

Calcio como agente terapéutico en osteoporosis

Gladys Roa¹; Karina Guzmán¹; William Rodríguez¹; Renato Antonio Guzmán¹

¹ Servicio de Medicina Interna, Inmuno-Reumatología e Investigación Clínica, IDEARG. Bogotá.

Resumen

La osteoporosis es una enfermedad metabólica que produce un hueso cuantitativamente deficiente, de mala calidad y propenso a fracturas la cual es tratada con Calcio. A pesar de que se conocen los efectos benéficos de este elemento, recientes informes lo asocian con complicaciones cardiovasculares. Teniendo en cuenta lo anterior esta revisión buscó plasmar el estado del arte y los conceptos más recientes sobre el uso de Calcio en la osteoporosis así como establecer si el riesgo cardiovascular atribuido a este agente es real. Pensamos particularmente que los beneficios del calcio como elemento terapéutico para el tratamiento coadyuvante de la osteoporosis exceden los potenciales efectos deletéreos que le asignan. Y que probablemente el presunto riesgo de enfermedad cardiovascular inducida por el calcio sea una falsa alarma y se convierta en otro más de los mitos frecuentes postulados en medicina. Se puede concluir afirmando que el papel del calcio como elemento mineral es muy importante para el tejido óseo, si bien es cierto que estos agentes se vienen cuestionando en algunos aspectos como seguridad cardiovascular entre otros, definitivamente tanto el calcio como la Vitamina D no son los elementos más potentes en el arsenal terapéutico contra la enfermedad, pero sus déficits son los más sencillos de identificar y los más fáciles de corregir.

PALABRAS CLAVE: calcio, osteoporosis, vitamina D, enfermedades cardiovasculares

Calcium as therapeutic agent in osteoporosis

Abstract

Osteoporosis is a metabolic disease that produces a quantitatively deficient, poor-quality, fracture-prone bone that is treated with calcium. Although the beneficial effects of this element are known, recent reports associate it with cardiovascular complications. Taking into account the above, this review sought to capture the state of the

Correspondencia: Dr. Renato Antonio Guzmán
renatoguzmanm@gmail.com

Como citar: Roa G, Guzmán K, Rodríguez W, Guzmán RA. Calcio como agente terapéutico en osteoporosis. *Cuarzo* 2016; 22 (2): 92-113.

Recibido: 10 de septiembre de 2016.
Aceptado: 25 de noviembre de 2016.
Publicado: 30 de diciembre de 2016.

Licencia creative commons



art and the latest concepts on the use of calcium in osteoporosis as well as to establish if the cardiovascular risk attributed to this agent is real. We particularly think that the benefits of calcium as a therapeutic element for the adjunctive treatment of osteoporosis exceed the potential deleterious effects attributed to it. And probably the alleged risk of cardiovascular disease induced by calcium is a false alarm and becomes another of the frequent myths postulated in medicine. It can be concluded that the role of calcium as a mineral element is very important for bone tissue, although it is true that these agents are being questioned in some respects as cardiovascular safety among others, definitely both calcium and vitamin D are not the More potent elements in the therapeutic arsenal against the disease, but their deficits are the simplest to identify and the easiest to correct.

KEYWORDS: Calcium, osteoporosis, Vitamin D, Cardiovascular Diseases.

Introducción.

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 como los aspectos genéticos, factores hormonales, factores inmunológicos y aspectos nutricionales que interactúan para desarrollar la enfermedad (4-13).

En los últimos años, referente a los elementos nutricionales se reconoce que estos desempeñan un papel importante en la estructura del hueso, algunos han sido prácticamente ignorados y otros han recobrado vigencia o han sido parcialmente descubiertos como la vitamina A (altos niveles son deletéreos para el tejido), la vitamina K (su déficit se asocia con el incremento en el riesgo de fractura), el ácido fólico (sus niveles guardan relación directa con la densidad mineral ósea [DMO]), cobalamina, piridoxina, el flúor, 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 como en el tratamiento de esta nefasta enfermedad (14-27) (tabla 1).

Calcio y Tejido óseo

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: el 99% se encuentra en los tejidos y el 1% circula libremente. Hay seis isótopos estables de calcio siendo el calcio 40 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 (Parathormona) y con factores de crecimiento y citoquinas que regulan 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 resortivo óseo con acciones directas sobre receptores celulares y con 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, proceso de remodelado, resorción y mineralización del hueso (28-33).

El calcio se comporta a nivel óseo como una agente débilmente antiresortivo y trabaja en directo asocio 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 da en el hueso, el intestino y el riñón. En el riñón, el 98% del calcio filtrado es reabsorbido (150 mmol/d); en el hueso 5-10 mmol/d es recambiado en cada ciclo y en el intestino cuatro mol/d son secretados al lumen del páncreas exocrino, de la bilis y de los enterocitos, reabsorbiendo 7 mmol/d en el intestino. Participa directamente afectando la porosidad cortical y la conectividad de las trabéculas óseas, lo cual le confiere un efecto antifractura 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 tiene una DMO baja que justificaría el uso de estos elementos, y que esta en gran medida obedece a la baja ingesta de calcio elemental en la dieta y a estados relativos de hipovitaminosis D (34-37). Los niveles séricos de calcio determinan la liberación de la Parathormona para cumplir sus funciones en el cuerpo.

Esta relación indirectamente afecta los niveles de estrógenos y la expresión del gen de la IL-6 (interleucina 6), lo cual en últimas explica uno de los mecanismos de hiperparatiroidismo secundario en la osteoporosis posmenopáusica y la actividad exagerada y sin control de la PTH en este grupo de pacientes, mediados por la IL-6 y la actividad resortiva acelerada del osteoclasto (38-45).

Normalmente una persona pierde 250 mg diarios de calcio a través de la piel, del intestino y de los riñones (46-49). 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 de sodio y la relación de sodio, Hipertension arterial sistémica y calcio, entre otros (50,51).

La absorción intestinal del calcio se hace de dos maneras: una activa dependiente de la vitamina D (80 %) y una pasiva en el intestino, independiente de la vitamina D. En la primera hoy sabemos que el factor de crecimiento

derivado del fibroblasto 23 es clave en el proceso, ya que es secretado por el hueso y participa en la internalización del cotransportador sodio/fosfato a nivel renal e intestinal y suprime la síntesis de 1-25 dihidroxivitamina D (52,53). Sin vitamina D solamente se absorbe el 10-15 % del calcio de la dieta y el 60 % del fósforo, con la presencia de la 1-25 dihidroxivitamina D se aumenta la eficiencia absorbitiva del calcio en un 30-40 % y del fósforo en un 80 % (54-56).

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 (57-58). En el humano el 40-90 % del calcio consumido en la dieta es excretado en las heces, y el 10-60 % se absorbe en el intestino; en el duodeno se lleva a cabo mayormente este proceso y ocurre por mecanismos trascelulares (absorción activa, saturable y dependiente de vitamina D, un 30-80 %) y paracelulares (un 10-15 % absorción pasiva independiente de la vitamina D).

El conocimiento de sustancias que trabajan como mensajeros intracelulares en el proceso de absorción del calcio en el intestino y el protagonismo de sustancias como FGF, (factor de crecimiento de Fibroblastos) en estos y el papel del osteocito como agente sensor de calcio y las implicaciones terapéuticas de sustancias como las sales de estroncio están permitiendo conocer más de cerca estos intrincados procesos que conllevarían a nuevos abordajes terapéuticos (59-62).

TABLA 1. Vitaminas, minerales, otros nutrientes y hueso.

Vitamina A	Niveles altos: acción resortiva
Vitamina D	Anabólico óseo y antiresortivo. Reduce resorción ósea a bajas dosis y aumenta a alta dosis. Estimula absorción intestinal de calcio
Vitamina K	Niveles bajos: acción resortiva y anti-formadora
Hemocisteína	Niveles altos: afecta la matriz ósea y la mineralización
Ácido fólico	Acción protectora. Relación la DMO directa
Cobalamina	Su déficit incrementa la resorción ósea
Calcio	Pilar fundamental mineral. Antiresortivo débil
Magnesio	Participa en la matriz ósea. Proceso de mineralización
Flúor	Anabólico ósea, a altas dosis es resortivo y afecta mineralización
Stroncio	Acción dual, antiresortivo y formador. A altas dosis problemas de mineralización ósea y acción anhibitoria en síntesis del calcitriol

Fuente: Vasquez-Awad D., Guzman RA. Osteoporosis: Enfoque Clínico y Tratamiento. 2a Ed, Ed Kimpress, Bogotá, 2012.

Los mamíferos vivos contienen del 2-4 % del contenido corporal constituido por calcio, un ser humano de 60 kg tiene de 1000 a 1200 g de calcio en su cuerpo, más 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, profilaxis o suplementos que trabajan como terapia de sustitución (63-64).

Existen diferentes preparados, entre los cuales destacamos las sales tipo carbonato, tipo fosfato, tipo gluconato, tipo citrato, entre otras. Se recomienda suministrar los suplementos de manera separada dos veces al día y no exceder de 500 mg diarios por toma, ya que es la dosis máxima saturable que se absorbe y se recomienda administrar la última dosis en horas de la noche para suprimir el ciclo pulsátil nocturno de la PTH. Sin embargo, otro grupo de investigadores recomienda administrarlo de la siguiente forma: la tercera parte en la mañana y las dos terceras partes en la noche debido a que así se facilita su absorción en el intestino y postulan que la relación con comidas es principalmente aplicable para la sal tipo carbonato que se absorbe mejor con el estómago lleno y con un medio ácido gástrico (65-74). Como se dijo antes, 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 llamada calcibidin que favorece su absorción. La eficiencia de absorción de calcio a nivel renal e intestinal es ampliamente facilitada por la presencia de la 1-25 dihidroxivitamina D, la cual induce a la expresión de la enzima 25 hidroxivitamina D 24 hidroxilasa, la cual cataboliza la 25 y la 1,25 dihidroxivitamina D hacia elementos metabólicamente inactivos, como el ácido calcitroico hidrosoluble (75,76). La mayoría del calcio se absorbe en el intestino delgado (yeyuno e íleon), y la concentración de su absorción difiere de acuerdo con el tipo de sal suministrada, oscila entre un 20 y 40% de lo ingerido. La biodisponibilidad y farmacocinética cambia de acuerdo con el tipo de sal, lo que demuestra contundentemente que la sal tipo citrato es más biodisponible gramo por gramo, suprime mejor la PTH y tiene un mayor efecto terapéutico, reflejado en sus acciones inhibitorias sobre los MRO (marcadores de resorción ósea) (77-86).

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 esta

población etaria se recomienda más la sal tipo citrato o suministrar el carbonato con comidas (80-93).

La relación del pH gástrico y la absorción intestinal de calcio es tan importante que varios estudios en la literatura relacionan de manera contundente la administración de inhibidores de bomba de protones (PPI) y riesgo de fracturas (94-98).

