

Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Ciencias Naturales

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de

Doctor en Ciencias Biológicas

Presenta

M.N.H María Elena Rojo Trejo

Santiago de Querétaro, Qro, 06 de junio de 2025

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciatario no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:

 **Atribución** — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciatario.

 **NoComercial** — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).

 **SinDerivadas** — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Ciencias Naturales.

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de

Doctora en Ciencias Biológicas

Presenta:

María Elena Rojo Trejo

Dirigido por:

Dr. Ernesto Francisco Sabath Silva

Dr. Ernesto Francisco Sabath Silva

Presidente

_____ Firma

Dra. Diana Beatriz Rangel Peniche

Secretario

_____ Firma

Dra. Ma. Ludivina Robles Osorio

Vocal

_____ Firma

Dra. Olga Patricia García Obregón

Suplente

_____ Firma

Dr Roberto Augusto Ferriz

Suplente

_____ Firma

Dr. José Guadalupe Gómez Soto

Director de la Facultad

Dr. Roberto Augusto Ferriz

Director de Investigación y Posgrado

Centro Universitario

Querétaro, Qro.

México

CONTENIDO

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN.....	7
ANTECEDENTES	9
Fisiología del hueso	9
Remodelación ósea	10
Mineralización ósea	12
a) Desarrollo óseo embrionario	14
b) Alimentación en las primeras etapas de la vida y su efecto en el metabolismo mineral óseo	17
c) Papel de la vitamina D y osteocalcina en la mineralización ósea	19
d) Masa muscular y contenido mineral óseo	22
Pico de masa ósea	26
Factores que afectan la mineralización ósea	27
Evaluación de la masa ósea en adultos y población pediátrica.....	30
Osteoporosis.....	31
Relación del peso al nacer con la mineralización ósea	33
a) Clasificación del recién nacido con base en la edad gestacional y peso al nacer.33	
b) Implicaciones en la salud derivados del peso al nacer y edad gestacional.....	34
c) Programación fetal del contenido y densidad mineral ósea en PEG	36
HIPÓTESIS	50
OBJETIVO GENERAL	50
Objetivos específicos	50
MATERIALES Y MÉTODO	50
Características de la Población.....	50
Mediciones y Análisis	51
Historia Clínica	51
Estudio socioeconómico.....	51
Evaluación de actividad física.....	52

Antropometría y composición corporal.....	52
Marcadores de metabolismo óseo	53
Consumo de calcio y vitamina D	54
Análisis Estadístico.....	54
RESULTADOS	55
DISCUSIÓN	63
REFERENCIAS	67

Índice figuras

Figura 1.- Partes del hueso	10
Figura 2.- Remodelación ósea	12
Figura 3.- Sistema RANK/ligando-RANK/OPG	12
Figura 4.- Difusión de calcio a través de la placenta de la madre al feto	16
Figura 5.- Pico masa ósea y punto máximo de altura.....	27
Figura 6.- Pico de masa ósea y estilo de vida.....	28
Figura 7.- Factores que influyen en la mineralización ósea	29
Figura 8.- Factores maternos y neonatales que afectan la mineralización ósea	30
Figura 9.- Factores de riesgo para osteoporosis	33
Figura 10.- Clasificación del recién nacido con base en edad gestacional y peso	34
Figura 11.- Categorías de los factores que influyen en el peso al nacer	36
Figura 12.- Proceso de muestreo	55
Figura 13.- Número de niños con BCMO en para la edad cronológica por grupos en aDMO _{TBLH}	58
Figura 14.- CMO _{TBLH} , CMO _F y CMO _{L1-L4} por grupos de estudio	59
Figura 15.- Densidad mineral óseo en TBLH, fémur y L1-L4 por grupos de estudio	59
Figura 16.- Masa muscular y BCMO por grupo	60

Índice tablas

Tabla 1.- Efecto de miocinas en el hueso	26
Tabla 2.- Alteraciones en el contenido y densidad mineral ósea en PEG	49
Tabla 3.- Características de la población de acuerdo al grupo de peso al nacer.....	56
Tabla 4.- Comparación de niños PEG con BCMO y ACMO.....	61
Tabla 5.- Correlaciones IMMA, CMO y DMO en niños PEG y AEG.....	61
Tabla 6.- Regresión lineal múltiple ajustada por parámetros asociados a CMO y aDMO en niños PEG y AEG.....	62
Tabla 7.- Comparación de parámetros bioquímicos en niños PEG con y sin BCMO.....	63

RESUMEN

La edad escolar es un periodo crítico para una mineralización ósea adecuada. Los niños con bajo peso al nacer; especialmente los prematuros y los pequeños para la edad gestacional (PEG), se han asociado con un mayor riesgo de fractura y osteoporosis en la edad adulta.

Existe escasa evidencia sobre la masa ósea en niños en niños PEG nacidos a término.

Objetivo: comparar la densidad mineral ósea (DMO) y contenido (CMO) entre los niños PEG y adecuados para la edad gestacional (AEG) e identificar los factores ambientales que influyen en la mineralización ósea.

Método: es un estudio transversal, que incluye 43 niños PEG y 55 niños AEG entre 6 a 11 años de edad. Se llevó a cabo en escuelas primarias y centros de salud públicos. La ingesta de calcio, actividad física y parámetros bioquímicos se midieron. Masa grasa (MG), masa libre de grasa (FFM), masa muscular apendicular (MMA) normalizados por la talla (IFFM e IMMA), el CMO y DMO en columna lumbar, cuello de fémur y total corporal menos cabeza (TBLH) se obtuvieron por densitometría dual de rayos X (DXA).

Resultados: FFM, MG, IFFM, IMMA, CMO y DMO fueron menores en los niños PEG en comparación con los niños AEG ($p < 0.005$). IMMA correlacionó positivamente con CMO y DMO en todos los sitios en ambos grupos ($r^2=0.7$, $p < 0.05$). No hubo diferencias significativas en la ingesta de calcio, actividad física y parámetros bioquímicos entre los grupos.

Conclusión: los niños a término PEG tienen menor masa ósea y masa muscular en comparación con niños a término AEG. Una reserva adecuada de masa muscular contribuye a una adecuada mineralización ósea y redujo el riesgo de bajo contenido mineral ósea en ambos grupos

Palabras clave: (contenido mineral óseo, densidad mineral ósea, pequeño para la edad gestacional, masa muscular)

ABSTRACT

Childhood is a critical period for adequate bone mineralization. Low birth weight children; especially premature and small for gestational age (SGA), had been associated with risk of fracture and osteoporosis later in life. Limited evidence has been provided on bone mass among full term children born SGA in low socioeconomic environment.

Aim: to compare bone mineral density (BMD) and content (BMC) between children born SGA and appropriated gestational age (AGA) and identify the most important environmental factors that could influence bone mineralization.

Methods: This is a cross-sectional study, which include 43 SGA and 55 AGA children aged between 6 to 11 years. It was conducted in public elementary schools and public health care centers. Calcium intake, physical activity and biochemical parameters were measured. Fat mass (FM), free fat mass (FFM), appendicular skeletal muscle mass (ASMM) normalized by height (IFFM and IASMM), lumbar spine, femur neck and total body less head (TBLH) BMC and BMD were obtaining by Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA).

Results: FFM, FM, IFFM, ASMMI, BMC and BMD were lower in SGA than AGA (all $p < 0.005$). ASMM correlates positively with BMC and BMD in all sites in both groups ($r^2=0.7$, $p<0.05$). There were no differences in calcium intake, physical activity and biochemical parameters between groups.

Conclusion: Full term children born SGA have lower bone mass and muscle mass than full term AGA. An appropriate muscle mass achievement contributes to an adequate bone mineralization and reduce risk of low bone mass in both groups.

Key word (bone mineral content, bone mineral density, small for gestational age, muscle mass)

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más común y se caracteriza por una disminución en la masa ósea y un deterioro en la microarquitectura del tejido óseo, con un incremento en la fragilidad ósea y mayor riesgo de fractura, estas fracturas ocurren principalmente en cadera, vértebras o en muñeca (C. Cooper et al., 2000; Sambrook & Cooper, 2006).

La densidad mineral ósea (DMO) es uno de los factores más importantes que contribuyen a la aparición de futuras fracturas (Rozenberg et al., 1997). La masa ósea después de la menopausia depende en gran medida de la masa ósea generada en la adolescencia; ya que, ésta depende del pico que se alcance durante el crecimiento y de la tasa de pérdida posterior (Bonjour et al., 2009).

El pico óseo es la suma de diversos factores contribuyentes, entre los que se encuentran el ambiente, la genética, la alimentación y otros factores que afectan en etapas de crecimiento. La masa ósea es comúnmente referida como DMO, una medida de la densidad del área; mientras que el contenido mineral óseo (CMO) se refiere a la cantidad de mineral que hay en el hueso. Sin embargo, las propiedades materiales del hueso no solo se relacionan a la masa ósea sino también a la composición de hueso. Por un lado, el tamaño y estructura geométrica, que incluye; el grosor cortical, porosidad y morfología del hueso trabecular, y por otro la elasticidad, la composición de la matriz y la fase mineral.

El bajo peso al nacer, espacialmente los niños prematuros y pequeños para la edad gestacional, tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades como la osteoporosis en la edad adulta. Esto se debe a alteraciones en el metabolismo mineral óseo causado por procesos de adaptación y programación in útero, mismos que conllevan a una menor mineralización ósea, manifestándose primordialmente como densidad mineral ósea baja. Son escasos los estudios realizados en niños a término PEG que analicen masa ósea y los factores ambientales que la pueden afectar como la composición corporal.

La niñez es una etapa determinante para la adquisición de un pico óseo adecuado, por lo que el realizar estudios que permitan conocer el estatus y metabolismo óseo en esta etapa y en población en riesgo como son los niños PEG, brinda una excelente oportunidad para

detectar alteraciones de manera oportuna y hacer intervenciones con el fin de disminuir el riesgo de densidad mineral ósea baja a corta edad y osteoporosis en edad adulta.

ANTECEDENTES

Fisiología del hueso

El hueso es una forma especial de tejido conectivo, que a diferencia de otros está fisiológicamente mineralizado. El hueso está compuesto por uniones cartilaginosas, cartílago de crecimiento calcificado (solo durante el crecimiento del esqueleto), el espacio de la médula, y las estructuras óseas mineralizadas cortical y trabecular (

Figura 1) (Gasser & Kneissel, 2017).

El hueso cortical rodea a la cavidad medular y hueso trabecular atraviesa la cavidad medular. El hueso incluye diversos componentes, incluyendo células óseas como osteoclastos, osteoblastos, y osteocitos, a lo largo de la matriz extracelular (Choi et al., 2024). La matriz ósea está compuesta por componentes orgánicos e inorgánicos. La resorción del hueso por los osteoclastos libera iones, ácidos orgánicos, y proteasas y provee sustratos metabólicos para activar anabolismo en celular que residen en el hueso, incluyendo células madres, células inmunes, y células óseas (Florencio-Silva et al., 2015). El calcio, magnesio y fosfato liberados juegan un rol crítico en el metabolismo celular que provee cofactores para enzimas y metabolitos.

El hueso juega un papel en proveer soporte estructural del cuerpo, proteger órganos, y facilitando el movimiento y percepción sensorial. Por otro lado; tiene otras funciones adicionales como (Gasser & Kneissel, 2017):

- a) Almacén de minerales vitales y otros iones esenciales.
- b) El hueso es fuente de células progenitoras y la medula ósea posee un ambiente ideal para llevar a cabo la hematopoyesis.
- c) Es capaz de resistir deformación proveniente de un impacto, pero a su vez, es capaz de absorber y disipar la energía cambiando la figura sin romperse. Las propiedades elásticas del hueso le permiten absorber la energía deformando de

forma reversible cuando hay un impacto. Si el impacto excede la capacidad elástica de deformación del hueso, ocurre una deformación plástica, acompañada de un cambio permanente de la forma y acumulación de microfisuras, lo que ayuda a liberar energía. Los micro-daños son un mecanismo de defensa contra eventos severos, llamados, fracturas completas.

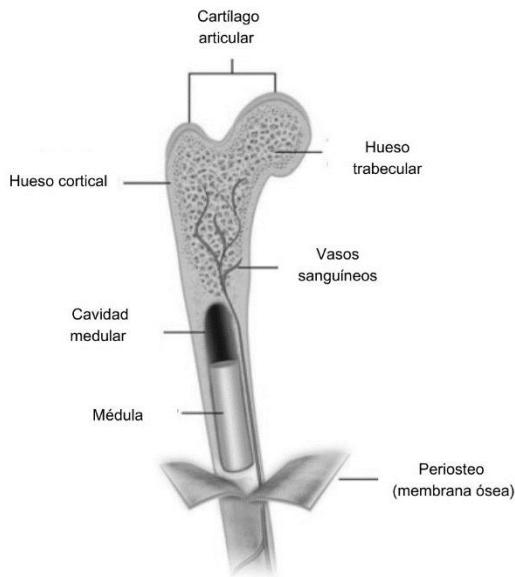


Figura 1.- Partes del hueso

El microambiente del hueso está cambiando constantemente debido a múltiples factores como: edad, estilo de vida, condición de salud, estado nutricional y patologías asociadas. Las células del hueso pasan por adaptaciones metabólicas para sobrellevar estos cambios. El hueso es afectado por el estado metabólico de los individuos.

Remodelación ósea

El hueso se mantiene constantemente a través de remodelación ósea, un proceso delicado equilibrado entre la resorción osteoclástica y formación osteoblástica. Osteoclastos, osteoblastos y osteocitos son células claves involucradas en la remodelación ósea (**Figura 2**). El hueso dañado o viejo es constantemente reemplazada con hueso nuevo por la acción coordinada de células óseas (Bolamperti et al., 2022). La remodelación ósea juega un papel crucial en el mantenimiento y modificación estructural del hueso, reparando microfisuras y fracturas, y manteniendo la homeostasis del calcio sérico. Los procesos de remodelación

ósea son estrechamente regulados y son afectadas por numerosos factores, como la biodisponibilidad de nutrientes y hormonas metabólicas. La remodelación ocurre en un ciclo, cada ciclo dura aproximadamente 200 días en completarse. Cualquier alteración en el balance puede conducir a una salud ósea pobre y a enfermedad (Mallorie & Shine, 2022).

La clave en la vía de señalización involucra a un sistema de resorción y formación RANK/ligando-RANK/OPG y la vía Wnt (**Figura 3**). RANK es un receptor que se expresa en los osteoclastos y precursores de los osteoclastos y su activación estimula la diferenciación de los osteoclastos y su actividad (Mallorie & Shine, 2022). El ligando-RANK se secreta por los osteoblastos o las células estromales y es el principal factor paracrino que activa la unidad de remodelación ósea. La osteoprotegerina (OPG) se secreta también por los osteoblastos y neutraliza al ligando-RANK, por lo cual, la liberación del OPG disminuye la diferenciación de los osteoclastos y su actividad (Mallorie & Shine, 2022). El sistema RANK/ligando-RANK/OPG está regulado por hormonas y citoquinas, incluyendo hormonas sexuales, IL-1 y prostaglandina E2 (Ono et al., 2020). Muchos reguladores de la resorción ósea actúan afectando la cantidad secretada del ligando-RANK u OPG (Ono et al., 2020). La vía de señalización Wnt induce la diferenciación de los precursores de osteoblastos a osteoblastos maduros y previene la apoptosis de osteoblastos y osteocitos (Mallorie & Shine, 2022).

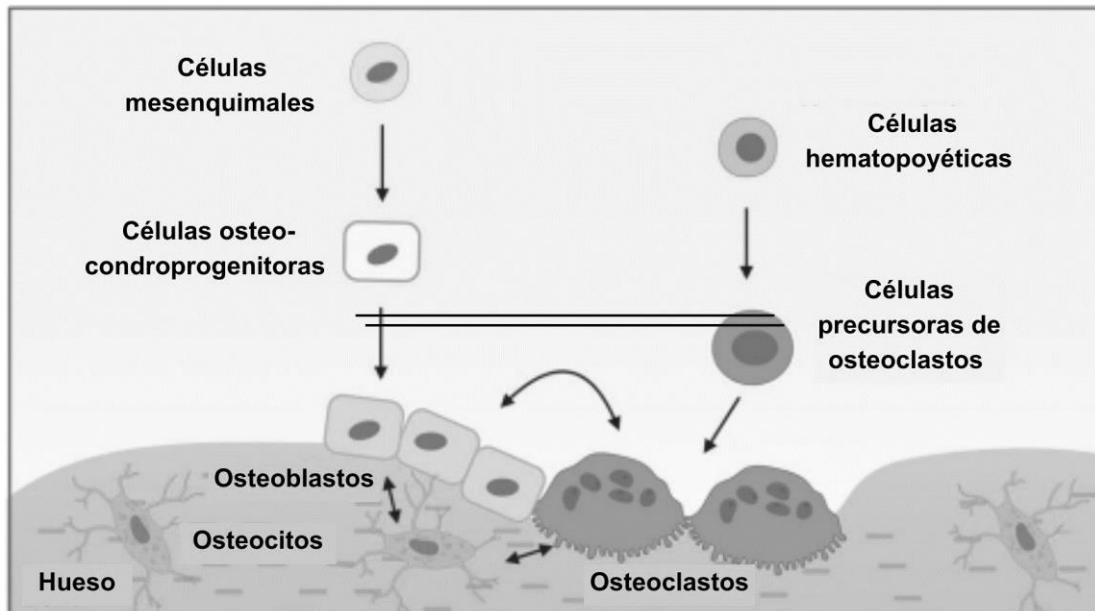


Figura 2.- Remodelación ósea

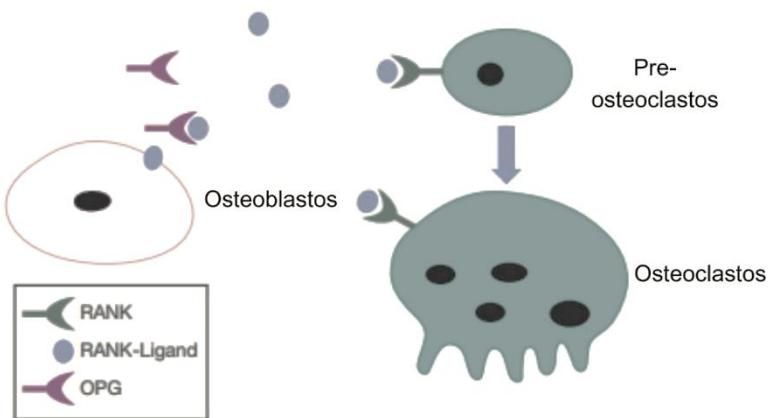


Figura 3.- Sistema RANK/ligando-RANK/OPG

Mineralización ósea

La mineralización es indispensable para poder tener una formación del esqueleto adecuada. Mantener un adecuado contenido mineral óseo es crítico para una mineralización efectiva. Los minerales son absorbidos por el intestino, se reabsorbe o excretan vía renal conforme se necesita.

La ingesta dietética es importante para asegurar la homeostasis mineral y prevenir enfermedad mineral ósea; así como, equilibrar la acción de diferentes reguladores de la biomineralización, incluyendo hormona paratiroidea (PTH), calcitonina, vitamina D, vitamina K, factor fibroblástico 23 (FGF23), y enzimas fosfatases (Arnold et al., 2021). Diversos factores afectan la mineralización ósea incluyendo la ingesta de minerales, el balance de los activadores e inhibidores de mineralización y la presencia de fibrillas de colágeno. El cuerpo también usa al esqueleto como fuente de minerales en caso de deficiencia. El hueso juega un papel importante como el almacén metabólico que regula los niveles intra y extracelulares de minerales, particularmente de calcio y fosfato (Murshed, 2018).

