



TRABAJO FIN DE GRADO

INFLUENCIA DE LA SUPLEMENTACIÓN DE CALCIO Y VITAMINA D EN LA SALUD ÓSEA DE MUJERES POSMENOPÁUSICAS

Autora: Lucía Lanyu Monfort García

Tutores: Ricardo Usategui Martín y José Luis Pérez Castrillón

Grado en Nutrición Humana y Dietética

Universidad de Valladolid

2023/2024

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de fin de grado es la culminación de cuatro fantásticos años como estudiante de Nutrición Humana y Dietética en la que he obtenido un aprendizaje positivo y enriquecedor sobre esta maravillosa profesión. Es por ello, que me gustaría agradecer a las personas que han hecho posible la realización de este trabajo y mi aprendizaje durante estos años.

En primer lugar, agradecer a mis tutores D. Ricardo Usategui Martín y D. José Luis Pérez Castrillón por su dedicación y ayuda durante la realización de este trabajo.

Al equipo docente del grado que han contribuido en mi formación tanto profesional como personal durante toda la carrera. A mis compañeros y amigos de la carrera por compartir conmigo buenos momentos y experiencias.

A mis amigas y amigos mirandeses por aconsejarme, escucharme y apoyarme durante estos años.

A mi familia, mis abuelos y mi hermano por apoyarme y estar a mi lado durante toda mi trayectoria académica.

Y, por último, a “mamá” y “papá” por hacer de este camino más fácil. Por apoyarme, quererme, escucharme, aconsejarme y confiar en mí. Gracias por enseñarme el sentimiento de compromiso y esfuerzo que no me han dejado rendirme en ningún momento.

RESUMEN

Introducción: la osteoporosis se caracteriza por la disminución de DMO y cambios en la estructura del hueso, aumentando el riesgo de fracturas. Esta patología afecta a mujeres posmenopáusicas debido a la pérdida acelerada de masa ósea tras la menopausia. El tratamiento incluye suplementos de calcio y vitamina D que han demostrado reducir el riesgo de fracturas y suprimir el recambio óseo.

Objetivo: realizar una revisión acerca de la influencia de la administración de diversas dosis de suplementos de calcio y vitamina D sobre la DMO y los marcadores de metabolismo óseo en mujeres posmenopáusicas.

Material y métodos: se realizó una búsqueda de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados en la base de datos PubMed que se centró en la intervención con suplementos de calcio y vitamina D en mujeres posmenopáusicas. Se incluyeron estudios que incorporasen otros nutrientes y se excluyeron aquellos artículos cuya intervención no combinase estos dos suplementos, así como los que involucraban medicamentos.

Resultados: nueve artículos cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Algunos estudios encontraron mejoras en la DMO, aunque otros no mostraron diferencias significativas. Hubo beneficios en áreas óseas específicas. La edad y la menopausia afectaron a la pérdida ósea y la respuesta a los tratamientos a largo plazo con variaciones en los marcadores de formación y resorción ósea.

Conclusiones: la suplementación con calcio y vitamina D muestra un efecto positivo en la DMO junto con una reducción de los marcadores CTX y P1NP. La dosis y duración parece influir en la eficacia de estos parámetros, aunque la heterogeneidad y limitaciones impiden conclusiones definitivas.

Palabras clave: osteoporosis, menopausia, calcio, vitamina D, mujer, hueso y fractura de hueso.

ABSTRACT

Introduction: osteoporosis is characterized by decreased bone mineral density (BMD) and changes in bone structure, increasing the risk of fracture. This condition predominantly affects postmenopausal women due to accelerated bone loss following menopause. Treatment includes calcium and vitamin D supplements, which have been shown to reduce fracture risk and suppress bone turnover.

Objective: to review the influence of various doses of calcium and vitamin D supplements on BMD and markers of bone metabolism in postmenopausal women.

Materials and methods: a search of clinical trials and randomized clinical trials in the PubMed database focused on calcium and vitamin D supplementation in postmenopausal women. Studies incorporating other nutrients were included, while those not combining these two supplements or involving medications were excluded.

Results: nine articles met the inclusion and exclusion criteria. Some studies reported improvements in BMD, while others showed no significant differences. Benefits were observed in specific bone areas. Age and menopause influenced bone loss and response to long-term treatments with variations in bone formation and resorption markers.

Conclusions: calcium and vitamin D supplementation has a positive effect on BMD along with a reduction in CTX and P1NP markers. Dose and duration appear to influence the efficacy on these parameters, though heterogeneity and limitations preclude definitive conclusions.

Keywords: osteoporosis, menopause, calcium, vitamin D, women, bone, bone fracture.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	9
INTRODUCCIÓN	11
HIPÓTESIS.....	14
OBJETIVO.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	23
LIMITACIONES.....	31
CONCLUSIONES.....	32
BIBLIOGRAFÍA	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio	17
---	----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de osteoporosis según la OMS.....	11
Tabla 2. Palabras clave o keywords empleadas para la búsqueda	15
Tabla 3. Artículos incluidos en el estudio.....	19
Tabla 4. Resultados de los artículos incluidos en el estudio.....	21
Tabla 5. Cambios en la densidad mineral ósea (DMO) en los diferentes grupos de tratamiento a lo largo del estudio	23
Tabla 6. Cambios en la DMO en los diferentes sitios anatómicos en los dos grupos en un año.....	24
Tabla 7. Cambios en la densidad mineral ósea (DMO) en los diferentes sitios anatómicos desde el inicio hasta los 36 meses	26
Tabla 8. Porcentajes de disminución de los diferentes marcadores de resorción ósea con la suplementación de calcio y vitamina D	30

SIGLAS Y ABREVIATURAS

DMO: Densidad Mineral Ósea.

25(OH)D: 25-hidroxivitamina D.

MeSH: Medical Subject Heading.

BMC: Contenido Mineral Óseo.

GC: Grupo Control.

GM: Grupo Multinutriente.

GS: Grupo Suplemento (calcio + vitamina D).

GCa: Grupo Suplemento Calcio.

GD: Grupo Suplemento vitamina D

f-DPD: desoxipiridinolina libre.

s-CTX: C-telopéptido sérico.

u-CTX: C-telopéptido urinario.

u-NTX: N-telopéptido urinario.

IMC: Índice de Masa Corporal.

CBP: Cirrosis Biliar Primaria.

GL: Grupo intervención láctea.