Por otro lado, el concepto de urolitiasis y suplementos de calcio ha sido ampliamente discutido, y sus probables implicaciones negativas se han asociado más con la sal del tipo carbonato. El citrato tiene una acción citratúrica y evita 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 tiene una hipercalciuria posabsortiva y se afectan al disminuir los aportes nutricionales de calcio en la dieta; el elemento causal más importante es el oxalato, que queda disponible en el intestino 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 (99-100). El 10% de las personas en Estados Unidos tiene un episodio de cálculo renal al menos una vez en la vida y habitualmente obedece a una hipercalciuria hiperabsortiva donde el oxalato desempeña un papel determinante; del 20 al 40% de los pacientes con cálculos recurrentes tienen hipercalciuria.

Trabajos recientes ratifican este concepto y dejan sin bases la errónea costumbre de suprimirles la fuente de lácteos a pacientes con la enfermedad litiasica renal. Hoy se acepta que más 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 está bien demostrada y las condiciones genéticas participan activamente en los fenómenos de absorción del calcio. Como se ha estudiado en poblaciones homogéneas genéticamente, “sus efectos benéficos a este nivel son indiscutibles como probablemente en otros tejidos a pesar de recientes informes que lo asocian con complicaciones cardiovasculares, lo cual lo discutiremos en detalle más ampliamente en esta revisión” (101-108).

El genotipo del receptor de la vitamina D determina de manera importante el grado de absorción del calcio en el intestino 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 reduce la potencia de la vitamina D y se aumenta la necesidad del calcio en la alimentación. El 80 % de la masa ósea está genéticamente determinada y solo 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” (109-117).

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 (densidad mineral ósea) y previene la osteoporosis del adulto (118).

Existen diferentes estudios en la literatura que sustentan el papel terapéutico del calcio en el manejo de la osteoporosis, estudios que incluyen mujeres en menopausia temprana como poblaciones mayores en las cuales la suplementación del calcio y la vitamina D disminuyen de manera considerable el riesgo de fractura (119-120). Asimismo, demuestran 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 otros afirman que se aumenta el beneficio del calcio en pacientes con ingestas mayores de 750 mg al día con acciones benéficas tanto a nivel axial como apendicular o que con aquellas intervenciones que incrementan la actividad física y que combinan TRH (terapia de reemplazo hormonal) con suplementos nutricionales impactan mejor la calidad del hueso y tienen efecto antifractura (119-122).

En mujeres, 10 años después de la menopausia, el suplemento de calcio de 1000mg/día por cuatro años previene completamente la pérdida ósea en la cadera y en los miembros inferiores y, al suspender esta terapia, a los dos años se reinició el proceso de pérdida ósea. 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; aunque estudios demuestran de manera conveniente que, independientemente de la ingesta, la retención esquelética del calcio depende de la edad, perdiéndose especialmente esta propiedad a medida que se envejece (123-128).

La acción supresora del calcio sobre la PTH lo convierte en una herramienta antirresortiva importante con un efecto modesto en la DMO pero claro en disminuir el riesgo de fractura y se vuelve una alternativa terapéutica útil, sencilla, barata y eficaz. Es esencial en la prevención y es invitado obligado en los tratamientos para la enfermedad como coadyuvante. Definitivamente, nunca es tarde para iniciar suplementos con calcio y se pueden encontrar beneficios óseos tan tempranos como a los 18 meses de uso. Recientes estudios y metaanálisis corroboran su eficacia a pesar de tener una débil acción antifractura, son esenciales en los tratamientos para la Osteoporosis, previenen fracturas en mujeres posmenopáusicas y en ancianos, su acción depende de un estatus adecuado de vitamina D, no impactan, de manera importante, la densidad mineral ósea ni los marcadores, pero reducen el riesgo de fractura en promedio entre un 10 a 20 % (129-34). Se postula que dosis superiores en los suplementos de 700 mg al día no incrementan su acción benéfica (135).

Hay algunos informes de investigadores que no le encuentran ningún papel al calcio como agente terapéutico en la osteoporosis, sino que además lo plantean como el mito del calcio y el “calcio asesino”, porque cuestionan su real utilidad y le endilgan efectos nocivos severos para la salud humana (136). Arguyen que ha sido más un posicionamiento comercial que le ha generado grandes dividendos a la industria farmacéutica.

“Pensamos particularmente que los beneficios del calcio como elemento terapéutico para el tratamiento coadyuvante de la osteoporosis exceden los potenciales efectos deletéreos que le asignan. Y que probablemente el presunto riesgo de enfermedad cardiovascular inducida por el calcio sea una falsa alarma y se convierta en otro más de los mitos frecuentes postulados en medicina”.

Vitamina D

Referente a la vitamina D, planteamos que más que una vitamina es una hormona, con acciones pleiotrópicas, inmunomoduladoras y definitivas en la homeostasis del balance mineral esquelético (137-141). Es un precursor esencial de la 1,25-hidroxivitamina D, la hormona esteroidea requerida no solo para el desarrollo óseo y crecimiento en los niños y el mantenimiento de los huesos en los adultos, sino para la prevención de osteoporosis y fracturas en los ancianos. Sus fuentes son exógenas (de la luz solar y de los alimentos) y tienen mecanismo de acción directos e indirectos en las células óseas (142-144).

En la piel, la radiación ultravioleta estimula la conversión de 7-dehidrocolesterol a previtamina D, la cual espontáneamente es convertida a vitamina D. El estatus de la 25-hidroxi vitamina D es esencial para entender el riesgo de fractura (se considera un valor normal de 25-40 microgramos/L). Tiene metabolitos activos como el alfacalcidol y el calcitriol, los cuales se comportan más como medicamentos que como verdaderas suplencias y su acción está relacionada con los niveles séricos de calcio y con la PTH. La ventana terapéutica es estrecha con las dosis que se utilizan: el riesgo de hipercalcemia siempre está patente. Tiene múltiples acciones en la integridad del tejido, con efectos celulares definidos y acciones inmunológicas. Actúa de manera eficiente en el tono muscular, y trabajos recientes informan de sus novedosas acciones en el receptor en músculo estriado esquelético, lo cual disminuye el riesgo de caídas y, por ende, de fracturas. Mejora la postura corporal y disminuye el balanceo que genera inestabilidad para la marcha y riesgo de caídas (145-158). Las dosis de vitamina D como colecalciferol a razón de 60000 UI por mes son seguras, disminuyen el riesgo de caídas en un 15 % y de fracturas en un 26 %; dosis más altas no incrementan su beneficio. Los estudios epidemiológicos en diferentes poblaciones han encontrado una alta incidencia de hipovitaminosis en pacientes hospitalizados, lo cual implicaría una epidemia de osteoporosis de gran magnitud y obligarían a adoptar políticas de salud pública para evitar sus funestas consecuencias: las fracturas (159-163). Algunos casos reportados hablan de incidencia de hipovitaminosis del 57 % en mil millones de pacientes hospitalizados con hipovitaminosis D en el mundo y de 40 a 100 % de personas con carencia en Estados Unidos y Europa. Otros informes comentan un 9 % en la reducción de caídas y disminución de fractura no vertebral en un 72 % en pacientes que reciben 800 UI diarias de vitamina D.

La sospecha clínica de hipovitaminosis D depende exclusivamente de una buena historia clínica y de un excelente interrogatorio que identifique probables factores de riesgo para su desarrollo, ya que es muy pobre sintomáticamente y en ocasiones los pacientes refieren dolor óseo generalizado, aislado o mialgias inespecíficas. La PTH aumenta en los pacientes ancianos cuando los niveles de 25-hidroxitamina D caen a 15 ng/ml. La administración rutinaria de calcio con vitamina D depende exclusivamente de la ingesta basal de calcio (164, 165), la exposición al sol y la funcionalidad renal. Está claramente

establecido que dar vitamina D como monoterapia sin por lo menos adecuada ingesta de calcio tiene menor efecto sobre la DMO.

Los pacientes ancianos cursan con bajos niveles de 25-hidroxitamina D probablemente por una menor exposición solar y por una disminución en la producción dérmica de vitamina D; igualmente el uso de metabolitos de la vitamina D estaría indicado por la ausencia de la 1-alfa hidroxilasa secundaria a estados de hipopostrogenismo, o a una disminución de la respuesta dependiente de la edad de esta enzima a la PTH o una resistencia a 1,25 (OH)2D. Existen condiciones indudables en las cuales la administración de las dos sustancias están plenamente indicadas como en el uso crónico y sostenido de glucocorticoides en pacientes con LES (lupus eritematoso sistémico), AR (artritis reumatoide), en programas de trasplantes, en patologías gastrointestinales crónicas y síndromes de mala absorción, en consumidores de medicamentos que aumentan el catabolismo de la vitamina D como anticonvulsivantes, entre otros, heparinas y demás causas de osteoporosis secundarias tanto en la mujer como en el varón (166-175).

Los estudios clínicos en poblaciones mayores de 65 años, claramente apoyan su uso con efectos muy importantes en la DMO y con gran impacto en el riesgo de fracturas especialmente en las vértebras (176-83). Un estudio clásico toma más de 3000 mujeres francesas mayores y les suministra suplementos de calcio, (1.200 mg) y de vitamina D (800 UI) y demuestra que el riesgo de fracturas de cadera y de otras áreas se disminuye en un 30% a los 18 meses de tratamiento. Igualmente, la DMO se perdía a razón del 3% por año en el grupo placebo y se mantenía en el grupo de tratamiento. Otros estudios demuestran convincentemente que en hombres y mujeres mayores de 65 años los suplementos de calcio y vitamina D reducen la pérdida ósea en el cuello femoral, columna lumbar en un período de seguimiento de 36 meses y reduce la incidencia de fracturas no vertebrales en un 30-70 % y confirman nuevamente la experiencia inicial con la combinación de calcio y vitamina D3, que revierte el hiperparatiroidismo secundario y reduce las fracturas de cadera en una población de 583 mujeres hospitalizadas (176-178).

Su acción en las células es compleja, y se plantea inhibición de la apoptosis del osteoblasto por la vía del fas-ligando o regulación de la osteoclastogénesis por medio de la modulación del gen de la osteoprotegerina (184,185).

Los estudios con bisfosfonatos han demostrado que la adición de calcio y vitamina D es necesaria y que en algunas poblaciones etarias al comparar esta combinación con bisfosfonatos solos dan resultados similares (186-190). El no administrar esta combinación puede generar alteraciones en la mineralización ósea que implican osteomalacia (191-193).

