

# Osteoporosis. Nutrición y tejido óseo. Calcio elemental

Osteoporosis. Nutrition and bone tissue. Elemental calcium

■  
RENATO GUZMÁN<sup>1</sup>

Forma de citar: Guzmán R. Osteoporosis. Nutrición y tejido óseo. Calcio elemental. Rev CES Med 2006;20(1):65-75

## RESUMEN ■

**E**l calcio es un elemento mineral importante para muchas funciones en el organismo, pero donde mas se ha conocido sus múltiples beneficios es en el esqueleto. Participa en los procesos de desarrollo, crecimiento y mineralización ósea. Sus reservas tisulares permiten la bipedestación y en conjunto con la vitamina D son esenciales para la salud del hueso. Hoy conocemos que los suplementos de calcio tienen acción preventiva y de tratamiento en la osteoporosis. Probablemente reconocer su deficiencia es de las medidas mas sencillas para tratar la enfermedad, de las mas fáciles de identificar y de las mas simples de corregir.

## PALABRAS CLAVE ■

Calcio

Vitamina D

Calcibidin

Pth

Interleukinas

---

<sup>1</sup> Especialista en Medicina Interna-Reumatólogo Jefe de Reumatología Clínica Salucoop-Bogotá. E-mail: renatoguzman@cable.net.co

**Recibido: 30 enero / 2006. Revisado: 24 febrero / 2006. Aceptado: 15 marzo / 2006**

## **ABSTRACT**

*Calcium performs important biological function in the human body, but its main role is definitive in health human skeleton. It works in the process of development, growth and bone mineralization. Calcium and vitamin D participate in the formation of strong bones. Today, we know that calcium supplements make a grate work in the prevention and treatment of Osteoporosis. To identify the deficiency of calcium is the simple way to treat the illness, so on to alleviate it.*

## **KEY WORDS**

Calcium

Vitamin D

Calcibidin

Pth

Interleukinas

## **ASPECTOS GENERALES**

La osteoporosis es una enfermedad metabólica que produce un hueso cuantitativamente deficiente, de mala calidad y propenso a fracturas. (1-3) En su génesis participan múltiples factores desde los aspectos genéticos, hormonales, inmunológicos y aspectos nutricionales que interactúan para desarrollar la enfermedad. (4-10) En los últimos años, referente a los elementos nutricionales, se viene reconociendo que juegan papel importante en la estructura del hueso y algunos han sido prácticamente ignorados y otros han recobrado reconocimiento recientemente o han sido parcialmente descubiertos como la vitamina A (altos niveles son deletéreos para el tejido), la vitamina K (su déficit se asocia con incremento en el riesgo de fractura), el ácido fólico (sus niveles guardan relación directa con la densidad mineral ósea -DMO-), cobalamina, piridoxina, fluor, los niveles de homocisteína entre otros, (casos de hiperhomocisteinemia alteran la

mineralización ósea y debilitan la estructura), lo cual permite considerar un tratamiento dirigido a aspectos elementales de la dieta que tendrían gran impacto clínico, ya sea en la prevención o en el tratamiento de esta nefasta enfermedad. (11-24)

Se sabe que el 80 % de la masa ósea está determinado genéticamente y el 20 % restante es modificable, especialmente en etapas tempranas de la vida donde se preconiza que hábitos sanos de vida, como una buena alimentación y el ejercicio regular contribuyen al bienestar del tejido óseo. Desde hace tiempo se ha reconocido la importancia de los nutrientes en la salud esquelética, y entre ellos se resalta la importancia del calcio como pilar fundamental en el crecimiento y desarrollo esquelético.

## **CALCIO Y HUESO**

El calcio es uno de los 21 elementos conocidos para ser esencial en los seres humanos, es realmente uno de los tres minerales requeridos en grandes cantidades para la dieta; es el mineral más estudiado en la salud humana, seguido por el hierro, el zinc y el magnesio. (25,26) El calcio participa activamente en los procesos de mineralización ósea en conjunto con la vitamina D y la Parato-hormona (PTH). Es bien sabido que en etapas de crecimiento en la infancia hay mayor avidéz del esqueleto por el calcio y que inicialmente el cráneo, es la región con mayor DMO y luego los miembros inferiores. (27,28)

