



PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

www.elsevier.es/rprh



REVISIÓN

Calcio y vitamina D en la paciente climatérica



J.R. Aguilera^{*,a}, P. Garza Ríos^a y A. Sánchez Zepeda^b

^aClinica de Climaterio, Instituto Nacional de Perinatología, México D.F.

^bInstituto Nacional de Perinatología, México D.F.

Recibido el 27 de agosto de 2014; aceptado el 11 de enero de 2015

PALABRAS CLAVE

Calcio;
vitamina D;
osteoporosis;
nutrición

Resumen La osteoporosis se caracteriza por una reducción de la densidad mineral ósea, alteración de la microarquitectura y aumento de la fragilidad esquelética. Se han diseñado múltiples regímenes terapéuticos para prevenir o tratar la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas y en ancianos. El primer paso en la prevención o el tratamiento de la osteoporosis es asegurar una nutrición adecuada, particularmente con el mantenimiento de una ingesta correcta de calcio y vitamina D. La vitamina D aumenta la absorción intestinal de calcio y fósforo. Las bajas concentraciones de vitamina D se asocian con un deterioro de la absorción de calcio, un equilibrio negativo de calcio y un aumento compensatorio en la hormona paratiroidea, lo que provoca resorción ósea excesiva y pérdida de la densidad del hueso.

© 2015 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Calcium;
vitamin D;
osteoporosis;
nutrition

Calcium and vitamin D in postmenopausal women

Abstract Osteoporosis is characterised by reduced mineral density and bone mass, microarchitecture alterations and increased skeletal fragility. Multiple therapeutic regimens have been designed to prevent or treat bone loss in postmenopausal women and the elderly. The first step in the prevention or treatment of osteoporosis is ensuring adequate nutrition, particularly maintaining a correct intake of calcium and vitamin D. Vitamin D increases intestinal absorption of calcium and phosphate. Low concentrations of vitamin D are associated with deterioration in the absorption of calcium, a negative calcium balance, and a compensatory increase in parathyroid hormone, resulting in excessive bone resorption, and loss of bone density.

© 2015 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aguileradoc@gmail.com (J. Rafael Aguilera)

Introducción

El hueso es una estructura muy activa. Un proceso continuo, denominado remodelado óseo, conlleva resorción (actividad osteoclástica) y formación (actividad osteoblástica) constante del hueso. Tanto los osteoblastos como los osteoclastos derivan de progenitores de la médula ósea, es decir, de las células pluripotenciales mesenquimatosas y de la serie blanca hematopoyética, respectivamente. Las citocinas intervienen en este proceso evolutivo, que además es un proceso regulado por las hormonas sexuales¹.

La cantidad de hueso en cualquier momento refleja el equilibrio entre las fuerzas osteoblásticas y las osteoclásticas, y éste está influido por una multitud de elementos estimuladores e inhibidores. El envejecimiento y la carencia de estrógenos en la mujer durante el período climatérico originan una actividad osteoclástica excesiva. Una disminución del aporte o absorción de calcio reduce la concentración sérica de calcio ionizado. Esto activa la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) para movilizar el calcio del hueso mediante un estímulo directo de la actividad osteoclástica. El incremento de la PTH también activa la producción de vitamina D, sustancia que aumenta la absorción intestinal de calcio. La carencia de estrógenos se asocia con mayor sensibilidad del hueso a la PTH¹.

La osteoporosis se caracteriza por una reducción en la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, lo que provoca mayor fragilidad ósea y el consiguiente incremento del riesgo de fractura, incluso con traumatismos mínimos.

El esqueleto consta de dos tipos de hueso: el cortical, que corresponde al esqueleto periférico, y el trabecular, que forma el esqueleto axial, como columna vertebral, pelvis y porción proximal del fémur. El hueso cortical es el responsable del 80% del hueso total en tanto que el trabecular es una estructura en panal de abeja rellena de médula roja y tejido graso, lo que aporta mayor superficie por unidad de volumen¹.

El riesgo de fracturas por osteoporosis dependerá de la masa ósea en el momento de la menopausia y la velocidad de pérdida ósea tras la menopausia. Aunque la masa ósea máxima está influida por la herencia y factores endocrinos, existe un margen relativamente estrecho de oportunidad para adquirir dicha masa ósea. Prácticamente toda la estructura ósea de la cadera y los cuerpos vertebrales se produce en las mujeres jóvenes al final de la adolescencia. Los primeros años tras la menarquia tienen una importancia especial en esta producción²⁻⁴.

