

Judit Queral Añó

**“EFECTIVIDAD DE INTERVENCIONES NUTRICIONALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA
OSTEOPOROSIS EN GENTE MAYOR QUE VIVE EN LA COMUNIDAD: REVISIÓN
SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS”**

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Dirigido por la Dra. Elisabet Llauradó Ribé

Máster de Envejecimiento y Salud



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

2020

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La osteoporosis es una enfermedad de alta prevalencia en la población anciana, pero hay inconsistencias sobre qué tipo de intervención (alimento o suplemento nutricional) es más efectiva para tratar la osteoporosis.

OBJETIVO: Determinar la efectividad de intervenciones nutricionales vía alimento o con suplementación para el tratamiento de la osteoporosis en personas mayores que viven a la comunidad.

METODOLOGÍA: La búsqueda bibliográfica se realizó en dos bases de datos, Pubmed y Cochrane Library. Se incluyeron estudios controlados y aleatorizados (ECA) basados en intervenciones nutricionales para mejorar la osteoporosis a partir de suplementación o alimentación, dirigidas a personas de ≥ 50 años con osteoporosis diagnosticada. La variable principal es la osteoporosis evaluada a partir de la Densidad Mineral Ósea (DMO) y las secundarias, vitamina D y calcio.

RESULTADOS: De 248 ECA identificados, 9 ECA se incluyeron en la revisión sistemática. Cinco de 9 demostraron ser efectivos en la mejora de la DMO, 3 fueron intervenciones nutricionales a través de la suplementación y 2 a través de alimentos. Solo 4 ECA pudieron incluirse en el metaanálisis, mostrando su efectividad para aumentar la DMO de cuello femoral ($0,01 \text{ g/m}^2$; IC 95%, 0,01 a 0,01; $p < 0.001$) y las concentraciones séricas de 25(OH)D ($+42 \text{ nmol/L}$; IC 95%, 8,02 a 47,24; $p=0.006$), pero no la DMO de la espina lumbar ($-0,00$; IC 95%, 0,00 a 0,00; $p=0,61$).

CONCLUSIÓN: A partir de los resultados de la revisión sistemática y metaanálisis, tanto las intervenciones nutricionales con suplementos como con alimentos en personas mayores que viven a la comunidad para el tratamiento de la osteoporosis, son efectivas para la mejora de la DMO femoral y para aumentar las concentraciones séricas de Vitamina D. Falta evidencia para poder demostrar que tipo de intervenciones, si las que son a base de suplementos o a base de alimentos son más efectivas.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Osteoporosis is a highly prevalent disease in the elderly population, but there are inconsistencies regarding which type of intervention (food or nutritional supplement) is most effective in osteoporosis treatment.

OBJECTIVE: To determine the effectiveness of nutritional interventions via food or with supplementation for the treatment of osteoporosis in elderly people living in the community.

METHODOLOGY: The bibliographic search was performed in two databases, Pubmed and Cochrane Library. Controlled and randomized studies (RCTs) based on nutritional interventions to improve osteoporosis from supplementation or diet, aimed at people aged ≥ 50 years with diagnosed osteoporosis were included. The main variable is osteoporosis evaluated from Bone Mineral Density (BMD) and the secondary ones, vitamin D and calcium.

RESULTS: Of 248 RCTs identified, 9 RCTs were included in the systematic review. Five of 9 proved to be effective in improving BMD, 3 were nutritional interventions through supplementation and 2 through food. Only 4 RCTs could be included in the meta-analysis, showing their effectiveness in increasing BMD of the femoral neck (0.01 g / m^2 ; 95% CI, 0.01 to 0.01; $p < 0.001$) and serum concentrations of 25 (OH) D ($+42 \text{ nmol / L}$; 95% CI, 8.02 to 47.24; $p = 0.006$), but not the BMD of the lumbar spine (-0.00 ; 95% CI, 0.00 at 0.00; $p = 0.61$).

CONCLUSION: Based on the results of the systematic review and meta-analysis, both nutritional interventions with supplements and with food in elderly people living in the community for the treatment of osteoporosis, are effective in improving femoral BMD and to increase serum concentrations of Vitamin D. There is a lack of evidence to be able to show what type of interventions, if those that are based on supplements or based on food are more effective.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre 2015 y 2050 la proporción de la población mundial mayor de 60 años se multiplicará casi por dos. (1) Además, 22 millones de mujeres i 5,5 millones de hombres fueron diagnosticados de osteoporosis en la Unión Europea en el año 2010, y en concreto en España, la osteoporosis afecta a 3,5 millones de personas. (2) La prevalencia de osteoporosis aumenta con la edad, desde un 15% en mujeres entre 50-59 años hasta el 80% en mujeres >80 años, y un 8% de prevalencia en hombres mayores de 50 años. (3)

La osteoporosis es una enfermedad que se caracteriza por una baja masa ósea y un deterioro estructural del tejido óseo, esto conduce a fragilidad ósea y un aumento del riesgo de fracturas de cadera, columna vertebral y muñeca. (4) La formación del hueso alcanza el pico de masa ósea aproximadamente a los 20 años (4), y después la formación ósea empieza lentamente a disminuir. (4). Por lo tanto, si no se alcanza este pico máximo puede afectar en la aparición de osteoporosis en la vejez. (4)

La OMS estableció el diagnóstico de osteoporosis basado en la densidad mineral ósea (DMO), evaluada mediante rayos X de doble energía (DXA). (5) Los criterios diagnósticos son según el DMO T-score, es decir, que tiene como referencia la DMO de la población joven cuando se alcanza el pico máximo de masa ósea. (6) Para el diagnóstico de osteoporosis se recomienda medir la DMO en la columna lumbar (los cuerpos vertebrales de L1 a L4) en proyección anteroposterior y en ambas caderas (cuello femoral y/o cadera total) en todos los pacientes. (7) Además, no se recomienda medir la DMO del área de Ward o el trocánter ni para diagnóstico ni para seguimiento debido a su gran variabilidad. (7) El diagnóstico de osteoporosis es cuando la DMO es inferior a -2,5 Desviación Estándar (DE). (5)

Para conseguir este pico máximo influyen tanto factores genéticos como ambientales: la nutrición (sobre todo la ingesta de calcio, vitamina D y otras vitaminas), el ejercicio físico y un estilo de vida libre del consumo de tóxicos como el alcohol y el tabaco. (8) Junto a estos factores también se consideran factores de riesgo de la osteoporosis: el Índice de Masa Corporal (IMC) bajo, el sedentarismo o inmovilización y la nutrición desequilibrada. (6)

El proceso de remodelado de la formación de masa ósea, está regulado por un sistema complejo de señales endocrinas y pancreáticas, en las cuales intervienen factores genéticos, factores biomecánicos (actividad física), factores locales de la matriz ósea, el sistema endocrino y metabólico del organismo, factores neurológicos y vasculares. (8) El tratamiento actual para personas con osteoporosis se divide en tratamiento no farmacológico y tratamiento

farmacológico para la prevención de fracturas. (9) En cuanto a las medidas no farmacológicas se recomienda un estilo de vida saludable, incluyendo dieta equilibrada y ejercicio físico regular, evitar el tabaco, limitar el consumo de alcohol e implementar medidas para la prevención de caídas. La ingesta de calcio y vitamina D recomendada es, una ingesta diaria de calcio entre 1.000 y 1.200mg, que proceda en su mayor parte de la dieta habitual y, la ingesta diaria de 800UI de vitamina D. Además, estará acompañado de un tratamiento farmacológico para reducir el riesgo osteoporótico. (9)

La dieta es un factor de riesgo crítico y modificable para la osteoporosis. La ingesta de calcio, vitamina D y una dieta saludable en general, que incluya una cantidad suficiente de proteínas de calidad y suficientes vitaminas y minerales, son esenciales para una masa ósea adecuada (10,11). Por lo tanto, el apoyo nutricional se encuentra entre los pilares fundamentales de la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Se han realizado estudios nutricionales clínicos, donde se ha observado que el consumo de frutas y verduras, alimentos ricos en calcio, vitamina D y otras vitaminas (la vitamina C), es decir, el seguimiento de un patrón dietético similar al mediterráneo tiene efectos sobre la incidencia y el riesgo de padecer osteoporosis (DMO). (12,13,14,15)

También se han realizado revisiones de intervenciones nutricionales, en concreto sobre el papel de la vitamina D, para prevenir y tratar la osteoporosis y futuras fracturas, concluyendo que es poco probable que la vitamina D por si sola, sea efectiva en el tratamiento de la osteoporosis y la prevención de fracturas, pero, suplementos de vitamina D y calcio pueden prevenirlas. (16,17). En el 2005, se publicó una revisión sobre intervenciones nutricionales para tratar la osteoporosis, utilizando como base las pautas de práctica clínica de la Sociedad de Osteoporosis de Canadá (OSC) del 2002,, concluyendo que la dieta DASH favorecía una mejor ingesta de los nutrientes importantes en la osteoporosis, como la vitamina D, el calcio, etc. (18) Por este motivo, con la presente revisión sistemática y metaanálisis se pretende actualizar el tema e incorporar también la influencia no solo de la dieta, sino de la suplementación oral para el tratamiento de la osteoporosis.

HIPOTESIS Y OBJECTVOS

La hipótesis de este estudio, según la evidencia encontrada, es que las intervenciones nutricionales con suplementación de nutrientes realizadas en personas ≥ 50 años que viven a la comunidad para el tratamiento de la osteoporosis (DMO) son más efectivas que las intervenciones nutricionales en forma de alimento.

OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal del estudio es determinar la efectividad de diferentes intervenciones nutricionales vía alimento o con suplementación para el tratamiento de la osteoporosis (DMO) en personas mayores de ≥ 50 años que viven a la comunidad.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comprobar el efecto de intervenciones nutricionales focalizadas a la mejora de la osteoporosis sobre los niveles de vitamina D
- Comprobar el efecto de intervenciones nutricionales focalizadas a la mejora de la osteoporosis sobre los niveles de calcio.

MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda bibliográfica en dos bases de datos electrónicas: Pubmed (contiene más de 30 millones de citas de literatura biomédica, revistas de ciencias de la vida y libros en línea) (19) y Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (colección de evidencia independiente de alta calidad para informar de la toma de decisiones de la atención médica). (20) La estrategia de búsqueda fue diseñada basada con los siguientes elementos PICOS, estos se tratan de una estructura estandarizada que organiza la formulación de la pregunta de la revisión sistemática, centrándose en los elementos clave y facilitando a su vez una buena estrategia de búsqueda (21), (**Tabla 1**): población (“elderly” OR “old people”); intervención (“Nutritional Interventions” AND “osteoporosis” AND “supplementation” OR “dietary intake”); grupo de comparación (control groups without intervention or habitual intervention); resultados (“osteoporosis” AND “intake vitamin D” AND “intake calcium” OR “supplementation vitamin D” AND “supplementation calcium” OR “improves dietary pattern” AND “DXA test” AND “DMO stard and end intervention”) escenario (“community”).

Tabla 1. Criterios PICOS	
Criterios	Descripción
Población	“Elderly” or “old people”
Intervención	Nutritional Interventions” AND “osteoporosis” AND “supplementation” OR “dietary intake”
Grupo de comparación	“Control groups without intervention or habitual intervention”
Resultados	“osteoporosis” AND “intake vitamin D” AND “intake calcium” OR “supplementation vitamin D” AND “supplementation calcium” OR “improves dietary pattern” AND “DXA test” AND “DMO stard and end intervention”
Escenario	“Community”

DXA, rayos X de doble energía; DMO, Densidad Mineral Ósea.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Las intervenciones que fueron incluidas son: intervenciones nutricionales en osteoporosis basadas en suplementación de vitamina D y/o calcio; o en la promoción de la mejora del patrón dietético; o en el aumento de la ingesta por dieta de vitamina D y/o calcio; estudios publicados en inglés o español; publicados del 2005 al 2020 (en el 2005 se publicó la última revisión sobre intervenciones nutricionales en osteoporosis y la presente revisión sistemática quiere actualizar el tema) (18); estudios aleatorizados que incluyeron grupos intervención y grupo control (sin intervención o con tratamiento habitual); y estudios donde la población de estudio fuesen personas mayores con osteoporosis diagnosticada, hombres y/o mujeres y, ≥ 50 años.

Criterios de exclusión

La ausencia de cumplimiento de uno o más criterios de inclusión fueron tratados como criterios de exclusión. También se excluyeron las publicaciones que informaron de resultados preliminares o estudios piloto, protocolos, seguimientos (considerar los datos después de terminar la intervención) o los datos de los ancianos del grupo intervención y control que no se extrajeron por separado. También fueron excluidos de esta revisión sistemática, la literatura gris, las cartas de correspondencia, los resúmenes de estadísticas gubernamentales, los capítulos de libros, las disertaciones y los resúmenes de conferencias.

Recogida y análisis de datos

Selección de estudios

La selección de los estudios se hizo con la página *COVIDENCE*, esta se utiliza para convertir el flujo de nuevas investigaciones científicas en conocimiento de alta calidad y así acelerar el trabajo de la revisión sistemática. (22) En primer lugar, se examinaron los títulos de los estudios encontrados en las bases de datos electrónicas. Después, los resúmenes de los estudios seleccionados por sus títulos relevantes para ver si cumplían con los criterios de inclusión. En caso de que la información del título o resumen fuera insuficiente, se leyó el estudio al completo. Por último, también se revisó la bibliografía de los estudios seleccionados para ver si se identificaba algún estudio interesante. Este proceso de selección se realizó por un revisor, J.Q, y en el caso de dudas en la selección, se tuvo en cuenta la opinión de un segundo revisor E.L.

Variables del estudio

La variable principal del estudio es la osteoporosis, evaluada a partir de la DMO de las personas mayores de ≥ 50 años. Como se ha comentado anteriormente, la osteoporosis provoca la disminución de la densidad ósea, es un factor fundamental que contribuye a un incremento del riesgo de padecer una fractura. (5) Por lo tanto, la DMO se considera el factor predictivo más fuerte de fractura. Para poder hacer un diagnóstico de la osteoporosis a partir de la DMO es necesario disponer de instrumentos fiables y precisos que puedan medir la masa ósea y compararla con las poblaciones de referencia. (23) La técnica más utilizada en la actualidad por su baja radiación, su gran precisión y capacidad de medir tanto el esqueleto axial como apendicular, es la absorciometría dual de rayos X (DXA) o densitómetro DEXA. (23)

La DMO se expresa en g/m^2 y el densitómetro nos da los valores de referencia de la DMO, en función de la edad, en una gráfica con 3 apartados (1. La de referencia; 2. + 1 DE; 3. -1DE) y por otro lado nos proporciona los valores T-score y Z-score, con los porcentajes respecto a los valores del adulto joven (T-score) y respecto al grupo de edad y sexo (Z-score). (23)

En 1994, la OMS estableció estos criterios diagnósticos a través del T-score: 1) Normal: DMO > -1 DE, 2) Osteopenia: DMO entre -1 y $-2,5$ DE, 3) Osteoporosis: DMO $< -2,5$ DE, 4) Osteoporosis grave o establecida: DMO $< -2,5$ DE con presencia de fracturas. (6) Por lo tanto, los participantes de los estudios incluidos en la revisión con una DMO $< -2,5$ se encontrarán en osteoporosis u osteoporosis grave.

Las variables secundarias son las concentraciones de vitamina D (25-OH vitamina D) en sangre (nmol/L), el calcio en sangre (mg/dL) y el cambio en el patrón alimentario. La vitamina D es un nutriente esencial para la salud del hueso y de los dientes y ayuda a controlar los niveles de calcio y fósforo en el cuerpo. (24) Encontrar niveles anormales de esta vitamina en sangre nos indica posible osteoporosis. (25) El calcio se considera un mineral muy importante y es necesario

para la salud del hueso y los dientes, (26) si los niveles en sangre se ven alterados podría ser signo de enfermedad de los huesos, entre otras.

Tanto la prueba de calcio total como de 25-OH-vitamina D, se consigue con una prueba de rutina llamada panel metabólico básico. (26)

Además, otra variable secundaria es el cambio en el patrón alimentario, que se valorará con la ingesta dietética a través de registros o diarios alimentarios, donde se le dará importancia al consumo de alimentos ricos en calcio y vitamina D y, se valorará el correcto seguimiento del patrón alimentario correspondiente (dieta mediterránea). (27).

Extracción y gestión de datos

Se utilizó una hoja Excel para la extracción de datos y la identificación, realizada por el revisor J.Q, de los siguientes elementos: autores; año de publicación; país; diseño del estudio; tipo de intervención; dosis; número total de participantes; número participantes grupo intervención; número participantes grupo control; edad participantes; genero participantes; duración de la intervención; controles y/o visitas; asesoramiento; variable principal del estudio; herramienta de medición variable principal; resultados del estudio al inicio y al final de la intervención; y medidas de la osteoporosis, como la DMO. **(Tabla 2) (Anexo1)** En el caso de dudas en la selección, se tuvo en cuenta la opinión de un segundo revisor E.L.

Valoración de calidad i riesgo de sesgo

Los criterios PRISMA (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*) se ha utilizado para asegurar la calidad de la presente revisión sistemática y metaanálisis. **(Anexo 2)** (28)

La evaluación de la calidad de los ECA incluidos en la revisión, se realizó utilizando una herramienta estandarizada como es la Herramienta de Evaluación de la Calidad para Estudios Cuantitativos (29), tal y como se recomienda en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (30). Está compuesta por 6 apartados: sesgo de selección, diseño del estudio, variables confusoras, ciego, métodos de recopilación de datos y, retiros y abandonos. Entonces, según los puntos se clasificaban cada apartado como fuerte, moderado o débil. Finalmente, se consigue una valoración global que determina si el artículo tiene una calidad fuerte (cuando en ninguna categoría hay una cualificación débil), una calidad moderada (hay una calificación débil en alguna categoría) o una calidad débil (hay dos o más calificaciones débiles).

