



UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

**SALUD ÓSEA Y NUTRICIÓN:
ASPECTOS RELEVANTES EN NUESTRO
ENTORNO**

LECCIÓN INAUGURAL
CURSO ACADÉMICO 2020-2021

JUAN DIEGO PEDRERA ZAMORANO
Catedrático de Enfermería
Facultad de Enfermería y Terapia Ocupacional

BADAJOS, 4 DE SEPTIEMBRE DE 2020

ÍNDICE

1.- MASA ÓSEA Y SU PÉRDIDA	2
2.- PICO DE MASA ÓSEA Y EVOLUCIÓN DE LA MASA ÓSEA DURANTE LA VIDA	2
3.- OSTEOPOROSIS	4
3.1. Concepto.	4
4.- FRACTURAS	5
4.1.- Fractura de cadera.	5
5.- VALORACIÓN DE LA MASA ÓSEA	7
6.- NUTRIENTES Y MASA ÓSEA	7
6.1.- Calcio/Fósforo. Ingesta de lácteos.	8
6.2.- ¿Cuál es la importancia del calcio?	8
6.3.- ¿Qué sucede con los productos lácteos?	9
6.4.- Vitamina D.	10
6.5.- Posibles efectos no deseados de los suplementos de calcio y vitamina D.	11
6.6.- Orientación conjunta sobre la vitamina D en la era de Covid-19.	12
6.7.- Proteínas.	13
6.8.- Flavonas y otros.	14
7.- SALUD ÓSEA Y DIETA MEDITERRÁNEA	14
7.1.- Salud ósea e ingesta de pescado.	15
7.2.- Salud ósea y ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) ω -3 y ω -6.	17
7.3.- Salud ósea e ingesta de aceite de oliva.	18
8.- NUTRIGENÉTICA Y SALUD ÓSEA	19
9.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

Excelentísimo Señor Presidente de la Junta de Extremadura, Excelentísimo Señor Rector Mágfco. de la Universidad de Extremadura, Excelentísimas e Ilustrísimas autoridades civiles, militares y eclesiásticas, compañeros y compañeras, estudiantes, personal de administración y servicios, señoras y señores.

Tras recibir la invitación del Sr. Rector para dictar la lección inaugural del curso 2020-2021 en nuestra Universidad, se me vieron a la memoria varias personas y compañeros que han tenido mucho que ver en que esté hoy aquí. Sin duda, la Escuela de Enfermería, actual Facultad de Enfermería y Terapia Ocupacional, que me acogió hace más de 30 años y el grupo de compañeros del área de Enfermería y otras áreas con los que trabajo han permitido esta oportunidad. Mi profundo agradecimiento para ellos.

Se me pidió una intervención breve y bueno es que así sea teniendo en cuenta las circunstancias en las que vivimos. Por otra parte, mi intervención estará dirigida a hacer unas reflexiones sobre aquellos aspectos que en nuestro trabajo habitual de investigación sobre nutrición y salud ósea nos han parecido de interés y entendemos que pueden ser de utilidad a la sociedad a las que nos debemos. Así pues, el tema que voy a tratar está relacionado con una parte de la actividad investigadora que desarrollamos en nuestro Grupo de Investigación de Enfermedades Metabólicas Óseas que nos ha interesado desde hace años.

Como todos ustedes habrán podido observar, cada día con más intensidad, observamos anuncios en distintos medios de comunicación, incluida la prensa profesional, en los que se indica la necesidad de ingerir más calcio para conseguir tener huesos más fuertes y sanos. Cada vez más aparecen productos enriquecidos con este macromineral y vitamina D, con el propósito de favorecer la absorción intestinal del mismo, aunque el exceso de calcio ingerido y absorbido pudiera ser nocivo para el organismo.

De hecho, ya desde hace años, la alta ingesta de calcio se ha relacionado con una mayor predisposición a padecer cáncer de próstata (Chan *et al.*, 1998; Chan *et al.*, 2001; Giovannucci *et al.*, 2006) y también una mayor predisposición a sufrir fractura de cadera osteoporótica en la mujer (Cumming *et al.*, 1997). Estos autores no encontraron un sustancial efecto beneficioso del calcio en la dieta sobre el riesgo de fractura y confirman la dificultad de estudiar el efecto de los suplementos de calcio en estudios observacionales. Por otro lado, a día de hoy, no hay acuerdo en la comunidad científica sobre cuáles son los niveles plasmáticos adecuados de vitamina D (Holick *et al.*, 2011; Rosen *et al.*, 2012).

Estos aspectos, nos han hecho reflexionar dado que se sigue promocionando la ingesta de calcio, vitamina D y otros nutrientes, que sabemos que en algunos casos pueden estar perjudicando y entendemos que debemos llamar la atención sobre los posibles efectos no deseados que pueden producir, como es nuestra obligación en este sentido. También es necesario profundizar en el conocimiento para abrir puertas al conocimiento de nutrientes que pueden tener un mejor aprovechamiento para la salud ósea.

En este tema presentare un breve resumen sobre el hueso, el esqueleto y su desarrollo y la osteoporosis para poder abordar los aspectos de interés de la dieta en nuestro medio y su relación con la masa ósea.

1.- MASA ÓSEA Y SU PÉRDIDA

Cuando hablamos de masa ósea, nos referimos a la cantidad total de tejido óseo del organismo en función del volumen del esqueleto y de la cantidad de células y matriz extracelular mineralizada, que las contiene. En condiciones fisiológicas, la cantidad total de sales minerales depositadas en la matriz por unidad de volumen es relativamente constante; sin embargo, en situaciones patológicas la cantidad de sales minerales puede ser superior o inferior.

Los huesos están formados principalmente de proteínas; como fibras de colágeno fundamentalmente del tipo I, III y V y otras proteínas no colágenas en menor proporción (proteoglicanos, osteocalcina, matriz Gla Proteína, periostina, glicoproteínas como osteonectina, trombospodina, entre otras) (Lin *et al.*, 2020). El principal componente inorgánico del hueso es la hidroxiapatita (HA) $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ (Ramesh *et al.*, 2018). La deposición de HA ocurre a través del proceso llamado biomineralización. Las interacciones entre los minerales y la matriz en los huesos, como los aminoácidos presentes en las proteínas no colágenas, controlan la formación de HA. El colágeno se produce durante la mineralización del tejido y actúa como plantilla para la deposición de HA (Tavafoghi y Cerruti, 2016).

El colágeno es la proteína que proporciona un marco blando y el fosfato de calcio (hidroxiapatita) es el mineral que agrega fuerza y endurece el marco. Esta combinación compleja de colágeno y calcio hace que el hueso sea lo suficientemente fuerte y flexible como para soportar el estrés mecánico al que se ve sometido (Heaney, 2002).

2.- PICO DE MASA ÓSEA Y EVOLUCIÓN DE LA MASA ÓSEA DURANTE LA VIDA

El hueso es un “*tejido vivo*” y dinámico en el que están presentes dos procesos acoplados (formación y resorción o destrucción) que para conservar sus propiedades necesita renovarse constantemente mediante el remodelado óseo, que consiste en la destrucción o resorción ósea por los osteoclastos, seguida de la formación de hueso nuevo por los osteoblastos.

Unas breves palabras sobre el modelamiento y el remodelamiento óseo. Durante el crecimiento se produce el proceso de modelamiento óseo en el que predomina la formación neta de hueso. Este se produce desde que nacemos hasta que alcanzamos el pico de masa ósea (PMO) que es la máxima cantidad de hueso que vamos a tener en nuestra vida, y que se alcanza en mujeres a los 15 años, como hemos comprobado nosotros mediante ultrasonidos (Lavado-García *et al.*, 2012) y otros mediante radiogrametría metacarpiana y otras técnicas (Rico *et al.*, 1994; Heaney, *et al.*, 2000), o bien la reducen a 11-14 años en chicas y 13-17 en varones (Krall *et*

al., 2002). Más del 94% de la de la densidad mineral ósea (DMO) se adquiere ya a los 16 años (Berger *et al.*, 2010). La pubertad es un período importante para la adquisición de hueso y contribuye en gran medida al valor de PMO (Bonjour *et al.*, 2014). Otros autores han sugerido que el mineral óseo todavía se acumula hasta la tercera década de la vida (Recker *et al.*, 1992; Teegarden *et al.*, 1995).

Una vez adquirido el PMO, la cantidad total de masa ósea se estabiliza en una “meseta” que sólo se reducirá de manera fisiológica ante situaciones patológicas o farmacológicas a partir de una cierta edad (Bachrach *et al.*, 1999; Faulkner *et al.*, 2007).

El remodelado óseo es el mecanismo por el cual el hueso “viejo” se renueva para mantener su competencia estructural y mecánica, reparando las microlesiones causadas por la fatiga del material. La mayor o menor velocidad en el remodelamiento es conocida por los anglosajones como “turnover” y es la que indica la intensidad de la tasa de pérdida de masa ósea (Kobayashi *et al.*, 2003; Iñiguez-Ariza y Clark, 2015).

En condiciones normales, la resorción y la formación están equilibradas, la calidad y la DMO se mantienen estables y el hueso es biomecánicamente competente; sólo a partir de la cuarta o quinta década de la vida la DMO desciende de forma lenta y progresiva, fundamentalmente por un predominio cada vez mayor de la resorción ósea. Es más probable que desarrolle osteoporosis si no alcanzó su máxima masa ósea máxima durante sus años de construcción ósea.

La densidad del hueso, la calidad y el remodelado son los “*determinantes de la resistencia ósea*”. La disminución de la densidad, las alteraciones de la calidad y el remodelado óseo acelerado serían la causa fisiopatológica final de la osteoporosis (Seeman, 2002; Recker *et al.*, 2004)

La pérdida de hueso se inicia a diferente edad dependiendo del lugar del esqueleto. En mujeres, en vértebras y radio hay una pequeña pérdida (menor del 1%/año) entre los 20-30 años y la menopausia, con una pérdida rápida (2-6% anual) en los 5 primeros años postmenopausia. En varones parece que la pérdida de hueso es a partir de los 50 años, semejante a la de mujeres de más de 10 años de menopausia (alrededor del 1% anual), tanto en cadera como en radio, costillas, rótula, huesos de la mano o del tobillo seguirían una reducción diferente (Zhu y Zheng, 2020).

La causa principal de la pérdida de masa ósea es la privación de estrógenos que se produce en la mujer después de la menopausia (Riggs *et al.*, 1998). También existen otras situaciones que contribuyen a que se produzca una mayor pérdida de masa ósea, como determinadas enfermedades, hiperparatiroidismo secundario, los efectos secundarios de ciertos fármacos, los cambios hormonales y metabólicos propios de la edad, la inmovilización, la baja exposición a la luz solar, la desnutrición producida por la anorexia, el alcoholismo, etc. Se estima que las mujeres tienen su mayor pérdida de masa ósea en los 5-10 años siguientes a la menopausia (Demontiero *et al.*, 2012).

Según algunos autores y, con resultados a veces dispares, se ha relacionado el PMO con distintos genes (Ferrari y Rizzoli, 2005) siendo uno de los más conocidos el genotipo del receptor de la vitamina D. Se estima que la genética explicaría hasta el 60-80% de la varianza en la masa ósea, estando implicados distintos fragmentos cromosómicos y, además del gen codificador del receptor Vit D, los de otros receptores (estrogénico 1 y 2, calcitonina, paratiroidea 1, colágeno alfa 1 y 2, interleukina 6, Apo E, factor de crecimiento beta 1, aromataasa, factor de necrosis 2, etc. (Mora y Gilsanz, 2003; Ralston y de Crombrughe, 2006).

Antes de que se lleve a cabo el estudio de asociación de todo el genoma (GWAS), se han identificado que los genes LRP5 (Koay *et al.*, 2007) y ESR1 (Tobias *et al.*, 2007) están asociados con la DMO en niños y adolescentes. Aunque los GWAS para la osteoporosis y rasgos relacionados se realizan principalmente en la población adulta, algunos también se han realizado en personas más jóvenes, incluidos niños (Timpson *et al.*, 2009; Medina-Gomez *et al.*, 2012; Chesi *et al.*, 2015), adolescentes (Paternoster *et al.*, 2010) y mujeres premenopáusicas (Koller *et al.*, 2010).

La adquisición de este pico (PMO) se realizaría esencialmente por la actuación de las hormonas sexuales sobre factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) (Schurch *et al.*, 1998), factor que también es estimulado por distintos nutrientes, en especial las proteínas, tanto en jóvenes como en adultos y ancianos (Rico *et al.*, 1994). También hay factores no nutricionales que actúan a través del IGF-1 que se sabe aumenta la actividad osteoblástica en humanos y tiene una relación directa con la DMO (Ma *et al.*, 2008; Hejazi *et al.*, 2020).

3.- OSTEOPOROSIS

3.1. Concepto

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, cuya definición aceptada por consenso es “*enfermedad esquelética sistémica caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a fracturas*” (NIH Consensus Panel, 1993; NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy, 2001). Los elementos esenciales de esta definición son la masa ósea baja y la alteración de la microarquitectura, que distinguen a la osteoporosis de otras enfermedades óseas. La alteración de la microarquitectura se caracteriza por la pérdida, adelgazamiento y falta de conexión entre trabéculas óseas, junto con una serie de factores, como alteraciones en el remodelado óseo, la propia geometría del hueso, etc., que se han agrupado bajo el concepto de calidad ósea (Recker y Barger-Lux, 2004). Esta disminución de la calidad ósea está causada por factores genéticos y ambientales (Ferrari y Rizzoli, 2005).

La prevalencia de la osteoporosis en España en mujeres posmenopáusicas de entre 70-79 años es un 40% y en las mujeres de entre 60 y 69 años en unos valores de casi el 39%. Cuando, en el mismo estudio, se revisó la prevalencia de la osteoporosis en cuello de fémur, las cifras se situaron en valores del 24,2% en el grupo de 70-79 años (Díaz-Curiel *et al.*, 2001), cifras

parecidas a las obtenidos por nosotros en Extremadura (Canal Macías, 2011) coincidiendo con que la mayor parte de la osteoporosis en nuestra Comunidad se produce en la columna lumbar. La prevalencia de osteoporosis densitométrica en hombres mayores de 50 años estandarizado por edad, cambió de 7,7% para los hombres entre 50 y 69 años a 12,5% en los mayores de 80 años (Naves *et al.*, 2005). Hay informes diferentes y, a veces, contradictorios sobre la prevalencia e incidencia de osteoporosis en diferentes sociedades. En promedio, las tasas de prevalencia de osteoporosis en hombres y las mujeres mayores de 50 años han sido publicadas como 1:3 y 1:8 respectivamente, lo que indica un mayor riesgo de osteoporosis en las mujeres (Cloutier y Barr, 2003). Habitualmente la rotación anual del hueso es de 0.2-0.5% entre las edades de 40 y 45 años (Hejazi *et al.*, 2020).

4.- FRACTURAS

La verdadera magnitud del problema de una pérdida de masa ósea o una baja masa ósea nos la proporciona la complejidad de sus complicaciones. Y las fracturas y sus complicaciones son las manifestaciones clínicas de la osteoporosis (Sosa Henríquez, 1997). Se consideran como típicamente osteoporóticas las fracturas de la extremidad proximal del fémur, vértebra, húmero y extremidad distal del radio o fractura de Colles, aunque puede producirse cualquier fractura (Cummings SR y Melton LJ, 2002).