P1NP: propéptido N-terminal de procolágeno tipo I.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una afección metabólica del hueso caracterizada por una disminución global de la densidad mineral ósea (DMO) y un deterioro en la microarquitectura del hueso. La particularidad más destacada es que las personas afectadas, a menudo, no perciben el progresivo debilitamiento de sus huesos, lo que conduce a un mayor riesgo de fractura por fragilidad. (1)

Las fracturas osteoporóticas, también conocidas como fracturas por fragilidad o de bajo trauma, se presentan con notable frecuencia en tres localizaciones primordiales: la columna vertebral, la muñeca y la cadera. Las fracturas de cadera representan la consecuencia más adversa con una mortalidad cercana al 30% en el primer año post-fractura. Estas fracturas se asocian a una considerable morbilidad, una pérdida funcional significativa y un empeoramiento de la calidad de vida. En España, la incidencia anual de fractura de cadera se estima en 72 y 28 por cada 10000 mujeres y hombres respectivamente, totalizando aproximadamente 40000 fracturas de cadera al año. La aparición de fracturas resulta en un elevado coste social por la dependencia que provocan y un alto coste económico. De hecho, en España, el coste directo de las fracturas osteoporóticas fue de 1813 millones de euros y la carga económica de la enfermedad supone un 3,8% del presupuesto sanitario. (2) (3)

El diagnóstico de la osteoporosis se realiza de acuerdo con los criterios establecidos por la OMS en 1994 basados en la medida de la densidad mineral ósea y expresado como el número de desviaciones estándares que la densidad mineral ósea de un individuo se aleja de los valores medios de la población adulta joven normal del mismo sexo *Tabla 1.* (3) (4)

Tabla 1: Criterios diagnósticos de osteoporosis según la OMS

Categoría	Valor DMO
Normal	> -1 DE en la escala T
Osteopenia	-1 y -2,5 DE en la escala T
Osteoporosis	< -2,5 DE en la escala T
Osteoporosis grave o establecido	< -2,5 DE en la escala T + fracturas

La densidad mineral ósea (DMO) constituye un parámetro crucial para la evaluación de la salud ósea, reflejando el equilibrio homeostático durante las fases de remodelación, reabsorción y formación ósea que puede evaluarse utilizando el telopéptido C (CTX), el péptido procolágeno tipo 1 (P1NP), la fosfatasa alcalina y el porcentaje de osteocalcina carboxilada. (5)

La osteoporosis y el riesgo asociado de fracturas óseas son más comunes en mujeres posmenopáusicas de mediana edad y edades más avanzadas. Las mujeres son cuatro veces más vulnerables a desarrollar osteoporosis ya que es una de las graves consecuencias fisiológicas de la menopausia. Este fenómeno se caracteriza por la interrupción definitiva de las menstruaciones espontáneas a lo largo de un periodo de doce meses consecutivos. Aunque suele concebirse como un evento puntual vinculado al cese de la producción ovárica de ovocitos, la transición menopáusica en realidad abarca varios años. Este es un periodo dinámico durante el cual las mujeres experimentan cambios predecibles en su ciclo menstrual. En la mayoría de las mujeres, este proceso se manifiesta, generalmente, entre los 49 y los 52 años. (6)

La osteoporosis posmenopáusica tiene una alta heredabilidad y su variabilidad de la DMO oscila entre el 60 y el 85%. El riesgo de fracturas dependerá de la masa ósea en el momento de la menopausia y la velocidad de pérdida ósea tras este proceso climatérico. Este periodo constituye un estado fisiológico caracterizado por la disminución de las concentraciones de estrógenos que desencadena una aceleración de la pérdida ósea que puede llegar hasta el 5% por año. (7) (8) (9). El incremento del recambio óseo, característico de la deficiencia de estrógenos, se evidencia a nivel tisular por un aumento en el número de unidades de remodelación ósea activadas. La pérdida neta de masa ósea se debe a un marcado aumento de la resorción ósea que, aunque va acompañado de un incremento en la formación ósea en cada unidad de remodelación, no es suficiente para compensar completamente la resorción. (10)

Sin embargo, no es solo la pérdida general de masa ósea lo que resulta preocupante, sino las alteraciones en la arquitectura interna del hueso, las cuales conducen a una mayor fragilidad. Los cambios más rápidos provocados por la deficiencia de estrógenos se manifiestan en el hueso trabecular. (10) Este tipo de hueso experimenta un impacto significativo en la posmenopausia donde las mujeres pueden perder hasta un 12% de su masa ósea durante un periodo de 5 a 7 años. Esta pérdida, es especialmente pronunciada en este tipo de hueso en comparación con el cortical. (1)

Además, de la pérdida de hueso trabecular y la destrucción de la arquitectura interna del hueso, la deficiencia de estrógenos provoca un incremento en la resorción cortical. Al principio, es principalmente la resorción endocortical la que lleva a un aumento en el volumen del espacio de la médula ósea y a una disminución en el grosor cortical. Estos cambios culminan en el debilitamiento de este tipo de hueso y en un aumento en la incidencia de fracturas, incluso en huesos predominantemente trabeculares. En el cuello femoral, tanto los componentes corticales como los trabeculares tienen un impacto significativo en la resistencia ósea. (10)

La salud ósea es un aspecto crucial del bienestar general, especialmente en poblaciones vulnerables como las mujeres posmenopáusicas. La ingesta adecuada de suplementos de calcio y vitamina D se emplea para prevenir o tratar la pérdida ósea. Estos dos nutrientes son primordiales para el mantenimiento del sistema esquelético. Un suministro insuficiente de calcio aumenta el riesgo de pérdida ósea y lleva más tiempo reconstruirlo. (11) La deficiencia de vitamina D produce hiperparatiroidismo secundario y pérdida ósea que provoca defectos en la mineralización, debilidad muscular, caídas y fracturas de cadera. Esta insuficiencia, observada en mujeres posmenopáusicas, contribuye a un aumento en la secreción de la hormona paratiroidea (PTH), una disminución en la secreción de estrógeno y una estimulación de la actividad de los osteoclastos que aumentan la fase de reabsorción ósea. (12) (5)

Se ha comprobado que los suplementos de vitamina D y calcio tienen un efecto beneficioso sobre la DMO y sobre una serie de biomarcadores de remodelación ósea. Ensayos clínicos han demostrado que los suplementos de estos dos nutrientes suprimen el recambio óseo, retardan la pérdida ósea y reducen el riesgo de fracturas. (13) (14)

Se han establecido diversas dosificaciones para la administración de estos nutrientes, y existen estudios que evalúan la eficacia de estas dosis presentando resultados que confirman o refutan su impacto clínico.

HIPÓTESIS

Hipótesis principal

La suplementación con calcio y vitamina D en diversas dosis tiene un impacto significativo positivo en la densidad mineral ósea y en los marcadores de metabolismo óseo en mujeres posmenopáusicas.

Hipótesis secundaria

Existe una relación dosis-respuesta asociada con la cantidad del suplemento y su efecto protector en la densidad mineral ósea y en la reducción de los marcadores de metabolismo óseo en mujeres posmenopáusicas.

OBJETIVO

El objetivo consistió en realizar una revisión bibliográfica sistemática sobre las evidencias científicas existentes acerca de la influencia de la administración de diversas dosis de suplementos de calcio y vitamina D sobre la densidad mineral ósea (DMO) y los marcadores de metabolismo óseo en mujeres posmenopáusicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Este estudio se diseñó como una revisión sistemática de estudios concernientes a la intervención con diferentes dosis de suplementos de calcio y vitamina D en relación con la densidad mineral ósea y los marcadores óseos en mujeres posmenopáusicas.

FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para la realización de esta revisión bibliográfica se empleó la base de datos PubMed con una acotación temporal del año 2000 al 2024. La búsqueda se ejecutó utilizando términos del *Medical Subject Headings* (MeSH): *osteoporosis, menopause, calcium, vitamin D*. Además, la búsqueda se realizó empleando palabras clave o *keywords* *Tabla 2*. Se incluyeron únicamente ensayos clínicos o ensayos clínicos controlados aleatorizados limitándose a estudios in vivo en humanos y publicados en inglés.