Existen dos pilares fundamentales en la construcción de una adecuada salud esquelética: los niveles de calcio y el papel preponderante de la vitamina D. El calcio es el elemento mineral más importante en el hueso: 99 % se encuentra circulando y el 1 % permanece en el tejido. Hay seis isótopos estables de calcio, el calcio 40 es el más común (97 %) y el 46 el menos abundante (0,003 %). Es un elemento esencial para la supervivencia, su papel como segundo mensajero en procesos de señales intracelulares le permite tener multiplicidad de acciones, destacándose su papel en la conductividad nerviosa, en procesos enzimáticos,

en la cascada de la coagulación, en la fisiología cardiovascular, en la contracción muscular y en la integridad esquelética. En este último sistema actúa de manera equilibrada en conjunto con la PTH y con factores de crecimiento y citoquinas, regulando la homeostasis interna celular, entre los participantes de la unidad multicelular básica (BMU), los osteoclastos, los osteoblastos y los osteocitos.

Al presentarse estados deficitarios de calcio se estimula la liberación de la PTH, que interviene como un potente agente resorptivo óseo con acciones directas sobre receptores celulares, acciones indirectas sobre péptidos que estimulan células óseas y liberan proteínas autacoides que definen la absorción del mineral, en conjunto con la vitamina D. Se acumula en el tejido óseo y participa en la formación, remodelado, resorción y mineralización del hueso. (29-31) Los niveles plasmáticos de calcio son regulados de manera muy exacta por sensores que regulan su flujo a nivel celular, especialmente a nivel del intestino, riñón y hueso.

Los mecanismos que participan en estos procesos son mediados por canales dependientes de voltajes y por proteínas y segundos mensajeros, como el receptor del trifosfato de inositol (IP3), el receptor ryanodine (RyR). (32,33) Se comporta a nivel óseo como un agente débilmente antiresorptivo y trabaja en directo asociado con la PTH, y se regula a través de absorción intestinal o resorción a nivel tubular renal. La acción de la PTH y la homeostasis del calcio se centran en el hueso, el intestino y el riñón. En el riñón, el 98 % del calcio filtrado es reabsorbido, (150mmol/d), en el hueso 5-10 mmol/d es reabsorbido en cada ciclo y en el intestino 4mmol/d son secretados al lumen del páncreas exocrino, de la bilis y de los enterocitos, reabsorbiéndose 7 mmol/d en el intestino por día. Participa directamente afectando la porosidad cortical y la conectividad de las trabéculas óseas, lo cual le confiere un efecto anti-fractura por disminuir la tasa de remodelado óseo, efecto fuertemente cuestionado por algunos y no aceptado como consenso universal.

Se ha demostrado que un importante porcentaje de la población mayor de 80 años tienen una DMO baja que justificaría el uso de estos elementos, y que en gran medida obedece a la baja ingesta de calcio elemental en la dieta y a estados relativos de hipovitaminosis D. (34-35) La PTH trabaja de acuerdo a los niveles séricos del calcio sérico regulando sus niveles en la sangre. Esta interacción se asocia igualmente a los niveles de estrógenos y a la expresión del gen de la IL-6 (Interleukina 6), lo cual en últimas, explica uno de los mecanismos de hiperparatiroidismo secundario en la osteoporosis posmenopáusicas y la actividad exagerada y sin control de la PTH en este grupo de pacientes, mediados por la IL-6 y la actividad resorptiva acelerada del osteoclasto. (36-43)

El calcio se conserva predominantemente en el esqueleto (1-2 Kg). Normalmente una persona pierde 250mg diarios de calcio a través de la piel, del intestino y de los riñones. (44-45) El 70 % del calcio reabsorbido a nivel renal se hace en el túbulo proximal, y tres importantes constituyentes de la dieta influyen su excreción renal: el sodio, las proteínas y el ácido. En la economía del calcio participan una serie de elementos que contribuyen a su homeostasis como la dieta, el pH sanguíneo, los niveles séricos de sodio y la relación existente entre este elemento con el calcio y la génesis de la HTA, entre otros. (46,47) El uso continuo del cigarrillo afecta negativamente la absorción intestinal del calcio y es uno de los tantos factores por los cuales se presenta osteoporosis en los pacientes con tabaquismo; al igual que se ha estudiado la relación de la ingesta de alcohol con la salud esquelética y el impacto del ejercicio sobre el hueso y la homeostasis del calcio. (48-55)

En el humano entre el 40 y 90 % del calcio consumido en la dieta es excretado en las heces y 10-60 % se absorbe en el intestino; este proceso se lleva a cabo mayormente en el duodeno y ocurre por mecanismos transcelulares, (absorción activa, saturable y dependiente de vitamina D: 30-80 %) y paracelulares 10-15 % (absorción pasiva independiente

de vitamina D). Los mamíferos vivos contienen del 2-4 % del contenido corporal constituido por calcio, un ser humano de 60 kilos tiene de 1 000 a 1 200 gramos de calcio en su cuerpo, mas del 99 % en los huesos y en los dientes.