Acerca del 70% del peso del hueso está hecho de minerales, el otro 30% de minerales orgánicos. La parte mineral está compuesta principalmente de cristales de hidroxiapatita; estructura de calcio y fosfato altamente organizada, y otros iones como el sodio, magnesio,

flúor y estroncio. Mientras que la parte inorgánica consiste en fibras de colágeno, glicoproteínas y proteoglicanos(Gasser & Kneissel, 2017).

La mineralización ósea es un proceso de dos pasos que se regulan por diversos factores: mineralización primaria y secundaria. En la mineralización primaria, la deposición de sales amorfas de calcio-fosfato ocurre y en la secundaria la maduración mineral progresá hasta formar hidroxiapatita (Arnold et al., 2021).

La mineralización ósea empieza de pequeñas vesículas extracelulares secretados por condrocitos y osteoblastos. El ingreso del calcio y fosfato inorgánico a estas vesículas se regula por trasportadores de membrana y enzimas involucradas en la mineralización (ejemplo: fosfatasa alcalina no específica de tejido TNAP)(Murshed, 2018).

En la mineralización primaria, la acumulación del fosfato y calcio en la matriz de la vesícula resulta en la nucleación y acumulación de cristales de hidroxiapatita, que gradualmente forman nódulos mineralizados. Estos nódulos, también llamados nódulos calcificados, hacen contacto con las fibras de colágeno resultando en la mineralización de colágeno del sitio de contacto a la periferia (Murshed, 2018).

Durante la mineralización secundaria, la densidad mineral ósea incrementa progresivamente debido al proceso de transporte de minerales involucrando a los osteocitos. Los osteocitos tienen un sistema lacunar-canicular osteótico que les permite el transporte de minerales y regular el metabolismo óseo. En este sentido, los osteocitos y osteoblastos cooperan para mantener un adecuado estado de mineralización ósea (Bala et al., 2010).

El nivel sérico de calcio y fosfato inorgánico son dos determinantes importantes de la mineralización ósea. El 80% de calcio y fósforo se transfieren entre la semana de gestación 25 y 40, la cantidad máxima en la semana 34.

En el feto, la acumulación diaria de calcio en la semana 24 es de 60 mg, mientras que entre la semana 35-40, incrementa entre 300-350 mg. El promedio total del calcio y fosforo almacenado es de 100-150 mg/kg/d y 50-65 mg/kg/d, respectivamente.

a) Desarrollo óseo embrionario

La homeostasis normal del calcio y hueso en el adulto se puede entender como la interacción de diversas hormonas reguladoras, incluyendo la hormona paratiroides (PTH), calcitriol, factor fibroblástico de crecimiento 23 (FGF23), calcitonina, y esteroides sexuales (estradiol y testosterona) (Kovacs, 2014); la pérdida de estas hormonas puede tener consecuencias en la edad adulta. Sin embargo, en el feto el metabolismo de calcio se comporta de manera diferente, ya que este tiene diversos objetivos, entre los que se encuentra la necesidad de trasportar activamente los minerales a través de la placenta en contra del gradiente electroquímico, con el fin de mantener concentraciones elevadas a nivel extracelular de minerales, en comparación con los niveles en la circulación materna cuyo fin es llevar a cabo una adecuada mineralización ósea antes del nacimiento.

El desarrollo del esqueleto empieza en la primera semana de gestación y se influye por la genética, factores endócrinos y ambientales. La proliferación, diferenciación de precursores de cartílago, y procesos de osificación se regulan por la PTH, citoquinas y vitaminas (A, D, C y K) (Javaid & Cooper, 2002).

Otro elemento clave para un desarrollo adecuado del esqueleto es el soporte vascular que permite el suficiente suministro de minerales. De hecho, condiciones como preclampsia, corioamnionitis y retraso en el crecimiento intrauterino (IUGR), reflejan una lesión crónica placentaria, se asocian a un alto riesgo de enfermedad mineral ósea (Perrone et al., 2023).

En el periodo embrionario el desarrollo del esqueleto endocondral es lento y los centros de osificación primaria se forman en las vértebras y en los huesos largos entre la octava y doceava semana. Sin embargo, los huesos largos requieren un modelo de cartílago preexistente, el cual comienza en la quinta semana de gestación con la migración y condensación de células mesenquimales en áreas específicas para formar huesos (DeLise et al., 2000). Este precartílago refleja el tamaño, forma, posición y número de elementos del esqueleto que estarán presentes en un esqueleto maduro. Las células mesenquimales posteriormente se diferencian a condrocitos, quienes forman el cartílago. Mientras que los condrocitos proliferan, se produce matriz extracelular que facilita la angiogénesis e invasión de osteoblastos en el pericondrio. Esta proliferación de condrocitos es influenciada por el péptido relacionado a la hormona paratiroides (PTHrP), eje IGF, vitamina D activa y

triyodotironina. Una vez que los osteoblastos invaden el cartílago se quedan en la matriz, la cual es mineralizada para formar los huesos; el 80% de la mineralización se lleva a cabo en el tercer trimestre. El centro de osificación secundario se forma en la semana 34.

Los huesos largos pasan a través de un periodo de división celular rápida en el segundo trimestre de gestación; este es un periodo crítico para el crecimiento de huesos largos. Los periodos críticos son periodos específicos para una rápida división celular, la cual ocurre en distintas etapas durante la gestación para distintos tejidos. En la etapa fetal tanto la formación como mineralización ósea es más rápida, por lo que la demanda de minerales aumenta. Un feto humano a término acumula aproximadamente 30 g de calcio. Este proceso empieza antes de la semana número 20 de gestación y para cubrir la demanda de calcio se incrementa tanto la absorción intestinal de calcio como la resorción ósea. De los 30 g de calcio que acumula el producto, el 80% se obtiene en el tercer trimestre, mismo que es transportado de forma activa por la placenta (Kovacs, 2014). Los riñones, el intestino, y el esqueleto no son las principales fuentes de este mineral como ocurre en el adulto; en su lugar, la placenta es la encargada de cubrir las necesidades del feto a través de transporte de calcio, fósforo y magnesio de la circulación materna (Goodfellow et al., 2010; Kovacs, 2006). Para poder obtener los 30 g de calcio al término del embarazo, la tasa de acumulación de minerales de 60 mg/día en la semana 25 de gestación incrementa a un transporte placentario en el tercer trimestre de 120-150 mg/kg/día y a más de 300 mg/día en las semanas 35 a 38. La placenta es capaz de proveer los minerales aun cuando las concentraciones de este mineral en la circulación materna sean menores; es así que el feto mantiene mayores concentraciones de calcio que la madre o un adulto, lo cual permite que se forme adecuadamente el esqueleto(Yang, 2009).

El principal determinante de la mineralización del esqueleto *in útero* es la concentración fetal de calcio, el cual es influenciado por el transporte placentario. El transporte de calcio a través de la placenta es regulado por la PTHrP, misma que incrementa sus niveles cuando el calcio fetal es bajo(Kovacs et al., 2001). El control fetal de calcio es influenciado principalmente por la hormona paratiroidea (PTH) fetal. La PTH incrementa la reabsorción de calcio a nivel renal y la resorción ósea para incrementar niveles de calcio, pero no afecta el transporte placentario de calcio(Kovacs et al., 2001; Simmonds et al., 2010). La PTH

materna no cruza la placenta, pero afecta al feto alterando las concentraciones de calcio de la madre, y por lo tanto la cantidad de calcio presente en el feto, teniendo como consecuencia una incrementando los niveles de PTH para mantener las concentraciones de calcio sérico adecuadas y que éste pueda ser transportado al feto (Calvi et al., 2000).

No es muy conocido cómo interactúan la PTH y PTHrP fetal en la placenta. El transporte de calcio en la placenta ocurre en el sincitiofoblasto y continúa a través de eventos subsecuentes que consisten en una entrada apical facilitada a través de canales de calcio, difusión citosólica de calcio unida a calbindinas y finalmente una extrusión basolateral de calcio al plasma a través de una ATPasa dependiente de calcio (**Figura 4**) (Belkacemi et al., 2005). Este último grupo de canales de calcio incluye 4 isoformas de Ca2ATPasas (PMCA1-4). La regulación de este proceso aun es desconocida, pero una de las isoformas de la PMCA ha demostrado ser regulada por la 1,25 hidroxicolecalciferol y parece ser necesaria para mantener el gradiente de calcio maternofetal. Esta observación sugiere un posible mecanismo que explica la influencia de las concentraciones de vitamina D de la madre sobre el transporte de calcio placentario y mineralización ósea placentaria(Martin et al., 2007)

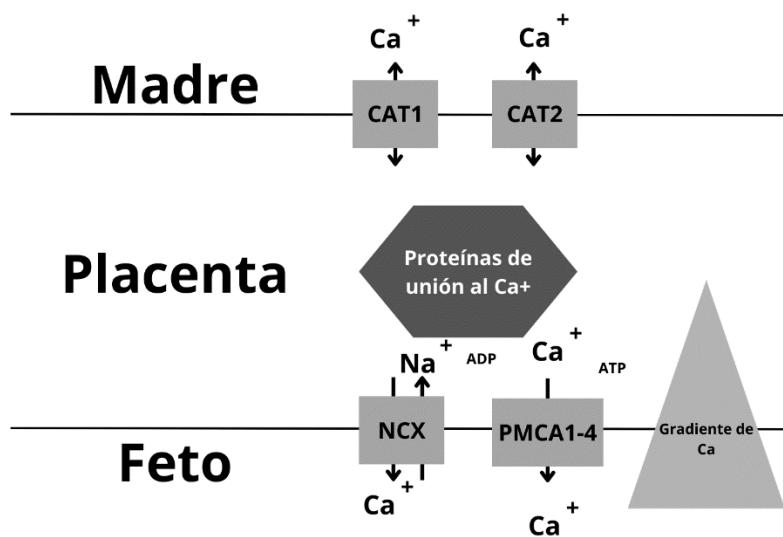


Figura 4.- Difusión de calcio a través de la placenta de la madre al feto

b) Alimentación en las primeras etapas de la vida y su efecto en el metabolismo mineral óseo

La alimentación materna es reconocida universalmente como la forma ideal en la que se puede alimentar a los recién nacidos. En la práctica es ampliamente recomendable dado sus beneficios en el estado nutrimental, desarrollo cognitivo y físico, reduciendo la mortalidad del infante, y resulta protector a algunas condiciones en la vida adulta (Ravelli, 2000). Además, sabiendo el impacto de este factor sobre la masa ósea se usa como una estrategia preventiva de osteoporosis, uno de los problemas sociales y financieros más grandes en la sociedad(Organization, 2004).

En un estudio de cohorte realizado en niños pre termino a los que se les alimentó con distintos tipos de leche (leche materna, de banco de leche y formula), se observó que entre más humana es la leche mayor el contenido mineral óseo. Por lo tanto, en este estudio se mostró el papel de la dieta en etapas tempranas de desarrollo. Se han descrito dos estímulos potenciales: el primero nos dice que el contenido mineral en la leche humana, ya sea por donación o propia de la madre, es la mitad en cantidades que la de formula. Sin embargo, la depleción en el contenido mineral en niños pre-termino alimentados con leche humana programa a estos niños a conservar minerales óseos y reducir la tasa de crecimiento, con el fin de que la sobre mineralización ocurra en etapas posteriores cuando la ingesta de minerales y otros nutrientes sea normal. La segunda posibilidad es que uno o más factores de crecimiento presentes en la leche donada haya sobrevivido la pasteurización y sea el componente principal para tener un alto contenido mineral ósea (Bishop et al., 1996).

La plausibilidad de un efecto protector de la leche materna se ha descrito como consecuencia de la biodisponibilidad y absorción de los nutrientes, cuando se compara con diferentes tipos de leche. Otro mecanismo sugerido de la leche materna sobre el desarrollo óseo, puede estar relacionado con la presencia de componentes no nutricionales como factores de crecimiento y hormonales. La exposición a leche materna de manera temprana, aunque el periodo se acorte, conlleva a cambios en la programación celular, resultando en un incremento en la masa ósea en etapas posteriores de la vida(Morley & Lucas, 1994).

La relación entre los componentes bioactivos en la leche materna y la salud ósea, no se conoce a detalle. Durante los seis primeros meses de vida, aproximadamente el 50 % del periodio se forma; sin embargo, los factores que afectan este proceso en este periodo en particular es poco conocido(Casazza et al., 2014). En general, la evaluación del impacto entre leche materna y formula láctea en los parámetros óseos en la infancia se limitan al contenido mineral óseo (CMO) y densidad mineral ósea (DMO).

Los estudios enfocados en la influencia de la leche materna sobre la masa ósea y la DMO son escasos y los resultados son controversiales. Dos estudios han demostrado una correlación positiva entre la alimentación materna y salud ósea. De acuerdo con Jones et, quien evaluó a 415 adolescentes de 16 años en una cohorte en Tasmania, encontró que a la edad de ocho años los niños a término de ambos sexos tiene una mejor DMO cuando han sido alimentados con leche materna por más de tres meses (G. Jones et al., 2000). En el estudio de Molgaard et al realizado en adolescentes Daneses, que tienen una alimentación con leche materna más larga, observó mejor DMO, CMO y ará ósea a los 17 años de edad(Mølgaard et al., 2011). Ambos estudios indican que hay una relación entre la dosis-respuesta entre la masa y longitud ósea y la alimentación con leche materna. Muchas teorías se han postulado para explicar el efecto benéfico de la alimentación con leche materna y la alimentación con leche materna prolongada. La teoría más común como ya se mencionó anteriormente es la que relaciona la biodisponibilidad y absorción de calcio y fosforo de la leche humana, en comparación con otro tipo de leche(G. Jones et al., 2000). Además, el consumo de leche materna resulta en un promedio de 200 mg de calcio al día, aporte suficiente para promover un desarrollo óseo adecuado, el cual puede observarse en etapas posteriores de la vida(Ong et al., 2002). Otro estudio reportó un hallazgo distinto: los niños que tuvieron alimentación con leche materna tuvieron menor CMO a los dos años de edad que aquellos que duraron menos de 12 meses y un CMO menor a los 12 meses y a los dos años de edad comparado con aquello que tuvieron alimentación con formula. Algunos estudios no encontraron relación entre la salud ósea y la alimentación con leche materna. Aparentemente hay una fase de catch up después de los 12 meses de edad con déficit temprano el cual se revierte a los dos años de edad y la evidencia de sus beneficios se muestra hasta los 5 años de edad(Fewtrell et al., 2009; Schanler et al., 1992).

Los niños a término que fueron alimentados con leche materna tienen una trayectoria en la acumulación de masa ósea. A la edad de 16 años, la magnitud del efecto de la lactancia materna es mayor que a los 8 años de edad, además también hubo una reducción en la incidencia de fracturas entre los 8 y 16 años de edad. Esto sustenta el concepto de programación de masa ósea por la alimentación con leche materna, esto independientemente del crecimiento lineal(Foley et al., 2009).

Además del peso al nacer, estado socioeconómico, el orden de nacimiento, el tipo de alimentación es considerados factores que determinan la masa ósea en la vida adulta. La determinación de salud ósea a los 19-51 años fue el peso, estatura y factores de vida en ambos géneros, pero en hombre el estilo de vida explico el 6% de la variación de la DMO en la adultez(Pearce, 2005). La contribución de los factores en el estilo de vida en mujeres fue menor. Sin embargo, Koo et al estudio las determinantes que afectan la adquisición de masa ósea en niños sanos. Igualmente, el peso corporal fue el predictor más importante en el estatus mineral, pero el tipo de alimentación no correlaciono con la adquisición de masa ósea durante los primeros años de vida (Koo et al., 1998).

c) Papel de la vitamina D y osteocalcina en la mineralización ósea

La osteocalcina (OC), también conocida como proteína ósea que conté ácido gamma-carboxiglutámico, es la proteína no colágena más abundante en la matriz ósea. Es el producto de la diferenciación de los osteoblastos, formada de 46 a 50 aminoácidos. La secuencia proteica es preservada en vertebrados especialmente en la región central que contiene 3 residuos de aminoácido ácido gamma-carboxiglutámico (Wolf, 1996). Es secretada por los osteoblastos siguiendo numerosas modificaciones postraslacionales. Esto incluye proteólisis de un prepropéptido y la carboxilación de tres residuos de glutamina en el ácido glutámico (Wolf, 1996).

La vitamina D estimula directamente la transcripción de osteocalcina (el gen tiene elementos responsivos de vitamina D) mientras que la vitamina K regula el proceso de carboxilación(Gundberg et al., 2012). Además, diversos factores de crecimiento, hormonales, o citoquinas modulan la producción de osteocalcina a través de diferentes vías metabólicas o interaccionan con factores de transcripción que actúan sobre zonas promotoras de la osteocalcina (gen BGLAP). Este gen es generalmente inactivo durante la proliferación

de osteoblastos, mientras la transcripción de este es abundante durante la diferenciación osteoblastos(Villafán-Bernal et al., 2011).

La OC es una de las pocas proteínas específicas osteoblásticas que tiene numerosos rasgos de hormona. Es una molécula de bajo peso molecular (5.700 Da), producida por los osteoblastos(Lee et al., 2007). Está presente en todos los vertebrados, y se considera un marcador de diferenciación para osteoblastos maduros. Es secretada a la circulación y desde su identificación, hace 30 años, se ha considerado el mayor constituyente de la matriz extracelular, donde se une a la hidroxiapatita, a través de tres residuos gamma-carboxilados, denominados residuos Gla. Esta carboxilación ofrece una oportunidad de regulación. Sorprendentemente, aunque es la proteína no colágena más abundante (15% en el hueso), no está involucrada en la formación ósea (Murshed et al., 2004)

Los residuos de glutamina carboxilados están involucrados en la unión de calcio con hidroxiapatita, permitiendo el depósito de osteocalcina en la matriz ósea mineralizada. Por el contrario, la osteocalcina descarboxilada tiene baja afinidad por la hidroxiapatita y es fácilmente liberada a la circulación (Wei & Karsenty, 2015). Los niveles de osteocalcina descarboxilada es influenciada por el estatus de vitamina K, en donde la concentración de osteocalcina circulante total es mediada por la actividad de células óseas independientes de vitamina K. La carboxilación o la ausencia de ésta hacen a la OC susceptible de liberarse de los osteoblastos a la circulación. En experimentos *in vitro* realizados en islotes aislados y en adipocitos primarios, se reveló que la forma carboxilada es inactiva y la no carboxilada es la forma activa (Lee & Karsenty, 2008).

Entonces los factores que pueden influir en las concentraciones de osteocalcina son: edad, vitamina D principalmente, vitamina K, niveles de insulina y grasa visceral.

La síntesis endógena de vitamina D es en la epidermis, para lo cual la exposición de rayos UV es necesaria para producir colecalciferol. La dieta es la fuente exógena por la cual obtenemos vitamina D; en forma de ergosterol cuando es de origen vegetal y calecalciferol si es de origen animal.

Las variaciones de los rayos UV debida a las estaciones del año modifican la síntesis endógena de vitamina D (Namgung & Tsang, 2000).

En el hombre la mayoría de la vitamina proviene de la transformación cutánea del 7-dehidrocolesterol en colecalciferol en presencia de la luz solar. Durante la exposición a la luz ultravioleta de longitud de onda entre 290-315 nm, los fotones son absorbidos por el 7-dehidrocolesterol de la membrana de las células de la epidermis y la dermis. La absorción de la radiación ultravioleta abre el anillo B del 7-dehidrocolesterol, formando el precolecalciferol. Esta sustancia es inestable y rápidamente se convierte en colecalciferol. A medida que la vitamina D3 se sintetiza, se libera al espacio extracelular y penetra en el lecho vascular de la dermis. Unida a la proteína transportadora de vitamina D, el colecalciferol llega al hígado (Christakos et al., 2011).