Tabla 2: Palabras clave o keywords empleadas para la búsqueda

Inglés	Español
- Osteoporosis	- Osteoporosis
- Menopause	- Menopausia
- Calcium	- Calcio
- Vitamin D	- Vitamina D
- Women	- Mujer
- Bone	- Hueso
- Fracture bone	- Fractura de hueso

FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

Para la formulación de la hipótesis planteada, se realizaron una serie de cuestiones:

- ¿Existe evidencias científicas que apoyen o demuestren que la administración de diversas dosis de suplementos de calcio y vitamina D son beneficiosas para la densidad mineral ósea y los marcadores de metabolismo óseo en mujeres posmenopáusicas?
- ¿La cantidad de dosis de suplementos de calcio y vitamina D influye en la densidad mineral ósea y los marcadores de metabolismo óseo en mujeres posmenopáusicas?

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Los criterios de inclusión abarcaron estudios realizados en una población de mujeres posmenopáusicas, sin restricciones en cuanto a la edad, que fueran intervenidas con una combinación de calcio y vitamina D. También, se contempla aquellos estudios que hayan incorporado otros nutrientes.

No se impusieron restricciones respecto a la duración de la menopausia ni a la presencia o ausencia de osteoporosis. Se excluyeron todos los estudios en los que participaron hombres y aquellos artículos cuya intervención consistía únicamente en la administración aislada de calcio o vitamina D, sin combinar estos, así como los que involucraban el uso de medicamentos. Además, se desestimaron aquellos estudios que no se alineaban con el objetivo previamente definido.

RESULTADOS

Se identificó 234 referencias de estudio en la bandeja de entrada. Según la estrategia de búsqueda, se excluyeron 202 artículos irrelevantes y se obtuvieron un total de 32 estudios evaluados para determinar su elegibilidad en función de los criterios de inclusión y exclusión, expuestos en el apartado anterior. De estos estudios, 23 fueron excluidos por las siguientes razones: utilizaban medicamentos, imposibilidad al texto completo, no cumplían con las características de la población a estudiar, la intervención no incluyó suplementos de calcio y vitamina D o no combinaba estos dos nutrientes. Finalmente, se seleccionaron 9 artículos finales *Figura 1*.

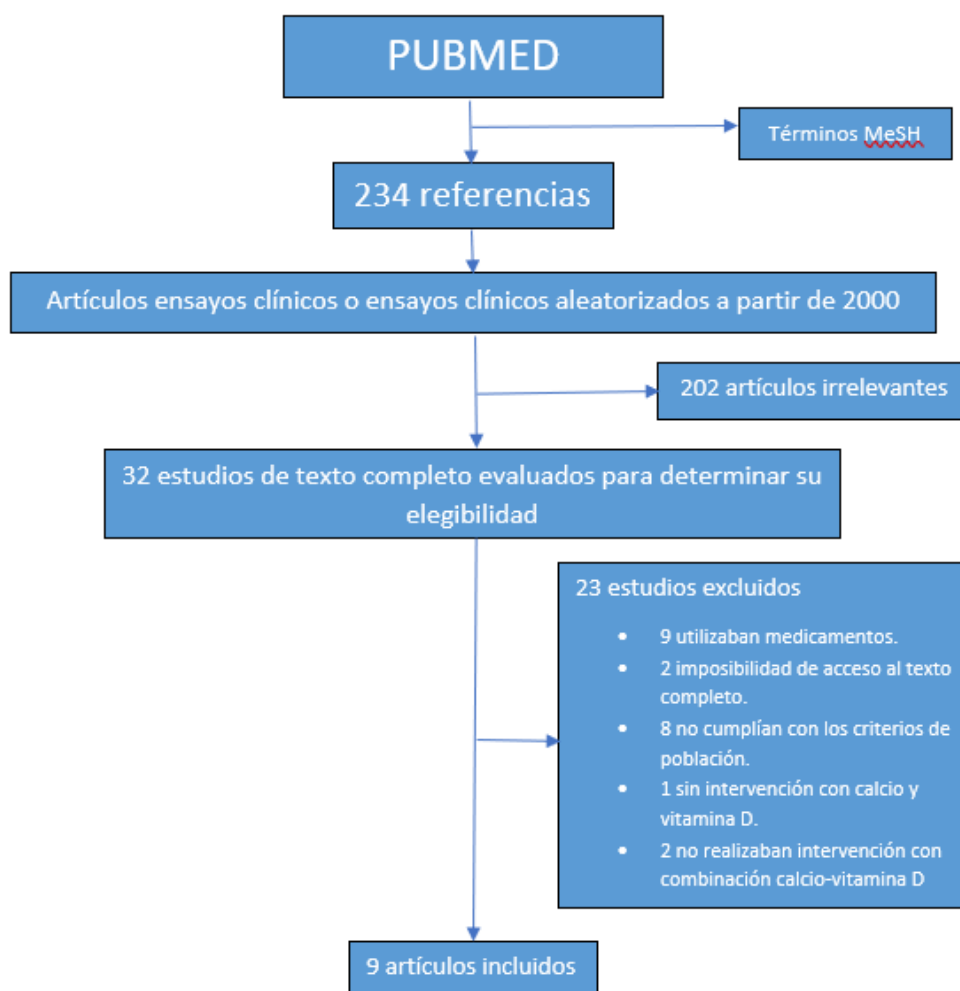


Figura 1: Diagrama de flujo del estudio

Posteriormente, se procedió a detallar los principales datos de cada artículo resumidos en la *Tabla 3* en orden cronológico creciente. La tabla sintetiza varios estudios clínicos enfocados en la suplementación de calcio y vitamina D en mujeres, principalmente posmenopáusicas. Cada investigación emplea un diseño específico, como ensayos clínicos aleatorizados, doble ciegos y controlados, con diversos objetivos con la finalidad de evaluar una variedad de resultados. Estos incluyen la evaluación de los efectos en marcadores de recambio óseo, la densidad mineral ósea (DMO), hormonas calciotrópicas y el contenido mineral óseo (BMC).

Las muestras varían entre 99 y 1970 mujeres con grupos de intervención que incluyen, especialmente, suplementos de calcio y vitamina D y la adición de otros nutrientes como isoflavonas de soja y multinutrientes.

Las dosis de calcio oscilan entre 500 y 1450 mg/ día y las de vitamina D entre 200 UI/ día y 100000 UI/ semana. Además, los estudios comparan la eficacia de estos suplementos frente a placebos y otros enfoques dietéticos holísticos como el consumo de productos lácteos fortificados. También, se investiga la relación entre la suplementación y la prevención de fracturas, la respuesta a largo plazo en DMO y la caracterización de la enfermedad ósea en pacientes con condiciones específicas como la cirrosis biliar primaria.

Para facilitar el análisis, los resultados se resumieron en orden cronológico creciente en la *Tabla 4* donde se incluyeron los datos más relevantes relacionados con la densidad mineral ósea (DMO) y los marcadores óseos.

Algunos estudios encontraron mejoras significativas en DMO con la suplementación con calcio y vitamina D comparados con los controles, mientras que otros no hallaron diferencias significativas entre grupos. Algunas investigaciones solo obtuvieron efectos positivos en áreas óseas específicas como el trocánter y el triángulo de Ward, pero también se obtuvieron disminuciones en el radio y cúbito proximal. Los suplementos demostraron protección selectiva en áreas específicas como el cuello femoral. Factores como la edad y el estado menopáusico influenciaron la pérdida ósea y la eficacia de las intervenciones.