“Las acciones de la vitamina D a través de sus receptores tisulares explican en gran parte la multiplicidad de beneficios por su mecanismo de acción en la salud humana (194-202). Es tan importante tener adecuados niveles séricos de vitamina D que sus mediciones reflejan estado de bienestar o propensión a enfermedades. Ejemplos tan interesantes como sus acciones en las células y su papel en la inmunomodulación, sus efectos antiproliferativos, sus consecuencias aditivas en proceso de fagocitosis explican sus múltiples indicaciones médicas hoy en día (203-219). Se ha descrito relación de hipovitaminosis D con procesos patológicos tan disímiles como el cáncer, las enfermedades infecciosas, enfermedad cardiovascular, endocrinopatías, enfermedades neurodegenerativas, procesos autoinmunes entre otros”.

Conceptos recientes

Se ha avanzado en los últimos años en el entendimiento de la osteoporosis. La posibilidad de que sea una enfermedad genética es bastante grande y se plantean más de 40 genes candidatos para la enfermedad. Estudios recientes incluyen la Lp5 (lipoproteína 5), la leptina y sus acciones en la fertilidad, del gasto de energía y como factor osteogénico, sensores para el calcio y la vía de la 5 lipo-oxigenasa, amén de conocer los estudios pioneros de mutaciones en el receptor de la vitamina D y su impacto en la absorción del calcio y la posibilidad de utilizar, según las circunstancias, agentes calciomiméticos o calciolíticos orales (220-229).

Este terreno apenas se está explorando y augura un excitante campo en la medicina. Otro mito que se derriba es que nunca es tarde para iniciar el calcio y que prácticamente le sirve a todo el mundo. Sus requerimientos dependen de la edad y las condiciones de los pacientes (Tabla 2) (230-231). Sus efectos durante la lactancia han sido discutidos y se plantea que realmente no prevengan la pérdida ósea y solo aumenten su ganancia discretamente después de suspenderla, a pesar de saber que una mujer pierde aproximadamente 210 mg de calcio por día en

la leche materna (232, 233). La utilidad del calcio como agente totipotencial es interesante; se han planteado acciones en la HTA (hipertensión arterial), en la HIE (hipertensión inducida por el embarazo) como agente anti-neoplásico (cáncer de colon), (quimioprevención) como coadyuvante en el síndrome de tensión premenstrual en la DSR (distrofia simpática refleja) y más recientemente en la enfermedad coronaria por su acción hipolipemiente (234,235).

Probablemente el mecanismo de acción implicado es la unión de ácidos grasos y los ácidos biliares al intestino y ocasiona mala absorción, además de incrementar las HDL en un 4% y disminuir las LDL en un 4%. Y, por otro lado, promueve la lipólisis al inhibir la acción estimulante de la PTH. Esta última acción es interesante considerando el inmenso revuelo suscitado por el Estudio WHI (Women Health Initiative) donde se cuestionan los beneficios de la TRH en la prevención de enfermedad coronaria (236,237) y con los SERM (moduladores selectivos del receptor del estrógeno) (238,239), y posicionarían a los bisfosfonatos como agentes de primera línea para el manejo de la enfermedad siempre combinados con calcio elemental y vitamina D (240-243).

Calcio y riesgo cardiovascular.

Gran debate se ha generado en los últimos años por una serie de publicaciones de un grupo de investigadores en Nueva Zelanda que relacionan los suplementos de calcio con riesgo exacerbado de enfermedad coronaria (244,245). En ambas publicaciones se encuentra elevación del riesgo de complicaciones cardiovasculares y se arguye que los suplementos aceleran los procesos de calcificación vascular y aumentan la mortalidad, hallazgos previamente descritos en pacientes renales bajo diálisis (246,247). El metaanálisis de Bolland que incluye cerca de 12000 pacientes de 11 estudios randomizados revela un aumento del 30% en la incidencia de infarto de miocardio y discreto y no significativo aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular y mortalidad. Se ha planteado que los suplementos de calcio aumentan agudamente los niveles de calcio sérico, pueden generar estados trombofílicos y alterar las condiciones de flujo sanguíneo. Plantean estos investigadores que “el calcio edifica los huesos pero debilitaría el corazón”, y que el tratar 1000 pacientes durante 5 años producirían 6 infartos agudos del miocardio y accidentes cerebro-vasculares (NNH, número necesario de daño) vs. la prevención de 3 fracturas (NNT, número necesario de tratar de 302).

Estos resultados han generado grandes temores en las comunidades médicas del mundo, pero hay grandes falencias que les restan credibilidad. Son estudios en poblaciones heterogéneas; la mayoría de pacientes son de avanzada edad; no se especificaron previamente factores de riesgo para enfermedad cardiovascular; ninguno de los estudios tenía como objetivo principal la determinación de eventos cardiovasculares como punto principal; no combinan en las poblaciones analizadas la administración simultánea de calcio y vitamina D; muchos de los eventos fueron registrados por encuestas y cuestionarios y no verificados; en la mayoría de los pacientes se usó la sal tipo carbonato; y la adherencia a los tratamientos fueron bajas. Todos estos factores le restan credibilidad a estas publicaciones (248-252). Estudios recientes plantean que los niveles moderados o altos de vitamina D tienen un efecto protector a nivel cardiovascular y que el impacto de los suplementos de calcio es insignificante en este sistema.

De tal manera, la evidencia actual no es sólida para considerar los suplementos de calcio como agentes inductores de enfermedad coronaria y su uso en aquellos pacientes que lo requieran está plenamente justificado y sus potenciales beneficios sobrepasan de manera importante cualquier potencial evento adverso. No hay razones justificadas para su abandono en la práctica clínica diaria y consideramos que sigue siendo una herramienta útil y eficaz como coadyuvante obligado en la prevención y tratamiento de la osteoporosis (tabla 2).

Los años han pasado y no se ha dilucidado con claridad los efectos cardiovasculares del calcio y los probables eventos adversos serios referentes a incremento en infarto agudo coronario o condiciones similares. Los estudios de Bolland en Nueva Zelanda y sus reanálisis y los estudios de su grupo referente a la poca utilidad del calcio ya sea proveniente de la dieta o recibidos como suplementos dejan mal posicionado a este elemento mineral y lo ubicarían como una estrategia terapéutica ineficaz y además contraproducente para la Salud humana. Fue tan grande el impacto de estas investigaciones que en su país se redujo en un 66% la prescripción de suplementos cálcicos en la población. Sin embargo, análisis serios de estos estudios revelan grandes falencias en sus diseños e interpretaciones y le califican de evidencias muy débiles que puedan sustentar unas afirmaciones tan contundentes (253).

Otros análisis más recientes, más cuidadosos, elaborados concienzudamente descartan la asociación de suplementos de calcio y complicaciones cardiovasculares o incrementos en mortalidad (254-256).

La probable explicación fisiopatológica ha tratado de relacionar el uso de suplementos cálcicos con elevación aguda de calcio sérico y desarrollo de calcificaciones vasculares. Por otro lado, se postula que los suplementos de calcio tienen acción vasodilatadora, hipotensora, hipolipemiente, disminuye la liberación de PTH y su asociado con Vitamina D tiene efectos reológicos vasculares y acción inhibitoria sobre la renina con marcado efecto hipotensor (257-274).

La recomendación práctica sería incrementar la suplementación de calcio de manera natural en la dieta, lo cual por los componentes proteicos y de grasa evitan el incremento agudo de calcio sérico que podría tener un efecto deletéreo a nivel vascular y de coagulación como podría ocurrir con los suplementos de calcio y reservar los suplementos para pacientes con franco déficit en la ingesta de calcio de su dieta y utilizar bajas dosis, de manera fraccionada y con alimentos. No hay en este momento ninguna evidencia científica que relacione directamente el uso del calcio como agente terapéutico y el potencial desarrollo de complicaciones cardiovasculares.

La medicina basada en la evidencia ha calificado los estudios para osteoporosis con calcio elemental y vitamina D y ha encontrado que con el primero hay sustento para reducción de fracturas vertebrales e incremento en la DMO a nivel lumbar del 1.5 al 2% (275,276), y con el segundo, ya sea estándar o hidroxilada, hay una reducción significativa en la incidencia de fracturas vertebrales, efecto no muy claro a nivel no vertebral y un discreto incremento en la DMO en la columna lumbar y cuello femoral. En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de la enfermedad, se sabe que es compleja y que existen múltiples factores activos para su desarrollo.

Igualmente varios estudios han cuestionado la eficacia del calcio como agente útil para osteoporosis, especialmente en prevención secundaria de fracturas y en pacientes mayores, lo que registramos como estudios negativos para el calcio como agente anti-fractura (277-279). Al analizar los estudios se encuentra que son poblaciones heterogéneas, la recolección de datos es ambigua, se basa

TABLA 2. Requerimientos de calcio y vitamina D en mujeres.

Edad	Requerimiento
1-5	500 – 800 mg/día
6-10	800 – 1300 mg/día
11-24	1000-1300 mg/día
Preñez / Lactancia	1000 mg/día
24-50/65	1000 – 1200 mg/día
65 ó +	1200 mg/día
Vitamina D en general	1000 UI/día (concepto actual)
	200 UI/día para personas de 19 a 50 años
	400 UI/día para personas de 51 a 70 años
	600 UI/día para personas de 71 años ó más

Fuente: Vasquez-Awad D., Guzman RA. Osteoporosis: Enfoque Clínico y Tratamiento. 2a Ed, Ed Kimpress, Bogotá, 2012.

mucho en autorregistros y lo más importante hay una adherencia muy pobre para los tratamientos con suplementos de calcio (280). Cuando se corrigen estos factores se aprecia un efecto benéfico del calcio en tejido óseo y una acción antifractura modesta, de un 20% ponderado a nivel no vertebral, pero efectiva (281,282).

Publicaciones recientes cuestionan seriamente la eficacia antifractura del calcio obtenido de la dieta y los suplementos de calcio en el tratamiento de la osteoporosis al igual que el papel terapéutico de la Vitamina D en esta enfermedad metabólica ósea y su acción antifractura (283-286). Argumentan que los efectos clínicos importantes en estas complicaciones son débiles y su acción sobre la densidad mineral ósea es muy poca, sin embargo, se debe recordar que el “Hueso es más que masa” y los incrementos en DMO no necesariamente van de la mano con efecto antifractura, como se ha demostrado con agentes tan diversos como el fluoruro de sodio y los bisfosfonatos. (287-89).

En resumen la interrelación de la ingesta de calcio y la suplementación de Vitamina D es importante para definir efectos benéficos de estos elementos en una adecuada homeostasis ósea. En adultos sanos la suplementación con Vitamina D no previene Osteoporosis, pero en los ancianos mantener adecuadas reservas de vitamina D combinado con ingesta suficiente de calcio es una efectiva estrategia para prevenir fracturas de cadera. (290-300).

“Pensamos que tanto el calcio como la Vitamina D son elementos esenciales para una buena salud ósea, son coadyuvantes necesarios para los tratamientos con agentes terapéuticos activos y potentes para la osteoporosis y que tienen un efecto modesto pero real como agentes antifractura.”(301-304).

