

Osteoporosis

Alfredo Adolfo Reza-Albarrán*

Clínica de Paratiroides y Hueso, Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Resumen

La ingestión de calcio tiene un papel en el desarrollo de la masa ósea pico y, en menor medida, en el mantenimiento de la masa ósea en la vida adulta y en disminuir la tasa de pérdida ósea en la postmenopausia y en la edad avanzada en ambos sexos. Debe preferirse la ingestión alimentaria de calcio al uso de suplementos. Los lácteos son la principal fuente de calcio en la dieta. El efecto sobre prevención de fracturas no está claramente demostrado por estudios prospectivos debido a la dificultad práctica para realizar estudios con el seguimiento suficiente para alcanzar conclusiones sólidas, pero existen razones fisiológicas para pensar que una ingestión adecuada de calcio y concentraciones de 25(OH) vitamina D mayores a 20 ng/ml tienen efectos benéficos en la salud ósea y podrían disminuir en cierta medida el riesgo de fracturas.

PALABRAS CLAVE: *Productos lácteos. Leche. Osteoporosis, Densidad ósea. Fracturas. Ingestión de calcio.*

Abstract

Calcium intake has a role on the development of peak bone mass, and has a mild impact on the maintenance of bone mass during adulthood and the reduction of bone loss rate in postmenopausal women and the elderly in both genders. Calcium dietary intake should be privileged over supplementation. Dairy products are the main calcium dietary sources. Prospective studies have not clearly demonstrated an effect on the prevention of fractures, because of the practical difficulties of a long follow-up in order to get to solid conclusions; however the physiological rationale is that an adequate calcium intake and 25(OH) vitamin D levels exceeding 20 ng/ml is beneficial for bone health and may decrease to certain extent the risk of fractures. (Gac Med Mex. 2016;152 Suppl 1:84-9)

Corresponding author: *Alfredo Adolfo Reza-Albarrán, Ali_Yasfir@hotmail.com*

KEY WORDS: *Dairy products. Milk. Osteoporosis. Bone density. Fractures. Calcium intake.*

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por la disminución en la fortaleza ósea y aumento en el riesgo de fracturas. Su prevalencia en México en

mujeres y hombres mayores de 50 años de edad es de 17 y 9% en columna lumbar, respectivamente, y de 16 y 6% en cadera, respectivamente. Se ha estimado que el riesgo de fractura de cadera a lo largo de la vida es de 8.5% en mujeres y 3.8% en hombres en el país¹.

El manejo de la osteoporosis incluye medidas no farmacológicas y farmacológicas. En esta revisión nos enfocaremos en una de las medidas no farmacológicas, que también es una medida de prevención de la enfermedad y que se puede implementar desde edades muy tempranas: la ingestión de lácteos.

En el año 2011 el Instituto de Medicina (IOM), en Estados Unidos, sugirió que la ingestión de calcio sea

Correspondencia:

*Alfredo Adolfo Reza-Albarrán
Departamento de Endocrinología y Metabolismo
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga, 15
Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Del. Tlalpan
C.P. 14080, Ciudad de México, México
E-mail: Ali_Yasfir@hotmail.com

de 700 mg de calcio elemental para la población de 1 a 3 años de edad, de 1,000 mg para los niños de 4 a 8 años, de 1,300 mg para la población de 9 a 18 años y de 1,000 mg para los adultos de 19 a 50 años. Para la población de mujeres de 51 a 70 años, la recomendación es de 1,200 mg, mientras que para los hombres del mismo grupo de edad es de 1,000 mg; para las personas de ambos sexos de edad igual o mayor a 71 años, la ingestión recomendada es de 1200 mg².

