

# ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Calcio, productos lácteos y salud ósea en los niños y los adultos jóvenes: revaluación de los datos

Amy Joy Lanou, PhD<sup>a</sup>, Susan E. Berkow, PhD, CNS<sup>b</sup>, y Neal D. Barnard, MD<sup>c</sup>

**ANTECEDENTES:** En numerosas normas organizativas sobre nutrición se recomienda el consumo de 800-1.500 mg/día de calcio, principalmente en forma de productos lácteos, para prevenir la osteoporosis; sin embargo, los hallazgos obtenidos en estudios epidemiológicos y prospectivos han suscitado dudas sobre la eficacia del consumo de dichos productos para promover la salud ósea.

**OBJETIVO:** Revisar la bibliografía disponible acerca de los efectos de los productos lácteos y del calcio total en la dieta sobre la integridad ósea en los niños y los adultos jóvenes, con el fin de valorar si los datos hablan a favor de los dos aspectos siguientes: *a)* los valores de aporte cárneo recomendados actualmente, y *b)* la sugerencia de que los productos lácteos son preferibles a otras fuentes alimentarias o a los suplementos de calcio para promover la integridad ósea.

**MÉTODOS:** Se llevó a cabo una búsqueda en MEDLINE (National Library of Medicine, Bethesda, MD) para hallar los estudios publicados sobre la relación entre la leche, los productos lácteos o el aporte de calcio y la mineralización ósea o el riesgo de fracturas en los niños y los adultos jóvenes (1-25 años de edad). En esta búsqueda se obtuvieron 58 estudios: 22 estudios cruzados, 13 retrospectivos, 10 prospectivos longitudinales y 13 controlados de distribución aleatoria.

**RESULTADOS:** Se excluyeron 11 estudios que no controlaban el peso, el estadio puberal y el ejercicio. Diez estudios eran controlados y de distribución aleatoria sobre la administración de suplementos cárneos; en 9 de ellos se observaron unos discretos beneficios sobre la mineralización ósea en los niños y adolescentes. De los 37 estudios restantes sobre los productos lácteos o el aporte de calcio en la dieta sin suplementos, en 27 no se halló relación entre la administración de productos lácteos o el aporte de calcio en la dieta y los parámetros de salud ósea. En los 9 trabajos restantes los efectos sobre la salud ósea eran escasos, y en 3 suscitaban cierta confusión a causa del aporte de leche enriquecida con vitamina D. Por tanto, en los estudios clínicos, longitudinales, retrospectivos y cruzados no se ha observado que el mayor consumo específico de pro-

ductos lácteos ni el contenido total de calcio en la dieta ejerzan un beneficio discretamente constante sobre la salud ósea en los niños y adultos jóvenes.

**CONCLUSIÓN:** Son escasos los datos a favor de las normas nutricionales dirigidas específicamente al aumento de consumo de leche u otros productos lácteos para promover la mineralización ósea en los niños y adolescentes.

Durante los últimos 20 años, los National Institutes of Health, la National Academy of Sciences y el US Department of Agriculture han emitido recomendaciones sobre el aporte de calcio en los niños y los adultos, con el fin de prevenir la osteoporosis. Los aportes recomendados han ido aumentando gradualmente y a menudo se ha promovido el consumo de productos lácteos, como fuente “preferible” de calcio, en las normas federales sobre nutrición<sup>1-5</sup>.

Sin embargo, dado que el consumo de productos lácteos en Estados Unidos es uno de los mayores del mundo, pues corresponde al 72% del aporte total de calcio en la dieta<sup>6</sup>, y dado también que las tasas de osteoporosis y de fracturas son asimismo elevadas<sup>7,8</sup>, numerosos investigadores han cuestionado la eficacia de las normas nutricionales orientadas a prevenir la osteoporosis mediante el consumo de productos lácteos<sup>9-13</sup>. Los hallazgos obtenidos en recientes estudios epidemiológicos y prospectivos, realizados en mujeres<sup>14</sup>, niños y adolescentes<sup>15-18</sup>, han suscitado dudas también sobre la eficacia del consumo de productos lácteos y de otros alimentos que contienen calcio en la promoción de la salud ósea.

En las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para prevenir la osteoporosis, publicadas en 2003<sup>19</sup>, se reconoce esta “paradoja del calcio” y se aconseja un aporte mínimo de 400-500 mg de este elemento al día, procedente de todas las fuentes, en los individuos con una edad  $\geq 50$  años en los países con una elevada incidencia de fracturas. Además, el informe de la OMS concluye que “no está justificado un enfoque global para toda la población”. En este informe no se incluye ninguna recomendación sobre el aporte mínimo en los niños y los adolescentes. Estos hallazgos contrastan con las recomendaciones de los países europeos, entre ellos el Reino Unido, y de otras naciones que consumen productos lácteos, acerca del aporte de calcio (tabla 1); quedan incluidos aquí los US Adequate Intakes (AI), que recomiendan el aporte de 800-1.300 mg diarios de calcio a todos los individuos de Estados Unidos durante toda la vida<sup>3</sup>.

<sup>a</sup>Physicians Committee for Responsible Medicine. Washington, DC. <sup>b</sup>SEB Associates. Alexandria. <sup>c</sup>Physicians Committee for Responsible Medicine. Washington, DC.

TABLA 1. Requerimientos actuales de aporte de calcio

	Unión Europea 1993. Population Reference Intake (mg/día)	Reino Unido 1991. Reference Nutrient Intake (mg/día)	Australia 1991. Recommended Dietary Intake (mg/día)	Estados Unidos y Canadá 1997. Adequate Intake (mg/día)
Lactante	400	525	300 (leche materna). 500 (leche de vaca)	210-270
Niño	400-550	350-550	530-800	500-800
Pubertad y adolescencia				
Niños	1.000	1.000	1.000-1.200	1.300
Niñas	800	800	800-1.000	1.300
Adultos				
Varones	700	800	800	1.000
Mujeres	700	800	800	1.000
Embarazo	700	700	1.100	1.000-1.300
Lactancia	1.200	1.250	1.200	1.000-1.300
Adultos mayores				
Varones > 65	700	700	800	1.200
Mujeres posmenopáusicas	700	700	1.000	1.200

Fuente: Report of the Joint Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Food Organization of the United Nations (FAO/WHO) expert consultation on human vitamin and mineral requirements, septiembre de 1998. Disponible en: <http://www.fao.org/DOCREP/004/Y2809E/y2809e0h.htm#bm17.5>

Al diseñar los estudios para cuantificar los efectos del consumo de leche y productos lácteos sobre la densidad mineral ósea (DMO), el contenido mineral óseo (CMO), el balance de calcio y, finalmente, el pico máximo de masa ósea, es importante controlar los factores que pueden influir sobre estos índices de la salud ósea.

Las proteínas de la dieta, incluidas las que contienen los productos lácteos, influyen sobre el balance de calcio. Es importante un aporte suficiente de proteínas para favorecer el crecimiento óseo en el niño<sup>20</sup> y conservar la masa ósea en el adulto mayor<sup>21,22</sup>. Sin embargo, al aumentar la ingesta de proteínas en la dieta, especialmente las de origen animal, se incrementan las pérdidas urinarias de calcio<sup>23</sup>, lo que puede aumentar la resorción ósea<sup>24</sup> o las fracturas<sup>25</sup>. En los estudios metabólicos, al doblar la ingesta de proteínas aumenta en cerca del 50% la cantidad de calcio en la orina<sup>26</sup>. Se requieren teóricamente unos 6 mg de calcio en la dieta para compensar las pérdidas urinarias de calcio producidas por 1 g de proteínas<sup>27</sup>.