La primera hidroxilación se realiza en la posición 25 de la molécula, mediante la 25-hidroxilasa en el hígado. La 25 (OH) vitamina D formada pasa a la sangre, y unida a la proteína transportadora llega al riñón. En el túbulo renal proximal se hidroxila en posición 1, mediante la 1-hidroxilasa, dando lugar a la vitamina activa: 1,25 (OH)2 vitamina D o calcitriol. También en el riñón se produce la 24,25 (OH)2 colecalciferol por la acción de la 24-hidroxilasa. Esta vitamina es mucho menos activa. Su papel biológico no es del todo bien conocido (Moran et al., 2013).

Una vez ejercida su acción, la vitamina D se inactiva en el hígado mediante una gluco y sulfoconjugación. Prácticamente en su totalidad se elimina por vía biliar, sufriendo un ciclo eneterohepático(Kimball et al., 2008).

La ingesta varía no sólo con la edad, sino también con el sexo, raza y con el hecho de realizar dietas especiales (Nesby-O'Dell et al., 2002).

En relación con la edad la población de mayor riesgo de deficiencia son los ancianos. Con la edad los niveles de 7-dehidrocolesterol de la piel disminuyen, la exposición solar es menor y la capacidad de síntesis cutánea del colecalciferol es un 25% inferior. Además, la mayoría de los individuos mayores de 70 años ingieren menos alimentos ricos en vitamina D. Sin embargo, en esta edad la ingesta de suplementos de vitaminas y minerales es mayor, al menos en la población americana(Moore et al., 2004).

En relación con el sexo, los hombres ingieren mayor cantidad de vitamina D proveniente de los alimentos naturales. Sin embargo, las mujeres mayores de 50 años tienden a consumir más frecuentemente nutrientes enriquecidos con la vitamina (Bischoff-Ferrari et al., 2005).

En lo que respecta a la raza, la población afroamericana presenta niveles plasmáticos menores de 25 (OH) vitamina D (Bonilla et al., 2014). La causa es doble: por un lado, la mayor cantidad de melanina de la piel absorbe parcialmente los rayos ultravioletas, disminuyendo la síntesis cutánea de la vitamina, y por otro la intolerancia a la lactosa es más frecuente en este grupo de individuos, por lo que el consumo de leche es menor. De igual forma, los hispanos, por su dieta pobre en lácteos y pescado, los asiáticos por un aumento en la actividad de la 24-hidroxilasa renal y los árabes por el uso del burka presentan también niveles menores de 25 (OH) vitamina D. Por último, los individuos vegetarianos estrictos tienden a presentar depósitos bajos de la hormona. Estos individuos no ingieren alimentos ricos en vitamina D, y además el alto contenido en fibra y fitatos de su dieta dificulta la absorción de calcio y vitamina D por el intestino(Henriksen et al., 1995).

La ingesta excesiva de calorías incrementa el índice de masa corporal (IMC), lo que ha sido asociado inversamente con el estatus de vitamina D. La obesidad y el IMC están inversamente asociados con el estatus socioeconómico, y existe evidencia que sugiere una asociación directa entre el nivel de educación y los niveles de vitamina D en población mayor de 30 años(Pereira-Santos et al., 2015).

De igual forma la actividad física y el estatus de vitamina D están directamente relacionados. No es muy claro si esta asociación se debe a la exposición al sol; ya que, también se encontró cuando no había tanta exposición al sol (C. Cooper et al., 1995). Otros factores ambientales y de estilo de vida que repercuten en el estatus de vitamina D es el uso de alcohol y tabaco (Larose et al., 2014).

d) Masa muscular y contenido mineral óseo

La masa muscular esquelética es un tejido estriado controlado voluntariamente responsable de la locomoción, mantenimiento de la postura, respiración, termorregulación y representa el reservorio de aminoácidos durante el ayuno (Bosco et al., 2021). Es un tejido con plasticidad que modifica su masa, función, y metabolismo en respuesta a estímulos

endógenos y exógenos; respondiendo rápidamente a los cambios, como ejercicio intenso, desgaste muscular durante el envejecimiento, enfermedad neurodegenerativa, e inmovilización (Laurent et al., 2016).

El músculo esquelético es capaz de transformar energía química en energía mecánica, por lo que es fundamental para el metabolismo basal, para mantener la temperatura, y como fuente energética durante el ejercicio (Battafarano et al., 2020).

La atrofia se define como la reducción de los tejidos u masa del órgano derivado de una disminución en el tamaño de las células como consecuencia de la pérdida de organelos, citoplasma y proteínas. En el músculo, esta condición patológica corresponde a una reducción en la masa, número de mionúcleos (tamaño máximo de fibras musculares), área transversal de las fibras, contenido de proteína, poder y fuerza muscular, que consecuentemente incrementa la fatiga (Battafarano et al., 2020).

El hueso es un tejido conectivo que consiste en hueso cortical y trabecular. El hueso trabecular conforma el 80% del total del esqueleto, el restante 20% se compone de hueso trabecular. La fuerza del hueso se determina por diversos factores, incluyendo calidad del hueso, cantidad de la masa ósea (Bosco et al., 2021). El tamaño, microestructura, geometría, composición del tejido óseo, y la proporción entre el hueso trabecular y cortical son factores importantes.

El hueso es capaz de transformarse continuamente, así como la masa muscular; sin embargo, el tejido óseo cambia su constitución basada en el estímulo ambiental al que está sujeto o debido a el proceso de envejecimiento en sujetos mayores. El pico de densidad ósea, se observa entre la adolescencia y la adultez, misma que se mantiene hasta una edad avanzada cuando se observa una disminución de la masa ósea. La remodelación del hueso se garantiza por la presencia de dos tipos celulares, osteoblastos y osteoclastos, que son responsables respectivamente de la formación de nuevo tejido óseo y reabsorción del tejido óseo existente. La homeostasis del ion de calcio y la liberación de ciertos factores de crecimiento asisten esta remodelación (Murshed, 2018).

La osteoporosis, es un desorden del tejido óseo, se relaciona con el riesgo de fractura debido a una reducción en la fuerza del hueso. Es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial.

Fisiológicamente, cuando la masa muscular incrementa, exacerba la acción de estiramiento del colágeno óseo y del periostio causando crecimiento óseo de acuerdo a la teoría mecanostática(Battafarano et al., 2020).

El aparato muscular asignado al movimiento se llama músculo esquelético debido a su función de conexión y su proximidad con el sistema esquelético. El sistema muscular y el sistema esquelético se relacionan íntimamente desde un punto de vista fisiopatológico, consecuentemente la pérdida de masa muscular y de fuerza muscular se acompaña frecuentemente de una disminución en masa ósea. Además de la interacción anatómica y mecánica, que fueron las principales en ser reconocidos; también hay una comunicación química entre el hueso y músculo. La conexión entre el músculo y hueso puede ser observada durante la fase embrionaria, de hecho, el origen de ambos tejidos es mesenquimal (Papatriantafyllou, 2024).

La relación entre masa muscular y masa ósea se consideró obvia desde hace años, pero científicamente se confirmó en las últimas décadas. En 1987 Frost, perfeccionando la ley de Wolf que decía que la orientación del hueso trabecular depende de la carga a la que es sometida el hueso. Esta teoría describe el mecanismo homeostático en la cual el tejido es capaz de moldear su masa y figura dependiendo de las necesidades biomecánicas. De acuerdo con Frost, diferentes valores umbrales determinan la adición o remoción del tejido óseo. A pesar de que la teoría mecanostática es una ley básica en la fisiología de la unidad músculo y esqueleto que describe la asociación entre el músculo y sistema esquelético, esta teoría propone la existencia de un valor umbral como base en la que la fuerza efectuada por el músculo en el hueso determina la nueva formación o resorción del tejido óseo.

Normalmente, un hueso sano puede fracturarse cuando se excede una fuerza mecánica de 25,000 E. Sin embargo, durante el crecimiento el hueso mantiene una carga que se mantiene en valores aproximadamente de 1/10 de este valor (Bosco et al., 2021).

Consecuentemente, el estado de salud del hueso depende de la carga propiciada por la contracción muscular, porque éste adapta su fuerza y morfología dependiendo de la

actividad física que se tiene y a la fuerza de soporte gravitacional. Además, se sabe que la masa muscular y el área transversal muscular (CSA) se correlacionan positivamente con la densidad ósea de diferentes partes del cuerpo (Bosco et al., 2021).

Las miocinas son polipéptidos bioactivos liberados por el músculo, podría representar un mensaje encriptado en la comunicación entre el músculo y hueso. Estos dos tejidos tienen una influencia reciproca en sus metabolismos y responden de manera similar a factores externos ambientales. En la **Tabla 1** se resume el efecto de algunas miosinas sobre el tejido óseo.

Miosinas	Efecto en el hueso
IGF-1	Estimula la formación del hueso por las células progenitoras; incrementa el grosor del hueso cortical y volumen del hueso trabecular; incrementa la formación del hueso periostal en los osteoblastosbaja una carga.
FGF2	Efectúa una acción osteogénica.
MMP2	Influencia positivamente el crecimiento de los osteoblastos y osteoclastos
Miostatina	Induce la formación de osteoclastos causando un incremento en la resorción ósea
Irisina	Incrementa la expresión de genes osteogénicos e incrementa la diferenciación de osteoblastos
BAIBA (ácido β aminoisobutírico)	Previene la pérdida ósea a través de la reducción de procesos apoptóticos en los osteocitos y a través de funciones protectoras contra ROS
Osteoceina	Tiene una acción positiva en la osteogénesis en los osteoblastos y promueve la mineralización ósea

Decorina	Promueve mineralización ósea y deposición de calcio en el tejido óseo
----------	---

Tabla 1.- Efecto de miocinas en el hueso

Pico de masa ósea

El pico de masa ósea es la cantidad de tejido óseo que se forma cuando se alcanza un estado de estabilidad esquelética en una edad temprana. El concepto de pico de masa óseo abarca la fuerza ósea máxima, que se caracteriza no solo por la masa, sino también por la densidad, micro arquitectura, mecanismos de micro reparación y propiedades geométricas que provee fuerza estructural. El contenido mineral óseo incrementa 40 veces desde el nacimiento hasta la adultez y aproximadamente entre el 40-60% de la masa ósea se alcanza durante la adolescencia, especialmente durante el periodo en donde la estatura incrementa rápidamente (Balasuriya et al., 2017). Aquellos que obtienen un pico óseo alto en su juventud estarán más protegidos de fracturas y osteoporosis en la edad adulta. Después de que se alcanza el pico óseo máximo, se mantiene relativamente estable entre los 20-50 años. Durante éste tiempo, es importante prevenir la pérdida prematura de masa ósea; ya que, ésta comienza a disminuir después de los 50 años (Akhiarova et al., 2023).

La edad en la que se alcanza el punto máximo de masa ósea es antes de la tasa de máxima de estatura. En la etapa de crecimiento máximo los adolescentes alcanzan el 90% de su estatura, pero obtienen el 57% de su contenido mineral óseo total, la edad en la que se da éste crecimiento en niñas es a los 11.7 años y en niños a los 13.44 años (**Figura 5**)(D. A. Bailey et al., 1999; Weaver et al., 2016). Como resultado, hay un incremento en la tasa de fractura durante este periodo. La actividad física habitualmente incrementa durante este periodo, en el cual hay una deficiencia transitoria de masa ósea cortical; ya que, la demanda de calcio se maximiza por el crecimiento óseo. Después de que el crecimiento linear termina, el hueso continúa remodelándose a una tasa tan alta como al 50% por año. La remodelación está regulada por la hormona paratiroides (PTH), vitamina D, factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) y calcitonina. La masa ósea neta depende del balance de resorción y formación. A través del tiempo, el hueso cambia en composición y tamaño (Weaver et al., 2016).

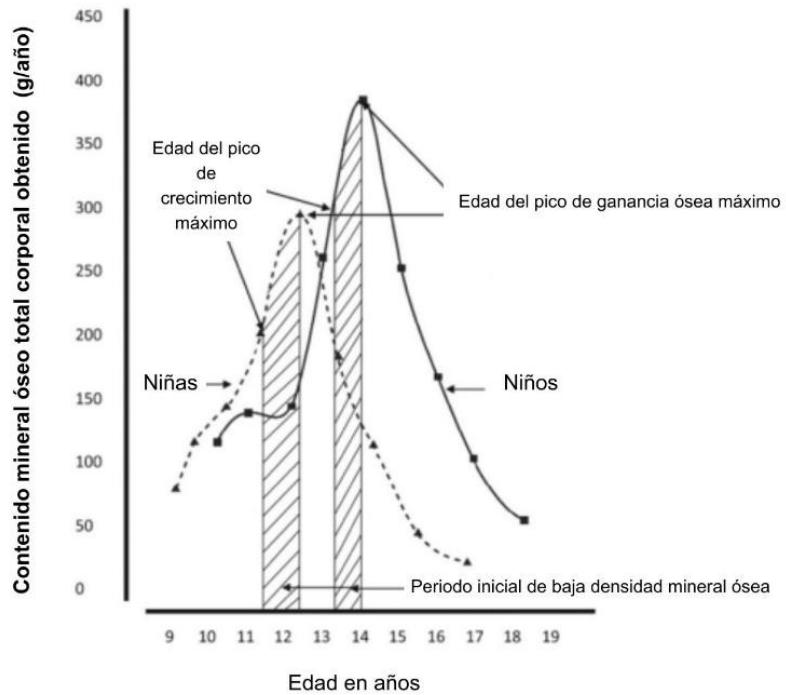


Figura 5.- Pico masa ósea y punto máximo de altura

Factores que afectan la mineralización ósea

La masa ósea adquirida en etapas tempranas es el factor modificable más importante para la salud ósea. Por otro lado, la salud ósea en la adultez (en cantidad y calidad) es un reflejo de lo que atravesó desde el vientre hasta la adolescencia (Hereford et al., 2024). Los factores de un estilo de vida subóptimo afecta negativamente la adquisición de un pico de masa ósea óptima, incrementando el riesgo del individuo a tener una baja masa ósea u osteoporosis (**Figura 6**) (Hereford et al., 2024).

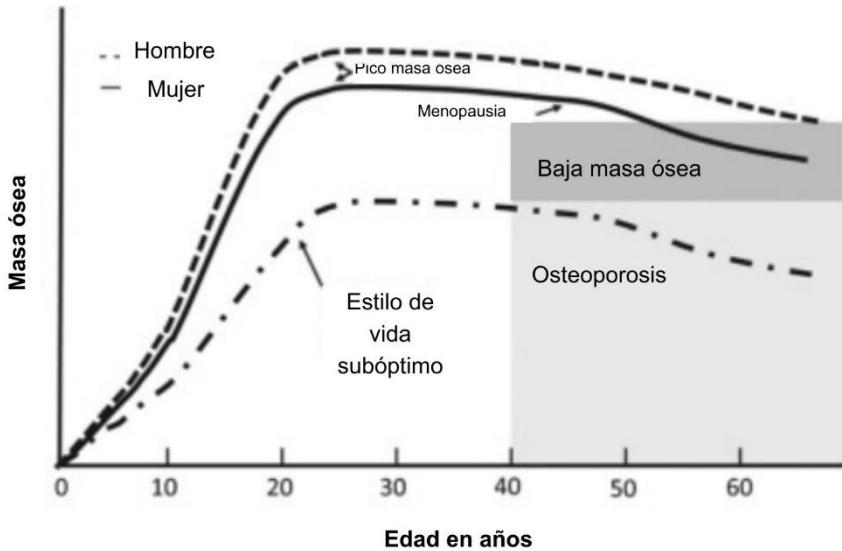


Figura 6.- Pico de masa ósea y estilo de vida

Como se mencionó anteriormente, el pico de masa ósea obtenido durante la niñez y la adolescencia determina la fragilidad del esqueleto en la edad adulta. El pico de masa ósea es la cantidad de hueso adquirido cuando la acumulación de éste termina o alcanza un punto máximo después de que se completa el crecimiento y desarrollo. Durante el crecimiento y desarrollo, el crecimiento del esqueleto procede a través de las acciones coordinadas de la deposición y resorción ósea para permitir la expansión y longitud para llegar a su forma adulta. El crecimiento y mantenimiento del tejido ósea es un proceso complejo influenciado por diversos factores (**Figura 7**).

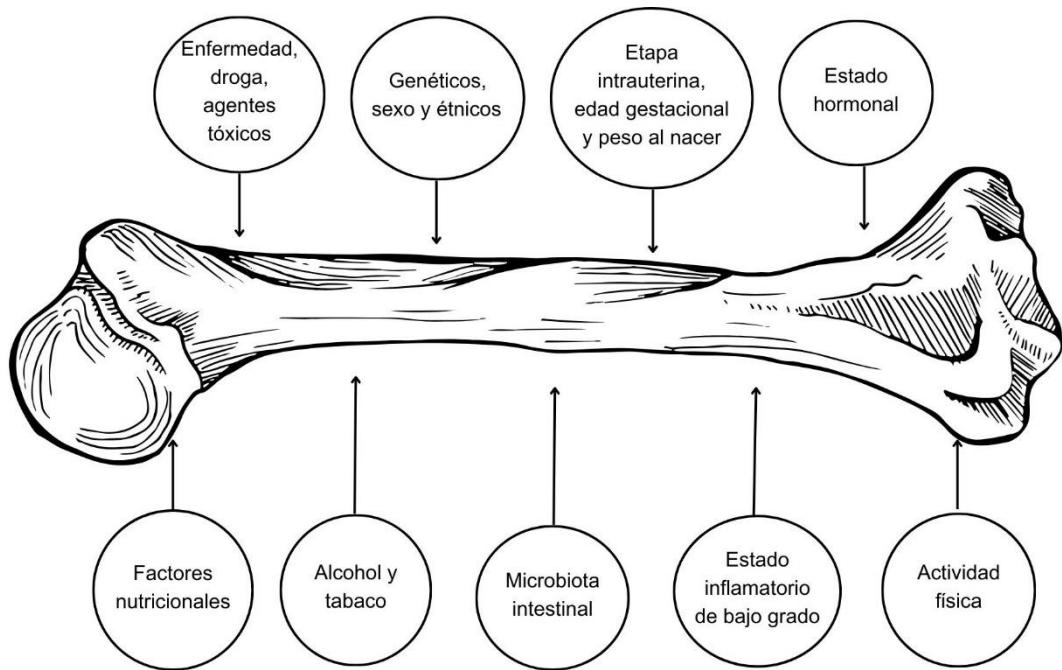


Figura 7.- Factores que influyen en la mineralización ósea

La salud ósea comienza desde el estado de salud de la madre y estado nutricional, los cuales influyen en la masa ósea y densidad ósea del feto. Se ha demostrado una gran variabilidad en la masa ósea en la población general, que parece ser se origina en etapas tempranas, como el periodo fetal y post natal.

A pesar de que el peso al año de edad ha sido el factor más estudiado por su relación con el pico de masa ósea en la adultez, recientes revisiones han mostrado una fuerte asociación entre la masa ósea del adulto con el peso al nacer, sugiriendo la influencia del estímulo ambiental recibido en un periodo crítico en el desarrollo óseo desde la vida intrauterina (*Figura 8*).