En general los lácteos son la principal fuente de calcio en la dieta³. Una ración de lácteos (250 ml leche o 30 g queso) contiene 300 mg de calcio elemental; un yogur contiene entre 200 y 300 mg calcio elemental; la dieta sin lácteos contiene entre 200 y 400 mg de calcio elemental por día. Así, una persona que diariamente consume un vaso de 250 ml de leche y alrededor de 30 g de queso, tiene una ingestión estimada de calcio elemental de entre 800 y 1000 mg de calcio elemental (una ración de leche, una de queso y los 200 a 400 mg de calcio elemental en la dieta sin lácteos).

Los alimentos son la mejor fuente de calcio; de ellos los lácteos son la mejor fuente de calcio de la dieta occidental. Es recomendable usar suplementos de calcio sólo cuando una persona no pueda consumir el calcio suficiente en la dieta.

La absorción del calcio en la dieta depende, en cierta medida, de los otros componentes alimentarios; así, el oxalato y los fitatos disminuyen la absorción del calcio. Los alimentos ricos en oxalato son las espinacas, la col silvestre, el camote y el frijol, así como la fresa y la piña, mientras que los alimentos ricos en fitatos son los granos enteros que contienen fibra, el salvado de trigo, los frijoles, algunas semillas, las nueces y el aislado de soya. Asimismo, tanto lactosa como ciertos péptidos fosfocaseínicos formados durante la digestión de caseínas de la leche facilitan también la absorción de calcio. En general, los humanos absorben alrededor de 30% del calcio presente en los alimentos, dependiendo de la matriz (alimento) donde se encuentre.

El efecto de la ingestión de calcio en la dieta es relativamente pequeño, aunque significativo, en el tejido óseo. En la práctica, los ensayos de intervención prospectivos con medidas dietéticas con el tiempo suficiente de seguimiento son más difíciles de realizar que con suplementos ya que uno de los puntos más difíciles de estimar con exactitud es la ingestión alimentaria a largo plazo; de ahí que sean pocos los estudios de asociación publicados de este género. De los estudios en mujeres premenopáusicas, mientras que algunos han demostrado beneficios con la ingestión de

calcio^{4,5}, otros no los han confirmado⁶. Parece existir un umbral en la ingestión de calcio –reflejada finalmente en su absorción intestinal– en este grupo de edad: una ingestión muy baja de calcio se asocia a densidad ósea baja, mientras que una ingestión por arriba de la normal no muestra algún beneficio. En los primeros años después de la menopausia no se demuestra una relación entre la ingestión de calcio y la densidad ósea, probablemente porque dicha pérdida está determinada principalmente por la falta de estrógenos. Una revisión de 2009 prueba que la mayoría de los estudios observacionales y que todos los ensayos de intervención con productos lácteos mostraron una asociación positiva con la densidad mineral ósea (DMO) o con el contenido mineral óseo (CMO)⁷.

El demostrar una asociación sólida entre la ingesta de calcio y la disminución en el riesgo de fracturas es aún más difícil que la posible asociación entre la ingesta de calcio y la densidad ósea. Un estudio longitudinal y prospectivo de cohorte realizado en 5022 mujeres de una cohorte de 61433 personas mostró que una ingesta baja de calcio se asoció con un aumento en el riesgo de fractura de cadera, pero no se encontró que la ingesta por arriba de lo normal se asociara a protección⁸. Un metaanálisis de los estudios de seguimiento no pudo demostrar una asociación significativa entre la ingesta de calcio y la incidencia de fractura de cadera⁹. Un estudio prospectivo de seguimiento en personas de edad avanzada encontró que una ingesta alta de calcio disminuye el riesgo de fractura de cadera; se usó un cuestionario de dieta de 24 horas en 957 personas de ambos sexos, de 50 a 79 años; en el seguimiento de 12 a 16 años se observó que el riesgo de fractura de cadera estaba asociado inversamente con la ingesta de calcio en la dieta; en el seguimiento a 18 años de un subgrupo más pequeño se encontró que los valores de densidad ósea en la cadera ajustados por la edad eran mayores en el grupo en el tercil más alto de ingesta de calcio en mujeres, pero no en hombres¹⁰.