El inicio de la pérdida de la masa ósea vertebral comienza en la tercera década de la vida, pero la reducción global es pequeña hasta la menopausia^{5,6}. Cuando disminuyen las concentraciones de estrógenos, aumenta el remodelado óseo. Cada unidad de remodelado se inicia con la excavación de los osteoclastos, seguida del relleno de los osteoblastos. Los estrógenos ejercen una supresión tónica del remodelado y mantienen un equilibrio entre la actividad osteoclástica y la osteoblástica; en su ausencia, predomina la actividad osteoclástica, lo que origina resorción ósea y disminución de la densidad del hueso^{7,8}.

Muchos factores de crecimiento y citocinas dependientes de los estrógenos intervienen en el remodelado óseo⁹. Los estrógenos modulan la producción de citocinas que provocan resorción ósea, como la interleucina 1 y la interleucina 6, así como la de factores estimuladores de hueso, como los facto-

res de crecimiento insulinoide 1 y 2, la osteoprotegerina y el factor de crecimiento transformador¹⁰. Los estrógenos aumentan los receptores de vitamina D en los osteoblastos y con este método los estrógenos podrían modular la actividad de la vitamina D en el hueso¹¹.

Calcio y vitamina D

La ingesta de calcio sugerida para las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis es de 1,200 mg y 800 UI de vitamina D al día, lo que se puede obtener a través de la dieta y la administración de suplementos. En mujeres premenopáusicas, la ingesta de calcio sugerida es de 1,000 mg y 600 UI de vitamina D al día¹². La Sociedad Americana de Geriátrica y la Fundación Nacional de Osteoporosis de EUA recomiendan, en las personas mayores de 65 años, dosis ligeramente más altas de calcio y vitamina D para reducir el riesgo de fractura^{13,14}.

La ingesta óptima de los dos elementos descritos se puede conseguir con una combinación de dieta más suplementos aunque se prefiere que la mayor parte del calcio provenga de fuentes dietéticas, cuando menos el 50% (tablas 1 y 2).

Aparentemente, el calcio de los suplementos, como el obtenido de la leche, se absorbe de manera semejante. Por lo tanto, se considera que los suplementos son tan eficaces como el calcio que se encuentra naturalmente en los productos lácteos. Sin embargo, los suplementos pueden provocar efectos adversos, en particular cálculos renales. Es importante que los pacientes sean conscientes de que el calcio y la vitamina D por sí solos son insuficientes para prevenir la pérdida de hueso^{15,16} aunque pueden ser beneficiosos en algunos subgrupos de la población.

Es importante recalcar que la ingesta sugerida en los suplementos hace referencia al calcio elemental y no al calcio total contenido. Debido a la posibilidad de efectos adversos, el calcio total ingerido (dieta más suplemento) no debe exceder de 2,000 mg al día^{12,13}.

Tabla 1 Contenido de calcio en los alimentos por porción

Alimentos y bebidas con calcio	
Alimentos	Cantidad (mg)
Leche (240 ml)	300
Yogur (168 g)	250
Jugo de naranja (con calcio, 240 ml)	300
Tofu con calcio (1/2 taza, 113 g)	435
Queso (30 g)	De 195 a 335
Queso <i>Cottage</i> (1/2 taza, 113 g)	130
Helado de crema o yogur (1/2 taza, 113 g)	100
Leche de soja (240 ml)	300
Frijoles cocidos (1/2 taza, 113 g)	60-80
Vegetales verde oscuro, como espinacas o acelgas	50-113
Almendras (24 g)	70
Naranja (mitad)	60

Departamento de Agricultura de EUA¹⁸.

La vitamina D se encuentra en diversos alimentos. La exposición al sol aumenta las concentraciones de vitamina D. El uso de protectores solares bloquea eficazmente la síntesis de vitamina D. En la piel de personas mayores de 70 años ya no se forma vitamina D de forma eficiente, por lo que es recomendable el uso de suplementos dietéticos en ancianos y en personas que evitan la luz del sol. El límite superior seguro para la vitamina D no está claro, pero en 2010 el Instituto de Medicina de EUA definió un máximo de 4,000 UI/día^{17,18}.

Suplementos

Los multivitamínicos no siempre son una opción adecuada para los pacientes ya que comúnmente aportan bajas dosis de calcio y vitamina D. Los suplementos de calcio más disponibles son el carbonato de calcio y el citrato de calcio; el primero de ellos comúnmente es más barato y, por lo tanto, una buena primera opción. Sin embargo, el carbonato de calcio presenta algunas desventajas en comparación con el citrato de calcio, como las siguientes:

- La absorción de carbonato de calcio es mejor cuando se toma con las comidas, en comparación con el citrato que se absorbe bien en ayunas¹⁹⁻²¹. Esto puede ser muy importante en pacientes con aclorhidria o con baja ingesta oral de alimentos.
- El carbonato de calcio se absorbe mal en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H₂. En estas personas, el citrato de calcio es su primera opción de tratamiento.