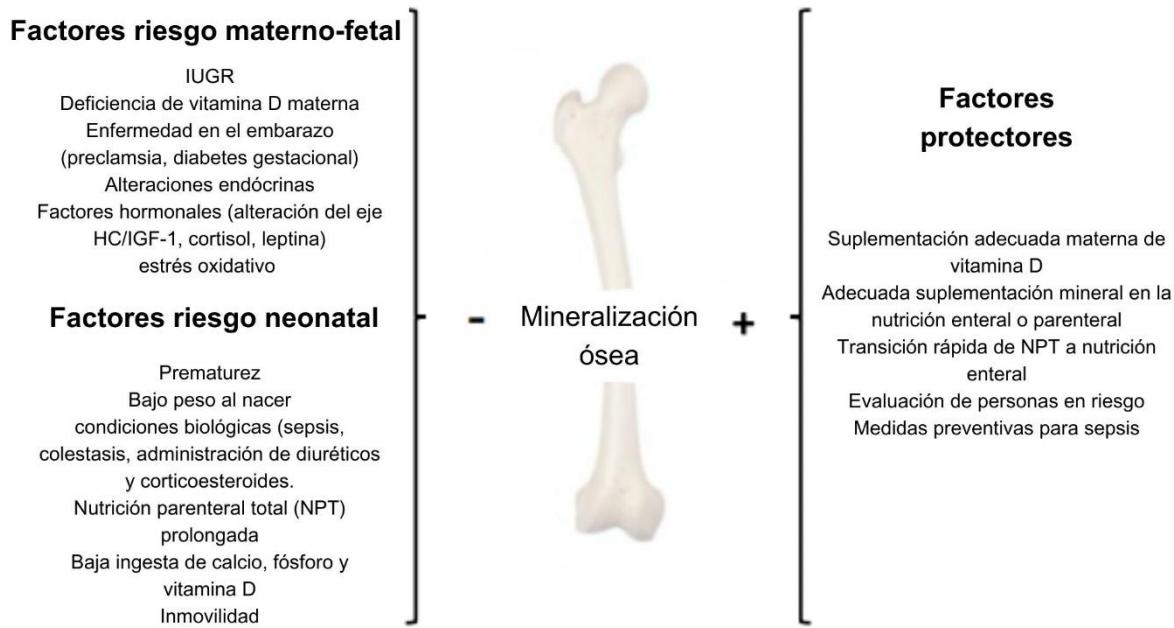


Figura 8.- Factores maternos y neonatales que afectan la mineralización ósea

Evaluación de la masa ósea en adultos y población pediátrica

El bajo contenido mineral óseo o densidad mineral ósea, es un estado de disminución de la masa ósea causado por un incremento en la resorción ósea o por una formación ósea atenuada, o ambas. Cuando esta condición progresiona, cambios sustanciales pueden ocurrir en la micro arquitectura y propiedades mecánicas del hueso, reduciendo su fuerza y predisponiendo al paciente al riesgo de tener distintas fracturas, como fractura de cadera o columna. La disminución en la densidad ósea tiene dos estadios, osteopenia y osteoporosis, que se diagnostican de acuerdo a las desviaciones estándar del pico de densidad mineral ósea de mujeres u hombres saludables. La osteopenia se diagnostica cuando el score T se encuentra entre -1 a -2.5, mientras que la osteoporosis con un score T \leq -2.5, la densidad mineral ósea (DMO) se mide en la columna o en el cuello de fémur por densitometría dual de rayos x (DXA) (Weaver et al., 2016).

Por otro lado, el DXA también es la técnica más utilizada para evaluar la DMO en niños a nivel mundial debido a su velocidad, precisión, seguridad, bajo costo y disponibilidad. Su principal limitante es que mide el área de la DMO (aDMO) en lugar del volumen de la DMO (vDMO), representando una desventaja en niños; ya que, es una etapa de crecimiento que implica cambios en el tamaño, forma y densidad del hueso. Adicionalmente, hay algunas reservas en el uso de DXA en población pediátrica, algunas de las cuales son:

referencias apropiadas, la relación de la medida del DXA con el riesgo de fractura, y la aplicación del DXA en adolescentes y niños con alguna patología (Sopher et al., 2015).

En 2013 The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) postuló algunos criterios para realizar DXA en la población pediátrica (Kalkwarf et al., 2014):

1. Los sitios preferenciales para el contenido mineral ósea (CMO) y aDMO son la columna lumbar y total corporal sin cabeza (TBLH).
2. La cadera no es un sitio de preferencia relacionado a la variabilidad en su desarrollo durante el crecimiento de los niños.
3. En intervalo mínimo entre los escaneos de DXA deben ser de 6 a 12 meses.

También recomiendan que el estudio de composición corporal como la cantidad de masa grasa y masa muscular, serán útiles en la evaluación nutricional del paciente (Kalkwarf et al., 2014).

Mientras que la osteoporosis se diagnostica con el score $T \leq -2 SD$ en adultos, en población pediátrica el diagnóstico de osteoporosis requiere la presencia tanto de antecedente de fractura como bajo CMO o DMO. Antecedentes de fractura significativa es cualquiera de las siguientes (Sopher et al., 2015):

- a) Fractura en huesos largos de las extremidades
- b) Fractura por compresión en la columna
- c) Dos o más fracturas de huesos largos en las extremidades superiores.

Bajo CMO o aDMO se define como un score Z menor o igual a -2 ajustado por edad, sexo y tamaño corporal (score Z de talla por edad). “Baja masa ósea o densidad mineral ósea” es la frase que se recomienda para bajo CMO en lugar de osteopenia u osteoporosis (Sopher et al., 2015).

Osteoporosis

Se define como una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por baja masa mineral ósea y deterioro en la micro arquitectura del tejido óseo, más específicamente una disminución del número de trabéculas aunado a un adelgazamiento trabecular y perdida de la conectividad, así como una disminución en el grosor cortical y un incremento en la

porosidad. Esto tiene como consecuencia un incremento en la fragilidad ósea y susceptibilidad a fractura (Sambrook & Cooper, 2006).

Es una enfermedad crónica que afecta la calidad de vida de los adultos mayores, siendo la fractura por fragilidad la consecuencia más significativa relacionada a su impacto en el sistema de salud en términos de morbilidad, y barrera socioeconómica. La fractura por fragilidad se define como la fractura que resulta de un trauma de baja energía, definido como caída desde una altura pequeña o estando de pie y usualmente se considera osteoporótica.(Wood et al., 2015)

La osteoporosis es una enfermedad común en la población mayor de 50 años de edad en ambos sexos. De acuerdo a la International Osteoporosis Foundation (IOF), una de cada tres mujeres y uno de cada cinco hombres mayores de 50 años sufren de fractura por fragilidad.

En México, la fractura por fragilidad es un reto en el sistema de salud, con un reporte inicial en la incidencia de 2,000 casos por cada 100,000 habitantes, y la proyección incrementa siete veces para el 2050. Debido a esto surge la necesidad de proponer políticas y tomar decisión para poder cambiar el panorama y formular políticas de salud que garanticen la evaluación de fracturas de las personas de más de 65 años y que se garantice un acceso a una atención apropiada.

Diversos factores de riesgo que predisponen a las personas a tener osteoporosis han sido reconocidos. La identificación temprana de los mismos y una intervención temprana pueden ayudar a prevenir o disminuir la incidencia de la enfermedad (

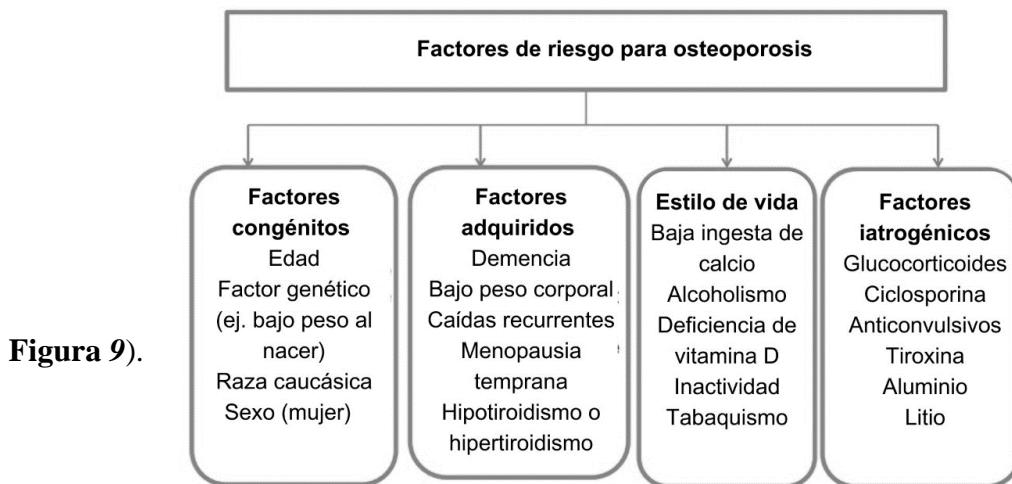


Figura 9.- Factores de riesgo para osteoporosis

Relación del peso al nacer con la mineralización ósea

a) Clasificación del recién nacido con base en la edad gestacional y peso al nacer

El peso al nacer es una medida biométrica analizada como un indicador de salud y bienestar, mundialmente usada en la práctica clínica e investigaciones epidemiológicas. El peso de un recién nacido identifica las características fisiológicas primarias tanto del neonato como el de la población de recién nacidos, sirviendo como indicador universal de salud para los infantes. Además ofrece información de la salud materna y poblacional en general (Ward, 2016).

La terminología que es utilizada para clasificar a los recién nacidos basados en la edad gestacional (EG) o en el peso al nacer (PN) ha sido modificada a lo largo de los últimos 50 años. Ésta clasificación ha sido de utilidad para su manejo e investigación (Karnati et al., 2020).

La organización mundial de la salud (OMS) y otras agencias de las naciones unidas han desarrollado indicadores globales estandarizados para optimizar la recolección, el reporte y la comparación internacional de los datos (Gomella et al., 2013) (**Figura 10**).

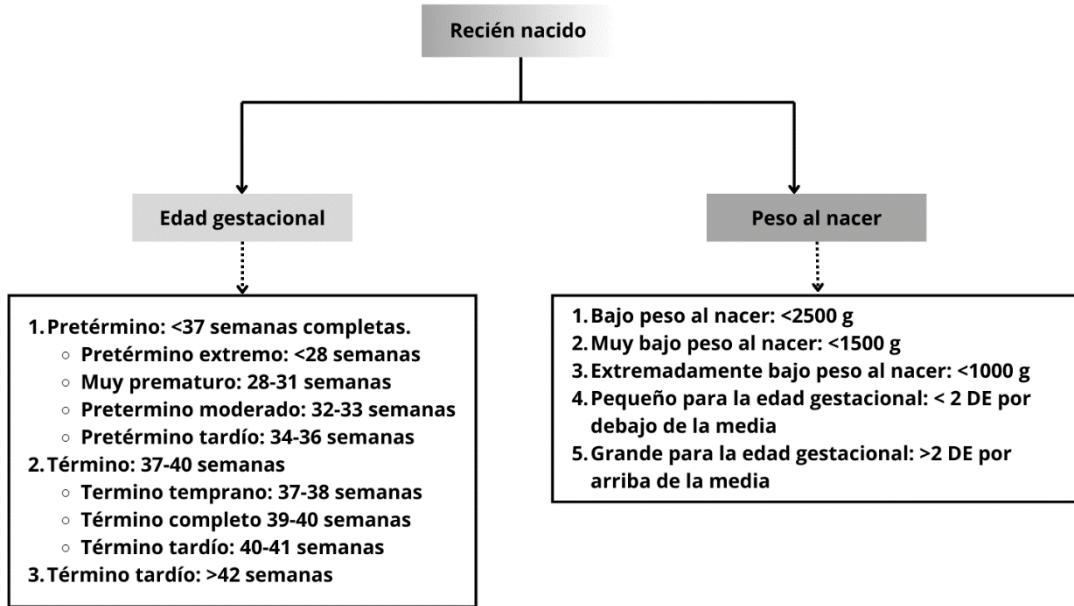


Figura 10.- Clasificación del recién nacido con base en edad gestacional y peso

b) Implicaciones en la salud derivados del peso al nacer y edad gestacional

El periodo desde la concepción hasta el nacimiento es un tiempo de crecimiento rápido, replicación y diferenciación celular, y maduración funcional de los sistemas del organismo. Este proceso es sensible a alteraciones en el periodo intrauterino. La hipótesis del “fenotipo ahorrador” propone que el feto se adapta a condiciones adversas intrauterinas a través de una optimización del uso de nutrientes para asegurar su supervivencia, favoreciendo el desarrollo de algunos órganos sobre otros, teniendo como resultado alteraciones persistentes en el crecimiento y funcionamiento de tejidos en desarrollo (Simmons, 2005).

Existe una gran cantidad de factores que afectan el crecimiento fetal, la mayoría no se puede cuantificar, y muchos de éstos no son completamente entendidos. Aquellos factores que pueden afectar el peso del neonato se dividen en cuatro categorías: ambientales, genéticos, gestacionales y socioeconómicos (**Figura 11**) (Ward, 2016).

Los niños nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) son aquellos que de acuerdo al sexo el peso está por debajo del percentil 10th para la edad gestacional(Khan et al., 2016). Los infantes PEG, se pueden categorizar en 2 grupos: infantes constitucionalmente normales que son PEG y los infantes que son PEG porque tuvieron una restricción en su crecimiento, cuyo peso al nacer es más bajo que un peso al nacer óptimo (Osuchukwu & Reed, 2024). La

etología de los PEG es variable y va desde factores fetales, maternos, uterinos/placentarios a demográficos. Los factores placentarios y maternos son las causas más comunes. Dentro de los factores maternos podemos incluir enfermedades crónicas, infecciones, estado nutricional y abuso de sustancias (cigarrillo, alcohol, medicamentos, drogas, etc); por otro lado, los factores placentarios como una sola arteria umbilical, hemangioma placentario, placenta previa, etc. Finalmente los factores genéticos son responsables de 1/3 de los nacimientos de niños PEG (Saenger & Reiter, 2012).

El ser PEG se asocia con un incremento en la tasa de mortalidad y morbilidad perinatal en comparación con aquellos nacidos apropiados para la edad gestacional (AEG), incluyendo aquellos neonatos pretérmino o térmico. Además, se ha reportado que los niños PEG tienen un desarrollo cognitivo pobre, efectos perinatales adversos como: alteración en la termorregulación y disfunción en el sistema inmune, asfixia neonatal, hipoglucemia, hipocalcemia y algunas condiciones severas asociadas a la prematuridad (enterocolitis necrosante, síndrome de estrés respiratorio, retinopatía y displasia broncopulmonar) (Wołejszko et al., 2023).

Los neonatos PEG también tienen un alto riesgo de desarrollar comorbilidades en la edad adulta, como inicios tempranos de desórdenes metabólicos, enfermedades crónicas como diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, obesidad (especialmente los que ganaron peso rápidamente en la infancia temprana) y osteoporosis.

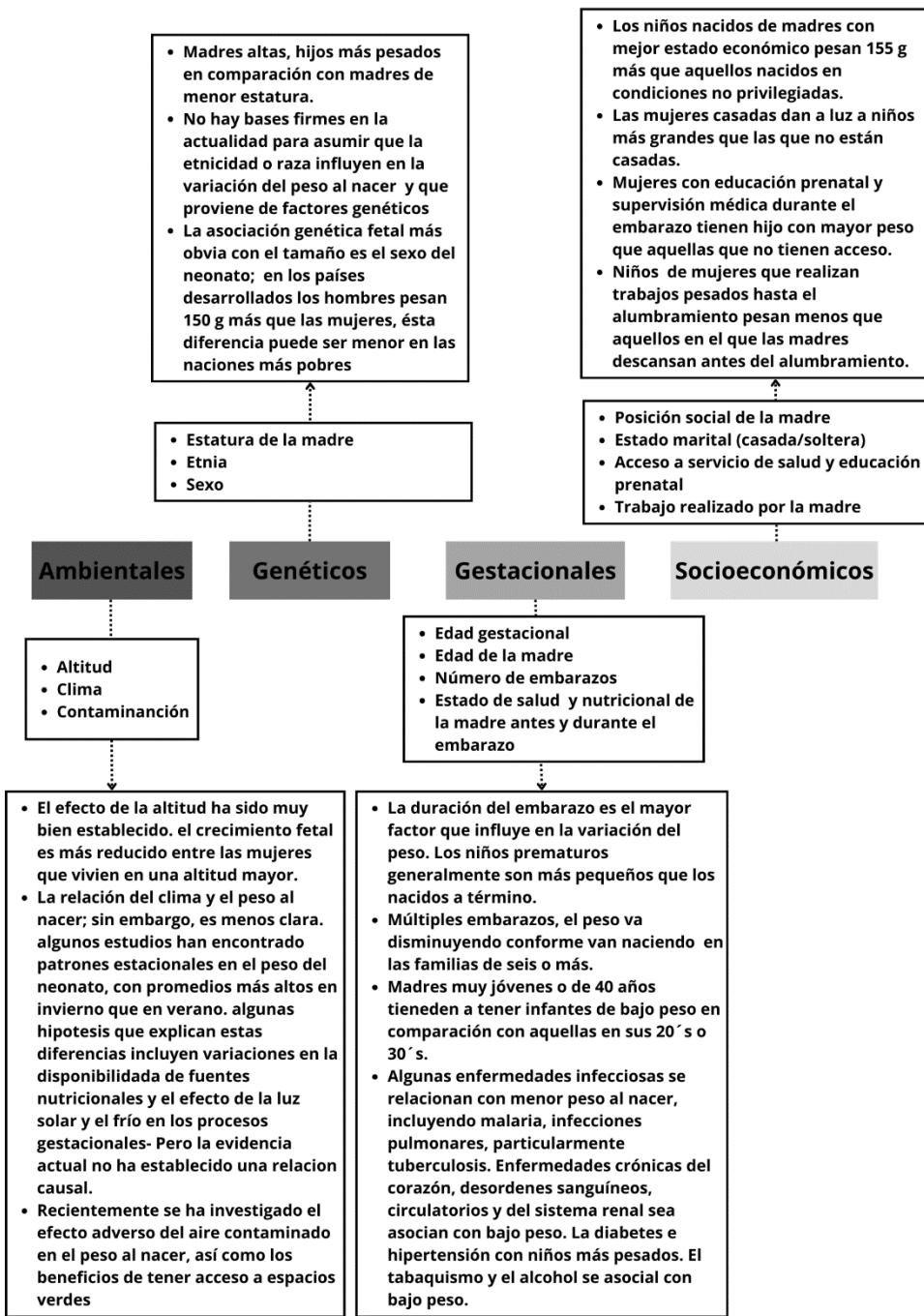


Figura 11.- Categorías de los factores que influyen en el peso al nacer

c) Programación fetal del contenido y densidad mineral ósea en PEG

A lo largo de los años, ha habido un gran interés por identificar los factores ambientales que repercuten en el desarrollo intrauterino del feto y que tienen una profunda influencia en el

estado de salud a lo largo de la vida. En 1989 Barker et al reportaron una estrecha asociación entre BPN con una mayor prevalencia de hipertensión arterial (HTA) y mortalidad cardiovascular en adultos(D. J. Barker et al., 1989). Lo anterior llevó a desarrollar la hipótesis del origen fetal de las enfermedades en la edad adulta(D. Barker, 1990). Esta hipótesis indica que hay factores ambientales y en particular los nutricios, que afectan el desarrollo y crecimiento en edades tempranas y que tienen como consecuencia un aumento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas en la edad adulta. Con el fin de dar una explicación a las alteraciones metabólicas que se observan en los niños con BPN han surgido distintas teorías, como la denominada hipótesis del fenotipo ahorrador. Esta hipótesis sugiere que cuando el ambiente fetal es adverso, hay una respuesta adaptativa en la que se optimiza el crecimiento de órganos claves a costa de otros, teniendo como consecuencia una alteración en el metabolismo postnatal(Hales & Barker, 2001, 2013).

El concepto de respuesta adaptativa embrionaria y fetal a un ambiente intrauterino subóptimo que da lugar a consecuencias adversas permanentes, es consistente con la definición de programación, la cual señala una inducción, supresión o alteración del desarrollo de una estructura somática permanente o un ajuste de un sistema fisiológico por un estímulo temprano o agresión que opera en un periodo crítico, resultando en consecuencias funcionales a largo plazo, como alteraciones en la fisiología y estructura del sistema nervioso, cardiovascular, metabólico, respiratorio, endocrino y renal(Benz & Amann, 2010).

