



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

Enfermedad cardiovascular, osteoporosis y riesgo de fractura

R. Reyes-García^{a,*}, P. Rozas-Moreno^{a,b} y M. Muñoz-Torres^a

^a Unidad de Metabolismo Óseo, Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^b Servicio de Endocrinología, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, España

Recibido el 14 de abril de 2011; aceptado el 5 de junio de 2011

Disponible en Internet el 27 de julio de 2011

PALABRAS CLAVE

Osteoporosis;
Enfermedad
cardiovascular

KEYWORDS

Osteoporosis;
Cardiovascular
disease

Resumen Hombre de 60 años, administrativo, que consulta para valoración de posible osteoporosis. Fumador de 10 cigarrillos/día y bebedor esporádico. A los 52 años y tras una caída accidental presentó una fractura de Colles en muñeca derecha, que curó sin complicaciones. Su madre padeció a los 78 años una fractura de cadera. El enfermo pesaba 89,4 kg y medía 165 cm (IMC: 32,8 kg/m²). La densitometría ósea mostró en columna lumbar *T-score* -2,4 (CL) y en fémur *T-score* -1,9. Hace un año tuvo un infarto agudo de miocardio, por lo que sigue tratamiento con una estatina, beta-bloqueante y enalapril. En resumen, se trata de un varón con antecedente de fractura por fragilidad, con valores de densidad mineral ósea (DMO) lumbar cercanos a los establecidos como diagnósticos de osteoporosis y que además presenta enfermedad cardiovascular. ¿Cómo debe ser evaluado y tratado este enfermo?

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Cardiovascular disease, osteoporosis and risk of fracture

Abstract A 60-year-old man, who did administrative work, consulted for evaluation of the presence of osteoporosis. He smoked ten cigarettes a day and drank alcohol occasionally. Eight years ago he suffered a Colle's fracture in his right arm after an incidental fall, which resolved without complications. His mother had a hip fracture when she was 78 years old. The patient weighed 89.4 kg and his height was 165 cm (BMI 38 kg/m²). The DXA showed a T-score -2.4 at lumbar spine and -1.9 at femoral neck. He had suffered a myocardial infarction one year ago and is presently taking statin, a beta-blocker and enalapril. In summary, this is a male with a background of fracture due to fragility, with lumbar BMD close to those established as diagnostic of osteoporosis and he also has cardiovascular disease. How should this patient be evaluated and treated?

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Exposición del problema

La presencia de enfermedad cardiovascular se ha asociado a una disminución de la masa ósea; y a la inversa, el

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rebecarg@yahoo.com (R. Reyes-García).

hallazgo de una densidad mineral ósea (DMO) reducida también se ha asociado a una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular¹⁻¹¹. Así, las mujeres con una masa ósea descendida presentan un aumento de la mortalidad cardiovascular (22 al 44% por cada desviación estándar del descenso en la DMO^{1,2}). Las mujeres con fracturas vertebrales presentan una mortalidad cardiovascular un 30% superior a las que no padecen afección ósea⁴. En los hombres, por cada aumento de una desviación estándar de la DMO en la cadera, la mortalidad cardiovascular disminuye un 24%³.

Pero la presencia de enfermedad cardiovascular también se ha asociado a una disminución de la masa ósea. Así, con independencia de la edad, la incidencia de enfermedad cardiovascular se acompaña de una masa ósea reducida^{5,8,9}. Y la presencia de enfermedad arterial periférica y/o cardiopatía isquémica se ha asociado a un mayor riesgo de fracturas^{6,11}, al igual que la enfermedad cerebrovascular se ha asociado a una masa ósea reducida y a fracturas por fragilidad¹⁰.

También se ha descrito una relación entre los marcadores subclínicos de aterosclerosis y enfermedad ósea. Así, la presencia, severidad y progresión de la calcificación de la aorta abdominal se ha relacionado de forma inversa con la masa ósea lumbar y femoral^{12,13}. La ateromatosis carotídea, otro marcador subclínico de enfermedad cardiovascular, también se ha relacionado con una menor masa ósea en mujeres postmenopáusicas¹⁴ y con un aumento del riesgo de fractura no vertebral¹⁵.

