

Los mecanismos de absorción de calcio y los modificadores de absorción con base para la elaboración de una dieta de bajo costo para pacientes osteoporóticas

Ernesto Mota-Blancas,* Eduardo Perales-Caldera**

Recepción versión modificada 30/04/98; aceptación 06/05/98

Resumen

Este trabajo contempla descubrimientos recientes sobre la absorción de calcio y propone alternativas económicas para una buena biodisponibilidad de calcio en la dieta. Todo esto enfocado a la prevención y control de la pérdida de masa ósea que puede conllevar a la osteoporosis. Se recopilaron datos actuales sobre factores de riesgo, metabolismo de calcio, datos económicos y tablas nutricionales, para así tomar una visión general y exponerla a profesionales involucrados con la salud, elaboración, legislación y manejo de alimentos. Se concluyó: a) La osteoporosis tiene un elevado costo socioeconómico, b) Los costosos tratamientos actuales solo logran una mejoría parcial, c) La dieta mexicana común es rica en calcio, pero de baja biodisponibilidad, d) Es más difícil restituir la masa ósea que prevenir su pérdida, e) Consumir abundante calcio durante la vida, sobretodo en la infancia, desarrollará una masa ósea óptima, f) La mejora de la biodisponibilidad de calcio es técnicamente posible en los alimentos procesados, g) Siguiendo ciertos principios podría mejorarse sustancialmente la biodisponibilidad de calcio a un bajo costo. Tomando todo esto en cuenta, en teoría, podría reducirse el impacto de la morbimortalidad en la población mexicana, en lo que a osteoporosis se refiere.

Palabras clave: Osteoporosis, absorción de calcio, masa ósea, biodisponibilidad de calcio, calcio dietético, fibra dietética, costo socioeconómico de osteoporosis

Summary

This article contemplates recent investigations about calcium absorption and offers inexpensive alternatives to enhance dietary calcium bioavailability, also focused in bone mass loss, which may lead to osteoporosis. Recent data about risk factors, calcium metabolism, economical data, and nutrition tables were collected, to get a general overview of the problem, and expose it to health care and food manufacture professionals. We conclude: a) osteoporosis has an expensive socioeconomical cost, b) most of the actual therapies are expensive and have a limited therapeutical benefit, c) the typical mexican diet is calcium rich, but has poor bioavailability, d) it is easier to prevent bone mass loss than recover it, e) a rich calcium diet with a good bioavailability through life, specially in childhood, will attain a peak bone mass, f) improvement of calcium bioavailability is technically possible by food processing. G) by following a few principles calcium bioavailability can be improved in a normal diet at a low cost. Considering all of this, in theory, it could be possible to reduce the morbidity-mortality rate caused by osteoporosis in mexican people.

Key words: osteoporosis, calcium absorption, bone mass, calcium bioavailability, dietary calcium, dietary fiber, socioeconomical costs of osteoporosis

* Químico en alimentos Universidad La Salle

** Médico General. Universidad Anáhuac.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Sacramento no. 34 col. capistrano Atizapán Zaragoza Estado de México C.P. 52988 Tel. 5-397-6186.

Introducción

Por la enorme difusión que ha tenido en los últimos años la osteoporosis podría pensarse que es un padecimiento descubierto en años recientes, posiblemente porque es una enfermedad que ha aumentado en el presente siglo debido a que la esperanza de vida también se ha incrementado y hoy en día hay más mujeres que llegan a la postmenopausia. Sin embargo, desde una época tan antigua como la de Hipócrates y sus contemporáneos, ya se había descrito a la osteoporosis como un tipo de fracturas que afectaban a la población senil. Hacia 1941 Albright y cols,^{1,2} encontraron una relación entre la incidencia de fracturas osteoporóticas y la postmenopausia, además de que éstas podrían presentarse a una edad mas temprana si a la paciente se le realizaba ooforectomía; ya desde este tiempo el papel de la deficiencia estrogénica empezó a mostrar una luz sobre parte de la fisiopatología y tratamiento de esta enfermedad. Actualmente se define a la osteoporosis como una enfermedad que consiste en una reducción de la masa total ósea acompañada de deterioro de la microestructura del hueso, que da como consecuencia una mayor fragilidad esquelética con un incremento en el riesgo de sufrir una fractura.^{2,3} Según la OMS^{4,5} el diagnóstico de osteopenia es: concentraciones de calcio de 1 a 2.5 desviaciones estándar debajo de lo normal (comparado con el del adulto joven), cifras inferiores a 2.5 desviaciones estándar se denomina osteoporosis. Con la edad, la pérdida de masa ósea parece ser inevitable e inexorable; por lo tanto la osteoporosis es una enfermedad común, caracterizada por un aumento en la resorción ósea, comparada con la formación de hueso. Como este fenómeno es constante, se incrementa el riesgo de sufrir fracturas, y esto a su vez aumenta sustancialmente la morbi-mortalidad,⁶ lo que representa un gasto económico importante, que en la mayoría de los estudios es subestimado y hasta el momento su valor real es desconocido.^{7,8} A pesar de esto, para tener una idea aproximada del costo económico, en Estados Unidos se ha estimado en US \$10 mil millones para una población de 250 millones,⁹ en Inglaterra y Gales se estimó en £ 614 millones para una población de 50 millones.¹⁰ Entre los hábitos de vida más importantes para desarrollar una masa ósea ópti-

ma y disminuir los factores de riesgo para la aparición de la osteoporosis se encuentra la alimentación con un aporte suficiente de calcio durante la niñez, adolescencia y adultez temprana.^{11,12,13} Además algunos autores han empleado exitosamente el calcio suplementario en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis para disminuir el riesgo de fractura en cadera, vértebras, fémur y radio, y para retardar la pérdida de masa ósea,^{12,14,15,16,17} aunque existe controversia.^{18,19} El propósito de este trabajo es: a) sugerir alternativas económicas sustentables para los ingresos y hábitos alimenticios de la población mexicana para un adecuado aporte de calcio, b) mencionar recomendaciones para optimizar la absorción de calcio en la dieta, c) enfatizar la importancia del incremento de la masa ósea durante la infancia y la repercusión de ésta en la vejez, d) proporcionar información actual sobre la problemática que conlleva la osteoporosis a profesionales involucrados con la salud, la elaboración, legislación y manejo de alimentos.

Absorción Intestinal de Calcio

En individuos normales la ingesta de calcio en la dieta es la única fuente de reposición. La absorción de calcio (Ca^{+2}) guarda una relación inversa con el pH del medio, por lo tanto ocurre principalmente en la primera porción del duodeno y conforme la alcalinidad aumenta, la cantidad de calcio absorbida disminuye. Normalmente se absorbe del 20 al 30% del calcio ingerido y en ocasiones sólo un 10%.²⁰

Duodeno

Al nivel del duodeno la absorción se da por medio de dos mecanismos: *difusión pasiva* y *transporte activo*, que son dos procesos que ocurren paralelamente. La difusión ocurre cuando la concentración de Ca^{+2} en el lumen intestinal es alta (como ocurre después de una comida rica en calcio). Bajo estas condiciones la diferencia en el potencial electroquímico a través del duodeno favorece el movimiento del calcio desde el lumen hacia la sangre, aparentemente por una vía paracelular.²¹ (Figura 1). El transporte activo de Ca^{+2} ocurre por una vía transcelular, que está regulada por la 1a,