Los suplementos de calcio superiores a 500 mg/día se deben administrar en dosis divididas. Dosis superiores se asocian con una meseta en la absorción de calcio que puede impedir el equilibrio positivo de este elemento²².

La preocupación de que los niveles altos de calcio en la dieta aumenten el riesgo de nefrolitiasis en pacientes sanos es infundada^{23,24}. Sin embargo, los suplementos de calcio se han asociado con el riesgo de cálculos renales²³. Otros posibles efectos secundarios de la ingesta elevada de calcio incluyen la dispepsia y el estreñimiento. Además, los suplementos de calcio interfieren con la absorción de la hormona tiroidea y hierro, por lo cual no deben ingerirse juntos.

La vitamina D generalmente es más fácil de absorber que el calcio y puede tomarse como una dosis con comida o sin ella. Las dos formas comúnmente disponibles de suplementos son el ergocalciferol y el colecalciferol. Algunos estudios sugieren que el colecalciferol (vitamina D₃) aumenta los niveles de 25(OH)D de manera más eficiente que el ergocalciferol (vitamina D₂), pero no todos los estudios han demostrado este efecto²⁵⁻²⁸. Un problema en este sentido es que la vitamina D₂ no se mide con precisión en todos los ensayos de vitamina D²⁹. Por estas razones, se sugiere la suplementación con colecalciferol cuando sea posible, en lugar del ergocalciferol.

El calcitriol es el metabolito más activo de la vitamina D. Con frecuencia puede causar hipercalcemia y/o hipercalcemia, que requiere una estrecha vigilancia y ajuste de la ingesta de calcio y la dosis de calcitriol. Por lo tanto, en la osteoporosis no se recomienda el calcitriol como suplemen-

Tabla 2 Contenido de vitamina D en los alimentos por porción

Alimentos con vitamina D	
Alimentos	Unidades internacionales
Aceite de hígado de bacalao, 1 tableta (15 ml)	1,360
Salmón rojo cocido (85 g)	794
Hongos expuestos a la luz UV (85 g)	400
Atún enlatado en agua (85 g)	154
Leche, baja en grasas y fortificada en vitamina D (240 ml)	115-124
Jugo de naranja fortificado con vitamina D	100
Yogur fortificado con el 20% de vitamina D (180 ml)	80
Margarina fortificada (1 cucharada, 15 g)	60
Sardina en latada en aceite, 2 sardinas	46
Hígado de res cocido (100 g)	46
Cereales fortificados con el 10% de vitamina D (227 g)	40
1 huevo	25
Queso suizo (30 g)	6

Departamento de Agricultura de EUA¹⁸.

to de la vitamina D. Sin embargo, el calcitriol y otros análogos de la vitamina D son un componente importante del tratamiento en el hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica³⁰.

Eficacia

La evidencia que apoya el beneficio de suplementos de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis proviene, en gran parte, de ensayos clínicos controlados^{25,31,32}. Aunque varios ensayos han informado de un efecto benéfico del calcio o del calcio más vitamina D sobre la densidad mineral ósea en las mujeres posmenopáusicas^{25,33-35}, los datos sobre las tasas de fractura tienen una variación mayor^{36,37}. Algunos estudios han informado de una reducción en la frecuencia de fracturas^{32,35,38-40}. Sin embargo, importantes ensayos clínicos aleatorizados no han mostrado ninguna reducción en el riesgo de fractura con la suplementación dietética de calcio más vitamina D^{25,41,42}. En el mayor de estos ensayos de la Women's Health Initiative (WHI), el análisis de subgrupos reveló que los suplementos de calcio y vitamina D se asociaron con una reducción en la incidencia de fracturas²⁵. Sin embargo, el ensayo tiene múltiples limitaciones y es difícil valorar de manera definitiva el efecto de la vitamina D y el calcio.