El campo de la inmunogenética y de la biología molecular nos ha permitido entender un poco más claramente los aspectos etiopatogénicos de la osteoporosis y contamos hoy en día con nuevos agentes que están dando resultados sorprendentes como nuevos bisfosfonatos, otros SERM, la PTH y sus fragmentos anabólicos, sales de estroncio, tratamientos combinados, entre otros (305-326). Igualmente, ya se conocen estudios que demuestran la seguridad y eficacia de potentes bisfosfonatos a largo plazo sin aumentar su toxicidad y en diferentes poblaciones etarias, aunque hay datos recientes sobre su seguridad en pacientes que lo reciben de manera prolongada que ha generado temor entre los médicos (327-340). El desarrollo de medicamentos del tipo calciomiméticos o calciolíticos, que disminuyan el nivel de la PTH, o que bloqueen el receptor del sensor del calcio y, por ende estimulen, la PTH se convierten en una nueva avenida de medicamentos para la enfermedad (341,342).

Trabajos recientes exploran otras vías interesantes como el uso de agentes biológicos para el tratamiento de la enfermedad, el uso de péptidos anabólicos de la PTH en

su tratamiento y agentes que inhiben al RANK-RANKL como el denosumab, y la potencial utilidad de su combinación. (343-345). Se discute también datos de reciente aparición como alertas de seguridad a nivel cardiovascular con el ranelato de estroncio y publicaciones de la vida real que no encuentran mayor implicación clínica, lo cual se ha ratificado en nuestra experiencia personal con un gran número de pacientes tratados especialmente con osteoporosis y varios con osteoartritis. El campo está abierto y estamos ávidos de nuevos conocimientos. (346-352).

Igualmente, se exploran otras vías terapéuticas como el uso del odanacatib que inhibe la cathepsina y los anticuerpos antiesclerostinas que prometen cosas interesantes en la gran avenida terapéutica para la enfermedad. (353-357). Adicionalmente, se exploran avenidas de terapias secuenciales que permitirían utilizar la combinación de elementos terapéuticos que actúen por diferentes vías y que probablemente mejoren la eficacia terapéutica, desconocemos el impacto en eventos adversos a largo plazo, por ejemplo a nivel cardiovascular o el riesgo de infecciones, pero esperamos grandes cosas en el interesante campo de agentes terapéuticos para las enfermedades metabólicas óseas. (358,359).

Sin embargo, debemos recordar que en esta enfermedad el adagio de que es mejor prevenir que curar es bastante cierto, y que nosotros literalmente caminamos sobre las reservas de calcio de nuestros huesos; el esqueleto humano no está conformado de medicamentos, está hecho de elementos minerales, particularmente calcio y vitamina D. Un estilo de vida adecuado que incluya nutrición completa y programa regular de ejercicio, exposición moderada al sol (ya que por temor a la inducción de carcinogénesis se ha generado una pandemia de deficiencia de vitamina D), aumenta la masa ósea; hay estudios recientes que revelan que 800 mg diarios de consumo de calcio y cuatro horas o más de caminata semanal aumentan la DMO en un 3-5%, lo cual reduciría la posibilidad de una fractura de cadera en un 10-17% (360-65).

La relación del calcio con la vitamina D y el status esquelético ha sido reconocido desde la antigüedad y la ingesta diaria de calcio en la alimentación se correlaciona de manera importante con los niveles de Vitamina D y jugaría un papel importante en el desarrollo de Osteoporosis y su principal complicación: las fracturas. (366,367). En nuestro país hay pocas publicaciones que evalúan la

prevalencia de hipovitaminosis D en poblaciones específicas como en mujeres postmenopáusicas y adultas con patologías asociadas. (368,369). Estudios recientes con investigadores de nuestro grupo de la Universidad evaluaron la relación de la ingesta de calcio en la dieta en una población adulta normal en Bogotá y los niveles séricos de Vitamina D en 97 pacientes, encontrando un bajo consumo de calcio en la población general, (promedio de 393,7 mg diarios) y fuerte asociación con hipovitaminosis D en el 87% de los pacientes con deficiencia en 24% e insuficiencia en el 62.9% de los casos lo cual genera una importante observación clínica con severas implicaciones epidemiológicas que justifican urgentes estrategias terapéuticas. (370,371).

Recientes editoriales cuestionan si hay una pandemia universal injustificada con el tema de la Vitamina D y su insuficiencia, sus mediciones y suplementación, (372), pero pensamos que los datos que hemos aprendido a nivel celular y molecular de esta sustancia, si es información muy valiosa que permite entender mejor la intrincada relación entre los estados carenciales de esta vitamina y la importancia de su evaluación en determinadas poblaciones y la utilidad de su suplementación cuando sea necesario.

Hay nuevas vías que se han descubierto en la homeostasis del hueso como el eje cerebro-hueso e intestino que podrían manipularse terapéuticamente (373-374) y los nuevos agentes terapéuticos para la enfermedad son muy eficaces y potentes y proveen el estímulo para mejorar la calidad del esqueleto, pero apenas se describen sus efectos benéficos como sus eventos adversos (375-382). Una de las expectativas grandes en el tratamiento de la enfermedad reside en la modulación de la osteoclastogénesis, proceso que se ha logrado de manera indirecta con la mayoría de los agentes antiresortivos y más recientemente con el denosumab, (383,384). Actualmente, ya se encuentran publicaciones que explican que este proceso se puede inhibir al trabajar en el complejo del receptor leucocitario, (LRC) que incluye al receptor humano asociado del osteoclasto (OSCAR), el cual al unirse con su ligando activa osteoclastos, células endoteliales y células mieloides. Si se utilizan matriquinas de péptidos sintéticos que alteran la configuración cristalina del receptor se inhiben secuencias de activación del osteoclasto. Importante hallazgo que podría tener futuras implicaciones terapéuticas. (385,386).

Se puede concluir afirmando que el papel del calcio como elemento mineral es muy importante para el tejido óseo, Nosotros caminamos literalmente sobre nuestras reservas del calcio y este en conjunto con la Vitamina D sirve para edificar el hueso de tal manera que, si bien es cierto que estos agentes se vienen cuestionando en algunos aspectos como seguridad cardiovascular entre otros, existen nuevos conceptos, especialmente para la Vitamina D que le dan nuevos aires posicionándola más como una hormona que como una vitamina y con acción pleiotrópica por la multiplicidad de receptores celulares en los diferentes tejidos (387-390), y que definitivamente tanto el calcio como la Vitamina D no son los elementos más potentes en el arsenal terapéutico contra la enfermedad, pero sus déficits son los más sencillos de identificar y los más fáciles de corregir.

Referencias

- Cooper C. Epidemiology of Osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1999;2;s2-s8.
- Riggs BL, Melton L.J.III. Involutional Osteoporosis. *N Engl J Med* 1986;314:1676-85.
- Guzmán RA. Osteoporosis. In *Saludcoop EPS. Guías de manejo en la práctica médica II*. Salus Holos Bogotá. 2001;96-99.
- Watrous DA, Andrews BS. The metabolism and Immunology of bone. *Sem Arthritis Rheum* 1989;19:45-65.
- Guzmán RA. Osteoporosis tipo 1: Fisiopatología, aspectos inmunológicos, factores de crecimiento. *Rev Colomb Reumatol* 1994;1:85-89.
- Lane NE. Clinical Update. ACR. Sn Francisco 2001.
- National Institutes of Health. Osteoporosis. Prevention, Diagnosis, and therapy. Consensus development conference statement. March 27-29;2000.
- Notelovitz M. Osteoporosis: Screening, prevention, and management. *Fertil Steril* 1993;59:707-25.
- 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.
- Guzmán RA. Osteoporosis. Estado del arte. *Aventis; vol 1:2003:1-6*.
- Weaver CM, Heaney RP. Introduction. In *Weaver CM, Heaney RP. Calcium in human health*. Humana Press, 2006;Totowa New Jersey.1-6.
- Heaney RP. Bone As the calcium nutrient reserve. In *Weaver CM, Heaney RP. Calcium in human health*. Humana Press, 2006;Totowa New Jersey.7-12.
- Heaney RP. The calcium economy. In *Weaver CM, Heaney RP. Calcium in human health*. Humana Press, 2006;Totowa New Jersey.14-62.
- American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: the impact of fluoride on health. *J Am Diet Assoc* 2001;101:126-32.
- Rodhe CM, Deluca H. Bone resorption activity of all-trans retinoic acid is independent of vitamin D in rats. *J Nutr* 2003;133:777-83.
- Johansson S, Melhus H. Vitamin A antagonizes calcium response to vitamin D in man. *J Bone Miner Res* 2001;16:1899-905.
- Promislow JHE, Goodman-Gruen D, Slymen DJ, et al. Retinol intake and bone mineral density in the elderly: the rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 2002;17:1349-58.
- Silverberg SJ, Shane e, Jacobs TP, et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1249-55.
- Utiger RD. Treatment of primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1999;341:1301-02.
- Kassem M, Melton LJ, III, Riggs BL. in *Osteoporosis*. Marcus R. et al. Academia Press., Sn Diego 1996;691-702.
- McClean RR, Jacques PF, Selhub J, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004;350:2042-49.
- Van Meurs JBJ, Dhonukshe-Rutten RAM, Pluijm SMF, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004;350:2033-41.
- Raisz LG. Homocysteine and osteoporotic fractures. Culprit or bystander? *N Engl J Med* 2004;350:2089-90.
- Booth SL, Tucker KL, Chen H, et al. Dietary vitamin k intake are associated with hip fracture but no with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1201-8.
- Shiraki M, Shiraki Y, Aoki Ch, et al. Vitamin k2 effectively prevents fractures and sustain lumbar bone mineral density in Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15:515-21.
- Michaelson K, Lithell H, Vessby B, et al. Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med* 2003;348:287-94.
- Lips P. Hypervitaminosis A and fractures. *N Engl J Med* 2003;348:347-49.
- Heaney RP. Nutrition and risk for Osteoporosis. In *Marcus R, et al. in Osteoporosis*. Academic Press., Sn Diego 1996:483-505.
- Heaney RP. Calcium. in *Bilezikian JP, et al. in Principles of Bone Biology*. Academic Press., Sn Diego 1996;1007-18.
- Holick MF. Photobiology and noncalcemic actions of Vitamin D. in *Bilezikian JP, et al. in Principles of Bone Biology*. Academic Press., Sn Diego 1996;447-60.
- Awumey EM, Bukoski RD. Cellular functions and fluxes of calcium. In *Weaver CM, Heaney RP. Calcium in human health*. Humana Press, 2006;Totowa New Jersey.13-38.
- Lane NE. Metabolic bone disease. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:363-64.
- Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. The role of calcium and vitamin D in the management of Osteoporosis. *Bone* 2008;42:246-49.