Se observaron variaciones significativas en marcadores de formación y resorción ósea entre diferentes tratamientos a largo plazo. Algunos grupos tratados mostraron disminuciones en ambos tipos de marcadores durante el primer año, mientras que, en el tercer año, se observaron niveles más altos de marcadores de resorción en ciertos grupos. Otros estudios reportaron una disminución en los marcadores de remodelación (CTX y NTX). Sin embargo, hubo estudios que no alcanzaron resultados prometedores.

Tabla 3: Artículos incluidos en el estudio

Estudio	Diseño	Objetivo	Muestra	Grupos de intervención	Dosis
Jensen et al. 2002 (15)	Ensayo clínico aleatorizado	Comparar los efectos a largo plazo sobre los marcadores de recambio óseo y las hormonas calciotrópicas de un suplemento multinutriente, un suplemento de calcio y vitamina D y una instrucción dietética destinada a aumentar la ingesta de calcio a través de los alimentos	99 mujeres posmenopáusicas	1) Suplementos de calcio y vitamina D 2) Suplemento multinutriente (calcio, vitamina D y otros nutrientes) 3) Instrucción dietética	Calcio: 1450mg/ día Vitamina D: 400 UI/ día (10g/día) Suplemento multinutriente
Cooper et al. 2003 (16)	Ensayo clínico doble ciego controlado con placebo	Determinar si la administración semanal de 10000 unidades de vitamina D2 mantuvo o aumentó la DMO en mujeres posmenopáusicas más jóvenes más eficientemente que los suplementos de calcio solos	187 mujeres posmenopáusicas	1) Suplementos de calcio 2) Suplementos de vitamina D2 y calcio 3) Grupo placebo	Calcio: 1000mg/ día Vitamina D2: 10000 UI/ semana
Grados et al. 2003 (17)	Ensayo clínico doble ciego controlado	Determinar si los cambios tempranos en los marcadores óseos podrían predecir la respuesta a largo plazo en DMO después de la administración de calcio y vitamina D dos veces al día en mujeres ancianas ambulatorias con vitamina d	192 mujeres posmenopáusicas	1) Suplemento de calcio y vitamina D 2) Grupo placebo	Calcio: 500 mg/ 2 veces al día Vitamina D: 400UI/ 2 veces al día
Di Daniele et al. 2004 (18)	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado controlado con placebo	Evaluar los efectos de los suplementos de calcio y vitamina D sobre la DMO y el BMC en una muestra representativa de mujeres peri y posmenopáusicas	120 mujeres peri y posmenopáusicas	1) Suplemento de calcio y vitamina D 2) Grupo placebo	Calcio: 500mg/ día Vitamina D: 200 UI/ día
Benetti et al. 2008 (19)	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Medir los cambios en la DMO a lo largo del tiempo Correlacionar el grado de pérdida ósea con la gravedad de la enfermedad hepática Caracterizar la enfermedad ósea en pacientes con CBP que reciben suplementos regulares de calcio y vitamina D	118 mujeres con CBP (72% posmenopáusicas y 43% con cirrosis)	1) Grupo con CBP 2) Grupo control	Calcio: 1000mg/ día Vitamina D2: 100000 UI/ 1 vez al mes

Alekel et al. 2009 (20)	Ensayo clínico doble ciego controlado aleatorio	Examinar la eficacia de las isoflavonas sobre la DMO en mujeres posmenopáusicas no osteoporóticas	224 mujeres con análisis de intención a tratar 208 mujeres cumplimiento	1) Grupo control con placebo 2) Grupo isoflavonas 3) Grupo isoflavonas	Isoflavonas: 120mg/ día Calcio: 500mg/ día Vitamina D3: 600UI/ día
Manios et al. 2009 (21)	Ensayo clínico aleatorizado	Examinar si la suplementación con calcio por sí sola podría ser tan eficaz para lograr cambios favorables en los índices del metabolismo óseo de las mujeres posmenopáusicas griegas como un enfoque dietético holístico que combine el consumo de productos lácteos fortificados con calcio y vitamina D3 y sesiones de asesoramiento nutricional	101 mujeres posmenopáusicas	1) Intervención láctea (calcio y vitamina D3) 2) Suplementación con calcio 3) Grupo control	Calcio: 1200mg/ día Vitamina D3: 7,5 lg/ día
Jackson et al. 2011 (22)	Ensayo clínico controlado aleatorio	Determinar si la suplementación con CaD influye en los parámetros estructurales de la cadera asociados con el riesgo de fractura	1970 mujeres posmenopáusicas	1) Suplementación con calcio y vitamina D 2) Grupo placebo	Calcio: 1000mg/ día Vitamina D3: 400UI/ día
Aloia et al. 2013 (23)	Ensayo clínico aleatorio	Evaluar la influencia de la suplementación con calcio y vitamina D sobre la PTH y el recambio óseo	159 mujeres posmenopáusicas	1) Grupo placebo doble 2) Suplementación calcio con placebo 3) Suplementación vitamina D3 con placebo 4) Suplementación vitamina D3 y calcio	Calcio: 1200mg/ día Vitamina D3: 4000UI (100g)/ día
DMO: densidad mineral ósea, BMC: contenido mineral óseo, CBP: cirrosis biliar primaria					

Tabla 4: Resultados de los artículos incluidos en el estudio

Estudio	Resultados
Jensen et al. 2002 (15)	<p><u>DMO</u> No hubo diferencias significativas entre los grupos.</p> <p><u>Marcadores óseos</u> Primer año: disminuyeron los marcadores de formación ósea (osteocalcina) y de resorción ósea (piridinio) en GM y GS. Tercer año: niveles de piridinio GM > niveles de piridinio GS.</p>
Cooper et al. 2003 (16)	<p><u>DMO</u> No mostró diferencias significativas entre GCa y GS. Ambos grupos tuvieron cambios positivos relevantes en el trocánter y triángulo de Ward (P<0.005). El radio proximal y el cúbito proximal mostraron disminuciones relevantes (P<0.005). No hubo cambios en la columna lumbar. El cuello del fémur y el radio proximal tuvieron cambios porcentuales (P<0.001 y P= 0.007) respectivamente.</p>
Grados et al. 2003 (17)	<p><u>DMO</u> GS tuvo efecto positivo significativo en todos los sitios excepto en el trocánter en comparación con GC.</p> <p><u>Marcadores óseos</u> Cambios en los marcadores de resorción ósea (P< 0.0001). Cambios en los marcadores de formación ósea (P= 0.0023). Disminución en los marcadores de remodelación ósea (excepto f-DPD):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tercer mes: s-CTX. • Sexto mes: nivel máximo u-NTX y u-CTX. • Año: variación significativa u-NTX y u-CTX.
Di Daniele et al. 2004 (18)	<p><u>DMO</u> La DMO total fue significativamente distinta en el GS en comparación con GC (P<0.005). GC perdió DMO total (0,4%/año). Correlación inversa entre DMO y edad (r=-0,35). DMO correlación significativa con el peso corporal (r= 0,5) y el IMC (r= 0,35).</p>
Benetti et al. 2008 (19)	<p><u>DMO</u> Los valores de DMO se correlacionan en los grupos CBP y GC con la edad y el estado menopáusico. DMO mujeres premenopáusicas > DMO mujeres posmenopáusicas La pérdida ósea anual no estuvo afectada por CBP ni por la bilirrubina sérica total. Prevalencia de osteoporosis 37% en CBP y 40% en GC</p> <p><u>Marcadores óseos</u> Niveles séricos de osteocalcina aumentaron en la mitad de los pacientes. Valores séricos de osteocalcina más altos en mujeres mayores y menopáusicas.</p>
Alekel et al. 2009 (20)	<p><u>DMO</u> La DMO disminuyó independientemente del tratamiento en todas las áreas. No hubo diferencias significativas en el efecto del tratamiento a lo largo del tiempo excepto para el fémur proximal total (P= 0.024). La dosis de 120 mg de isoflavonas tuvo efecto protector (P=0.024) solo en el cuello femoral.</p>
Manios et al. 2009 (21)	<p><u>Marcadores óseos</u> No hubo diferencias significativas en osteocalcina o s-CTX entre grupos, excepto una disminución ligera de CTX en el GL.</p>
Jackson et al. 2011 (22)	<p><u>DMO</u> Mayor preservación de la DMO en la cadera del cuello femoral estrecho con GS en comparación con GC. No hubo efectos en otras regiones del fémur en DMO. GS mejoras significativas en el área transversal del cuello estrecho femoral. No hubo cambios en las propiedades geométricas en intertrocánter y fémur.</p>

