, té) y el placebo de carbonato de calcio por la mañana, durante el desayuno, y la vitamina D₃ y el carbonato de calcio durante la cena. La medicación del estudio fue suministrada a los sujetos en la visita inicial para cubrir el siguiente período de 3 meses de estudio.

Las visitas de seguimiento se realizaron a los 30 días (visita 3), a los seis meses (visita 4) y a los 12 meses (visita 5) después del inicio del tratamiento. En las siguientes revisiones, se llevaron a cabo anamnesis y exploración física completas, pruebas de laboratorio, evaluación de la medicación concomitante y evaluación de acontecimientos adversos. El cumplimiento y la adherencia al mismo fueron evaluados mediante cuestionario y contaje de medicación usada. Se realizó medida de la DMO a las mujeres a los 6 meses y a los 12 meses (visitas 4 y 5).

Parámetros de eficacia y seguridad

Los parámetros de seguridad fueron la incidencia y la gravedad de acontecimientos adversos de los que se tuvo conocimiento a lo largo del estudio, las medidas de los signos vitales, la monitorización del recuento sanguíneo completo y la bioquímica sanguínea.

Análisis estadístico

Debido a la falta de estudios anteriores que valoraran la eficacia de la lactulosa conjuntamente con la vitamina D y el calcio para conservar la DMO en mujeres postmenopáusicas, se estableció un tamaño de muestra de 40 sujetos para este ensayo clínico piloto, incluyendo abandonos y pérdidas. La población de ITT quedó definida como todas las mujeres aleatorizadas que recibieran por lo menos una dosis de la medicina y que tuvieron datos sobre su DMO disponibles tras la aleatorización. El método de la última observación registrada se utilizó para reemplazar valores perdidos. La población de PP fue definida como todas las mujeres aleatorizadas que cumplían los criterios de inclusión/exclusión, recibieron la medicación de estudio y finalizaron el ensayo como venía establecido en el protocolo. La población de seguridad incluía a todos los sujetos aleatorizados que

recibieron por lo menos una dosis de los fármacos del estudio.

Se utilizaron, según correspondía, diferentes pruebas estadísticas paramétricas y no-paramétricas, como la prueba T de Student, la prueba U de Mann-Whitney, la prueba de Kruskal-Wallis, la prueba de Wilcoxon, la prueba chi-cuadrado (χ^2), la prueba exacta de Fisher, o el análisis de varianza de Friedman (ANOVA). El análisis del objetivo primario se realizó con los datos de la población PP. El análisis primario fue la diferencia entre los valores de la DMO (L2-L4) entre la visita 1 (inicial) y la visita 5 (fin del estudio) en ambos grupos de tratamiento. Las diferencias en la medida de la DMO entre los grupos de lactulosa y placebo fueron analizadas utilizando un modelo general de regresión lineal (ANCOVA), en el cual el valor de la DMO en la visita 5 fue la variable dependiente, el valor de la DMO en las mediciones iniciales fue la covariable (ANCOVA), y el tratamiento recibido, un efecto fijo. Se calculó el 95% del intervalo de confianza (IC) para la diferencia entre el valor final y el valor inicial de DMO. El punto final primario también fue analizado en la población ITT para confirmar los resultados obtenidos en la población PP. La significación estadística se fijó en $p < 0,05$. Para el análisis de datos, se utilizó el *Statistical Analysis System* (SAS Institute, Cary, NC, EE.UU. (versión 9.1).

Resultados

De las 68 potenciales participantes, 21 no cumplían algún criterio de inclusión. De las 47 mujeres restantes incluidas en la población de seguridad, 6 fueron excluidas del análisis de eficacia, ya que no se pudo realizar la segunda medición de la DMO. En la población ITT se incluyeron a 41 mujeres, 19 aleatorizadas en el grupo de la lactulosa y 22 en el grupo del placebo. Seis mujeres no completaron el estudio: 2 de ellas a causa de infracciones en los criterios de inclusión, 3 se retiraron por la aparición de acontecimientos adversos y 1 por no disponer de suficiente medicación. Por lo tanto, 35 mujeres, 16 del grupo de la lactulosa y 19 del grupo placebo, completaron el estudio y fueron incluidas en los datos de la PP.