34. Watts NB. Postmenopausal Osteoporosis: pathophysiology and treatment. ACR Review Course. Orlando 2003.
35. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE, et al. Calcium supplement and bone metabolism use in a US medicare health maintenance organization. *Osteoporosis Int* 2002;13:657-62.
36. Boonen S, Bischof-Ferrari HA, Cooper C, et al. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 2006;78:257-70.
37. Thomas SD, Need AG, Tucker G, et al. Suppression of parathyroid hormone and bone resorption by calcium carbonate and calcium citrate in postmenopausal women. *Calcif Int Tissue* 2008;83:81-84.
38. Schett G. Bone formation and destruction in arthritis. ACR Basic Science Symposium. Syllabus. 68th annual scientific meeting. San Antonio, 2004.
39. Utiger RD. The need for more vitamin D. *N Engl J Med* 1998;338:828-29.
40. Willet WC, Stampfer MJ. What vitamins should I be taking, doctor? *N Engl J Med* 2001;345:1819-24.
41. Guzmán RA. Osteoporosis: inmunología de la enfermedad. *Revista oficial de la Sociedad Peruana de Climaterio* 2003;4:17-22.
42. Doran PM, Turner RT, Riggs BL, et al. Estrogens and bone health. In Orwoll ES. In *Osteoporosis in Men*. Academic Press., Sn Diego 1999:275-99.
43. 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.
44. 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.
45. Manolagas SC, Jilka R. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling: emerging insights into the pathophysiology of Osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;232:305-11.
46. 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.
47. Prince RL, Glendenning P. The physiology and cell biology of calcium transport in relation to the development of osteoporosis. In Orwoll ES, Bliziotes M. in *Osteoporosis. Pathophysiology and clinical management*. In Humana Press., Totowa 2003;247-64.
48. Looker AC. Dietary calcium: Recommendations and intake around the world. In Weaver CM, Heany RP. *Calcium in human health*. Humana Press, 2006;Totowa New Jersey.10-28.
49. Guzman RA. Nutrición y Tejido óseo: calcico elemental. En Iglesias A. *Historia de la vitamina D*. Ed. Universidad Simón Bolívar, Barranquilla. 2008;425-40.
50. Heaney RP. Calcium, bone, and life. In Orwoll ES, Bliziotes M. in *Osteoporosis. Pathophysiology and clinical management*. In Humana Press., Totowa 2003;265-92.
51. Heaney RP, Recker RR. Effects of nitrogen, phosphorus, and caffeine on calcium balance in women. *J Lab Clin Med* 1982;99:46-55.
52. Dusso As, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289:F8-28.
53. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invset* 2006;116:2062-72.
54. Bischoff-Ferrari HA, Giovanucci E, Willet WC, et al. Estimation of optimal serum concentration of 25-hydroxivitamin D for multiples helath outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
55. Lee JM, Smith JR, Philipp PH, et ál. Vitamin D deficiency un a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pedatr* 2007;46:42-44.
56. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RJ, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern united states and their neonates. *J Nutr* 2007;137:447-52.
57. Heaney RP. Protein intake and the calcium economy. *J Am Diet Assoc* 1993;93:1259-66.
58. Arnaud CD. Calcium homeostasis: regulatory elements and their integration. *Fed Proc* 1978;37:2557-60.
59. Guzmán RA. Nutrición y tejido óseo. Calcio elemental. *Rev CES Med* 2006;20:65-75.
60. Molina JF, Betancourt JP, Guzmán RA. Prevención y tratamiento de la osteoporosis. In Molina J, et al. *Fundamentos de medicina reumatología*. Medellín, CIB, 7ª Ed. 2011.
61. Reginster JY, Malaise O, Neuprez A, et al. Strontium ranelate in the prevention of osteoporosis fractures. *Int J Clin Pract* 2007;61:324-28.
62. Bonne Lye E, Chabadel A, Saltel F, et al. Dual effects of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone* 2008;42:129-38.
63. Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, et al. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *N Engl J Med* 1994;330:1776-81.
64. Kraut JA, Coburn JW. Bone, acid and osteoporosis. *N Engl J Med* 1994;330:1821-22.
65. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res* 1999;14:215-20.
66. 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.
67. Francis RM. Calcium and vitamin D in Osteoporosis: Introduction to proceedings. *Calcif Tiss Int* 2002;70:69-70.
68. Heaney RP. The importance of calcium intake for lifelong skeletal health. *Calcif Tiss Int* 2002;70:70-74.
69. Burckardt P. Calcium and vitamin D in Osteoporosis: supplementation or treatment. *Calcif Tiss Int* 2002;70:74-77.

70. Schuette SA, Knowles JB. Intestinal absorption of Ca(H₂PO₄)₂ and Ca citrate compared by two methods. *Am J Clin Nutr* 1988;47:884-88.
71. Levenson DI, Bockman RS. A review of calcium preparation. *Nutrition Rev* 1994;52:221-32.
72. Harvey JA, Zobitz MM, Pak Ch.YC. Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Miner Res* 1988;3:253-58.
73. Broy SB. A Whole patient approach to managing osteoporosis. *J Muskuloskel Med* 1996;13:15-30.
74. Scopacasa F, Need AG, Horowitz M, et al. Effects of dose and timing of calcium supplements on bone resorption in early menopause women. *Horm Metab Res* 2002;34:44-47.
75. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:suppl;1689s-96s.
76. Holick MH. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
77. Vargo MM. Osteoporosis: Strategies for prevention and treatment. *J Muskuloskel Med* 1995;12:19-30.
78. Silverberg SJ, Lindsay R. Postmenopausal Osteoporosis. *Med Clin North Am* 1987;71:41-55.
79. Fleisch: Pathophysiology of osteoporosis. *Bone Miner* 1993;22;S3-6.
80. Consensus Conference. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
81. Guzmán RA. Calcio y osteoporosis: papel real. *Rev Colomb Reumatol* 1998;5:113-15.
82. Calcium Supplements. *Medical Letter, Inc.* 2000;42:29-31.
83. Riggs BL, O, Fallon WM, Muhs J, et al. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* 1998;13:168-74.
84. Talbot JR, Guardo P, Seccia S, et al. Calcium bioavailability and parathyroid hormone acute changes alter oral intake of dairy and nondairy products in healthy volunteers. *Osteoporosis Int* 1999;10:137-42.
85. Guillemant J, Le HT, María A, et al. Acute effects of oral calcium load on parathyroid function and n bone resorption in young men. *Am J Nephrol* 2000;20:48-52.
86. Saha H, Pietila K, Mustonen J, et al. Acute effects of calcium carbonate and citrate on secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1991;11:465-69.
87. Harvey JA, Kenny P, Poindexter J, et al. Superior calcium absorption from calcium citrate than calcium carbonate using external forearm counting. *J Am Coll Nutr* 1990;9:583-87.
88. Reginster JY, Denis D, Bartsch V, et al. Acute biochemical variations induced by four different calcium salts an healthy male volunteers. *Osteoporosis Int* 1993;3:271-75.
89. 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;8:425-31.
90. Heller HJ, Greer LG, Haynes S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1237-44.
91. Heller HJ, Stewart A, Haynes S, et al. Pharmacokinetics of calcium absorption from two commercial calcium supplements. *J Clin Pharmacol* 1999;39:1151-54.
92. Charles P. Calcium absorption and calcium bioavailability. *J Inter Med* 1992;231:161-68.
93. Recker R. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med* 1985;313:70-73.
94. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitors use, hip fractures and changes in bone mineral density in postmenopausal women: Results from the women's health initiative. *Arch Intern Med* 2010;170:765-71.
95. Forster M. Proton pump inhibitors and osteoporosis-related fractures. *Can Med Assoc J* 2009;180:643-44.
96. Brent-Richards J, Goltzman D. Proton pump inhibitorsÑ balancing the benefits and potential fracture risk. *CMAJ* 2008;179:306-07.
97. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179;doi:10.1503/cmaj.071330.
98. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitors therapy and risk of hip fractures. *JAMA* 2006;296:2947-53.
99. Hunt JN, Johnson C. Relation between gastric secretion of acid and urinary excretion of calcium after oral supplements of calcium. *Dig Dis Sci* 1983;28:417-21.
100. Curham GC, Willet WC, Rimm EB, et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stone. *N Engl J Med* 1993;328:833-38.
101. Lemman Jr J. Composition of the diet and calcium kidney stone. *N Engl J Med* 1993;328:880-81.
102. Sakhaee K, Baker S, Zerwekh J, et al. Limited risk of kidney stone formation during long-term calcium citrate supplementation in nonstone forming subjects. *J Urol* 1994;152:324-27.
103. Levine BS, Rodman JS, Wiernerman S, et al. Effect of calcium citrate supplementation on urinary calcium oxalate saturation in female stone formers: implication for prevention of osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 1994;60:592-96.
104. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention on recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002;346:77-84.
105. Buchinsky DA. Recurrent hypercalciuric nephrolithiasis. Does diet help? *N Engl J Med* 2002;346:124-25.
106. Terris S. Calcium plus vitamin D and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:2285.
107. Lesser GT. Calcium plus vitamin D and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:2285-86.
108. Reid IR., Bolland M. Calcium Supplements and vascular diseases. *Climateric* 2008;11:280-86.