Al hablar del calcio como agente terapéutico siempre se plantea una discusión semántica si es tratamiento como tal, si es profilaxis, o son suplementos que trabajan como terapia de sustitución. (56-58) Existen diferentes preparados, entre los cuales destacamos la sal tipo carbonato, tipo fosfato, tipo gluconato, tipo citrato, entre otras. Se recomienda suministrar los suplementos repartidos dos veces al día y no exceder de 500mg diarios por toma, porque es la dosis tope saturable que se absorbe y se recomienda administrar la última dosis a altas horas de la noche para suprimir el ciclo pulsátil nocturno de la PTH.

La relación con las comidas es principalmente aplicable para la sal tipo carbonato que se absorbe mejor con el estómago lleno y con un medio ácido gástrico. (59-67) La absorción del calcio es dual, el 90 % es por transferencia activa y un 10 % por difusión pasiva, y no requiere vitamina D. Existe una proteína transportadora que es el calcibidin que favorece su absorción. La mayoría del calcio se absorbe en el intestino delgado (yeyuno e ileón) y la concentración de su absorción difiere de acuerdo al tipo de sal suministrada, pero oscila entre un 20 a un 40 % de lo ingerido. La biodisponibilidad y fármaco-cinética cambia de acuerdo al tipo de sal, demostrándose contundentemente que la sal tipo citrato es mas biodisponible gramo por gramo, suprime mejor la PTH y tiene un mayor efecto terapéutico, reflejado en sus acciones inhibitorias sobre los marcadores de resorción ósea. (68-77)

En los pacientes mayores de 65 años se ha demostrado una aclorhidria relativa que definitivamente afecta la absorción de la sal tipo carbonato por lo cual en este grupo etáreo se recomienda mas la sal tipo citrato, o suministrar el carbonato con comidas. (78-80) Los suplementos cumplen un papel importante en la terapéutica de la enfermedad y

difieren en cuanto a su biodisponibilidad, absorción y potencia dependiendo del tipo de sal. Recientemente se ha planteado que el mineral tiene un efecto anabólico óseo a través de la producción de IGF-1. Hay suficiente respaldo en la literatura que avala el uso preferencial de la sal tipo citrato por sus ventajas en cuanto a fármaco-cinética, seguridad y menores complicaciones a nivel gastrointestinal y de vías urinarias.

Se ha cuestionado el papel del calcio referente a su probable efecto antifractura, pero hay estudios serios que demuestran un efecto benéfico a este nivel aunque no tan importante como otros agentes terapéuticos activos como los bisfosfonatos, entre otros. (81,82) El concepto de urolitiasis y suplementos de calcio ha sido ampliamente discutido y sus probables implicaciones negativas se han asociado mas a la sal del tipo carbonato. El citrato tiene en la excreción urinaria una acción citraturica, que evita la precipitación de la sal de calcio en los túbulos renales y la génesis de cálculos. La prohibición de recibir calcio en la dieta en pacientes con urolitiasis es un error ya que el 90 % de estos pacientes tienen una hipercalcemia postabsortiva y se afecta al disminuir los aportes nutricionales de calcio en la dieta. El elemento causal más importante es el oxalato, que queda disponible a nivel intestinal para su absorción y se incrementa su excreción urinaria de un 16 a un 56 %, como se ha demostrado recientemente. Al disminuir el calcio en la alimentación se predispone a riesgo de osteoporosis. (83-88)

El 10 % de las personas en los Estados Unidos tienen un episodio de cálculo renal al menos una vez en la vida y habitualmente obedecen a una hipercalcemia hiperabsortiva donde el oxalato juega un papel determinante. Del 20 al 40 % de los pacientes con cálculos recurrentes tienen hipercalcemia. Trabajos recientes ratifican este concepto y dejan sin piso la errónea costumbre de suprimirles la fuente de lácteos a pacientes con la enfermedad litiásica renal. Hoy se acepta que mas calcio que menos es mejor en estos pacientes, al igual que su combinación con una dieta baja en proteínas animales y en sal.