Los productos lácteos constituyen aproximadamente el 60% del consumo de calcio en la dieta en Estados Unidos. El calcio en los productos lácteos se absorbe bien (22 a 27%), a tal grado que se puede observar supresión en la secreción de hormona paratiroidea (PTH) inmediatamente después, misma que se sostiene y dura varias horas¹¹. Debe tomarse en cuenta que los productos lácteos también contienen proteínas y fósforo, y que el contenido de calcio es igual en la leche entera y en la leche con bajo contenido de grasa; lo mismo puede decirse del yogur.

En niños, los productos lácteos tienen un efecto positivo. Un metaanálisis publicado en 2008 que incluyó 21 estudios aleatorizados mostró que una ingestión alta de calcio en la dieta y de productos lácteos, con o sin vitamina D, aumenta significativamente el CMO corporal total y de la columna lumbar en niños con ingestión inicial baja¹². En un estudio realizado en madres adolescentes, el calcio en la dieta se asoció de manera positiva con el calcio corporal total de los niños¹³.

En adultos, la suplementación con productos lácteos se asoció con una mayor masa ósea en cadera en hombres y con menor pérdida ósea en hombres y mujeres en un estudio longitudinal¹⁴; en otro estudio esta intervención disminuyó la pérdida ósea en mujeres premenopáusicas¹⁵.

La ingestión de lácteos tiene efectos en la densidad ósea también en la población de edad avanzada. En un estudio australiano con 10 años de seguimiento realizado en personas mayores de 80 años, el tercil con la mayor ingestión de calcio tuvo valores de densidad ósea 6-7% más altos que el tercil más bajo. Algunos estudios han demostrado que la ingestión de leche inhibe el remodelamiento óseo en mujeres postmenopáusicas y hombres de edad avanzada, además de aumentar la concentración de IGF-1^{16,17}.

Un estudio transversal realizado en mujeres mostró que la ingestión de leche durante la adolescencia se asoció con mayor densidad ósea corporal total en la edad adulta joven, mientras que la ingestión de calcio en el momento actual puede influir en el CMO de la columna¹⁸. Varios estudios transversales han confirmado que la ingestión regular de leche durante el crecimiento se asocia con valores de densidad ósea mayores en la vida adulta y la etapa postmenopáusica, posiblemente por haber alcanzado una mayor masa ósea pico o porque la ingestión habitual de productos lácteos durante la niñez llega a ser un hábito permanente.

La ingestión baja de leche durante la niñez se asocia con menor densidad ósea y huesos más pequeños. En un estudio de las encuestas NHANES, las mujeres con baja ingestión de calcio durante la niñez y la adolescencia tuvieron menor masa ósea en la vida adulta y un aumento en el riesgo de fracturas¹⁹. Se ha sugerido también que la alergia a la leche que conlleva obviamente a una ingestión baja de la misma (y, casi siempre en consecuencia, de calcio), se asocia con valores de densidad ósea bajos.

Se han realizado estudios de intervención con leche en su forma líquida o en polvo. Un estudio muy antiguo realizado en niños británicos mostró que el grupo que

recibió suplementación con leche alcanzó tallas mayores que un grupo no suplementado; debe tomarse en cuenta que en ello puede haber influido el efecto de las proteínas. En otro estudio que incluyó mujeres adolescentes, la suplementación con 300 ml de leche durante 18 meses favoreció el incremento en la densidad ósea²⁰. En un estudio realizado en la infancia temprana se comparó la suplementación con calcio mediante productos lácteos o jugo de naranja, y se concluyó que el calcio corporal total fue mayor en el grupo que recibió lácteos. En China, donde la ingestión de calcio es relativamente baja, el efecto positivo de la ingestión de leche durante dos años se perdió a los tres años de suspender la suplementación debido a que la ingestión de calcio disminuyó a los valores bajos iniciales²¹. Es de suponer que la ingestión de leche tiene un mayor efecto positivo en la salud ósea que la sola suplementación con calcio, ya que los otros nutrimentos, incluidas las proteínas, tienen también efectos favorables en el esqueleto; de hecho, no sólo la caseína sino también las proteínas del suero de leche tienen un efecto positivo en el metabolismo y la masa óseas²². Las proteínas de la leche también intervienen en la absorción de calcio; de hecho, un estudio comprobó que el calcio adicionado a la «leche de soya» tiene una eficacia observada del 75% en comparación con el de la leche de vaca²³.