4.1.- Fractura de cadera

La fractura de cadera, probablemente la más grave de ellas, es un problema de salud importante debido al aumento de la mortalidad, la morbilidad y el impacto funcional en estos pacientes (solo el 30-40% de estos pacientes recuperan su estado funcional anterior), así como el costo económico que supone para el Sistema Nacional de Salud (Cree *et al.*, 2000; O'Neill y Roy, 2005). Además, se espera que aumente a medida que crece la esperanza de vida. Recientemente se ha constatado que la incidencia de estas fracturas está incrementándose en nuestro país, en concordancia con todos los registros a nivel mundial (Guzon-Illescas *et al.*, 2019). El beneficio del aumento de la esperanza de vida tiene como contrapartida que aumenten ciertas afecciones que tienen una relación directa con la longevidad.

En Extremadura entre 2000 y 2012 ha habido un incremento en el número de fracturas del 29% aproximadamente: de 726 fracturas en 2000 a 1019 fracturas en 2012 (Etxebarria-Foronda *et al.*, 2015). Nosotros ya observamos en 2004, en un estudio longitudinal sobre fractura de cadera por trauma no violento en personas mayores de 50 años en la población extremeña de la provincia de Cáceres, que este tipo de fractura estaba aumentando en estos años y que su incidencia era mayor en mujeres que en varones, aunque el porcentaje del tipo de fractura, según su localización anatómica, es el mismo por sexos. Estudiamos 1.577 fracturas de cadera que tuvieron lugar en Cáceres en los años 1997 al 2000, ambos inclusive (Pedrera-Zamorano *et al.*, 2004).

Pero lo realmente importante, en nuestra opinión, es la mortalidad asociada a la fractura de cadera debido al propio traumatismo o a las complicaciones que se derivan del periodo

operatorio o por la inmovilidad prolongada, etc. El aumento de la mortalidad después de la fractura de cadera ha sido ampliamente publicado. La mortalidad acumulada después de 1 año de ocurrencia de fractura de cadera varía entre 20 y 40% (Browner *et al.*, 1996; Center *et al.*, 1999; Cummings *et al.*, 2002; Kanis *et al.*, 2003; Tarazona-Santabalbina *et al.*, 2012) con tasas de mortalidad más altas en hombres que en mujeres (Abrahamsen *et al.*, 2009; Kannegaard *et al.*, 2010). Teniendo en cuenta las fracturas de cadera que hubo en 2012 hubo en Extremadura es fácil estimar el coste de vidas en personas mayores de 65 años, sólo en el primer año post-fractura.

Además, después de una fractura de cadera, el riesgo de mortalidad por cualquier otra causa aumenta entre cinco y ocho veces, y aunque disminuye durante los primeros años, el exceso de mortalidad se mantiene más alto que la mortalidad para la población general durante un período de al menos 10 años (Haentjens *et al.*, 2010; Omsland *et al.*, 2014). La literatura describe diferentes factores asociados a la mortalidad, entre ellos la edad, el sexo masculino, la demencia, la patología cardíaca, la institucionalización, la comorbilidad y el cambio de residencia o los programas de rehabilitación realizados tras la fractura de cadera (Hu *et al.*, 2012; Ha *et al.*, 2015; Riska *et al.*, 2018).

Por otra parte, la mortalidad relacionada con las fracturas de cadera puede ser equiparable a la causada por enfermedades cardiovasculares. Se calcula que en la Unión Europea la fractura de cadera puede generar una mortalidad de hasta el 30% en los primeros 6 meses y ser causa de gran morbilidad. Todo ello hace que sean necesarios el diagnóstico y el tratamiento correctos de la osteoporosis, pero fundamentalmente su prevención (Ezquerro, 2006)

Existe una variación notable en la incidencia de fractura de cadera en las diferentes regiones del planeta (Kanis *et al.*, 2012), incluso en nuestro propio país por provincias y comunidades (Azagra *et al.*, 2015). En lo que a Europa respecta, la mayor incidencia se da en los países nórdicos y la menor en las regiones Mediterráneas (Ismail *et al.*, 2002). Las posibles causas de esta incidencia son variadas (Baron *et al.*, 2001) y aunque se desconocen las razones por las que el riesgo de fractura varía tanto, las tendencias en la incidencia sugieren la influencia de factores tales como la geografía, la demografía, el clima, el estatus social, la economía y el género más que factores genéticos. No obstante, como bien señalan Johnell *et al.* las posibles causas de la incidencia dependen de factores propios de cada zona más que de la edad de menopausia, dado que ésta suele ser superponible en todo el mundo en torno a los 50 años en la mujer. En este sentido sólo los hábitos y el estilo de vida de una zona determinada podrían justificar la distinta incidencia observada (Johnell *et al.*, 1992). En definitiva, otros factores, como los genéticos, ambientales o de exposición solar, probablemente sean poco relevantes, ya que no ha habido cambios considerables en estos períodos que puedan explicar una influencia en la incidencia de este tipo de fracturas.

Cuando analizamos las tasas de fractura de fémur por CC. AA., en nuestro país, se observa una variabilidad importante de la incidencia entre regiones y se han mostrado independientes de la etnia y de las tasas de envejecimiento (Etxebarria-Foronda *et al.*, 2015). Clásicamente se ha discutido la influencia solar en la salud ósea de las diferentes regiones españolas, pero al ver el mapa que se presenta en el trabajo de Azagra y colaboradores (Azagra *et al.*, 2015),

si exceptuamos Canarias, vemos que las zonas a priori más soleadas son las que tienen mayor tasa de fracturas (Andalucía, Cataluña, Comunidad Valenciana). Parece que el modo de vida en los núcleos rurales, en los que existe una mayor actividad física en las últimas etapas de la vida, podría explicar una menor tasa de incidencia de fracturas en estas zonas, aunque no hay datos claramente comparativos en España. Se considera el ejercicio físico en la edad avanzada como una de las mejores estrategias para la prevención de caídas, y esto podría explicar en parte como ciertas comunidades envejecidas presentan una menor tasa ajustada de fractura de fémur (Uusi-Rasi *et al.*, 2015) y que nosotros observamos en mujeres postmenopáusicas (Calderón-García, *et al.* 2013).

5.- VALORACIÓN DE LA MASA ÓSEA

Entre las técnicas de valoración ósea, la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) axial es la técnica oro para diagnosticar osteoporosis atendiendo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud y se puede aplicar para diagnosticar la osteoporosis entre mujeres posmenopáusicas, mujeres y hombres (edad > 50 años) y pueden ser diagnosticados de osteoporosis y de osteopenia o baja masa ósea (Writing Group for the ISCD Position Development Conference, 2004. La información que aporta la DXA es de superficie del contenido de HA del hueso en g/cm².

La tomografía computarizada cuantitativa (QCT) axial y periférica valoran masa ósea, pero no se utilizan tan ampliamente como la DXA. QCT puede medir la DMO cortical y trabecular por separado. Da información sobre DMO volumétrica (en oposición a la DXA-DMO que es de superficie) (Pedrera-Zamorano *et al.*, 2015). Un método alternativo para estimar la DMO se deriva del ultrasonido óseo cuantitativa (QUS), que generalmente consiste en dos técnicas diferentes de medición de ultrasonido, a saber, la atenuación del ultrasonido de banda ancha y la velocidad del sonido, típicamente en el talón-calcáneo y en falanges de la mano; técnicas en las que tenemos amplia experiencia desde hace años (Pedrera-Zamorano *et al.*, 2000; Pedrera-Zamorano *et al.*, 2003; Lavado-García *et al.*, 2012).

6.- NUTRIENTES Y MASA ÓSEA

Hasta hace poco, el enfoque principal para la nutrición y la masa ósea ha sido casi exclusivamente el calcio y la vitamina D. En los últimos años, la atención se ha desplazado hacia el papel de otros nutrientes sobre la DMO y para la prevención de fracturas (Tucker, 2009). Ahora se tienen especial interés en el papel controvertido de las proteínas, de varios minerales (incluyendo fósforo, magnesio y potasio), vitaminas (incluyendo vitamina K, vitaminas B y vitamina C antioxidante), y carotenoides. Además, alimentos y componentes alimenticios (incluidas frutas y verduras, bebidas gaseosas y alcohol) han sido examinados (Nieves, 2013). En los últimos años, la ingesta y prescripción de productos con calcio se ha incrementado; es difícil ver un lineal de lácteos de una gran superficie en el que no nos encontremos mayoritariamente productos modificados, enriquecidos en Calcio, Vitamina D, flavonas, etc.

6.1.- Calcio/Fósforo. Ingesta de lácteos

Son probablemente los nutrientes más estudiados en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. El esqueleto de un adulto contiene entre 1.100-1.500 g de calcio. En peso, el calcio representa el 40% del mineral óseo y el fósforo el 60% (Heaney, 2002).

Los fosfatos están muy repartidos en la alimentación, predominando claramente sobre el calcio. Sólo en los lácteos se encuentra un equilibrio en el aporte de ambos nutrientes (Rico, 2001). Algunos alimentos, como los refrescos de cola, tienen importantes cantidades de fósforo, el cual proviene del ácido fosfórico agregado a las bebidas de cola para lograr su sabor ácido.

En cualquier caso, el calcio, por sí solo, no hace el hueso; se sabe que el mejor aprovechamiento del calcio dietético va a depender, en gran medida, de la ingesta paralela de otros nutrientes; por ejemplo, de fosfatos. Se recomienda que la relación de la ingesta debe dar una relación Ca/P igual o mayor a 1; de hecho, las recomendaciones de la FDA de ingesta de ambos minerales en adultos es la misma de 1200 mg. Lo que nos viene a indicar que consumamos menos fósforo, no más calcio (Anderson, 1996). Además, el exceso de fosfatos induce supresión en la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (DeLuca, 1974) lo que ocasiona una menor absorción intestinal de calcio ingerido. Las dietas occidentales son ricas en este mineral y pueden ser perjudiciales y causantes de disminución de masa ósea.

En nuestro grupo hemos estudiado la ingesta de calcio en mujeres y hombres de distintas edades; incluso en situaciones patológicas tales como enfermedad celiaca, fibrosis quística, etc. En general, la ingesta media de calcio de los grupos que hemos estudiado está dentro de las recomendaciones de 800-1200mg/d, lo que equivale a 3-4 vasos de leche/día (Pedrera-Zamorano *et al.*, 2000; Pedrera-Zamorano *et al.*, 2001; Lavado-García *et al.*, 2012).

Otro tanto podemos decir del equilibrio en la ingesta Ca/proteínas. La ingesta recomendada de proteínas es de 0,8g/kg de peso y día y esto lo superamos ampliamente en nuestra comunidad desde que estamos estudiando la dieta en nuestro medio (Pedrera-Zamorano *et al.*, 2001). Según hemos puesto en nuestros trabajos la media de ingesta de proteínas es elevada en todos los casos; en muchos casos, duplicamos las recomendaciones y, como para el fósforo, para un mejor aprovechamiento del calcio ingerido se ha sugerido un equilibrio entre la ingesta de calcio y la de proteínas. Hasta ahora se estimaba que había que reducir la ingesta proteica, ya que el exceso de proteínas en la dieta produce acidosis e hipercalcemia, aspectos que podrían afectar al esqueleto (Dawson-Hughes, 2003; van den Heuvel *et al.*, 2017). Sin embargo, como comentaremos a continuación más ampliamente, esto está cambiando en la actualidad, ya que el aumento en la excreción urinaria de calcio observada después de una dieta rica en proteínas probablemente se origina en una mayor absorción intestinal en lugar de por pérdida de calcio óseo (Calvez *et al.*, 2012).

6.2 ¿Cuál es la importancia del calcio?

Tenemos que señalar que la acreción de calcio en el hueso se produce, después, no antes, de la formación de matriz ósea (Rico, 1998), consecuentemente parece importante reconocer que la demanda de calcio esquelética está regulada por la síntesis de dicha matriz. Si los suplementos de calcio, vía inhibición de la Paratohormona (PTH), disminuyen el remodelamiento óseo,

es obvio que disminuyen la formación de matriz ósea y, consecuentemente, disminuyen las demandas del propio calcio.

Un buen ejemplo del papel del calcio en la osteoporosis involutiva, lo tenemos en que las poblaciones japonesa y china que tienen una baja y muy baja ingesta de calcio, inferior a 600 y 400 mg/día por persona respectivamente y la tasa de fractura de cadera que tienen es menor que la de la población americana, a pesar de ser superponibles los traumas por caídas (Balk *et al.*, 2017). La población china tiene menos fracturas que la europea y americana. Por otro lado, las poblaciones nórdicas tienen una elevada ingesta de calcio y son las que más alta incidencia tienen de osteoporosis postmenopáusica y senil (Davis *et al.*, 1997) y de fracturas (Ismail *et al.*, 2002). Además, se podría deducir que, si el calcio por sí solo fuera tan importante para la masa ósea, cabría esperar diferencias significativas en la masa ósea entre las poblaciones, y esto no es así, si exceptuamos los cambios que puede haber dependientes de la raza. A pesar de las importantes diferencias existentes en la ingesta de calcio entre países, la masa ósea tiene unos valores superponibles en prácticamente en todas las poblaciones de raza blanca, lo que ha podido saberse gracias a la generalización de las medidas de la misma en los últimos años.

Lo importante, a nuestro juicio, es conocer el balance orgánico del calcio (lo que ingresamos y lo que eliminamos) y que debería existir un equilibrio y esto, a este respecto se ha calculado una necesidad media de unos 550 mg/día, con un peso medio de 60 kilos en las mujeres (Moreiras, *et al.*, 2013). En nuestra comunidad y en nuestro país la ingesta media supera los 800 mg/día que cubre las necesidades del mineral y obviamente, lo innecesario de aportar suplementos de este.

De vital importancia también es el calcio disponible para el metabolismo óseo, que es determinado no solo por la ingesta, sino también por las tasas de absorción y excreción en la infancia y adolescencia y la adquisición de cantidades adecuadas para una óptima masa ósea (Bachrach, 2001). La absorción aumenta al 30% en la pubertad en mujeres blancas y 39% en negros (Weaver *et al.*, 1995; Abrams *et al.*, 1995). La excreción urinaria y fecal también es menor en adolescentes que en mujeres adultas jóvenes (Weaver *et al.*, 1995; Abrams *et al.*, 1995).

6.3.- ¿Qué sucede con los productos lácteos?

Recientemente se han publicado metaanálisis de estudios sobre los posibles efectos del consumo de leche y productos lácteos sobre la osteoporosis y el riesgo de fractura. En el reciente trabajo de Malmir y colaboradores, sus resultados indican en la metarregresión lineal que cada ingesta adicional de leche de 200 gramos por día se asoció con un riesgo 9% mayor de fractura de cadera en los estudios de cohortes; y concluyen que, dadas las ventajas de la cohorte sobre los estudios de casos y controles, estiman que una mayor ingesta de leche y productos lácteos no se asoció con un menor riesgo de osteoporosis y fractura de cadera (Malmir *et al.*, 2020).