Debido a ello, en los últimos años ha surgido evidencia que sugiere que el ambiente intrauterino juega un papel importante modificando genéticamente el potencial del esqueleto(C. Cooper et al., 2000; Wood et al., 2015). El retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU) o la prematuridad se pueden reflejar en un BPN y también los eventos inmediatos después del nacimiento pueden inducir efectos permanentes en el esqueleto(Holroyd et al., 2012). Se ha propuesto que la programación del contenido mineral óseo (CMO) se da en el desarrollo del periostio durante el periodo intrauterino y en el periodo inmediato post natal. Esto es afectado posteriormente por otros factores

moduladores que impactan en la densidad mineral ósea (DMO), fortaleza del hueso y posteriormente en el pico de masa ósea(Javaid & Cooper, 2002).

Se han establecido diversos mecanismos por los cuales el ambiente influye en la programación. Primero, afecta la expresión de genes, particularmente induciendo cambios epigenéticos en el DNA. Estos cambios persisten a lo largo de la vida manifestándose en alteraciones en la actividad del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal. Segundo, la diferenciación celular del tejido se altera, esto influye en la trayectoria del crecimiento de la placenta y feto, afectando el desarrollo fetal en periodos tardíos gestacionales. Por último, existen cambios que afectan los mecanismos homeostáticos; por ejemplo, alteraciones en la hormona de crecimiento (GH), factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1), hormona paratiroides (PTH), vitamina D y alteración en los glucocorticoides como cortisol. Otros mediadores sugeridos son la interacción entre la dieta y leptina, la cual afecta directamente la masa ósea por la vía hipotalámica a través de señalización beta adrenérgica y osteocalcina. Algunos datos demuestran que la osteocalcina es producida en los adipocitos, sugiriendo que tanto la grasa como el hueso contribuyen en la homeostasis de glucosa a través de la producción de osteocalcina.

I. Eje hormona de crecimiento-IGF-1 en PEG

La hormona de crecimiento (GH) realiza múltiples funciones en el hombre. Su papel principal lo desempeña sobre el esqueleto, y es la hormona decisiva en el crecimiento óseo longitudinal en la infancia y adolescencia, dada su capacidad de estimular el cartílago epifisario; sobre éste, actúa tanto directa como indirectamente a través de la producción sistémica y local de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF)(Vijayakumar et al., 2011).

El IGF-I es el factor de crecimiento más abundante en el tejido óseo, tanto en su producción como en su almacenamiento en la matriz proteínica. Su papel en la función de las células de linaje osteoblástico está claramente establecido. Actúa de forma bimodal; en una primera fase es un mitógeno autocrino preosteoblástico que estimula la proliferación y diferenciación y posteriormente se produce un segundo pico en el que estimula la acción del osteoblasto diferenciado, potenciando la formación y mineralización de la matriz y disminuyendo la degradación del colágeno(Hock et al., 1988); en esta fase, parte del IGF-I

producido queda atrapado en la matriz ósea(Wergedal et al., 1990). Así como hay una evidencia consistente del efecto de la IGF-I en osteoblastos, la función del IGF-I en la osteoclastogénesis no ha sido aún esclarecida. Diversos estudios realizados, muestran que el IGF-I estimula la formación de osteoclastos a partir de células precursoras mononucleares y la actividad de osteoclastos preexistentes(Mochizuki et al., 1992). Sin embargo, estudios recientes demuestran que el IGF-I actúa en los osteoclastos de forma indirecta, por medio de factores producidos por el osteoblasto(Britto et al., 1994).

Los estudios de manipulación genética realizados en animales muestran que la alteración en la producción del IGF-I o de su receptor se traduce en un descenso de la DMO. Asimismo, la sobreepresión de IGF-I o la administración exógena, producen un aumento de la masa ósea(Laron, 2001). Este conjunto de evidencias señala un papel anabólico en el hueso. Sin embargo, la mayoría de estos estudios mostraron incremento tanto en los índices de formación como de resorción ósea.

La programación en el eje HC- IGF-1, se sugiere que es debida a que las proteínas de unión al IGF (PBIGF) y el IGF son reguladas por factores nutricios en el feto y en las anormalidades en el eje HC-IGF en adultos con antecedente de PEG(Holt, 2002).

Niños PEG tienden a tener menor concertación de GH en la edad adulta, indicando un efecto persistente del ambiente intrauterino y neonatal en la secreción de esta hormona(Jensen et al., 2008). Además de las alteraciones en el crecimiento prenatal, aproximadamente el 90% de los PEG tienen un crecimiento acelerado en los primeros dos años de vida, logrando una talla para la edad cronológica; sin embargo el 10% restante no manifiesta un “catch up growth”, lo que hace evidente que la programación fetal del eje GH-IGF es consecuencia de un crecimiento disfuncional temprano(Hokken-Koelega et al., 1995; Sayer & Cooper, 2005). Lo anterior, también se refleja en una reducción en la masa y fuerza ósea en adultos con antecedente de PEG reflejando la programación de la remodelación ósea. La GH con su papel en la densidad mineral ósea puede mediar las características de la masa ósea adulta con base en el crecimiento intrauterino(Doga et al., 2005).

También se ha propuesto a la hiperinsulinemia como un factor indirecto o directo en la programación de este eje. El efecto de la hiperinsulinemia incrementa el IGF-1 y disminuye

el la expresión de IGFBP-1, incrementando la bioactividad del IGF-1 y reduciendo la secreción de la GH(R. H. Jones & Ozanne, 2009).

Por otro lado, el feto a través de la placenta media mecanismos endocrinos y metabólicos con base en el estado nutricio materno, de manera que en periodos de deficiencia prolongados, disminuye la tasa de crecimiento de forma permanente, mediado por alteraciones en la GH, resistencia a la insulina y en el IGF-1(Holt, 2002).

II. Alteración en el trasporte de calcio *in útero* en PEG

En teoría la mineralización ósea fetal es determinada por la transferencia de minerales a través de la placenta, por la formación mineral ósea fetal y por la resorción ósea fetal. Los índices de recambio óseo se ven afectados por la gestación (inmadurez) y el crecimiento fetal comprometido, como en el caso de los niños PEG(E.L. et al., 2009). Los efectos en la mineralización ósea fetal se ven afectados por el metabolismo mineral de la madre, el cual tiene un impacto directo en la mineralización ósea del feto. Lo anterior se debe a que la transferencia de minerales a través de la placenta se ve disminuido, a consecuencia de la reducción en la expresión de los transportadores de calcio de la placenta al feto (PMCA1-4); o a una disminución en la concentración de vitamina D (Mughal et al., 1989), repercutiendo no solo en el transporte de calcio al feto, sino también en la diferenciación de las células mesenquimales, así como en la proliferación y diferenciación de los osteocitos(Gimble & Nuttall, 2012; Goodfellow et al., 2010; Holt, 2002).

Las alteraciones metabólicas y endocrinas se reflejan en un bajo contenido mineral óseo en la niñez, periodo crítico que permite lograr un adecuado pico óseo. Por lo tanto, no se alcanza un pico óseo óptimo, reflejándose en un bajo contenido mineral óseo que culmina con el desarrollo de osteoporosis a edades tempranas(Bonjour et al., 2009).

III. Alteraciones en el metabolismo mineral óseo en niños PEG

La osteoporosis es un desorden óseo caracterizado por una disminución en la cantidad de masa ósea y un incremento en la susceptibilidad a fracturas (Cole et al., 2008). El riesgo de fractura incrementa con la edad en ambos sexos y depende de dos factores: fuerza mecánica(Bosco et al., 2021)ca del hueso y la fuerza aplicada en éste(E. Dennison et al., 2005). La fuerza mecánica es influenciada por la masa ósea; este parámetro representa la combinación del volumen y de la densidad mineral. La DMO es uno de los factores que

contribuyen a un riesgo futuro de fractura. La masa ósea depende en gran medida de la masa ósea adquirida durante la infancia y adolescencia y de la velocidad con la que se pierde posteriormente. La cantidad máxima, pico de masa ósea, juega un papel crucial. Se estima que una desviación estándar incrementada de pico de masa ósea, reduce el riesgo de fractura hasta en un 50%, por lo que individuos que logran alcanzar el pico de masa ósea óptima pueden mantener una DMO adecuada toda su vida(Hui et al., 1990). Hernández et al, demostraron que el pico de masa ósea es un predictor de osteoporosis seis veces más efectivo que la edad en mujeres con menopausia (Hernandez et al., 2003).

La fractura por osteoporosis es a consecuencia de una disminución de la DMO en combinación con un deterioro en la micro arquitectura (C. Cooper, 2005). El riesgo de una fractura por osteoporosis depende en gran medida del pico de masa ósea obtenido y la pérdida de ésta (C. Cooper et al., 2006). Después de que se obtiene el pico de masa ósea, la DMO se mantiene regularmente estable hasta la edad de 55 años de edad cuando la pérdida de hueso relacionada con la edad comienza. Entre más bajo sea el pico de masa ósea, el riesgo de fragilidad ósea en la vida adulta aumenta(Bachrach, 2001).

El pico de masa óseo es la suma de diversos elementos, con influencia genética, ambiental y otros factores que modulan la ganancia ósea durante la infancia y adolescencia(Javaid & Cooper, 2002). Existe evidencia que sugiere que el ambiente intrauterino juega un papel importante, modificando el potencial genético del esqueleto. El retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU) o un estímulo adverso en el desarrollo fetal se refleja con bajo peso al nacer, así como eventos inmediatos después del nacimiento inducen cambios permanentes en el esqueleto(C. Cooper et al., 2002).

El pico de masa ósea es entonces un periodo crítico para la salud ósea en la vida adulta. Éste, es comúnmente alcanzado en la tercera década de la vida; sin embargo, no es uniforme en todos los sitios del esqueleto. El pico óseo en la cadera se logra antes que el de la columna, el cual se estima que se logra antes de los 20 años en la cadera y a los 30 años o a mediados de los 30 años en las vértebras lumbares(Seeman, 2002). Además, existe relación entre la velocidad de ganancia de estatura y la acumulación de masa mineral ósea en ambos sexos; de tal forma que, conforme aumenta la velocidad de la talla, aumenta la mineralización ósea, es por esto que, cualquier factor ambiental o prenatal que modifique

esta velocidad, repercutirá en el pico de masa ósea y por lo tanto el riesgo de fractura en la vida adulta(D. a Bailey et al., 1999).

Para poder comprender el efecto del ambiente intrauterino sobre la salud ósea en la vida adulta, se ha sugerido una programación del contenido mineral óseo (CMO) en el desarrollo del periostio, mismo que ocurre en el periodo intrauterino y en el periodo posterior al nacimiento(C. Cooper et al., 1995). El término programación describe cambios persistentes en la estructura y función causada por estímulos ambientales en puntos críticos de desarrollo, como en la fase embrionaria y fetal(de Boo & Harding, 2006). En la primera, se puede observar la forma básica humana en miniatura; sin embargo, el cuerpo no incrementa su tamaño de forma significativa hasta el periodo fetal cuando la fase de crecimiento es rápida y continúa hasta después del nacimiento. Diferentes tejidos del cuerpo crecen durante periodos de división celular rápida, denominados periodos críticos(McCance & Widdowson, 1974). Estos periodos críticos son distintos en los diversos tejidos, por ejemplo, los riñones tienen un periodo crítico semanas antes del nacimiento, mientras que los huesos largos aceleran su crecimiento durante el segundo trimestre de la gestación. La respuesta adaptativa a un déficit de nutrimentos y oxígeno durante este periodo de crecimiento es una disminución en la división celular, especialmente en aquellos tejidos que están en su periodo crítico en ese momento. La reducción en la división celular es tanto directa como mediada por alteraciones en los factores de crecimiento u hormonales(C. Cooper et al., 2006).

Estudios epidemiológicos han examinado la relación entre factores presentes en etapas tempranas de la vida y osteoporosis; sin embargo, se han enfocado principalmente en su relación con DMO y no en fracturas, esto debido al número de personas y tiempo necesario para llevar a cabo un estudio de cohorte(DENNISON et al., 2013).

El primer estudio epidemiológico que vinculó a la osteoporosis como una enfermedad relacionada con la programación fetal o neonatal se realizó en 153 mujeres nacidas en Bath entre 1968-1969 a la edad de 21 años, en donde encontraron una asociación significativa entre el peso en el primer año de vida con el CMO en las vértebras lumbares y cuello de fémur, esta relación fue independiente del peso e índice de masa corporal de los

participantes(C. Cooper et al., 1995). Este estudio sugiere que los factores que influyen en etapas tempranas de la vida son determinantes para el tamaño y mineralización ósea.

En un segundo estudio realizado en 238 hombres y 201 mujeres entre los 60-75 años de edad en Hertfordshire, encontraron una relación significativa entre el peso al año de vida y área ósea de la columna y cadera, ajustando por variables confusoras como actividad física, consumo de calcio, tabaquismo y consumo de alcohol(Oliver et al., 2007). En el análisis que llevaron a cabo sobre el efecto del peso al nacer y el primer año de vida, se encontró asociación con desproporción en el cuello de fémur en la vida adulta, con reducción en la fuerza mecánica en esta región, independientemente de una reducción en el CMO. Aunado a éste, el uso de tomografía computarizada en la misma cohorte, demostró una fuerte asociación entre el peso al nacer, peso al año de vida, densidad, longitud, área ósea, fracturas e índice de fuerza-tensión en la tibia, tanto en hombres como en mujeres, con una asociación menor con el radio proximal. Estos datos muestran que un crecimiento insuficiente *in útero* y durante el primer año de vida está asociado con una alteración en la arquitectura, tamaño cortical y geométrico de los huesos, aunado a un déficit en el CMO, resultando en un aumento en el riesgo de fractura en la edad adulta. Este estudio se complementa con la cohorte de Helsinki, en la que directamente se relaciona la tasa de crecimiento tanto *in útero* como en la infancia, con el riesgo de fractura de cadera. En este estudio se detectaron tres determinantes independientes de la fractura de cadera: la estatura de la madre, el tamaño del bebé al nacer y la baja tasa de crecimiento en la infancia. Adicionalmente, personas que presentaron fracturas, contaban con antecedente de ser bajos de longitud al nacimiento y con una estatura promedio a los 7 años de edad(C. Cooper et al., 2001). Lo anterior sugiere que, el riesgo de fractura de cadera se eleva en niños en los que el crecimiento óseo fue forzado de acuerdo a su capacidad de mineralización, reflejando la desventaja que conlleva un ambiente intrauterino y neonatal adverso.

Es importante señalar que el 80% del pico óseo es determinado por factores genéticos, mientras que el 20% es modulado por factores ambientales y niveles de hormonas sexuales durante la pubertad (Guéguen et al., 1995). Sin embargo, la influencia genética en el tamaño y DMO en la edad adulta puede ser modificada por desnutrición intrauterina y post natal, como se ha evidenciado con la interacción significativa en el receptor de la vitamina

D y el peso al nacer; interacción que fue determinada con base en la DMO en las vértebras lumbares en la edad adulta (E. M. Dennison et al., 2001). También se ha propuesto una alteración en el eje hipotálamo-hipofisario, asociando al bajo peso al nacer, así como disminución en la DMO y en la hormona de crecimiento (GH). En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se resumen los estudios realizados para analizar el contenido y densidad mineral ósea en PEG. La mayoría de estos se han enfocado en población prematura. La información sobre la población con PEG a término es escasa.

Estudio	Participantes		Resumen	Hallazgo
	Número	Promedio peso al nacer		
Hamed 1993(Hamed et al., 1993) Osteoporosis International	230 mujeres Edad 20-23 años RU	El promedio del peso al nacer no se reporta	El peso al nacer (PN), 68 participantes fueron de bajo peso al nacer (BPN), <25 kg, de los cuales 17 fueron a pre termino y el resto eran pequeños para la edad gestacional. La DMO en las vértebras lumbares y en el fémur, no cambio del todo tanto en los pretermino como en los SGA, cuando se compararon con los 172 niños a término.	No se encontró asociación entre el peso al nacer y DMO lumbar y femoral en población entre 20-23 años de edad.
Chunga et al 1996(Chunga Vega et al., 1996) Arch Dis Child Fetal Neonatal	46 recién nacidos a termino (28 SGA, 18 AGA)	SGA: 2223 g AGA: 3453 g	Se evaluó el crecimiento y estado nutricional. La DMO se evaluó por densitometría dual de rayos X. La DMO fue significativa entre los grupos (0.223 (0.032) vs 0.277), siendo menor en los de SGA	El crecimiento, estado nutricional y DMO fueron significativamente bajos en los niños SGA
Yarborough 2000(Yarbrough et al., 2000)	305 mujeres Edad 47-89 años	3.4 kg	El peso al nacer correlaciono con contenido mineral óseo de la cadera, radio y lumbares ajustado por edad	Se encontró una asociación positiva entre peso al nacer y CMO en

Osteoporosis			<table border="1"> <tr> <td>Cadera</td><td>r=0.12</td><td>p=0.04</td></tr> <tr> <td>Lumbares</td><td>r=0.18</td><td>p=0.002</td></tr> <tr> <td>Radio</td><td>r=0.15</td><td>p=0.01</td></tr> </table>	Cadera	r=0.12	p=0.04	Lumbares	r=0.18	p=0.002	Radio	r=0.15	p=0.01	lumbares en mujeres post menopáusicas entre 47-89 años
Cadera	r=0.12	p=0.04											
Lumbares	r=0.18	p=0.002											
Radio	r=0.15	p=0.01											
Solo resultó significativa al ajustarlo con factores de confusión como edad, IMC, consumo de alcohol, tabaquismo, ejercicio, suplementación de calcio, terapia con estrógenos.													
Gale 2001(Gale et al., 2001) JECM	143 (102 hombres y 41 mujeres) Edad 70-75 años Sheffield, RU	Hombres 3.39 (0.52) Mujeres 3.23 (0.44)	El peso al nacer tiene una correlación con el CMO en lumbares y cuello de fémur en hombres y mujeres después de ser ajustados por variables confusoras como edad, sexo, IMC, talla en la edad adulta. De la misma forma hubo asociación positiva con DMO en lumbares y fémur en mujeres, pero no en hombres.	Asociación positiva entre el peso al nacer y CMO en lumbares y fémur en mujeres y hombres de 70-75 años									
Dennison 2005(E. M. Dennison et al., 2005) Pediatric Research	966 (489 hombre, 468 mujeres) edades entre 64.8-66.4	No determinado	Peso al nacer y peso al año tuvieron una asociación positiva con el CMO del fémur proximal y vértebras lumbares. La relación fue significativa después de ajustar por factores como tiempo de la menopausia.	Asociación positiva en el CMO y el peso al nacer en la cadera y vértebra lumbar a los 65 años									

	nacidos 1931-1939 Hertfordshire, RU		<table border="1"> <tr> <td>CMO (g) y peso al nacer</td><td>Hombre</td><td>Mujer</td></tr> <tr> <td>Vértebras lumbares</td><td>0.2, p=0.03</td><td>0.11, p=0.03</td></tr> <tr> <td>Fémur proximal</td><td>0.16, p=0.0003</td><td>0.16, p=0.0008</td></tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>DMO (g) y peso al nacer</td><td>Hombre</td><td>Mujer</td></tr> <tr> <td>Vértebras lumbares</td><td>0.05, p=0.26</td><td>0.03, p=0.59</td></tr> <tr> <td>Fémur proximal</td><td>0.10, p=0.03</td><td>0.02, p=0.62</td></tr> </table>	CMO (g) y peso al nacer	Hombre	Mujer	Vértebras lumbares	0.2, p=0.03	0.11, p=0.03	Fémur proximal	0.16, p=0.0003	0.16, p=0.0008	DMO (g) y peso al nacer	Hombre	Mujer	Vértebras lumbares	0.05, p=0.26	0.03, p=0.59	Fémur proximal	0.10, p=0.03	0.02, p=0.62	
CMO (g) y peso al nacer	Hombre	Mujer																				
Vértebras lumbares	0.2, p=0.03	0.11, p=0.03																				
Fémur proximal	0.16, p=0.0003	0.16, p=0.0008																				
DMO (g) y peso al nacer	Hombre	Mujer																				
Vértebras lumbares	0.05, p=0.26	0.03, p=0.59																				
Fémur proximal	0.10, p=0.03	0.02, p=0.62																				
Bowden et al 1999(Bowden et al., 1999) Eur J Pediatr	46 niños de 8 años con <32 SDG	<2500 g	Estudio a niños a término y pre-termino. Se realizó densitometría dual de rayos x para medir DMO, CMO en la columna, muñeca	Niños pre-termino tienen menor CMO en conjunto con un retraso en el crecimiento y la DMO a los 8 años.																		