$25(\text{OH})_2\text{D}$.^{20,21,22} En este proceso el Ca^{+2} penetra en las células de la mucosa del duodeno a través de la porción luminal de la membrana, ahí se difunde en el citosol hasta la porción basolateral de la membrana, en donde se expulsa por medio de un mecanismo que requiere energía. El mecanismo exacto de la primera etapa del transporte activo o transcelular de Ca^{+2} no se ha esclarecido, sin embargo se han ideado dos hipótesis en base a estudios con animales. La primera hace alusión a una proteína de membrana, fijadora de Ca^{+2} y dependiente de vitamina D, llamada *IMCal*, que probablemente sirve como un canal específico de Ca^{+2} para la difusión pasiva hacia el citosol²³ (Figura 1). Alternativamente se ha propuesto que la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ (que es la forma activa de la vitamina D) regula la entrada de Ca^{+2} alterando a la fosfatidilcolina y por lo tanto la estructura de la membrana.²⁴ Los lípidos alterados pueden servir como ionóforos de calcio.²⁵ Otros han sugerido que esta involucrado un proceso dinámico de fijación Ca^{+2} que trasloca los iones de Ca^{+2} de la membrana externa hacia la interna.²⁶ En la segunda etapa del proceso de transporte activo (intracelular) los iones de Ca^{+2} se difunden desde el sitio de entrada de la región apical de la membrana hacia el sitio de salida en la región basolateral de la membrana. La fuerza motriz de este desplazamiento es la diferencia en el gradiente de concentración entre estos dos sitios, sin embargo, esta diferencia es muy pequeña y en teoría debería ser mucho menor de lo que ocurre en realidad.²⁷ Se encontró que este proceso es facilitado por una proteína llamada *calbidina*, la cual tiene una alta afinidad por el Ca^{+2} y dependiente de vitamina D^{21,28} (entendiéndose que en ausencia de vitamina D, la calbidina no se sintetiza).²⁹ En estudios realizados en animales se encontró que cada molécula de esta proteína liga de 2 a 4 iones Ca^{+2} .³⁰ La información obtenida con isótopos de ^{44}Ca sugiere que este paso es el que limita la velocidad de absorción de Ca^{+2} .^{27,31} La etapa final consiste en la expulsión desde el citosol a través de la membrana hacia el líquido intersticial, que ocurre en contra de una diferencia en el potencial electroquímico. La naturaleza y regulación de esta etapa no está bien esclarecida. Sin embargo, la mayoría de los autores concuerdan que existe una ATPasa que bombea Ca^{+2} que al parecer tiene

una íntima relación con la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$, además se ha propuesto que existe un mecanismo de antiporte entre Calcio-Sodio.²¹ De manera global se considera que a una alta concentración de Ca^{+2} en el lumen duodenal los mecanismos de absorción (difusión pasiva y transporte activo) ocurren paralelamente y ambos contribuyen a la absorción neta de calcio. Cuando la concentración en el lumen es baja, el transporte activo de calcio constituye la única vía de absorción, y presenta una cinética de saturación.²¹

Yeyuno

En condiciones normales la difusión pasiva de Ca^{+2} juega un papel mas importante que en el duodeno, debido a que la conductancia eléctrica del yeyuno es el doble que la del duodeno.²¹ Contrariamente al duodeno el transporte activo en el yeyuno es mínimo, si no inexistente.³²

Ileon

Se ha observado que el Ca^{+2} puede ser absorbido o secretado en el ileon de ratas, dependiendo de las condiciones del estudio. Cuando se ha mantenido una dieta alta en calcio durante toda la vida, el Ca^{+2} se secreta.^{32,33} De otra manera, si se tiene una dieta bajo en calcio durante el crecimiento, se incrementa la concentración plasmática de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ y se absorben iones de calcio.³³

Colon

En el ciego el Ca^{+2} se absorbe por transporte activo en gran medida. En esta región del colon se encuentra la densidad más alta de receptores para Ca^{+2} en el intestino de rata.³⁴ También se presenta transporte activo en las porciones ascendente y descendente, pero no así en el transversal.^{32,35} Bajo circunstancias normales la absorción de Ca^{+2} en el colon desempeña un papel pequeño pero importante en la absorción total.³² En el colon ocurren dos mecanismos paralelos de secreción de Ca^{+2} , el primero es la bomba ATPasa y otro es el mecanismo de antiporte Calcio-Sodio.³²

LUMEN

ENTEROCITO

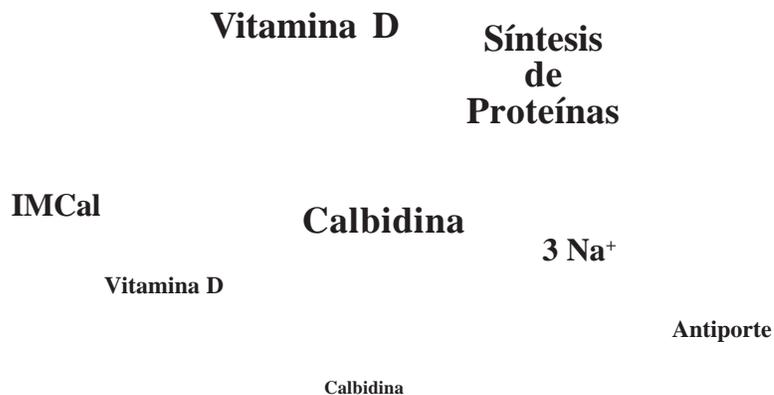


Figura 1. Mecanismos de absorción de Calcio

1 - Vía paracelular que depende del gradiente de concentración y de la magnitud de la conductancia eléctrica.

2 - Primera etapa del Transporte Activo (T.A.). Una teoría propone la presencia de la proteína IMCal que sirve como canal exclusivo para el paso de calcio hacia el citosol.

2' - Otra hipótesis para la primera etapa propone la modificación de la fosfatidilcolina en la membrana, la cual entonces permite el paso del calcio (ver texto).

3 - La síntesis de calbidina depende de la vitamina D.

4 - La segunda etapa del T.A. comprende el paso desde el citosol hasta la membrana para ser expulsado. El transporte se realiza por efecto de la diferencia del gradiente de concentración y se incrementa por la presencia de calbidina.

5 - La tercera etapa del T.A. implica la expulsión de calcio a través de la membrana del enterocito por medio una ATPasa.

6 - Mecanismo de expulsión de calcio por antiporte Na-Ca.

Factores que modifican la absorción de Ca²⁺

De manera práctica se pueden clasificar los factores que modifican la absorción de calcio dentro de cuatro categorías: los que involucra el estado fisiológico, factores de la dieta, uso de medicamentos y procesamiento de alimentos.

Factores que aumentan la absorción de calcio

Estado Fisiológico

La absorción es más eficiente cuando existe un incremento en la necesidad de calcio; como ocurre durante la etapa de crecimiento, embarazo, lactancia y deficiencia de calcio.²⁰

Factores de la Dieta

Vitamina D(vitD).