	<p>Análisis longitudinal: Incrementos en DMO, área de sección transversal y módulo de sección en el cuello femoral estrecho observados hasta el tercer año y revertidos parcialmente en el sexto año. No hubo efectos significativos a largo plazo en otras áreas del fémur.</p> <p>Análisis de subgrupos: Interacción de GS con la edad: disminución 21% en mujeres de riesgo de fractura de cadera >60 años.</p>
Aloia et al. 2013 (23)	<p><u>Efectos de la carga de calcio antes de la intervención</u> Disminución significativa de CTX y P1NP en suero.</p> <p><u>Resultados post- intervención en ayunas</u> Disminución significativa en los marcadores de recambio óseo para GCa: P1NP (P<0.002) y CTX (P<0.001).</p> <p><u>Resultados post- intervención tras carga de calcio</u> Disminución en PTH (P<0.038), P1NP (P<0.002) y CTX (P< 0.03) en el GCa</p>
<p>DMO: densidad mineral ósea, PTH: paratohormona, GC: grupo control, GM: grupo multinutriente, GS: grupo suplemento (calcio+ vitamina D), GCa: grupo suplemento calcio, f-DPD: desoxipiridinolina libre, s-CTX: C-telopéptido sérico, u-CTX: C-telopéptido urinario, u-NTX: N-telopéptidos urinarios, IMC: índice de masa corporal, CBP: cirrosis biliar primaria, GL: grupo intervención láctea, P1NP: propéptido N-terminal de procolágeno tipo I, GD: grupo suplemento vitamina D.</p>	

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue revisar la administración de diferentes dosis de suplementos de calcio y vitamina D sobre la densidad mineral ósea y los marcadores de metabolismo óseo en mujeres posmenopáusicas. La estrategia de búsqueda y selección de estudios dio como resultado nueve artículos que trataban el objetivo mencionado.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA

La suplementación con calcio y vitamina D ha sido verificada como beneficiosa para la densidad mineral ósea (DMO). Di Daniele et al (18) obtuvieron resultados positivos en relación con este parámetro. Sus resultados confirmaron mejoras en la DMO observadas en los sujetos que recibieron la suplementación frente a los sujetos a los que se le administró el placebo como se muestra en la *Tabla 5*. La DMO disminuyó ligeramente en el grupo placebo de 1.102 g/cm² al inicio a 1.098 g/cm² a los 15 meses y se mantuvo en 1.1098 g/cm² a los 30 meses. En cambio, la DMO aumentó en el grupo de tratamiento de 1.101 g/cm² al inicio a 1.111 g/cm² a los 15 meses y se mantuvo en 1.111 g/cm² a los 30 meses. Hubo un cambio significativo en la DMO total en comparación con el placebo (P<0,005) que perdió una tasa de aproximadamente del 0,4%.

Tabla 5: Cambios en la densidad mineral ósea (DMO) en los diferentes grupos de tratamiento a lo largo del estudio

DMO	Inicio	15 meses	30 meses
DMO en el GP	1.102 g/cm ²	1.098 g/cm ²	1.098 g/cm ²
DMO en el GS	1.101 g/cm ²	1.111 g/cm ²	1.111 g/cm ²

GP: grupo placebo, GS: grupo suplementado (calcio y vitamina D)

Esto explica que la suplementación con calcio y vitamina D tuvo en efecto positivo en el la DMO, ralentizando la pérdida ósea en comparación con el placebo.

Al igual que Grados et al (17) que lograron resultados estadísticamente significativos en todos los sitios anatómicos evaluados excepto en el trocánter en comparación con el grupo placebo *Tabla 6*.

Tabla 6: Cambios en la DMO en los diferentes sitios anatómicos en los dos grupos en un año

Parámetros	Ca-Vit D	Placebo
	Valor p	Valor p
Columna lumbar	<0,0001	0,92
Cuello	0,025	0,16
Trocánter	0,065	0,076
Cuerpo completo	0,0004	0,89

Además, hubo similitud en las características basales entre los grupos en términos de edad, IMC, ingesta de calcio y vitamina D, en DMO o marcadores bioquímicos de homeostasis de calcio y recambio óseo lo que asegura que cualquier diferencia observada al final del estudio es probablemente atribuible al tratamiento. A diferencia de Di Daniele et al (18) cuyas características iniciales difirieron en el peso corporal, grasa e IMC que podría influir en los resultados del estudio.

Ambos estudios muestran que la suplementación con calcio y vitamina D tiene un efecto positivo en la DMO. Sin embargo, el estudio de Di Daniele et al (18) ofrece una visión más detallada de la magnitud de los cambios a lo largo de un periodo más largo (30 meses), destacando una mejora en el grupo tratamiento y una pérdida en el grupo placebo, en comparación con el de Grados et al (17) que fue durante 1 año. Ambos estudios coinciden que la suplementación es beneficiosa para la salud ósea, aunque la variación en la duración y detalles específicos proporciona perspectivas diferentes sobre la eficacia a corto y largo plazo.

Por el contrario, Cooper et al (16) no encontraron diferencias significativas en la DMO en los diferentes sitios estudiados entre los sujetos que tomaron calcio y los que tomaron calcio y vitamina D. Tampoco se observaron interacciones estadísticamente importantes entre los efectos del tiempo y el tratamiento en los cambios porcentuales anuales desde el inicio del estudio. Solo reportaron incrementos positivos en el trocánter y en el triángulo de Ward ($P < 0,005$). En cambio, la columna lumbar no mostró cambios porcentuales y el radio y el cúbito proximales mostraron cambios negativos ($P < 0,005$).