Metaanálisis

Los estudios ECA que cumplieron con los criterios de inclusión se seleccionaron para una revisión sistemática y, si se incorporaban los suficientes datos sobre la DMO, los niveles en sangre de vitamina D y/o calcio y, el patrón dietético al inicio del estudio y al final, se incluyeron en el metaanálisis. Se hizo metaanálisis de la variable de estudio, cuando había mínimo 4 estudios que presentaban información de la variable utilizando la misma herramienta de análisis. La heterogeneidad de los estudios fue evaluada por la estadística I^2 . Cuando la heterogeneidad fue superior al 75%, los estudios se analizaron con efectos aleatorios y no fijos debido a que esto indica una heterogeneidad considerable (31). Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

La búsqueda sistemática se realizó en dos bases de datos, donde se identificaron 248 artículos, de los cuales 133 fueron seleccionados después de eliminar duplicados y seguidamente, 55 se incluyeron para la revisión del texto completo. Finalmente, 9 artículos cumplieron los criterios de inclusión y fueron incluidos en la evaluación cualitativa y de calidad, y finalmente, 6 fueron incluidos para la revisión cuantitativa. **(Figura 1)**

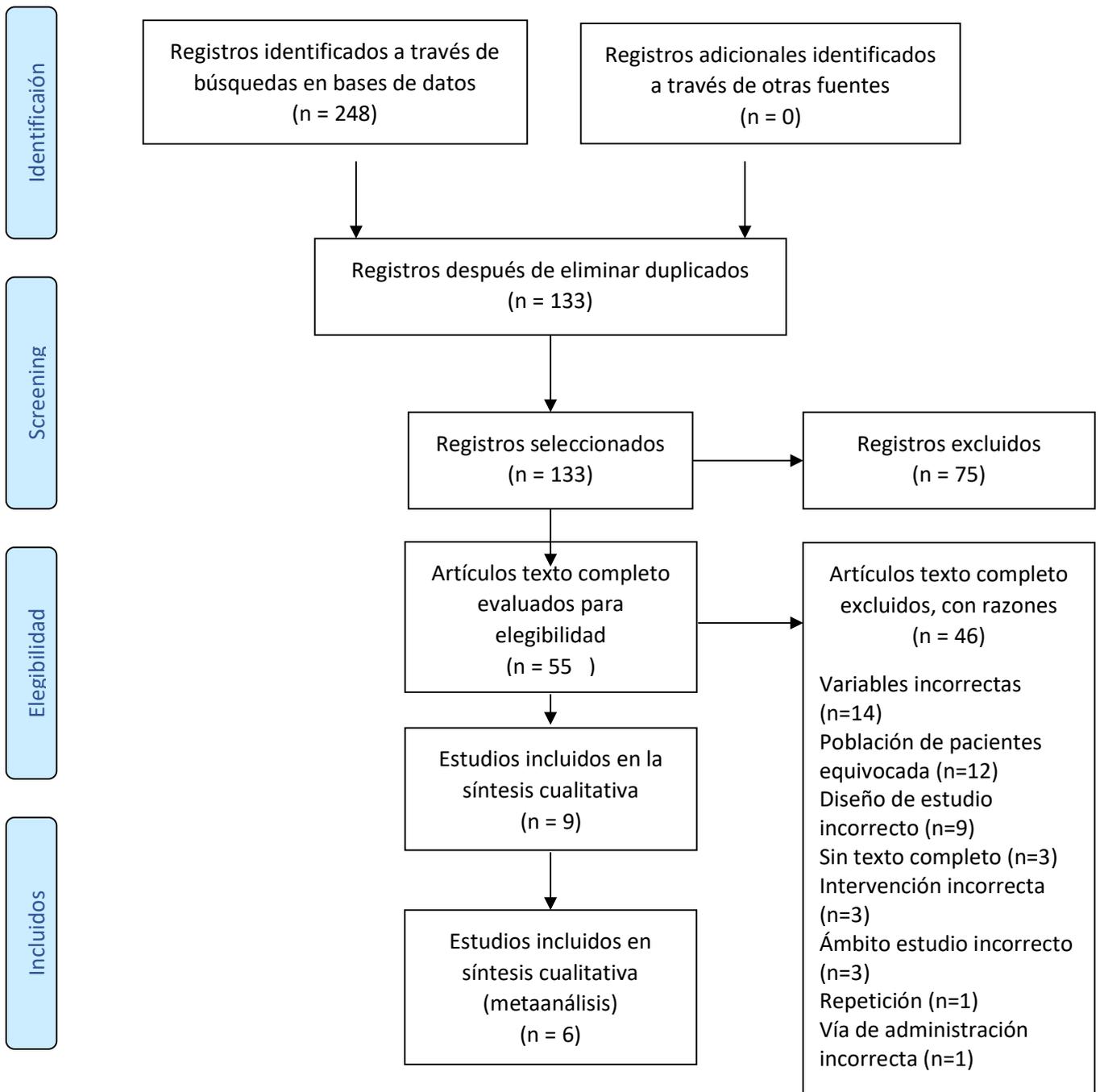


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios.

Características de los estudios (ECA)

Fueron incluidos un total de 9 ECA sobre intervenciones nutricionales para el tratamiento de la osteoporosis en ancianos mayores de 50 años, incluyendo un total de 4232 participantes. La información importante extraída de los ECA incluidos en la revisión se encuentra en la **Tabla 2**.

Los ECA incluidos se realizaron en Australia (n=2) (32,33) y Japón (n= 2) (34,35), mayoritariamente. Seguido de otros países como Chile (n=1) (36), Noruega (n=1) (37), Finlandia (n=1) (38), Taiwán (n=1) (39) y, 5 países europeos agrupados en un mismo estudio: Italia, Francia, Polonia y Países Bajos (n=1) (40).

Los 9 ECA estudiaban la osteoporosis a partir de la DMO. La herramienta utilizada para evaluar el DMO fue en todas las intervenciones el DXA o DEXA. (41) Esta DMO, pero, lo realizan en lugares del cuerpo diferentes. De los 9 ECA incluidos, 6 estudiaron la DMO de la espina lumbar (35,36,37,38,39,40) 5 la DMO del cuello femoral (36,37,38,39,40), 5 también la DMO total del cuerpo (33,34,37,38,40), 4 la DMO total de la cadera (32,35,37,39) y, 1 estudio estudió la DMO del fémur proximal, el trocánter y el Triángulo de Ward. (38) La medida de esta DMO se realizó en unidades, g/cm², en un total de 4 ECA (36,38,39,40) y en % en 5 de los ECA. (32,33,34,35,37).

Características de la población

La edad de los participantes en los ECA incluidos está dentro del rango de 50-82 años, por lo tanto, los participantes eran de ≥ 50 años. Los artículos solo incluían a los participantes si presentaban una DMO baja (osteopenia) y osteoporosis (37,40) o solo osteoporosis (32,33,34,35,36,38,39).

Características de la intervención

De los 9 ECA, todos eran intervenciones nutricionales, 6 utilizaban suplementación de vitamina D2 o 3 y/o calcio (32,33,35,36,37,38), incluyendo un total de 2843 participantes, 2 utilizaban alimentos como arroz integral o el kéfir (34,39) (80 participantes) y 1 hacia cambios en el patrón alimentario, en el cual los pacientes seguían unas pautas alimentarias parecidas a la dieta mediterránea con 1142 participantes. (40)

En las intervenciones nutricionales mediante suplementación, la dosis administrada es en pastilla, en las intervenciones que lo especifica (32,33,35,37,38), y en cada intervención la cantidad de dosis es diferente. En 3 estudios las dosis eran ≥ 800 UI/día de vitamina D2 o D3 y 1000-1200 mg de calcio (32,37,38) y en dos estudios las dosis eran inferiores a las cantidades citadas anteriormente (33,36). En los dos estudios que administraban alimentos, en un estudio los participantes toman en el grupo intervención 100g/día de arroz blanco y 100g/día de arroz

integral y en el control 200g/día de arroz blanco. (34) En el otro estudio toman 1600mg/día de kéfir suplementado con 1500mg de calcio. (39)

En 8 de los 9 ECA incluidos implementaban una intervención nutricional clínica (n=8) (32,33,34,35,36,37,38,39), pero un ECA, a parte de la intervención nutricional clínica, también incluía asesoramiento o educación nutricional (40), en cambio las otras no.

La duración de las intervenciones varió des de mínimo 6 meses (39) a un máximo de 5 años (33). La mitad de las intervenciones duraron 1 año (n=5) (34,35,36,37,40). En cuanto a las visitas que se realizan en cada intervención, tenemos que la mayoría de los estudios no realizan visitas o controles de seguimiento, solamente controles para obtener los datos del inicio y el final (33,34,35,37,38), dos estudios realizaron dos o tres visitas de control (36,39), uno realizo hasta 5 vistas de control (32) y solamente uno realizo 9 visitas de asesoramiento y control (40). Por lo tanto, solo un estudio realizo asesoramiento en su intervención y este estudio era el que hacia cambios en el patrón dietético de los individuos (40).

Tabla 2. Resumen características ECAs

Características artículo			Características participantes			Características intervención							Resultados intervención			
Autores + año	País	Diseño	Participantes	Edad	Sexo	Tipo intervención	Dosis intervención	Dosis control	Duración	Controles y/o visitas	Asesoramiento	Variable principal (VP)	Herramienta evaluación VP	Variable principal (DMO)	Variables secundarias	
															Vit D3	Calcio
Bunout, et al. 2006	Chile	ECA	100 GI: 50 GC: 50	≥ 70 años	H Y M	Suplementación	2 tomas/d 58,5 g --> 800 mg calcio + 400 UI vit. D3	468 mg calcio + 70 UI vit. D	1 año	2 controles (6 meses, 12 meses)	NO	DMO	DXA	X	✓	X
Grimnes, et al. 2012	Noruega	ECA Doble ciego	297 GI: 149 GC: 148	50-80 años	M	Suplementación	6500 UI/d vit. D3	Placebo 2 veces /set + 800 UI/d vit. D3	1 año	Control Inicio-Final	NO	DMO	DEXA	X	✓	✓
Jennings, et al. 2018	5 países europeos	ECA	1142 (64) GI: 574 (27) GC: 578 (37)	65-79 años	H y M	Patrón alimentario	Dieta NU-AGE + 10 ug/dL vit. D3	Su dieta normal	1 año	9 visitas Asesoramiento Control Inicio-Final	SI	DMO	DXA	Subgrupo → Cuello femoral: ✓	Subgrupo: X	
Kärkkäinen, et al. 2010	Finlandia	ECA	597 GI: 287 GC: 306	65-71 Años	M	Suplementación	2 dosis/d 800 UI vit. D3 + 1000 mg calcio	Nada	3 años	Control Inicio-Final	NO	DMO	DXA	Grupo + adherencia: -Cuerpo total ✓ -Cuello femoral: ✓ -Trocánter ✓ -Triangulo de Ward ✓ -Fémur proximal ✓ -Espina lumbar: ✓	✓	