La relación de calcio y salud ósea esta muy bien demostrada y las condiciones genéticas participan activamente en los fenómenos absorptivos del calcio como se ha estudiado en poblaciones homogéneas genéticamente. (89-91) El genotipo del receptor de la vitamina D determina de manera importante el grado de absorción del calcio a nivel intestinal y lo asocia directamente con los niveles de calcio suministrados en la dieta. Las mujeres con genotipo BB tienen mayores problemas para lograr un equilibrio adecuado de calcio. Las variaciones alélicas en el receptor de la vitamina D pueden causar variaciones en el número de receptores, o afectar su capacidad de unión a la vitamina D o al complejo formado de receptor-vitamina D para unirse al DNA. Cualquiera de estos cambios reducen la potencia de la vitamina D y se aumenta la necesidad del calcio en la alimentación.

El 80 % de la masa ósea esta genéticamente determinado y sólo trabajamos en un 20 % que incluye modificar los hábitos de vida desde la infancia, aumentando la ingesta de calcio y vitamina D y haciendo ejercicio. Como planteaba Charles Dent: "La osteoporosis senil es una enfermedad pediátrica". (92-98) El concepto de pico de masa ósea es definitivo, hay estudios que avalan el uso del calcio en prepúberes, lo cual ocasiona incremento en la DMO y previene la osteoporosis del adulto. Existen diferentes estudios en la literatura que soportan el papel terapéutico del calcio en el manejo de la osteoporosis; estudios que incluyen mujeres en menopausia temprana, así como poblaciones mayores en los cuales la suplencia del calcio y la vitamina D disminuyen de manera considerable el riesgo de fractura. (99-102) Se conoce igualmente que el calcio tiene acciones en diferentes tejidos y se postula su uso en varios desórdenes no esqueléticos que incluyen síntomas de climaterio, enfermedades cardiovasculares y prevención de neoplasias. (103, 104) El otro punto a destacar es que pacientes con una baja ingesta de calcio reflejan en general, una dieta pobre para otros nutrientes y probablemente sean los alimentos derivados de los lácteos, los que mas aportes de nutrientes dan al organismo en general. Su relación con la ingesta

de proteínas de origen animal han sido debatidos, pero hoy se acepta que estas proteínas tienen una acción benéfica para la homeostasis del hueso probablemente por su alto contenido en fósforo y por la producción de péptidos anabólicos óseos. (105, 106)

El trabajo de Dawson-Hughes y cols (99) demuestra que los suplementos de citrato - malato de calcio retardan la pérdida ósea especialmente del hueso cortical en mujeres con ingestas menores de 400 mg/día y los de Reid y cols (100, 101) que aumenta el beneficio del calcio a pacientes con ingesta mayores de 750mg/día, con acciones benéficas tanto a nivel axial como apendicular, o el de Prince (102) con aquellas intervenciones que incrementan la actividad física y que combinan terapia de reemplazo hormonal con suplementos nutricionales que impactan mejor la calidad del hueso y tienen efecto anti-fractura.

En mujeres 10 años después de la menopausia, suplementos de calcio de 1000 mg/día por cuatro años previnieron completamente la pérdida ósea a nivel de la cadera y en miembros inferiores y al suspender esta terapia, a los dos años se reinició el proceso de pérdida ósea. (107) La relación del beneficio del calcio y los años de menopausia es importante, porque la mayor pérdida ósea inicial en la mujer posmenopáusica temprana se debe exclusivamente a la insuficiencia de estrógenos.