La edad media de las mujeres fue de 58,5 años (entre 52 y los 67 años) y la media del índice de masa corporal (IMC) era de 28,6 kg/m² (entre 21,1 y 47,6 kg/m²). La ingesta total de calcio fue de 698,7 (\pm 376,3 DE) mg/día. La ingesta proveniente de lácteos y derivados fue de 381,7 mg/día (\pm 206,9 DE) de cereales fue de 50,4 mg/día (\pm 29,5 DE), de frutas 160,7 mg/día (\pm 72,1 DE), de pescado 62,9 mg/día (\pm 82,9 DE), y de carne 15,7 mg/día (\pm 9,4 DE). Ninguna paciente declaró haber consumido más de 40 g/día de alcohol, y sólo 6 mujeres eran fumadoras durante el estudio. La medicación concomitante fue registrada en un 87,8% de las mujeres, siendo las más frecuentes: antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos, e hipotensores (Tabla 1). No hubo diferencias estadísticamente significativas en estos valores entre ambos grupos.

Tabla 1. Características iniciales de la población de estudio (datos de la población ITT)

	Todas las mujeres n=41	Grupos de estudio	
		Lactulosa, n=19	Placebo, n=22
Edad, años. Media (min.-máx.)	58,5 (52-67)	57,6 (52-67)	59,4 (55-67)
Peso, kg. Media (min.-máx.)	70,2 (52-110)	70,0 (56-110)	70,4 (52-90,5)
Altura, cm. Media (min.-máx.)	156,7 (144-169)	154,6 (144-163)	158,4 (146-169)
IMC, kg/m ² . Media (min.-máx.)	28,6 (21,2-47,6)	29,4 (23,3-47,6)	28,0 (21,2-32,9)
Fumador			
No fumador	31 (75,6)	13 (68,4)	18 (81,8)
Antiguo fumador	4 (9,8)	3 (15,8)	1 (4,5)
Fuma actualmente	6 (14,6)	3 (15,8)	3 (13,6)
Ejercicio físico			
Pasear	32	17	15
Nadar	4	3	1
Otros	9	6	5
Ningún ejercicio	5	1	4
Consumo de alimentos, media (DE)			
Productos lácteos, g/día	381,7 (206,9)	444,9 (251,1)	325,5 (142,7)
Calcio total, mg/día	698,7 (376,3)	825,8 (469,9)	585,8 (226,8)
Medicación concomitante			
Fármacos antiinflamatorios	20	12	8
Analgésicos	17	6	11
Inhibidores de renina angiotensina	11	8	3
Psicoanalépticos	11	7	4
Psicolépticos	8	3	5
Agentes hipolipemiantes	6	3	3
Antiácidos	4	1	3
Antimicrobianos	4	2	2
Betabloqueantes	3	1	2
Bloqueadores del canal de calcio	3	2	1
Suplementos minerales	3	2	1
Otros	17	8	9

Datos como números y porcentajes entre paréntesis a menos que se indique de otro modo. ITT: intención de tratar; DE: desviación estándar.

Eficacia

Los resultados de las mediciones de la DMO en L2-L4, en el cuello femoral y en el área total de cadera en la visita inicial y tras 6 y 12 meses de tratamiento se muestran en la Tabla 2. Los resultados fueron semejantes tanto en la población ITT como en la PP.