En cuanto al efecto del consumo de lácteos en la densidad ósea, se ha observado que la ingestión regular de leche durante toda la vida se asocia con mayores valores de densidad ósea en hueso cortical y trabecular y de masa ósea en radio en mujeres caucásicas de edad avanzada. No obstante, la ingestión actual de leche en adultos correlaciona débilmente con la densidad ósea en cuello femoral. Los resultados más significativos se encuentran probablemente en las poblaciones con una ingestión muy baja de calcio.

Un estudio en China en el que se suplementó durante tres años con leche en polvo adicionada con calcio a mujeres postmenopáusicas encontró una disminución sustancial de la pérdida ósea²⁴. Resultados semejantes se observaron en mujeres postmenopáusicas en Malasia²⁵.

El *Nurse's Health Study*, uno de los estudios con seguimiento más largo en mujeres postmenopáusicas, no mostró asociación entre el consumo de leche y la incidencia de fracturas²⁶. Un metaanálisis de los seis estudios prospectivos de cohorte en mujeres no mostró asociación entre la ingestión total de leche y el riesgo de fractura de cadera; en los tres estudios en hombres el riesgo relativo por un vaso diario de leche

fue de 0.91 (IC 95%: 0.81-1.01)⁹; no está de más recordar que puede haber diferencias en la calidad de las estimaciones nutricionales.

En un estudio en el que mujeres postmenopáusicas consumieron leche adicionada de calcio durante dos años se observó un retraso en la pérdida ósea y una disminución en los marcadores de resorción ósea.

En cuanto al yogur, el estudio *Framingham Offspring Study of adults*, de diseño observacional, encontró que los participantes que tomaban más de 4 raciones de yogur por semana tuvieron una mayor densidad ósea en trocánter, aunque la asociación con la densidad ósea en el cuello del fémur no alcanzó significancia estadística ($p = 0.09$)²⁷. Un estudio pequeño en mujeres postmenopáusicas con ingestión de calcio menor a 600 mg por día mostró que tres raciones de yogur diarias disminuyeron los valores de N-telopéptidos (marcadores de resorción ósea) un 22% con respecto a las mujeres que consumieron una colación control²⁸.

Algunos estudios han evaluado específicamente el efecto en hueso del aumento en el consumo de calcio mediante la ingestión de queso. Uno de ellos mostró que el queso tuvo un mayor efecto positivo que las tabletas de calcio y vitamina D²⁹. En otro estudio, igualmente en niñas prepuberales, la ingestión de queso pareció ser más eficaz en la acumulación de hueso que la ingestión de suplementos equivalentes de calcio o calcio más vitamina D³⁰.

El agua mineral puede contener hasta 500 mg calcio/l. Un estudio transversal sugirió que tiene efectos benéficos en la densidad ósea. Además, en un estudio de seguimiento, la ingestión de agua mineral rica en calcio disminuyó la pérdida de masa ósea en radio distal en mujeres postmenopáusicas durante alrededor de un año. El agua mineral puede ser fuente de cargas alcalinas, con posibles efectos benéficos en hueso; el agua mineral rica en bicarbonato y en calcio (que no se encuentra ampliamente disponible) disminuye los marcadores de resorción ósea aún en condiciones de suficiencia de calcio, en las que la ingestión de agua mineral rica sólo en calcio no tiene efecto.