Heaney demuestra convincentemente que independiente de la ingesta, la retención esquelética del calcio depende de la edad, perdiéndose especialmente esta propiedad a medida que envejecemos. Estudios recientes cuestionan su valor en conjunto con la vitamina D en pacientes ancianos para la prevención de fracturas; (108, 109) hallazgos que deben ser interpretados con ojo crítico ya que las poblaciones estudiadas difieren de manera importante referente a características clínicas y probablemente no tengan hipovitaminosis D. Sin embargo, está plenamente establecido que en personas a riesgo y de este grupo etáreo, con insuficiencia de vitamina D, la combinación de calcio elemental con

la vitamina actúan muy bien en prevención secundaria de fracturas, tanto a nivel vertebral como no vertebral. (110) Su acción supresora sobre la PTH la convierten en una herramienta anti-resortiva importante con un efecto modesto en la DMO, pero disminuye el riesgo de fractura y se convierte en una alternativa terapéutica útil, sencilla, barata y eficaz. Es esencial en la prevención y es invitado obligado en los tratamientos para la enfermedad como co-terapia sinérgica eficaz. Definitivamente nunca es tarde para iniciar suplencias con calcio y se pueden encontrar beneficios óseos tan tempranos como a los 18 meses de su uso.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1999;9 Suppl 2:S2-S8.
2. Riggs BL, Melton LJ 3rd. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med.* 1986;314(26):1676-1686.
3. Guzmán RA. Osteoporosis. En: *Saludcoop EPS. Guías de manejo en la práctica Médica II.* Bogotá: Salus Holos; 2001. p.96-99.
4. Watrous DA, Andrews BS. The metabolism and immunology of bone. *Semin Arthritis Rheum.* 1989;19(1):45-65.
5. Guzmán RA. Osteoporosis tipo I: Fisiopatología, aspectos inmunológicos, factores de crecimiento. *Rev Colomb Reumatol* 1994;1:85-89.
6. Lane NE. Clinical Update. *ACR.* San Francisco 2001.
7. National Institutes of Health. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *NIH Consensus Statement Online* 2000 March 27-29; [citado 2006, 01, 18]; 17(1): 1-36.
8. Notelovitz M. Osteoporosis: screening, prevention, and management. *Fertil Steril.* 1993;59(4):707-25.
9. National Osteoporosis Foundation. *Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis.* Washington (DC): National Osteoporosis Foundation; 2003 Apr. 37 p. Melton LJ.III. Evidence base for the physicians, guide to prevention and treatment of osteoporosis. In *National OSTEOPOROSIS Foundation. Clinical Symposium for physicians.* 2000;3-6.
10. Guzmán RA. Osteoporosis. Estado del arte. *Aventis;* vol 1:2003:1-6.
11. Position of the American Dietetic Association: the impact of fluoride on health. *J Am Diet Assoc.* 2001;101(1):126-132.
12. Rohde CM, DeLuca H. Bone resorption activity of all-trans retinoic acid is independent of vitamin D in rats. *J Nutr.* 2003;133(3):777-783.
13. Johansson S, Melhus H. Vitamin A antagonizes calcium response to vitamin D in man. *J Bone Miner Res.* 2001 Oct;16(10):1899-905.
14. Promislow JH, Goodman-Gruen D, Slymen DJ, Barrett-Connor E. Retinol intake and bone mineral density in the elderly: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res.* 2002;17(8):1349-1358.
15. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med.* 1999;341(17):1249-55. Erratum in: *N Engl J Med* 2000;342(2):144.
16. Utiger RD. Treatment of primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 1999;341(17):1301-2.
17. Kassem M, Melton LJ 3rd, Riggs BL. The type I/ type II model for involutional osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J. *Osteoporosis.* San Diego EEUU: Academic Press; 1996. p. 691-702.
18. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, Hannan MT, Cupples LA, Kiel DP. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med.* 2004;350(20):2042-2049.
19. van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, van der Klift M, de Jonge R, Lindemans J,