En cuanto a la medida de resultados del objetivo principal en el análisis PP, la media de los mínimos cuadrados (error estándar -EE-) para la

diferencia en DMO en la columna lumbar (L2-L4) entre los 12 meses y la inicial fue de 0,902 (0,007) para el grupo de la lactulosa, y 0,914 (0,006) para el grupo del placebo; la diferencia entre ambos grupos fue de -0,012 (IC 95%, -0,031 a 0,007; p=0,224). El análisis en los datos de ITT dio resultados semejantes, con una media de mínimos cuadrados de DMO de 0,917 (0,007) y 0,921 (0,007) en los grupos de lactulosa y placebo, respectivamente, p=0,652) (Figura 1).

Tabla 2. Resultados de las mediciones de densitometría ósea en poblaciones PP e ITT

	Lactulosa	Placebo
Población PP. N°	16	19
DMO (L2-L4), g/cm ² . Media (DE)		
Visita 1 (Inicio)	0,904 (0,058)	0,920 (0,082)
Visita 4 (A los 6 meses)	0,903 (0,057)	0,924 (0,088)
Visita 5 (A los 12 meses)	0,893 (0,064)	0,922 (0,092)
Cambio de la visita 1 a la 5. %	-0,306	0,262
DMO CF, g/cm ² . Media (DE)		
Visita 1 (Inicio)	0,753 (0,062)	0,732 (0,051)
Visita 4 (A los 6 meses)	0,744 (0,060)	0,725 (0,054)
Visita 5 (A los 12 meses)	0,746 (0,067)	0,730 (0,06)
Cambio de la visita 1 a la 5. %	-0,884	-0,267
DMO CT, g/cm ² . Media (DE)		
Visita 1 (Inicio)	0,897 (0,068)	0,869 (0,067)
Visita 4 (A los 6 meses)	0,887 (0,073)	0,874 (0,65)
Visita 5 (A los 12 meses)	0,893 (0,076)	0,869 (0,071)
Cambio de la visita 1 a la 5. %	-0,447	-0,002
Población ITT. N°	19	22
DMO (L2-L4), g/cm ² . Media (DE)		
Visita 1 (Inicio)	0,934 (0,104)	0,922 (0,083)
Visita 4 (A los 6 meses)	0,938 (0,11)	0,928 (0,092)
Visita 5 (A los 12 meses)	0,912 (0,083)	0,929 (0,092)
Cambio de la visita 1 a la 5. %	-0,306	0,262
DMO CF, g/cm ² . Media (DE)		
Visita 1 (Inicio)	0,749 (0,062)	0,726 (0,049)
Visita 4 (A los 6 meses)	0,743 (0,064)	0,723 (0,05)
Visita 5 (A los 12 meses)	0,747 (0,065)	0,727 (0,057)
Cambio de la visita 1 a la 5. %	-0,990	-0,157
DMO CT, g/cm ² . Media (DE)		
Visita 1 (Inicio)	0,896 (0,074)	0,876 (0,065)
Visita 4 (A los 6 meses)	0,892 (0,079)	0,880 (0,063)
Visita 5 (A los 12 meses)	0,901 (0,079)	0,74 (0,069)
Cambio de la visita inicial a la final. %	-0,273	-0,084

Visita 1: pre-tratamiento; visita 4: 6 meses de tratamiento; visita 5: 12 meses de tratamiento (fin del estudio). PP: datos por protocolo; ITT: datos por intención de tratar; DE: desviación estándar; CF: cuello femoral; CT: cadeta total.

Respecto a los objetivos secundarios, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de la lactulosa y el placebo. En los datos de la PP, la media de los mínimos cuadrados (EE) para la diferencia en DMO en el cuello femoral entre la visita 5 y la 1 fue de 0,734 (0,006) para el grupo de la lactulosa y 0,740 (0,006) para el grupo del placebo; la diferencia

entre ambos grupos fue de $-0,006$ (IC 95%, $-0,024$ a $0,012$; $p=0,493$). El análisis en los datos de la ITT mostró una media de mínimos cuadrados (ES) de $0,731$ ($\pm 0,006$) y $0,739$ ($\pm 0,005$) en los grupos de lactulosa y placebo, respectivamente, y una diferencia entre los dos grupos de estudio de $-0,008$ (IC 95%, $-0,024$ a $0,008$; $p=0,298$). Por otro lado, la medición de la DMO en la cadera total mostró