Osteoporosis y enfermedad cardiovascular se habían considerado clásicamente como procesos independientes relacionados con la edad, aunque cada vez existen más evidencias para sustentar que ambas entidades comparten mecanismos fisiopatológicos comunes. Entre los mecanismos fisiopatológicos comunes a ambas entidades destacan las proteínas producidas por las células óseas, como osteocalcina, osteopontina, osteoprotegerina, el ligando del receptor activador del factor nuclear Kappa- β (RANKL) y las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs). Estas proteínas están presentes en las lesiones ateroscleróticas¹⁶ y diferentes estudios preclínicos muestran su implicación en el proceso de la aterosclerosis. La osteocalcina es una proteína sintetizada por los osteoblastos o células formadoras de hueso, que tras sufrir un proceso de carboxilación se libera al torrente sanguíneo. Aunque clásicamente se ha considerado como un marcador de formación ósea, cada vez se reconoce más su función como hormona. Los niveles séricos de osteocalcina han mostrado una correlación negativa con el grosor de la intima-media carotídea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) de raza asiática¹⁷. Así mismo, los pacientes con ateromatosis carotídea y calcificación aórtica presentan unos niveles menores de osteocalcina con respecto a controles sanos¹⁸. También en pacientes asiáticos, los niveles séricos bajos de osteocalcina se asociaron a un menor riesgo de cardiopatía isquémica¹⁹. Otros estudios han presentado resultados diferentes como una mayor prevalencia de ateromatosis carotídea en mujeres postmenopáusicas sanas con niveles elevados de osteocalcina²⁰. «Además, la relación inversa entre osteocalcina, insulinoresistencia y adipocinas podría influir en la relación observada con la arterioesclerosis»²¹. La osteoprotegerina es una proteína de la familia de los TNF (factor de necrosis tumoral) que regula el proceso de osteoclastogénesis a través de la inhibición de RANKL, receptor activador del factor nuclear

Kappa- β . La osteoprotegerina es secretada por los osteoblastos o células osteoformadoras y también por células vasculares entre ellas células endoteliales y células musculares de las arterias coronarias. La presencia de anticuerpos frente a la osteoprotegerina se ha evidenciado como una causa de osteoporosis autoinmune en un enfermo con enfermedad celiaca e hipotiroidismo autoinmune, lo que pone en evidencia cómo el estudio de un único paciente puede develar nuevos mecanismos etiopatogénicos²². Datos recientes sugieren que la osteoprotegerina puede ser un importante factor regulador de la calcificación arterial y que puede constituir un indicador de lesión vascular. Además, el valor predictivo de los niveles séricos de osteoprotegerina en la incidencia y mortalidad de la enfermedad cardiovascular se ha confirmado en distintas poblaciones de estudio²³⁻²⁵.

Recientemente se ha propuesto que la vitamina D podría ser otro factor que contribuyera a la relación observada entre una masa ósea descendida y la arterioesclerosis. Así, datos procedentes de estudios observacionales muestran que los niveles bajos de vitamina D son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, cardiopatía isquémica y mortalidad asociada a estas entidades²⁶. Sin embargo, los estudios de intervención que han evaluado el efecto del tratamiento con vitamina D sobre diferentes resultados cardiovasculares no han mostrado resultados uniformes, por lo que en el momento actual no existe suficiente evidencia para recomendar su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares, aunque este aspecto merezca una mayor investigación.

Diagnóstico y tratamiento

Nos centraremos en algunos aspectos controvertidos y avances recientes en este campo, ya que el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis del varón ha sido revisado recientemente en un excelente artículo publicado en esta misma revista²⁷.

Diferentes estudios muestran el importante y posiblemente dominante papel de los estrógenos en la regulación de la masa ósea en el varón²⁸. Para estos efectos se ha descrito un umbral a partir del cual el esqueleto del varón sufriría los efectos del déficit de estrógenos²⁸. Los niveles de testosterona también contribuyen al riesgo de fractura especialmente en presencia de niveles altos de la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG, *sex hormone binding globulin*), aunque es posible que un componente importante de este efecto este mediado por acciones no esqueléticas como las ejercidas sobre el balance y la masa muscular y el riesgo de caídas²⁸. De acuerdo a estos datos es posible que la determinación de los niveles de estradiol en la evaluación del varón con osteoporosis pueda ser de importancia, aunque estas medidas aún no están estandarizadas para su uso en la práctica clínica diaria. Además, desde un punto de vista fisiopatológico, el hallazgo de unos niveles de estradiol reducidos favorecería el uso de agonistas selectivos de receptores de estrógenos (SERMS) respecto al uso de agonistas selectivos de receptores de andrógenos (SARMS) en el tratamiento de la osteoporosis del varón.