Como ya se señaló la vitamina D estimula la absorción intestinal; existen dos vías para satisfacer las necesidades metabólicas de ésta: una es la formación intrínseca que involucra la conversión del 7-*dehidro*-colesterol por la radiación ultravioleta en la piel a colecalciferol (vitD₃); y la otra por el consumo de la vitD₃ en la dieta. El colecalciferol se presenta sólo en alimentos de origen animal,²⁰ ejemplos de fuentes alimenticias de vitD₃ se mencionan en el cuadro I. Tanto la leche humana como la de vaca son pobres en vitD. Es por esto que en el mercado con frecuencia se fortifican algunas presentaciones de leche, sus derivados y algunos cereales. En México se encuentran fortificados sólo aquellos productos lácteos que por lo elaborado de su procesamiento hacen costoso añadir vitD. Por ejemplo: leche ultrapasteurizada, deslactosada, saborizada, formulaciones especiales, etc., (De acuerdo a datos recopilados por los autores). La vitD es muy estable al tratamiento térmico e igualmente a largos períodos de almacenamiento. La vitD, tanto de suplementos como de preparaciones añadidas a los alimentos, está en forma de vitD₂ y se prepara comercialmente irradiando esteroides obtenidos a partir de levadura.²⁰

Cuadro I. Contenido de vitD en algunos alimentos

Allimento	Contenido de vitD (U.I.)
Arenque fresco, crudo	9000 / kg
Salmón	5000 / kg
Sardinias enlatadas	3000 / kg
Hígado de pollo, cocido	530 / kg
Camarón enlatado	1060 / kg
Yema de huevo	25 (por pieza)
Leche humana	4.1 a 100 / l
Hígado de ternera, cocido	141 / kg
Ostras	3 (por 4 ostras)
Cereales ¹ (para el desayuno)	10% ²
Leche evaporada	8.5 a 400 / 100ml ³
Leche ultrapasteurizada semidescremada	400 / l
Leche ultrapasteurizada descremada	400 / l
Leche entera ultrapasteurizada	400 / l
Margarina	200 / 100g

¹ Se consideraron 6 presentaciones de una misma marca

² Porcentaje de la ingesta diaria recomendada por el INNSZ

³ Se consideraron 6 marcas

Lactosa

Se ha observado que la lactosa mejora la biodisponibilidad de calcio.^{36,37} Sin embargo, la mejoría es variable y la repercusión nutricional de la lactosa como un agente que favorece la biodisponibilidad de calcio ha sido cuestionada.³⁸ Según estudios en ratas, Buchowsky y Miller³⁹ concluyeron que la lactosa aumenta la biodisponibilidad de calcio: tanto en animales jóvenes como en viejos, en dietas con bajo contenido de calcio así como en las de alto contenido, mejora también cuando se encuentra como disacárido (en comparación con su forma hidrolizada glucosa + galactosa), igualmente cuando la lactosa forma parte de la leche si se compara con una mezcla acuosa de caseína y cloruro de calcio. Alimentos que contienen lactosa son la leche y sus derivados, exceptuando aquellos que sufren un proceso de fermentación durante su elaboración, como los que se muestran en el cuadro II.

Cuadro II. Derivados de la leche que no contienen lactosa

Mantequilla
Yoghurt
Crema agria
Quesos maduros
Blandos: Manchego, Oaxaca, Panela, Queso Doble Crema, Amarillo (americano), Camembert, etc.
Semiblandos: Chihuahua, Fresco, Cheddar, etc.
Duros: Chiapas, Parmesano, Cotija, Añejo, Etc.
Leches fermentadas
Leches deslactosadas

Lípidos

Cantidades moderadas de grasa en la dieta incrementan el tiempo de tránsito intestinal, permitiendo así que la oportunidad para la absorción de minerales sea mayor.²⁰ Además, dietas con un aporte significativo de grasas, incrementan la absorción de vitaminas liposolubles como la vitD, estimulan la producción de sales biliares y éstas junto con los ácidos grasos incrementan la permeabilidad de la mucosa colónica, permitiendo una mayor difusión de electrolitos.⁴⁰

Aminoácidos

Algunos aminoácidos propician condiciones de pH bajo, lo que favorece la absorción de calcio. También se ha demostrado que dietas altas en proteínas aumentan la absorción de calcio, probablemente por la formación de sales solubles de calcio y aminoácidos producidos por la digestión de la proteína.⁴¹

Citratos

Los citratos pueden disminuir el pH del intestino y formar citrato de calcio, que es relativamente soluble. Además éste ión ayuda al depósito del calcio en el tejido calcificante.⁴¹ El ácido cítrico se encuentra en la naturaleza dentro de un gran número de frutas, también es empleado muy comúnmente como acidulante de cereales industrializados, dulces, bebidas, mermeladas, etc.

Factores que Disminuyen la Absorción de Calcio

Estados Fisiopatológicos

El mecanismo de absorción dependiente de vitD se hace menos eficiente conforme avanza la edad y menos adaptable a los cambios de ingesta de calcio en la dieta. El estrés físico y mental tiende a disminuir la absorción e incrementar la excreción de calcio.²⁰ También hay enfermedades en las que la absorción de calcio se ve comprometida como en la aclorhidria (en pH alcalino se favorece la formación de fosfato de calcio insoluble), la intolerancia a la lactosa, la esteatorrea, el esprue tropical y en general cualquier aumento en la motilidad intestinal disminuye la absorción de electrolitos.^{20,41}

Factores de la dieta

Fibra Dietética

Se considera fibra dietética a la mezcla heterogénea y compleja de compuestos de origen vegetal que no son hidrolizables por las enzimas del intestino humano y por lo tanto no constituyen una fuente de energía.⁴² Estos componentes

indigeribles forman parte de la pared celular de los vegetales, (como celulosa, hemicelulosa y pectina) así como sustancias que forman el cemento intracelular y otras sustancias secretadas por el vegetal en respuesta al daño (gomas, mucílagos y polisacáridos de algas). A la lignina algunas veces se le excluye como componente de la fibra, debido a que su ingesta es muy baja (1g/día) y a que no es un carbohidrato como el resto, sino un polímero de los ésteres del fenilpropilo.

Antiguamente se consideró a la fibra dietética como un elemento con poca o ninguna repercusión para la salud, e incluso indeseable en un alimento, además se consideraba a la fibra dietética como una sustancia inerte. Hoy en día se ha encontrado que es una entidad química compleja capaz de reaccionar e interactuar dentro de la matriz de un alimento y dentro del sistema digestivo humano.⁴³ Por ejemplo, se ha descubierto que componentes de la fibra dietética forman complejos con carcinógenos como las nitrosaminas en el intestino.⁴⁴ Las gomias, mucílagos y pectinas que contiene la fibra, se hidratan y forman geles que modifican la viscosidad del contenido intestinal y pueden afectar la biodisponibilidad de algunos nutrimentos como el calcio.⁴⁵

Otro componente asociado a la fibra es el ácido fítico⁴⁶ que es el medio de almacenamiento de fósforo más importante en la mayoría de los cereales (como el maíz), leguminosas (como el frijol) y oleaginosas. Bajo esta forma se acumula del 50 al 90% del fósforo total. El fitato es un quelante potencialmente fuerte y puede formar complejos estables con varios compuestos catiónicos.⁴⁷ El complejo fitato-calcio es insoluble al pH intestinal y no permite la absorción del ión.⁴⁸

En México la base de la dieta para las poblaciones de bajos recursos, tanto rural como urbana la constituyen las tortillas de maíz, frijol, vegetales y frutas.^{49,50} Este tipo de dieta y otras que cumplen con las características de ser altas en fibra han demostrado tener un efecto negativo en los balances de calcio. Por ejemplo, en Irán, quienes consumen pan integral sin levadura han demostrado tener un balance de calcio de -200 a -300 mg/día.⁵¹ En otro estudio, al incorporarse el consumo de fibra (en forma de frutas y vegetales) a una dieta bajo en fibra (típica norteamericana), el balance de calcio disminuyó de 72 a -122 mg/día.⁵²