Los productos lácteos pueden contener hasta un 20% de la ingesta diaria recomendada (*recommended daily dietary allowances*, RDA) de sodio en cada toma. El sodio es un importante factor determinante de la excreción urinaria de calcio, dado que los 2 minerales compiten en su reabsorción tubular renal<sup>28,29</sup>. Por cada 2.300 mg de sodio excretados por el riñón, se pierden también 40-60 mg de calcio (es decir, cada 100 mmol de sodio excretados dan lugar a la eliminación de cerca de 1 mmol de calcio)<sup>30</sup>. En un estudio se observó que la excreción urinaria de calcio se asociaba negativamente con la DMO en niñas de 8-13 años<sup>29</sup>; sin embargo, en otro estudio, el consumo de sal no se asoció con la masa ósea en niños prepuberales<sup>31</sup>. La diferencia en el cociente calcio:sodio en la dieta puede explicar estos hallazgos discrepantes.

La vitamina D es esencial para la captación de calcio y el desarrollo y el remodelado óseos<sup>32</sup>. La fuente principal de vitamina D es la conversión en la piel, por la exposición a la radiación UVB, del 7-deshidrocolesterol en vitamina D<sub>3</sub>, que luego se metaboliza secuencialmente en el hígado y en el riñón hasta su forma activa, 1,25-dihidroxivitamina D. Son escasos los estudios donde se han investigado los efectos del aporte de vitamina D, la exposición solar o el balance de la vitamina D sobre la

mineralización ósea en los niños y adultos jóvenes. Sin embargo, en un ensayo prospectivo de 3 años de duración, realizado en niñas finlandesas de 9-15 años de edad, se observó al final del período de estudio que la concentración sérica basal de 25(OH)D se asociaba positivamente con un cambio de la DMO en la columna lumbar y en el cuello femoral. En las niñas con hipovitaminosis D, el incremento de la DMO, respecto a las cifras basales, era un 4% menor que en las niñas cuyo balance de vitamina D era normal<sup>33</sup>. La leche de vaca que se vende en Estados Unidos está suplementada con precursores de la vitamina D; en cambio, esto no ocurre generalmente en otros países, ni tampoco con otros productos lácteos. Por tanto, los estudios realizados en Estados Unidos para valorar los efectos del consumo de leche sobre la salud ósea pueden originar confusión por la presencia de suplementos de vitamina D.

En los estudios de la integridad ósea, además de controlar estos factores que influyen en los efectos de la leche y de otros productos lácteos sobre el hueso, deben controlarse el peso corporal, el estadio puberal y el nivel de ejercicio físico. Se ha observado que el peso corporal es un factor muy valioso para predecir el CMO en el niño<sup>34,35</sup>. Los productos lácteos son una fuente importante de calorías y de grasas, pues constituyen el 18% del aporte energético total y el 25% de la ingesta total de grasas en la dieta de los niños y adolescentes (2-18 años de edad) en Estados Unidos<sup>36</sup>. Por tanto, su influencia sobre la salud ósea puede ejercerse por mediación de sus efectos sobre el peso corporal<sup>35</sup>.

De modo similar, debido a que el estadio puberal ejerce una profunda influencia en el recambio metabólico óseo y en la economía del calcio, también constituye un factor predictivo de la mineralización ósea<sup>34,37-39</sup>. La actividad física es asimismo un importante modulador de la salud ósea<sup>34,38,40-46</sup>. Se ha observado que los niveles de actividad física entre los 12 y los 18 años de edad ejercen una mayor influencia en la DMO del adulto<sup>15,17</sup> y en el riesgo de fracturas de cadera que la ingesta de calcio<sup>47</sup>.

Para valorar la influencia del consumo de leche y productos lácteos sobre la integridad ósea, hemos revisado la bibliografía sobre los efectos del consumo de productos lácteos y de otros alimentos que contienen calcio o de suplementos, sobre la mineralización ósea en los ni-

ños, adolescentes y adultos jóvenes (1-25 años de edad). Para poner en claro esta influencia, planteamos las siguientes preguntas:

– ¿Hay datos suficientes para sugerir que la leche u otros productos lácteos son mejores para promover la integridad ósea, en comparación con otras fuentes de alimentos que contienen calcio o con suplementos de este mineral?

– ¿Hay datos suficientes para apoyar las normas actuales que establecen un aporte adecuado recomendado de 800-1.300 mg de calcio al día en los niños y adultos jóvenes?

## MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda en MEDLINE (National Library of Medicine, Bethesda, MD) para hallar los estudios publicados sobre la relación entre la leche, los productos lácteos o el aporte total de calcio y la mineralización ósea o el riesgo de fracturas en los niños y adultos jóvenes, utilizando las palabras clave *milk* o *dairy products* más *bone*, *bone density* u *osteoporosis*, con búsqueda limitada a los estudios realizados en el ser humano, excluidos los lactantes, publicados en lengua inglesa durante el período catalogado desde 1966. A partir de las bibliografías de estos trabajos y de recientes artículos de revisión, se identificaron nuevos artículos<sup>9,48,49</sup>. A continuación se revisaron estos estudios para descubrir los que investigaban una relación entre la leche, los productos lácteos o el aporte total de calcio y la mineralización ósea o el riesgo de fracturas en individuos de edad ≤ 25 años (excluidos los lactantes). Mediante esta búsqueda se obtuvieron 13 ensayos controlados de distribución aleatoria, 10 estudios prospectivos longitudinales, 13 estudios retrospectivos y 22 estudios cruzados.

Se identificó la fuente de calcio (leche o productos lácteos específicamente, calcio total de la dieta o suplementos de calcio) y se anotó si se informaba sobre, o se controlaba, el contenido total de proteínas en la dieta y el aporte o el balance de la vitamina D y del sodio. También se anotó la edad, el sexo y la raza de los participantes, y se excluyeron los estudios en que no se controlaba el peso corporal (o el IMC), el nivel de actividad y el estadio puberal. Otros factores que pueden influir también en la salud ósea, como el nivel socioeconómico, la exposición a la luz solar, el consumo de cafeína, la ingesta de frutas y verduras, el aporte de potasio y la carga de calcio, no se investigaron directamente en el presente trabajo.

Debido a que los cambios en la densidad ósea se producen lentamente<sup>50</sup>, buscamos los ensayos controlados de distribución aleatoria y los estudios prospectivos longitudinales que tuvieran al menos 1 año de duración. Los estudios retrospectivos se limitaron a los ensayos en que se valoraba la salud ósea en los niños o adultos jóvenes.

## RESULTADOS

La mayoría de los estudios se realizaron en muchachas de raza blanca preadolescentes y adolescentes. Ninguno de los ensayos controlados de distribución aleatoria sobre la ingesta de leche o productos lácteos, y tan sólo un escaso número de otra clase de estudios, se realizaron en niños varones menores de 7 años o en muchachas de razas distintas a la blanca.

### Estudios cruzados

De los 22 estudios cruzados donde se ha investigado la ingesta de leche, de productos lácteos o de calcio total (incluido el calcio de los suplementos) y la salud ósea, en 17 se controlaba el peso corporal, el estadio puberal y el grado de actividad<sup>11,31,34,35,37-41,51-58</sup>, mientras que en los 5 res-

tales no se controlaban dichos factores, por lo que quedaron excluidos<sup>59-63</sup>. En 4 de los 17 estudios se informaba específicamente sobre el aporte estimado de leche o productos lácteos<sup>34,41,57,58</sup>, mientras que en los 13 restantes se comunicaba el aporte total estimado de calcio en la dieta.