A diferencia de la osteoporosis posmenopáusica, los resultados de los estudios realizados en varones son menos

Tabla 1 Tratamientos farmacológicos recomendados en osteoporosis del varón y evidencia de la recomendación (guía de práctica clínica de osteoporosis de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral [SEIOMM])

Indicación	Fármaco	Evidencia
Osteoporosis no establecida	Alendronato	1b
	Risedronato	1a para aumento de masa ósea y 1b para reducción de fractura vertebral
	Calcio y vitamina D	D
Osteoporosis establecida	Zoledronato	(Según tolerancia y preferencia del paciente)
	Teriparatida	D

concluyentes al incluir poblaciones con bajo número de pacientes y heterogéneas, tanto desde el punto etiológico como de los criterios usados para el diagnóstico (índice T o Z). Además, la mayoría de los estudios han tenido como objetivo primario los cambios de masa ósea y no la prevención de fracturas.

La guía de práctica clínica de osteoporosis de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM) recomienda como fármacos de elección en el tratamiento de la osteoporosis del varón el alendronato y el risedronato (tabla 1). Es recomendable la administración de calcio y vitamina D a todos los pacientes, si no existen contraindicaciones (1.200 y 800 UI al día respectivamente). Aunque en el momento actual se mantienen estas recomendaciones en cuanto al aporte de calcio y vitamina D, este aspecto está en discusión. En casos de osteoporosis grave con alto riesgo de fractura, o si existe intolerancia o contraindicación al tratamiento con bisfosfonatos puede considerarse el tratamiento con PTH²⁹. La actualización de la guía del 2009 añade zoledronato intravenoso como una opción alternativa a los bifosfonatos orales cuando el paciente o el médico lo prefieran³⁰.

El papel de los estrógenos en el metabolismo óseo del varón ha favorecido el desarrollo de estudios con SERMS en varones. Así, en varones con cáncer de próstata tratados con privación andrónica, el raloxifeno ha demostrado aumentar la masa ósea³¹ y el toremifeno reduce el riesgo de fractura vertebral³².

Nuevos fármacos

Denosumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a RANKL, es un fármaco antirresortivo potente de reciente desarrollo de próxima comercialización en nuestro país³³. En pacientes con cáncer de próstata y terapia de privación andrónica ha demostrado aumentar la DMO y reducir el riesgo de fractura vertebral en un 62%³⁴. Otros fármacos actualmente en desarrollo como los calcilíticos e inhibidores de la catepsina K no disponen aún de datos para el tratamiento de la osteoporosis del varón.

Efectos de fármacos cardiovasculares sobre el metabolismo óseo

Estatinas

En estudios *in vitro* se ha evidenciado que las estatinas estimulan la formación ósea, aunque su efecto sobre el riesgo de fractura es controvertido. Los estudios transversales parecen mostrar un efecto protector³⁵ que no se ha ratificado en estudios prospectivos³⁶.

Fármacos hipotensores

Aunque no está totalmente establecido si la hipertensión es un factor de riesgo de baja masa ósea y/o fracturas, la influencia de diferentes fármacos hipotensores sobre el metabolismo óseo ha sido ampliamente estudiada. Así, las tiazidas reducen la excreción urinaria de calcio y han demostrado prevenir la pérdida de masa ósea en las mujeres tras la menopausia³⁷. Los beta-bloqueantes ejercen efecto sobre el remodelado óseo a través del sistema nervioso simpático. En un amplio estudio prospectivo poblacional se ha demostrado que estos fármacos reducen el riesgo de fracturas³⁸, aunque en el momento actual no se recomienda su uso en la prevención de fracturas.