De manera específica, el balance negativo de calcio causado por los productos de trigo integral,

se ha atribuido a la formación de los complejos fitato-calcio,⁵³ sin embargo, la fibra por si misma también impide la absorción de calcio.⁴⁹ El alto consumo de fibras, fitatos y posiblemente de otros constituyentes de una dieta basada en vegetales puede ser la razón de que la dieta mexicana siendo alta en calcio, tenga una baja biodisponibilidad.⁴⁹

Cabe señalar que los estudios que se han realizado acerca del balance de calcio en dietas ricas en fibra han sido a corto plazo y en ellos no puede evaluarse una posible adaptación a largo plazo en la que se compense el balance negativo de calcio.⁴⁹

La baja incidencia de eclampsia en mujeres guatemaltecas que habitualmente consumen tortilla de maíz nixtamalizado se ha atribuido a su alto consumo de calcio.⁵⁴ Sin embargo, la alta incidencia de osteoporosis en esta población parece refutar esta teoría. La preparación tradicional de este alimento incluye la cocción del maíz con cal (carbonato de calcio) preparando así la masa de nixtamal. La evidencia parece sugerir que el calcio no se absorbe eficientemente en esta forma alcalina.⁴⁹

Oxalatos

El ácido oxálico es un ácido orgánico presente en algunos vegetales de hoja frondosa; el cual se encuentra en espinacas, acelgas y remolacha, forma sales insolubles de oxalato de calcio en el tracto intestinal. El calcio presente en estos alimentos se absorbe muy pobremente; por ejemplo, sólo se absorbe el 5% del calcio que contiene la espinaca (considerando que ésta es rica en calcio).⁵⁵ Además se ha sugerido que la presencia de espinaca en una comida puede reducir la biodisponibilidad de calcio de otras fuentes consumidas en la misma comida.^{11,56} Sin embargo, hay estudios que indican que la espinaca no afecta adversamente el balance de calcio en humanos.⁵⁷ La cocoa también es alta en oxalatos, no obstante, como normalmente se consume diluída con leche, la cantidad final de oxalatos no altera significativamente la absorción.⁵⁸

Fósforo

Se ha sugerido que una alta ingesta de fósforo en la dieta causará que éste se combine con el calcio disponible y forme compuestos insolubles. Por lo que se recomienda consumirlos en una

proporción calcio-fósforo entre 1:1 y 2:1. En una dieta normal de Estados Unidos y Canadá esta proporción es de 1:1.6.²⁰

Para de alguna manera apreciar la interacción de estos factores en un alimento en particular se elaboró el cuadro III.

Medicamentos

Cierto tipo de medicamentos disminuyen la biodisponibilidad de calcio, ya sea reduciendo su absorción o aumentando su excreción. Los siguientes son medicamentos que presentan alguno de estos efectos:

Fenitoina. Disminuye la absorción de calcio y altera el metabolismo de la vitD al aumentar el metabolismo de la vitamina K y reduciendo la concentración de proteínas dependientes de vitK que son importantes en el metabolismo del calcio. Otros medicamentos que alteran el metabolismo de la vitD son el fenobarbital y los corticoesteroides.

Tiroxina. Su uso prolongado como medicamento, aunque sea a dosis bajas, disminuye la masa ósea. Provoca un aumento de la motilidad intestinal y una excesiva excreción de calcio.

Geles de Aluminio. Elevan el pH gástrico y al combinarse con el calcio forman fosfatos insolubles.

Metotrexate. Provoca citotoxicidad intestinal.

Efecto del procesamiento de los Alimentos

Son varios los procesos que pueden modificar la biodisponibilidad del calcio en los alimentos, se menciona como los de mayor importancia:

Tratamiento Térmico.- Se ha observado que al aplicar calor por ebullición por 1 hr., el calcio asociado a la fibra de trigo disminuye.⁴⁶ De manera semejante, durante el tostado ocurre la polimerización de algunos componentes de la fibra, y aumenta la cantidad de "lignina",⁵⁹ por lo que el calcio está mas disponible.

Fermentaciones.- Frohlich y cols.⁴⁶ observaron que conforme se alarga el período de fermentación en la elaboración de pan, la fracción de fibra insoluble aumenta, y la fibra soluble y el fitato disminuyen. Después de 17 hr. de fermentación y posterior al horneado el fitato disminuye hasta un 40% del original. Las fermentaciones mejoran la biodispo-

Cuadro III. Ejemplos de fuentes dietéticas de calcio*

Alimento	Calcio (mg)	Relación Ca:P	Fibra (g)
Bebidas			
cerveza (355ml)	14	0.28	1.775
Café de Grano (180ml)	4	2.0	-
Café instantáneo (180ml)	2	0.33	0
Carbonatadas (355ml)			
Cola	11	0.21	0
Uva	15	No presente	0
Lima-Limón	7	No presente	0
Naranja	15	3.7	0
Cereales para el Desayuno (100g)			
All Bran	85	0.09	30
Corn Flakes	4	0.06	2.0
Rice Krispies	14	0.41	2.4
Cheerios	170	0.36	3.0
Leche y Derivados (100g)			
Leche Entera	120	1.27	0
Leche Descremada	74	1.22	0
Leche Semi-descremada	72	1.28	0
Mantequilla	24	1.03	0
Crema Agria	117	1.37	0
Yoghurt de leche entera	121	1.27	0
Yoghurt (natural de leche descremada)	200	1.27	0
Helado de vainilla (de auténtica crema de leche)	134	1.36	0
Quesos			
Cottage	60	0.45	0
Amarillo (americano)	49	0.82	0
Parmesano	1376	1.70	0
Huevo cocido o frito (50g)	29	0.32	0
Margarina estandar (100g)	30	1.3	0
Pescados (85g)			
Sardinias enlatadas en aceite, drenadas	371	0.88	0
Camarones enlatados, drenados	98	0.44	0
Atún enlatado en agua, drenado	17	0.8	0
Carnes (100g)			
Carne magra de res	6	0.02	0
Carne Seca	19	0.05	0
Tocino	11	0.03	0
Jamón	7	0.03	0
Chuleta de cerdo cocida	3	0.01	0
Salchicha de cerdo tipo Viena	13	0.25	0
Pechuga de pollo rostizada	20	0.10	0
Pierna de pollo rostizada	15	0.07	0
Frutas			
Manzana (138g)	10	1.0	3
Plátano (114g)	7	0.3	1.8
Toronja (120g)	14	1.4	0.7
Uvas (100g)	12	0.9	0.7
Limón (58g)	15	1.7	0.3

continua

Mango (207)	21	0.9	4.1
Melón (267g)	29	0.6	2.7
Naranja (131g)	52	2.9	3.1
Papaya (140g)	35	2.9	?
Piña (155g)	11	1.0	1.9
Fresa (149g)	21	0.8	3.9
Sandia (482g)	39	0.9	1.9
Vegetales (100g)			
Brócoli	48	0.72	2.8
Repollo	34	3.22	1.0
Zanahoria	26	0.59	3.2
Elote amarillo	3	0.02	3.2
Corazón de lechuga	32	1.34	1.0
Cebolla cocida	27	1.32	2.2
Col	72	2.61	2.0
Calabacita	27	0.7	1.4
Cereales, Semillas y Derivados (100g)			
Almendras	266	0.51	11.2
Tortilla de maiz	140	0.76	5.2
Frijol negro cocinado, drenado	27	0.20	5.4
Ajonjolí	138	0.18	?
Frijol de soya, cocinado, drenado	73	0.41	?
Pan blanco de trigo	126	1.17	1.9
Pan integral de trigo	72	0.28	7.4
Arroz blanco cocinado	10	0.34	0.5
Arroz integral cocinado	6	0.16	1.7
Tortillas de maiz	140	0.76	5.2
Bisquets	104	1.31	1.8
Galletas con chipas de chocolate	31	0.07	2.7
Pastel de queso	57	0.63	2.0
Cuernito (pan dulce)	47	1.35	?
Dona	44	0.20	1.7
Dona glaseada	28	0.31	2.2
Pay de manzana	8	0.37	1.6
Espagueti cocinado	11	0.16	1.6
Azúcar y dulces (100g)			
Natilla	112	0.96	?
Miel	5	0.85	0
Azúcar Morena	85	3.34	?
Chocolate con leche en barra	179	0.82	2.8