Entre los 4 estudios donde se informaba sólo acerca del aporte de leche o de productos lácteos, en 3 de ellos no se apreció una relación entre el consumo de productos lácteos y la DMO. En uno de estos estudios, las niñas Hutterite de Dakota del sur, de 7-15 años de edad, consumían leche enriquecida con vitamina D. Sin embargo, los autores no midieron el aporte de dicha vitamina<sup>57</sup>. En 2 estudios (uno realizado en niños holandeses de ambos性es de 7-11 años<sup>41</sup> y otro en pares de gemelas australianas de 10-26 años<sup>58</sup>), la leche no estaba enriquecida con vitamina D y no se halló ninguna relación entre la ingesta de productos lácteos y la DMO. En 1 ensayo se observó un efecto causado por la ingesta de productos lácteos: Du et al<sup>34</sup>, al estudiar a adolescentes chinas (de 12-14 años de edad) con un aporte medio de calcio de  $356 \pm 97$  mg/día, hallaron que el aporte de leche y de vitamina D, servía para predecir significativamente el CMO total, aunque no así el aporte total de calcio en la dieta.

De los 13 estudios donde se investigó la relación entre el aporte total de calcio en la dieta y la DMO, en 9 no se halló ninguna relación entre ambos factores, ni tampoco entre dicho aporte y el contenido mineral óseo<sup>11,31,35,37,40,51-53,55</sup>. En uno de estos estudios se midió la densidad ósea del radio en las muchachas adolescentes y en las mujeres de 6 países europeos, que presentaban una amplia gama de ingesta media de calcio (desde 609 mg/día en Italia hasta 1.267 mg/día en Finlandia). Después de ajustar la edad, la talla, el peso, el área ósea y el estadio de Tanner en las niñas o el estado menstrual en las mujeres, la DMO no difería significativamente entre los distintos cuartiles de ingesta de calcio en las niñas adolescentes o en las mujeres<sup>11</sup>. En los 4 estudios restantes se hallaron asociaciones positivas entre el aporte de calcio en la dieta y la DMO. En un estudio realizado en niños y adolescentes franceses (de 7-15 años de edad), se halló una asociación vertebral, pero no femoral, entre ambos factores<sup>38</sup>. En un segundo estudio, realizado en muchachas de 16 años de Nueva Zelanda, se halló lo contrario: el aporte de calcio en la dieta explicaba cerca del 5% de la variabilidad en la DMO femoral, pero no se observaba relación con la DMO en la columna lumbar<sup>56</sup>. En los 2 estudios restantes donde se identificaron asociaciones positivas se incluían 2 poblaciones de raza blanca: muchachas de 8-18 años de edad en Ohio y de 6-18 años en Connecticut<sup>39,54</sup>. En el primero de estos estudios, además del aporte de calcio, se observó que la edad de maduración y la edad cronológica servían también para predecir significativamente la DMO vertebral<sup>39</sup>; en el segundo, el peso y el estadio puberal eran los principales factores predictivos de la DMO<sup>54</sup>. Sin embargo, en ambos estudios, aunque la leche consumida por los sujetos estaba enriquecida con vitamina D, no se midió ni controló el aporte de dicha vitamina.

El peso corporal<sup>134,35,37,38,40,51,53,54,57-59,61,63</sup>, el grado de actividad física<sup>54,56,57</sup>, el estadio puberal o la menarquia<sup>34,37-40,51,53,54,57</sup>, la talla<sup>40,51,53,54,56,57,59,61</sup> y la edad<sup>39,40,51,53,54,57,59,61</sup> fueron los factores que predijeron de un modo más uniforme la DMO en los niños y adolescentes que participaron en estos estudios cruzados.

## Estudios retrospectivos

De los 13 estudios retrospectivos revisados<sup>64-76</sup>, en 6 no se controlaba uno o más de los siguientes factores: peso corporal, estadio puberal o actividad física. Por ello, quedaron excluidos<sup>64,67,68,71,72,74</sup>. De los 7 restantes, en 3 se valoró el efecto del aporte de calcio en los productos lácteos (y en algunos de ellos también el aporte total de calcio) sobre los índices de la salud ósea en niños o adultos jóvenes<sup>65,70,76</sup>, y en los 4 restantes se investigó tan sólo el aporte de calcio en la dieta<sup>66,69,73,75</sup>.

En los estudios donde se valoró la relación entre la ingesta de productos lácteos y el riesgo de fracturas en niños, Petridou et al hallaron que el aporte de productos lácteos no se asociaba con la propensión a las fracturas en niños de edad escolar<sup>70</sup>; Wyshak y Frisch<sup>76</sup> observaron que un aporte elevado de calcio en la dieta se asociaba con una menor incidencia de fracturas, pero no había ninguna asociación entre el consumo sólo de leche y el riesgo de fracturas en sujetos de 8 a 16 años.

En un estudio retrospectivo de alumnos de 6 cursos escolares que participaron en un ensayo acerca de la influencia de la administración de suplementos de leche sobre el crecimiento infantil desde los 7 a los 9 años de edad, se investigaron el CMO y la DMO 14 años después del tratamiento. El CMO y la DMO en los grupos de intervención y de control no diferían significativamente en los varones o en las mujeres (de 20-23 años de edad) en ninguno de los lugares investigados<sup>65</sup>.

Wang<sup>73</sup> investigó la influencia del aporte total de calcio en la dieta sobre la densidad ósea en mujeres jóvenes (edad media, 21,8-23,3 años) residentes en Estados Unidos y que habían participado en el 10-year National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. La ingesta previa de calcio en la dieta se estimó a partir de 8 períodos alimentarios de 3 días, recogidos durante 10 años. En este estudio de 693 mujeres de razas blanca y negra, la DMO en la columna, el cuello femoral y corporal total en las mujeres jóvenes se asoció con la ingesta de calcio durante el estadio intermedio de la pubertad (la edad media de dicho estadio fue de 12 años en las muchachas de raza blanca y de 11,7 años en las de raza negra;  $p < 0,05$  en los 3 lugares), pero no durante los estadios prepupal o pospupal. Se halló que la actividad física ejercía un efecto positivo general sobre la DMO durante la prepupal<sup>73</sup>.

Entre los estudios donde se valoró el contenido total de calcio en la dieta, Goulding et al<sup>66,75</sup> observaron que, aunque los valores bajos de DMO eran más frecuentes en las niñas y en los varones con fracturas, en comparación con los sujetos sin fracturas, el aporte de calcio era similar en los casos y los controles (niñas: 858 mg/día en los casos frente a 829 mg/día en los controles; varones: 1.136 mg/día en los casos frente a 1.278 mg/día en los controles), y no servía para predecir el riesgo de fracturas<sup>66,75</sup>. Sin embargo, en ambos estudios había una subserie de casos (niñas de 11-15 años y varones de 11-13 años de edad) con un menor aporte de calcio, en comparación con los controles<sup>66,75</sup>. Parsons et al<sup>69</sup> investigaron los efectos de una dieta macrobiótica en épocas tempranas de la vida (a partir del nacimiento, durante un período medio de  $6,2 \pm 2,9$  años) sobre la masa ósea en la adolescencia. Estos autores hallaron que los sujetos que habían consumido dicha dieta durante los primeros

6 años de vida presentaban un CMO un 3% más bajo en la adolescencia, respecto al grupo control cuyos integrantes no consumieron la dieta macrobiótica durante la infancia. Sin embargo, no se halló que el aporte cárneo actual fuera un factor significativo para predecir el CMO en cualquier lugar óseo en ambos sexos, aunque el aporte actual de calcio en los niños que habían consumido dicha dieta en la infancia era significativamente más bajo que en los controles (niños y niñas con dieta macrobiótica, 660 y 557 mg de calcio al día, respectivamente; niños y niñas del grupo control, 1.064 y 1.045 mg de calcio al día, respectivamente)<sup>69</sup>.