En el mismo sentido, en otra revisión y metaanálisis también de este mismo año 2020, Hidayat K y colaboradores consideran que, mientras algunas personas evitan la ingesta de productos lácteos por una variedad de razones, muchas otras aprecian el sabor de la leche, el queso y el

yogur y los beneficios potenciales para la salud derivados de los nutrientes presentes en ellos. El juicio individual puede jugar un papel importante en la decisión de si los beneficios para la salud de la ingesta de leche y otros productos lácteos superan los riesgos potenciales para la salud, a menudo influenciados por diversas fuentes de información. Los autores aportan una proporción sustancial de la evidencia científica actual (Fenton y Lyon, 2011; Lamarche *et al.*, 2015; Rozenberg *et al.*, 2016; Thorning *et al.*, 2016; Hidayat *et al.*, 2019) en este campo, y demuestran la naturaleza científicamente errónea y engañosa de las afirmaciones que indican que los productos lácteos causan muchas enfermedades, como fracturas de hueso. Los posibles conceptos erróneos y hechos comúnmente observados sobre el consumo de lácteos y la salud ósea han sido ampliamente señalados en la bibliografía (Kerstetter *et al.*, 2005; Dargent-Molina *et al.*, 2008; Fenton *et al.*, 2009; Hunt *et al.*, 2009; Sahni *et al.*, 2010; Fenton *et al.*, 2010; Cao *et al.*, 2011; Calvez *et al.*, 2012; Mangano *et al.*, 2014; Rizzoli *et al.*, 2018; Darling *et al.*, 2019). Pero estiman que es seguro decir que los productos lácteos no garantizan huesos sanos y fuertes, ni son perjudiciales para la salud ósea. Tener un estilo de vida saludable, incluida la participación en la actividad física, el mantenimiento de un peso saludable, el consumo limitado de alcohol, evitar fumar y la ingesta de una dieta sana y equilibrada que proporcione un suministro adecuado de nutrientes beneficiosos para la salud ósea, es esencial para el mantenimiento de salud ósea (Zhu y Prince, 2015; Weaver *et al.*, 2016). En este caso, los productos lácteos pueden incorporarse a una dieta sana y equilibrada, ya que contienen un paquete único de nutrientes valiosos que son importantes para la salud ósea (Burrow *et al.*, 2018; Hess *et al.*, 2018; Rizzoli, 2014; Rozenberg *et al.*, 2016; Geiker *et al.*, 2019). De estos trabajos, muy bien documentados, se puede decir que, en conjunto, no hay una razón convincente “para desalentar el consumo moderado de leche y lácteos” en individuos sin una condición contraindicadora (por ejemplo, intolerancia a la lactosa, alergia a la leche). Obsérvese la conclusión sobre “consumo moderado”.

Nosotros hemos podido comprobar en nuestros trabajos que la ingesta adecuada de calcio tiene efectos protectores sobre la masa ósea; lo hemos observado con la ingesta de cafeína y vitamina D; la ingesta de selenio, en la que se muestra que los efectos negativos de la ingesta excesiva de selenio de la dieta en nuestro medio desaparecen si la ingesta de calcio es igual a o superior a 800 mg/día (Pedrera-Zamorano *et al.*, 2012). Nosotros consideramos que el consumo de calcio dentro de las recomendaciones favorece la salud ósea considerando el equilibrio con el resto de los elementos de la dieta.

6.4.- Vitamina D.

Es una hormona imprescindible en la formación y el mantenimiento del hueso. Actúa fundamentalmente aumentando la absorción cálcica en el tubo digestivo y la reabsorción renal del calcio. La capacidad del cuerpo para absorber adecuadamente el calcio en la dieta está determinada por la presencia de vitamina D. El metabolito de la vitamina D — 1,25-dihidroxicolecalciferol — actúa como una hormona en la regulación del metabolismo del calcio y el fósforo para el mantenimiento del calcio sérico normal y concentraciones de fósforo que aseguran una mineralización ósea normal (Schmid y Walther, 2013; Hess *et al.*, 2018). En los humanos la vitamina D puede sintetizarse naturalmente a través de la acción de la luz solar en la piel (Schmid y Walther, 2013). Sin embargo, debido al estilo de vida moderno actual, que se caracteriza por las actividades diarias que tienen lugar en interiores, el grado de exposición al sol a menudo es insuficiente para una síntesis óptima de vitamina

D (Schmid y Walther, 2013). Además, la síntesis de vitamina D inducida por el sol está muy influenciada por varios factores, como la estación, la latitud, la altitud, la pigmentación de la piel y el uso de protector solar (Schmid y Walther, 2013). En este caso, la ingesta dietética de vitamina D también es importante para garantizar la ingesta adecuada de esta vitamina. Nosotros, en nuestra Comunidad, pudimos observar en mujeres postmenopáusicas que tenía más masa ósea el grupo de mujeres que consumía más de 400 UI / d de vitamina D respecto a las que tomaban cantidades inferiores. (Rico *et al.*, 2002).

Hay evidencia de que el riesgo de fractura aumenta con niveles de vitamina D por debajo de 50 nmol/l (Gerdhem *et al.*, 2005; Ross *et al.*, 2011). Normalmente a toda fractura de cadera se la considera osteoporótica; nosotros publicamos en 2013 (Pedrera-Zamorano *et al.*, 2013) que esta afirmación puede ser una errónea circunstancia ya que probablemente muchas de las fracturas consideradas osteoporóticas puedan serlo por osteomalacia, es decir, por un déficit de vitamina D. Tenemos que señalar que nosotros hemos encontrado déficit de Vitamina D en nuestro medio en mayores de 70 años con fractura de cadera hasta en el 80% de los sujetos tanto hombres como mujeres (Moran *et al.*, 2013; Moran *et al.*, 2015a; Moran *et al.*, 2015b).

Existen muchas referencias relativas al déficit de vitamina D en la población extremeña y española de todas las edades en los meses de invierno (González-Molero *et al.*, 2011; Quesada Gómez *et al.*, 2011). Y, aunque se dice que en España, por las horas de luz que tenemos, está garantizada la síntesis epitelial de vitamina D por los rayos solares y que no hay déficit significativo de la vitamina D en la población, esto está lejos de la realidad. La latitud de Extremadura es de 39°N y se sabe que en Madrid con 40° de latitud N la fotosíntesis de vitamina D en la piel es nula durante los meses de invierno. Ya se demostró hace años que durante los meses de invierno (enero-marzo) el déficit de vitamina D era del 90%. Superponible prevalencia hay en Grecia con 38° N, lo que minimiza la influencia de la luz en los niveles de vitamina D (van der Wielen *et al.*, 1995).

En la actualidad el nivel óptimo de vitamina D en suero es el foco de un intenso debate científico (Holick *et al.*, 2011; Rosen *et al.*, 2012) aunque ciertamente hay evidencia de que el riesgo de fractura aumenta con niveles de vitamina D por debajo de 50 nmol/l (Gerdhem *et al.*, 2005; Ross *et al.*, 2011).

6.5.- Posibles efectos no deseados de los suplementos de calcio y vitamina D.

Recientemente, se ha cuestionado la utilidad de la suplementación con calcio (solo o con vitamina D concomitante), ya que algunos estudios informaron solo una eficacia débil de estas suplementaciones para reducir el riesgo de fracturas por fragilidad. Por otro lado, además de los efectos secundarios gastrointestinales de los suplementos de calcio y el riesgo de cálculos renales relacionados con el uso de suplementos de calcio y vitamina D administrados conjuntamente, otros datos recientes sugieren posibles efectos cardiovasculares adversos de la suplementación con calcio (Li *et al.*, 2018).

En una revisión reciente Reid y Bolland señalan que el balance de evidencia indica que el uso generalizado de suplementos de calcio en individuos sin una patología ósea específica no es útil y puede causar daño (Reid y Bolland, 2020). Del mismo modo, los suplementos

de vitamina D debe reservarse para aquellos con factores de riesgo clínico de deficiencia de vitamina D, principalmente con poca exposición a luz solar o piel oscura y no vivir en un ambiente soleado. Estas recomendaciones son consistentes con los del Grupo de trabajo de servicios preventivos de los Estados Unidos, que no admiten el uso de suplementos de calcio o vitamina D en adultos que viven en comunidades sanas (Moyer, 2013). La posición de la Fundación Internacional de Osteoporosis es similar, a saber, que *“la suplementación con calcio solo para la reducción de fracturas no está respaldado por la literatura `sino que` la suplementación con calcio, con suplementos de vitamina D concomitantes, es compatible con pacientes con alto riesgo de insuficiencia de calcio y de vitamina D”* (Harvey et al., 2017). La eficacia y la seguridad de los medicamentos antirresortivos para la osteoporosis no requiere la administración conjunta de suplementos, excepto para el tratamiento o prevención de la deficiencia de vitamina D en aquellos con factores de riesgo clínico.

6.6.- Orientación conjunta sobre la vitamina D en la era de Covid-19

La Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) se ha unido a la Sociedad Americana para la Investigación de Hueso y Minerales (ASBMR), junto con la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE), la Sociedad Endocrina, la Sociedad Europea de Tejidos Calcificados (ECTS) y la Fundación Nacional de Osteoporosis (NOF), para publicar una guía conjunta sobre la vitamina D en respuesta a la pandemia mundial actual.

La principal fuente de vitamina D es a través de exposición directa de 15-30 minutos a la luz solar en la piel (es decir, exposición segura, evitando las quemaduras solares) diariamente. La pandemia de COVID-19, con aislamiento en el interior generalizado debido a las órdenes de *“quedarse en casa”* en muchos países, ha tenido un impacto en la actividad física al aire y el tiempo libres. Como resultado, las personas han pasado menos tiempo al aire libre, con menos oportunidades de obtener esta importante vitamina a través de la exposición a la luz solar.

En su guía conjunta, las seis organizaciones científicas y médicas recuerdan a los individuos la importancia de obtener la dosis diaria recomendada de vitamina D. La guía, disponible en el sitio web de ASBMR, establece: La evidencia científica respalda claramente los beneficios que la vitamina D, en combinación con la ingesta de calcio, desempeña en la construcción de esqueletos fuertes y la prevención de la pérdida ósea.

Para aquellos que no pueden pasar al menos 15-30 minutos con exposición directa al sol cada día, la forma más fácil de adquirir vitamina D es a través de alimentos suplementados con vitamina D y/o suplementos nutricionales de vitamina D.

El ASBMR, AACE, Endocrine Society, ECTS, NOF y IOF recomiendan que la mayoría de los adultos mayores de 19 años obtengan entre 400-1000 Unidades Internacionales (UI) de vitamina D diariamente de alimentos y/o suplementos (la ingesta ideal depende de la edad y sexo).

Coinciden con las conclusiones de la reciente revisión de Grant y colaboradores que indican que la vitamina D es muy segura cuando se toma en dosis razonables y es importante para la salud musculoesquelética. Es probable que los niveles disminuyan a medida que las personas reducen la actividad externa y, por lo tanto, la exposición al sol durante la pandemia. La

mayoría de los adultos mayores y jóvenes pueden tomar 400-1000 UI diarias de manera segura para mantener los niveles de vitamina D dentro del rango óptimo según lo recomendado por las pautas del Instituto de Medicina (Grant *et al.*, 2020).

6.7.- Proteínas.

En los últimos años, la relación entre la ingesta de proteínas en la dieta y la salud ósea ha recibido mucha atención. Se han planteado inquietudes sobre la seguridad de un alto consumo de proteínas en la dieta, pero también se han encontrado efectos beneficiosos sobre la salud ósea. La controversia en el efecto de las proteínas sobre la masa ósea podemos considerarla desde dos puntos de vista:

1º.- El aumento de la ingesta de proteínas por diferentes mecanismos puede afectar positivamente la salud ósea a través de la absorción de calcio y el aumento de la secreción de IGF-1, así como la masa corporal magra (Hunt *et al.*, 2009; Kerstetter *et al.*, 2011; Cao *et al.*, 2011; Zand *et al.*, 2016).

2º. La alta ingesta de proteínas produce un aumento de la excreción urinaria de calcio, un balance negativo de calcio y una pérdida de masa ósea en personas jóvenes y mayores. Esto se debe principalmente al entorno ácido creado por el metabolismo de las proteínas, específicamente las proteínas animales, en el cuerpo humano. Este ambiente ácido se crea debido a los aminoácidos que contienen azufre y la producción de equivalentes ácidos (Dawson-Hughes, 2003; van den Heuvel *et al.*, 2017).

Hasta ahora, varias revisiones sistemáticas y un documento de consenso de expertos de 2018 analizan los efectos de la proteína dietética en la salud ósea en adultos (Rizzoli *et al.*, 2018) En el documento se establece que la ingesta de proteínas por encima de la dosis diaria recomendada, en combinación con una ingesta adecuada de calcio, se asocia con una mayor DMO, una menor tasa de pérdida ósea y una fractura moderadamente reducida. Se requieren suministros adecuados de proteína dietética para un crecimiento óseo óptimo y el mantenimiento de huesos sanos. La variación en la ingesta de proteínas dentro del rango “normal” representa del 2 al 4% de la variación de la DMO en adultos. En las personas mayores con osteoporosis, una mayor ingesta de proteínas ($\geq 0,8$ g / kg de peso corporal / día, es decir, por encima de la dosis diaria recomendada actual) se asocia con una mayor DMO, una tasa más lenta de pérdida ósea y un menor riesgo de fractura de cadera, siempre que la ingesta dietética de calcio sea adecuada. La intervención con suplementos de proteínas dietéticas atenúa la disminución de la DMO relacionada con la edad y reduce los niveles de marcadores de recambio óseo, junto con un aumento de IGF-1 y una disminución de PTH. No hay evidencia de que la carga ácida derivada de la dieta sea perjudicial para la salud ósea. Por tanto, la ingesta insuficiente de proteínas en la dieta puede ser un problema más grave que el exceso de proteínas en los ancianos.

Además, en la reciente revisión sistemática, encargada por la Fundación Nacional de Osteoporosis sobre el efecto del nivel de proteína de la dieta en los huesos (Shams-White *et al.*, 2017) se concluye que la evidencia actual no muestra efectos adversos de una mayor ingesta de proteínas. Aunque hubo tendencias positivas en la DMO en la mayoría de los sitios óseos, solo en columna lumbar mostró evidencia moderada para apoyar los beneficios de una mayor ingesta de proteínas. Los estudios fueron heterogéneos y no se pudieron excluir los

factores de confusión.

Rapuri y colaboradores (2013) han recomendado la ingesta de 1 g / kg de proteína, que es ligeramente superior a la recomendación estándar (0,8 g / kg) para el mantenimiento de la salud ósea (Rapuri *et al.*, 2013).

Otro aspecto de interés es conocer los efectos del tipo de proteína sobre la masa ósea, proteínas de origen animal vs proteínas de origen vegetal. En la reciente revisión sistemática de Shams-White *et al.* 2018, los resultados no apoyan que el consumo de proteína de soja sea más ventajoso en comparación con las proteínas animales, o viceversa. No hubo evidencia suficiente para sacar conclusiones sobre fracturas y caídas. No encontraron efectos adversos de la soja ni de las proteínas animales sobre la salud ósea. Concluyeron que se necesitan más ensayos clínicos aleatorios, más grandes y a largo plazo y estudios de cohortes prospectivos correctamente diseñados que comparen las relaciones dosis-respuesta de la soja y otras proteínas vegetales con la proteína animal (Shams-White *et al.*, 2018).