El cuello del fémur ($P < 0,001$) y el radio proximal ($P = 0,007$) tuvieron cambios diferentes cada año. Las mejoras significativas en el trocánter y en el triángulo de Ward puede deberse a una mayor sensibilidad en estas áreas, a diferencia de la columna lumbar que indica que ni el calcio ni la combinación de calcio y vitamina D tuvieron un impacto notable en este sitio específico. Además, los cambios negativos en el radio y cúbito proximales sugieren que estos sitios son más susceptibles a la pérdida ósea, independientemente de la suplementación y que las diferencias anuales en el cuello del fémur y el radio proximal pueden reflejar variaciones en la respuesta al tratamiento debido a factores locales o sistemáticos. La respuesta diferencial entre los sitios anatómicos podría explicarse por variaciones en la absorción y utilización de calcio y vitamina D en estos sitios.

Por otro lado, solo la concentración de 25(OH)D mostró una interacción relevante ($P < 0,001$) entre los efectos del tiempo y el tratamiento. En el grupo tratado con ambos nutrientes aumentaron las concentraciones de 25(OH)D en el primer año y disminuyeron en el segundo año. Sin embargo, en el grupo tratado con calcio hubo una disminución constante de 25(OH)D durante los dos años. Esta diferencia entre grupos destaca la eficacia del suplemento de vitamina D en aumentar los niveles séricos. Además, la disminución en el segundo año puede sugerir una adaptación para mantener la homeostasis de calcio.

Los resultados indican que la suplementación semanal con 10000 UI de vitamina D2 junto con una dosis de calcio de 1200mg no ofreció beneficios adicionales significativos en la preservación de la DMO en comparación con la suplementación con calcio. La eficacia limitada de la dosis de vitamina D2 indica que se necesitan dosis más altas o una administración con mayor frecuencia ya que en este estudio los sujetos tomaban 10000UI /semana, a diferencia de Grados et al (17) cuyos sujetos tomaban 400UI dos veces al día.

Jackson et al (22) observaron una interacción de la intervención combinada de calcio y vitamina D con la edad. Los resultados fueron una disminución del 21% en el riesgo de fractura de cadera en mujeres mayores de 60 años. Además, hubo efectos ligeramente mayores en las mujeres adherentes al tratamiento. Esto explica que las mujeres mayores y más adherentes pueden obtener más beneficios.

Sin embargo, no obtuvieron resultados relevantes ni en el intertrocánter ni en la diáfisis femoral, pero sí se observó una mayor preservación de la DMO en la cadera del cuello femoral y una mayor resistencia ósea en el grupo suplementado con calcio y vitamina D. Las mejoras observadas en la DMO y en propiedades geométricas como el

área transversal en el cuello estrecho respaldan la hipótesis de que la intervención con estos dos nutrientes contribuye al aumento de la fuerza ósea. Sin embargo, la falta de cambios significativos en las propiedades geométricas en las regiones intertrocanterica o del eje femoral indica que la intervención con calcio y vitamina D puede no ser eficaz en la reducción del riesgo de fractura en estos sitios. Por lo tanto, a pesar de que este estudio respalda la idea de que la suplementación con estos dos nutrientes puede mejorar modestamente la DMO y la fuerza ósea, especialmente en el cuello femoral estrecho, la falta de efectos en otras regiones de cadera confirma que la suplementación con calcio y vitamina D no es una solución para la prevención de fracturas en todas las áreas del fémur.

Alekel et al (20) no encontraron efectos ni en los análisis de intención a tratar ni en los de cumplimiento, la DMO disminuyó independientemente del tratamiento *Tabla 7*. Tan solo observaron un efecto protector sobre la DMO en el cuello femoral (P= 0,024) tras la administración de una dosis de 120mg de isoflavonas de soja.

Tabla 7: Cambios en la densidad mineral ósea (DMO) en los diferentes sitios anatómicos desde el inicio hasta los 36 meses

Sitio anatómico	Inicio	36 meses
Columna lumbar	22,08%	21,99%
Fémur proximal total	21,43%	21,38%
Cuello femoral	22,56%	22,51%
Cuerpo entero	21,66%	21,65%

Su estudio concluyó que el tratamiento con isoflavonas de soja junto con la administración de suplementos de vitamina D y calcio no causó ningún resultado prometedor en la prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. La obtención de efectos no beneficiosos en la DMO puede explicarse por la dosis administrada o la implicación de otros nutrientes que puedan interferir en la absorción de calcio o vitamina. Las isoflavonas de soja contienen ácido fítico que es un antinutriente que se une a minerales como el calcio, impidiendo que nuestro organismo los pueda absorber. Esto puede ser una de las causas por las que no se observó ningún efecto notable debido a que los sujetos de Di Daniele et al (18) que recibieron la misma dosis de calcio y con la misma frecuencia (500mg/día), sí obtuvieron efectos

significativos y no realizó ninguna intervención con otros nutrientes que no fuesen calcio y vitamina D.

Jensen et al (15) tampoco obtuvieron resultados prometedores en la DMO en ningún momento de su estudio, a pesar de que diseñaron un estudio con suficiente poder estadístico para detectar diferencias del 3%. La falta de diferencias sugiere que la suplementación multinutriente no proporcionó beneficios adicionales sobre el calcio y la vitamina D solos. Esto puede explicarse debido al pequeño tamaño de muestra en comparación con los demás estudios seleccionados y la alta tasa de abandono.

Cooper et al (16), Alekel et al (20) y Jensen et al (15) no encontraron diferencias significativas en la DMO con la suplementación con calcio y/o vitamina D en comparación con el placebo. Cooper et al (16) destacó que la combinación de calcio y vitamina D no tuvo un impacto notable en la columna lumbar y otros sitios específicos. Alekel et al (20) encontró efectos protectores tan solo en el cuello femoral y Jensen et al (15) no obtuvo resultados prometedores en ningún momento de su estudio.

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una patología crónica progresiva del hígado causada por una destrucción de los conductos biliares intrahepáticos que suele desarrollarse cuando la mujer comienza a tener cambios en el metabolismo óseo durante la menopausia (24). Benetti et al (19) realizaron un estudio para evaluar la relación entre esta enfermedad y los cambios en la DMO. Estos observaron que las mujeres premenopáusicas tenían valores más altos en la DMO en comparación con las posmenopáusicas. Esto puede explicarse porque este parámetro disminuye con el avance de la menopausia, posiblemente debido a la reducción de estrógenos.

Comprobaron que la pérdida ósea en mujeres con CBP, cuando se maneja adecuadamente con suplementos de calcio y vitamina D, es significativamente igual a la observada en mujeres de la misma edad y estado menopáusico sin CBP. Esto se verificó porque la prevalencia de osteoporosis fue del 37% en el grupo CBP y del 40% en el grupo control. Los porcentajes son similares en ambos grupos lo que nos indica que la presencia de CBP no es un factor determinante. También, se pudo comprobar porque ni la presencia de cirrosis hepática ni los niveles de bilirrubina sérica se asociaron con una mayor prevalencia de osteoporosis o con tasas de pérdida ósea más rápidas. Esto indica que la severidad de la enfermedad hepática en CBP no es un factor determinante en la pérdida ósea. Además, se pudo verificar gracias al seguimiento longitudinal donde los valores de la pérdida ósea promedio anual fueron similares entre las pacientes con CBP y los controles siendo dichos valores de $-0,008\text{g/cm}^2$ y $-0,009$

g/cm² respectivamente. Asimismo, ninguno de los pacientes desarrolló fracturas vertebrales durante el seguimiento del estudio.