## Estudios prospectivos

En 10 estudios prospectivos, de 1 a 14 años de duración, se investigó la influencia del aporte de productos lácteos o del aporte total de calcio en la dieta, sobre la mineralización ósea en niños o adultos jóvenes, con control del peso corporal y, cuando era pertinente, del nivel de actividad y del estadio puberal<sup>15,17,18,42-45,77-79</sup>. Entre todos estos estudios, sólo en el de Kroger et al<sup>18</sup> se estimó el aporte total de calcio a partir del consumo actual de productos lácteos. En este estudio, realizado en 65 niños y adolescentes sanos de 7-20 años de edad, 6 niños presentaban unos aportes  $< 800$  mg de calcio al día, 18 consumían 800-1.200 mg/día, mientras que en 41 la ingesta era  $> 1.200$  mg/día. El consumo de productos lácteos no se correlacionaba significativamente con la masa o la densidad óseas<sup>18</sup>.

En los 9 estudios restantes se comunicó el aporte total de calcio, no el de los productos lácteos. De estos estudios, 4 tuvieron una duración menor de 3 años y se realizaron  $\leq 3$  mediciones del aporte total de calcio en la dieta<sup>42-44,79</sup>. La ingesta de calcio no fue un factor significativo para predecir la DMO cuando se controló el peso, el ejercicio y el tabaquismo (cuando era relevante) en estos 4 estudios.

En los 5 estudios restantes se midió el aporte de calcio en la dieta en 4 o más ocasiones durante  $\geq 3$  años, con el fin de examinar la asociación entre dicho aporte y la salud ósea posterior<sup>15,17,45,77,78</sup>. En un estudio realizado en niñas finlandesas de 9-15 años de edad, el aporte medio de calcio y la DMO se midieron a intervalos de 6 meses durante 3 años. No se halló ninguna correlación significativa entre el aporte de calcio y la DMO al final de este período<sup>78</sup>. De modo similar, el aporte cárneo en niños holandeses de ambos sexos durante la adolescencia y la niñez no fue un elemento significativo para predecir la DMO en la columna lumbar a los 17 años de edad<sup>45</sup>. En 2 informes distintos del Penn State Young Women's Health Study, donde Lloyd et al recogieron cada 6 meses, durante 6-8 años, los registros de los alimentos ingeridos en 3 días (con un total de 33 y 39 registros en 2000 y 2002, respectivamente), no se observó ninguna asociación entre el aporte de calcio y la DMO, la ganancia de mineral óseo o el CMO corporal total, en las piernas y las caderas<sup>15,17</sup>. En el estudio restante, el aporte acumulativo de calcio desde el nacimiento hasta los 5 años se asoció positivamente con la DMO, medida a los 5 años; sin embargo, el aporte actual de calcio en los niños de 5 años no se asoció con la DMO<sup>77</sup>.

En estos trabajos, el peso corporal o el aumento de peso<sup>43-45,77</sup>, la talla<sup>43,77</sup>, la edad<sup>44</sup>, el estadio puberal<sup>18</sup>, la actividad física<sup>15,17,42-45</sup>, el grado de forma física<sup>15,17</sup>, el

balance de vitamina D<sup>78</sup> y el aporte de sodio<sup>43</sup> fueron otros tantos factores significativos para predecir la DMO.

### Ensayos controlados de distribución aleatoria

De los 13 ensayos controlados de distribución aleatoria, realizados en niños y adolescentes, en que se investigó la relación entre el consumo de productos lácteos o de suplementos cálcicos y la DMO a estas edades, en 12 de ellos hubo un período de tratamiento de 1 año como mínimo. De estos 12 estudios a largo plazo, en 3 se investigaron los efectos de la adición de leche o productos lácteos<sup>80,81</sup>, o de productos lácteos y suplementos de calcio<sup>82</sup>, en la DMO. En 9 se investigaron los efectos de la adición de suplementos de calcio a la dieta<sup>83-91</sup>.

Los 3 ensayos donde se investigó el aporte de leche o productos lácteos se realizaron en muchachas de raza blanca de 11-18 años de edad, cuyas ingestas basales medias de calcio oscilaban entre 725 y 900 mg/día. Sólo en el estudio de Chan et al<sup>80</sup> se midieron el aporte y las concentraciones séricas de vitamina D, se valoró el nivel de ejercicio, se emparejaron los sujetos según su estadio puberal (todos comenzaron con un estadio sexual de 2), se valoró el aporte de proteínas y calcio en la dieta y el cociente calcio:proteínas, y se controló el peso corporal. En este estudio, el aporte de calcio en las niñas de 11 años aumentó desde 728 mg hasta 1.437 mg/día durante un período de 1 año, mediante el consumo adicional de productos lácteos. Al final del año, el CMO medio y la DMO en la columna lumbar no diferían significativamente entre los grupos de niñas. En comparación con el grupo control, en el grupo suplementado se observó una mayor tasa de aumento total del CMO (el 14,2 frente al 7,6%;  $p < 0,001$ ) y de la DMO en la columna lumbar (el 22,8 frente al 12,9%;  $p < 0,001$ ), pero no en el cuello femoral ni en el radio<sup>80</sup>.

En los otros 2 ensayos controlados de distribución aleatoria no se controlaron ni tuvieron en cuenta los aportes de proteínas y de vitamina D. En un ensayo de 2 años de duración con suplementos de calcio (en forma de productos lácteos o tabletas de carbonato cálcico) que doblaron el aporte de este mineral en las muchachas adolescentes (1.640 mg/día; 750 mg/día en los controles), Matkovic et al<sup>82</sup> no hallaron diferencias ni cambios en la DMO en el tiempo en que se aplicaron ambos tratamientos. Cadogan et al<sup>81</sup> administraron 0,5 l/día de leche durante 18 meses a niñas de 12 años de edad. No se informó sobre las diferencias en la DMO entre los grupos al final de este período. Sin embargo, el aumento total de la DMO fue ligeramente mayor en el grupo tratado que en el grupo control (el 9,6 frente al 8,5%;  $p = 0,017$ )<sup>81</sup>.

De los 10 ensayos llevados a cabo para valorar los efectos de los suplementos de calcio (300-1.000 mg/día en forma de alimentos enriquecidos con calcio, carbonato cálcico o maleato citrato cálcico), en 9 hubo un aumento del 1-6% en la DMO o el CMO en 1 o más localizaciones óseas, medidos durante un período de 6 meses a 3 años<sup>83-91</sup>, mientras que en 1 no se observó ningún efecto<sup>82</sup>. Se informó sobre el peso corporal en todos estos ensayos, y los autores no hallaron diferencias significativas ni cambios al respecto entre los individuos tratados y los controles durante estos períodos. Sólo en

2 de estos ensayos se incluyeron el ejercicio y el estadio puberal en el análisis. En uno de ellos se observó un efecto positivo sobre la DMO durante 3 años de suplementación en pares de gemelos prepuberales, pero no en los períodos prepuberal o pospuberal<sup>85</sup>; en el otro estudio, unos gemelos que recibieron suplementos de calcio no presentaron incrementos adicionales en la DMO después de los observados durante los primeros 6 meses de suplementación<sup>90</sup>. Sólo en 1 de estos 10 ensayos se informó sobre un aumento de la DMO que persistía 12 meses después del tratamiento<sup>83</sup>.