Matsumoto, et al. 2005	Japón	ECA	219 GI1: 55, GI2: 55, GI3: 56 GC: 53	49-87 años	H y M	Suplementación	GI1: 0,5, GI2: 0,75, o GI3: 1,0 g/d de ED-71	Placebo	1 año	Control Inicio-Final	NO	DMO	DXA	Lumbar: ✓ Cadera total: ✓	✓	X
Matsuzaki, et al. 2019	Japón	ECA	40 GI: 20 GC: 20	Medi a de 71.3 años	H y M	Alimento	100 g/d arroz UHHPBR + 100g/d arroz blanco	200 g/d arroz blanco	1 año	Control Inicio-Final	NO	BAR (DMO)	DXA	Cuerpo total: ✓		
Prince, et al. 2006	Australia	ECA Doble ciego	1510 GI: 730 GC: 730	≥ 70 años	M	Suplementación	2 tomas 600mg/d calcio	Placebo	5 años	Control Inicio-Final	NO	DMO	DXA	X		
Min-Yu, et al. 2015	Taiwán	ECA Doble ciego	40 GI: 24 GC: 16	GC 67,94 ± 8,37 GI 64,08 ± 14,51	H y M	Alimento	1600 mg/d kéfir + 1500 mg CaCO3	1600 mg/d placebo (leche cruda no fermentada) + 1500 mg CaCO3	½ año	2 Controles (1 meses y 6 meses)	NO	DMO	DXA	X	X	X
Zhu, et al. 2008	Australia	ECA Doble ciego	120 GI→ GCa: 40, GCaD: 39 GC: 41	70-80 años	M	Suplementación	GCa: 1200 mg/d calcio + placebo vit. D2/d GCaD: 1200 mg/d calcio + 1000 UI vit. D2/d	2 placebos/d de calcio y vit. D2	5 años	5 controles (control cada año)	NO	DMO	DXA	Cadera total: ✓	✓	X

ECA, Ensayo controlado aleatorizado; vit. D, vitamina D; DMO, Densidad mineral ósea; DXA, rayos X de doble energía; BAR, Proporción de área ósea. Interpretación signos: ✓, p-valor≤0.05 (resultados significativos); X, p-valor>0.05 (resultados no significativos).

Resultados sobre la variable principal: DMO

En cuanto a los resultados de la DMO (variable principal), se mostraron diferencias significativas entre el grupo intervención y control, a favor de la intervención, con un rango de mejora de la DMO, en unidades, a) DMO en el cuello femoral de $+0,012 \text{ g/cm}^2$, $p < 0,02$ (38) a $+0,032 \text{ g/cm}^2$, $p = 0,04$ (40); b) en la espina lumbar de $+0,003 \text{ g/cm}^2$, $p = 0,033$ (38); c) DMO en el cuerpo total de $+0,004 \text{ g/cm}^2$, $p = 0,02$ (38). Y un rango de mejora en % de DMO total de $+4,0\% \text{ g/cm}^2$, $p < 0,05$ (34), de $+0,9\% \text{ g/cm}^2$, $p < 0,05$ (35) a $+2,2 \pm 1,1\%$, $p = 0,05$ (32) en la DMO de la cadera total y, de $+3,1\%$, $p < 0,01$ (35) en la DMO de la espina lumbar.

En cambio, en 4 ECA los resultados no fueron significativamente efectivos y en dos los resultados estaban a favor del control (36,37), pero en los otros dos se veía tendencia a favor del grupo intervención (33,39), aunque no de forma significativa.

De los 5 ECA con resultados significativamente efectivos en la mejora del DMO en el grupo intervención respecto el grupo control, 3 fueron intervenciones basadas en la suplementación (32,35,38), de las cuales dos suplementan vitamina D2 o D3 y calcio (32,38) y una un activo de la vitamina D. (35) Estas muestran un rango de mejora en unidades de $+0,012 \text{ g/cm}^2$, $p < 0,02$ (38) en la DMO del cuello femoral, de $+0,004 \text{ g/cm}^2$, $p = 0,02$ (38) en la DMO total del cuerpo, de $+0,003 \text{ g/cm}^2$, $p = 0,033$ (38) en la DMO de la espina lumbar y; un rango de mejora en % de $+2,2 \pm 1,1\%$, $p = 0,05$ (32) en la DMO de cadera y, de $+3,1\%$, $p < 0,01$ (35) en la DMO lumbar. En una intervención con alimento (34), se muestra un rango de mejora en % DMO total de $+4,0\% \text{ g/cm}^2$, $p < 0,05$ (34); y en una intervención con cambios en el patrón dietético, un rango de mejora de $+0,032 \text{ g/cm}^2$, $p = 0,04$ (40) en la DMO del cuello femoral.

Como se ha comentado anteriormente, 5 intervenciones fueron efectivas sobre la DMO. En cuanto a las intervenciones con suplementación, la de Kärkkäinen M., et al. daba a los participantes del grupo intervención suplemento de vitamina D3 y calcio, sin dar ningún tipo de producto al grupo control, durante 3 años. Se estudió la DMO de diferentes partes del cuerpo (cuello femoral, trocánter, triángulo de Ward, fémur proximal, espina lumbar) y de todo el cuerpo en general. Se dividieron a los participantes en aquellos más adherentes y menos adherentes a la suplementación y, en el grupo con más adherencia a la suplementación se observó mayor mejora en grupo intervención respecto al grupo control de la DMO (g/cm^2) del cuello femoral ($-1,26\%$ vs. $-1,73\%$, $p = 0,002$), y del cuerpo total ($+1,31\%$ vs. $+0,19\%$, $p = 0,002$). (38) Además, en el DMO del triángulo de Ward, del trocánter y del fémur proximal también se vieron resultados efectivos. (38) En otro estudio similar, había dos grupos intervención, uno suplementado con calcio y otro con calcio y vitamina D2 y, un grupo control que tomaba dos

placebos. Este estudio tuvo una duración de 5 años, se estudió la DMO total de cadera al año, a los 3 años y a los 5 años. Se mostraron diferencias significativas en el grupo suplementado con vitamina D2 y calcio respecto al control a los 5 años ($2,2 \pm 1,1\%$, $p = 0,05$). (32) Otro estudio, estudió la DMO en participantes que les daban diferentes cantidades de un suplemento nuevo de vitamina D activa (ED-21) (0,5, 0,75 y 1,0 μg) aparte del suplemento normal de vitamina D que ya tomaban, y el grupo control tomaba un placebo y el suplemento normal de vitamina D. Se estudió la DMO lumbar y de la cadera total, durante 1 año, concluyendo que la DMO lumbar aumentó significativamente en todas las dosis respecto al control ($+2,5\%$, $+2,9\%$, $+3,4\%$, $p < 0,01$), en cambio, la DMO total de cadera solo mostró un aumento significativo en las dosis de 0,75 y 1,0 μg ($+1,5\%$, $+1,8\%$, $p < 0,05$). (35)

En cuanto a las intervenciones con alimentos o cambios en el patrón alimentario, uno de los estudios, evaluó el efecto de una dieta similar al patrón mediterráneo (UN-AGE: Nuevas estrategias dietéticas que abordan las necesidades específicas de la población anciana para un envejecimiento saludable en Europa) respecto a un grupo control que seguía su dieta habitual, durante 1 año. Se realizó un subgrupo dentro de los participantes totales, los cuales sufrían osteoporosis, resultados utilizados en la presente revisión sistemática. Se observó que hubo un aumento significativo en la DMO de cuello femoral en la comparación del grupo intervención vs el control ($0,008 (-0,001, 0,018) \text{ g/cm}^2$ vs $-0,009 (-0,018-0,001)$, $p = 0,04$) g/cm^2 , pero no en la DMO de la espina lumbar y el cuerpo entero. (40) Finalmente, otro estudio que duró 1 año donde el grupo intervención comía 100 g/día de arroz integral a presión ultra alta y 100g/día de arroz blanco normal y, el grupo control solo 200g/día de arroz blanco; la diferencia entre grupos en cuanto a la DMO fue significativa a favor de la intervención ($+1,2\%$, $p < 0,05$). (34)

Resultados sobre las variables secundarias: Vitamina D y Calcio

En cuanto a las variables secundarias, de un total de 7 ECA, 5 estudiaban la concentración de vitamina D en sangre, y mejoraron las concentraciones en sangre de vitamina D significativamente, con un rango de mejora de $+2,99$ a $+96,7 \text{ nmol/L}$ (32,35,36,37,38) a favor del grupo intervención, comparando los dos grupos al final del estudio. De los que mostraron una mejora en la DMO, tres también mostraron una mejora en los niveles de vitamina D en sangre (32,35,38).

En cuanto a la concentración de Calcio en sangre, 1 ECA (de un total de 5 ECA que estudian la variable) observó una mejora respecto al grupo control, con un rango de mejora de $+0,08 \text{ mg/dL}$ (37).