Las verduras como fuente de calcio en la dieta pueden tener eficacia variable; las espinacas contienen gran cantidad de calcio, pero su alto contenido de oxalato reduce la absorción de calcio a sólo el 5.1%, mientras que el brócoli es rico en calcio y contiene poco oxalato, lo que explica su alta tasa de absorción del calcio (40.9%), que es aún mayor que la de la leche (32.1%).

La leche de soya tiene bajo contenido de calcio, por lo que frecuentemente se adiciona con dicho nutrimento inorgánico. El consumo de leche de soya adicionada

se ha asociado con un menor riesgo de osteoporosis, a un grado semejante al logrado con la ingestión de lácteos. Debido a que los productos hechos de soya como el mismo tofu tienen un contenido variable de calcio y de oxalato, su utilidad en la salud ósea debe verificarse para cada producto comercial disponible.

En un estudio en niñas prepuberales con ingestión habitual baja, la adición de calcio a los productos alimenticios estimuló el aumento de CMO y el crecimiento longitudinal. La protección de la pérdida de densidad ósea y CMO depende de la dosis de ingestión de calcio, y ésta se logra con una dosis de 1,000-1,100 mg calcio³¹, según se demostró en un estudio realizado en mujeres jóvenes que tomaban anticonceptivos. Si los productos alimenticios se adicionan también con vitamina D, resulta difícil estimar la contribución aislada del calcio.

En términos generales, los estudios transversales, longitudinales y algunos de intervención con calcio han mostrado efectos benéficos en el metabolismo óseo, densidad ósea y pérdida ósea; en cuanto a fracturas, resulta menos claro el beneficio; en el caso de la leche, su papel benéfico es plausible pero aún no se ha comprobado³².

La *National Osteoporosis Foundation* (NOF) de Estados Unidos realizó recientemente un metaanálisis de los estudios aleatorizados y controlados publicados desde el año 2000³³. La búsqueda identificó 16 estudios que incluyeron un total de 3,077 individuos; se analizaron también otros cinco estudios que evaluaron la ingestión de calcio y la actividad física. De los 16 estudios que evaluaron la suplementación con calcio, nueve emplearon tabletas deglutidas o masticables, cuatro usaron alimentos adicionados con calcio, dos utilizaron productos lácteos y uno usó una combinación de productos lácteos y tabletas. La mayoría de los estudios evaluó los efectos de la ingestión de calcio en desenlaces de densidad ósea (CMO, DMO, área ósea corporal total) y tres estudios emplearon tomografía computarizada cuantitativa periférica (pQCT). Ocho de los nueve estudios aleatorizados que usaron comprimidos de calcio encontraron un efecto positivo pequeño, pero consistente, en la DMO o en el aumento de la CMO evaluadas por densitometría. El beneficio del grupo suplementado comparado con el placebo varió de 0.57 a 5.80%. Ninguno de los estudios encontró un efecto significativo en todos los sitios evaluados habitualmente en densitometría (columna, cadera y radio), y los sitios específicos que se beneficiaron variaron entre los estudios. Sólo tres de los estudios aleatorizados que utilizaron DEXA informaron

datos ajustados por el tamaño corporal, algo importante ya que el crecimiento longitudinal influye en la interpretación de los cambios en densidad ósea de área y en el CMO. La diferencia en el aumento en CMO ajustado por talla entre los grupos suplementados y el placebo en estos estudios varió de 0.80 a 4.60%.