*Datos obtenidos de: Nutritive Value of Foods. home and Garden Bulletin No.72, U.S. Dept. of Agric. Wash. D.C. 1988; y de Davies & Dickerson. Nutrient Content of Food Portions. Royal society of Chemistry, Cambridge 1991.

nibilidad de calcio en los vegetales, al descomponerse las macromoléculas como celulosa y hemicelulosa, dejando mas expuestos los micronutrientes.

Aditivos.- El adicionar gomas y almidones modificados para mejorar las propiedades físicas y reológicas de los alimentos se puede interferir con la digestibilidad y absorción de minerales. Por el contrario, si se adicionan vitaminas y minerales se puede mejorar la biodisponibilidad de calcio en alimentos en los que normalmente es baja.

Los determinantes de la masa ósea

Factores Genéticos

Se ha encontrado evidencia afirmando que la masa ósea está determinada genéticamente; por ejemplo, en estudios hechos en gemelos se ha encontrado que la semejanza entre la masa ósea de los monocigóticos es mayor que la que ya entre dicigóticos y se ha demostrado que los factores ambientales no son los únicos determinantes.^{60,61} Otro estudio demostró que las hijas de mujeres osteoporóticas tienen una masa ósea disminuida comparada con hijas de mujeres no osteoporóticas.⁶²

Grupos raciales.

Los afroamericanos de ambos sexos tienen una mayor masa ósea que los blancos,⁶³ en promedio son más altos y poseen una mayor masa corporal, aun ajustando proporcionalmente el peso y la altura, el contenido total de calcio sigue siendo mayor.⁶⁴ Esta diferencia racial ocurre durante todas las etapas de la vida.

Ingesta de Calcio

Evidentemente la ingesta de calcio juega un papel determinante para adquirir y mantener una masa ósea adecuada. Las estimaciones de la RDA (Ingesta Diaria Recomendada por la National Academy of Science 1989) para el calcio se basa en la pérdida obligatoria de calcio (200-250 mg/día) y en el rango de absorción (30-40%). Los valores de RDA para calcio se señalan en el cuadro IV.

Aunque estos valores están sujetos a controversia.²¹ Estudios poblacionales sobre densidad ósea en dos poblaciones distintas de Yugoslavia (con consumo de 500 vs 1100 mg/día) encontró que la mayor diferencia entre estas dos poblaciones era en la masa ósea, más que la pérdida ósea en la vejez.⁶⁵ Estudios realizados en E.U. y Finlandia han encontrado una relación significativa entre el calcio dietético y la masa ósea.^{12,13,66} Existe un umbral en el consumo de calcio, el cual si se sobrepasa no

afecta la masa ósea (no por consumir más calcio éste irá a los huesos), pero si el consumo está debajo del umbral se presentan balances negativos. El nivel de este umbral depende de la capacidad de absorber calcio eficientemente y disminuir las pérdidas urinarias. Esto varía según la edad, el grupo étnico y los factores genéticos.²¹

Cuadro IV. Ingesta diaria de calcio recomendada por la National Academy of Science, 1989

Edad (años)	RDA (mg)
0-0.5	400
0.6-1	600
2-10	800
Hombres	
11-24	1200
25-50	800
51 y más	800
Mujeres	
11-24	1200
25-50	800
51 y más	800
Lactando	1200
Embarazadas	1200

Actividad Física

La actividad física es un determinante importante para conservar la masa ósea, es bien sabido que después de una inmovilización por una fractura se pierde un porcentaje considerable de masa ósea. En muchos estudios se ha observado que las personas físicamente activas tienen una mayor masa ósea que las sedentarias, aunque esta diferencia es solamente del 10% o menos.^{67,68} También se ha visto que los individuos sedentarios al incrementar su actividad física, incrementan igualmente su masa ósea; pero el valor del ejercicio como un medio de aumentar la masa ósea es discutible.⁶⁹ Es importante considerar que no todo tipo de actividad física repercute de igual manera en la masa ósea, es más factible que se vea afectada positivamente por intervalos cortos e intermitentes de ejercicio intenso⁷⁰ (levantamiento de pesas), que intervalos prolongados de ejercicio moderado⁷¹ (trotar).

Osteoporosis

Fisiopatología

Aunque se desconoce la causa de la osteoporosis primaria, los datos de los que se dispone sugieren que es el resultado de un incremento de la reabsorción osteoclástica, junto a una disminución en la neoformación ósea.⁷² Como ya se mencionó anteriormente, los factores genéticos (raza, sexo) determinan la masa ósea máxima de un individuo desde el comienzo de la vida, y por lo tanto su vulnerabilidad a padecer osteoporosis. Esto podría explicar en parte la epidemiología de esta enfermedad. No se ha podido adjudicar un papel significativo a la ingesta insuficiente de vitamina D o al aumento de la función paratiroidea en la causalidad de la osteoporosis. Los estudios controlados en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis no han podido demostrar ningún beneficio significativo del aporte de la vit. D en la dieta^{73,74} igualmente, el disminuir la actividad física aumenta la velocidad de pérdida de hueso. El mediador de la pérdida de hueso puede ser la Prostaglandina E₂ (PGE₂) producida por los osteoblastos. La masa esquelética disminuye con la edad, lo que indica que la ingestión de calcio en la lactancia, infancia y adolescencia puede jugar un papel importante en la ocurrencia y gravedad de la enfermedad en una edad avanzada.^{12,13} En un estudio de revisión con personas de 50 a 80 años se demostró una correlación inversa entre la ingesta de calcio y el riesgo de fractura de cadera.⁷⁵ También se ha adjudicado un papel significativo al déficit combinado de calcitonina y estrógenos. Se ha demostrado que los niveles de calcitonina en las mujeres tienden a ser más bajos que en los hombres, especialmente después de la menopausia.⁷⁶

Algunos factores locales como la PGE₂ pueden incrementar la reabsorción o formación ósea, diversos factores activadores de los osteoblastos como la interleucina-1 (α y β) y el factor de crecimiento transformante (β), producido localmente por los macrófagos y linfocitos pueden contribuir a la reabsorción ósea local.⁷⁷

Factores de Riesgo

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de la osteoporosis se resumen en el cuadro V.