En cuanto a los ECA nombrados anteriormente, el estudio Bunout D., et al. consta de la suplementación del grupo intervención con un suplemento nutricional especial, que contiene vitamina D3 y calcio, entre otros nutrientes y minerales y, en el grupo control se les administra un suplemento nutricional estándar, que también contenía vitamina D3 y calcio entre otros componentes, proporcionado por el Ministerio de salud de Chile. Esta intervención no muestra resultados significativos con la DMO, pero si en los niveles de vitamina D3 en comparación con el grupo control ($23,2 \pm 7,9$ vs $13,2 \pm 6,6$ ng/mL, $p < 0,01$). (36) Una intervención similar, con una duración de 1 año también, donde el grupo intervención tomaba una dosis más alta de suplemento de vitamina D3 y el grupo control tomaba la dosis estándar de suplemento de vitamina D3, no se observaron resultados significativos en la DMO, pero se observó mejoras en las concentraciones de vitamina D ($114,7$ (34,6) vs $18,0 \pm 18,9$ nmol/L, $p < 0,01$) y calcio ($0,02$ (0,09) vs $0,00 \pm 0,10$ nmol/L, $p < 0,05$) en el grupo intervención en comparación con el grupo control. (37)

Tres de las intervenciones que fueron efectivas en la mejora de la DMO, mostraron diferencias significativas también en la concentración de vitamina D. Una de las intervenciones en suplementación de vitamina D y calcio durante 3 años (38) mostró mejoras significativas en la concentración de vitamina D en comparación con el control ($24,7$ (24,1) vs $6,8$ (19,3) nmol/L, $p < 0,01$). (38) También en otra intervención, que consta de dos grupos intervención, uno suplementado con solo calcio y el otro con vitamina D y calcio, y un grupo control que tomaba dos placebos; mostró diferencias significativas en la vitamina D en el grupo intervención con los dos suplementos respecto el otro grupo intervención y el control ($106,4 \pm 29,0$ vs $63,7 \pm 28,7$ nmol/L, $p < 0,001$; $106,4 \pm 29,0$ vs $61,5 \pm 23,0$ nmol/L, $p < 0,001$). (32) Y finalmente, la intervención que consistía en un suplemento nuevo de vitamina D activa (ED-71), mostro que las concentraciones de vitamina D en sangre subieron a más de 50nmol/L en el 92% de los participantes del grupo intervención al final de la intervención. (35)

Metaanálisis

Después de realizar la revisión sistemática, se seleccionaron 6 de los 9 ECA para hacer el metaanálisis (32,36,37,38,39,40). La calidad de los estudios incluidos fue moderada en 5 de ellos (32,36,37,38,39) y solamente uno fue de calidad baja (40).

El análisis realizado sobre la DMO se dividió según la parte del cuerpo donde se estudiaba esta DMO. En el análisis de la DMO del cuello femoral se analizaron 4 estudios, con un total de 537 participantes. (36,38,39,40). Los otros 5 fueron excluidos por no incorporar datos sobre DMO en cuello femoral o por falta de valores de media y DE o por no ser medido con las mismas

unidades, y presentar la información en %. A partir de las 4 intervenciones incluidas, se observó un aumento significativo de +0.01 g/cm² en la DMO del cuello femoral (IC del 95%, 0,01 a 0,01; $p < 0,001$, **Figura 2**). La heterogeneidad fue de $I^2 = 0\%$. En cambio, no se obtuvo efectividad en la DMO de la espina lumbar en las 4 intervenciones estudiadas (IC del 95%, 0,00 a 0,00; $p = 0,61$, **Figura 3**) con una heterogeneidad de $I^2 = 0\%$.

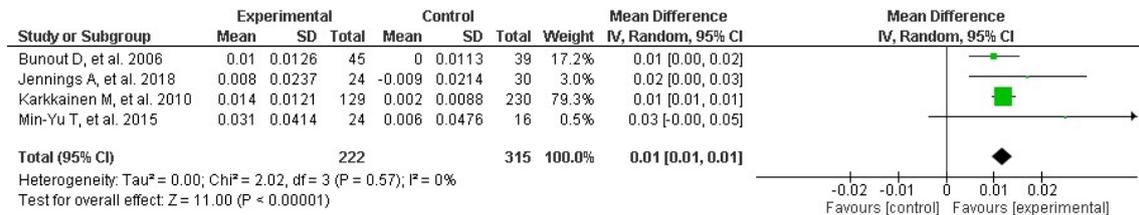


Figura 2. Gráfica de la efectividad en la DMO en el cuello femoral (g/cm²).

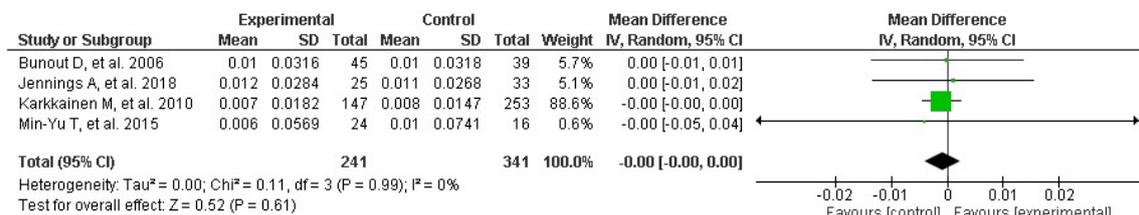


Figura 3. Gráfica de la efectividad en la DMO en la espina lumbar (g/cm²).

En el metaanálisis realizado sobre las concentraciones en sangre de Vitamina D3 o D2 se incluyeron un total de 6 estudios con un total de 1103 participantes (32,36,37,38,39,40), los otros 3 fueron excluidos debido a no incorporar datos sobre concentraciones séricas de vitamina D (nmol/L) o por falta de valores de media y DE o por no expresar los resultados en unidades si no en % o por mostrarlos en figuras y no mostrar los resultados en el texto. Se observó un aumento significativo de +42 nmol/L de 25 (OH) D sérica (IC del 95%, 8,02 a 47,24; $p = 0,006$, **Figura 4**), mostrando una heterogeneidad alta, de $I^2 = 99\%$.

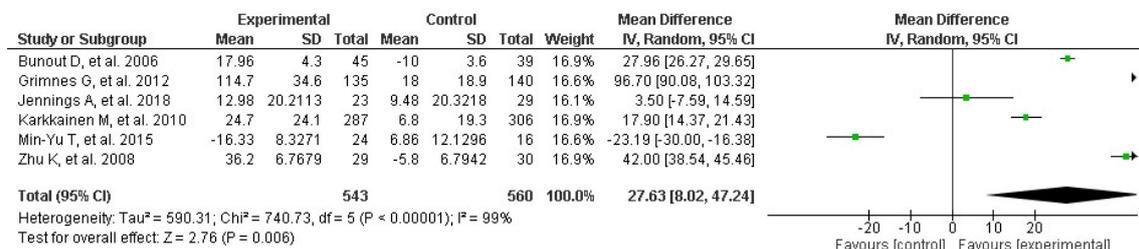


Figura 4. Gráfica de la efectividad en las concentraciones séricas de 25 (OH) D (nmol/L).

El metaanálisis no se ha podido realizar por la variable secundaria concentraciones de calcio en sangre, ya que solamente se mostraban datos en 2 estudios (37,39).

Evaluación de calidad y riesgo de sesgos

El análisis de la calidad de los diferentes estudios mostró que 7 de los 9 ECA incluidos tenían una calidad moderada (32,33,35,36,37,38,39) y solo dos una calidad baja (34,40). Uno de los criterios

de calidad que la mayoría de los estudios no cumplen es el sesgo de selección; en cambio, en el que todos mostraron una buena puntuación es en el diseño del estudio, ya que como criterio del estudio solo se escogían los estudios ECA (**Tabla 3**).

Tabla 3. Calidad de los estudios

Autor	Año	Sesgo de selección	Diseño del estudio	Factores de confusión	Cegador	Métodos recopilación datos	Retiros y abandonos	TOTAL
Bunout, et al.	2006	+	++	++	-	++	+	+
Grimnes, et al.	2012	-	++	++	++	++	++	+
Jennings, et al.	2018	-	++	++	+	-	++	-
Kärkkäinen, et al.	2010	+	++	++	-	++	++	+
Matsumoto, et al.	2005	-	++	++	+	++	++	+
Matsuzaki, et al.	2019	-	++	++	++	++	-	-
Prince, et al.	2006	-	++	++	++	++	++	+
Min-Yu, et al.	2015	+	++	++	++	+	-	+
Zhu, et al.	2008	+	++	-	++	++	++	+

Herramienta de Evaluación de la Calidad para Estudios Cuantitativos.

Codificación: ++, color verde (calidad alta); +, color naranja (calidad moderada); -, color rojo (calidad baja).

DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática incluyó 9 ECA basados en intervenciones nutricionales a personas mayores de 50 años que viven a la comunidad con osteoporosis, y 5 demostraron ser efectivos en la mejora de la DMO. (32,34,35,38,40) Además, de las 5 intervenciones que fueron efectivas sobre la DMO, 3 fueron intervenciones nutricionales a través de suplementación nutricional (32,35,38) y las otras dos a base de alimento (arroz) y cambios en el patrón alimentario (34,40). Además, este resultado se ve reforzado con el metaanálisis, demostrando la efectividad de estas intervenciones para mejorar la DMO femoral (9), i también en aumentar las concentraciones de Vitamina D sérica. A pesar de esto, la DMO espinal no muestra efectividad. (9)

La hipótesis del presente trabajo decía que las intervenciones basadas en suplementación nutricional son más efectivas que las que se basan en alimentos enriquecidos. Aun así, después de realizar la revisión y metaanálisis no se puede verificar esta hipótesis, ya que falta evidencia. Debido a que cada estudio realiza una medición de la DMO en zonas diferentes y que algunos resultados son expresados en unidades (g/cm^2) y otros en %, en la presente revisión sistemática solo se puede comparar una medida de DMO, esta muestra que el rango de mejora de la DMO femoral es mayor en la intervención de cambio en el patrón alimentario ($+0,032 \text{ g}/\text{cm}^2$) (40) que en la intervención a base de suplementación ($+0,012 \text{ g}/\text{cm}^2$) (38). Hay evidencia que dice que el apoyo nutricional es un pilar fundamental para la prevención y necesario para el tratamiento de la osteoporosis. En cambio, la evidencia actual nos dice que la suplementación de rutina de vitamina D y calcio no es necesaria en aquellos individuos con unos niveles normales de vitamina

D y calcio para la eficacia del tratamiento de la osteoporosis. (42) Por lo tanto, se podría decir buena alimentación es más necesaria que los suplementos para prevenir y tratar la osteoporosis, aunque para hacer esta afirmación serían necesarios más estudios.