Uno de los estudios más interesantes mencionados en la revisión de la NOF³³ fue el realizado en gemelas de 8 a 13 años de edad; el diseño fue cegado simple; se evaluó el uso de 1,200 mg carbonato de calcio o placebo durante 24 meses. La ingestión de calcio basal era de 786 mg/día en el grupo al que se suplementó calcio, y de 772 mg/día en el grupo al que se le suministró placebo (diferencia n.s.), en ambos casos valores menores que los recomendados. De los 64 pares de gemelas, 24 completaron el estudio; el cumplimiento del tratamiento (suplementación) fue de 76% en ambos grupos. Al final del estudio, el grupo suplementado con calcio ganó 3.69% más CMO corporal total (ajustado por edad, talla y peso) que el grupo control; sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio en densidad ósea en cadera total, columna o cuello femoral. En un análisis *post hoc* se observaron diferencias significativas en las ganancias de CMO corporal total (2.47%), DMO en cadera (1.64%) y DMO en columna (1.64%) en el grupo con calcio después de 12 meses de suplementación. La confiabilidad de los resultados a 24 meses disminuyó por la alta tasa de abandono (63%); otro factor que pudo haber influido en los hallazgos es que las gemelas eran peripuberales, de tal manera que su estado estrogénico varió: al inicio del estudio ninguna había tenido la menarca, mientras que al final del estudio, 13 de las 48 gemelas habían tenido la menarca (5 pares concordantes y 3 discordantes).

El concepto de que la suplementación con calcio beneficia principalmente a los individuos deficientes se demuestra en un estudio realizado en Gambia, mencionado también en la excelente revisión de la NOF³³. En este estudio aleatorizado y controlado participaron 160 niños prepuberales (la mitad de cada sexo). Un grupo recibió 1,000 mg carbonato de calcio y otro placebo. La ingestión basal fue de 342 mg/día, y la suplementación aumentó el CMO (ajustado por talla) en la diáfisis de radio ($4.6 \pm 0.9\%$, $p < 0.0001$) y en el radio distal ($5.5 \pm 2.7\%$, $p = 0.042$). Un estudio aleatorizado y controlado realizado en Gran Bretaña evaluó la suplementación con 1000 mg carbonato de calcio o placebo durante 13 meses en hombres en la adolescencia tardía. A pesar de que ambos grupos tuvieron una ingestión basal de calcio alta, el grupo

suplementado tuvo un incremento de aproximadamente 1% mayor en el CMO de la cadera total ajustado por área ósea, peso y talla, además de mayor talla.

Otros tres estudios evaluaron la combinación de calcio y dosis relativamente bajas de vitamina D en la densidad ósea de diferentes sitios; dos de los tres estudios encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de los grupos suplementados.

De los cuatro estudios aleatorizados y controlados que evaluaron los efectos de la adición de calcio a los productos alimenticios y bebidas, tres encontraron efectos significativos de la suplementación en la ganancia esquelética, que varió de 3.2 a 19%. En el estudio que no mostró efecto, la ingestión basal de calcio en el grupo placebo era de 1,395 mg/día, lo que probablemente explica la falta de efecto.

Dos estudios evaluaron la suplementación con productos lácteos. Un estudio encontró que la suplementación con 1,000 mg calcio en lácteos llevó a una ganancia 1.5% mayor en la DMO de columna que en el grupo control. En el otro estudio se aleatorizaron a niñas de 10 años a uno de tres grupos: el grupo 1 consumió 330 ml/día de leche adicionada con 560 mg calcio elemental, fósforo y proteína; el grupo 2 consumió 330 ml/día de leche y dosis de vitamina D; el grupo 3 siguió su dieta habitual. La ingestión basal de calcio era baja en los 3 grupos. Después de 24 meses, los grupos 1 y 2 lograron ganancias en CMO corporal total ajustado por tallas mayores que en el grupo control; el grupo 2 ganó más masa ósea que el grupo 1.

Un estudio que comparó la suplementación con queso y la suplementación con comprimidos de calcio encontró un efecto benéfico sólo en el grupo suplementado con queso.

Tres de cuatro estudios que evaluaron los efectos de calcio y ejercicio combinados encontraron que cada intervención por separado logra ganancias óseas menores que la combinación de ambas maniobras.