6.8.- Flavonas y otros

Quizá sea conveniente señalar la importancia de las legumbres (judías, lentejas, garbanzos, guisantes, etc.) ricos en fitoestrógenos. Estos componentes no nutrientes de la dieta tienen propiedades estrogénicas y antiestrogénicas, ello hace que tengan un efecto protector de las enfermedades occidentales, que incluyen el cáncer de mama, el cáncer de próstata, las enfermedades cardiovasculares y también la osteoporosis.

Hay estudios que relacionan la cantidad de sofocos en la menopausia en razón a la ingesta de fitoestrógenos y se observa una relación inversa entre ellos, así como la citología vaginal (Dalais *et al.*, 1998; Messina, 1999; Daly, 2017).

Los fitoestrógenos aumentan la formación ósea al menos de dos maneras, actúan primero, a través de la activación de los receptores de estrógenos que causan la mayor activación de los osteoblastos (Jo *et al.*, 2008), y segundo, aumentando la producción del IGF-1 que se sabe aumenta la actividad osteoblástica en humanos y tiene una relación directa con la DMO (Ma *et al.*, 2008; Hejazi *et al.*, 2020).

7.- SALUD ÓSEA Y DIETA MEDITERRÁNEA

Diferentes estudios han mostrado que en los países del ámbito Mediterráneo la incidencia de osteoporosis es menor, explicándolo fundamentalmente por los hábitos dietéticos (Rivas *et al.*, 2013; Jennings *et al.*, 2018; Julián *et al.*, 2018) asociados entre otros aspectos a unas costumbres específicas que incluyen la ingesta de moderada a elevada de pescado y aceite de oliva. La reciente declaración de la European Menopause and Andropause Society (Cano *et al.*, 2020) ha concluido que, aunque es necesario seguir investigando para profundizar en el conocimiento sobre las relaciones de la dieta mediterránea con la salud ósea en general, esta se considera una dieta apropiada para las mujeres con osteoporosis, aunque no debe utilizarse como estrategia de tratamiento.

No parece estar clarificado en cualquier caso en la literatura el papel que la dieta mediterránea pueda tener en la disminución del riesgo de fracturas o la mejora de la DMO debido fundamentalmente al carácter observacional de la mayoría de los estudios publicados (Kunutsor *et al.*, 2018). Sin embargo, un reciente metaanálisis ha venido a arrojar un poco más de luz y evidencia de que la adherencia a la dieta mediterránea se asocia con un menor riesgo de fractura y también con una mayor DMO (Malmir *et al.*, 2018).

Así, el consumo elevado de pescado en el contexto de una dieta con características semejantes a la dieta mediterránea se ha asociado con una mejor masa ósea en mujeres griegas (Kontogianni *et al.*, 2009) y por nosotros en mujeres españolas premenopáusicas (Pérez-Rey *et al.*, 2019). En este último caso el aumento en la adherencia a la dieta mediterránea se asoció con una mejor salud ósea determinada mediante diferentes técnicas de densitometría ósea, resultados similares a los observados en otros estudios en España e Italia (Rivas *et al.*, 2013; Vuolo *et al.*, 2015; Savanelli *et al.*, 2017).

Los efectos beneficiosos de la dieta mediterránea sobre la salud ósea vendrían a ser por tanto fruto de la acumulación de los componentes individuales que caracterizan a esta. Es ampliamente aceptado que la nutrición, además de ser un factor modificable, es un factor esencial para la salud ósea, tanto para lograr y mantener una masa ósea óptima como para prevenir la osteoporosis (Prentice, 2004; Sahni *et al.*, 2015) y los componentes específicos de la dieta mediterránea pueden desempeñar un papel en la prevención de la osteoporosis y/o en la prevención de diferentes tipos de fracturas (Okubo *et al.*, 2006). Así, el característico consumo de pescado asociado a la dieta mediterránea favorecería una mejor masa ósea debido a su contribución en proteína de alta calidad, AGPI ω -3 y AGPI ω -6, vitaminas A y D y minerales como selenio, calcio, yodo y zinc (Chen, Ho and Lam, 2010; Calderón-García *et al.*, 2012) y el consumo de aceite de oliva lo favorecería gracias a su efecto sobre la resorción ósea probablemente debido al efecto sobre el metabolismo óseo de los principales polifenoles que la componen (Pérez-Rey *et al.*, 2019).

7.1.- Salud ósea e ingesta de pescado.

Más allá de los factores hormonales y genéticos, la dieta y los nutrientes incorporados por esta afectan al modelamiento y remodelamiento óseo (Rizzoli *et al.*, 2014; Chen, Hou and Chen, 2019; Barrea *et al.*, 2020). La evidencia sugiere que el consumo de pescado es una fuente de nutrientes beneficiosos para la salud ósea. Hasta el momento existe un número limitado de estudios que han enfrentado el papel concreto que la ingesta de pescado tiene sobre la DMO o el riesgo de osteoporosis, probablemente derivado de la dificultad del desarrollo de estudios científicos que evalúen el impacto de las intervenciones dietéticas. Sin embargo, poco a poco la literatura científica y la evidencia están creciendo en el sentido de hacernos ver que la ingesta de pescado y fundamentalmente ciertos nutrientes que aporta a la dieta tienen un efecto positivo sobre la salud ósea. La ingesta de pescado es una buena fuente de nutrientes asociados, con la prevención de la osteoporosis, como: proteínas de alta calidad, AGPI ω -3 o ω -6 y vitamina D (Rosendahl-Riise *et al.*, 2019). En 2011 el *Framingham Osteoporosis Study* indicó que el consumo de tres o más raciones semanales de pescado (Farina *et al.*, 2011) estaba asociado a una disminución de la pérdida de masa ósea en ancianos, relacionando este efecto particularmente con el aporte que de ácido araquidónico (AA), así como del conjunto de ácido eicosapentaenóico (EPA) y docohexaenóico (DHA), se hacía a través de la dieta vía

fundamentalmente de la ingesta de pescado. Estos resultados se han confirmado en estudios realizados en China tanto referidos al riesgo de fractura (Chen, Ho and Lam, 2010) como a la DMO (Zalloua *et al.*, 2007). En la población española también nosotros hemos observado una asociación positiva entre la salud ósea y la ingesta de pescado (Calderon-Garcia *et al.*, 2012). Los resultados observados en una muestra de 151 mujeres premenopáusicas indicaron que el consumo medio de pescado era de entre 0-2 raciones semanales y que este consumo presentaba una asociación positiva con la masa ósea media a medida que se aumentaban las raciones medias semanales de pescado. Los niveles mayores de masa ósea se observaron en el grupo de mujeres con una ingesta de 5 a 7 raciones semanales de pescado. En España, el consumo anual de pescado viene aumentando paulatinamente desde que se tienen registros, habiendo pasado de los 25.41 kg/ per cápita/año consumidos en 1961 hasta los 42.3 kg/per cápita/año reportados en 2013 según los datos de la FAO (FAO Fisheries & Aquaculture - Fishery Statistical Collections - Consumption of Fish and Fishery Products, no date). Un dato que supera claramente a la media de Europa (21.85 kg/per cápita/año) y que debe relacionarse necesariamente con las características de la dieta mediterránea, donde el consumo de pescado es una de sus principales características.

Sin embargo, no todos los estudios han mostrado una relación positiva entre la salud ósea y la ingesta de pescado. En algunos no se observó asociación, por ejemplo, entre la ingesta de pescado o los AGPI ω -3 derivados de esta. Destaca por su complejidad y planteamiento el estudio de Virtanen *et al.* el cual planteó el seguimiento de una cohorte de ancianos durante una media superior a 11 años reportando solamente asociaciones mínimas entre el consumo de AGPI ω -3 o AGPI ω -6 y la DMO y no observando ninguna relación de esta ingesta con el riesgo de fractura de cadera (Virtanen *et al.*, 2010). Estos datos contradictorios pueden no ser más que el reflejo del efecto que la ingesta dietética de pescado puede tener sobre diferentes poblaciones humanas, así como el hecho de que el pescado supone un grupo alimenticio altamente heterogéneo y que puede empezar a ser necesaria la valoración de la ingesta según la especie piscícola no centrándonos en el total. Esta dependencia de las poblaciones de estudio la podemos observar por ejemplo en el estudio de Choy y Park desarrollado en 2016 (Choi and Park, 2016) que incluyó un total de 7154 hombres y mujeres mayores de 50 años procedentes del Korean National Health and Nutrition Examination Survey (2008–2011) así como 2658 hombres y mujeres con similares características procedentes del National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2010, observando que la ingesta de pescado se asoció con una mejor DMO y menor riesgo de osteoporosis en la población coreana, pero no en la estadounidense.

¿Cuál sería por tanto el mecanismo por el que la ingesta de pescado podría beneficiar a la salud ósea?

El pescado es una fuente de nutrientes que han sido asociados con una mejor salud ósea, como las proteínas, (Shams-White *et al.*, 2017) mostrando la evidencia científica más reciente que las ingestas elevadas de proteínas no tiene efectos adversos sobre la salud ósea y que sus efectos positivos sobre la salud ósea se darían en dos vertientes: por una parte, mostrando tendencias positivas en la DMO en todas las áreas corporales con la posible excepción de la cadera, y por otra disminuyendo la pérdida de masa ósea a lo largo del tiempo. El pescado es también una fuente de vitamina D, cuya suplementación dietética (hasta 800 UI), junto con la de calcio, ha sido recomendada en población mayor de 50 años como tratamiento

preventivo frente a la osteoporosis (Tang *et al.*, 2007). Sin embargo, aunque el pescado es una fuente importante de vitamina D en lo referente a la salud ósea, la síntesis de vitamina D a nivel de la piel es probablemente más esencial (Maggio *et al.*, 2009). Finalmente, en cuanto a los componentes nutricionales principales del pescado, se ha propuesto que los AGPI ω -3 y AGPI ω -6 (Maggio *et al.*, 2009) podrían mejorar la salud ósea a través de diferentes mecanismos, cuyos efectos, según se ha propuesto hasta la fecha de hoy, tienen que ver con el equilibrio del calcio (promoviendo su absorción a nivel intestinal), efectos sobre la osteoblastogénesis y la actividad de los osteoblastos, disminución de citoquinas inflamatorias como la interleuquina-1 (IL-1), la interleuquina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) o modulación de los receptores activados por proliferadores peroxisómicos tipo gamma (PPARgamma).

Parece, por tanto, que gran parte de los posibles efectos positivos de la ingesta de AGPI ω -3 y AGPI ω -6 derivados de una dieta rica en pescado pueden estar asociados al efecto antiinflamatorio de estos. Tanto citoquinas como hormonas proinflamatorias interactúan para regular la diferenciación y actividad de los osteoblastos y los osteoclastos (Díaz-Castro *et al.*, 2016; Perna *et al.*, 2017). Es plausible también una interacción beneficiosa entre el calcio y los AGPI ω -3, basándonos en el trabajo realizado principalmente en modelos animales e *in vitro* que sugieren una mayor regulación de la absorción del calcio duodenal y una menor excreción de calcio (Orchard *et al.*, 2012).

7.2.- Salud ósea y ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) ω -3 y ω -6.

Los AGPI ω -3 más activos, el EPA y el DHA, se obtienen fundamentalmente en la dieta a través de la ingesta de pescado. Debido a sus beneficios para la salud, el uso de suplementos de AGPI ω -3 está en continuo aumento en todo el mundo; aceites con concentraciones de entre el 50%-90% de EPA/DHA se encuentran ahora mismo disponibles comercialmente (Bays, 2006). Los AGPI ω -3 y AGPI ω -6 son esenciales para una salud óptima. Las dietas occidentales son abundantes en AGPI ω -6, principalmente de aceites vegetales ricos en ácido linoleico. Sin embargo, una proporción menor de AGPI ω -6/AGPI ω -3 es necesaria para la prevención y el manejo de enfermedades crónicas como la osteoporosis (Simopoulos, 2006). En general el efecto de aumentar el consumo de AGPI ω -3 respecto de los AGPI ω -6 se cree que está relacionado con una disminución de la síntesis de mediadores proinflamatorios (Calder, 2013).

En estudios realizados en humanos la evidencia sobre la mejora de los marcadores de remodelamiento óseo que tiene la ingesta de AGPI ω -3 es bastante consistente (Abou-Saleh *et al.*, 2019) aunque se han observado resultados más contradictorios cuando estudiamos la eficacia de los AGPI ω -3 y AGPI ω -6 en la prevención y evolución de la osteoporosis, lo que puede deberse a que los estudios hasta ahora disponibles se han planteado con variaciones en la dosis, la pureza, la proporción, la duración así como el tamaño de la muestra de población utilizada para el desarrollo de esas investigaciones.

La primera investigación que relata en detalle la relación entre la ingesta de AGPI ω -3 y AGPI ω -6 en mujeres españolas y la salud ósea determinada mediante diferentes técnicas de densitometría ósea fue publicada en 2018 (Lavado-García *et al.*, 2018). Con niveles de ingesta de AGPI ω -3 y AGPI ω -6 (aunque con métodos de estimación diferentes) similares entre los diferentes estudios publicados en población española (González-Rodríguez *et al.*,

2013; Ortega Anta *et al.*, 2013) se pudo observar que después de ajustar por posibles factores de confusión que afectan a la salud ósea como la edad, el peso, la ingesta de calcio, la ingesta de vitamina D o el estado gonadal, la ingesta de EPA y DHA se asoció positivamente con la DMO tanto a nivel de la cadera como de la columna vertebral. Particularmente la ingesta de ácido linolénico se ha asoció con la DMO a nivel del cuello femoral y el triángulo de Ward. Como se ha indicado, uno de los mecanismos que podría subyacer en la relación entre AGPI ω -3 y AGPI ω -6 y salud ósea podría ser la *ratio* entre ambos de forma que una *ratio* mayor contribuyera a la patogénesis de la osteoporosis (Kelly *et al.*, 2013). De esta forma un aumento en la ingesta alimentaria tanto de EPA como de DHA (mayoritariamente de origen marino) disminuiría esta proporción e influiría positivamente en la osteoporosis al reducir la inflamación crónica de bajo grado que se asocia con la patogénesis de la enfermedad. Así, en mujeres con osteoporosis se ha observado que la suplementación con hasta 900 mg/día de AGPI ω -3 no modifica significativamente a la formación ósea, pero si tiene un efecto beneficioso que se refleja en la modulación de la detección de algunos marcadores de resorción ósea (Salari Sharif *et al.*, 2010).

En cualquier caso y derivado de los escasos estudios disponibles hasta la fecha en humanos, el hecho de que la salud ósea (por ejemplo, en términos del riesgo de desarrollar osteoporosis postmenopáusicas o del riesgo de fractura) y la ingesta de AGPI ω -3 y AGPI ω -6 tenga un efecto beneficioso es algo que en líneas generales ha mostrado resultados bastante contradictorios (Bao *et al.*, 2020) y sigue siendo necesario desarrollar investigaciones que arrojen evidencia científica sobre esta posible asociación.