- de Groot LC, Hofman A, Witteman JC, van Leeuwen JP, Breteler MM, Lips P, Pols HA, Uitterlinden AG. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med.* 2004;350(20):2033-2041.
20. Raisz LG. Homocysteine and osteoporotic fractures—culprit or bystander?. *N Engl J Med.* 2004;350(20):2089-2090.
21. Booth SL, Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PW, Ordovas J, Schaefer EJ, Dawson-Hughes B, Kiel DP. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5):1201-1208.
22. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Miura M. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2000;15(3):515-21.
23. Michaelsson K, Lithell H, Vessby B, Melhus H. Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med.* 2003;348(4):287-294.
24. Lips P. Hypervitaminosis A and fractures. *N Engl J Med.* 2003 Jan 23;348(4):347-349.
25. Weaver CM, Heaney RP. Introduction. In: Weaver CM, Heaney RP. Calcium in human health. NJ USA: Humana Press; 2006. p.1-6.
26. Heaney RP. Bone as the calcium nutrient reserve. In: Weaver CM, Heaney RP. Calcium in human health. NJ USA: Humana Press; 2006. p.7-12.
27. Matkovic V, Landoll JD., Goel P, et al. in Burkhardt P, Dawson-Hughes B., Heaney RP. Nutritional aspects of Osteoporosis. Amsterdam, Elsevier Academic Press 2th Ed 2004. Bone mineral density of the skull and lower extremities during growth and calcium supplementation. 1-16.
28. Weaver CM. in Burkhardt P, Dawson-Hughes B., Heaney RP. Nutritional aspects of Osteoporosis. Amsterdam, Elsevier Academic Press 2th Ed 2004. Calcium retention in adolescence as a function of calcium intake: Influence of race and gender.17-24.
29. Heaney RP. Nutrition and risk for Osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Osteoporosis. San Diego EEUU: Academic Press; 1996. p. 483-505.
30. Heaney RP. Calcium. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Principles of bone biology. San Diego EEUU: Academic Press; 1996. p. 1007-1018.
31. Holick MF. Photobiology and noncalcemic actions of vitamin D. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Principles of bone biology. San Diego EEUU: Academic Press; 1996. p. 447-460.
32. Awumey EM, Bukoski RD. Cellular functions and fluxes of calcium. In: Weaver CM, Heaney RP. Calcium in human health. NJ USA: Humana Press; 2006. p.13-35.
33. Fleet JC. Molecular regulation of calcium metabolism. . In: Weaver CM, Heaney RP. Calcium in human health. NJ USA: Humana Press; 2006. p.163-189.
34. Watts NB. Postmenopausal Osteoporosis: pathophysiology and treatment. ACR Review Course. Orlando 2003.
35. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE, Lancaster DR, Zhou Q. Calcium supplement and bone medication use in a US Medicare health maintenance organization. *Osteoporos Int.* 2002;13(8):657-662.
36. Schett G. Bone formation and destruction in arthritis. ACR Basic Science Symposium. Syllabus. 68th annual scientific meeting. San Antonio,2004.
37. Utiger RD. The need for more vitamin D. *N Engl J Med.* 1998;338(12):828-829.
38. Willett WC, Stampfer MJ. Clinical practice. What vitamins should I be taking, doctor? *N Engl J Med.* 2001;345(25):1819-1824.
39. Guzmán RA. Osteoporosis: Inmunología de la enfermedad. *Revista oficial de la Sociedad Peruana de Climaterio* 2003;4:17-22.

40. Khosla S, Riggs L, Spelsberg T, Turner R. Estrogens and Bone Health. In: Orwoll E. Osteoporosis in Men. San Diego EEUU: Academic Press; 1999. p.275-299
41. Reid IR. Menopause. In Favus MJ. In Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Lippincott Williams& Wilkins.- Fourth Ed Philadelphia 1999;55-57.
42. Mundy GR. Bone remodeling. In Favus MJ. In Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Lippincott Williams& Wilkins.- Fourth Ed Philadelphia 1999;30-38.
43. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. N Engl J Med. 1995;332(5):305-311.
44. Portale AA. Blood calcium, phosphorus and magnesium. In Favus MJ. In Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Lippincott Williams& Wilkins.- Fourth Ed Philadelphia 1999;115-18
45. Prince RL, Glendenning P. The Physiology and Cell Biology of Calcium Transport in Relation to the Development of Osteoporosis. In: Orwoll ES, Bliziotes M. Osteoporosis: Pathophysiology and Clinical Management. NJ USA: Humana Press; 2002. p.247-264.
46. Heaney RP. Calcium, Bone, and Life. In: Orwoll ES, Bliziotes M. Osteoporosis: Pathophysiology and Clinical Management. NJ USA: Humana Press; 2002. p.265-292.
47. Heaney RP, Recker RR. Effects of nitrogen, phosphorus, and caffeine on calcium balance in women. J Lab Clin Med. 1982;99(1):46-55.
48. Heaney RP. Protein intake and the calcium economy. J Am Diet Assoc. 1993;93(11):1259-1260.
49. Arnaud CD. Calcium homeostasis: regulatory elements and their integration. Fed Proc. 1978;37(12):2557-2560.
50. Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, Todd KM, Morris RC Jr. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. N Engl J Med. 1994;330(25):1776-1781.
51. Kraut JA, Coburn JW. Bone, acid, and osteoporosis. N Engl J Med. 1994;330(25):1821-1822.
52. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. J Bone Miner Res. 1999;14(2):215-220.
53. Seeman E. Effect of tobacco and alcohol use on bone. In Osteoporosis. Vol 1. Edited by Marcus R., Feldman D., Kelsey J. Academic Press 2001;770-91.
54. Lee Alekel D, Matvienko O. Influence of lifestyle choices on calcium homeostasis. In: Weaver CM, Heaney RP. Calcium in human health. NJ USA: Humana Press; 2006. p.209-225.
55. Vukovich M, Speaker B. Influence of physical activity on calcium and bone. In: Weaver CM, Heaney RP. Calcium in human health. NJ USA: Humana Press; 2006. p.227-246.
56. Francis RM. Calcium and vitamin D in osteoporosis: chairman's introduction to proceedings. Calcif Tissue Int. 2002;70(2):69.
57. Heaney RP. The importance of calcium intake for lifelong skeletal health. Calcif Tissue Int. 2002;70(2):70-73.
58. Burckhardt P. Calcium and vitamin D in osteoporosis: supplementation or treatment? Calcif Tissue Int. 2002;70(2):74-77.
59. Schuette SA, Knowles JB. Intestinal absorption of Ca(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> and Ca citrate compared by two methods. Am J Clin Nutr. 1988;47(5):884-888.
60. Levenson DI, Bockman RS. A review of calcium preparations. Nutr Rev. 1994;52(7):221-232. Erratum in: Nutr Rev 1994;52(10):364.