En los últimos años se han hecho varias revisiones sistemáticas sobre el efecto de la vitamina D y/o calcio suplementado en la osteoporosis en gente mayor, con la conclusión que la suplementación de estos puede ser efectiva para la prevención y tratamiento de la osteoporosis (17,43). Y que la suplementación sola de vitamina D, es poco probable que prevenga fracturas osteoporóticas. (16) Además, en el 2019 en una *Current Opinion*, se concluyó que el apoyo nutricional, es decir, la suplementación con vitamina D y calcio y, un buen estilo de vida puede ser efectivo para tratar la osteoporosis o prevenir una fractura osteoporótica adicional. (42) Lo que diferencia nuestra revisión de estudios anteriores es que también estudiamos el efecto que pueden tener los alimentos y los cambios del patrón alimentario sobre el tratamiento de la osteoporosis, aparte de la suplementación con Vitamina D y Calcio.

También se han realizado intervenciones no nutricionales efectivas para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, como son las intervenciones de actividad física. En un ECA realizado en 2019, sobre la dosis-respuesta de la actividad física sobre la DMO en mujeres posmenopáusicas, se concluyó que mayores volúmenes de ejercicio, especialmente de impacto, comportan una disminución menor en la DMO total, que puede permanecer después de la finalización de la intervención. (44) A demás, el 2011, se hizo una revisión sistemática que examinaba la efectividad de las intervenciones de ejercicio para prevenir la pérdida ósea y las fracturas en mujeres posmenopáusicas, concluyendo que el ejercicio físico tiene el potencial de ser una forma segura y efectiva de evitar la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas. (45) Por lo tanto, se ha visto que el cambio en el estilo de vida, el soporte nutricional, estrategias de prevención de caídas, el ejercicio y las modalidades físicas son útiles para tratar la osteoporosis o prevenir una mayor fractura osteoporótica. (43)

Las recomendaciones diarias de vitamina D2 o D3 y calcio en los mayores de 51 años son 800-1000 UI de vitamina D y 1000mg calcio en hombres y 1200mg mujeres. (46) Además, en una revisión realizada el 2016 se concluyó que la vitamina D tiene efectos positivos sobre la osteoporosis (evaluada con la DMO) o riesgo de fracturas cuando la cantidad administrada es superior a 800 UI/día, junto la suplementación de calcio adecuada, a diferencia de esta revisión la presente revisión también tiene en cuenta cómo influyen en la osteoporosis el cambio en el patrón alimentario o la ingesta de ciertos alimentos. (47) Según las recomendaciones del *Institute of Medicine* (IOM) se necesita una dosis máxima 4.000 UI de vitamina D/día para

conseguir unos niveles de vitamina D de 20 ng/ml o 50 nmol/L en la población general. (48) Además, hay correlación entre el número de UIs y el nivel sérico de vitamina D (25OH vitamina D), por lo tanto, dosis más altas (1000 UI/día) aumentan la posibilidad de alcanzar niveles superiores en sangre de 30ng/ml o 75 nmol/L, que son los que recomienda la Sociedad de Endocrinología de los EE.UU. (48) Pero, en una revisión del 2017 se concluyó que el papel de la vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis y la prevención de fracturas no está muy claro ya que, la dosis óptima no está definida y tampoco está claro que dosis administrar para prevenir efectos adversos ya que, hay poca evidencia de que una dosis alta e intermitente puede ser realmente dañina. (17) Una de las evidencias encontradas muestra que administrar una dosis excesiva de vitamina D no aporta más beneficios, sino lo contrario, dosis >10.000 UI de vitamina D/día durante meses podrían provocar intoxicación. (49) Por otro lado, también hay evidencias que la suplementación sola de vitamina D sin calcio no es efectiva sobre la prevención de fracturas osteoporóticas en las personas mayores, es decir, no es efectivo sobre el mantenimiento de la DMO. (16) Por lo tanto, podemos entender mejor la efectividad de los resultados de las intervenciones estudiadas en la presente revisión ya que, intervenciones que solo administran suplementos de vitamina D o calcio no son efectivas sobre la DMO (33,37). En cambio, aquellas con dosis superiores a 800 UI/día de vitamina D2 o 3 y 1000 -1200 mg/día de calcio son efectivas sobre la DMO y las concentraciones séricas de vitamina D. (32,38) Pero, aquellas intervenciones con dosis inferiores o dosis excesivas (6.500 UI vitamina D/día) no son efectivas sobre la DMO. (36,37) En nuestra revisión las diferentes intervenciones efectivas sobre la DMO y/o la vitamina D y/o el calcio, basadas en la suplementación administraban diferentes dosis de vitamina D y/o calcio. A partir de los resultados obtenidos, parece ser que unas dosis de vitamina D (1000-1600 UI/día) junto con calcio (1000-1200 mg/dl) presenta mejora sobre DMO y los niveles séricos de vitamina D (32,38); comparado con otras dosis inferiores (800 mg/día de calcio y 400UI vitamina D/día) o excesivas (3600 UI vitamina D/día) que presentan mejoras sobre vitamina D y calcio (36,37) pero no sobre la DMO.

Los resultados del metaanálisis muestran efectividad de estas intervenciones nutricionales en la mejora de la DMO femoral, pero en cambio no en la DMO espinal. Este pequeño incremento en la DMO del cuello femoral puede ser debido a que es un hueso cortical y puede generar hallazgos más causales, que otra parte más trabecular. (50)

Además, también demuestran ser efectivos aumentando las concentraciones de vitamina D en sangre. Se ha visto que unos niveles de al menos 30ng/ml de vitamina D en sangre implican una menor pérdida de DMO en la cadera total al año, pero no un aumento de ella. Por lo tanto, podría justificarse el tener efectividad en el aumento de la vitamina D en sangre, pero no sobre

una mejora o aumento de la DMO de cadera total clínicamente efectiva. (51) Por lo tanto, serían necesaria una muestra mayor y la medida DMO en otras áreas del cuerpo para poder corroborar los resultados de forma más específica.

Lo que también podría influir en la efectividad de las intervenciones es el tiempo de la intervención. Actualmente, no existe información suficiente para establecer la duración del tratamiento de la osteoporosis para ser efectivo sobre la DMO, pero sabemos que debe ser prolongado y continuo. (52) En nuestra revisión, podría concluirse que la mayoría intervenciones con suplementación con una dosis correcta y un tiempo de duración de 3-5 años son efectivas en el tratamiento de la osteoporosis, es decir, sobre la DMO de los participantes. Aunque, hay una excepción, en un estudio de suplementación con un activo de vitamina D (ED-71) en personas suplementadas con vitamina D3 que mostro cambios significativos en la DMO en solo un año, eso puede ser debido a que se considera más potente y efectiva para tratar la osteoporosis ya que, se une a la proteína de unión a la vitamina D con mayor afinidad que el 1,25 (OH) 2D, mostrando una vida media larga en plasma. (35,53).

Por otro lado, las intervenciones de esta revisión que se basan en alimentos o en cambios en el patrón alimentario, la mayoría han tenido efecto sobre la DMO en un año (34,40), pero una de las intervenciones que dura menos de un año no ha mostrado resultados significativos. (39) Esto puede ser debido a que cuando hay un cambio en la dieta o la incorporación de un alimento a nuestra pauta alimentaria, hay un cambio de hábitos y estos cambios no pueden evaluarse en el corto plazo, sino en un mediano o largo plazo para ver sus efectos. (54) Por lo tanto, la adherencia a esta se consigue a largo plazo e introduciendo la nuevas pautas o alimentos de forma progresiva. Se han encontrado estudios que corroboran la relación entre la dieta y la DMO. Una revisión sistemática realizada en el 2018 sobre el efecto de diferentes patrones alimentarios sobre la DMO, mostró que los patrones denominados “prudentes y saludables” ,que constaban de la ingesta de verduras, frutas, pescado, legumbres, granos enteros, nueces, aceite de oliva y lácteos desnatados, pueden disminuir el riesgo de tener baja DMO; en cambio, los patrones “occidentales y no saludables”, que constan de la ingesta de comida rápida, fritos, refrescos, azúcares, embutidos, carnes grasosas, pueden aumentar el riesgo de tener la DMO baja, en mayores de 50 años aunque estos no tenían osteoporosis. (55) Por lo tanto, se puede ver la relación de la dieta saludable con la DMO, pero no con el tratamiento de la osteoporosis. Además, otra revisión mostró que hay una asociación entre las características de una Dieta Mediterránea, como el alto consumo de frutas, verduras y aceite de oliva, así como el consumo moderado a alto de pescado y la ingesta moderada de alcohol con una incidencia reducida de osteoporosis, o reducción de la aparición de fracturas. (56) Por lo tanto, un patrón dietético

como la Dieta Mediterránea podrían tener efecto positivo sobre la prevención y tratamiento de la osteoporosis, tal como muestra un ECA incluido en nuestra revisión. (40)

Esta revisión sistemática tiene algunas limitaciones. En primer lugar y la más importante, es que en el momento de hacer la búsqueda bibliográfica la mayoría de los estudios tenían que ser excluidos debido a que la población de estudio eran personas mayores sanas, es decir, no tenían osteoporosis. Otra limitación, es que los estudios miden la DMO en diferentes zonas entonces es difícil la comparación y también muestran los resultados de diferente manera, con unidades o con %. Además, algunos estudios muestran los resultados en gráficas o figuras, sin estar escritos en el texto, haciendo inviable el desarrollo de un metaanálisis. Finalmente, otra limitación sería que dos de los artículos incluidos tiene una calidad baja.