7.3.- Salud ósea e ingesta de aceite de oliva

La incorporación a la dieta del aceite de oliva y de las aceitunas es uno de los pilares básicos de la dieta mediterránea. Su rol en la salud ósea ha sido recientemente revisado por Basharat *et al.* (Basharat *et al.*, 2019). Los compuestos fenólicos presentes en las aceitunas como el tirosol, el hidroxitirosol o la oleuropeína juegan un papel importante en el patrón de alimentación de los humanos habiendo mostrado efectos beneficiosos para la salud (Uylaşer and Yildiz, 2014). Como se ha indicado anteriormente, la dieta mediterránea, abundante en frutas, vegetales, pescado y aceite de oliva, se asocia con una reducción en la prevalencia de patologías óseas así como con una disminución del riesgo de fracturas. El componente fenólico principal de las aceitunas y el aceite de oliva de las oleuropeína que mejora la salud ósea mediante el aumento de la formación de osteoblastos y la disminución en la formación de adipocitos, indicando que la ingesta de oleuropeína puede tener efectos beneficiosos sobre la pérdida masa ósea, postulándose como un compuesto para tener en cuenta en la prevención y evolución de la osteoporosis. El mecanismo de acción propuesto para el aceite de oliva y por el que ejercería su efecto beneficioso sobre la salud ósea estaría relacionado nuevamente con el poder antioxidante de la oleuropeína y otros polifenoles como el tirosol y el hidroxitirosol.

Una de las primeras cuestiones que se planteó en la investigación relacionada con la ingesta de estos compuestos fue analizar si los niveles plasmáticos de estos polifenoles aumentaban después de la ingesta. En mujeres postmenopáusicas y premenopáusicas la ingesta de 250 mg de extracto de hojas de olivo (rico en oleuropeína) provoca un aumento de la biodisponibilidad plasmática de éstos (García-Villalba *et al.*, 2014) confirmando, por tanto, la posibilidad de que la ingesta de aceite de oliva pudiera mediar efectos antioxidantes. Así, la suplementación

de 50g o más/día de aceite de oliva virgen extra ha sido relacionada con un menor riesgo de fracturas en españoles mayores de 55 años con riesgo cardiovascular (García-Gavilán *et al.*, 2018). Centrándonos en los posibles efectos sobre la DMO, la aproximación más explorada hasta la fecha es la relación entre la ingesta de aceite de oliva y los cambios en la DMO analizados mediante absorciometría de rayos X de doble energía, lo cual limita las observaciones a la interpretación en dos dimensiones de unas determinaciones que realmente se hacen sobre una estructura de tres (el tejido óseo) (Lee, Gilsanz and Wren, 2007). Recientemente se han obtenido evidencias sobre la asociación entre la ingesta de aceite de oliva y la densidad ósea mediante tomografía periférica cuantitativa computarizada (pQCT), la cual facilita información tridimensional sobre la matriz ósea, facilitando determinaciones de densidad, análisis de la morfología ósea y evaluación por separado de los componentes trabecular y cortical del tejido óseo (Roncero-Martín *et al.*, 2018). Tras ajustar por diferentes factores de confusión no se observaron diferencias en la DMO en función de la ingesta diaria de aceite de oliva en la muestra de estudio, sin embargo, estas sí que se mantuvieron al analizar los resultados de pQCT. Así mujeres con una ingesta diaria de aceite de oliva superior a 18.3 g tuvieron en general mayor densidad ósea total, trabecular y cortical. Este es uno de los primeros reportes que relacionan la densidad ósea volumétrica y la ingesta de aceite de oliva en humanos. Hasta ese momento la mayor parte de la evidencia disponible provenía de estudios previos en modelos experimentales animales que mostraron como la suplementación con aceite de oliva previene la osteoporosis inducida por menopausia a través de la mejora de la densidad ósea cortical y trabecular (Saleh and Saleh, 2011; Kasem, Khedr and Abdel-Aleem, 2016) o una disminución del remodelamiento óseo y una mejora de la microarquitectura ósea en modelos experimentales ovariectomizados cuando su dieta fue enriquecida con aceite de oliva enriquecida con vitamina D3 (Tagliaferri *et al.*, 2014). Más concretamente, centrándonos en polifenoles, específicamente el hidroxitirosol y la oleuropeína, se ha observado que ambos mejoraron la DMO trabecular en el fémur en modelos in vitro (Hagiwara *et al.*, 2011).

8.- NUTRIGENÉTICA Y SALUD ÓSEA.

Los nutrientes pueden interactuar con diferentes mecanismos moleculares modulando diferentes respuestas fisiológicas en el cuerpo, como pudieran ser aquellas relacionadas con el metabolismo óseo. El efecto que los diferentes nutrientes pueden tener sobre la expresión de diferentes genes se denomina Nutrigenética y son diversas las evidencias de cómo puede afectar a la salud ósea. La nutrigenómica ha demostrado que los nutrientes pueden interactuar con el genoma y modificar la expresión genética subsiguiente, lo que ha dado un gran impulso a la investigación y al desarrollo de nutracéuticos (Subbiah, 2007). Los diferentes genes y nutrientes sobre los que existe mayor evidencia (respecto de su relación con la salud ósea) han sido recientemente revisados por Pérez-Castrillón y colaboradores (Pérez-Castrillon *et al.*, 2019). Los genes estudiados hasta la fecha responden de manera distinta a los diferentes nutrientes en función del genotipo concreto y básicamente en función de la presencia de ciertos polimorfismos de nucleótido único (SNP). Los genotipos implicados desde el punto de los genes afectados en relación con la salud ósea comprenden el del gen del receptor de vitamina D (y su posible modulación por calcio, vitamina D, soja y cafeína), el de la metilentetrahidrofolato reductasa y su modulación por vitaminas del complejo B, el de la apolipoproteína E y su modulación por vitamina K, y el de la visfatina y su posible afectación

por la ingesta de grasas.

Vitamina D

Estudios pioneros en los años 90 estudiaron la relación entre la suplementación con calcio y la salud ósea en función de diferentes polimorfismos del receptor de vitamina D (Dawson-Hughes *et al.*, 1995; Ferrari *et al.*, 1998a; Ferrari *et al.*, 1998b) poniendo de manifiesto por primera vez las complejas interacciones entre el genotipo y los factores ambientales, como pudiera ser la ingesta de calcio, en relación con la salud ósea. Sin embargo, estudios más recientes no han encontrado asociación entre la ingesta de calcio y la masa ósea determinada mediante ultrasonido cuantitativo ni en hombres ni en mujeres (Correa-Rodríguez *et al.*, 2016).

Respecto de la ingesta de vitamina D y el genotipo del receptor de vitamina D la literatura es abundante, así como los diferentes diseños experimentales planteados, con un gran número de ellos incluyendo información sobre el efecto del genotipo del receptor de la vitamina D, la masa ósea y el riesgo de fracturas (Pérez-Castrillon *et al.*, 2019). Las variantes génicas más estudiadas hasta la fecha respecto del receptor de vitamina D son ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236) y FokI (rs10735810) (Uitterlinden *et al.*, 2004). El estudio más importante realizado al efecto corresponde a un ensayo clínico implementado en los Estados Unidos que involucró a un total de 11 centros diferentes y una muestra de 1787 participantes a los que se les suplementó la dieta con vitamina D (1000 UI/día) durante un año. Este estudio permitió descubrir que la respuesta a los suplementos de vitamina D es también dependiente del genotipo del receptor y que por tanto el posible efecto beneficiosos sobre la salud ósea podría verse modulado por esa condición (Barry *et al.*, 2014). El efecto de la presencia de los polimorfismos ApaI y BsmI en mujeres extremeñas y su relación con la salud ósea ha sido estudiado observándose que la presencia de estos genotipos no afectaba a la masa ósea, incluso en un seguimiento de 5 años y con independencia de la ingesta de vitamina D (Moran *et al.*, 2015c; Pedrera-Canal *et al.*, 2015b, 2015a). Es por tanto difícil debido a la variedad de resultados presentes en la literatura esbozar cuál puede ser la relación última entre la ingesta de vitamina D y la salud ósea pero todo parece indicar que el efecto último depende íntimamente del genotipo del receptor de la vitamina D (Pérez-Castrillon *et al.*, 2019).

Estudios *in vitro* realizados en células humanas de cáncer de próstata han permitido determinar que existe una capacidad de modulación del receptor de vitamina D a través de la genisteína, una isoflavona de la soja (Swami *et al.*, 2005). Estos resultados preliminares no han podido confirmarse en estudios en humanos y actualmente la literatura disponible acerca de la relación entre el receptor de vitamina D y la ingesta de soja es limitada, habiéndose observado que la respuesta metabólica a la suplementación con soja está relacionada con el genotipo BsmI del receptor de vitamina D probablemente debido a un aumento en la tasa de conversión desde sus precursores a vitamina D (Serrano *et al.*, 2013); resultados contrarios a otros más recientes en los que la suplementación con genisteína no tuvo efectos sobre diferentes marcadores o niveles de vitamina D en mujeres postmenopáusicas (Pérez-Alonso *et al.*, 2017).

El rol que puntualmente pueda tener la cafeína sobre la salud ósea es controvertido (Guillán-Fresco *et al.*, 2020). Pocos son los estudios en los que además se ha valorado la ingesta de

cafeína, la masa ósea y el genotipo de los participantes destacando el de Rapuri *et al.* en el que la ingesta de cafeína en cantidades superiores a 300 mg/día aceleró la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas, efecto deletéreo que puede verse lamentablemente incrementado en función del genotipo del receptor de la vitamina D (Rapuri *et al.*, 2001).

Vitamina B

La metilentetrahidrofolato reductasa cataliza la síntesis del 5-metiltetrahidrofolato, el donante de metilo para la remetilación de la homocisteína a la metionina. Ciertos polimorfismos del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa se asocian con hiperhomocisteinemia pero solamente en el caso de que los niveles plasmáticos de folato sean bajos. En sujetos participantes en la cohorte Framingham se estudió la presencia del polimorfismo C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa observando que aquellos con el genotipo homocigótico TT tenían mayor riesgo de fractura, efecto que solamente era observable cuando los niveles de riboflavina era bajos, siendo este efecto adverso reversible mediante una adecuada ingesta de esta (Jacques *et al.*, 2002).

Vitamina K

La apolipoproteína E se ha estudiado debido a su potencial relación con el riesgo de desarrollar osteoporosis. Se hipotetiza que sus diferentes variantes génicas pueden modular la densidad mineral ósea a través, entre otros, del transporte de vitamina K, sin embargo, en 2011 un metaanálisis incluyó que esta hipótesis no podría confirmarse y que existía insuficiente evidencia para argumentar una relación consistente entre el genotipo de apolipoproteína E, la densidad mineral ósea y el riesgo de fractura (Peter, Crosier, Yoshida, Booth, *et al.*, 2011)

Ingesta de grasas

Existe una relación estrecha entre el tejido óseo y el tejido adiposo. La visfatina es una adipocina que se ha relacionado con osteoporosis y adiposidad. El estudio en 336 sujetos del genotipo de visfatina, la ingesta de grasas y la densidad mineral ósea indicó que cuando los participantes se clasificaron en base a la ingesta de AGPIs aquellos con un genotipo SS del polimorfismo rs2110385 de la visfatina y una ingesta elevada de AGPIs tenían menores Z-scores y T-scores en la cadera (Khorrami-Nezhad *et al.*, 2018).

Por tanto, la mayor evidencia disponible hasta la fecha es aquella que afecta a las posibles interacciones de factores dietéticos con el receptor de vitamina D, incluyendo la respuesta a la ingesta de calcio y vitamina D. Los estudios son muy diferentes, realizados en diferentes poblaciones, con diferentes metodologías de valoración de la ingesta dietética y de valoración de la salud ósea lo cual hace enormemente complicado sacar conclusiones en conjunto. En cualquier caso, parece evidente que la presencia de polimorfismos en determinados genes asociados a la salud ósea pueden influenciar la respuesta a la ingesta de determinados nutrientes y por tanto modular la salud ósea (Pérez-Castrillón *et al.*, 2019).

Podemos concluir, a la vista de los resultados que hemos presentado, que no es un único nutriente o alimento el responsable de la calidad del hueso; en nuestra opinión, es la dieta en su conjunto la que va a conformarlo. Aconsejamos una dieta amplia y variada, sin carencias ni excesos, que permita que se adquiera en la infancia y adolescencia un buen PMO. No

estará de más, por último, recordar que la sensatez en los hábitos y estilos de vida es muy recomendable para evitar las graves complicaciones que se derivan de una inadecuada masa ósea.

9.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abou-Saleh H, Ouhtit A, Halade GV, Rahman MM. Bone Benefits of Fish Oil Supplementation Depend on its EPA and DHA Content. *Nutrients*. 2019;11(11):2701. Published 2019 Nov 8. doi:10.3390/nu11112701.
- Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int*. 2009; 20(10): 1633-1650. doi:10.1007/s00198-009-0920-3.
- Abrams SA, O'Brien KO, Liang LK, Stuff JE. Differences in calcium absorption and kinetics between black and white girls aged 5-16 years. *J Bone Miner Res*. 1995; 10(5): 829-833. doi:10.1002/jbmr.5650100521.
- Anderson JJ. Calcium, phosphorus and human bone development. *J Nutr*. 1996; 126(4 Suppl):1153S-8S. doi:10.1093/jn/126.suppl_4.1153S.
- Azagra R, López-Expósito F, Martín-Sánchez JC, Aguyé-Batista A, Gabriel-Escoda P, Zwart M, *et al*. Incidencia de la fractura de fémur en España (1997-2010). *Med Clin (Barc)*. 2015;45:465–70.
- Bachrach LK, Hastie T, Wang MC, Narasimhan B, Marcus R. Bone mineral acquisition in healthy Asian, Hispanic, black, and Caucasian youth: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4702-4712. doi:10.1210/jcem.84.12.6182.
- Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab*. 2001;12(1):22-28. doi:10.1016/s1043-2760(00)00336-2.
- Balk EM, Adam GP, Langberg VN, *et al*. Global dietary calcium intake among adults: a systematic review [published correction appears in *Osteoporos Int*. 2018 Feb 26;]. *Osteoporos Int*. 2017;28(12):3315-3324. doi:10.1007/s00198-017-4230-x.
- Bao M, Zhang K, Wei Y, *et al*. Therapeutic potentials and modulatory mechanisms of fatty acids in bone. *Cell Prolif*. 2020;53(2):e12735. doi:10.1111/cpr.12735.
- Baron JA, Farahmand BY, Weiderpass E, *et al*. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of hip fracture in women. *Arch Intern Med*. 2001;161(7):983-988. doi:10.1001/archinte.161.7.983.
- Barrea L, Pugliese G, Laudisio D, Colao A, Savastano S, Muscogiuri G. Mediterranean diet as medical prescription in menopausal women with obesity: a practical guide for nutritionists. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;1-11. doi:10.1080/10408398.2020.1755220.
- Barry EL, Rees JR, Peacock JL, *et al*. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):E2133-E2137. doi:10.1210/jc.2014-1389.
- Basharat S. Olive Oil can be a Useful Remedy to Prevent Osteoporosis', *Journal of Liaquat University of Medical & Health Sciences* 2019;18(02):84–89.
- Bays H. Clinical overview of Omacor: a concentrated formulation of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Cardiol*. 2006;98(4^º):71i-76i. doi:10.1016/j.amjcard.2005.12.029.
- Berger C, Goltzman D, Langsetmo L, *et al*. Peak bone mass from longitudinal data: implications for the prevalence, pathophysiology, and diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2010;25(9):1948-1957. doi:10.1002/jbmr.95.
- Bonjour JP, Chevalley T. Pubertal timing, bone acquisition, and risk of fracture throughout life. *Endocr Rev*. 2014; 35(5):820-847. doi:10.1210/er.2014-1007.

- Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med.* 1996;156(14):1521-1525.
- Burrow K, Young W, McConnell M, Carne A, Bekhit AE. Do dairy minerals have a positive effect on bone health? *Compr Rev Food Sci F* 2018;17:989–1005.
- Calder PC. n-3 fatty acids, inflammation and immunity: new mechanisms to explain old actions. *Proc Nutr Soc.* 2013;72(3):326-336. doi:10.1017/S0029665113001031.
- Calderon-Garcia JF, Moran JM, Roncero-Martin R, Rey-Sanchez P, Rodriguez-Velasco FJ, Pedrera-Zamorano JD. Dietary habits, nutrients and bone mass in Spanish premenopausal women: the contribution of fish to better bone health. *Nutrients.* 2012;5(1):10-22. Published 2012 Dec 27. doi:10.3390/nu5010010.
- Calderon-Garcia JF, Lavado-Garcia JM, Martin RR, Moran JM, Canal-Macias ML, Pedrera-Zamorano JD. Bone ultrasound and physical activity in postmenopausal Spanish women. *Biol Res Nurs.* 2013;15(4):416-421. doi:10.1177/1099800412459800.
- Calvez J, Poupin N, Chesneau C, Lassale C, Tomé D. Protein intake, calcium balance and health consequences. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(3):281-295. doi:10.1038/ejcn.2011.196.
- Canal Macías ML. Osteoporosis en la mujer: prevalencia y factores de riesgo en Extremadura [Tesis Doctoral]. Cáceres: Universidad de Extremadura; 2011.
- Cano A, Marshall S, Zolfaroli I, *et al.* The Mediterranean diet and menopausal health: An EMAS position statement. *Maturitas.* 2020;139:90-97. doi:10.1016/j.maturitas.2020.07.001.
- Cao JJ, Johnson LK, Hunt JR. A diet high in meat protein and potential renal acid load increases fractional calcium absorption and urinary calcium excretion without affecting markers of bone resorption or formation in postmenopausal women. *J Nutr.* 2011;141(3):391-397. doi:10.3945/jn.110.129361.
- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet.* 1999;353(9156):878-882. doi:10.1016/S0140-6736(98)09075-8.
- Chan JM, Giovannucci E, Andersson SO, Yuen J, Adami HO, Wolk A. Dairy products, calcium, phosphorous, vitamin D, and risk of prostate cancer (Sweden). *Cancer Causes Control.* 1998;9(6):559-566. doi:10.1023/a:1008823601897.
- Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Gann PH, Gaziano JM, Giovannucci EL. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(4):549-554. doi:10.1093/ajcn/74.4.549.
- Chen YM, Ho SC, Lam SS. Higher sea fish intake is associated with greater bone mass and lower osteoporosis risk in postmenopausal Chinese women. *Osteoporos Int.* 2010;21(6):939-946. doi:10.1007/s00198-009-1029-4.
- Chen LR, Hou PH, Chen KH. Nutritional Support and Physical Modalities for People with Osteoporosis: Current Opinion. *Nutrients.* 2019;11(12):2848. Published 2019 Nov 20. doi:10.3390/nu11122848.
- Chesi A, Mitchell JA, Kalkwarf HJ, *et al.* A trans-ethnic genome-wide association study identifies gender-specific loci influencing pediatric aBMD and BMC at the distal radius. *Hum Mol Genet.* 2015;24(17):5053-5059. doi:10.1093/hmg/ddv210.
- Choi E, Park Y. The Association between the Consumption of Fish/Shellfish and the Risk of Osteoporosis in Men and Postmenopausal Women Aged 50 Years or Older. *Nutrients.* 2016;8(3):113. Published 2016 Feb 25. doi:10.3390/nu8030113.
- Cloutier GR, Barr SI. Protein and bone health: literature review and counselling implications. *Can J Diet Pract Res.* 2003; 64(1):5-11. doi:10.3148/64.1.2003.5.

- Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94(6):646-650. doi:10.1016/0002-9343(93)90218-e.
- Consulting Estratégico de Comunicacion. Los mayores de 65 años suponen el 94,05% de las víctimas por Covid19 en Extremadura (no date). Available at: <https://strategocyc.com/los-mayores-de-65-anos-suponen-el-9405-de-las-victimas-por-covid19-en-extremadura/> (Accessed: 23 August 2020).
- Correa-Rodríguez M, Schmidt Rio-Valle J, González-Jiménez E, Rueda-Medina B. A Cross-Sectional Study of the Association of VDR Gene, Calcium Intake, and Heel Ultrasound Measures in Early Adulthood. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(3):226-234. doi:10.1007/s00223-015-0086-2.
- Cree M, Soskolne CL, Belseck E, *et al.* Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(3):283-288. doi:10.1111/j.1532-5415.2000.tb02647.
- Cumming RG, Cummings SR, Nevitt MC, *et al.* Calcium intake and fracture risk: results from the study of osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol.* 1997;145(10):926-934. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009052.
- Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002;359(9319):1761-1767. doi:10.1016/S0140-6736(02)08657-9.
- Dalais FS, Rice GE, Wahlqvist ML, *et al.* Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. *Climacteric.* 1998;1(2):124-129. doi:10.3109/13697139809085527.
- Daly RM. Exercise and nutritional approaches to prevent frail bones, falls and fractures: an update. *Climacteric.* 2017 Apr;20(2):119-124. doi: 10.1080/13697137.2017.1286890.
- Dargent-Molina P, Sabia S, Touvier M, *et al.* Proteins, dietary acid load, and calcium and risk of postmenopausal fractures in the E3N French women prospective study. *J Bone Miner Res.* 2008;23(12):1915-1922. doi:10.1359/jbmr.080712.
- Darling AL, Manders RJF, Sahni S, *et al.* Dietary protein and bone health across the life-course: an updated systematic review and meta-analysis over 40 years. *Osteoporos Int.* 2019;30(4):741-761. doi:10.1007/s00198-019-04933-8.
- Davis JW, Ross PD, Nevitt MC, Wasnich RD. Incidence rates of falls among Japanese men and women living in Hawaii. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(5):589-594. doi:10.1016/s0895-4356(96)00430-1.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Finneran S. Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(12):3657-3661. doi:10.1210/jcem.80.12.8530616.
- Dawson-Hughes B. Interaction of dietary calcium and protein in bone health in humans. *J Nutr.* 2003;133(3):852S-854S. doi:10.1093/jn/133.3.852S.
- DeLuca HF. Vitamin D: the vitamin and the hormone. *Fed Proc.* 1974;33(11):2211-2219.
- Demontiero O, Vidal C, Duque G. Aging and bone loss: new insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012;4(2):61-76. doi:10.1177/1759720X11430858.
- Díaz-Castro J, *et al.* Influence of Omega-3 Fatty Acids on Bone Turnover, in: Hegde M, Zanwar A and Adekar SP (eds) *Omega-3 Fatty Acids: Keys to Nutritional Health.* Cham: Springer International Publishing, 2019, pp. 285-291. doi: 10.1007/978-3-319-40458-5_23.
- Díaz-Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez-Cano R, Rapado A, *et al.* Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 86-8.
- Etxebarria-Foronda I, Arrospe A, Soto-Gordoa M, Caeiro JR, Abecia LC, Mar J. Regional variability in changes in the incidence of hip fracture in the Spanish population (2000-2012). *Osteoporos Int.* 2015;26(5):1491-1497. doi:10.1007/s00198-014-3015-8.
- Ezquerria R. Dieta y osteoporosis. *Endocrinol Nutr.* 2006; 53: 296-9.

FAO Fisheries & Aquaculture - Fishery Statistical Collections - Consumption of Fish and Fishery Products (no date). Available at: <http://www.fao.org/fishery/statistics/global-consumption/en> (Accessed: 9 August 2020).

Farina EK, Kiel DP, Roubenoff R, Schaefer EJ, Cupples LA, Tucker KL. Protective effects of fish intake and interactive effects of long-chain polyunsaturated fatty acid intakes on hip bone mineral density in older adults: the Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(5):1142-1151. doi:10.3945/ajcn.110.005926.

Faulkner RA, Bailey DA. Osteoporosis: a pediatric concern?. *Med Sport Sci*. 2007;51:1-12. doi:10.1159/000102993.

Fenton TR, Lyon AW, Eliasziw M, Tough SC, Hanley DA. Phosphate decreases urine calcium and increases calcium balance: a meta-analysis of the osteoporosis acid-ash diet hypothesis. *Nutr J*. 2009;8:41. Published 2009 Sep 15. doi:10.1186/1475-2891-8-41.

Fenton TR, Eliasziw M, Tough SC, Lyon AW, Brown JP, Hanley DA. Low urine pH and acid excretion do not predict bone fractures or the loss of bone mineral density: a prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:88. Published 2010 May 10. doi:10.1186/1471-2474-11-88.

Fenton TR, Lyon AW. Milk and acid-base balance: proposed hypothesis versus scientific evidence. *J Am Coll Nutr*. 2011;30(5 Suppl 1):471S-5S. doi:10.1080/07315724.2011.10719992.

Ferrari SL, Rizzoli R, Slosman DO, Bonjour JP. Do dietary calcium and age explain the controversy surrounding the relationship between bone mineral density and vitamin D receptor gene polymorphisms?. *J Bone Miner Res*. 1998a;13(3):363-370. doi:10.1359/jbmr.1998.13.3.363.

Ferrari SL, Rizzoli R, Slosman DO, Bonjour JP. Do dietary calcium and age explain the controversy surrounding the relationship between bone mineral density and vitamin D receptor gene polymorphisms?. *J Bone Miner Res*. 1998b;13(3):363-370. doi:10.1359/jbmr.1998.13.3.363.

Ferrari SL, Rizzoli R. Gene variants for osteoporosis and their pleiotropic effects in aging. *Mol Aspects Med*. 2005;26(3):145-167. doi:10.1016/j.mam.2005.01.002.

García-Gavilán JF, Bulló M, Canudas S, *et al*. Extra virgin olive oil consumption reduces the risk of osteoporotic fractures in the PREDIMED trial. *Clin Nutr*. 2018;37(1):329-335. doi:10.1016/j.clnu.2016.12.030.

García-Villalba R, Larrosa M, Possemiers S, Tomás-Barberán FA, Espín JC. Bioavailability of phenolics from an oleuropein-rich olive (*Olea europaea*) leaf extract and its acute effect on plasma antioxidant status: comparison between pre- and postmenopausal women. *Eur J Nutr*. 2014;53(4):1015-1027. doi:10.1007/s00394-013-0604-9.

Geiker NRW, Mølgaard C, Iuliano S, *et al*. Impact of whole dairy matrix on musculoskeletal health and aging-current knowledge and research gaps [published correction appears in *Osteoporos Int*. 2020 Jan 13;:]. *Osteoporos Int*. 2020;31(4):601-615. doi:10.1007/s00198-019-05229-7.

Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int*. 2005;16(11):1425-1431. doi:10.1007/s00198-005-1860-1.

Giovannucci E, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(2):203-210. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0586.

Gómez González MA. Factores determinantes de las fracturas de cadera por trauma mínimo en personas mayores de 65 años del área de salud de Plasencia. Aspectos epidemiológicos, socioeconómicos, de estilo de vida, y análisis de su tendencia evolutiva [Tesis Doctoral]. Cáceres: Universidad de Extremadura; 2011.

González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, *et al*. Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(3):321-328. doi:10.1038/ejcn.2010.265.

González-Rodríguez LG, Aparicio A, López-Sobaler AM, Ortega RM. Omega 3 and omega 6 fatty acids intake

and dietary sources in a representative sample of Spanish adults. *Int J Vitam Nutr Res.* 2013;83(1):36-47. doi:10.1024/0300-9831/a000143.

Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, *et al.* Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020;12(4):988. Published 2020 Apr 2. doi:10.3390/nu12040988.

Guillán-Fresco M, Franco-Trepát E, Alonso-Pérez A, *et al.* Caffeine, a Risk Factor for Osteoarthritis and Longitudinal Bone Growth Inhibition. *J Clin Med.* 2020;9(4):1163. Published 2020 Apr 18. doi:10.3390/jcm9041163.

Guzon-Illescas O, Perez Fernandez E, Crespi Villarias N, *et al.* Mortality after osteoporotic hip fracture: incidence, trends, and associated factors. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):203. Published 2019 Jul 4. doi:10.1186/s13018-019-1226-6.

Ha YC, Park YG, Nam KW, Kim SR. Trend in hip fracture incidence and mortality in Korea: a prospective cohort study from 2002 to 2011. *J Korean Med Sci.* 2015;30(4):483-488. doi:10.3346/jkms.2015.30.4.483.

Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, *et al.* Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med.* 2010;152(6):380-390. doi:10.7326/0003-4819-152-6-201003160-00008.

Hagiwara K, Goto T, Araki M, Miyazaki H, Hagiwara H. Olive polyphenol hydroxytyrosol prevents bone loss. *Eur J Pharmacol.* 2011;662(1-3):78-84. doi:10.1016/j.ejphar.2011.04.023.

Harvey NC, Biver E, Kaufman JM, *et al.* The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing : An expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF). *Osteoporos Int.* 2017;28(2):447-462. doi:10.1007/s00198-016-3773-6.

Heaney RP, Gallagher JC, Johnston CC, Neer R, Parfitt AM, Whedon GD. Calcium nutrition and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 1982;36(5 Suppl):986-1013. doi:10.1093/ajcn/36.5.986.

Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, *et al.* Peak bone mass. *Osteoporos Int.* 2000;11(12):985-1009. doi:10.1007/s001980070020.

Heaney RP. Características biológicas del hueso en la salud y la enfermedad: una tutoría. En: Shils ME, Olson JA, Ross AC, editores. *Nutrición en Salud y Enfermedad* . México, Interamericana, 2002: 1533-1546.

Hejazi J, Davoodi A, Khoravi M, *et al.* Nutrition and osteoporosis prevention and treatment. *Biomedical Research and Therapy,* 2020; 7(4):3709-3720.

Hess JM, Jonnalagadda SS, Slavin JL. Dairy foods: current evidence of their effects on bone, cardiometabolic, cognitive, and digestive health. *Compr Rev Food Sci F* 2018;17:251–268.

Hidayat K, Du X, Shi BM. Milk in the prevention and management of type 2 diabetes: The potential role of milk proteins. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(8):e3187. doi:10.1002/dmrr.3187.