MARCADORES ÓSEOS

Además de la relación entre la suplementación de calcio y vitamina D con la densidad mineral ósea, existe también una correlación entre dichos suplementos y los marcadores de recambio óseo: el telopeptido C reticulado (CTX) y el propéptido N-terminal de procolágeno tipo 1 (P1NP).

Aloia et al (23) realizaron un estudio en el que midieron estas variables y comprobaron un beneficio con la ingesta de suplementos de 1200mg/ día de calcio en la reducción del recambio óseo y que se redujo, aún más, por una carga de calcio, a diferencia de los suplementos de 4000UI vitamina D de la cual no se encontró efectos adversos.

Dos horas después de la carga de calcio antes de la intervención hubo un ligero aumento en el calcio sérico junto con una disminución en PTH y marcadores de recambio óseo (CTX y P1NP) acompañado de un aumento significativo de calcio urinario. Esto explica la efectividad de la carga de calcio para inducir cambios inmediatos en el metabolismo del calcio y hueso. Además, estos resultados son consistentes con la respuesta esperada ya que, al aumentar el calcio sérico, el cuerpo reduce la secreción de PTH para evitar niveles excesivamente altos de calcio en sangre. Esta reducción de PTH, a su vez, disminuye la actividad de recambio óseo reflejada en los niveles más bajos de CTX y P1NP. Por otro lado, el aumento del calcio urinario indica que el cuerpo está eliminando el exceso de calcio que no se utiliza inmediatamente, lo cual es un dato importante ya que la carga de calcio fue suficiente para satisfacer las necesidades inmediatas y sobró para ser excretado.

Después de la asignación de intervención en ayunas se observó una disminución significativa en P1NP y CTX con la suplementación con calcio, pero no con vitamina D. Los resultados fueron similares después de la intervención tras una carga de calcio donde los valores de P1NP y CTX disminuyeron, al igual que la PTH. En este caso, la vitamina D indujo a una disminución de la PTH, aunque no fue tan efectiva que el calcio. Lo que sugiere que el calcio tiene un impacto más directo y es más efectivo en la reducción del recambio óseo en comparación con la vitamina D. Esto puede explicarse

porque el calcio es un componente esencial del hueso y su presencia en niveles adecuados reduce la necesidad de movilizar calcio desde estos órganos.

Jensen et al (15), también, evaluaron los marcadores óseos de formación ósea (osteocalcina) y de resorción ósea (piridinio). Las concentraciones de osteocalcina sérica mostraron una tendencia no relevante a reducirse en el primer año en cada grupo de tratamiento, seguida de una tendencia significativa a aumentar en los años posteriores. Además, la excreción de resorción ósea de piridinolina disminuyó los primero dos años en el grupo multinutriente y luego aumentó hacia o por encima de los valores basales en el último año de seguimiento. La PTH siguió un papel similar ya que disminuyó en el primer año en los grupos de tratamiento y, posteriormente, mostró una tendencia hacia los valores iniciales. Por tanto, estos no obtuvieron resultados significativos debido a que las concentraciones de PTH y los marcadores óseos disminuyeron en el primer año en los grupos de tratamiento y desde entonces mostraron una tendencia hacia los valores iniciales.

Este retorno ocurrió de forma sinérgica con una tendencia a una mayor pérdida ósea en la cadera y el cuerpo entero en el último año del estudio. Aunque el impacto positivo de la intervención con nutrientes en este estudio se manifieste, principalmente, como un cambio temporal en la remodelación. Esto no invalida su importancia en la prevención de fracturas osteoporóticas. En consecuencia, para que la intervención nutricional logre mitigar el riesgo de fracturas sería necesario implementar un cambio en el estilo de vida. Los hallazgos de este estudio sugieren que es factible alcanzarlo mediante estrategias dietéticas y de suplementación.

La discrepancia entre estos dos estudios podría atribuirse al tamaño de muestra ya que Aloia et al (23) realizó la investigación con 159 mujeres posmenopáusicas a diferencia de Jensen et al (15) que utilizaron 99. También, puede estar influenciado por la dosis administrada ya que el primer estudio utilizó una dosis diaria mayor de vitamina D (100g) en comparación con el segundo (10g).

Grados et al (17) observaron que los marcadores de resorción ósea *Tabla 8*, disminuyeron con la intervención del suplemento de calcio y vitamina D.

Tabla 8: Porcentajes de disminución de los diferentes marcadores de resorción ósea con la suplementación de calcio y vitamina D

Marcador de resorción ósea	% de disminución
u-NTX	41%
u-CTX	46%
s-CTX	26%

En el grupo placebo, hubo un aumento leve en 25(OH)D acompañado de una disminución moderada en i-PTH con una variación significativa en los marcadores de recambio óseo u-NTX y u-CTX. Estos resultados pueden estar asociados a factores estacionales en los niveles de vitamina D ya que estos sujetos pudieron tener una exposición solar mayor, lo que resalta la importancia de controlar estas variables en estudios longitudinales.

Además, su estudio demostró por primera vez que la suplementación con calcio y vitamina D no solo aumentó la masa ósea, sino que también redujo el recambio óseo. Lo que significa que varios marcadores de resorción ósea, C-telopéptidos (CTX) y N-telopéptidos urinarios (NTX), podrían predecir cambios en DMO tras un año de tratamiento. Estos hallazgos tienen una gran relevancia clínica, ya que ofrecen un método más rápido para seguir los efectos del tratamiento en comparación con la densitometría ósea, la cual necesita al menos dos años para detectar cambios significativos en un paciente.

Aloia et al (23) y Grados et al (17) demostraron que la suplementación de calcio y vitamina D redujo los marcadores de recambio óseo (CTX y P1NP), así como los niveles de PTH, indicando un efecto positivo en la reducción del recambio óseo.

En cambio, Manios et al (21) realizaron una intervención holística que combinó asesoramiento nutricional y el consumo de lácteos fortificados con 1200mg de calcio y 7,5lg de vitamina D3 y no observaron resultados relevantes en los marcadores óseos entre los grupos, es decir, no hubo cambios significativos en los niveles de osteocalcina sérica o CTX sérica. Esto puede explicarse debido a un periodo de estudio tan corto, 5 meses, en comparación con otros estudios como el de Aloia et al (23) cuyos sujetos tomaron la misma dosis de calcio (1200mg/ día) y sí obtuvieron resultados positivos en la reducción de los marcadores de metabolismo óseo.

LIMITACIONES

Heterogeneidad de estudios: los estudios incluidos varían significativamente en relación con la población (edad, duración de la posmenopausia, presencia de osteoporosis o no), duración del seguimiento y la dosis de suplementación.

Calidad de los estudios: no se evaluó la calidad de los estudios incluidos. La inclusión de estudios de baja calidad puede sesgar los resultados.

Diversidad de suplementos y dosis: la dosis de calcio y vitamina D varían ampliamente entre los estudios, lo que complica la identificación de una relación dosis-respuesta clara.

Factores de confusión: la incorporación de otros nutrientes y la influencia de diferentes estilos de vida no siempre se controla de forma uniforme en los estudios. Lo que podría afectar a los resultados sobre densidad mineral ósea y los marcadores de metabolismo óseo.