El análisis de todos los estudios antes mencionados publicados de 2000 a la actualidad, y la observación de hallazgos positivos en el 90% de los estudios aleatorizados que usaron comprimidos de calcio, específicamente en ganancia en DMO o en CMO y principalmente en los niños con ingestión basal baja de calcio, llevaron a la NOF a concluir que el nivel de evidencia es alto (A) con respecto al beneficio del calcio en el hueso³³.

Un estudio transversal realizado en México evaluó la asociación entre el consumo de diferentes alimentos y productos alimenticios y la densidad ósea de 6,915

personas de la población urbana³⁴. Los hallazgos sugieren que los individuos con una dieta que incluya importantes cantidades de lácteos, pescado, mariscos y granos y con baja cantidad de granos refinados y refrescos tienen menor probabilidad de tener masa ósea baja. En contraste, el patrón dietario con alto consumo en granos refinados, azúcar y alimentos endulzados, refrescos, carnes rojas, grasas y alcohol se asoció con un mayor riesgo de masa ósea baja. Finalmente, el patrón de alimentación con alta ingestión de frutas, verduras y granos enteros se asoció con un menor riesgo de masa ósea baja. No hubo diferencias en los hallazgos al dividir a la población en dos grupos de edades (20 a 50 y mayores de 50 años), por lo que se puede concluir que los patrones mostraron las asociaciones mencionadas con la DMO en todos los grupos de edad y en ambos sexos.