una media de mínimos cuadrados (EE) de 0,878 (0,005) y 0,882 (0,005) en los grupos de lactulosa y placebo para el análisis de datos de la PP (diferencia de -0,005, IC 95%, -0,019 a 0,009; p=0,485), y 0,885 (0,005) y 0,889 (0,004) en los grupos de la lactulosa y el placebo para el análisis de datos de la ITT (diferencia de -0,004, IC 95%, -0,016 a 0,009, p=0,565).

Los cambios de parámetros analíticos de los marcadores de remodelado óseo se muestran en la Tabla 3. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de lactulosa y de placebo en los valores iniciales y al final del estudio. Todos los parámetros estuvieron dentro de los límites normales. El porcentaje de cambio en el calcio en suero, en el fósforo, en la fosfatasa alcalina ósea, en la hormona paratiroidea, en el calcio urinario y en el NTx tras 12 meses de tratamiento en los grupos de la lactulosa y el placebo, no fueron estadísticamente significativos. El porcentaje de cambio de CTx en el grupo de la lactulosa no fue significativo, pero en el grupo del placebo el porcentaje medio de cambio fue $-13,3 \pm 0,3$ DE (p=0,046). Los niveles de 25-hidroxivitamina D aumentaron considerablemente en el grupo de la lactulosa (porcentaje de cambio de $41,4 \pm 10,6$ DE, p=0,006) y en el grupo del placebo (porcentaje de cambio de $35,4 \pm 10,7$ DE, p=0,003).

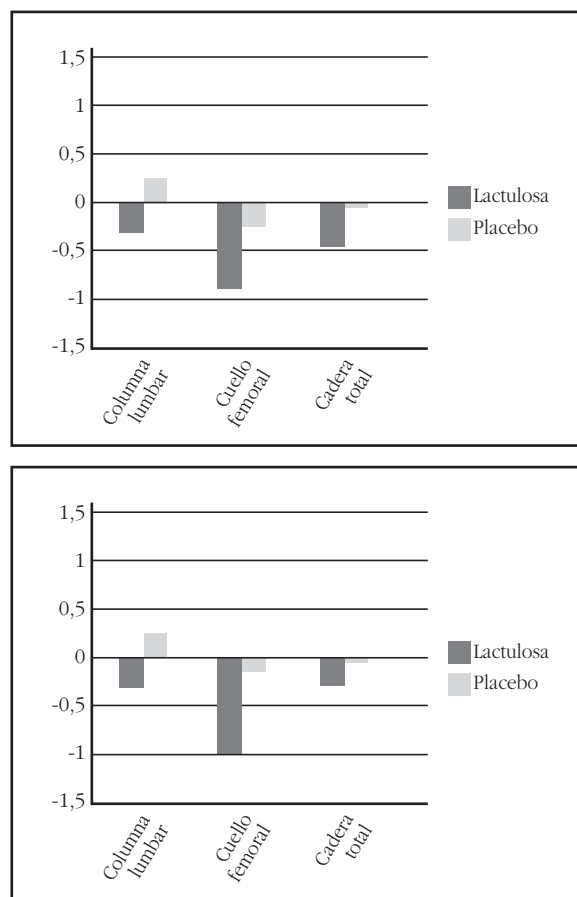
No se observaron diferencias en el ejercicio físico ni en la toma de productos lácteos y derivados, ni del calcio proveniente de productos lácteos, cereales, fruta, carne y pescado entre los datos registrados como valores iniciales y los datos registrados al final del estudio.