Cuadro V. Factores de riesgo para la aparición de osteoporosis

Sexo femenino
blanco o asiático
Historia familiar de osteoporosis
complexión delgada y bajo peso
Disminución de estrógenos
Menopausia
Ooforectomía
Hipogonadismo
Ejercicio excesivo (en mujeres)
Edad 60 años o más
Falta de actividad física
Uso prolongado de :
Esteroides
Tetraciclina
Anticonvulsivantes
Hormona tiroidea exógena
Antiácidos con aluminio
Hipertiroidismo
diabetes
Insuficiencia renal crónica
Enfermedad paratiroidea
Gastrectomía subtotal
Hemiplegia
Síndrome de malabsorción
EPOC
Tabaquismo
Alcoholismo
Consumo excesivo de fibra dietética
Consumo excesivo de cafeína
Consumo inadecuado de calcio y/o vitD

Estatus Menstrual

La pérdida de la masa ósea coincide con la menopausia, ya sea quirúrgica o biológica. Cualquier interrupción de la menstruación por un período largo conlleva a pérdida ósea. La amenorrea que acompaña a la pérdida excesiva de peso, como en la anorexia nerviosa o como consecuencia de ejercicio excesivo, tiene el mismo efecto en los huesos que la menopausia. La masa ósea en las atletas amenorréicas se encuentra disminuida entre un 25 a 40%. Cuando la menstruación retorna en estas atletas, la masa ósea incrementa, pero es menor que en las mujeres sedentarias.⁷⁸

Otros Factores

El tabaco y el alcohol tienen un efecto tóxico sobre los osteoblastos. Los factores dietéticos incluyen un alto consumo de fibra, sodio, la cafeína

que aumenta la excreción de calcio (posiblemente en relación con la producción de prostaglandinas), un alto consumo de proteínas sin un incremento en el consumo de fósforo contribuye a una mayor excreción de calcio urinario.

Economía

La secuela clínica de la osteoporosis es la fractura. Cabe señalar que sobreviene la muerte en un plazo de 6 meses después de la fractura de cadera en 15-20% de las pacientes, con morbilidad importante en las sobrevivientes. Dentro de los costos totales de la osteoporosis se incluyen al cuidado inicial, cirugía, costos de rehabilitación, costos atribuibles a aquella porción de pacientes que entran a rehabilitación de largo plazo, pérdida de días de trabajo, medicamentos, honorarios médicos, etc. Consecuentemente, los costos calculados varían en cada país, y son difíciles de evaluar. Como la esperanza de vida en muchos países se está incrementando, igualmente aumentan los casos de enfermedades de la edad avanzada, como la osteoporosis. En E.U. se ha calculado que para el año 2040 los gastos por fracturas osteoporóticas de cadera aumentarán hasta U.S.\$ 240 MIL MILLONES.⁷⁹

Aún no se ha establecido el impacto potencial de las terapias disponibles actualmente. Aparentemente los estrógenos reducen en un 50% la incidencia de fractura de cadera. Si todas las mujeres postmenopáusicas en este momento tomaran estrógenos por un tiempo prolongado, para el año 2040 la fractura de cadera se vería reducida de 512,000 casos esperados a 129,000 anuales.^{7,78} El otro régimen terapéutico que ha demostrado reducir el riesgo de fractura de cadera es la suplementación con calcio y vitamina D₃, con un efecto significativamente menor al de los estrógenos.⁸⁰

Comienzan a aparecer nuevas alternativas al tratamiento de la osteoporosis, pero aún no se cuenta con estudios clínicos a largo plazo que demuestren su beneficio real.

Conclusión

Definitivamente es más difícil restituir la masa ósea que prevenir su pérdida, los datos revisados

en este trabajo nos demuestran que la dosis diaria recomendada (RDA) debe cumplirse para alcanzar una masa ósea adecuada.

La masa ósea en los adultos jóvenes es el principal determinante de la masa ósea que tendrá el individuo en la vida senil;¹³ además hay estudios que demuestran que hay una ganancia significativa de masa ósea en niños a los que se les dio un suplemento de calcio por encima de la RDA, durante 3 años, comparados con niños a los que no se les dio^{81,82} los resultados de estos estudios demuestran que la RDA de calcio durante la infancia y adolescencia no es suficiente para mantener una acumulación esquelética máxima.

El lugar del intestino donde se absorbe la mayor cantidad de calcio es el duodeno (durante el vaciamiento gástrico), el cual debe tener un grado suficiente de acidez para que se absorba adecuadamente este ión, igualmente el calcio debe encontrarse en forma soluble, ya sea como ión o en combinación con otras moléculas solubles (citrato de calcio) que permitan su liberación y su paso a través del intestino.

La vitamina D juega un papel muy importante en el metabolismo de calcio, permite que se absorba por medio de transporte activo. El transporte activo es saturable, dependiente de vitamina D y se vuelve deficiente conforme la edad avanza. También existe el mecanismo de difusión no dependiente de vit. D, sin embargo, sólo se presente si hay una concentración normal o elevada de calcio en el lumen intestinal.

La vitD3 puede ser ingerida o sintetizada por nuestro organismo. Los alimentos en los que se encuentra en su forma natural o adicionada no son accesibles para toda la población por su elevado costo. La vía intrínseca de síntesis de vit D3, requiere que el individuo ingiera y absorba una cantidad suficiente de grasa, que los órganos como el riñón e hígado se encuentren en buenas condiciones, así como una adecuada exposición solar, ya que se ha comprobado que en personas que no son expuestas con regularidad al sol como los ancianos de asilos, se pueden presentar deficiencias en el metabolismo de esta vitamina.⁷³

El consumo de fibra dietética en nuestro país es muy importante, sin embargo, aunque la dieta mexicana es alta en calcio no proporciona una biodisponibilidad adecuada, hay estudios que demuestran que nuestra dieta y otras similares dan

como resultado balances negativos en la absorción de calcio y otros iones.^{49,50,51,52,53,54}

Las consecuencias clínicas potenciales de la osteoporosis definitivamente son de un alto costo para cualquier sociedad. En nuestro país se ha incrementado la esperanza de vida, pero aún continúa siendo difícil que nuestros pacientes tomen a largo plazo medicamentos que sobrepasan sus ingresos salariales. Hay muchos factores que precipitan la pérdida de masa ósea o una inadecuada formación de la misma como: desnutrición, tabaquismo, alcoholismo, consumo de cafeína, sedentarismo, ejercicio excesivo en mujeres, algunos estados fisiológicos, enfermedades y medicamentos. Hoy en día hay terapéuticas que han demostrado que la osteoporosis y sus consecuencias se pueden prevenir en un buen porcentaje,^{83,84} y existen otros medicamentos nuevos que además de prevenir la pérdida, aumentan la densidad del hueso osteoporótico.^{73,85,86,87,88} Por lo tanto, el conocer los mecanismos de absorción de calcio, los modificadores de la absorción, la cantidad de calcio, fibra, fósforo, vitamina D, en los alimentos y los procesos alimentarios, es fundamental para modificar de manera efectiva la dieta de nuestros pacientes para así obtener en lo posible una dieta con una biodisponibilidad de calcio adecuada y barata.