En muchos de estos ensayos, es difícil diferenciar el efecto del calcio del efecto ocasionado por la vitamina D. Ensayos aleatorizados que sólo utilizaron calcio^{43,44} o vitamina D⁴⁵⁻⁴⁹ han mostrado resultados mixtos, probablemente debido a las diferencias en las poblaciones y en los diseños de

estudios. Un metaanálisis de cinco ensayos clínicos que compararon la vitamina D (400-1,370 unidades/día) frente a placebo en más de 14,500 hombres y mujeres mayores informó que la administración de suplementos de vitamina D sola no redujo el riesgo de fracturas (RR: 1.03, IC del 95%: 0.84-1.26)⁵⁰. En la misma revisión, un metaanálisis separado de 11 ensayos que compararon el calcio (de 500 a 1,200 mg/día) y vitamina D (de 300 a 1,100 unidades/día) con placebo mostraron que la suplementación combinada redujo el riesgo de fracturas totales (RR: 0.88, IC del 95%: 0.78-0.99)⁵⁰.

En una serie de ensayos que informaron de un efecto benéfico del suplemento de calcio sobre la densidad ósea en las mujeres posmenopáusicas y ancianos, las dosis utilizadas variaron desde 500 hasta 1,200 mg al día^{25,29, 34,39,51-54}. La dieta aporta aproximadamente de 600 a 1,000 mg al día. Por lo tanto, la ingesta total de calcio (dieta más suplemento) fue aproximadamente de 1,100 a 2,000 mg al día.

Un amplio rango de dosis de vitamina D se utilizó en los ensayos clínicos. Algunos de los ensayos se diseñaron para estudiar la administración intermitente de la vitamina D, concretamente 100,000 UI, aunque la administración fue cada tres o cuatro meses^{45,48,49} mientras que otros investigadores utilizaron 400 UI de vitamina D al día^{46,47}. Un metaanálisis no mostró efectos diferentes sobre la reducción del riesgo de fractura de acuerdo con la dosis de vitamina D^{45,48,49}. Sin embargo, otro análisis mostró un efecto significativo de la dosis de vitamina D cuando se calculó la ingesta real de vitamina D⁵⁵. En este último análisis de 11 ensayos aleatorizados, que incluyó a 31,022 personas, con una media de edad de 76 años, en que se evaluó la efectividad de suplementos de vitamina D por vía oral, con calcio o sin él, en comparación con placebo o calcio solo, hubo una reducción significativa en la incidencia de fractura de cadera (RR: 0.70, IC del 95%: 0.58-0.86), así como en la de fracturas de vértebras (RR: 0.86, IC del 95%: 0.76-0.96) en los individuos en que se calculó una ingesta real mayor de vitamina D, con una media de 800 UI al día y un intervalo de 792 a 2,000 UI diarias, en comparación con los controles. No hubo reducción en el riesgo de fractura de cadera con niveles de ingesta inferiores a 792 UI/ día⁵⁶.

Conclusión

En el período de transición llamado climaterio, la paciente sufre una serie de cambios asociados con la pérdida de estrógenos. Entre ellos puede citarse una pérdida ósea acelerada que provoca una disminución en la densidad mineral ósea con el consecuente aumento del riesgo de fracturas.

El calcio y la vitamina D por sí solos no son suficientes para prevenir o tratar la osteoporosis, pero pueden conseguir una disminución en la tasa de pérdida ósea; su efecto sobre el riesgo de fracturas aún no está claro aunque se encuentra una tendencia favorable cuando hay una ingesta óptima de calcio y vitamina D.

El aumento de la administración de productos lácteos o alimentos ricos en calcio debe alentarse en toda paciente climatérica. Si no es posible el consumo de lácteos o si la ingesta de éstos es insuficiente, se deberá calcular la ingesta exacta de la paciente y completarla con suplementos para alcanzar los requerimientos que le correspondan.