A pesar de esto, todos los estudios evalúan la osteoporosis a partir de la DMO que se considera el *Gold Standard* para diagnosticar la osteoporosis (7), la DMO femoral, y es evaluada con la prueba DXA o DEXA, que también es la técnica de medida *Gold Standard* de la DMO. (57)

Recomendaciones

Con los resultados actuales no se puede concluir que intervenciones nutricionales son mejores para tratar la osteoporosis, si las que son a base de suplementos o a base de alimentos, ya que los dos tipos han demostrado ser efectivos. Por lo tanto, se podrían recomendar intervenciones que administran dosis de vitamina D superiores a 800 UI/día y dosis de calcio superiores o iguales a 1000mg/día en hombres y 1200 mg/d en mujeres, a largo plazo para poder conseguir resultados significativos. Por otro lado, también se ha visto que puede ser efectivo el cambio de patrón alimentario, un patrón similar a la dieta mediterránea. Aunque, de todas formas, se necesitan más estudios de alta calidad de este tipo para poder llegar a recomendaciones a población general, con más tiempo de estudio para saber si realmente tienen efecto, y durante cuánto tiempo este efecto se mantiene.

Conclusión

A partir de los resultados de la revisión sistemática y metaanálisis, tanto las intervenciones nutricionales con suplementos como con alimentos en personas mayores que viven a la comunidad para el tratamiento de la osteoporosis, son efectivas para la mejora de la DMO femoral y para aumentar las concentraciones séricas de Vitamina D. Falta evidencia para poder demostrar que tipo de intervenciones, si las que son a base de suplementos o a base de alimentos son más efectivas.

BIBLIOGRAFIA

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. WHO; 2018. Envejecimiento y salud; [actualización 2018; consultado 17 febrero 2020]; [aprox. 5 pantallas]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/envejecimiento-y-salud>
2. Sociedad Española de Geriátría y Gerontología [Internet]. Madrid: SEGG; 2017. Nota de prensa de alimentación; [actualización 2017; consultado 23 diciembre 2019]; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.segg.es/institucional/2017/02/23/en-espa%C3%B1a-la-osteoporosis-afecta-a-3-millones-y-medio-de-personas>
3. Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Avilés Pérez MD. Osteoporosis. Definición. Epidemiología. Rev Osteoporos Metab Miner. [Internet]. 2010 [consultado 30 May 2020];2 (Supl 3): S5-S7. Disponible a: <http://revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/pdf/articulos/92010020300050007.pdf>
4. NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center [Internet], Bethesda: National Institutes of Health; 2018. Osteoporosis Overview; [actualización 2018; consultado 23 diciembre 2019]. Disponible en: <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/osteoporosis/overview>
5. WHO Technical Report Series. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group. WHO Library Cataloguing in Publication Data. [Internet] 1994; [consultado 28 dic 2019]; 843: 129. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39142/WHO_TRS_843_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Hermoso de Mendoza M.T. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial. Anales Sis San Navarra. [Internet]. 2003 [consultado el 29 dic 2019]; 26 (Suppl 3): 29-52. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272003000600004
7. Barberán M, Campusano C, Trincado P, Oviedo S, et al. Recomendaciones para el uso correcto de densitometría ósea en la práctica clínica. Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes. Rev méd Chile [Internet]. 2018 [consultado 17 Jun 2020]; 146(12): 1471-1480. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018001201471&lng=es
8. Carbonell Abella C, Martín Jiménez J.A, Valdés Llorca C. Atención Primaria de Calidad: Guía de Buena Práctica Clínica en Osteoporosis [Internet]. 2ª edición. Madrid:

- International Marketing & Communication (IM&C); 2008 [Citado el 27 diciembre 2019].
55 p. Disponible en:
https://www.cgcom.es/sites/default/files/guia_osteoporosis_edicion2.pdf
9. Naranjo A, Díaz P, Aguado MP, Arboleya L, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumatología Clínica* [Internet]. 2019 [consultado 18 jun 2020]; 15 (4): 188-210. Disponible en:
<https://www.reumatologiaclinica.org/es-recomendaciones-sociedad-espanola-reumatologia-sobre-articulo-S1699258X18302183>
 10. International Osteoporosis Foundation [Internet]. IOF; 2017. Nutrition; [consultado 20 enero 2020]; [aprox. 3 pantallas]. Disponible en:
<https://www.iofbonehealth.org/nutrition>
 11. Huffman FG, Vaccaro JA, Zarini GG, Vieira ER. Osteoporosis, Activities of Daily Living Skills, Quality of Life, and Dietary Adequacy of Congregate Meal Participants. *Geriatrics*. 2018; 3(2): 24.
 12. Jennings A, Cashman KD, Gillings R, et al. A Mediterranean-like dietary pattern with vitamin D3 (10 µg/d) supplements reduced the rate of bone loss in older Europeans with osteoporosis at baseline: results of a 1-y randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018; 108(3): 633–640.
 13. Kim MH, Lee HJ. Osteoporosis, vitamin C intake, and physical activity in Korean adults aged 50 years and over. *J Phys Ther Sci*. 2016; 28(3): 725-30.
 14. Park SJ, Jung JH, Kim MS, Lee HJ. High dairy products intake reduces osteoporosis risk in Korean postmenopausal women: A 4 year follow-up study. *Nutr Res Pract*. 2018; 12(5): 436–442.
 15. Qiu R, Cao WT, Tian HY, He J, et al. Greater Intake of Fruit and Vegetables Is Associated with Greater Bone Mineral Density and Lower Osteoporosis Risk in Middle-Aged and Elderly Adults. *PLoS One*. 2017;12(1): e0168906.
 16. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (4): CD000227.
 17. Hill TR, Aspray TJ. The role of vitamin D in maintaining bone health in older people. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017; 9(4): 89–95.
 18. Whitting SJ, Vatanpararast H. Nutritional interventions in osteoporosis. *Geriatrics and Aging*. 2005; 8(9): 14-20.
 19. Pubmed.org [Internet] Bethesda: NCBI [consultado 23 febrero 2020]. Disponible a:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

20. Cochrane Library [Internet]. Wiley [consultado 23 febrero 2020]. Disponible a: <https://www.cochranelibrary.com/>
21. Martínez JM, Ortega V, Muñoz FJ. El diseño de preguntas clínicas en la práctica basada en la evidencia: modelos de formulación. *Enferm. glob.* [Internet]. 2016 [citado 25 Mar 2020]; 15(43): 431-438. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412016000300016&lng=es
22. Covidence [Internet]. Australia: Covidence [consultado 20 febr. 2020]. Disponible en: <https://www.covidence.org/home>
23. Ibáñez R. Técnicas de medida de densidad de masa ósea. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2003 [citado 2020 May 18]; 26(Suppl 3): 19-27. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272003000600003&lng=es.
24. Medlineplus [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine. Examen de 25-hidroxi vitamina D; [actualizado 9 abril 2020; consultado 25 abril 2020]; [aprox. 2 pantallas]. Disponible a: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003569.htm>
25. Medlineplus [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine. Prueba de vitamina D; [actualizado 29 febrero 2020; consultado 25 abril 2020]; [aprox. 2 pantallas]. Disponible a: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-vitamina-d/>
26. Medlineplus [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine. Prueba de calcio en sangre; [actualizado 24 marzo 2020; consultado 25 abril 2020]; [aprox. 2 pantallas]. Disponible a: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-calcio-en-la-sangre/>
27. Ortega RM, Pérez C, López AM. Métodos de evaluación de la ingesta actual: registro o diario dietético. *Rev Esp Nutr Comunitaria.* [Internet]. 2015 [consultado 26 abr 2020]; 21 (Supl. 1): 34-41. Disponible a: http://www.renc.es/imagenes/auxiliar/files/nutr.%20comun.%20supl.%201-2015_diario-registro%20dietetico.pdf
28. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* [Internet]. 2010 [consultado 30 May 2020]; 135 (11):507-511. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/PRISMA_Spanish.pdf

29. Beaudart C, Dawson A, Shaw SC, Harvey NC, et al. Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review. *Osteoporos Int.* 2017 ;28(6):1817-1833.
30. Berger VW, Alperson SY. A general framework for the evaluation of clinical trial quality. *Rev Recent Clin Trials.* 2009;4(2):79-88.
31. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003; 327(7414): 557-60.
32. Zhu K, Devine A, Dick IM, Wilson SG, et al. Effects of calcium and vitamin D supplementation on hip bone mineral density and calcium-related analytes in elderly ambulatory Australian women: a five-year randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(3):743-9.
33. 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(8):869-75.
34. Matsuzaki K, Yano S, Sumiyoshi E, Shido O, et al. Long-Term Ultra-High Hydrostatic Pressurized Brown Rice Intake Prevents Bone Mineral Density Decline in Elderly Japanese Individuals. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2019; 65(Supplement):S88-S92.
35. Matsumoto T, Miki T, Hagino H, Sugimoto T, et al. A new active vitamin D, ED-71, increases bone mass in osteoporotic patients under vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(9):5031-6.
36. Bunout D, Barrera G, Leiva L, Gattas V, et al. Effect of a nutritional supplementation on bone health in Chilean elderly subjects with femoral osteoporosis. *J Am Coll Nutr.* 2006; 25(3):170-7.
37. Grimnes G, Joakimsen R, Figenschau Y, Torjesen PA, et al. The effect of high-dose vitamin D on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass--a randomized controlled 1-year trial. *Osteoporos Int.* 2012; 23(1):201-11.
38. Kärkkäinen M, Tuppurainen M, Salovaara K, Sandini L, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in women aged 65-71 years: a 3-year randomized population-based trial (OSTPRE-FPS). *Osteoporos Int.* 2010; 21(12):2047-55.
39. Min-Yu T, Chen HL, Tung YT, Kao CC, et al. Short-Term Effects of Kefir-Fermented Milk Consumption on Bone Mineral Density and Bone Metabolism in a Randomized Clinical Trial of Osteoporotic Patients. *PLoS One.* 2015; 10(12): e0144231.