109. Sainz J, Van Tornout JM, Loro L, et al. Vitamin- D Receptor gene polymorphisms and bone density in prepubertal american girls of Mexicans descent. *N Engl J Med* 1997;337:77-82.
110. Riggs BL. Vitamin D. Receptor genotypes and bone density. *N Engl J Med* 1997;337:125-27.
111. Garabedian M. Genetic aspects of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:237-39.
112. Matkovic VN. Calcium intake and peak bone mass. *N Engl J Med* 1992;327:119-20.
113. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda Ch W, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992;327:82-87.
114. Uitterlinden AG, Burguer H, Huang Q, et al. Relation of the alleles of the collagen type 1a 1 gene to bone density and the risk of osteoporosis fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1998;338:1016-21.
115. Prockop DJ. The genetical trail of osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;338:1061-62.
116. Matkovic VN. Fifth International Symposium ISO. NOF. Hawaii 2002.
117. Matkovic V. Osteoporosis as a pediatric disease: role of calcium and heredity. *J Rheumatol* 1992;19:suppl 33;54-59.
118. Bonjour JP., Rizzoli R. Peak bone mass acquisition. In Orwoll ES., Bliziotes M. in *Osteoporosis. Pathophysiology and clinical management*. In Humana Press., Totowa 2003;61-82.
119. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990;323:878-83.
120. Reid IR, Ames RW, Evans MC, et al. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993;328:460-64.
121. Reid I, Ames RW, Evans MC, et al. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 1995;98:331-35.
122. Prince RL, Smith M, Dick IM, et al. Prevention of postmenopausal Osteoporosis: a comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 1991;325:1189-95.
123. Homik J, Suárez-Almazor ME, Shea B, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. (Cochrane Review). The Cochrane library, Issue 4, 2002. Oxford: update software.
124. Heaney RP. Calcium in systemic human health. In Weaver CM, Heaney RP. *Calcium in human health*. Humana Press, 2006;Totowa New Jersey.313-17.
125. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian bone club. *Osteoporosis Int* 2010;21:1657-80.
126. NIH Consensus conference. Optimal calcium intake. NIH consensus development panel on optimal calcium intake. *JAMA* 1994;272:1942-48.
127. Lips P, Bouillon R, van Schoor N, et al. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clin Endocrinol* 2009;doi:10.1111/j.0300-0664.2009.03701.x.
128. Bischoff Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a Metaanalysis of prospective cohort study and randomized controlled trial. *Am J Of Clin Nutr* 2007;86:1780-90.
129. Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 2002;23:552-59.
130. Sakhaee K, Bhuket T, Adams-Huet B, et al. Meta-analysis of calcium bioavailability: a comparison of calcium citrate with calcium carbonate. *Am J Therap* 1999;6:313-21.
131. Holick MF. In Favos MJ. In *Primer on the metabolic bone diseases* 1999;92-98.
132. Tang B, Eslick G, Nowson CA, et al. Use of calcium in combination with vitamin D supplements to prevent fracture and bone loss in peoples aged 50ys and older: a metaanalysis. *Lancet* 2007;360:657-66.
133. Sanders KM, Nowson CA, Kotowicks MK, et al. Calcium and bone health. Position Statement for the Australian and New Zealand bone and mineral society, Osteoporosis Australia and the endocrine society of Australia. *MJA* 2009;190:316-20.
134. Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metanalysis of randomized controlled trials. *JCEM* 2007;92:1415-23.
135. Worensjo E, Pybesk L, Melhos H, et al. Dietary calcium intake and risk on fracture and osteoporosis: Prospevtive longitudinal cohort study. *BMJ* 2011;342:d1473.
136. Barron J. Killer Calcium? *Heart Health Dietary Suppl* 2010. Letter.
137. Reid IR. Vitamin D and its metabolites in the management of osteoporosis. In Marcus R, et al. in *Osteoporosis*. Academic Press., Sn Diego 1996:1169-90.
138. Christakos S. Vitamin D gene regulation. in Bilezikian JP, et al. in *Principles of Bone Biology*. Academic Press., Sn Diego 1996;435-46.
139. Reid IR. Clinical aspects of the use of vitamin D and its metabolites in Osteoporosis. In Orwoll ES, Bliziotes M. in *Osteoporosis. Pathophysiology and clinical management*. In Humana Press., Totowa 2003;293-308.
140. Guzmán RA. Aspectos inmunológicos y hueso: inmunopatogenia, inmunogenética. *Rev Colomb Osteol Metab Miner* 2003;2:514-19.
141. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.

142. Ikeda K. Mode of action of alfacalcidol versus plain vitamin D on bone remodeling and bone quality. Abstract book IOF WORLD Congress on Osteoporosis 2002;lisbon.
143. Morgan SL. Calcium and vitamin D in Osteoporosis. In Osteoporosis. Rheum Dis Clin North Am 2001;1:105-32.
144. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. J Bone Miner Res 2000;15:1113-18.
145. Semba RD, Garret E, Johnson BA, et al. Vitamin D deficiency among older women with and without disability. Am J Clin Nutr 2000;72:1529-34.
146. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001;109:87-92.
147. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. Osteoporosis Int 2002;13:187-94.
148. Janssen HCJP, Samson M, Verhaar HJJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. Am J Clin Nutr 2002;75:611-15.
149. Dhesi JK, Moniz C, Close JCT, et al. A rationale for vitamin D prescribing in a falls clinic population. Age Ageing 2002;31:267-71.
150. Bischof HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. J Bone Miner Res 2003;18:343-51.
151. Gallagher JC. Physiological interventions to prevent bone loss, falls and non-vertebral fractures in elderly women. (STOP IT study). In abstract books IOF World congress on osteoporosis 2002.
152. Tinetti ME. Preventing falls in elderly person. et al. N Engl J Med 2003;348:42-49.
153. Guzmán RA. Osteoporosis: problema médico común. Acta Med Colomb 1994;19:381-83.
154. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3 years intervention study. J Bone Miner Res 2004;19:370-78.
155. Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, et al. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500mg daily. J Am Geriatr Soc 2004;52:230-36.
156. Pfeifer M, Minne WH. Effects of vitamin D on musculoskeletal health. J Bone Miner Res 2004;19;(suppl 1).WG4;s486.
157. Gallagher JC, Haynatzky G, Fowler S. Effects of estrogen, calcitriol or the combination of both on falls and non vertebral fractures in elderly women. J Bone Miner Res 2002;17;(suppl 1); abstract F381.
158. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. N Engl J Med 1998;338:777-83.
159. Utiger RD. The need for more vitamin D. N Engl J Med 1998;338:828-29.
160. Ringe JD, Faber H. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Clin Exper Rheumatol 2000;suppl 21;18:s44-48.
161. Marcus R, Wong M, Heath H, et al. Antiresortive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study design and outcomes in large clinical trials with fractures as an endpoint. Endocrine Rev 2002;23:16-37.
162. Melton LJ.III., Riggs BL. Postmenopausal Osteoporosis. Treatment. NEJ 1992.
163. Ingelfinger JR. Diet and kidney stone. N Engl J Med 2002;346:75-76.
164. Prince RL. Diet and the prevention of osteoporotic fractures. N Engl J Med 1997;337:701-02.
165. Patschan D, Lodenkemper K, Butgereit F. Molecular mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. Bone 2001;29:498-505.
166. Dawson-Hughes B. Bone loss accompanying medical therapies. N Engl J Med 2001;345:989-91.
167. Sen D, Keen RW. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: prevention and treatment. Lupus 2001;10:227-31.
168. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al. Meta-analysis of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocrine Rev 2002;23:560-69.
169. Shane E, Adesso V, Namerow PB, et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. et al. N Engl J Med 2004;350:767-76.
170. Lindsay R. Bone loss after cardiac transplantation. N Engl J Med 2004;350:751-53.
171. Coombes RC, Hall E., Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004;350:1081-92.
172. Guzmán RA. Osteoporosis secundaria. Boletín de la Sociedad Peruana de Climaterio 2003. Agosto 3. 1-4.
173. Homik J, Suárez-Almazor ME, Shea B, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced Osteoporosis. (Cochrane Review). In The Cochrane library, Issue 4,2002, Oxford: update software.
174. Yeap SS, Hosking DJ. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. Rheumatology 2002;41:1088-94.
175. Tyliard MW, Spears GF, Thomson J, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. N Engl J Med 1992;326:357-62.
176. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1992;327:1637-42.
177. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. Osteoporosis Int 2002;13:257-64.

178. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al. Effects of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age and older. *N Engl J Med* 1997;337:670-76.
179. Bishop N. Rickets today. Children still need milk and sunshine. *N Engl J Med* 1999;341:602-05.
180. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al. A comparison of calcium, vitamin D or both for nutritional rickets in Nigerian children. *N Engl J Med* 1999;341:563-68.
181. Arya V, Bhambri R, Godbole M, et al. Vitamin D status and its relationship with bone mineral density in healthy asian indians. *Osteoporosis Int* 2004;15:56-61.
182. Orwoll ES. Treatment of osteoporosis in men. *Calcif Tiss Int* 2004;2:114-19.
183. Duque G, El Abdaimi K, Henderson JE, et al. Vitamin D Inhibit fas ligand-induced apoptosis in human osteoblast by regulating components of both the mitochondrial and fas-related pathways. *Bone* 2004;35:57-64.
184. Kondo T, Kitazawa R, Maeda S, et al. 1 alpha,25 dihydroxvitamin D3 rapidly regulate the mouse osteoprotegerin gene through dual pathways. *J Bone Miner Res* 2004;19:1411-19.
185. Heckman GA, Papaioannou A, Sebaldt RJ, et al. Effect of vitamin D on bone mineral density of elderly patients with osteoporosis responding poorly to bisphosphonates. *BMC Musculoskelet Disord* 2002;1:3-6.
186. McClung MR, Geusen P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:330-40.
187. Reid IR, Brown J, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.
188. Guzmán RA. Tratamiento de la osteoporosis diferente a estrógenos: calcio y osteoporosis. *Rev Colomb Menop* 1998;4:41-44.
189. Malbanam A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-07.
190. Rosen CJ. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonates therapy in occult vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2003;349:423-26.
191. Whyte MP, Wenkest D, Clements KL, et al. Bisphosphonates-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003;349:457-63.
192. Marini JC. Do Bisphosphonates makes children's bone better or brittles. *N Engl J Med* 2003;349:423-26.
193. Frediani B, Allegri A, Bisogno S, et al. Effects of combined treatment with calcitriol plus alendronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis two years of continuous treatment. *Clin Drugs Invest* 1998;15:235-44.
194. Cauley JA, LaCroix AZ, Wu LL, et al. Serum 25-hydroxvitamin D concentration and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 2008;149:242-50.
195. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008;19:399-428.
196. Trivedi D, Doll R, Kwah K, et al. Effect of four monthly oral vitamin D supplementation on fracture and mortality in men and women living in the community. *BMJ* 2007;326:469-75.
197. Sanders KM, Stuart AI, Williamson AJ, et al. Annual high dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. *JAMA* 2010;303:815-22.
198. Holick MF, Don TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080-86.
199. Bikle DD. What is new in vitamin D: 2006-2007. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:383-88.
200. Masuyama R, Stockmans I, Torrekens S, et al. Vitamin D receptor in chondrocytes promotes osteoclastogenesis and regulates FGF 23 production in osteoblast. *J Clin Invest* 2006;116:3150-59.
201. Uitterlinden AG, Ralston SH, Brandi ML, et al. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant level metaanalysis. *Ann Intern Med* 2006;155:255-64.
202. Johnson JM, Maher JW, De María EJ, et al. The long-term effects of gastric bypass on metabolism Vitamin D. *Ann Surg* 2006;243:701-04.
203. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to Type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-56.
204. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. TLR-like receptor triggering of a vitamin D mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-73.
205. Boscoe FP, Schymura MJ. Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the USA, 1993-2002. *BMC Cancer* 2006;6:264-71.
206. Hollis BW, Wagner CL. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concerns. *Cmaj* 2006;174:1287-90.
207. Mason JE, Mayne ST, Clinton SK, et al. Vitamin D and preventions of cancer. Ready porprime time. *N Engl J Med* 2011;364:1492-500.
208. Wolpowitz D, Gilcherst BA. The vitamin D question: How much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol* 2006;54:301-17.
209. Wactawski-Wende J, Kutchen JC, Anderson JL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684-96.
210. Finkelstein JS. Calcium plus vitamin D for postmenopausal women. Bone appetit. *N Engl J Med* 2006;354:750-52.
211. Villar J, Abdel-Almentis L, Merilde M, et al. WHO randomised trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:639-49.
212. Aventell A, Cook JA, Maclerman GG, et al. Vitamin D supplement to prevent infections: a substudy of a randomized controlled trial in older people. *Age Ageing* 2007;35:574-77.
213. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1463-70.

214. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, et al. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007;5:234-39.
215. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:39-48.
216. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96:252-61.
217. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple Sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832-38.
218. Camargo CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85:788-95.
219. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-91.
220. Prockop DJ. Mutation in collagen genes as a cause of connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 1992;326:540-46.
221. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Predictor of bone density from vitamin D receptors alleles. *Nature* 1994;367:284-87.
222. Hamrick MW. Leptin, Bone mass, and the thrifty phenotype. *J Bone Miner Res* 2004;19:1607-12.
223. Boyden LM, Mao J, Belsky J, et al. High bone density due to a mutation in ldl-receptor-related protein 5. *N Engl J Med* 2002;346:1513-21.
224. Krane SM. Genetic control of bone remodeling. Insight from a rare disease. *N Engl J Med* 2002;347:210-12.
225. Patel ML, Karsenty G. Regulation of bone formation and vision by LRP5. *N Engl J Med* 2002;346:1572-73.
226. Klein RF, Allard J, Avnur Z, et al. Regulation of bone mass in mice by the lipoxigenase gene *Alox 15*. *Science* 2004;303:229-32.
227. Serbian CN. Clues for new therapeutics in osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:1902-03.
228. Guzmán RA. Osteoporosis: inmunología de la enfermedad, aspectos celulares, moleculares y genéticos. *Rev Colomb Menop* 2003;9:317-28.
229. Guzmán RA. Osteoporosis: impacto de una antiquísima enfermedad. (Edit). *Rev Colomb Reumatol* 2000;7:177-80.
230. Johnston CCJ, Cummings SR, Dawson-Hughes B, et al. *Physicians' guide to prevention and treatment of osteoporosis*. National Osteoporosis Foundation, Washington, DC, 1998:1-30.
231. Goussouss RY, Song L, Dallal G, et al. The effect of calcium intake on the vitamin D requirement. *J Bone Miner Res* 2004;suppl1;19:s202:SA579.
232. Kalwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC, et al. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. *N Engl J Med* 1997;337:523-28.
233. Prentice A. Calcium supplementation during breast-feeding. *N Engl J Med* 1997;337:558-59.
234. Reid IR, Mason B, Horne A, et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentration in normal older women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2002;112:343-47.
235. Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 1999;340:101-7.
236. Pence BC. Role of calcium in colon cancer prevention: experimental and clinical studies. *Mutat Res* 1993;290:87-95.
237. Guzmán RA. Distrofia simpática refleja. Importancia de su reconocimiento. *Rev Colomb Reumatol* 1998;5:27-39.
238. Guzmán RA. Síndrome doloroso complejo regional. Distrofia simpática Refleja. *Rev Colomb reumatol* 2000;7:164-69.
239. Atkins RM. Complex regional pain syndrome. *J Bone Miner Res* 2004;3:37-43.
240. Pipkin FB, Phil D. Risk factor for preeclampsia. *N Engl J Med* 2001;344:925-26.
241. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, et al. Risk factor associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1003-10.
242. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, issue 3, 2002, Oxford. Update software.
243. Esplin MS, Fausset MD, Fraser AI, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med* 2001;344:867-72.
244. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular event in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ* 2008;336:262-66.
245. Bolland MJ, Avenell A, Baron J, et al. Effect of calcium supplementation on risk of myocardial and cardiovascular events: A meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691 doi:10.1136/bmj.c3691.
246. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478-83.
247. Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphates binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:438-41.
248. Fenton A, Panay N. Calcium supplementation: is there a cardiovascular risk? *Climacteric* 2011;14:1-2.
249. Grove M, Cook D. Calcium and heart attacks. Doesn't apply to most calcium rescriptions. (comments). *BMJ* 2010;341:c5003.
250. Lewis JR, Calver J, Zhu K, et al. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5 year RCT and a 4.5 year follow up. *JBMR* 2010. July 7. (Epub ahead of print).
251. Wang L, Mason JE, Sing Y, et al. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation on prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010;152:315-23.
252. Bockman MA. *Lecture on Calcium Supplementation*. ACR 2011;Chicago.

253. Referencias adicionales y corregidas, con el texto en la mano, la anterior correspondía a la referencia 252, continuamos ahora
254. Ciapponi A., Cormick G., Belizan J. Los suplementos de calcio. Aumentan el riesgo cardiovascular?. *Evid Act Pract Ambul* 2015;18:87-88
255. Cormick G., et al. Calcium supplementation for prevention of primary Hypertension. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;6:cd10037
256. Suplementos de Calcio, Osteoporosis y riesgo cardiovascular. INFAC 2015. <http://www.osadiketza.net>
257. Lewis JR., et al. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: A collaborative Meta-analysis of randomized controlled trials. *JBMR* 2015;30:165-75.
258. Montero Saenz A., Formiga F., Pujol FR. Los suplementos de calcio y el posible aumento del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Ger Gerontol* 2013;48:doi 10.1016/j.regg.2012.11.008.
259. Yeserska I, Hernandez Hernandez JL, Olmos Martinez JM, et al. Dyslipidemia and bone metabolism. A Common bond of the osteoporosis and atherosclerosis?. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3:41-50.
260. Levie CJ, Lee JH, Milani RV, et al. Vitamin D and cardiovascular disease. Will it live up to its hype?. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1547-56.
261. Reid IR, Ames R, Mason B, et al. Effects of calcium supplementation on lipids, blood pressure, and body composition in healthy older men. A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010;91:131-39.
262. McGreevy C, Williams D. New insight about vitamin D and cardiovascular disease. A narrative review. *Ann Intern Med* 2011;155:820-26.
263. Lewis JR, Calver J, Zhu K, et al. Calcium supplementation and the risk of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-years RCT and a 4.5 years follow-up. *JBMR* 2011;26:35-41.
264. Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Calcium supplementation and cardiovascular risk. *JBMR* 2011;26:899
265. Reid IR, Bolland MJ, Avenell A, et al. Cardiovascular effects of calcium supplementation. *Osteoporosis Int* 2011;22:1649-58.
266. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone and calcium and risk of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:1119-27.
267. Crandall CJ, Cauley JA. ACP Journal club. Calcium plus vitamin D was associated with increased cardiovascular risk in women not taking personal calcium Supplements. *Ann Intern Med* 2011;155:JC2-3 Medline.
268. Manson JE, Allison MA, Carr JJ, et al. Calcium/Vitamin D supplementation and coronary artery calcification in the women's health initiative. *Menopause* 2010;17:683-91.
269. Geleijnse JM. Vitamin D and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases. A review of the current evidence. *Am J Hypertens* 2011;24:253-62.
270. Chen JS, Hogan C, Lyubomirsky G, et al. Women with cardiovascular disease have increased risk of osteoporotic fracture. *Calcit Tissue Int* 2011;88:9-15.
271. Hsia J, Heiss G, Ren H et al. Calcium/Vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-54.
272. Bolland M, Grey AS, Reid I. Calcium and cardiovascular risk. *Aust Presc* 2013;36:5-8.
273. Li K, Kaaks R, Linseisen J, et al. Association of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Heart* 2012;98:920e925.
274. Michaelsson K, Melhus H, Warensjö E, et al. Long term calcium intake and rates of all causes and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2013;346:f228.
275. Xiao O, Murphy RA, Hosuton DK, et al. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: NIH-AARP and health study. *JAMA Intern Med* February 14 2013. Doi:10.1001/jamainternmed.2013.3283.
276. Heaney RP. Thinking straight about calcium. *N Engl J Med* 1993;328:503-05.
277. WHI. Risk and benefit of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.
278. Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. randomized controlled trial of supplementation with calcium and cholecalciferol for preventions on fractures in primary care. *BMJ* 2005;330:1003-6.
279. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low trauma fractures in elderly people. A randomized, placebo, controlled trial. (RECORD study). *Lancet* 2005;365:1621-28.
280. Jackson RD, Lacroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-83.
281. Dawson-Hughes B. *N Engl J Med* 2006;354.
282. Willet W, Walz JB, Dawson-Hughes B, et al. Prevention of non vertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. *Arch Intern Med* 2009;169:551-61.
283. Ott SM, Chesnut CH. Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med* 1989;110:267-74.
284. Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. Calcium intake and risk of fracture: Systematic review. *BMJ* 2015;351:h4580.
285. Tai V, Leung W, Grey A, et al. Calcium intake and bone mineral density: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;351:h4183.
286. Reid I, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;383:146-55.

287. Arabi A., Baddoura R., El-Rassi R., et al. PTH level but not 25(OH) vitamin D level predicts bone loss rates in the elderly. *Osteoporosis Int* 2012;23:971-80.
288. Bischoff-Ferrari HA., Kiel DP., Dawson-Hughes B., et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among US adults. *JBMR* 2009;24:935-42.
289. Avenell A., Gillespie WJ., Gillespie LD., et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal Osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2.
290. Baily RL., Dodd KW., Goldman JA., et al. Estimation of total usual calcium and vitamin D intakes in the United States. *J Nutr* 2010;140:817-22.
291. Lips P., van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:585-91.
292. Holick MF., Binkley NC., Bischoff-Ferrari HA., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical practice guidelines. *JCEM* 2011;96:1911-30.
293. Chung M., Lee J., Terasawa T., et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the UD preventive service task force. *Ann Intern Med* 2011;155:827-38.
294. Jorde R., Sneve M., Torjesen PSA., et al. No significant effect on bone mineral density by high doses of vitamin D3 given to overweight subjects for one year. *Nutr J* 2010;9:1.
295. Verschueren SMP., Bogaerts A., Delecluse C., et al. The effects of whole-body vibration training and vitamin D supplementation on muscle strength, muscle mass, and bone density in institutionalized elderly women: a 6 month randomized, controlled trial. *JBMR* 2011;26:42-49.
296. Grimnes G., Joakimsen R., Figenschau Y., et al. The effect of high-dose vitamin D on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. A randomized controlled 1-year trial. *Osteoporosis Int* 2012;23:201-11.
297. Nieves J., Coaman F., Grubert E., et al. Skeletal effects of vitamin D supplementation in postmenopausal black women. *Calcif Tissue Int* 2012;91:316-24.
298. Sanders KM., Stuart AL., Williamson EJ., et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22.
299. Maxmen A. The vitamin D-Lemma. *Nature* 2011;475:23-25.
300. Bischoff Ferrari HA., Willet WC., Orav EJ., et al. A pooled analysis of vitamin D doses requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40-49.
301. Murad MH., Elamin KB., Abu Elnour NO., et al. The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *JCEM* 2011;96:2997-3006.
302. Rosen CJ. Vitamin D supplementation: bones of contention. *Lancet* 2014;383:108-110.
303. Leslie W., Morin SN., Lix L. Rate of bone density changes does not enhance fracture prediction in routine clinical practice. *JCEM* 2012;97:1211-18.
304. Committee to review dietary reference intake for vitamin D and calcium. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academies Press, 2011.
305. Busse B., Bale HA., Zimmermann EA., et al. Vitamin D deficiency induces early signs of aging in human bone increasing the risk of fracture. *Sci Transl Med* 2013;5:193ra88.
306. Bischoff-Ferrari HA, Giovannuci E, Willet WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
307. Dawson-Hughes B, Heaney R, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int* 2005;16:713-16.
308. Solomon CG, Dluhy RG. Rethinking postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003;348:579-81.
309. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003;348:645-51.
310. Grady D, Herrington DM, Bitnner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. 8HERS II. *JAMA* 2002;288:49-57.
311. Herrington DM, Reboussim DM, Brosnihan B, et al. Effects of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-23.
312. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progestin on health related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839-54.
313. Grady D. Postmenopausal hormones: Therapy for symptoms only. *N Engl J Med* 2003;348:1835-37.
314. Shuzu M, Sebastian S, Takayama K, et al. Estrogen excess associated with novel gain of function mutation affecting the aromatase gene. *N Engl J Med* 2003;348:1855-65.
315. Manson JE, Asia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary diseases. *N Engl J Med* 2003;349:522-34.
316. Herrington DM, Howard ID. From presumed benefit to potential harm. Hormones therapies and heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:519-20.
317. Bailer J. Hormone Therapy replacement and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2003;349:521-23.
318. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators. Mechanism of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003;348:618-29.
319. Barham M. Selective estrogen receptor modulators. *N Engl J Med* 2003;348:2259-61.(letter).
320. Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 2002;23:552-59.