Hovi et al 2009(Järvenpää et al., 2009) PLoS Med	144 pre- termino 139 niños a termino Entre los 18 y 27 años de edad	Pre-término: 1127 g	Niños con bajo peso al nacer. Fue una cohorte de 1978-1985. Se realizaron DXA, se compararon los grupos y se observó una menor DMO en las lumbares	Niños con extremadamente bajo peso al nacer en la edad adulta tienen una DMO que aquellos a término.
Ahmed et al 2010(D. M. Cooper et al., 2010) Am J Hum Biol	102 niños (63 prematuros, 39 a término)	Promedio de la población: 2296 g	Estudio en niños pre-termino y a termino	Los niños pre-término tenían menos peso, talla y densidad mineral ósea comparados con aquellos nacidos a termino
Abou Samra et al 2009(Abou Samra et al., 2009) Osteoporos Int	Poblacion total 24 niños(8 niños a termino,8 pretérmino tardío(34-37 SDG), 8 prematuros)	Niños a término: 3700 g Niños grandes para edad gestacional:2390 g Niños prematuros: 2060 g	Estudiaron a niños pre-termino y a término. Determinar la diferencia de la masa y tamaño óseo en niños en la pubertad y la edad gestacional	Los niños a término tienen un mayor tamaño y masa óseo que los niños que fueron pre-termino a los 7 años de edad

Backstöm et al 2005 (Backstrom et al., 2005) Bone	40 sujetos a prematuros (17 mujeres, 23 hombres). Entre 18-27 años 42 sujetos a término (20 mujeres, 22 hombres) entre 18- 28 años		Estudiaron a niños pre-termino y a término y compararon la DMO	Los niños pre-termino tienen menor dimensión ósea en la adultez que aquellos nacidos a término
Fewtrell et al 2000 (Fewtrell et al., 2000) Acta Paediatr			Pre-termino	La masa ósea de los 8 a 12 años se relaciona con la talla. El crecimiento lineal es importante para adquirir la máxima masa ósea

Tabla 2.- Alteraciones en el contenido y densidad mineral ósea en PEG

HIPÓTESIS

Los niños entre 6 a 11 años de edad pequeños para la edad gestacional tendrán menor contenido mineral óseo y densidad mineral ósea que los niños adecuados para la edad gestacional nacidos a término.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar las diferencias en el contenido y densidad mineral óseo a través de densitometría dual de rayos X en niños nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) y adecuados para la edad gestacional (AEG) que tengan entre 6 a 11 años de edad.

Objetivos específicos

- a) Comparar densidad mineral ósea y contenido mineral óseo en niños PEG y AEG
- b) Determinar el riesgo de bajo contenido mineral óseo en niños PEG y AEG
- c) Analizar la relación de la composición corporal con la densidad mineral ósea y contenido mineral óseo en niños PEG y AEG
- d) Comparar marcadores de formación ósea en niños PEG y AEG

MATERIALES Y MÉTODO

El presente fue un estudio observacional, de tipo transversal, comparativo, que se llevó a cabo en niños entre 6-11 años de edad PEG y AEG; 55 con adecuados para la edad gestacional (AEG) y 43 pequeños para la edad gestacional (PEG).

Características de la Población

Criterios de Inclusión: Niños (as) de 6 a 11 años de edad, nacidos de 37-40 semanas de gestación (SDG) con y sin antecedente de bajo peso al nacer (1501-2500g), que firmaron asentimiento y consentimiento informado. La edad entre 6-11 años se escogió debido a que se ha observado que la menarca se presenta en la mayoría de las niñas a los 12 años de edad y los cambios hormonales influyen en la velocidad del crecimiento y obtención de la masa ósea.

Criterios de exclusión: Diagnóstico de enfermedad congénita o neoplásica, cirugía u hospitalización en los 3 meses previos al estudio o uso de corticoesteroides.

Criterios de eliminación: participantes con los datos o análisis incompletos.

Mediciones y Análisis

Se obtuvo la autorización de la dirección de las escuelas y de la secretaría de salud para poder llevar a cabo los estudios correspondientes. Con el apoyo de la trabajadora social en los centros de salud y los directores en las escuelas se organizó una plática para presentar el proyecto a los padres de familia, haciendo hincapié en la importancia y en los beneficios de participar en este estudio. Los padres y los niños interesados firmaron el consentimiento informado, previamente evaluado y aprobado por el Comité de Bioética de la FCN, mismo que cumple con la declaración de Helsinki. Una vez firmado el documento, se agendaron los días y el horario en los que se realizarían las evaluaciones.

Las evaluaciones que se realizaron fueron: 1) elaboración de historia clínica; 2) estudio socioeconómico, 3) evaluación de actividad física, 4) evaluación antropométrica (peso, talla, circunferencia de cintura), 5) diario de consumo de alimentos, 6) densitometría dual de rayos X (CMO, DMO, grasa corporal, masa grasa, masa libre de grasa, masa muscular apendicular) y 7) evaluación bioquímica (electrolitos séricos, iPTH, osteocalcina y 25 (OH) colecalciferol). Los estudios se realizaron en la Clínica de Nutrición de la Facultad de Ciencias Naturales (FCN) y el niño estuvo acompañado por su parent/madre o tutor.

Historia Clínica

La información de la historia clínica del menor se obtuvo del parent o tutor, esta consistió en distintos apartados como antecedentes heredofamiliares, personales patológicos, no patológicos y padecimiento actual (ANEXO 1).

Dentro de los antecedentes no patológicos se obtuvo información relevante para el estudio como el peso al nacer y edad gestacional, mismos que se corroboraron con el acta de alumbramiento.

Estudio socioeconómico

Para evaluar el estado socioeconómico se le aplicó al tutor del niño el cuestionario diseñado por la Asociación Mexicana de Agencias de Investigación de Mercados y Opinión Pública (AMAI 2017). Este consta de seis preguntas de opción múltiple, las cuales tienen diferentes puntajes que facilitan la categorización del estado socioeconómico (ANEXO 2). Se simplificó la clasificación a dos grupos con el fin de disminuir la cantidad de grupos de las categorías del AMAI 2017, para contar con nivel bajo y nivel medio-alto.

Evaluación de actividad física

El nivel de actividad física se determinó a través de un cuestionario específico para población infantil entre 8-14 años, el PAQ-C (*Physical Activity Questionnaire for Children*)(Kowalski et al., 1997). El IPAQ-C es un cuestionario autoadministrado en niños y adolescentes, diseñado para estimar la actividad física realizada en los últimos 7 días y clasificada de moderada a vigorosa(Crocker et al., 1997). Consiste en diez ítems, nueve de los cuales se utilizan para calcular el nivel de actividad y el otro ítem evalúa si alguna enfermedad u otro acontecimiento impidieron que el niño hiciera sus actividades regulares en la última semana. El resultado global del test es una puntuación de 1 a 5, de tal forma que las puntuaciones más altas indican un mayor nivel de actividad física (ANEXO 3).

Antropometría y composición corporal

El peso, talla y circunferencia de cintura fueron tomadas por personal entrenado y certificado de acuerdo a los lineamientos de la International Society for Advance of Kinanthropometry (ISAK) en la clínica de nutrición de la facultad de ciencias naturales. Estas mediciones se hicieron en bata, en ayuno y con la vejiga o intestinos vacíos.

La estatura (estadímetro Seca 274, Alemania) se midió con la cabeza posicionada en el ángulo de Frankfurt y sin zapatos. El peso corporal se evaluó con una báscula SECA 813 (Alemania) con capacidad de 200 kg; para la medición de circunferencia de cintura (CC) se utilizó una cinta métrica metálica flexible de 200cm de largo con precisión de 1mm (RossCraft Inovations Inc, Canadá), se midió entre la última costilla y la parte superior de la cresta iliaca.

Todas las medidas se tomaron por duplicado y en caso de haber una diferencia de 0.5 cm o mayor en circunferencias.

El diagnóstico nutricio se realizó con el software AnthroPlus de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con base en los indicadores de talla-edad (T/E) e índice de masa corporal-edad (IMC/E) (de Onis et al., 2012).

Se consideró talla baja, cuando el score Z del índice T/E se situaba dos desviaciones estándar por debajo de la media (score $Z \leq -2$ D.E). Desnutrición cuando el score Z del índice IMC/E era ≤ -2 D.E. Por otro lado, cuando el score Z del índice IMC/E estaba entre 2-3 D.E, se clasificó como sobrepeso y un score $Z > 3$ D.E como obesidad.

Se calculó el índice cintura-estatura tomando un índice mayor a 0.5 o un percentil $\geq 90^{\text{th}}$ como indicador de obesidad abdominal (Kuba et al., 2013).

Para evaluar la composición corporal (masa muscular y masa grasa), densidad mineral ósea (DMO) y contenido mineral ósea (CMO), se llevó a cabo una Densitometría Dual de Rayos X (DXA) (DXA; Hologic Discovery; Hologic Discovery software version 13.5.3, Hologic, Waltham, MA, USA); la calibración se llevó a cabo con un phantom antropomórfico de espina lumbar todos los días antes de las mediciones y el estudio lo realizó personal certificado.

Las áreas estudiadas fueron total corporal menos cabeza (TBLH), cuello del fémur (FN), espina lumbar L1-L4 (L1-L4). Se utilizaron referencias pediátricas para evaluar el CMO y DMO. Se consideró bajo contenido mineral óseo (BCMO) con un score $Z \leq -2$ D.E.

Masa grasa (FM), masa libre de grasa (FFM), y masa muscular esquelética apendicular (IMMA) se normalizaron por la altura para evitar sesgo relacionado al tamaño de los participantes ($FFMI = FFM/\text{talla}^2$, $IMMA = IMMA/\text{talla}^2$). Baja masa muscular se consideró cuando el score Z del índice de masa muscular esquelética (IMMA) ≤ -2 D.E, de acuerdo a las referencias de la población México-americana.

Marcadores de metabolismo óseo

Las muestras de sangre se recolectaron después de un ayuno de 8 hrs. La muestra se centrifugó después de la recolección y se almacenó a -80°C hasta su análisis en el laboratorio del Hospital General de la secretaría de Salud del Estado de Querétaro (SESEQ). Se determinaron electrolitos séricos, hormona paratiroidea intacta (PTHi) y 25-hidroxi-vitamina D (25-OH-D) con inmunoensayo de quimioluminiscencia de un paso, utilizando un Architect i2000SR (Abbott, IL, USA) siguiendo las instrucciones del fabricante.

Para la valoración de las concentraciones séricas de 25-OH-D, se consideraron los puntos cortes establecidos por la Endocrine Society y la National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, en las cuales se clasifica como deficiencia una concentración sérica de 25-OH-D ≤ 20 ng/mL, insuficiencia de 20 a 30 ng/mL y suficiencia niveles >30 ng/mL.

La osteocalcina sérica total (Oct) se midió por enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) (N-MID Osteocalcin ELISA, Nordic Bioscience Diagnostics A/S, Herlev, Dinamarca). El coeficiente de variación intra e inter análisis para la Oct fueron <2.2% y <5.1%, respectivamente como lo reporta el fabricante.

Consumo de calcio y vitamina D

Se contabilizó la ingesta de calcio y vitamina D a través de un diario de consumo de 7 días. Se les proporcionó a las madres de los menores bascular, tazas y cucharas medidoras para hacer más sencillo el registro de alimentos. Se realizaron 3 visitas domiciliarias para la revisión de los diarios de consumo.

Las recetas y las etiquetas de los productos consumidos se recolectaron para mejorar la estimación del consumo de calcio y vitamina D. Para su análisis, se obtuvo la información de los alimentos industrializados del sitio web del fabricante y para la composición de los alimentos las tablas de uso práctico de los alimentos de mayor consumo (De Chavez, M.M.; Hernandez, M.; Roldan, 1992).

Análisis Estadístico

Se utilizó estadística descriptiva, promedios, desviación estándar, mediana y rango intercuartilar. Las variables se encuentran en el ANEXO 5.

Para obtener diferencias entre los grupos de estudio, en las variables continuas y con distribución normal, se utilizó la prueba T de student. Para las variables que no presentaron distribución normal, se utilizó la prueba U de Man Whitney. Las variables categóricas fueron evaluadas con chi cuadrada y se llevó a cabo una regresión logística para el cálculo de razón de momios (OR) con un intervalo de confianza de 95%. Se consideró estadísticamente significativa una $p<0.05$. Los datos se procesaron con el paquete estadístico SPSS V 22, Excel para Windows, las gráficas se realizaron con R Project con el paquete ggplot.

RESULTADOS

Se evaluaron a 98 niños, en la ;Error! No se encuentra el origen de la referencia. se muestra el proceso de muestreo. La edad promedio fue de 8.4 ± 1.5 y 8.7 ± 1.7 años en el grupo de PEG y AEG, respectivamente. Las características de los grupos de estudio se encuentran en la tabla 1. El 67.4% de los niños del grupo PEG fueron mujeres y 50.9% en el grupo

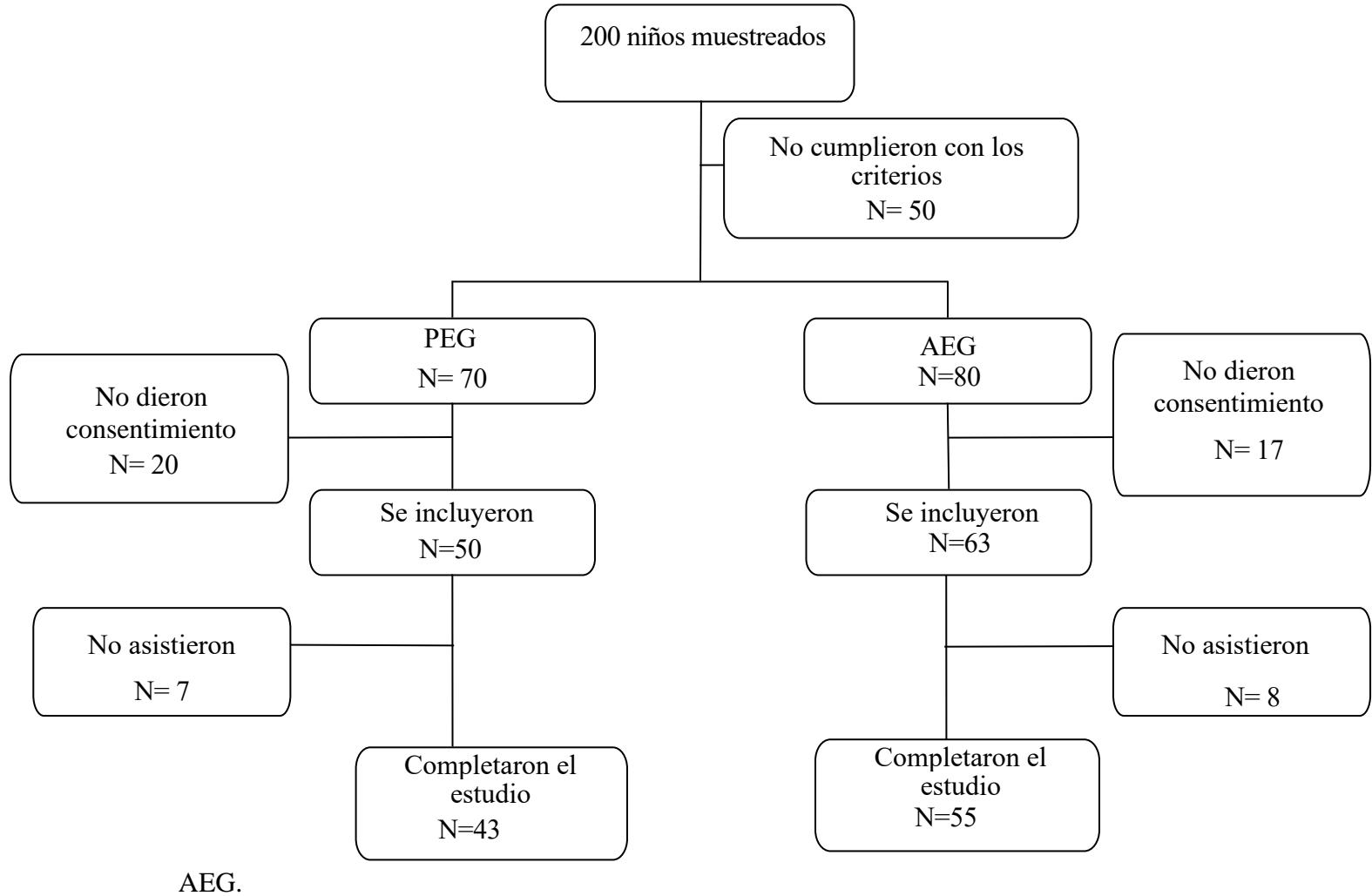


Figura 12.- Proceso de muestreo

Las características generales de la población se describen en la **Tabla 3**. El 54.2% de los integrantes del grupo PEG y 50% del grupo AGE fueron niñas ($p=0.9$). Las medidas antropométricas y de composición corporal, así como los parámetros óseos fueron

significativamente menores en el grupo PEG en comparación con el grupo AEG ($p<0.05$).

Ninguna de las demás variables de estudio fue diferente entre los grupos.

	PEG (n=43) Media ± DE	AEG (n=55) Media ± DE	p*
Edad (años)	8.4±1.5	8.7±1.7	0.3
EG (semanas)	37.8±1.2	38.6±1.8	0.01
Antropometría y composición corporal			
Peso al nacer (kg)	2.3±0.2	3.1±0.3	≤0.001
Longitud al nacer (cm)	47.7±2.8	49.7±2.1	≤0.001
Peso actual (kg)	26.6±7.2	33.5±11.3	≤0.001
Talla actual (cm)	127.4±10.1	133±11.1	≤0.001
IMC-E (z-score)	-0.1±1.1	0.6±1.2	≤0.001
Cintura (cm)	56.8±6.0	61.6±12.5	0.01
MMA (kg)	7.07±2	8.6±2.6	0.001
IMMA (kg/m ²)	4.2±0.7	4.7±0.6	0.001
FFM (Kg)	17.2±4	20.3±5.9	0.003
FFMI (kg/m ²)	10.5±1.1	11.4±1.4	0.0007
Masa grasa (%)	30.6±6.3	33.1±7.3	0.04
Índice de masa grasa (kg/m ²)	4.9±1.7	6.4±3.0	0.003
Parámetros óseos			
CMO TBLH (g)	604.3±147.5	735.7±221.4	≤0.001
aDMO TBLH (g/cm ²)	0.5±0.0	0.7±0.3	0.01
CMO F (g)	12.3±3.4	16.2±5	≤0.001
aDMO F (g/cm ²)	0.6±0.0	0.7±0.1	≤0.001
CMO L1-L4 (g)	18.1±3.9	22.4±6.2	≤0.001
aDMO L1-L4 (g/cm ²)	0.5±0.0	0.5±0.1	0.005
Evaluaciones bioquímicas			
PTHi (pg/mL)	46±18.3	46.9±15.2	0.8
25-Vit D (ng/mL)	28.9±8.8	26.7±7.7	0.2
Osteocalcina (ng/mL)	88.5±28.7	100.4±26.5	0.06
Actividad física y dieta			
PAQ-C	2.7±0.5	3.0±2.7	0.4
IDC (mg)	1079.7±411	1133.8±415	0.6

Tabla 3.- Características de la población de acuerdo al grupo de peso al nacer

Prueba T de student.