40. Jennings A, Cashman KD, Gillings R, Cassidy A, et al. A Mediterranean-like dietary pattern with vitamin D3 (10 µg/d) supplements reduced the rate of bone loss in older Europeans with osteoporosis at baseline: results of a 1-y randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018; 108(3):633-640.
41. Ibáñez R. Técnicas de medida de densidad de masa ósea. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2003 [consultado 4 jun 2020] ; 26(Suppl 3): 19-27. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272003000600003&lng=es
42. Chen LR, Hou PH, Chen KH. Nutritional Support and Physical Modalities for People with Osteoporosis: Current Opinion. *Nutrients*. 2019;11(12).
43. Cooper C, Reginster JY, Cortet B, Diaz-Curiel M, et al. Long-term treatment of osteoporosis in postmenopausal women: a review from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Curr Med Res Opin*. 2012; 28(3):475-91.
44. Gonzalo-Encabo P, McNeil J, Boyne DJ, Courneya KS, Friedenreich CM. Dose-response effects of exercise on bone mineral density and content in post-menopausal women. *Scand J Med Sci Sports*. 2019; 29(8): 1121–1129.
45. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD000333.
46. Medlineplus [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine. Calcio, la vitamina D y sus huesos; [9 abril 2020; consultado 15 mayo 2020]; [aprox. 2 pantallas]. Disponible a: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000490.htm>
47. Thomas T, Briot K. Vitamin D, bone metabolism and fracture risk. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2016; 14(2):122-6.
48. Jódar Gimeno E. Recomendaciones sobre cómo administrar la vitamina D: guías internacionales y nacionales. *Rev Osteoporos Metab Miner* [Internet]. 2014 [consultado 18 May 2020]; 6(Suppl 1): 19-22. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889836X2014000500004&lng=es
49. Torres del Pliego E, Nogués Solán X. ¿Cómo utilizar la vitamina D y qué dosis de suplementación sería la más idónea para tener el mejor balance eficacia/seguridad?. *Rev Osteoporos Metab Miner* [Internet]. 2014 [consultado 24 May 2020] ; 6(Suppl 1): 1-4. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2014000500001&lng=es

50. Seguí M. Efectos de los suplementos de vitamina D sobre la densidad mineral ósea. *Medicina en Familia* [Internet]. 2014 [consultado 17 Jun 2020]; 40 (4): 222-223. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-efectos-suplementos-vitamina-d-sobre-S1138359314001671>
51. Ensrud KE, Taylor BC, Paudel ML, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and rate of hip bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2773-2780
52. Blanch J, Jódar E, Sosa M. ¿Como tratar la osteoporosis? Guía de fácil manejo. Barcelona: Profármaco; 2003.
53. Inglesias A, Restrepo J.F, Toro J.E. Historia de la Vitamina D. Colombia: Uiniversidad Simón Bolívar; 2008.
54. Candelaria M, García I, Estrada BD. Adherencia al tratamiento nutricional: intervención basada en entrevista motivacional y terapia breve centrada en soluciones. *Rev. Mex. de trastor. aliment* [Internet]. 2016 [consultado 14 May 2020] ; 7(1): 32-39. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-15232016000100032&lng=es
55. Denova E, Méndez L, Muñoz P, Tucker KL, Clark P. Dietary Patterns, Bone Mineral Density, and Risk of Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018;10(12):1922.
56. Romero A, Rivas A. Adherence to Mediterranean diet and bone health. *Nutr Hosp.* 2014;29(5):989-996.
57. Punda M, Grazio S. Densitometrija skeleta--zlatni standard za dijagnozu osteoporoze [Bone densitometry--the gold standard for diagnosis of osteoporosis]. *Reumatizam.* 2014;61(2):70-74.

ANEXOS

Anexo 1. Tabla resultados ECAs completa

Tabla 2. Resumen características ECAs

Características artículo		Características participantes				Características intervención							Resultados intervención (Comparación I-C)			
Autores + año	País	Diseño	Participantes	Edad	Sexo	Tipo intervención	Dosis intervención	Dosis control	Duración	Controles y/o visitas	Asesoramiento	Variable principal (VP)	Herramienta a evaluación VP	Variable principal (DMO)	Variables secundarias	
															Vit D3 (nmol/L)	Calcio (mg/dl)
Bunout, et al. 2006	Chile	ECA	100 GI: 50 GC: 50	≥ 70 años	H Y M	Suplementación	2 tomas/d 58,5 g --> 800 mg calcio + 400 UI vit. D3	468 mg calcio + 70 UI vit. D	1 año	2 controles (6 meses, 12 meses)	NO	DMO	DXA	Cuello femoral g/cm ² : 0,67 ± 0,06 vs 0,66 ± 0,05, p= 0,48 Columna vertebral g/cm ² : 0,84 ± 0,15 vs 0,89 ± 0,15, p= 0,11 Cadera total (%): 0,31 (1,59) vs 0,56 (1,70), p=0,20	57,9 ± 19,7 vs 32,95 ± 16,47 ng/mL, p<0,01	1,2 (0,0 - 4,41) vs 1,2 (0,0 - 4,41), p=0,63
Grimnes, et al. 2012	Noruega	ECA Doble ciego	297 GI: 149 GC: 148	50-80 años	M	Suplementación	6500 UI/d vit. D3	Placebo 2 veces/set + 800 UI/d vit. D3	1 año	Control Inicio-Final	NO	DMO	DEXA	Cuello femoral (%): 0,03 (2,08) vs 0,17 (1,87), p=0,53 L2-L4 (%): 0,25 (3,19) vs 0,32 (3,23), p= 0,86 Cuerpo total (%): 0,18 (1,14)	114,7 (34,6) vs 18,0 ± 18,9, p<0,01	0,08 (0,36) vs 0,00 ± 0,4, p<0,05

														(0,12), p=0,002 -Espina lumbar: 1,057 (0,16) vs 1,060 (0,17), p=0,033		
Matsumoto, et al. 2005	Japón	ECA	219 GI1: 55, GI2: 55, GI3: 56 GC: 53	49- 87 años	H y M	Suplementación	GI1: 0,5, GI2: 0,75, o GI3: 1,0 g/d de ED-71	Placebo	1 año	Control Inicio- Final	NO	DMO	DXA	Lumbar: +3.1%, p<0,01 Cadera total: +0,9%, p<0,05	✓ (no datos numéri- cos)	X (no datos numéricos)
Matsuzaki, et al. 2019	Japón	ECA	40 GI: 20 GC: 20	Media de 71.3 años	H y M	Alimento	100 g/d arroz UHPBR + 100g/d arroz blanco	200 g/d arroz blanco	1 año	Control Inicio- Final	NO	BAR (DMO)	DXA	Cuerpo total: 32% vs 28%, p<0,05		
Prince, et al. 2006	Australia	ECA Doble ciego	1510 GI: 730 GC: 730	≥ 70 años	M	Suplementación	2 tomas 600mg/d calcio	Placebo	5 años	Control Inicio- Final	NO	DMO	DXA	-10 ± 2,0 g/cm ² -15 ± 2,0 g/cm ² .		
Min-Yu., et al. 2015	Taiwán	ECA Doble ciego	40 GI: 24 GC: 16	GC 67,9 4 ± 8,37 GI 64,0 8 ± 14,5 1	H y M	Alimento	1600 mg/d kéfir + 1500 mg CaCO ₃	1600 mg/d placebo (leche cruda no fermenta- da) + 1500 mg CaCO ₃	½ año	2 Controles (1 meses y 6 meses)	NO	DMO	DXA	Espina (g/cm ²): 0,849 ± 0,201 vs 0,852 ± 0,204, p=0,909 Cuello femoral (g/cm ²): 0,591 ± 0,148 vs 0,635 ± 0,126, p=0,501 Cadera total (g/cm ²): 0,689 ± 0,182 vs 0,753 ± 0,153, p=0,502	46,67±2 4,59 vs 66,77±3 8,67, p=0,14 7	9,204 ± 0,299 vs 8,885 ± 0,864, p=0,251

Zhu, et al. 2008	Australia	ECA Doble ciego	120 GI→ GCa: 40, GCaD: 39 GC: 41	70-80 años	M	Suplementación	GCa: 1200 mg/d calcio + placebo vit. D2/d GCaD: 1200 mg/d calcio + 1000 UI vit. D2/d	2 placebos/d	5 años	5 controles (control cada año)	NO	DMO	DXA	Cadera total: 2,2±1,1%, p=0,05	106,4 ±29,0 vs 61,5 ± 23,0, p<0,001	X (no datos numéricos)
------------------	-----------	-----------------	---	------------	---	----------------	---	--------------	--------	--------------------------------	----	-----	-----	-----------------------------------	-------------------------------------	------------------------

ECA, Ensayo controlado aleatorizado; vit. D, vitamina D; DMO, Densidad mineral ósea; DXA, rayos X de doble energía; BAR, Proporción de área ósea; I-C, Intervención-Control. Interpretación signos: ✓, p-valor≤0.05 (resultados significativos); X, p-valor>0.05 (resultados no significativos).

Anexo 2: PRISMA

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2,3
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	4,5
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	6
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	6
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	6,7
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	6
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	6
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	8,11
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	9

Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	8
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	9
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	16-18
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	18-19