### DISCUSIÓN

La relación positiva entre el consumo de los productos lácteos y los parámetros de la salud ósea en los niños o adultos jóvenes se comunicó en 1 de 4 estudios transversales, en 0 de 3 estudios retrospectivos, en 0 de 1 estudio prospectivo y en 2 de 3 ensayos controlados de distribución aleatoria. Solamente en 1 de estos ensayos clínicos de distribución aleatoria se controló adecuadamente el aporte de vitamina D, y en éste no se observaron efectos significativos del consumo de productos lácteos sobre la DMO, aunque se halló un cambio en la tasa de ganancia. Entre los estudios en que se comunicó el aporte total de calcio en la dieta, en vez de indicar específicamente el consumo de productos lácteos, se observó una relación positiva entre la ingesta de calcio y los parámetros de la salud ósea en los niños y adultos jóvenes en 4 de 13 estudios transversales, 2 de 4 estudios retrospectivos y 1 de 9 estudios prospectivos. En ningún ensayo controlado de distribución aleatoria se abordó este tema. En 9 de 10 ensayos controlados sobre la administración de suplementos de calcio se halló una relación positiva con la DMO o el CMO.

Por tanto, de los 37 estudios sobre la administración de productos lácteos o el aporte total de calcio en una dieta sin suplementos (con unas cifras medias de 160-2.000 mg/día), en los que de algún modo se controlaron el peso, el estadio puberal y el ejercicio en los niños, adolescentes y adultos jóvenes, en 27 de ellos no se halló ninguna relación entre el aporte de calcio en la dieta o el consumo de productos lácteos y los parámetros de la salud ósea. En los 10 informes restantes, los efectos sobre la salud ósea fueron escasos. En 3 de ellos había un factor de confusión, la administración de leche enriquecida con vitamina D, en 6 se halló una relación positiva en algunos parámetros, pero no en otros, y en 1 se observó un efecto sobre la DMO o el CMO al aumentar el aporte de calcio en la dieta cuando dicho aporte era < 400 mg/día.

La actividad física parece ser el principal estímulo modificable para aumentar el crecimiento y el desarrollo óseos en los adolescentes. Los hallazgos del Penn State Young Women's Health Study<sup>17</sup> indican que el aporte de calcio durante la adolescencia sería responsable de menos del 5% de la varianza en la ganancia ósea a esas edades y del pico máximo de masa ósea alcanzado más tarde en 6 parámetros de la salud ósea. En cambio, los patrones de actividad física durante la adolescencia fueron responsables del 10-22% de dicha varianza en el adulto. De modo similar, en un estudio de Hutterite realizado en mujeres, los niveles de actividad física desde

los 15 años hasta el comienzo de la edad adulta fueron el elemento predictivo más significativo del CMO en las mujeres adultas<sup>57</sup>. Aunque en otros estudios no se halló ninguna interacción entre la actividad física moderada y la DMO<sup>92</sup>, los adolescentes que participaban en programas de ejercicios con carga de peso mostraban generalmente unos valores más elevados de DMO, en comparación con los adolescentes sedentarios<sup>15,17,73,103</sup>.

Las tasas de aporte, metabolismo, absorción y excreción de calcio determinan su disponibilidad para el crecimiento y el desarrollo óseos. Durante las etapas de lactancia y adolescencia, la necesidad de calcio y su tasa de absorción son mayores que en cualquier otra edad<sup>93</sup>. Las tasas de excreción urinaria de calcio varían según la edad y el estadio puberal: las pérdidas obligadas aumentan desde unos 40 mg/día en los niños de corta edad hasta unos 80 mg/día inmediatamente antes de la pubertad, para elevarse de nuevo después de la pubertad hasta los niveles del adulto, aproximadamente unos 160 mg/día<sup>94</sup>. Se ha observado que las muchachas adolescentes presentan una mayor absorción neta de calcio y una menor excreción urinaria y fecal de este mineral, en comparación con las mujeres adultas jóvenes<sup>95</sup>. En las muchachas adolescentes<sup>96</sup> y en las mujeres adultas<sup>97</sup>, la absorción de calcio está influida por la carga total, y oscila desde el 64% con las cargas más bajas (15 mg) hasta el 28,6% con las más elevadas (500 mg).

Además de la edad, el estadio puberal y la carga de calcio en la dieta, otros diversos factores influyen sobre el balance cálcico. La absorción de calcio está modulada por la fuente alimentaria<sup>27</sup>, el tipo de sal cálcica<sup>98</sup>, la presencia de factores inhibidores en los alimentos, como los fitatos o los oxalatos<sup>99,100</sup>, y el balance de la vitamina D<sup>32</sup>. Además, las pérdidas urinarias obligadas de calcio se modifican por una serie de factores en la dieta: su potencial carga ácida renal, las proteínas totales (particularmente las de origen animal)<sup>101</sup>, el contenido de sodio<sup>30,100</sup> y de potasio<sup>102</sup> y, posiblemente, el consumo de cafeína y el tabaquismo.

Los factores que influyen en el balance del calcio, incluido el aporte de éste en la dieta, desempeñan probablemente un papel en el desarrollo óseo, al menos en ciertas circunstancias. En el estudio en que el aporte medio habitual de calcio en la dieta era < 400 mg/día, el consumo superior a dicha cifra se asoció con una mayor mineralización ósea que cuando los valores eran más bajos<sup>34</sup>. Además, en 9 de los 10 ensayos controlados de distribución aleatoria en los que se investigaron los efectos de los suplementos de calcio (300-1.000 mg/día) sobre el CMO y la DMO en los niños y adolescentes, se observó una pequeña pero significativa asociación (1-6% de aumento en la DMO o el CMO), aunque el efecto fue transitorio. En los 10 ensayos de administración de suplementos cálcicos a niños y adolescentes durante al menos 1 año, sólo en 2 de ellos se observó un aumento en la DMO que persistiera 12 meses después del tratamiento<sup>83,91</sup>. Al igual que en la mayoría de los estudios, el aumento del 6% en la DMO que se observó durante el período de suplementación (12-16 años de edad) en el Penn State Young Women's Health Study, no persistió a finales de la adolescencia<sup>17</sup>. Slemenda et al<sup>104</sup> y otros autores<sup>48,50</sup> han sugerido que los suplementos de calcio pueden aumentar transitoriamente la DMO al reducir la tasa del remodelado óseo.

Los resultados de los ensayos con suplementos de calcio no se reproducen generalmente en los estudios sobre el consumo de productos lácteos o el aporte total de calcio en la dieta. Los productos lácteos contienen nutrientes –como proteínas, sodio y, en algunos casos, suplementos de vitamina D–, todos los cuales influyen en el balance cálcico y en la mineralización ósea, y modifican o anulan el efecto del calcio presente en los productos lácteos sobre la economía mineral del organismo. Las proteínas de origen animal, y el sodio en particular, tienden a aumentar la excreción de calcio. Según los cálculos de Weaver et al<sup>27</sup>, incluso teniendo en cuenta el efecto calcírico de las proteínas y el sodio, el consumo de productos lácteos debería originar un balance cálcico positivo y, presumiblemente, un efecto positivo sobre la mineralización ósea. Sin embargo, en los estudios clínicos, longitudinales, retrospectivos y cruzados, ni el mayor consumo específico de productos lácteos ni el aporte total de calcio en la dieta han mostrado un beneficio ligeramente uniforme para la salud ósea del niño o el adolescente.

En revisiones recientes sobre los efectos de los productos lácteos y del calcio sobre la salud ósea se ha destacado los factores que influyen sobre el balance cálcico y el depósito mineral óseo y se ha llegado a conclusiones discordantes. Weinsier y Krumdieck<sup>9</sup> revisaron 57 trabajos donde se valoraban los efectos del consumo de productos lácteos sobre la salud ósea durante toda la vida y llegaron a la conclusión de que “las pruebas parecen insuficientes para apoyar la recomendación de consumir diariamente productos lácteos de cara a promover la salud ósea en la población general de Estados Unidos”. En cambio, en la revisión de Heaney<sup>49</sup> se citan 139 estudios en los que se examinó la relación entre el aporte de calcio (incluidos los suplementos) y el balance óseo en los niños y adultos, y se concluyó que los datos apoyan el papel del calcio, especialmente a partir de los productos lácteos, en la salud ósea.