Bibliografía

- Clark P, Carlos F, Vázquez-Martínez JL. Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Mexico. *Arch Osteoporos* 2010; 5:9-17. doi:10.1007/s11657-010-0042-8.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:53-58.
- Hernández M, Chávez A, Bourges H. Valor nutritivo de los alimentos mexicanos. Tablas de uso práctico. 9ª ed. México: Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán;1983. Publicación L-12.
- Picard D, Ste-Marie LG, Carrier L, Chartrand R, Lepage R, d'Amour P. Influence of calcium intake during early adulthood on bone mineral content in premenopausal women. In: Cohn DV, Martin TJ, Meunier P (eds). Calcium regulation and bone metabolism. Elsevier Science Publishers BV: Amsterdam. 1987, pp128-132.
- Freudenheim JL, Johnson NE, Smith EL. Relationships between usual nutrient intake and bone mineral content of women 35-36 years of age: longitudinal and cross-sectional analysis. *Am J Clin Nutr*. 1986;44:863-76.
- Riggs BL, Wahner HW, Melton JL, Richelson LS, Judd HL, O'Fallon WM. Dietary calcium intake and rates of bone loss in women. *J Clin Invest*. 1987;8:979-82.
- Heaney RP. Dairy and bone health. *J Am Coll Nutr*. 2009;28(Suppl.1): 82S-90S.
- Warensjö E, Byberg L, Melhus H, Gedeberg R, Mallmin H, Wolk A et al. Dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis: prospective longitudinal cohort study. *Br Med J*. 2011;342:d1473.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Kanis JA, Orav EJ, Staehelin HB et al. Milk intake and risk of fracture in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Bone Min Res*. 2011;26:833-9.
- Holbrook TL, Barrett-Connor E. An 18-year prospective study of dietary calcium and bone mineral density in the hip. *Calc Tissue Int*. 1995;56:364-7.
- Talbot JR, Guardo P, Seccia S, Gear L, Lubary DR, Saad G et al. Calcium bioavailability and parathyroid hormone acute changes after oral intake of dairy and nondairy products in healthy volunteers. *Osteoporos Int*. 1999;10:137-42.
- Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children: results of a meta-analysis. *Bone*. 2008;43:312-21.
- Chan GM, McEligott K, Mc Naught T, Gill G. Effect of dietary calcium intervention on adolescent mothers and newborns: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006;1808:565-71.
- McCabe LD, Martin BR, McCabe GP, Johnston CC, Weaver CM, Peacock M. Dietary intakes affect bone density in the elderly. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1066-74.
- Baran DT, Sorensen A, Grimes J, Lew R, Karellas A, Johnson B et al. Dietary modification with dairy products for preventing vertebral bone loss in premenopausal women: a three year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:264-70.
- Bonjour JP, Brandolini-Bunlon M, Boirie Y, Morel-Laporte F, Braesco V, Bertiere MC et al. Inhibition of bone turnover by milk intake in postmenopausal women. *Br J Nutr*. 2008;100:866-74.
- Heaney RP, McCarron DA, Dawson-Hughes B, Oparil S, Berga SL, Stern JS et al. Dietary changes favorably affect bone remodeling in older adults. *J Am Diet Assoc*. 1999;99:1228-33.
- Teegarden D, Lyle RM, Proulx WR, Johnston CC, Weaver CM. Previous milk consumption is associated with greater bone density in young women. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:1014-17.
- Kalkwarf HJ, Khoury JC, Lanphear BP. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density and osteoporotic fractures in US women. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:257-5.
- Cadogan J, Eastell R, Jones N, Barker ME. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomized, controlled intervention trial. *BMJ*. 1997;315:1255-60.
- Zhu K, Zhang Q, Foo LH, Trube A, Ma G, Hu X et al. Growth, bone mass and vitamin D status of Chinese adolescent girls 3 years after withdrawal of milk supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:714-21.
- Uenishi K, Ishida H, Toba Y, Aoe S, Itabashi A, Takada Y. Milk basic protein increases bone mineral density and improves bone metabolism in healthy young women. *Osteoporosis Int*. 2007;18:385-90.
- Heaney RP, Dowell MS, Rafferty K, Bierman J. Bioavailability of the calcium in fortified soy imitation milk, with some observations on method. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:1166-9.
- Lau EMC, Lynn H, Chan YH, Woo J. Milk supplementation prevents bone loss in postmenopausal Chinese women over 3 years. *Bone*. 2002; 31:536.
- Chee WS, Suriah AR, Chan SP, Zaitun Y, Chan YM. The effect of milk supplementation on bone mineral density in postmenopausal Chinese women in Malaysia. *Osteoporos Int*. 2003;14:828-34.
- Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:504-11.
- Sahni S, Tucker KL, Kiel DP, Quach L, Casey VA, Hannan MT. Milk and yogurt consumption are linked with higher bone mineral density but not with hip fracture: the Framingham Offspring Study. *Arch Osteoporos*. 2013;8:119.
- Heaney RP, Rafferty K, Dowell MS. Effect of yogurt on a urinary marker of bone resorption in postmenopausal women. *J Am Diet Assoc*. 2002; 102:1672-4.
- Vatanparast H, Baxter-Jones A, Foulkner RA, Bailey DA, Whiting SJ. Effects of calcium, dairy product and vitamin D supplementation on bone mass accrual and body composition in 10-12 year old girls: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:1115-26.
- Cheng S, Lyytikäinen A, Kroger H, Lamberg-Allardt C, Alen M, Koistinen A et al. Effects of calcium, dairy product and vitamin D supplementation on bone mass accrual and body composition in 10-12-y-old girls: a 2-y randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:1115-26.
- Teegarden D, Legowski P, Gunther CW, McCabe GP, Peacock M, Lyle RM. Dietary calcium intake protects women consuming oral contraceptives from spine and hip bone loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 90: 5127-33.
- Burckhardt P. Calcium revisited, part III: effect of dietary calcium on BMD and fracture risk. *BoneKey Reports* 4, article number:708 (2015); doi:10.1038/bonekey.2015.77.
- Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporosis Int*. 2016;27: 1281-1386.
- Denova-Gutiérrez E, Clark P, Tucker KL, Muñoz-Aguirre P and Salmerón J. Dietary patterns are associated with bone mineral density in an urban Mexican adult population. *Osteoporosis Int*, en prensa, 2016.