Hidayat K, Du X, Shi BM, Qin LQ. Systematic review and meta-analysis of the association between dairy consumption and the risk of hip fracture: critical interpretation of the currently available evidence. *Osteoporos Int.* 2020;31(8):1411-1425. doi:10.1007/s00198-020-05383-3.

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Dec;96(12):3908]. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930. doi:10.1210/jc.2011-0385.

Hu F, Jiang C, Shen J, Tang P, Wang Y. Preoperative predictors for mortality following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Injury.* 2012;43(6):676-685. doi:10.1016/j.injury.2011.05.01.

Hunt JR, Johnson LK, Fariba Roughead ZK. Dietary protein and calcium interact to influence calcium retention:

a controlled feeding study. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1357-1365. doi:10.3945/ajcn.2008.27238.

Íñiguez-Ariza NM, Clarke BL. Bone biology, signaling pathways, and therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas.* 2015;82(2):245-255. doi:10.1016/j.maturitas.2015.07.003.

Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC, *et al.* Incidence of limb fracture across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int.* 2002;13(7):565-571. doi:10.1007/s001980200074.

Jacques PF, Kalmbach R, Bagley PJ, *et al.* The relationship between riboflavin and plasma total homocysteine in the Framingham Offspring cohort is influenced by folate status and the C677T transition in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *J Nutr.* 2002;132(2):283-288. doi:10.1093/jn/132.2.283.

Jennings A, Cashman KD, Gillings R, *et al.* A Mediterranean-like dietary pattern with vitamin D3 (10 µg/d) supplements reduced the rate of bone loss in older Europeans with osteoporosis at baseline: results of a 1-y randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2018;108(3):633-640. doi:10.1093/ajcn/nqy122.

Jo HJ, Choi MJ. Effects of isoflavone supplementation on the bone mineral density of growing female rats. *Nutrition research and practice.* 2008;2(2):68-73. doi.org/10.4162/nrp.2008.2.2.68.

Johnell O, Gullberg B, Allander E, Kanis JA; MEDOS Study Group. The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources. *Osteoporos Int.* 1992;2(6):298-302. doi:10.1007/BF01623186.

Julián C, Huybrechts I, Gracia-Marco L, *et al.* Mediterranean diet, diet quality, and bone mineral content in adolescents: the HELENA study. *Osteoporos Int.* 2018;29(6):1329-1340. doi:10.1007/s00198-018-4427-7.

Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone.* 2003;32(5):468-473. doi:10.1016/s8756-3282(03)00061-9.

Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* 2012;23:2239-2256 doi:10.1007/s00198-012-1964-3.

Kannegaard PN, van der Mark S, Eiken P, Abrahamson B. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival. *Age Ageing.* 2010;39(2):203-209. doi:10.1093/ageing/afp221.

Kasem, M., Khedr, E.-S. and Abdel-Aleem, A. Histological Effect of Bisphosphonate, Vitamin D and Olive Oil on Glucocorticoid Induced Osteoporosis (GIO) in Albino Rat. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 2016;65:699-708. doi: 10.12816/0033786.

Kelly OJ, Gilman JC, Kim Y, Ilich JZ. Long-chain polyunsaturated fatty acids may mutually benefit both obesity and osteoporosis. *Nutr Res.* 2013;33(7):521-533. doi:10.1016/j.nutres.2013.04.012.

Kerstetter JE, O'Brien KO, Caseria DM, Wall DE, Insogna KL. The impact of dietary protein on calcium absorption and kinetic measures of bone turnover in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):26-31. doi:10.1210/jc.2004-0179.

Kerstetter JE, Kenny AM, Insogna KL. Dietary protein and skeletal health: a review of recent human research. *Curr Opin Lipidol.* 2011;22(1):16-20. doi:10.1097/MOL.0b013e3283419441.

Khorrami-Nezhad L, Mirzaei K, Maghbooli Z, Keshavarz SA. Dietary fat intake associated with bone mineral density among visfatin genotype in obese people. *Br J Nutr.* 2018;119(1):3-11. doi:10.1017/S000711451700304X.

Koay MA, Tobias JH, Leary SD, Steer CD, Vilarinho-Güell C, Brown MA. The effect of LRP5 polymorphisms on bone mineral density is apparent in childhood. *Calcif Tissue Int.* 2007;81(1):1-9. doi:10.1007/s00223-007-9024-2.

Kobayashi S, Takahashi HE, Ito A, *et al.* Trabecular minimodeling in human iliac bone. *Bone.* 2003;32(2):163-169. doi:10.1016/s8756-3282(02)00947-x.

Koller DL, Ichikawa S, Lai D, *et al.* Genome-wide association study of bone mineral density in premenopausal

- European-American women and replication in African-American women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1802-1809. doi:10.1210/jc.2009-1903.
- Kontogianni MD, Melistas L, Yannakoulia M, Malagaris I, Panagiotakos DB, Yiannakouris N. Association between dietary patterns and indices of bone mass in a sample of Mediterranean women. *Nutrition.* 2009;25(2):165-171. doi:10.1016/j.nut.2008.07.019.
- Krall EA, Dawson-Hughes B. Osteoporosis. En: Shils ME, Olson JA, Ross AC, editores. *Nutrición en Salud y Enfermedad.* México, Interamericana, 2002: 1563-15762.
- Kunutsor SK, Laukkanen JA, Whitehouse MR, Blom AW. Adherence to a Mediterranean-style diet and incident fractures: pooled analysis of observational evidence. *Eur J Nutr.* 2018;57(4):1687-1700. doi:10.1007/s00394-017-1432-0.
- Lamarche B, Givens DI, Soedamah-Muthu S, *et al.* Does Milk Consumption Contribute to Cardiometabolic Health and Overall Diet Quality?. *Can J Cardiol.* 2016;32(8):1026-1032. doi:10.1016/j.cjca.2015.12.033.
- Lavado-Garcia JM, Calderon-Garcia JF, Moran JM, Canal-Macias ML, Rodriguez-Dominguez T, Pedrera-Zamorano JD. Bone mass of Spanish school children: impact of anthropometric, dietary and body composition factors. *J Bone Miner Metab.* 2012;30(2):193-201. doi:10.1007/s00774-011-0301-9.
- Lavado-García J, Roncero-Martin R, Moran JM, *et al.* Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid dietary intake is positively associated with bone mineral density in normal and osteopenic Spanish women. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190539. Published 2018 Jan 5. doi:10.1371/journal.pone.0190539.
- Lee DC, Gilsanz V, Wren TA. Limitations of peripheral quantitative computed tomography metaphyseal bone density measurements. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4248-4253. doi:10.1210/jc.2007-0126.
- Li K, Wang XF, Li DY, *et al.* The good, the bad, and the ugly of calcium supplementation: a review of calcium intake on human health. *Clin Interv Aging.* 2018;13:2443-2452. Published 2018 Nov 28. doi:10.2147/CIA.S157523.
- Lin X, Patil S, Gao YG, and Qian A. The Bone Extracellular Matrix in Bone Formation and Regeneration. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 757. Published online 2020 May 26. doi: 10.3389/fphar.2020.00757.
- Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinicalnutrition.* 2008;27(1):57-64. doi.org/10.1016/j.clnu.2007.10.012.
- Maggio M, Artoni A, Lauretani F, *et al.* The impact of omega-3 fatty acids on osteoporosis. *Curr Pharm Des.* 2009;15(36):4157-4164. doi:10.2174/138161209789909728.
- Malmir H, Saneei P, Larijani B, Esmailzadeh A. Adherence to Mediterranean diet in relation to bone mineral density and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr.* 2018;57(6):2147-2160. doi:10.1007/s00394-017-1490-3.
- Malmir H, Larijani B, Esmailzadeh A. Consumption of milk and dairy products and risk of osteoporosis and hip fracture: a systematic review and Meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(10):1722-1737. doi:10.1080/10408398.2019.1590800.
- Mangano KM, Walsh SJ, Kenny AM, Insogna KL, Kerstetter JE. Dietary acid load is associated with lower bone mineral density in men with low intake of dietary calcium. *J Bone Miner Res.* 2014;29(2):500-506. doi:10.1002/jbmr.2053.
- Medina-Gomez C, Kemp JP, Estrada K, *et al.* Meta-analysis of genome-wide scans for total body BMD in children and adults reveals allelic heterogeneity and age-specific effects at the WNT16 locus. *PLoS Genet.* 2012;8(7):e1002718. doi:10.1371/journal.pgen.1002718.
- Messina MJ. Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(3 Suppl):439S-450S. doi:10.1093/ajcn/70.3.439s.

- Mora S, Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(1):39-63. doi:10.1016/s0889-8529(02)00058-0.
- Moran JM, Lopez-Arza LG, Lavado-Garcia JM, Pedrera-Canal M, Rey-Sanchez P, Rodriguez-Velasco FJ, Fernandez P, Pedrera-Zamorano JD. Hormonal relationships to bone mass in elderly Spanish men as influenced by dietary calcium and vitamin D. *Nutrients.* 2013 Dec 4;5(12):4924-37. doi: 10.3390/nu5124924.
- Moran JM, Martin RR, Pedrera-Canal M, Alonso-Terron J, Rodriguez-Velasco FJ, Pedrera-Zamorano JD. Low testosterone levels are associated with poor peripheral bone mineral density and quantitative bone ultrasound at phalanges and calcaneus in healthy elderly men. *Biol Res Nurs.* 2015a Mar;17(2):169-74. doi: 10.1177/1099800414532710.
- Moran JM, Lavado-García JM, Roncero-Martin R, Pedrera-Canal M, Vera V, Fernandez P, Pedrera-Zamorano JD. Testosterone levels and bone mineral density in healthy elderly men. *J Am Geriatr Soc.* 2015b Jan;63(1):206-7. doi: 10.1111/jgs.13208.
- Moran JM, Pedrera-Canal M, Rodriguez-Velasco FJ, *et al.* Lack of association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with bone mineral density in Spanish postmenopausal women. *PeerJ.* 2015c;3:e953. Published 2015 Jul 2. doi:10.7717/peerj.953.
- Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. *Tablas de composición de alimentos.* 16ª Edición. Madrid, Pirámide, 2013.
- Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force*. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013;158(9):691-696. doi:10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00603.
- Munshi R, Kochhar A. Nutritional Implications of Osteoporosis among Post Menopausal Women in India. *International Journal of Health Sciences and Research.* 2014;4(4):157–165.
- Naves M, Díaz-López J B, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Serrano-Arias M, Cannata-Andíaín J B. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected Spanish population. *Osteoporos Int.* 2005 Jun;16(6):603-9. doi: 10.1007/s00198-004-1727-x.
- Nieves JW. Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D. *Osteoporos Int.* 2013;24(3):771-786. doi:10.1007/s00198-012-2214-4.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285(6):785-795. doi:10.1001/jama.285.6.785.
- O'Neill TW, Roy DK. How many people develop fractures with what outcome?. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19(6):879-895. doi:10.1016/j.berh.2005.06.003.
- Okubo H, Sasaki S, Horiguchi H, *et al.* Dietary patterns associated with bone mineral density in premenopausal Japanese farmwomen. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(5):1185-1192. doi:10.1093/ajcn/83.5.1185 .
- Omsland TK, Emaus N, Tell GS, *et al.* Mortality following the first hip fracture in Norwegian women and men (1999-2008). A NOREPOS study. *Bone.* 2014;63:81-86. doi:10.1016/j.bone.2014.02.016.
- Orchard TS, Pan X, Cheek F, Ing SW, Jackson RD. A systematic review of omega-3 fatty acids and osteoporosis. *Br J Nutr.* 2012;107 Suppl 2(0 2):S253-S260. doi:10.1017/S0007114512001638.
- Ortega Anta RM *et al.* Fuentes alimentarias y adecuación de la ingesta de ácidos grasos omega-3 y omega-6 en una muestra representativa de adultos españoles. *Nutrición Hospitalaria* 2013;28(6):2236–2245. doi: 10.3305/nh.2013.28.6.6905.
- Patnoster L, Lorentzon M, Vandenput L, *et al.* Genome-wide association meta-analysis of cortical bone mineral density unravels allelic heterogeneity at the RANKL locus and potential pleiotropic effects on bone. *PLoS Genet.* 2010; 6(11):e1001217. Published 2010 Nov 18. doi:10.1371/journal.pgen.1001217.

- Pedrerá-Canal M, Moran JM, Vera V, *et al.* Common allelic variants of the vitamin receptor D gene rs7975232 (ApaI) do not influence bone mineral density figures in postmenopausal osteoporotic women. *Int J Clin Exp Med.* 2015a;8(5):8173-8177. Published 2015 May 15.
- Pedrerá-Canal M, Moran JM, Vera V, *et al.* Lack of Influence of Vitamin D Receptor BsmI (rs1544410) Polymorphism on the Rate of Bone Loss in a Cohort of Postmenopausal Spanish Women Affected by Osteoporosis and Followed for Five Years. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138606. Published 2015b Sep 22. doi:10.1371/journal.pone.0138606.
- Pedrerá-Zamorano JD, Canal ML, Carvajal J, Postigo S, Villa LF, Hernández ER, Rico H. Influence of vitamin D administration on bone ultrasound measurements in patients on anticonvulsant therapy. *Eur J Clin Invest.* 2000 Oct;30(10):895-9. doi: 10.1046/j.1365-2362.2000.00731.x.
- Pedrerá-Zamorano JD, Canal ML, Postigo S, Lavado J, Hernández ER, Rico H. Phalangeal bone ultrasound and its possible correlation with nutrient in an area of high protein intake. *Ann Nutr Metab.* 2001;45(2):86-90. doi:10.1159/00004671.
- Pedrerá-Zamorano JD, Canal Macías ML, Lavado García JM, Costa Fernández C, Borrella Domínguez S, Rico Lenza H. Reference curve of bone ultrasound measurements in proximal phalanges in normal Spanish women. *J Clin Densitom.* 2003;6(4):373-80. doi: 10.1385/jcd:6:4:373.
- Pedrerá-Zamorano JD, Bote Mohedano JL, Lavado García JM, Rodríguez Domínguez MT, Hernández Díaz ER, Rico Lenza H. Incidencia y prevalencia de las fracturas de cadera en la provincia de Cáceres y su tendencia evolutiva [Incidence and prevalence of hip fractures in the province of Cáceres and their evolutionary trend]. *Rev Clin Esp.* 2004;204(9):448-451. doi:10.1157/13065973.
- Pedrerá-Zamorano JD Calderón-García JF Roncero-Martín R Costa-Fernández MC Morán JM Pedrerá-Zamorano JD, Calderon-García JF, Roncero-Martin R, Mañas-Nuñez P, Moran JM, Lavado-Garcia JM. The protective effect of calcium on bone mass in postmenopausal women with high selenium intake. *J Nutr Health Aging.* 2012;16(9):743-8. doi: 10.1007/s12603-012-0071-7.
- Lavado-García JM. Hip Fracture in the Elderly: A Reconsideration. In: Kuo-Cheng Lu (Editor). *Bone Loss: Risk Factors, Detection and Prevention.* pp. 185 - 192. New York. United States of AméricaNova Science Publishers, Inc., 2013. [No sigue el orden alfabético]
- Pedrerá-Zamorano JD, Roncero-Martin R, Calderon-Garcia JF, *et al.* Treatment of subclinical hypothyroidism does not affect bone mass as determined by dual-energy X-ray absorptiometry, peripheral quantitative computed tomography and quantitative bone ultrasound in Spanish women. *Arch Med Sci.* 2015;11(5):1008-1014. doi:10.5114/aoms.2015.54855.
- Pérez-Alonso M, Briongos LS, Ruiz-Mambrilla M, *et al.* The Effect of Genistein Supplementation on Vitamin D Levels and Bone Turnover Markers during the Summer in Healthy Postmenopausal Women: Role of Genotypes of Isoflavone Metabolism. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2017;10(5-6):139-145. doi:10.1159/000484480.
- Pérez-Castrillon JL, Ruiz-Mambrilla M, Riancho JA. Nutrigenetics of Bone Health. En *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition* (pp. 377-382). 2019.Scopus. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00051-3>.
- Pérez-Rey J, Roncero-Martín R, Rico-Martín S, *et al.* Adherence to a Mediterranean Diet and Bone Mineral Density in Spanish Premenopausal Women. *Nutrients.* 2019;11(3):555. Published 2019 Mar 5. doi:10.3390/nu11030555.
- Perna S, Avanzato I, Nichetti M, D'Antona G, Negro M, Rondanelli M. Association between Dietary Patterns of Meat and Fish Consumption with Bone Mineral Density or Fracture Risk: A Systematic Literature. *Nutrients.* 2017;9(9):1029. Published 2017 Sep 18. doi:10.3390/nu9091029.
- Peter I, Crosier MD, Yoshida M, *et al.* Associations of APOE gene polymorphisms with bone mineral density

and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2011;22(4):1199-1209. doi:10.1007/s00198-010-1311-5.