61. 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(3):253-258.
62. Broy SB. A Whole patient approach to managing osteoporosis. *J Muskuloskel Med* 1996;13:15-30.
63. Vargo MM. Osteoporosis: Strategies for prevention and treatment. *J Muskuloskel Med* 1995;12:19-30.
64. Silverberg SJ, Lindsay R. Postmenopausal osteoporosis. *Med Clin North Am.* 1987;71(1):41-57.
65. Fleisch : Pathophysiology of osteoporosis. *Bone Miner* 1993;22;S3-6.
66. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285(6):785-795.
67. Guzmán RA. Calcio y Osteoporosis: papel real. *Rev Colomb Reumatol* 1998;5:113-15.
68. Calcium supplements. *Med Lett Drugs Ther.* 2000;42(1075):29-31.
69. Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, O'Connor MK, Kumar R, Melton LJ 3rd. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res.* 1998;13(2):168-174.
70. Talbot JR, Guardo P, Seccia S, Gear L, Lubary DR, Saad G, Roberts ML, Fradinger E, Marino A, Zanchetta JR. Calcium bioavailability and parathyroid hormone acute changes after oral intake of dairy and nondairy products in healthy volunteers. *Osteoporos Int.* 1999;10(2):137-142.
71. Guillemant J, Le H, Maria A, Guillemant S. Acute effects of oral calcium load on parathyroid function and on bone resorption in young men. *Am J Nephrol.* 2000;20(1):48-52.
72. Saha H, Pietila K, Mustonen J, Pasternack A, Morsky P, Seppala E, Reinikainen P. Acute effects of calcium carbonate and citrate on secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Am J Nephrol.* 1991;11(6):465-469.
73. 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(6):583-587.
74. Reginster JY, Denis D, Bartsch V, Deroisy R, Zegels B, Franchimont P. Acute biochemical variations induced by four different calcium salts in healthy male volunteers. *Osteoporos Int.* 1993;3(5):271-275.
75. Favus MJ, Pak C. Evidence for absorption of ionic calcium and soluble calcium complexes by the duodenum and cecum in the rat. *Am J Ther.* 2001;8(6):425-431.
76. Heller HJ, Greer LG, Haynes SD, Poindexter JR, Pak CY. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol.* 2000;40(11):1237-1244.
77. Heller HJ, Stewart A, Haynes S, Pak CY. Pharmacokinetics of calcium absorption from two commercial calcium supplements. *J Clin Pharmacol.* 1999;39(11):1151-1154.
78. Charles P. Calcium absorption and calcium bioavailability. *J Intern Med.* 1992;231(2):161-168.
79. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med.* 1985;313(2):70-73.
80. 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(5):417-421.
81. Fiona Ginty A, Prentice A, Laidlaw L, McKenna S, Jones S, Stear and T.J. Cole. Calcium Carbonate Supplementation is Associated with Higher Plasma IGF-1 in 16- to 18-Year-Old Boys and Girls In: Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Heaney Robert P. *Nutritional Aspects of Osteoporosis.* 2 ed. Amsterdam: Academia Press; 2004. p. 45-57.