321. Cranney A, Simon LS, Tugwell P, et al. Postmenopausal Osteoporosis. Evidence-based Rheumatology. *BMJ* 2004;8-10.
322. Guzmán RA. Agentes anabólicos óseos: utilidad terapéutica. *Rev Colomb Reumatol* 2001;8:449-58.
323. Neer RM, Arnaud C, Zancheta JR, et al. Effect of parathyroid hormone,(1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
324. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. et al. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.
325. El-Hajj Fulehian G. Strontium ranelate. A novel therapy for Osteoporosis or a permutation of the same? *N Engl J Med* 2004;350:504-06.
326. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. et al. *N Engl J Med* 2003;349:1207-15.
327. Filkestein JS, Hayes A, MSN, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1216-26.
328. Khosla S. Parathyroid hormone plus alendronate. A combination that does not add up. *N Engl J Med* 2003;349:1277-79.
329. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years's experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. et al. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
330. Stewler GJ. Decimal point. Osteoporosis therapy at the 10-year mark *N Engl J Med* 2004;350:1172-74.
331. Pors Nielsen S.- The biological role of strontium. *Bone* 2004;35:583-88.
332. Recker R, Ensrud K, Diem S, et al. Normal bone histomorphometry and 3D microarchitecture after 10 years alendronate treatment of postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004;suppl 1;19:s45:1173.
333. Black D, Schwartz A, Ensrud K, et al. A 5 year randomized trial of the long-term efficacy and safety of alendronate: The FIT long term extension (FLEX). *J Bone Miner Res* 2004;suppl1;s45:1174.
334. Boonen S, McClung MR, Eastell R, et al. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptives in the old old old. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1832-39.
335. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;Oct 14.1-15.
336. Guzmán RA. Bifosfonatos en osteoporosis. *ActoNews* 2004;1:(abril)1-4.
337. Reszka AA, Rodan GA. The mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates. In Orwoll ES., Blizotes M. in Osteoporosis. Pathophysiology and clinical management. In Humana Press. Totowa 2003.447-58.
338. Cadwell CR, Abnett CC, Centorelli M, et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010;304:657-63.
339. Black DM, Kelly M, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010;362: 1761-71.
340. Shane E. Evolving data about subtrochanteric fractures and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2010;362:1825-27.
341. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in osteoporosis women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008;358:1304-6.
342. Pallais JC, Kifor O, Chen YB, et al. Acquired hypocalciuric hypercalcemia due to autoantibodies against the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med* 2004;351:362-69.
343. Stewart AF. Translational implication of the parathyroid calcium receptor. *N Engl J Med* 2004;351:324-26.
344. Tsai JN., Uihlein AV., Lee H., et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: The DATA study, randomized trial. *Lancet* 2013;382:50-56
345. Eastell R., Walsh JS. Is it time to combine Osteoporosis therapies?. *Lancet* 2013;382:5-7.
346. Leder BZ., Tsai JN., Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis(The DATA Extension study): a randomized controlled trial. *JCEM Online* February 11 , 2014.
347. Reginster JY. Cardiac concerns associated with Strontium ranelate. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:1209-13.
348. European Medicines agency Good pharmacovigilance practices. [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp 000345](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?000345). 20 march 2014.
349. Reginster JY., Badurski J., Bellamy N. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2013;72:179-86.
350. Abrahamsen B., Grove EL., Vestergaard P. Nationwide registry-based analysis of cardiovascular risk-factors and adverse outcomes in patients treated with strontium ranelate. *Osteoporosis Int* 2014;25:757-62.
351. Svanstrom H., Pasternak B., Hviid A. Use of strontium ranelate and risk of acute coronary syndrome: cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1037-43.
352. Donneau AF., Reginster JY. Cardiovascular safety of strontium ranelate: real-life assessment in clinical practice. *Osteoporosis Int* 2014;25:397-98.
353. Guzman RA., Rodriguez W., Cordoba J., et al. Experiencia con Ranelato de Stroncio en Osteoporosis y Osteoartritis y eventos adversos cardiovasculares. 2016. (Personal communication, in Press).
354. Honig S. Osteoporosis: New Treatments and updates. *Bull NYU Joint Dis* 2011;69:253-56.

355. McClung MR. Denosumab. In Rosen CJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 8th Ed, ASBMR. Wiley-Blackwell, Iowa, 2013: 420-427.
356. Rizzoli R. Strontium Ranelate in the prevention of osteoporotic fractures. In Rosen CJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 8th Ed, ASBMR. Wiley-Blackwell, Iowa, 2013: 437-443.
357. Wah Ng K., Martin TJ. Future Therapies of Osteoporosis. In Rosen CJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 8th Ed, ASBMR. Wiley-Blackwell, Iowa, 2013: 461-467.
358. McClung MR., Grauer A., Boonen S., et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014;370:412-20.
359. Cosman F., Crittenden DB., Adachi JD., et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375:1532-43.
360. Rosen CJ., Ingelfinger JR. Building better bones with biologics. A new approach to osteoporosis?. *N Engl J Med* 2016;375:1583-84.
361. Going S, Lohman T, Houtkooper L, et al. Effects of exercise on bone mineral density in calcium-replete postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Osteoporosis Int* 2003;14:637-43.
362. Bouillon R, Norman AW, Lis P. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:1980-81.
363. Holick MD. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:1982.
364. Vieth R, Bischoff-Ferrari HA, Boucher BJ, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007;85:649-50.
365. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-91.
366. Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM, et al. Physical activity and calcium consumption are important determinants of lower limb bone mass in.
367. Sohl E., Heymans MK., de Jong RT., et al. Prediction of Vitamin D deficiency by simple patients characteristics. *Am J Nutr* 2014;99:1089-96.
368. Yadav VK, Ryu JH, Suda N, et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell* 2008;135:825-37.
369. Gonzales D., Zuñiga C., Kattah W., et al. Insuficiencia de Vitamina D en pacientes adultos con baja masa ósea y Osteoporosis en la Fundación Santa Fe de Bogotá 2008-09. *Rev Colomb Reumatol* 2010;17:212-18.
370. Molina JF., et al. Niveles de 25 hidroxivitamina D y su correlación clínica con diferentes variables metabólicas y cardiovasculares en una población de mujeres postmenopáusicas. *Acta Med Colomb* 2011;36:18-23.
371. Guzman RA., Piñeros LG., Teheran A., et al. Prevalencia de hipovitaminosis D y su relación con el consumo de calcio en población adulta de Bogotá en el 2015. *DiCaVitD. CINVEST* Noviembre 2015.
372. Guzman RA., Piñeros LG., Teheran A., et al. Hypovitaminosis D and calcium intake of adult population in Bogotá. (*DiCaVitD.*) *Ann Rheum Dis* 2016;in Press. EULAR 16-3330.
373. Manson JE., Brannon PM., Rosen CJ., et al. Vitamin D Deficiency. Is there really a pandemic?. *N Engl J Med* 2016;375:1817-20.
374. Haney EM, Warden SJ. Skeletal effects of serotonin transporter inhibition: evidence from clinical studies. *J Musculoskel Neuro Interact* 2008;8:133-45.
375. Rosen CJ. Serotonin rising. The bone, brain, bowel connection. *N Engl J Med* 2009;360:957-59.
376. Honing S. Osteoporosis: New treatment and updates. *Bull NYU Joint Dis* 2011;69:253-56.
377. Eisman JA, Bone HG, Hosking DJ, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: Three-year continued therapy and resolution of effect. *JBM* 2011;26:242-51.
378. Bauer DC. Discontinuation of odanacatib and other osteoporosis treatments: Here today and gone tomorrow. *JBM* 2011;26:239-41.
379. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
380. Rizzoli R. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: are they all the same? *QJM* 2011;104:281-300.
381. Adler RA, Gill RS. Clinical utility of denosumab for treatment of bone loss in men and women. *Clin Interv Aging* 2011;6:119-24.
382. DUFADatl.com 2012. February.
383. Modern Medicine 2012;February.
384. Vasquez-Awad D., Guzman RA. Denosumab. En *Osteoporosis: Enfoque Clínico y tratamiento*. 2a Ed, Kimpres Ltda, Bogotá. 2012; 651-60.
385. Cummings SR., San Martin J., McClung MR., et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
386. Pullen LC. Study Target Osteoclast receptor to inhibit osteoclastogenesis. *Rheumatologist* 2016;Feb 15.
387. Haywood J., Qi J., Chen CC., et al. Structural basis of collagen recognition by human osteoclast-associated receptor and design of osteoclastogenesis inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016 Jan 7.pii:2011522572.
388. Lips P, Hosking D, Lipuner K, et al. The relevance of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260:245-54.
389. Abrahamsen B, Sahoti O. Do calcium plus vitamin D Supplements increase cardiovascular risk?. *BMJ* 2011;342:d2080.
390. Vasquez-Awad D., Guzman RA., Rueda C., et al. Consenso Colombiano de Vitamina D en Osteoporosis. Menopause meeting Prague. In Press 2016.