Guías clínicas

La mayoría de las guías clínicas recomiendan iniciar tratamiento farmacológico para la osteoporosis en el caso de pacientes que hayan presentado una fractura por fragilidad.

<http://www.nof.org/professionals/clinical-guidelines>

http://www.shcf.ac.uk/NOGG/NOGG_Pocket_Guide_for_Healthcare_Professionals.pdf

http://www.seiomm.org/index.php?option=com_content&task=view&id=42&Itemid=11

Áreas de incertidumbre

La recomendación general es que cualquier tratamiento para la osteoporosis debe incluir un aporte adecuado de calcio y vitamina D (1.200 UI y 800 UI al día, respectivamente). En cuanto al nivel óptimo de niveles de vitamina D que debemos alcanzar no existe acuerdo y este aspecto ha sido objeto de debate reciente³⁹. En 2007 un consenso internacional recomendó mantener niveles de vitamina D de al menos 20 ng/ml⁴⁰. Las recomendaciones de la *International Osteoporosis Foundation* en 2010 fijaban niveles óptimos de vitamina D superiores a 30 ng/ml, especificando que para alcanzar estos niveles pueden ser necesarias hasta 2.000 UI/día. Con posterioridad se han publicado las nuevas recomendaciones del *Institute of Medicine* (IOM) que establecen niveles de 20 ng/ml como aquellos que permiten cumplir los requerimientos en el 97,5% de la población y afirman que concentraciones superiores no han demostrado de forma consistente mayor beneficio⁴¹. Esta actualización ha suscitado una gran controversia por parte de diferentes expertos que no están de acuerdo con estas recomendaciones.

Además, y pese a la reconocida relación entre osteoporosis, fracturas y enfermedad cardiovascular tanto en hombres

como en mujeres, no existen recomendaciones prácticas acerca de si debemos evaluar la presencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con osteoporosis, o si en pacientes diagnosticados de alguna afección cardiovascular debería evaluarse la masa ósea.

Recomendaciones y conclusión

En resumen, se trata de un paciente con una fractura por fragilidad para el cual la mayoría de las guías clínicas recomendarían iniciar tratamiento para la osteoporosis, opinión con la que coincidimos. En cuanto a la elección del fármaco, se podría optar por un bifosfonato o en caso de considerar que el paciente presentara un riesgo de fractura elevado (por ejemplo, si realizamos una radiografía de columna y detectamos la presencia de fracturas vertebrales) iniciar tratamiento anabólico seguido de tratamiento con bifosfonatos. Sería aconsejable, además, un aporte adecuado de calcio (1.200 mg/día) y vitamina D (800 UI/día).