Referencias

1. **Albright F, Smith PH, Richardson AM.** Postmenopausal Osteoporosis, *JAMA*, 1941;116:2465-74.
2. **Lindsay R.** The Menopause and Osteoporosis, *Obstetrics & gynecology*. 1996;87(2) suppl,16s-18s.
3. Anonymous, Consensus Development Conference: Osteoporosis. *Am J Med* 1991;90:107-10.
4. **Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, y cols.** The diagnosis of Osteoporosis *J Bone Min res* 1994;9:1137-41.
5. **Juel Riis S.** the Role of bone Loss, *Am J Med* 1995;98(suppl 2^a); 29s-11s.
6. Consensus Development Conference: diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
7. **Lyndsay R.** The Burden of Osteoporosis: Cost, *Am J Med* 1995;98(suppl 2^a):9s-11s.
8. **Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC.** Epidemiology of Osteoporosis and Osteoporotic Fractures, *Epidemiol Rev* 1995;7:178.
9. **Peck WA, Riggs BL, Bell NH, y cols.** Research Directions in Osteoporosis, *Am J Med* 1998;84:275-82.
10. **Kanis JA, Pitt FA.** Epidemiology of Osteoporosis, *Bone* 1992;31 (suppl 1):s7-s15.
11. **Poneros-Schneider AG, Earhman JW.** Bioavailability of Calcium from Sesame Seeds, Almond Powder, Whole Wheat Bread, spinach and nonfat Dry Milk in rats. *J food Sci* 1989;54 (1):150-3.
12. **Heaney RP.** Bone Mass, Nutrition, and Other Lifestyle Factors, *Am J Med* 1993;95(suppl 5a):29s-33s.
13. **Valimaki MJ, Karkainen M, Lamberg C, y cols.** Exercise, Smoking and Calcium Intake During Adolescence and Early Adulthoods as Determinants of Peak Bone Mass, *BMJ* 1994;309-5.
14. **Aloia JF, Vaswani A, Yeh, JK y cols.** Calcium Supplementation with and without Hormone Replacement Therapy to prevent Postmenopausal Bone Loss, *Ann Inter Med* 1994;120(2):97-103.
15. **Reid RI, Ames RW, Evans MC, y cols.** Effect of Calcium Supplementation on bone Loss in Postmenopausal Women.
16. **Reid RL Ames RW, Evans MC, y cols.** Long-Term Effects of Calcium Supplementation on Bone Loss and Fractures in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial., *Am J Med* 1995;98:331-5.
17. **Ramsdale SJ, Bassey EJ, Pye Di.** Dietary Calcium Intake Relates to Bone Mineral Density in Pre-menopausal Women., *Br J Nutr* 1994;71:77-84.
18. **Kanis JA, Passmore R.** Calcium Supplementation of the Diet: Not Justified by Present Evidence, *BMJ* 1989;298: 137-40,205-8.
19. **Nording BEC, Heaney RP.** Calcium Supplementation of Diet: Justified by Present Evidence, *BMJ* 1990;300:1056-60.
20. **Mahan KL, Arlin M.** Minerais, Vitamins en: *Krause's Food Nutrition and Diet Therapy*, 8a Edición, Edit. Saunders 1992;110-114y71-108
21. **Narins, Maxwell, Kleemans.** Calcium Metabolism en: *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism.*, International Edition. McGraw-Hill, 1994;PP 269-274.
22. **Norman AW.** Intestinal Calcium Absorption: a Vitamin D-Hormone-Mediated Adaptive Response., *Am J Clin Nutr* 1990;51:290.
23. **Kowarski S, Schachter D.** Intestinal Membrane Calcium Binding Protein: Vitamin D Dependent Membrane Component of Intestinal Calcium Transport Mechanism., *J Biol Chem* 1980;255:10834.
24. **Kreutter D, y cols.** The Effect of Essential Fatty Acids Deficiency on Stimulation of Intestinal Calcium Transport by 1,25 dihidroxivitarnin D₃., *J Biol Chem* 1983;258:4977.
25. **Wasserman RH, Fulmer CS.** Calcium Transport Proteins, Calcium Absorption and Vitamin D., *Annu Rev Physiol* 1983;45:375.
26. **Hruska Ka, y cols.** Phosphorilation of Renal Brush Border Membrane Vesicles: Effect on Uptake and Membrane Content of Polyphosphoinositides. *J Biol Chem* 1983;258:2501.
27. **Bronner F, y cols.** An Analysis of Intestinal Calcium Transport Across the Rat Intestine ., *Am J Physiol* 1986;13:g561.
28. **Fehér JI.** Facilitated Calcium Diffusion by Intestinal Calcium-Binding Protein., *Am J Physiol* 1983;244:c303.
29. **Wasserman RH, Fulmer CS.** Calcium Transport Proteins, Calcium Absorption and Vitamin D. *Annu Rev Physiol* 1983;45:375.