En una revisión enfocada sobre los factores determinantes de la salud ósea en los niños y adolescentes, Bachrach<sup>105</sup> observó que se desconocía si los efectos de las intervenciones a corto plazo sobre el aporte en la dieta o los suplementos de calcio en la niñez y la adolescencia provocaban una disminución clínicamente significativa del riesgo de osteoporosis en épocas posteriores de la vida. Finalmente, en una reciente revisión detallada sobre el papel del calcio en la salud ósea durante la niñez, se observó que los aumentos en la DMO (principalmente en el hueso cortical) relacionados con un aporte más elevado de calcio eran más patentes en los niños con unos aportes basales de calcio relativamente bajos, y que dichos aumentos no persistían más allá del período de tratamiento<sup>48</sup>.

En la gran mayoría de los estudios controlados sobre los suplementos de productos lácteos<sup>17,42,58,59,66,71,76,80</sup> o el aporte total de calcio en la dieta<sup>10,14,16,32,36,38,41,43-46,52-54,56,67,70,75-77</sup> se observa que, aunque los aportes de calcio muy bajos (p. ej., < 400 mg/día) pueden ser perjudiciales para el desarrollo óseo, como se constata en algunos estudios<sup>35,69</sup>, los aumentos en el aporte de productos lácteos o en el aporte total de calcio en la dieta (> 400-500 mg/día) no se correlacionan ni sirven para predecir la DMO o la tasa de fracturas en los niños y adolescentes.

Nosotros no hemos hallado pruebas que apoyen la idea de que la leche es una fuente preferible de calcio. De hecho, sólo en una pequeña parte de los estudios sobre los factores dietéticos en la salud ósea se han examinado específicamente los productos lácteos. Aunque en las conclusiones de la comunicación consensuada de los NIH en 1994 sobre "el aporte óptimo de calcio"<sup>2</sup> no se afirma explícitamente que la leche de vaca sea la fuente preferible de este mineral, tanto el gobierno como la industria han interpretado en general que sí lo es. Así, por ejemplo, el National Institute for Child Health and Development, en su campaña "Milk Matters" ha elegido la leche semidesnatada o desnatada como la mejor fuente de calcio, dado que posee un elevado contenido de este mineral y que el organismo lo absorbe fácilmente<sup>106</sup>. Aunque la leche y otros productos lácteos son fuentes fidedignas de calcio, muchos factores influyen sobre la disponibilidad y la retención de este mineral procedente de estos productos. Por ejemplo, el calcio de los productos lácteos no se absorbe tan bien como el de muchas verduras con hojas de color verde oscuro, pero presenta una fracción de absorción similar a la de los suplementos de calcio, las bebidas enriquecidas con calcio, el tofu con calcio, los boniatos y las alubias<sup>27</sup>. Los productos lácteos contienen proteínas y sodio, y algunos de ellos, especialmente los quesos procesados, aumentan claramente la excreción urinaria de calcio a causa de su mayor contenido de sodio, aminoácidos azufrados y fósforo<sup>26</sup>. Aunque los productos lácteos tienden a poseer, en cifras absolutas, una mayor cantidad de calcio que los alimentos de verduras ricas en este mineral, al considerar la fracción de absorción se observa que es escasa la cantidad de verduras necesaria para lograr la misma cantidad de calcio absorbible. Por ejemplo, 1 taza de col rizada o nabos cocinados, 2 paquetes de avena, dos tercios de taza de tofu o de brócoli proporcionan la misma cantidad de calcio absorbible que 1 taza de leche de vaca (o 1 taza de zumo de naranja enriquecido, leche de soja o cereales Basic 4).

Muchos de los estudios que se han utilizado para establecer unos valores recomendados de aporte de calcio son ensayos a corto plazo sobre el balance cálcico, o ensayos sobre la administración de suplementos de calcio durante períodos más prolongados (1-3 años). La mayoría de las pruebas disponibles procedentes de los estudios a largo plazo donde se han valorado los efectos del consumo en la niñez de productos lácteos o calcio sobre la DMO o el CMO no han apoyado la hipótesis de que un balance cálcico positivo conllevaría un aumento de la densidad ósea; además, en muchos casos no se han controlado adecuadamente los factores que pueden ser motivo de confusión. Por otra parte, no se ha demostrado que si se produce un aumento de la masa ósea por el consumo de calcio, éste persista en la edad adulta, o simplemente más allá del período de tratamiento.

Los datos disponibles en la actualidad no apoyan unas normas nutricionales dirigidas específicamente a aumentar el consumo de leche u otros productos lácteos para promover la mineralización ósea en los niños y adolescentes. Son escasos los datos acerca del efecto de los productos lácteos sobre la mineralización ósea en los niños varones, en los sujetos menores de 7 años y en las muchachas preadolescentes y adolescentes de razas distintas de la blanca.

## BIBLIOGRAFÍA

- National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Bethesda: National Institutes of Health; p. 2000;27-9.
- National Institutes of Health. Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. Consensus Conference: optimal calcium intake. JAMA. 1994;272:1942-8.
- Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board. National Academy Press; 1997.
- US Department of Agriculture. The food guide pyramid. Hyattsville: Human Nutrition Information Service; 1996 [Home and Garden Bull. N.º 252].
- US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services. Nutrition and your health: dietary guidelines for Americans. 5th ed. Washington, DC: US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services; 2000 [Home and Garden Bull. N.º 232].
- Gerrior S. Nutrient Content of the US Food Supply. Home Economics Research Report n.º 53. Washington, DC: United States Department of Agriculture, Center of Nutrition Policy and Promotion, 2001.
- Abelow BJ, Holford TR, Insogna KL. Cross-cultural association between dietary animal protein and hip fracture: a hypothesis. Calcif Tissue Int. 1992;50:14-8.
- Report of a Joint Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Food Organization of the United Nations Expert Consultation. Human vitamin and mineral requirements. Bangkok, Thailand; September 1998. Disponible en: <ftp://ftp.fao.org/es/esn/nutrition/Vitnri/vitnri.htm>
- Weinsier RL, Krumdieck CL. Dairy foods and bone health: examination of the evidence. Am J Clin Nutr. 2000;72:681-9.
- Hegsted DM. Fractures, calcium, and the modern diet. Am J Clin Nutr. 2001;74:571-3.
- Kardinaal AF, Ando S, Charles P, et al. Dietary calcium and bone density in adolescent girls and young women in Europe. J Bone Miner Res. 1999;14:583-92.
- Seppa K. Bone density and milk. Consider fat as well as calcium intake. BMJ. 1994;308:1566.
- Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. Am J Clin Nutr. 2003;77:504-11.
- Lloyd T, Chinchilli VM, Johnson-Rollings N, Kieselhorst K, Eggen DF, Marcus R. Adult female hip bone density reflects teenage sports-exercise patterns but no teenage calcium intake. Pediatrics. 2000;106:40-4.
- Lloyd T, Taylor DS. Calcium intake and peak bone mass. J Am Med Womens Assoc. 2001;56:49-52, 72.
- Lloyd T, Beck TJ, Lin HM, et al. Modifiable determinants of bone status in young women. Bone. 2002;30:416-21.
- Kröger H, Kotaniemi A, Kröger L, Alhava E. Development of bone mass and bone density of the spine and femoral neck: a prospective study of 65 children and adolescents. Bone Miner. 1993;23:171-82.
- Joint Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Food Organization of the United Nations Expert Consultation on Diet, Nutrition, and the Prevention of Chronic Diseases. WHO Technical Report Series 916. Disponible en: [www.who.int/hpr/NPH/docs/who:fao\\_expert\\_report.pdf](http://www.who.int/hpr/NPH/docs/who:fao_expert_report.pdf)
- Cromer B, Harel Z. Adolescents: at increased risk for osteoporosis? Clin Pediatr (Phila). 2000;39:565-74.
- Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. J Bone Miner Res. 2000;15:2504-12.
- Promislow JH, Goodman-Gruen D, Slymen DJ, Barrett-Connor E. Protein consumption and bone mineral density