Seguridad

Un total de 12 mujeres (50%) del grupo de la lactulosa y 14 (60,9%) en el grupo del placebo afirmaron haber sufrido acontecimientos adversos leves. Sólo 7 mujeres (3 de lactulosa, 4 de placebo) refirieron haber tenido más de dos acontecimientos adversos. Los acontecimientos adversos más comunes fueron: distensión abdominal, infección del tracto urinario, dolor de espalda y artralgias. La distribución de los acontecimientos adversos por clase de órgano y sistema fueron semejantes en ambos grupos de estudio. Tres mujeres discontinuaron el tratamiento en la visita 4 debido a dichos acontecimientos adversos, que incluyeron un episodio de estreñimiento que persistió tras dejar de tomar la medicación del estudio en una paciente asignada al grupo del placebo, y un episodio de gastroenteritis y diarrea en dos mujeres asignadas al grupo de la lactulosa. En los tres casos, los acontecimientos adversos fueron de intensidad moderada y posiblemente relacionados con los fármacos del estudio. No ocurrieron acontecimientos adversos graves ni muertes durante el estudio.

No se observaron cambios significativos en signos vitales ni en los resultados de las pruebas de laboratorio. La adherencia a la medicación del estudio fue adecuada en un 84,7% de las mujeres en el grupo de la lactulosa, y en un 89,9% en el grupo del placebo (p=0,685).

Figura 1. Evolución de la DMO en los grupos de la lactulosa y el placebo entre la visita inicial y a los 12 meses, en las poblaciones PP (Panel superior) e ITT (Panel inferior). (Datos expresados en porcentaje de cambio)



Discusión

La lactulosa es un fármaco muy utilizado en esta población (mujeres postmenopáusicas) como laxante y con escasos efectos secundarios, y podría ser de interés debido al efecto conocido sobre la mejora en la absorción intestinal de calcio que produce la lactulosa^{23,24}. El presente estudio es el primero que evalúa el efecto de la lactulosa sobre la DMO en mujeres osteopénicas postmenopáusicas. No se han encontrado diferencias entre los dos grupos de estudio, lo que permite concluir que la adición de lactulosa a los 500 mg de carbonato de calcio asociados con el suplemento de vitamina D podría tener efectos semejantes en la DMO lumbar que 1.000 mg de carbonato de calcio. Por lo tanto, los resultados de este estudio pueden apoyar el posible efecto beneficioso de este disacárido prebiótico no-digerible sobre el mantenimiento de la DMO, reduciendo las dosis necesarias de calcio. Es importante señalar que se trata de un estudio piloto diseñado para detectar posibles cambios y que una de las limitaciones del mismo es el número relativamente pequeño de mujeres y la corta duración del estudio; sin embargo, los resultados demuestran un mantenimiento de la DMO. Por otra parte, la combinación de lactulosa, vitamina D y calcio fue bien tolerada y el perfil de seguridad en ambos grupos de estudio fue semejante.

Tabla 3. Cambios en los parámetros analíticos del metabolismo óseo en los dos grupos a lo largo del estudio

	Inicio		A los 6 meses		A los 12 meses	
	Lactulosa	Placebo	Lactulosa	Placebo	Lactulosa	Placebo
Calcio, mg/dL	9,1 (0,6)	9,3 (0,5)	9,2 (0,4)	9,2 (0,4)	9,3 (0,4)	9,1 (0,4)
Fósforo, mEq/L	3,5 (0,3)	3,6 (0,7)	3,6 (0,4)	3,4 (0,4)	3,6 (0,4)	3,3 (0,4)
Fosfatasa alcalina ósea, ng/mL	12,3 (5,7)	11,7 (3,6)	11,9 (5,2)	10,9 (2,4)	12,9 (6,0)	11,4 (2,9)
CTx, ng/mL	0,4 (0,2)	0,5 (0,3)	0,3 (0,1)	0,3 (0,1)	0,3 (0,2)	0,3 (0,2)
Hormona paratiroidea, pg/mL	48,9 (21,9)	46,6 (14,6)	51,8 (21,8)	48,1 (14,7)	47,6 (18,2)	41,2 (13,2)
25-hidroxivitamina D, ng/mL	25,8 (7,6)	23,3 (8,0)	33,0 (8,5)	32,1 (7,6)	34,4 (9,8)	30,4 (9,6)
Calcio urinario, mg/24 h	231,0 (159,8)	217,5 (130,5)	207,3 (127,1)	213,4 (89,8)	226,3 (117)	268,3 (94,9)
NTx, nM/mM	45,8 (13,8)	52,5 (26,1)	38,1 (10,3)	38,3 (14,5)	40,9 (13,4)	43,3 (17,5)

Datos expresados como media y (DE).