EG: edad gestacional; **IMC-E:** índice de masa corporal para la edad; **IMC:** índice de masa corporal; **ICE:** índice cintura estatura; **FFM:** masa libre de grasa; **IFFM:** índice de masa libre de grasa; **IMMA:** índice de masa muscular apendicular; **IMG:** índice de masa grasa; **IDC:** ingesta diaria de calcio, **ID:** ingesta diaria; **PTHi:** hormona paratiroides intacta. **PAQ-C:** cuestionario de actividad física para niños; **PEG:** pequeños para la edad gestacional; **AEG:** adecuada para la edad gestacional; **CMO:** contenido mineral óseo, **aDMO:** área de la densidad mineral ósea, **CMO TBLH:** contenido mineral óseo total corporal menos cabeza; **aDMO TBLH:**

área de la densidad mineral óseo total corporal menos cabeza; **CMO F**: contenido mineral óseo en fémur; **aDMO F**: área de la densidad mineral ósea en fémur; **CMO L1-L4**: contenido mineral óseo de L1 a L4 y **DMO L1-L4**: área de la densidad mineral ósea de L1 a L4.

Se identificó una prevalencia de baja T/E de 6.8% en el grupo de PEG. Únicamente 2% de la población que nació PEG mostró datos de desnutrición y bajo peso. Un 14.5% del grupo de AEG y un 2.2 % de los niños PEG presentó sobrepeso/obesidad; no hubo diferencias en la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre los grupos ($p=0.06$).

No se observaron diferencias significativas en la ingesta dietética de calcio (IDC) entre los grupos; sin embargo, el 7% de los niños PEG y el 13% de los niños AEG tuvieron un consumo >1300 mg. La ingesta de vitamina D fue superior en los niños con AEG; pero ningún niño alcanzó una ingesta de 400-600 UI de colecalciferol. El consumo máximo de vitamina D en el grupo PEG fue de 81.1 UI/d, mientras que del grupo AEG fue de 209 UI/d.

Evaluación del contenido mineral óseo

Ninguno de los participantes contaba con antecedentes de fractura; no obstante, se identificó una mayor proporción de BCMO para la edad cronológica en aDMOTBLH en el grupo PEG (9 niños) que en el grupo AEG (3 niños) ($p=0.04$) (

Figura 13). En la región femoral únicamente 2 niños del grupo PEG tuvieron un score $z < -2$ DE, mientras que en las lumbares una mayor cantidad de niños del grupo PEG (5 niños) tuvo BCMO que el grupo AEG (1 niño) sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.1$)

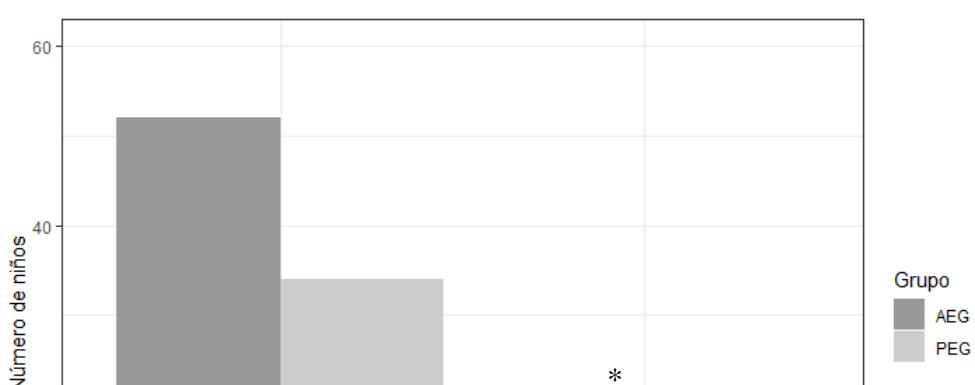


Figura 13.- Número de niños con BCMO en para la edad cronológica por grupos en aDMO_{TBLH}

*Chi cuadrada, P<0.05. **ACMO:** adecuado contenido mineral óseo, **BCMO:** bajo contenido mineral óseo, **PEG:** pequeño para la edad gestacional, **AEG:** adecuado para la edad gestacional

En la regresión logística simple se obtuvo que los niños PEG tienen mayor riesgo de tener BCMO para la edad cronológica, con un coeficiente $\beta=4.5$ (IC95 1.2-21.7, p=0.03); esta significancia se mantuvo aun ajustándola por edad y sexo ($\beta=4.6$, IC95 1.2-22.5, p=0.03). Sin embargo; al ajustar por el IMMA la significancia se pierde ($\beta=3.2$, IC95 0.73-1.8, p=0.1), éste último modelo pone a al IMMA como uno de los factores más importantes en el riesgo de BCMO en niños con PEG ($\beta=4$, IC95 0.003-2.2, p=0.0001)

Adicionalmente, el CMO (**Figura 14**) y la aDMO (

Figura 15) en todos los segmentos fueron significativamente menores en los niños nacidos PEG.

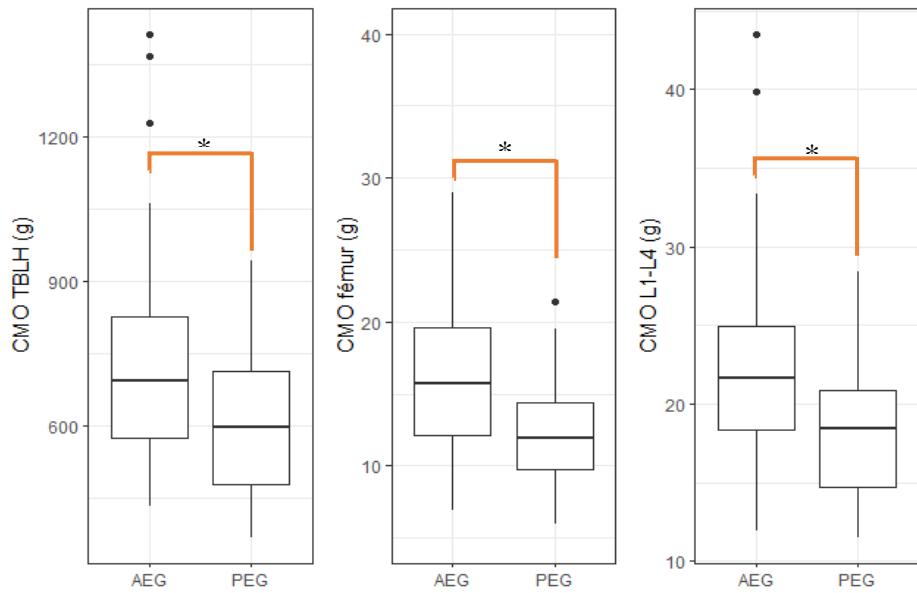


Figura 14.- CMO_{TBLH}, CMO_F y CMO_{L1-L4} por grupos de estudio

*T test (p<0.05). **CMO TBLH:** contenido mineral óseo total corporal menos cabeza, **CMO F:** contenido mineral óseo en fémur, **CMO L1-L4:** contenido mineral óseo de L1 a L4

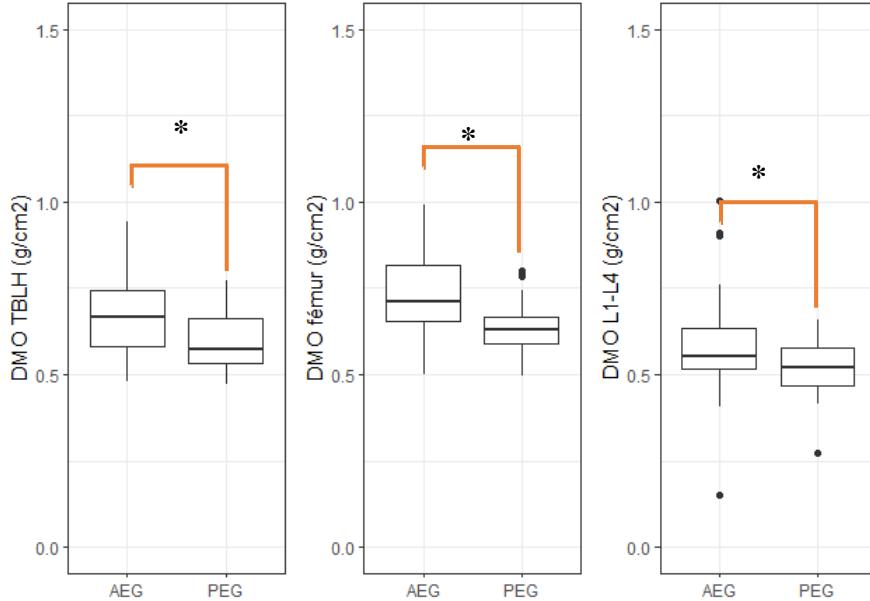


Figura 15.- Densidad mineral óseo en TBLH, fémur y L1-L4 por grupos de estudio

*T test (p<0.05), **aDMO TBLH:** área de la densidad mineral óseo total corporal menos cabeza, **aDMO F:** área de la densidad mineral óseo en fémur, **aDMO L1-L4:** área de la densidad mineral óseo de L1 a L4

Evaluación de composición corporal y contenido mineral óseo

Los indicadores de masa muscular como FFM, IFFM, MMA e IMMA fueron menores en los niños PEG (**Tabla 3**). Se hizo la comparación del IMMA en los niños con BCMO por grupo de estudio y se observó que los niños con BCMO (z score <-2) tenían menor IMMA. En los niños PEG los niños con BCMO tenían un IMMA de $3.7 \pm 0.5 \text{ kg/m}^2$ y aquellos con ACMO $4.3 \pm 0.6 \text{ kg/m}^2$ ($p=0.005$); por otro lado, no se observó diferencia estadísticamente significativa en los niños AEG con BCMO que tuvieron un IMMA $3.7 \pm 0.6 \text{ kg/m}^2$ y los de ACMO $4.7 \pm 0.7 \text{ kg/m}^2$ ($p=0.11$) (**Figura 16**).

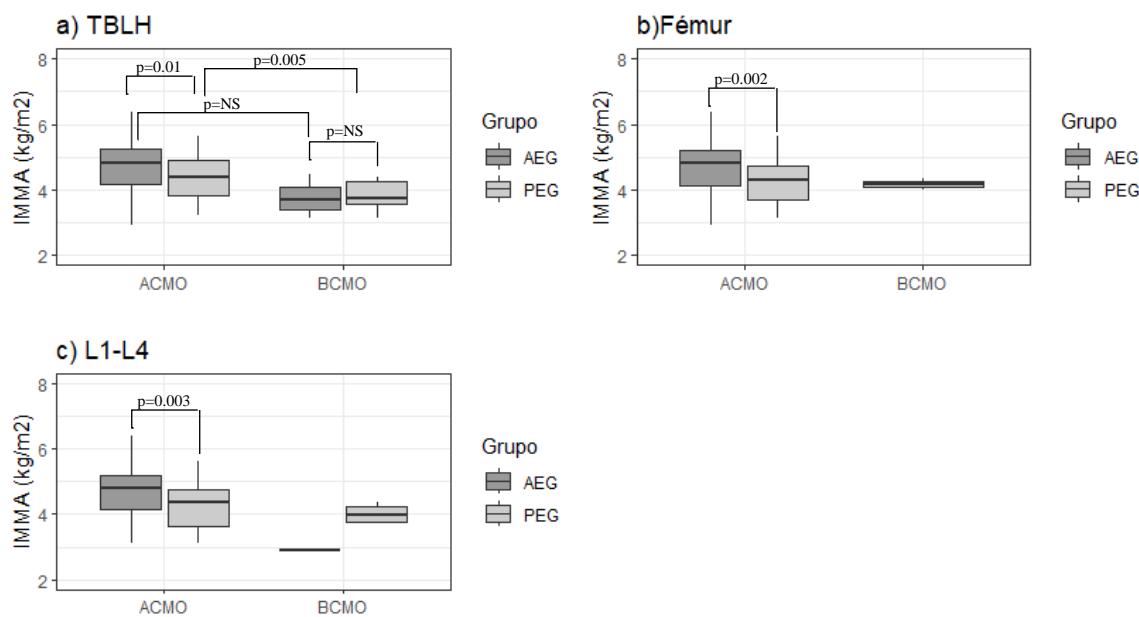


Figura 16.- Masa muscular y BCMO por grupo

Prueba t de student. **ACMO:** adecuado contenido mineral óseo, **BCMO:** bajo contenido mineral óseo, **PEG:** pequeño para la edad gestacional, **AEG:** adecuado para la edad gestacional, **TBLH:** total corporal menos cabeza

Se evaluaron los parámetros antropométricos y de composición corporal en los niños PEG con BCMO y ACMO. Los parámetros antropométricos como peso actual y talla actual fueron menores en los niños con BCMO. De igual forma; los marcadores de masa muscular (FFM, IFFM, MMA e IMMA) fueron menores en los niños con BCMO. (**Tabla 4**).

	BCMO (n=9) Media \pm DE	ACMO (n=34) Media \pm DE	p*
Antropometría y composición corporal			
Peso actual (kg)	20.5 ± 3.8	28.2 ± 7	≤ 0.001
Talla actual (cm)	119.3 ± 7.2	129.6 ± 9.7	0.002

IMC-E (z-score)	-1.1±0.6	0.06±1	≤0.001
Cintura (cm)	51.6±3	58.2±5.9	≤0.001
MMA (kg)	5.3±1.3	7.5±1.9	0.001
IMMA (kg/m ²)	3.7±0.5	4.3±0.6	0.005
FFM (Kg)	-1.85±0.7	-1.1±1	0.09
FFMI (kg/m ²)	13.9±2.3	18.1±3.8	≤0.001
Masa grasa (%)	9.8±0.5	11.5±1.1	0.005
Índice de masa grasa (kg/m ²)	-1.6±0.5	-1.23±0.9	0.16

Tabla 4.- Comparación de niños PEG con BCMO y ACMO

Prueba T de student

ACMO: adecuado contenido mineral óseo, **BCMO:** bajo contenido mineral óseo, **PEG:** pequeño para la edad gestacional

Se obtuvieron las correlaciones entre masa muscular y masa grasa con CMO y aDMO en TBLH, fémur y L1-L4 en los grupos de estudios, todas las zonas evaluadas (fémur, lumbares y TBLH) mismas que se pueden observar en la **Tabla 5**. En la regresión lineal múltiple, se evaluó el efecto de los parámetros asociados al CMO_{TBLH} y aDMO_{TBLH} en los grupos de estudio, la variable que se observó tenía mayor impacto en éstos fue el IMMA en ambos grupos de estudio, lo anterior aún ajustado por edad, sexo, peso al nacer y grasa corporal (**Tabla 6**). La grasa corporal solo resultó significativa en el grupo AEG.

	PEG		AEG	
	IMMA	IMG	IMMA	IMG
CMO_{TBLH}	0.77 ^a	0.14	0.74 ^a	0.70 ^a
aDMO_{TBLH}	0.84 ^a	0.43 ^b	0.74 ^a	0.21
CMO_F	0.76 ^a	0.37 ^b	0.71 ^a	0.54 ^a
aDMO_F	0.76 ^a	0.18	0.58 ^a	0.52 ^a
CMO_{L1-L4}	0.67 ^a	0.33 ^b	0.66 ^a	0.51 ^a
aDMO_{L1-L4}	0.58 ^a	0.19	0.50 ^a	0.47 ^a

Tabla 5.- Correlaciones IMMA, CMO y DMO en niños PEG y AEG

Correlación de Pearson. ^a p<0.001, ^b p<0.05. **PEG:** pequeños para la edad gestacional; **AEG:** adecuada para la edad gestacional; **IMMA:** índice de masa muscular apendicular, **IMG:** índice de masa grasa, **CMO:** contenido mineral óseo, **aDMO:** área de la densidad mineral ósea, **CMO TBLH:** contenido mineral óseo total corporal menos cabeza; **DMO TBLH:** densidad mineral ósea total corporal menos cabeza; **CMO F:** contenido mineral

CMO _{TBLH}												
PEG							AEG					
	No ajustada		Ajustada			P	B	No ajustada		Ajustada		
	β	DE	P	β	DE			DE	P	β	DE	P
IMMA kg/m ²	164.5	21	<0.001	109.3	16.6	<0.001	194.4	26	<0.001	118.2	21.3	<0.001
Grasa (%)	3.2	3.5	0.3	3.9	1.5	<0.001	18.8	3.2	<0.001	8.3	2	<0.001
Sexo (mujer)	-19.2	48.5	0.6	5.6	23	0.8	34.4	60.1	0.5	51.9	27.9	0.06
Edad (años)	74.4	9	<0.001	51.7	7.1	<0.001	99.1	11.1	<0.001	55.1	9.5	<0.001
Peso al nacer (g)	-50	106.9	0.6	33	45	0.46	124	90.6	0.1	10.4	42.1	0.8

aDMO _{TBLH}													
PEG							AEG						
	No ajustada			Ajustada			p	B	No ajustada			Ajustada	
	β	DE	p	β	DE	p			DE	p	β	DE	p
IMMA kg/m ²	0.1	0.009	<0.001	0.08	0.01	<0.001	0.09	0.01	<0.001	0.06	0.01	<0.001	
Grasa (%)	6.9	0.002	0.97	0.0006	0.001	0.5	0.007	0.001	<0.001	0.002	0.001	0.02	
Sexo (mujer)	-0.03	0.02	0.16	-0.007	0.01	0.6	-0.02	0.02	0.4	-0.005	0.01	0.7	
Edad (años)	0.03	0.006	<0.001	0.01	0.004	<0.001	0.03	0.006	<0.001	0.01	0.005	<0.001	
Peso al nacer (g)	-0.04	0.06	0.42	-0.001	0.02	0.9	0.1	0.04	0.01	0.04	0.02	0.1	

óseo en fémur; aDMO F área de la: densidad mineral ósea en fémur; CMO L1-L4: contenido mineral óseo de L1 a L4 y aDMO L1-L4: área de la densidad mineral ósea de L1 a L4

Tabla 6.- Regresión lineal múltiple ajustada por parámetros asociados a CMO y aDMO en niños PEG y AEG

IMMA: índice de masa muscular apendicular, PEG: pequeños para la edad gestacional, AEG: adecuados para la edad gestacional

**Ajustada por sexo, edad, grasa corporal, peso al nacer

Evaluación de marcadores bioquímicos del metabolismo mineral óseo

La prevalencia de insuficiencia de vitamina D fue elevada: el 48.8% en los niños PEG y 47.9% en los niños AEG, y el 17.1% de los niños PEG y 16.7% de los niños AEG presentó

deficiencia. Además, se identificó un 2% de los niños PEG y un 11% de los niños AEG con

	BCMO (n=9) Media ± DE	ACMO (n=34) Media ± DE	p*
Parámetros bioquímicos			
PTHi (pg/mL)	43.9±21	46.7±17.7	0.7
25-Vit D (ng/mL)	31.4 ±9.2	28.2±8.7	0.3
Osteocalcina (ng/mL)	93.3±41	87.3±25.4	0.7
Calcio (mg/dL)	9.6 ± 1.2	9.8 ± 1.3	0.7
Fósforo (mg/dL)	5.1±1.1	4.6±0.7	0.2
Magnesio (mg/dL)	1.9±0.3	1.8±0.2	0.3

niveles de PTHi superiores a 65 ng/ml (p=0.21). Se encontró una asociación negativa entre los niveles de vitamina D y PTH de -0.33 (p=0.03) en el grupo PEG; sin embargo, en el grupo AEG ésta no fue estadísticamente significativa -0.26 (p=0.06).