- in the elderly: the Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol.* 2002;155:636-44.
23. Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CY. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:140-6.
  24. Barzel US, Massey LK. Excess dietary protein can adversely affect bone. *J Nutr.* 1998;128:1051-3.
  25. Frassetto L, Morris RC Jr, Sellmeyer DE, Todd K, Sebastian A. Diet, evolution and aging: the pathophysiologic effects of the post-agricultural inversion of the potassium-to-sodium and base-to-chloride ratios in the human diet. *Eur J Nutr.* 2001;40:200-13.
  26. Heaney RP, Recker RR. Effects of nitrogen, phosphorus, and caffeine on calcium balance in women. *J Lab Clin Med.* 1982;99:46-55.
  27. Weaver CM, Proulx WR, Heaney R. Choices for achieving adequate dietary calcium with a vegetarian diet. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:543S-8S.
  28. Nordin BE. Calcium and osteoporosis. *Nutrition.* 1997;13:664-86.
  29. Matkovic V, Illich JZ, Andon MB, et al. Urinary calcium, sodium, and bone mass of young females. *Am J Clin Nutr.* 1995;62:417-25.
  30. Nordin BE, Need AG, Morris HA, Horowitz M. The nature and significance of the relationship between urinary sodium and urinary calcium in women. *J Nutr.* 1993;123:1615-22.
  31. Jones G, Riley MD, Whiting S. Association between urinary potassium, urinary sodium, current diet, and bone density in prepuberal children. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:839-44.
  32. Holick MF. Vitamin D and bone health. *J Nutr.* 1996;126:1159S-64S.
  33. Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Nuotio I, Irlala K, Viikari H. The effect of conventional vitamin D(2) supplementation on serum 25(OH)D concentration is weak among peripuberal Finnish girls: a 3-y prospective study. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:431-7.
  34. Du XQ, Greenfield H, Fraser R, Ge KY, Liu ZH, He W. Milk consumption and bone mineral content in Chinese adolescent girls. *Bone.* 2002;30:521-8.
  35. Moro M, Van der Meulen MC, Kirali BJ, Marcus R, Bachrach LK, Carter DR. Body mass is the primary determinant of midfemoral bone acquisition during adolescent growth. *Bone.* 1996;19:519-26.
  36. Subar AF, Krebs-Smith SM, Cook A, Kahle LL. Dietary sources of nutrients among US children, 1989-1991. *Pediatrics.* 1998;102:913-23.
  37. Maggiolini M, Bonofilio D, Giorno A, et al. The effect of dietary calcium intake on bone mineral density in healthy adolescent girls and young women in southern Italy. *Int J Epidemiol.* 1999;28:479-84.
  38. Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M. Influence of calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. *J Bone Miner Res.* 1995;10:675-82.
  39. Sentiwal JM, Wardlaw GM, Mahan J, Matkovic V. Influence of calcium intake and growth indexes on vertebral bone mineral density in young females. *Am J Clin Nutr.* 1991;54:425-8.
  40. Uusi-Rasi K, Haapasalo H, Kannus P, et al. Determinants of bone mineralization in 8 to 20 year old Finnish females. *Eur J Clin Nutr.* 1997;51:54-9.
  41. VandenBergh MF, DeMan SA, Witteman JC, Hofman A, Trouerbach WT, Grobbee DE. Physical activity, calcium intake, and bone mineral content in children in the Netherlands. *J Epidemiol Community Health.* 1995;49:299-304.
  42. Bass S, Pearce G, Bradney M, et al. Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood: studies in active prepubertal and retired female gymnasts. *J Bone Miner Res.* 1998;43:13:500-7.
  43. Gunnell M, Lehmann EH. Physical activity and dietary constituents as predictors of forearm cortical and trabecular bone gain in healthy children and adolescents: a prospective study. *Acta Paediatr.* 1996;85:19-25.
  44. Valimaki MJ, Karkkainen M, Lamberg-Allardt C, et al. Exercise, smoking, and calcium intake during adolescence and early adulthood as determinants of peak bone mass. *Cardiovascular Risk in Young Finns Study Group.* *BMJ.* 1994;309:230-5.
  45. Welten DC, Kemper HC, Post GB, et al. Weight-bearing activity during youth is a more important factor for peak bone mass than calcium intake. *J Bone Miner Res.* 1994;9:1089-96.
  46. Hara S, Yanagi H, Amagai H, Endoh K, Tsuchiya S, Tomura S. Effect of physical activity during teenage years, based on type of sport and duration of exercise, on bone mineral density of young, premenopausal Japanese women. *Calcif Tissue Int.* 2001;68:23-30.
  47. Nieves JW, Grisso JA, Kelsey JL. A case-control study of hip fracture: evaluation of selected dietary variables and teenage physical activity. *Osteoporos Int.* 1992;2:122-7.
  48. Wosje KS, Specker BL. Role of calcium in bone health during childhood. *Nutr Rev.* 2000;58:253-68.
  49. Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am Coll Nutr.* 2000;19:83S-99S.
  50. Heaney RP. The bone-remodeling transient: implications for the interpretation of clinical studies of bone mass change. *J Bone Miner Res.* 1994;9:1515-23.
  51. Bonofilio D, Maggiolini M, Marsico S, et al. Critical years and stages of puberty for radial bone mass apposition during adolescence. *Horm Metab Res.* 1999;31:478-82.
  52. Bonofilio D, Maggiolini M, Catalano S, et al. Parathyroid hormone is elevated but bone markers and density are normal in young female subjects who consume inadequate dietary calcium. *Br J Nutr.* 2000;84:111-6.
  53. Katzman DK, Bachrach LK, Carter DR, Marcus R. Clinical and antropometric correlates of bone mineral density in healthy children and adolescents, with special attention to the role of puberty. *J Pediatr.* 1993;123:863-70.
  54. Taha W, Chin D, Silverberg AI, Lashikir L, Khateeb N, Anhalt H. Reduced spinal bone mineral density in adolescents of an UltraOrthodox Jewish community in Brooklyn. *Pediatrics.* 2001;107(5). Disponible en: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/5/e79](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/5/e79)
  55. Turner JG, Gilchrist NL, Ayling EM, Hassall AJ, Hooke EA, Sadler WA. Factors affecting bone mineral density in high school girls. *N Z Med J.* 1992;105:95-6.
  56. Wosje KS, Binkley TL, Fahrenwald NL, Specker BL. High bone mass in a female Hutterite population. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1429-36.
  57. Young D, Hopper JL, Nowson CA, et al. Determinants of bone mass in 10- to 26-year-old females: a twin study. *J Bone Miner Res.* 1995;10:558-67.
  58. Chan GM. Dietary calcium and bone mineral status of children and adolescents. *Am J Dis Child.* 1991;145:631-4.
  59. Kristinson JO, Valdimarsson O, Steingrimsdottir L, Sigurdsson G. Relation between calcium intake, grip strength and bone mineral density in the forearms of girls aged 13 and 15. *J Intern Med.* 1994;236:385-90.
  60. Kröger H, Kotaniemi A, Krogi L, Vainio P, Alhava E. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy x-ray absorptiometry. *Bone Miner.* 1992;17:75-85.
  61. Lee WT, Leung SS, Ng MY, et al. Bone mineral content of two populations of Chinese children with different calcium intakes. *Bone Miner.* 1993;23:195-206.
  62. Tsukahara N, Sato K, Ezawa I. Effects of physical characteristics and dietary habits on bone mineral density in adolescent girls. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1997;43:643-55.
  63. Black RE, Williams SM, Jones IE, Goulding A. Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:675-80.
  64. Fehily AM, Coles RJ, Evans WE, Elwood PC. Factors affecting bone density in young adults. *Am J Clin Nutr.* 1992;56:579-86.
  65. Goulding A, Cannan R, Williams SM, Gold EJ, Taylor RW, Lewis-Barned NJ. Bone mineral density in girls with