En cuanto al posible mecanismo por el cual se preservaría la masa ósea de las mujeres tratadas con lactulosa se podría relacionar con un aumento en la absorción de calcio. No se puede afirmar de una forma concluyente, ya que no se midió de forma directa la verdadera absorción de calcio, por ejemplo con el uso de técnicas isotópicas. Una medida indirecta es la excreción urinaria de calcio, y en el estudio no se encontraron cambios significativos en este parámetro. De todas formas se ha comprobado que la absorción de calcio inducida por oligosacáridos no-digeribles no está acompañada de una mayor excreción urinaria de calcio, lo que significa que estos compuestos también pueden aumentar indirectamente la recepción de calcio por los huesos y/o inhibir la resorción ósea¹⁴. En consecuencia, no haber encontrado incrementos en la excreción urinaria de calcio, no resta fuerza a la especulación de que este sea el mecanismo implicado en el mantenimiento de DMO hallado en este estudio.

Un dato relevante a destacar es que los niveles en suero de la 25-hidroxivitamina D aumentaron de forma significativa en ambos grupos de estudio a consecuencia del suplemento de vitamina D, pero con una tendencia mayor en el grupo de lactulosa. Esta observación podría tener relevancia clínica debido a la baja ingesta de calcio y deficiencia de vitamina D que tienen un porcentaje elevado de mujeres postmenopáusicas^{25,26}. Sin embargo, el efecto de la lactulosa u otros prebióticos en la absorción de la vitamina D no ha sido investigado anteriormente. En relación a los marcadores bioquímicos del recambio óseo, no se observaron diferencias significativas en los valores séricos de fosfatasa alcalina ósea ni de NTx en

orina, en ninguno de los dos grupos. Sin embargo, los valores de CTx fueron significativamente más bajos al final del estudio en el grupo placebo, aunque la magnitud del cambio fue muy discreta (11%). En conjunto, estos resultados son similares a los observados en la mayoría de estudios con fármacos para la osteoporosis, cuando se analiza la rama placebo que incluye suplementos de calcio y vitamina D. Así, los cambios en el grupo placebo de subestudios de los ensayos *Fracture Intervention Trial* (FIT) y *Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis* (FREEDOM) mostraron reducciones discretas en los valores de fosfatasa alcalina ósea, que fueron de un 14% al año, en el estudio derivado del FIT, o reducciones también no significativas para la fosfatasa alcalina ósea y el CTx en el subestudio de FREEDOM^{27,28}.

Este estudio piloto sugiere que, en mujeres postmenopáusicas con osteopenia, la adición de 10 g/día de lactulosa a 500 mg de calcio más vitamina D, durante 12 meses, no muestra diferencias con el suplemento de 1.000 mg de carbonato de calcio más vitamina D en la conservación de la masa ósea. Sería necesario llevar a cabo un estudio de mayor duración y con un número más grande de sujetos para poder confirmar estas observaciones preliminares.

Agradecimientos: Queremos agradecer la colaboración eficiente de la Sra. Isabel Padró Blanch, Diplomada en Enfermería del Servicio de Reumatología del Parc de Salut Mar de Barcelona. También damos las gracias a la Dra. Marta Pulido por revisar el manuscrito y por su ayuda con la edición.