En cuanto a la relación existente entre la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis, y al efecto de diferentes fármacos cardiovasculares sobre el metabolismo óseo, en la actualidad no existen recomendaciones clínicas firmes. Por tanto, este aspecto no tiene implicaciones prácticas actuales. La identificación de mecanismos fisiopatológicos comunes a la enfermedad cardiovascular y a la osteoporosis es posible que permita el desarrollo futuro de fármacos activos para ambos órganos o sistemas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kado DM, Browner WS, Blackwell T, Gore R, Cummings SR. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1974-80.
- Van Der Klift M, Pols HA, Geleijnse JM, Van Der Kuip DA, Hofman A, De Laet CE. Bone mineral density and mortality in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone.* 2002;30:643-8.
- Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E, et al. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 2000;132:345-53.
- Trivedi DP, Khaw KT. Bone mineral density at the hip predicts mortality in elderly men. *Osteoporos Int.* 2001;12:259-65.
- Farhat GN, Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA, Boudreau R, Schwartz AV, et al. Health ABC Study. The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. *Osteoporos Int.* 2007;18:999-1008.
- Sennerby U, Farahmand B, Ahlbom A, Ljunghall S, Michaëlsson K. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. *Osteoporos Int.* 2007;18:1355-62.
- Magnus JH, Broussard DL. Relationship between bone mineral density and myocardial infarction in US adults. *Osteoporos Int.* 2005;16:2053-62.
- Pérez-Castrillón JL, Vega G, Abad L, Sanz A, Chaves J, Hernández G, et al. Effects of Atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *Am J Cardiol.* 2007;99:903-5.
- Varma R, Aronow WS, Basis Y, Singh T, Kalapatapu K, Weiss MB, et al. Relation of bone mineral density to frequency of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2008;101:1103-4.
- Kim HW, Kang E, Im S, Ko YJ, Im SA, Lee JI. Prevalence of pre-stroke low bone mineral density and vertebral fracture in first stroke patients. *Bone.* 2008;43:183-6.
- Laroche M, Puech JL, Pouillès JM, Arlet J, Boccalon H, Puel P, et al. Lower limb arteriopathy and male osteoporosis. *Rev Rheum Mal Osteoartic.* 1992;59:95-101.
- Kiel DP, Kaupila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int.* 2001;68:271-6.
- Hyder JA, Allison MA, Wong N, Papa A, Lang TF, Sirlin C, et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study. *Am J Epidemiol.* 2009;169:186-94.
- Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C. Prospective Epidemiological Risk Factors Study Group. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J Intern Med.* 2006;259:598-605.
- Frost ML, Grelle R, Millasseau SC, Jiang BY, Hampson G, Fogelman I, et al. Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. *Calcif Tissue Int.* 2008;83:112-20.
- Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, Cleutjens KB, Geusens PP, Kitslaar PJ, et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1998-2003.
- Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:45-9.
- Gosll M, Modder UI, Atkinson EJ, Lerman A, Khosla S. Osteocalcin expression by circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1314-25.
- Zhang Y, Qi L, Gu W, Yan Q, Dai M, Shi J, et al. Relation of serum osteocalcin level to risk of coronary heart disease in Chinese adults. *Am J Cardiol.* 2010;106:1461-5.
- Montalcini T, Emanuele V, Ceravolo R, Gorgone G, Sesti G, Perticone F, et al. Relation of low bone mineral density and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 2004;94:266-9.
- Saleem U, Mosley Jr TH, Kullo IJ. Serum osteocalcin is associated with measures of insulin resistance, adipokine levels, and the presence of metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:1474-8.
- Américo García MJ, Antolín Arias J. Osteoporosis asociada a anticuerpos antioprotegerina. *Rev Clin Esp.* 2010;210:304.
- Jono S, Ikari Y, Shioi A, Mori K, Miki T, Hara K, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation.* 2002;106:1192-4.
- Ziegler S, Kudlacek S, Luger A, Minar E. Osteoprotegerin plasma concentrations correlate with severity of peripheral artery disease. *Atherosclerosis.* 2005;182:175-80.
- Browner WS, Lui LY, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:631-7.
- Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets.* 2011;12:54-60.

27. Moro-Álvarez MJ, Cabrera JA. Osteoporosis del varón. *Rev Clin Esp.* 2010;210:342–9.
28. Khosla S. Update in male osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3–10.
29. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. *Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp.* 2008;208 Supl 1:S1–24.
30. Comité Expertos SEIOM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2009;1:53–60.
31. Smith MR, Fallon MA, Lee H, Finkelstein JS. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3841–6.
32. Smith MR, Morton RA, Barnette KG, Sieber PR, Malkowicz SB, Rodríguez D, et al. Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2010;184:1316–21.
33. Hernández Hernández JL. Denosumab en la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. *Rev Clin Esp.* 2010;210:86.
34. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:745–55.
35. Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, Sanders KM, Nicholson GC. Geelong Osteoporosis Study. Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:537–40.
36. Van Staa TP, Wegman S, de Vries F, Leufkens B, Cooper C. Use of statins and risk of fractures. *JAMA.* 2001;285:1850–5.
37. Bolland MJ, Ames RW, Horne AM, Orr-Walker BJ, Gamble GD, Reid IR. The effect of treatment with a thiazide diuretic for 4 years on bone density in normal postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2007;18:479–86.
38. Meisinger C, Heier M, Lang O, Döring A. Beta-blocker use and risk of fractures in men and women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Osteoporos Int.* 2007;18:1189–95.
39. Sosa Enríquez M, Gomez de Tejada Romero MJ. La medicina basada en la evidencia y los fármacos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis. Papel del calcio y la vitamina D. *Rev Clin Esp.* 2009;209:25–36.
40. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lips P. 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:204–5.
41. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:53–8.