82. Heaney Robert P. Nutrients, Interactions, and Foods: The Importance of Source. In: Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Heaney Robert P. Nutritional Aspects of Osteoporosis. 2 ed. Ámsterdam: Academia Press; 2004. p. 61-76
83. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med.* 1993; 328(12):833-838.
84. Lemann J Jr. Composition of the diet and calcium kidney stones. *N Engl J Med.* 1993;328(12):880-882.
85. Sakhaee K, Baker S, Zerwekh J, Poindexter J, Garcia-Hernandez PA, Pak CY. Limited risk of kidney stone formation during long-term calcium citrate supplementation in nonstone forming subjects. *J Urol.* 1994;152(2 Pt 1):324-327.
86. Levine BS, Rodman JS, Wienerman S, Bockman RS, Lane JM, Chapman DS. Effect of calcium citrate supplementation on urinary calcium oxalate saturation in female stone formers: implications for prevention of osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 1994;60(4):592-596.
87. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, Novarini A. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med.* 2002;346(2):77-84.
88. Bushinsky DA. Recurrent hypercalciuric nephrolithiasis—does diet help? *N Engl J Med.* 2002;346(2):124-125.
89. Sainz J, Van Tornout JM, Loro ML, Sayre J, Roe TF, Gilsanz V. Vitamin D-receptor gene polymorphisms and bone density in prepubertal American girls of Mexican descent. *N Engl J Med.* 1997;337(2):77-82.
90. Riggs BL. Vitamin D-receptor genotypes and bone density. *N Engl J Med.* 1997;337(2):125-126.
91. Garabedian M. Genetic aspects of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 1995;7(3):237-239.
92. Matkovic V. Calcium intake and peak bone mass. *N Engl J Med* 1992;327:119-120.
93. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC, Peacock M. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med.* 1992;327(2):82-87.
94. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, Yue F, McGuigan FE, Grant SF, Hofman A, van Leeuwen JP, Pols HA, Ralston SH. Relation of alleles of the collagen type Ialpha1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1998;338(15):1016-1021.
95. Prockop DJ. The genetic trail of osteoporosis. *N Engl J Med.* 1998;338(15):1061-1062.
96. Matkovic VN. Fifth International Symposium ISO. NOF. Hawai 2002.
97. Matkovic V. Osteoporosis as a pediatric disease: role of calcium and heredity. *J Rheumatol Suppl.* 1992;33:54-59.
98. Bonjour JP, Rizzoli R. Peak bone mass acquisition. In Orwoll ES, Bliziotes M. Osteoporosis. Pathophysiology and clinical management. Totowa: Humana Press; 2003. p.61-82.
99. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1990; 323(13):878-883.
100. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1993;328(7):460-4. *N Engl J Med* 1993;329(17):1281.
101. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures

- in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med.* 1995;98(4):331-335.
102. Prince RL, Smith M, Dick IM, Price RI, Webb PG, Henderson NK, Harris MM. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med.* 1991;325(17):1189-1195
103. Pereira MA, Jacobs DR Jr, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA.* 2002;287(16):2081-2089.
104. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1997; 336(16):1117-1124.
105. Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am Coll Nutr.* 2000;19(2 Suppl):83S-99S.
106. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 2000;15(12):2504-2512.
107. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2): CD000952.
108. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, Baverstock M, Birks Y, Dumville J, Francis R, Iglesias C, Puffer S, Sutcliffe A, Watt I, Torgerson DJ. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ.* 2005; 330(7498):1003.
109. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, Anderson FH, Cooper C, Francis RM, Donaldson C, Gillespie WJ, Robinson CM, Torgerson DJ, Wallace WA; RECORD Trial Group. 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 (9471):1621-1628.
110. Dawson-Hughes B. Calcium throughout the life cycle. In: Weaver CM, Heaney RP. *Calcium in human health.* Totowa: Humana Press; 2006. p. 371-385.