Bibliografía

1. Boonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, Stone M, Nuki G, Syversen U, et al. The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. *Osteoporos Int* 2004;15:511-9.
2. 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.
3. 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 meta-analysis of randomized controlled trials *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-23.
4. Tang BM, 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.
5. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 2009;169:551-6.
6. Geller JL, Hu B, Reed S, Mirocha J, Adams JS. Increase in bone mass after correction of vitamin D insufficiency in bisphosphonate-treated patients. *Endocrin Pract* 2008;14:293-7.
7. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:239-44.
8. 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.
9. Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E, et al. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. *Ann Intern Med* 2000;132:345-53.
10. Alevizaki CC, Ikkos DG, Singhelakis P. Progressive decrease of true intestinal calcium absorption with age in normal man. *J Nucl Med* 1965;14:760-2.
11. Bullamore JR, Wilkinson R, Gallagher JC, Nordin BE, Marshall DH. Effect of age on calcium absorption. *Lancet* 1970;2:535-7.
12. Heaney RP, Recker RR, Stegman MR, Moy AJ. Calcium absorption in women: relationships to calcium intake, estrogen status, and age. *J Bone Mineral Res* 1989;4:469-75.
13. Wolf RL, Cauley JA, Baker CE, Ferrell RE, Charron M, Caggiula AW, et al. Factors associated with calcium absorption efficiency in pre- and perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000;72:466-71.
14. Van den Heuvel EG, Schoterman MH, Muijs T. Transgalactooligosaccharides stimulate calcium absorption in postmenopausal women. *J Nutr* 2000;130:2938-42.
15. Macfarlane S, Macfarlane GT, Cummings JH. Review article: prebiotics in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:701-14.
16. Swennen K, Courtin CM, Delcour JA. Non-digestible oligosaccharides with prebiotic properties. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006;46:459-71.
17. Beynen AC, Kappert HJ, Yu S. Dietary lactulose decreases apparent nitrogen absorption and increases apparent calcium and magnesium absorption in healthy dogs. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2001;85:67-72.
18. Brommage R, Binacua C, Antille S, Carrié AL. Intestinal calcium absorption in rats is stimulated by dietary lactulose and other resistant sugars. *J Nutr* 1993;123:2186-94.
19. Younes H, Demigné C, Révész C. Acidic fermentation in the caecum increases absorption of calcium and magnesium in the large intestine of the rat. *Br J Nutr* 1996;75:301-14.
20. Lutz T, Scharrer E. Effect of short-chain fatty acids on calcium absorption by the rat colon. *Exp Physiol* 1991;76:615-8.
21. Trinidad TP, Wolever TM, Thompson LU. Availability of calcium for absorption in the small intestine and colon from diets containing available and unavailable carbohydrates: an in vitro assessment. *Int J Food Sci Nutr* 1996;47:83-8.
22. Heijnen AM, Brink EJ, Lemmens AG, Beynen AC. Ileal pH and apparent absorption of magnesium in rats fed on diets containing either lactose or lactulose. *Br J Nutr* 1993;70:747-56.
23. Van den Heuvel EG, Muijs T, Van Dokkum W, Schaafsma G. Lactulose stimulates calcium absorption in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999;14:1211-6.
24. Seki N, Hamano H, Iiyama Y, Asano Y, Kokubo S, Yamauchi K, et al. Effect of lactulose on calcium and magnesium absorption: a study using stable isotopes in adult men. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2007;53:5-12.
25. Quesada JM, Sosa M. Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3:165-82.
26. Quesada-Gómez JM, Díaz-Curiel M, Sosa-Henríquez M, Malouf-Sierra J, Nogués-Solán X, Gómez-Alonso C, et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012 Nov 8. doi:pii: S0960-0760(12)00214-2.
27. Bell KJ, Hayen A, Irwig L, Hochberg MC, Ensrud KE, Cummings S, et al. The potential value of monitoring bone turnover markers among women on alendronate. *J Bone Miner Res* 2012;27:195-201.
28. Eastell R, Christiansen C, Grauer A, Kutilek S, Libanati C, McClung MR, et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011;26:530-7.