30. **Gross M, Kumar R.** Physiology and Biochemistry of Vitamin D-Dependent Calcium Binding Proteins., *Am J Physiol* 1990;259:f195.
31. **Roche C, y cols.** Localization of Vitamin D-Dependent Active Calcium Transport in Rat Duodenum and Relation to CaBP., *AmiPhysiol* 1986;251:g314.
32. **Favus MI, y cols.** Factors That Influence Absorption and Secretion of Calcium in the Small Intestine and Colon., *Am J Physiol* 1985;248:g147.
33. **Walling MW, Kimberg DV.** Calcium Absorption or Secretion by Rat ileon In Vitro: Effects of Dietary-Calcium Intake., *Am J Physiol* 1974;226:1124.
34. **Nellans HN, Goldsmith RS.** Transepithelial Calcium Transport by Rat Cecum: High Efficiency Absorptive Site., *Am J Physiol* 1981;240:g424.
35. **Hylander E, y cols.** Calcium Absorption After Intestinal Resection: The Importance of a Preserved Colon., *Scand J Gastroenterol* 1990;25:705.
36. **Cochet B., Jung A., y cols.** Effects of Lactose on Intestinal Calcium Absorption in Normal and Calcium Deficient Subjects., *Gastroenterology* 1983;84:935-40.
37. **Miller DD.** Calcium in the Diet: Food Sources, Recommended Intakes, and Nutritional Bioavailability. *Adv Food Nutr Res* 1989;33:103-56.
38. **Behling A.R., Greger J.L.** Importance of Lactose in Yoghurt for Mineral Utilization., *J Agric Food Chem* 1990;38:200-4.
39. **Buchowski MS., Miller DD.** Lactose, Calcium Source and Age Affect Calcium Bioavailability in Rats., *J Nutr* 1991;121:1746-54.
40. **Freel RW, y cols.** Role of Tight-Junctional Pathways in Bile Salt-Induced Increases in Colonic Permeability., *Am J Physiol* 1983;245:g816.
41. **Shafer WG, Levy BM.** Trastornos del Metabolismo en: *Tratado de Patología Bucal*, Ed. Interamericana 1986;640-2.
42. **Slavin JL.** Dietary Fiber: Classification, Chemical Analyses, and Food Sources., *J Am Diet Assoc.*, 1987;87:1164.
43. **Camire AL, Clydesdale FM.** Effect of pH and Heat Treatment on the Binding of Calcium, Magnesium, Zinc, and Iron to Wheat Bran and Fractions of Dietary Fiber., *J Food Sci* 1981;46:548-51.
44. **Rubio MA, Falkehag SI.** The Interactions Of Carcinogens and a Co-carcinogens with Lignin and other components of dietary fiber En: *Dietary Fibers: Chemistry and Nutrition*, Edit. Academic Press New York, N.Y. 1979,251.
45. **Ali R, Staub H.** Coccodrilli G jr, Schanbacher L., Nutritional Significance of Dietary Fiber: Effect on Nutrient Bioavailability and Selected Gastrointestinal Functions. *J Agric Food Chem* 1981;29:465-72.
46. **Frölich W, Asp NG.** Minerals and Phytate in the Analysis of Dietary Fiber on Cereals. III., *Cereal Chem* 1985;62(4):238-42.
47. **Nolan KB, Duffin PA, McWeeney DJ.** Effects of Phytate on Mineral Bioavailability. in vitro Studies on Mg, Ca, Fe, Cu, Zn, (also Cd) Solubilities in the Presence of Phytate., *J Sci Food Agric* 1987;40:79-85.
48. **Platt SR, Clydesdale FM.** Interactions of Iron, Alone and in Combination with Calcium, Zinc, and Copper, with a Phytate. Rich, fiber-rich Fraction of Wheat Bran under Gastrointestinal pH Conditions., *Cereal Chem.*, 1987;64(2):102-5.
49. **Rosado JL, y cols.** Bioavailability of Energy, Nitrogen, Fat, Zinc, Iron, and Calcium from Rural and Urban Mexican Diets., *Br J Nutr.*, 1992.68:45-58.
50. **Wyatt CJ, y cols.** Protein, Energy, Fat, and Mineral Composition of Diets for Low-Income Adults in Sonora, Mexico., *J Agric Food Chem* 1995;43:2636-40.
51. **Reinhold JG, Hedayati H, Lahingradeh A, Nasr K.** Zinc, Calcium, Phosphorus and Nitrogen Balance of Iranian Villages Following a Change from phytate-rich to phytate-poor diet. *Ecol Food & Nutr* 1973;2:167-72.
52. **Kelsay JL, Behal KM, Prather ES.** Effect of Fiber from Fruits and Vegetables on Metabolic Responses of Human Subjects II Calcium, Magnesium, Iron and Sili cone Balances, *Am J Clin Nutr* 1979;32:1876-80.
53. **Allen LH.** Calcium Bioavailability and absorption : a Review., *Am J Clin Nutr* 1982:783-808.
54. **Villar J, Belizan JM, Fischer PJ.** Epidemiologic observations on the relationship between calcium Intake and Eclampsia., *Inter J Gynaecol & Obstet* 1983;21:271-8.
55. **Heaney RP, Weaver CM, Recker RR.** Calcium Absorbability from Spinach., *Am J Clin Nutr* 1988;47:707.
56. **Weaver CM, y cols.** Oxalic Acid Decreases Calcium Absorption in Rats., *J Nutr* 1987;117:1903.
57. **Kelsay JL, Prather ES.** Mineral Balance of Human Subjects Consuming Spinach in a Low Fiber Diet and in a Diet Containing Fruits and Vegetables., *Am J Clin Nutr* 1983;38:12.
58. **Heaney RP, Weaver CM.** Oxalate: Effect on Calcium Absorbability., *Am J Clin Nutr* 1989;50:830.
59. **Wolters MGE, y cols.** A Continuous In Vitro Method for Estimation of Bioavailability of Minerals and Trace Elements in Foods: Application to Breads Varying in Phytic Acid Content, *Br J Nutr* 1993;69:848-61.
60. **Dequeker J, y cols.** Genetic Determinants of Bone, Mineral Content at the Spine and Radius: a Twin Study., *Bone* 1987;8:207.
61. **Smith DM, y cols.** Genetic Factors in Determining Bone Mass., *J Clin Invest* 1973;52:2800.
62. **Seeman E, y cols.** Reduced Bone Mass in Daughters of Women with Osteoporosis., *N Engl J Med.*, 1989;320:554
63. **Pollitzer WS, Anderson JJB.** Ethnic and Genetic Differences in Bone Mass: a Review with a Hereditary vs. Environmental Perspective., *Am J Clin Nutr* 1989;50:1244.
64. **DeSimone DP, y cols.** Influence of Body Habitus and Race on Bone Mineral Density of the Midradius, Hip, and Spine in Aging Woman., *J Bone Miner Res* 1989;4:828.
65. **Matkovic V, y cols.** Bone Status and Fracture Rates in Two Regions in Yugoslavia., *Am J Clin Nutr* 1989;32:540.
66. **Sowers M, y cols.** Correlates of Forearm Bone Mass Among Women During Maximal Bone Mineralization., *Prev Med* 1985;14:585.
67. **Kriska AM, y cols.** The Assessment of Historical Physical Activity and Its Relation to Adult Bone Parameters. *Am J Epidemiol* 1988;127:1053.
68. **Marcus R, y cols.** Menstrual Function and Bone Mass in Elite Women Distance Runners., *Ann Intern Med* 1985;102:158.

69. **Chestnut III CH.** Bone Mass and Exercise., *Am J Med* 1993;95(suppl.SA):34s-36s.
70. **Gleeson PB, y cols.** Effects of Weight Lifting on Bone Mineral Density in Premenopausal Women., *J Bone Min Res* 1990;5:153-8.
71. **Marcus R, y cols.** Osteoporosis and Exercise in Women., *Med Sci Sport & Exercise* 1992;24:s301-7.
72. **Raisz LG.** Local and Systemic Factors in the Pathogenesis of Osteoporosis., *N Engl J Med* 1988;318:818.
73. **Lips P y cols.** Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Elderly Persons (A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial)., *Ann Intern Med* 1996;124:400-6.
74. **Brandi L.** New Treatment Strategies: Ipriflavone, Strontium, Vitamin D Metabolites and Analogs., *Am J Med* 1993;95 (suppl SA):69s-73s.
75. **Holbrook TL y cols.** Dietary Calcium and Risk of Hip Fracture: 14 Year Prospective Population Study., *Lancet* 1988;2:1046.
76. **Cotran, Kumar, Robbins.** "El Hueso" en Patología Estructural y Funcional vol.II, 4a Edic., Editorial Interamericana McGraw-Hill 1990;PP 1931-4.
77. **Isselbacher, Braunwald, Wilson, Fauci, Martin, Kasper.** "Metabolic Bone Disease" en *Harrisons Principles of Internal Medicine* vol.2, 13th Edit., McGraw-Hill 1994;PP 2172-3.
78. **Drinkwater BL, y cols.** Bone Mineral Density After Resumption of Menses in Amenorrheic Athletes., *JAMA* 1986;256-380.
79. **Cummings SP, Rubin SM, Black D.** The future of hip fractures in the United States., *Clin Orthop* 1990;252:163-6.
80. **Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F.** Vitamin D3 and Calcium to Prevent Hip Fractures in Elderly Women., *N Engl J Med* 1992;327:637-42.
81. **Lloyd T, Andon MB, Rollings N, y cols.** Calcium Supplementation and Bone Mineral Density in Adolescent Girls., *JAMA* 1993;270:841-4.
82. **Jonhston CC, Miller JZ, Slemenda CW, y cols.** Calcium Supplementation Increases Bone Mineral Density in Children., *N Engl J Med* 1992;327:82-7.
83. **Lobo RA.** Benefits and Risks of Estrogen Replacement Therapy., *Am J Obstet & Gynecol.*, 1995;173:3:982-9.
84. **Sagraves R.** Estrogen Therapy for Postmenopausal Symptoms and Prevention of Osteoporosis., *J Clin Pharmacol.*, 1995;3 2s-10s.
85. **Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW, y cols.** Vitamin D Deficiency in Homebound Elderly Persons., *JAMA* 1995;274;21:1683-6.
86. **Chestnut III CH, y cols.** Alendronate Treatment of the Postmenopausal Osteoporotic Woman: Effect of Multiple Dosages o Bone Mass and Bone Remodeling., *Am J Med.* 1995;99:144-151.
87. **Reginster GY.** Calcitonin for the Prevention and Treatment of Osteoporosis., *Am J Med* 1993;95 (suppl Sa):44s-47s.
88. **Brandi L.** New Treatment Strategies: Ipriflavone, Strontium, Vitamin D metabolites and Analogs., *Am J Med* 1993 95 (suppl Sa):69s-73s.