Prentice A. Diet, nutrition and the prevention of osteoporosis. *Public Health Nutr.* 2004;7(1^a):227-243. doi:10.1079/phn2003590.

Quesada Gómez JM, Sosa Henríquez M.. Nutrición y osteoporosis. *Calcio y vitamina D. Rev Osteoporos Metab Miner* 2011 3;4:165-182.

Ralston SH. Genetic determinants of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(4):475-479. doi:10.1097/01.bor.0000166385.62851.92.

Ralston SH, de Crombrughe B. Genetic regulation of bone mass and susceptibility to osteoporosis. *Genes Dev.* 2006;20(18):2492-2506. doi:10.1101/gad.1449506.

Ramesh N., Moratti S. C., Dias G. J. (2018). Hydroxyapatite-polymer biocomposites for bone regeneration: A review of current trends. *J. BioMed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 106, 2046–2057. 10.1002/jbm.b.33950.

Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(5):694-700. doi:10.1093/ajcn/74.5.694.

Rapuri PB, Gallagher JC, Haynatzka V. Protein intake: effects on bone mineral density and the rate of bone loss in elderly women. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(6):1517-1525. doi:10.1093/ajcn/77.6.1517.

Recker RR, Davies KM, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB. Bone gain in young adult women. *JAMA.* 1992;268(17):2403-2408.

Recker RR, Barger-Lux MJ. The elusive concept of bone quality. *Curr Osteoporos Rep.* 2004;2(3):97-100. doi:10.1007/s11914-004-0017-z.

Reid IR, Bolland MJ. Calcium and/or Vitamin D Supplementation for the Prevention of Fragility Fractures: Who Needs It?. *Nutrients.* 2020;12(4):1011. Published 2020 Apr 7. doi:10.3390/nu12041011.

Rico H, Revilla M, Fraile E, Martin FJ, Cardenas JL, Villa LF. Metacarpal cortical thickness by computed radiography in osteoporosis. *Bone.* 1994;15(3):303-306. doi:10.1016/8756-3282(94)90292-5.

Rico H. Calcio, nutrición y osteoporosis. *An Med Interna (Madrid)* 1998; 15:457-458.

Rico H. El Calcio como nutriente y como fármaco. Rico H, editor. Madrid, Ergon, 2001.

Rico H, Canal ML, Mañas P, Lavado JM, Costa C, Pedrera JD. Effects of caffeine, vitamin D, and other nutrients on quantitative phalangeal bone ultrasound in postmenopausal women. *Nutrition.* 2002;18(2):189-193. doi:10.1016/s0899-9007(01)00718-3.

Rico H. El calcio en la prevención de las osteopenias. Rico H, editor. Madrid, Ergon, 2002.

Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res.* 1998;13(5):763-773. doi:10.1359/jbmr.1998.13.5.763.

Riska BS, Forsén L, Omstand TK, Søgaaard AJ, Meyer HE, Holvik K. Does the Association of Comorbidity with 1-Year Mortality After Hip Fracture Differ According to Gender? The Norwegian Epidemiologic Osteoporosis Studies (NOREPOS). *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(3):553-558. doi:10.1111/jgs.15207.

Rivas A, Romero A, Mariscal-Arcas M, *et al.* Mediterranean diet and bone mineral density in two age groups of women. *Int J Food Sci Nutr.* 2013;64(2):155-161. doi:10.3109/09637486.2012.718743.

Rizzoli R, Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Weaver C. Nutrition and bone health in women after the menopause. *Womens Health (Lond).* 2014;10(6):599-608. doi:10.2217/whe.14.40.

Rizzoli R. Dairy products, yogurts, and bone health. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(5 Suppl):1256S-62S. doi:10.3945/ajcn.113.073056.

- Rizzoli R, Biver E, Bonjour JP, *et al.* Benefits and safety of dietary protein for bone health-an expert consensus paper endorsed by the European Society for Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases and by the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2018;29(9):1933-1948. doi:10.1007/s00198-018-4534-5.
- Roncero-Martín R, Aliaga Vera I, Moreno-Corral LJ, *et al.* Olive Oil Consumption and Bone Microarchitecture in Spanish Women. *Nutrients.* 2018;10(8):968. Published 2018 Jul 26. doi:10.3390/nu10080968.
- Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, *et al.* IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(4):1146-1152. doi:10.1210/jc.2011-2218.
- Rosendahl-Riise H, Karlsson T, Drevon CA, *et al.* Total and lean fish intake is positively associated with bone mineral density in older women in the community-based Hordaland Health Study. *Eur J Nutr.* 2019;58(4):1403-1413. doi:10.1007/s00394-018-1665-6.
- Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del HB. IOM Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D The National Academies Press: Washington DC, 2011.
- Rozenberg S, Body JJ, Bruyère O, *et al.* Effects of Dairy Products Consumption on Health: Benefits and Beliefs—A Commentary from the Belgian Bone Club and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(1):1-17. doi:10.1007/s00223-015-0062-x.
- Sahni S, Cupples LA, McLean RR, *et al.* Protective effect of high protein and calcium intake on the risk of hip fracture in the Framingham offspring cohort [published correction appears in *J Bone Miner Res.* 2011 Feb;26(2):439]. *J Bone Miner Res.* 2010;25(12):2770-2776. doi:10.1002/jbmr.194.
- Sahni S, Mangano KM, McLean RR, Hannan MT, Kiel DP. Dietary Approaches for Bone Health: Lessons from the Framingham Osteoporosis Study. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13(4):245-255. doi:10.1007/s11914-015-0272-1.
- Salari Sharif P, Asalforoush M, Ameri F, Larijani B, Abdollahi M. The effect of n-3 fatty acids on bone biomarkers in Iranian postmenopausal osteoporotic women: a randomized clinical trial. *Age (Dordr).* 2010;32(2):179-186. doi:10.1007/s11357-009-9122-3.
- Saleh NK, Saleh HA. Olive oil effectively mitigates ovariectomy-induced osteoporosis in rats. *BMC Complement Altern Med.* 2011;11:10. Published 2011 Feb 4. doi:10.1186/1472-6882-11-10.
- Savaneli MC, Barrea L, Macchia PE, *et al.* Preliminary results demonstrating the impact of Mediterranean diet on bone health. *J Transl Med.* 2017;15(1):81. Published 2017 Apr 24. doi:10.1186/s12967-017-1184-x.
- Schmid A, Walther B. Natural vitamin D content in animal products. *Adv Nutr.* 2013;4(4):453-462. Published 2013 Jul 1. doi:10.3945/an.113.003780.
- Schürch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998;128(10):801-809. doi:10.7326/0003-4819-128-10-199805150-00002.
- Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet.* 2002;359(9320):1841-1850. doi:10.1016/S0140-6736(02)08706-8.
- Serrano JCE, De Lorenzo D, Cassanye A, Martín-Gari M, Espinel A, Delgado MA, Pamplona R, Portero-Otin M. Vitamin D receptor BsmI polymorphism modulates soy intake and 25-hydroxyvitamin D supplementation benefits in cardiovascular disease risk factors profile. *Genes & Nutrition* 2013;8(6), 561-569. <https://doi.org/10.1007/s12263-013-0356-4>.
- Shams-White MM, Chung M, Du M, *et al.* Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-

- analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(6):1528-1543. doi:10.3945/ajcn.116.145110.
- Shams-White MM, Chung M, Fu Z, *et al.* Animal versus plant protein and adult bone health: A systematic review and meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192459. Published 2018 Feb 23. doi:10.1371/journal.pone.0192459.
- Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed Pharmacother.* 2006;60(9):502-507. doi:10.1016/j.biopha.2006.07.080.
- Sosa Henríquez M. Consecuencias de la osteoporosis. En: Rapado Errazti A, Díaz Curiel M, Galindo P, editores. *Osteoporosis: una guía para profesionales de la Salud.* Madrid: Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO); 1997. p. 21-4.
- Subbiah MT. Nutrigenetics and nutraceuticals: the next wave riding on personalized medicine. *Transl Res.* 2007;149(2):55-61. doi:10.1016/j.trsl.2006.09.003.
- Swami S, Krishnan AV, Peehl DM, Feldman D. Genistein potentiates the growth inhibitory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in DU145 human prostate cancer cells: role of the direct inhibition of CYP24 enzyme activity. *Mol Cell Endocrinol.* 2005;241(1-2):49-61. doi:10.1016/j.mce.2005.05.001.
- Tagliaferri C, Davicco MJ, Lebecque P, *et al.* Olive oil and vitamin D synergistically prevent bone loss in mice. *PLoS One.* 2014;9(12):e115817. Published 2014 Dec 31. doi:10.1371/journal.pone.0115817.
- Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis [published correction appears in *Lancet.* 2012 Sep 1;380(9844):806]. *Lancet.* 2007;370(9588):657-666. doi:10.1016/S0140-6736(07)61342-7.
- Tarazona-Santabalbina FJ, Belenguier-Varea A, Rovira-Daudi E, *et al.* Early interdisciplinary hospital intervention for elderly patients with hip fractures : functional outcome and mortality. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(6):547-556. doi:10.6061/clinics/2012(06)02.
- Tavafoghi M., Cerruti M. (2016). The role of amino acids in hydroxyapatite mineralization. *J. R. Soc. Interface* 13, 20160462. 10.1098/rsif.2016.0462.
- Teegarden D, Proulx WR, Martin BR, *et al.* Peak bone mass in young women. *J Bone Miner Res.* 1995;10(5):711-715. doi:10.1002/jbmr.5650100507.
- Thorning TK, Raben A, Tholstrup T, Soedamah-Muthu SS, Givens I, Astrup A. Milk and dairy products: good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. *Food Nutr Res.* 2016;60:32527. Published 2016 Nov 22. doi:10.3402/fnr.v60.32527.
- Timpson NJ, Tobias JH, Richards JB, *et al.* Common variants in the region around Osterix are associated with bone mineral density and growth in childhood. *Hum Mol Genet.* 2009;18(8):1510-1517. doi:10.1093/hmg/ddp052.
- Tobias JH, Steer CD, Vilarino-Güell C, Brown MA. Estrogen receptor alpha regulates area-adjusted bone mineral content in late pubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):641-647. doi:10.1210/jc.2006-1555.
- Tucker KL. Osteoporosis prevention and nutrition. *Curr Osteoporos Rep.* 2009;7(4):111-117. doi:10.1007/s11914-009-0020-5.
- Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 2004;338(2):143-156. doi:10.1016/j.gene.2004.05.014.
- Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, *et al.* Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):703-711. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0225.

- Uylaşer V, Yildiz G. The historical development and nutritional importance of olive and olive oil constituted an important part of the Mediterranean diet. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(8):1092-1101. doi:10.1080/10408398.2011.626874.
- van den Heuvel E, Steijns J. Dairy products and bone health: how strong is the scientific evidence? *Nutr Res Rev* 2018;1–15. <https://doi.org/10.1017/S095442241800001X>. Wallace TC, Frankenfeld CL. Dietary protein intake above the current RDA and bone health: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Nutr* 2017;36(6):481–96. doi.org/10.1080/07315724.2017.1322924.
- van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H, *et al*. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet*. 1995;346(8969):207-210. doi:10.1016/s0140-6736(95)91266-5.
- Virtanen JK, Mozaffarian D, Cauley JA, Mukamal KJ, Robbins J, Siscovick DS. Fish consumption, bone mineral density, and risk of hip fracture among older adults: the cardiovascular health study. *J Bone Miner Res*. 2010;25(9):1972-1979. doi:10.1002/jbmr.87.
- Vuolo L, Barrea L, Savanelli MC, *et al*. Nutrition and Osteoporosis: Preliminary data of Campania Region of European PERSONALISED ICT Supported Service for Independent Living and Active Ageing. *Transl Med UniSa*. 2016;13:13-18. Published 2016 Jan 31.
- Weaver CM, Martin BR, Plawewski KL, *et al*. Differences in calcium metabolism between adolescent and adult females. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(3):577-581. doi:10.1093/ajcn/61.3.577.
- Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, *et al*. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations [published correction appears in *Osteoporos Int*. 2016 Apr;27(4):1387]. *Osteoporos Int*. 2016;27(4):1281-1386. doi:10.1007/s00198-015-3440-3.
- Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Indications and reporting for dual-energy x-ray absorptiometry. *J Clin Densitom*. 2004;7(1):37-44. doi:10.1385/jcd:7:1:37.
- Zalloua PA, Hsu YH, Terwedow H, *et al*. Impact of seafood and fruit consumption on bone mineral density. *Maturitas*. 2007;56(1):1-11. doi:10.1016/j.maturitas.2006.05.001.
- Zand H, Homayounfar R, Cheraghpour M, Jeddi-Tehrani M, Ghorbani A, Pourvali K, *et al*. Obesity-induced p53 activation in insulin-dependent and independent tissues is inhibited by beta-adrenergic agonist in diet-induced obese rats. *Life sciences*. 2016;147:103–109. doi.org/10.1016/j.lfs.2016.01.040.
- Zhai G, Andrew T, Kato BS, Blake GM, Spector TD. Genetic and environmental determinants on bone loss in postmenopausal Caucasian women: a 14-year longitudinal twin study. *Osteoporos Int*. 2009;20(6):949-953. doi:10.1007/s00198-008-0751-7.
- Zhu K, Prince RL. Lifestyle and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(1):52-59. doi:10.1007/s11914-014-0248-6.
- Zhu X, Zheng H. Factors influencing peak bone mass gain [published online ahead of print, 2020 Jun 9]. *Front Med*. 2020;10.1007/s11684-020-0748-y. doi:10.1007/s11684-020-0748-y.