Bibliografía

1. Speroff L, Fritz MA. Endocrinología ginecológica, clínica y esterilidad, 7.ª ed. Barcelona: Wolters-Kluwer, 2007;621-88.
2. Riis BJ, Hanssen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15 year follow-up study. *Bone* 1996;19:9-12.
3. Theitz G, Buch B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonko PC, et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the level of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1060-5.
4. Sabatier JP, Guaydier-Souquieres G, Laroche D, Benmalek A, Fournier L, Guillon-Metz F, et al. Bone mineral acquisition during adolescence and early adulthood: a study in 574 healthy females 10-24 years of age. *Osteoporos Int* 1996;6:141-8.
5. Ettinger B. Prevention of osteoporosis: Treatment of estradiol deficiency, *Obstet Gynecol* 1998;72:125-175.
6. Lindsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet* 1993;341:801-5.
7. Manolagas SC. Birth and death of bone cell: basic regulatory mechanism and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115-37.
8. Manolagas SC, Kousteins S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *Rec Prog Hor Res* 2002;57:385-409.
9. Pacifici R. Cytokines, estrogen and postmenopausal osteoporosis- the second decade. *Endocrinology* 1998;139:2659-61.
10. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WL, Riggs BL. The role of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Mineral Res* 2000;30:2-12.
11. Liel Y, Kraus, Levy J, Shany S. Evidence that estrogen modulate activity and increase the number of 1,25-dihydroxyvitamin D receptor in osteoblast-like cells. *Endocrinology* 1992;130:2597-601.
12. Institute of Medicine. Report at a glance, report brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, released 11/30/2010. Disponible en: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx> (acceso: 1 de diciembre de 2010).
13. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American geriatrics society consensus statement on vitamin d for prevention of falls and their consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:147-52.
14. 2013 Clinician's guide to the prevention and treatment of osteoporosis. Disponible en: <http://nof.org/files/nof/public/content/resource/913/files/580> (acceso: 23 de enero de 2014).
15. Prince RL, Smith M, Dick IM, Price RI, Webb PG, Henderson NK, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone replacement therapy. *N Engl J Med* 1991;325:1189-95.
16. Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, Ross PL, Flaster E, Dilmanian FA. Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. *Ann Intern Med* 1994;120:97-103.
17. Martovic V, Jelic T, Waedlaw GM, Ilich J, Goel PK, Wright JK, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis: inference from a cross section model. *J Clin Invest* 1994;93:799-808.
18. US Department of Agriculture. USDA National Nutrient Database for Standard Reference. Disponible en: <http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=9673> (acceso: 20 de octubre de 2011).
19. Sheikh MS, Santa Ana CA, Nicar MJ, Schiller LR, Fordtran JS. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N Engl J Med* 1987;317:532-6.
20. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.

21. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med* 1985; 313:70-3.
22. Harvey JA, Zobitz MM, Pak CY. Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Miner Res* 1988;3:253-8.
23. Heller HJ, Greer LG, Haynes SD, Poindexter JR, Pak CY. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1237-44.
24. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997;126:497-504.
25. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-83.
26. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387-91.
27. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998;68:854-8.
28. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:677-81
29. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3152-7.
30. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42.
31. Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353: 595-603.
32. Zhu K, Bruce D, Austin N, Devin A, Ebeling PR, Prince LR. Randomized controlled trial of the effects of calcium with or without vitamin D on bone structure and bone-related chemistry in elderly women with vitamin D insufficiency. *J Bone Miner Res* 2008;23:1343-8.
33. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42.
34. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990;323:878-83.
35. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharp SJ. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993;328:460-4.
36. Daly RM, Brown M, Bass S, Kukuljan S, Nowson C. Calcium- and vitamin D₃-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men: a 2-year randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2006;21:397-405.
37. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, Pui L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr* 2008;88:513-195.
38. 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;158:691-6.
39. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004;19:370-8.
40. Reid IR, Ames R, Mason B. Randomized controlled trial of calcium supplementation in healthy, non-osteoporotic, older men. *Arch Intern Med* 2008;168:2276-82.
41. Cumming RG, Nevitt MC. Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1997;12:1321-9.
42. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, MacPherson GC, et al. Oral vitamin D₃ and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised evaluation of calcium or vitamin D, record): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365:1621-8.
43. Salovaara K, Tuppurainen M, Kärkkäinen M, Rikkonen T, Sandini L, Sirola J, et al. Effect of vitamin D3 and calcium on fracture risk in 65- to 71-year-old women: a population-based 3-year randomized, controlled trial-the OSTPRE-FPS. *J Bone Miner Res* 2010;25:1487-94.
44. Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lape JM, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996;11:1961-6.
45. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006;166:869-75.
46. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326:469-74.
47. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124:400-6.
48. Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tdverdal A, Pedersen JI. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2002;17:709-15.
49. Lyons RA, Johansen A, Brophy S, Newcombe RG, Phillips CJ, Lervy B, et al. Preventing fractures among older people living in institutional care: a pragmatic randomised double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2007;18:811-8.
50. Law M, Withers H, Morris J, Anderson F. Vitamin D supplementation and the prevention of fractures and falls: results of a randomised trial in elderly people in residential accommodation. *Age Ageing* 2006;35:482-6.
51. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:827-38.
52. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40-6.
53. Peacock M, Liu G, Carey M, McClintock R, Ambrosius W, Hui S, et al. Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3011-9.
54. Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Reid HD, Bava U, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med* 2006;119:777-85.
55. Meier C, Woitge HW, Witte K, Lemmer B, Seibel MJ. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1221-30.
56. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670-6.