Duración de los estudios: se incluyen algunos estudios con un periodo de intervención corto. Los efectos a largo plazo de la suplementación podrían no haberse manifestado.

CONCLUSIONES

La suplementación con calcio y vitamina D, generalmente, muestra un efecto positivo en la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres posmenopáusicas, aunque la magnitud de este efecto puede variar según el estudio.

Hay evidencia de que la suplementación con calcio y vitamina D reduce los marcadores de resorción ósea (CTX y P1NP), sugiriendo una disminución en el recambio óseo.

La relación dosis- respuesta de los suplementos de calcio y vitamina D parece tener un efecto más pronunciado sobre la DMO y los marcadores óseos en aquellos estudios que utilizan una dosis más alta y de mayor duración. Sin embargo, las conclusiones no pueden ser definitivas debido a la heterogeneidad de los estudios y las limitaciones metodológicas.

La revisión indica una posible relación dosis- respuesta. Mayores dosis de vitamina D, en particular, pueden ser más efectivas en aumentar los niveles séricos de 25(OH)D y posiblemente mejorar la densidad mineral ósea. Sin embargo, esta relación no es concluyente debido a la variabilidad entre los estudios.

Algunos estudios indican beneficios específicos en ciertas áreas anatómicas, como el cuello femoral, pero no en otras áreas como la columna lumbar, lo que resalta la variabilidad en la respuesta a la suplementación en diferentes sitios óseos.

La revisión destaca la necesidad de estudios a largo plazo para observar los efectos de la suplementación con calcio y vitamina D.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wong RH, Thaung Zaw JJ, Xian CJ, Howe PR. Regular Supplementation With Resveratrol Improves Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Bone Mineral Research: the Official Journal of American Society for Bone and Mineral Research*. Noviembre de 2020;35(11):2121-31.
2. García-Sempere A, Hurtado I, Sanfélix-Genovés J, Rodríguez-Bernal CL, Gil Orozco R, Peiró S, et al. Primary and secondary non-adherence to osteoporotic medications after hip fracture in Spain. The PREV2FO population-based retrospective cohort study. *Scientific Reports*. 18 de septiembre de 2017;7(1):11784.
3. Varo N. Marcadores de remodelado óseo, monitorizar el cambiante hueso. *Advances in Laboratory Medicine*. 21 de febrero de 2024;5(1):4-6.
4. Hermoso de Mendoza MT. [Classification of osteoporosis. Risk factors. Clinical manifestations and differential diagnosis]. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2003;26 Suppl 3:29-52.
5. Reis AR, Santos RKF, Dos Santos CB, Santos B da C, de Carvalho GB, Brandão-Lima PN, et al. Supplementation of vitamin D isolated or calcium-associated with bone remodeling and fracture risk in postmenopausal women without osteoporosis: A systematic review of randomized clinical trials. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County Calif)*. Diciembre de 2023; 116:112151.
6. Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. *The Medical Clinics of North America*. 1 de mayo de 2015;99(3):521-34.
7. Villagómez Vega A, Gámez Nava JI, Ruiz González F, Pérez Romero M, Trujillo Rangel WÁ, Nuño Arana I. Influence of the Osteogenomic Profile in Response to Alendronate Therapy in Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Retrospective Cohort Study. *Genes*. 19 de febrero de 2023;14(2):524.
8. Ongphiphadhanakul B, Piaseu N, Tung SS, Chailurkit L, Rajatanavin R. Prevention of postmenopausal bone loss by low and conventional doses of calcitriol or conjugated equine estrogen. *Maturitas*. 15 de febrero de 2000;34(2):179-84.
9. Islam MZ, Shamim AA, Viljakainen HT, Akhtaruzzaman M, Jehan AH, Khan HU, et al. Effect of vitamin D, calcium and multiple micronutrient supplementation on vitamin D and bone status in Bangladeshi premenopausal garment factory workers with hypovitaminosis D: a double-blinded, randomised, placebo-controlled 1-year intervention. *The British Journal of Nutrition*. Julio de 2010;104(2):241-7.
10. Väänänen HK, Härkönen PL. Estrogen and bone metabolism. *Maturitas*. Mayo de 1996;23 Suppl: S65-69.
11. Haghghi A, Samimagham H, Gohardehi G. Calcium and vitamin D supplementation and risk of kidney stone formation in postmenopausal women. *Iranian Journal of Kidney Disease*. 21 de mayo de 2013;7(3):210-3.
12. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*. Agosto de 2011;25(4):585-91.

13. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *The New England Journal of Medicine*. 3 de diciembre de 1992;327(23):1637-42.
14. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *The New England Journal of Medicine*. 4 de septiembre de 1997;337(10):670-6.
15. 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. *The American Journal of Clinical Nutrition*. Junio de 2002;75(6):1114-20.
16. Cooper L, Clifton-Bligh PB, Nery ML, Figtree G, Twigg S, Hibbert E, et al. Vitamin D supplementation and bone mineral density in early postmenopausal women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. Mayo de 2003;77(5):1324-9.
17. Grados F, Brazier M, Kamel S, Mathieu M, Hurtebize N, Maamer M, et al. Prediction of bone mass density variation by bone remodeling markers in postmenopausal women with vitamin D insufficiency treated with calcium and vitamin D supplementation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Noviembre de 2003;88(11):5175-9.
18. Di Daniele N, Carbonelli MG, Candeloro N, Iacopino L, De Lorenzo A, Andreoli A. Effect of supplementation of calcium and vitamin D on bone mineral density and bone mineral content in peri- and post-menopause women; a double-blind, randomized, controlled trial. *Pharmacological Research*. Diciembre de 2004;50(6):637-41.
19. Benetti A, Crosignani A, Varenna M, Giussani CS, Allocca M, Zuin M, et al. Primary biliary cirrhosis is not an additional risk factor for bone loss in women receiving regular calcium and vitamin D supplementation: a controlled longitudinal study. *Journal of Clinical Gastroenterology*. Marzo de 2008;42(3):306-11.
20. Alekel DL, Van Loan MD, Koehler KJ, Hanson LN, Stewart JW, Hanson KB, et al. The soy isoflavones for reducing bone loss (SIRBL) study: a 3-y randomized controlled trial in postmenopausal women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. Enero de 2010;91(1):218-30.
21. Manios Y, Moschonis G, Panagiotakos DB, Farajian P, Trovas G, Lyritis GP. Changes in biochemical indices of bone metabolism in post-menopausal women following a dietary intervention with fortified dairy products. *Journal of Human Nutrition and Dietetics: the Official Journal of the British Dietetic Association*. Abril de 2009;22(2):156-65.
22. Jackson RD, Wright NC, Beck TJ, Sherrill D, Cauley JA, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation has limited effects on femoral geometric strength in older postmenopausal women: the Women's Health Initiative. *Calcified Tissue International*. Marzo de 2011;88(3):198-208.
23. Aloia JF, Dhaliwal R, Shieh A, Mikhail M, Islam S, Yeh JK. Calcium and vitamin d supplementation in postmenopausal women. *the Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Noviembre de 2013;98(11):E1702-1709.
24. Martín Scapa MA, Cano A. Cirrosis biliar primaria [Primary biliary cirrhosis]. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. Junio de 2007;99(6):358-358.