- forearm fractures. *J Bone Miner Res.* 1998;13:143-8.
67. Henderson RC, Hayes PR. Bone mineralization in children and adolescents with a milk allergy. *Bone Miner.* 1994;27:1-12.
  68. Infante D, Tormo R. Risk of inadequate bone mineralization in diseases involving long-term suppression of dairy products. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:310-3.
  69. Parsons TJ, Van Dusseldorp M, Van der Vliet M, Van der Werken K, Schaafsma G, Van Staveren WA. Reduced bone mass in Dutch adolescents fed a macrobiotic diet in early life. *J Bone Miner Res.* 1997;12:1486-94.
  70. Petridou E, Karpathios T, Dessypris N, Simou E, Trichopoulos D. The role of dairy products and non alcoholic beverages in bone fractures among schoolage children. *Scand J Soc Med.* 1997;25:119-25.
  71. Pettifor JM, Moodley GP. Appendicular bone mass in children with a high prevalence of low dietary calcium intakes. *J Bone Miner Res.* 1997;12:1824-32.
  72. Teegarden D, Lyle RM, Proulx WR, Johnston CC, Weaver CM. Previous milk consumption is associated with greater bone density in young women. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:1014-7.
  73. Wang MC, Crawford PB, Hudes M, Van Loan M, Siemering K, Bachrach LK. Diet in midpuberty and sedentary activity in prepuberty predict peak bone mass. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:495-503.
  74. Goulding A, Rockell JE, Black RE, Grant AM, Jones IE, Williams SM. Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures. *J Am Diet Assoc.* 2004;104:250-3.
  75. Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Williams SM, Manning PJ. Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures. a dual-energy x-ray absorptiometry study. *J Pediatr.* 2001;139:509-15.
  76. Wyshak G, Frisch RE. Carbonated beverages, dietary calcium the dietary calcium/phosphorus ratio, and bone fractures in girls and boys. *J Adolesc Health.* 1994;15:210-5.
  77. Lee WT, Leung SS, Lui SS, Lau J. Relationship between long-term calcium intake and bone mineral content of children aged from birth to 5 years. *Br J Nutr.* 1993;70:235-48.
  78. Lehtonen-Veromaa MK, Mottonen TT, Nuotio IO, Irjala KM, Leino AE, Viikari JS. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-year prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1446-53.
  79. Jones G, Riley MD, Dwyer T. Maternal diet during pregnancy is associated with bone mineral density in children: a longitudinal study. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54:749-56.
  80. Chan GM, Hoffman K, McMurry M. Effects of dairy products on bone and body composition in pubertal girls. *J Pediatr.* 1995;126:551-6.
  81. Cadogan J, Eastell R, Jones N, Barker ME. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomized, controlled intervention trial. *BMJ.* 1997;31:1255-60.
  82. Matkovic V, Fontana D, Tominac C, Goel P, Chesnut CH III. Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *Am J Clin Nutr.* 1990;52:878-88.
  83. Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, et al. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest.* 1997;99:1287-94.
  84. Dibba B, Prentice A, Ceesay M, Stirling DM, Cole TJ, Poskitt EM. Effect of calcium supplementation on bone mineral accretion in Gambian children accustomed to a low-calcium diet. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:544-9.
  85. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med.* 1992;327:82-7.
  86. Lee WT, Leung SS, Wang SH, et al. Double-blind, controlled calcium supplementation and bone mineral accretion in children accustomed to a low-calcium diet. *Am J Clin Nutr.* 1994;60:744-50.
  87. Lee WT, Leung SS, Leung DM, Tsang HS, Lau J, Cheng JC. A randomized double-blind controlled calcium supplementation trial, and bone height acquisition in children. *Br J Nutr.* 1995;74:125-9.
  88. Lloyd T, Andon MB, Rollings N, et al. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. *JAMA.* 1993;270:125-39.
  89. Lloyd T, Martel JK, Rollings N, et al. The effect of calcium supplementation and Tanner stage on bone density, content and area in teenage women. *Osteoporos Int.* 1996;6:276-83.
  90. Nowson CA, Green RM, Hopper JL, et al. A co-twin study of the effect of calcium supplementation on bone density during adolescence. *Osteoporos Int.* 1997;7:219-83.
  91. Stear SJ, Prentice A, Jones SC, Cole TJ. Effect of a calcium and exercise intervention on the bone mineral status of 16-18-year-old adolescent girls. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:985-92.
  92. Mazess RB, Barcen HS. Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birthcontrol pills. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:132-42.
  93. Matkovic V. Calcium metabolism and calcium requirements during skeletal remodeling and consolidation of bone mass. *Am J Clin Nutr.* 1991;54:245S-60S.
  94. Peacock M. Calcium absorption efficiency and calcium requirements in children and adolescents. *Am J Clin Nutr.* 1991;54:261S-5S.
  95. Weaver CM, Martin BR, Plawski KL, et al. Differences in calcium metabolism between adolescent and adult females. *Am J Clin Nutr.* 1995;61:577-81.
  96. O'Brien KO, Abrams SA, Liang LK, Ellis KJ, Gagel R. Increased efficiency of calcium absorption during short periods of inadequate calcium intake in girls. *Am J Clin Nutr.* 1996;63:579-83.
  97. Heaney RP, Weaver CM, Fitzsimmons ML. Influence of calcium load on absorption fraction. *J Bone Miner Res.* 1996;63:579-83.
  98. Levenson DL, Bockman RS. A review of calcium preparations. *Nutr Rev.* 1994;52:221-32.
  99. Heaney RP, Weaver DM, Fitzsimmons ML. Soybean phytate content: effect on calcium absorption. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:745-7.
  100. Weaver CM, Heaney RP, Nickel KP, Packard PI. Calcium bioavailability from high oxalate vegetables: Chineses vegetables, sweet potatoes and rhubarb. *J Food Sci.* 1997;62:524-5.
  101. Sellmeyer DE, Stone KL, Sebastian A, Cummings SR. A high ratio of dietary animal to vegetable protein increases the rate of bone loss and the risk fracture in postmenopausal women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:118-22.
  102. Massey LK. Dietary animal and plant protein and human bone health: a whole foods approach. *J Nutr.* 2003;133:862S-5S.
  103. Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, Johnston CC Jr. Cigarette smoking, obesity, and bone mass. *J Bone Miner Res.* 1989;5:737-41.
  104. Slemenda CC, Peacock M, Hui S, Zhou L, Johnston CC Jr. Reduced rates of skeletal remodeling are associated with increased bone mineral density during the development of peak skeletal mass. *J Bone Miner Res.* 1997;12:676-82.
  105. Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol.* 2001;12:22-8.
  106. Milk Matters. Calcium Education Campaign. National Institute of Child Health and Development; 2004: Disponible en: [www.nichd.nih.gov/milk/milk.cfm](http://www.nichd.nih.gov/milk/milk.cfm)
  107. Remer T, Manz F. Estimation of the renal net acid excretion by adults consuming diets containing variable amounts of protein. *Am J Clin Nutr.* 1994;59:1356-61.
  108. Dawson-Hughes B. Interaction of dietary calcium and protein in bone health in humans. *J Nutr.* 2003;133:852S-4S.