Los niños nacidos PEG presentaron niveles menores de OCN en comparación con los niños con AEG; sin embargo; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (**Tabla 3**). No hubo diferencias significativas en los parámetros bioquímicos al comparar a los niños PEG con BCMO y ACMO (**Tabla 7**).

Tabla 7.- Comparación de parámetros bioquímicos en niños PEG con y sin BCMO

DISCUSIÓN

En el presente estudio encontramos que los niños en edad escolar nacidos PEG presentan menor CMO y DMO, así como, un incremento en el riesgo de tener BCMO en comparación con los niños AEG. El factor que influyó más en el CMO y DMO fue el IMMA en ambos grupos, aún ajustado por edad, sexo y masa grasa. Lo anterior concuerda con algunos hallazgos en donde se menciona que en niños PEG con un adecuado *catch up growth* hay una correlación entre la FFM y parámetros de marcadores óseos (Deodati et al., 2021).

En el crecimiento y desarrollo del niño, el hueso y el músculo adquieren masa y fuerza de manera coordinada y conjunta, lo cual se conoce como la hipótesis del desarrollo mecánico del hueso, este desarrollo es influenciado por la edad, sexo, peso, actividad física y factores hormonales (Laurent et al., 2016). Por lo anterior, aunque en nuestro estudio no se observó asociación entre el CMO y la actividad física, el entrenamiento muscular desde etapas tempranas del desarrollo en niños PEG puede ser una estrategia de prevención para disminuir

el riesgo de BCMO relacionada a déficit en la masa muscular (Hind & Burrows, 2007). En nuestro análisis multivariado se confirma que el CMO y la DMO (TBLH, F, L1-L4) tienen una fuerte asociación con el IMMA en ambos grupos. Por otro lado, el score PAQ-C obtenido en nuestra población fue muy bajo y la prevalencia de inactividad fue elevada; lo anterior explica la falta de asociación.

En cuanto a la masa grasa, algunos estudios han analizado la asociación entre la adiposidad y la mineralización ósea; teniendo resultados controversiales, probablemente como consecuencia del diseño de los estudios, el sitio óseo analizado, y algunos métodos estadísticos utilizados para ajustar por masa muscular, maduración y estructura. La grasa corporal tienen un efecto positivo en el hueso, no solo por la carga mecánica sino también por el efecto metabólico de algunas hormonas reguladoras óseas que son secretadas o reguladas por los adipocitos(Gimble & Nuttall, 2012). Gilsanz et al utilizó tomografía computarizada para evaluar la asociación entre tejido adiposo visceral y masa grasa subcutánea en el hueso femoral, observando que la grasa visceral se asocia negativamente con el hueso cortical y la grasa subcutánea tienen una asociación positiva con el hueso cortical ($p <0.01$)(Kelley et al., 2017; Lee & Karsenty, 2008). Lo anterior, lleva a la conclusión de que la grasa subcutánea puede ser beneficiosa para la estructura ósea mientras que la grasa visceral puede representar un factor negativo para la mineralización ósea. En nuestra población la masa grasa resultó tener un efecto positivo en el CMO_{TBLH} y DMO_{TBLH} en ambos grupos de estudio.

En la mayoría de las investigaciones en donde se analiza la asociación entre bajo peso al nacer o PEG en niños y adultos con la osteopenia u osteoporosis, se incluyen niños prematuros o con muy bajo peso al nacer, lo que dificulta el esclarecimiento del efecto sobre la falta de maduración ósea del peso al nacer del efecto propiciado por la prematuros. Una de las fortalezas con la que cuenta nuestro estudio es que únicamente se incluyen niños a término PEG y AEG, disminuyendo el sesgo en el análisis de esas variables.

El estudio retrospectivo de Deodati et al, en donde únicamente se incluyen niños a término PEG y AGE, se encontró que los niños PEG con una recuperación en el crecimiento adecuada tenían los parámetros óseos y de composición corporal similares a los niños AEG. Lo anterior resalta la importancia de darle seguimiento a los niños PEG con el objetivo de que tengan una tasa de crecimiento adecuada y no afecte el desarrollo muscular y óseo.

Otro factor a considerar es el nivel socioeconómico de los niños; ya que, en este estudio todos tenían un bajo nivel socioeconómico. El nivel socioeconómico es una importante determinante social que se ha relacionado con condiciones crónicas, incluyendo osteoporosis, en este sentido un ambiente adverso en períodos críticos de desarrollo afecta a que los niños nacidos PEG puedan tener un *catch up growth* adecuado.

La OCN se ha descrito como la molécula clave en la interacción hueso-músculo. La OCN es un polipéptido, producida principalmente por osteoblastos y es la proteína principal de la matriz ósea (Zoch et al., 2016). Su función principal es la de regular la mineralización ósea, pero sus concentraciones séricas no se encuentran asociadas con el CMO y mayor riesgo de osteoporosis (Rossi et al., 2019). Los estudios acerca de las concentraciones séricas en niños son escasos y han demostrado resultados discordantes (Paldánius et al., 2013; Szathmári et al., 2000).

En el presente estudio, los niños nacidos PEG y –particularmente la población masculina– mostraron niveles significativamente menores de OCN que los nacidos AEG. Lo anterior se debe, a que las niñas comienzan la pubertad más tempranamente que los niños, y logran las concentraciones máximas de OCN entre 9-13 años en niñas, comparado con los niños, que logran estas concentraciones entre los 10-15 años en niños (Ambroszkiewicz et al., 2002). No encontramos asociación entre los niveles séricos de OCN y masa muscular en ninguno de los grupos; los únicos factores asociados positivamente con las concentraciones séricas de OCN fueron el sexo y el peso al nacer. Similar a nuestro estudio, Namgung y cols reportaron niveles menores de OCN en niños PEG (Namgung et al., 1993).

Por otro lado, la prevalencia de deficiencia de vitamina D fue elevada; reportes previos de estudios realizados en México reportan hallazgos semejantes (Flores et al., 2021). Además se ha reportado que la ingesta de vitamina D del 53% de los niños mexicanos es inadecuada (<4,06 mcg/d) (Pedroza-Tobías et al., 2016); sin embargo, en nuestro estudio encontró que el 100% de los niños que viven en comunidades rurales no alcanzan las recomendaciones nutricionales, esto a su vez relacionado al difícil acceso a las principales fuentes de éste micronutrientos (productos lácteos).

El consumo de calcio no se asoció con el CMO o con mayor riesgo para bajo CMO; sin embargo, la ingesta diaria de calcio es un determinante importante para alcanzar la madurez esquelética en la adolescencia. Más del 50% de la población estudiada no cumplió con la

ingesta diaria recomendada (IDR) de calcio. Los ensayos clínicos prospectivos aleatorizados han demostrado que la suplementación con calcio puede aumentar la adquisición de masa ósea durante la adolescencia y la edad adulta temprana; sin embargo, cuando se suspende la suplementación con calcio, el efecto benéfico sobre los huesos parece desaparecer (Winzenberg et al., 2006). Los resultados de esta investigación en torno a una ingesta diaria de calcio insuficiente, justifican la suplementación de calcio para cumplir con los requerimientos diarios y disminuir el riesgo de bajo CMO. Aunque señalar que siempre será prioritario el brindar orientación nutricional sobre las fuentes de calcio en los alimentos, ya que, existen una gran variedad de fuentes dietéticas tanto vegetales como animales que nos permiten cubrir los requerimientos nutricionales.

Una de las fortalezas de este estudio es que es el primero realizado en niños mexicanos nacidos a término en donde se compara la MG, FFM, MMA, CMO y DMO, además de evaluar los factores ambientales que afectan la masa ósea. Algunas de las limitantes del estudio fueron la limitada información acerca del tratamiento prenatal, así como la falta de datos antropométricos en los primeros años de vida de los niños.

En conclusión, este estudio muestra que hay diferencias entre CMO y DMO entre niños PEG y AEG. El factor que contribuyó más en esta diferencia fue el IMMA. Lo anterior, nos lleva a implementar medidas que garanticen un catch up growth adecuado, así como, una adecuada reserva de masa muscular en niños PEG con bajo nivel socioeconómico.

REFERENCIAS

- Abou Samra, H., Stevens, D., Binkley, T., & Specker, B. (2009). Determinants of bone mass and size in 7-year-old former term, late-preterm, and preterm boys. *Osteoporosis International*, 20(11), 1903-1910. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-0896-z>
- Akhiiarova, K., Khusainova, R., Minniakhmetov, I., Mokrysheva, N., & Tyurin, A. (2023). Peak Bone Mass Formation: Modern View of the Problem. *Biomedicines*, 11(11), Article 11. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11112982>
- Ambroszkiewicz, J., Gajewska, J., & Laskowska-Klita, T. (2002). [Serum osteocalcin and bone alkaline phosphatase in healthy children in relation to age and gender]. *Medycyna Wieku Rozwojowego*, 6(3), 257-265.
- Arnold, A., Dennison, E., Kovacs, C. S., Mannstadt, M., Rizzoli, R., Brandi, M. L., Clarke, B., & Thakker, R. V. (2021). Hormonal regulation of biomineralization. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(5), 261-275. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00477-2>
- Bachrach, L. K. (2001). Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 12(1), 22-28. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(00\)00336-2](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(00)00336-2)
- Backstrom, M. C., Kuusela, A. L., Koivisto, A. M., & Sievanen, H. (2005). Bone structure and volumetric density in young adults born prematurely: A peripheral quantitative computed tomography study. *Bone*, 36(4), 688-693.
- Bailey, D. A., Mckay, H. A., Mirwald, R. L., Crocker, P. R. E., & Faulkner, R. A. (1999). A Six-Year Longitudinal Study of the Relationship of Physical Activity to Bone Mineral Accrual in Growing Children: The University of Saskatchewan Bone Mineral Accrual Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14(10), 1672-1679. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.10.1672>
- Bailey, D. a, McKay, H. a, Mirwald, R. L., Crocker, P. R., & Faulkner, R. a. (1999). A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: The university of Saskatchewan bone mineral accrual study. *Journal of bone and mineral research*, 14(10), 1672-1679. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.10.1672>

Bala, Y., Farlay, D., Delmas, P. D., Meunier, P. J., & Boivin, G. (2010). Time sequence of secondary mineralization and microhardness in cortical and cancellous bone from ewes. *Bone*, 46(4), 1204-1212. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.11.032>

Balasuriya, C. N. D., Evensen, K. A. I., Mosti, M. P., Brubakk, A.-M., Jacobsen, G. W., Indredavik, M. S., Schei, B., Stunes, A. K., & Syversen, U. (2017). Peak Bone Mass and Bone Microarchitecture in Adults Born With Low Birth Weight Preterm or at Term: A Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102(7), 2491-2500. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3827>

Barker, D. (1990). The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ: British Medical Journal*, 301(156), 1111. <https://doi.org/10.1136/bmj.301.6761.1111>

Barker, D. J., Osmond, C., Golding, J., Kuh, D., & Wadsworth, M. E. (1989). Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Bmj*, 298(March), 564-567. <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6673.564>

Battafarano, G., Rossi, M., Marampon, F., Minisola, S., & Del Fattore, A. (2020). Bone Control of Muscle Function. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1178. <https://doi.org/10.3390/ijms21041178>

Belkacemi, L., B??dard, I., Simoneau, L., & Lafond, J. (2005). Calcium channels, transporters and exchangers in placenta: A review. En *Cell Calcium* (Vol. 37, Número 1, pp. 1-8). <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2004.06.010>

Benz, K., & Amann, K. (2010). Maternal nutrition, low nephron number and arterial hypertension in later life. *Biochim Biophys Acta*, 1802(12), 1309-1317. <https://doi.org/10.1016/j.bbadi.2010.03.002>

Bischoff-Ferrari, H. A., Willett, W. C., Wong, J. B., Giovannucci, E., Dietrich, T., & Dawson-Hughes, B. (2005). Fracture prevention with vitamin D supplementation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 293(18), 2257-2264. <https://doi.org/10.1001/jama.293.18.2257>

Bishop, N. J., Dahlenburg, S. L., Fewtrell, M. S., Morley, R., & Lucas, A. (1996). Early diet of preterm infants and bone mineralization at age five years. *Acta Paediatr*, 85(2), 230-236. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb13999.x>

Bolamperti, S., Villa, I., & Rubinacci, A. (2022). Bone remodeling: An operational process ensuring survival and bone mechanical competence. *Bone Research*, 10(1), 1-19. <https://doi.org/10.1038/s41413-022-00219-8>

Bonilla, C., Ness, A. R., Wills, A. K., Lawlor, D. A., Lewis, S. J., & Davey Smith, G. (2014). Skin pigmentation, sun exposure and vitamin D levels in children of the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *BMC Public Health*, 14(1), 597. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-597>

- Bonjour, J. P., Chevalley, T., Ferrari, S., & Rizzoli, R. (2009). The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Publica de Mexico*, 51(SUPPL.1). <https://doi.org/10.1590/S0036-36342009000700004>
- Bosco, F., Musolino, V., Gliozzi, M., Nucera, S., Carresi, C., Zito, M. C., Scarano, F., Scicchitano, M., Reale, F., Ruga, S., Maiuolo, J., Macrì, R., Guarneri, L., Coppoletta, A. R., Mollace, R., Muscoli, C., Palma, E., & Mollace, V. (2021). The muscle to bone axis (and viceversa): An encrypted language affecting tissues and organs and yet to be codified? *Pharmacological Research*, 165, 105427. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105427>
- Bowden, L. S., Jones, C. J., & Ryan, S. W. (1999). Bone mineralisation in ex-preterm infants aged 8 years. *European Journal of Pediatrics*, 158(8), 658-661. <https://doi.org/10.1007/s004310051171>
- Britto, J. M., Fenton, A. J., Holloway, W. R., & Nicholson, G. C. (1994). Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. *Endocrinology*, 134(1), 169-176. <https://doi.org/10.1210/endo.134.1.8275930>
- Calvi, L. M., Schipani, E., & Pth, P. H. (2000). *The PTH / PTHrP receptor in Jansen 's metaphyseal chondrodysplasia*. 9, 545-554.
- Casazza, K., Hanks, L. J., & Fields, D. A. (2014). The Relationship Between Bioactive Components in Breast Milk and Bone Mass in Infants. *BoneKEy Reports*, 3(577), 1-6. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2014.72>
- Choi, I. A., Umemoto, A., Mizuno, M., & Park-Min, K.-H. (2024). Bone metabolism – an underappreciated player. *Npj Metabolic Health and Disease*, 2(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s44324-024-00010-9>
- Christakos, S., Ajibade, D., Dhawan, P., Fechner, A., & Mady, L. (2011). Vitamin D: Metabolism. *Endocrinology And Metabolism*, 39(2), 243-253. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.002>. Vitamin
- Chunga Vega, F., Gómez de Tejada, M. J., González Hachero, J., Pérez Cano, R., & Coronel Rodriguez, C. (1996). Low bone mineral density in small for gestational age infants: Correlation with cord blood zinc concentrations. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 75(2), F126-9.
- Cole, Z. A., Dennison, E. M., & Cooper, C. (2008). Osteoporosis epidemiology update. En *Current Rheumatology Reports* (Vol. 10, Número 2, pp. 92-96). <https://doi.org/10.1007/s11926-008-0017-6>
- Cooper, C. (2005). Epidemiology of osteoporotic fracture: Looking to the future. En *Rheumatology* (Vol. 44, Número SUPPL. 4). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei060>
- Cooper, C., Cawley, M., Bhalla, A., Egger, P., Ring, F., Morton, L., & Barker, D. (1995). Childhood growth, physical activity, and peak bone mass in women. *Journal of bone and*

mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 10(6), 940-947. <https://doi.org/10.1002/jbm.5650100615>

Cooper, C., Eriksson, J. G., Forsén, T., Osmond, C., Tuomilehto, J., & Barker, D. J. P. (2001). Maternal height, childhood growth and risk of hip fracture in later life: A longitudinal study. *Osteoporosis International*, 12(8), 623-629. <https://doi.org/10.1007/s001980170061>

Cooper, C., Javaid, M. K., Taylor, P., Walker-Bone, K., Dennison, E., & Arden, N. (2002). The fetal origins of osteoporotic fracture. En *Calcified Tissue International* (Vol. 70, Número 5, pp. 391-394). <https://doi.org/10.1007/s00223-001-0044-z>

Cooper, C., Walker-Bone, K., Arden, N., & Dennison, E. (2000). Novel insights into the pathogenesis of osteoporosis: The role of intrauterine programming. *Rheumatology (Oxford, England)*, 39(12), 1312-1315.

Cooper, C., Westlake, S., Harvey, N., Javaid, K., Dennison, E., & Hanson, M. (2006). Review: Developmental origins of osteoporotic fracture. En *Osteoporosis International* (Vol. 17, Número 3, pp. 337-347). <https://doi.org/10.1007/s00198-005-2039-5>

Cooper, D. M., Ahmad, I., Nemet, D., Eliakim, A., Koeppel, R., Grochow, D., Coussens, M., Gallitto, S., Rich, J., Pontello, A., Leu, S. Y., & Waffarn, F. (2010). Body composition and its components in preterm and term newborns: A cross-sectional, multimodal investigation. *American Journal of Human Biology*, 22(1), 69-75. <https://doi.org/10.1002/ajhb.20955>

Crocker, P. R., Bailey, D. A., Faulkner, R. A., Kowalski, K. C., & McGrath, R. (1997). Measuring general levels of physical activity: Preliminary evidence for the Physical Activity Questionnaire for Older Children. *Med Sci Sports Exerc*, 29(10), 1344-1349. <https://doi.org/10.1097/00005768-199710000-00011>

de Boo, H. a, & Harding, J. E. (2006). The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 46(1), 4-14. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2006.00506.x>

De Chavez, M.M.; Hernandez, M.; Roldan, J. A. (1992). *Mexico, Tablas de uso practico del valor nutritivo de los alimentos de mayor consumo en México*. CONAL/INNSZ.

de Onis, M., Onyango, A., Borghi, E., Siyam, A., Blössner, M., & Lutter, C. (2012). Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. *Public Health Nutrition*, 15(09), 1603-1610. <https://doi.org/10.1017/S136898001200105X>

DeLise, A. M., Fischer, L., & Tuan, R. S. (2000). Cellular interactions and signaling in cartilage development. *Osteoarthritis and Cartilage*, 8(5), 309-334. <https://doi.org/10.1053/joca.1999.0306>

Dennison, E., Cole, Z., & Cooper, C. (2005). Diagnosis and epidemiology of osteoporosis. *Current opinion in rheumatology*, 17(4), 456-461. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2006.08.003>

Dennison, E. M., Arden, N. K., Keen, R. W., Syddall, H., Day, I. N. M., Spector, T. D., & Cooper, C. (2001). Birthweight, vitamin D receptor genotype and the programming of osteoporosis. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 15(3), 211-219. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3016.2001.00350.x>

DENNISON, E. M., HARVEY, N. C., & COOPER, C. (2013). Programming of Osteoporosis and Impact on Osteoporosis Risk. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 56(3), 549-555. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31829cb9b0>

Dennison, E. M., Syddall, H. E., Sayer, A. A., Gilbody, H. J., & Cooper, C. (2005). Birth weight and weight at 1 year are independent determinants of bone mass in the seventh decade: The hertfordshire cohort study. *Pediatric Research*, 57(4), 582-586. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000155754.67821.CA>

Deodati, A., Manco, M., Mariani, M., Bocchini, S., Höglér, W., Cappa, M., & Fintini, D. (2021). Bone density and body composition in small for gestational age children with adequate catch up growth: A preliminary retrospective case control study. *Bone*, 153, 116114. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116114>

Doga, M., Bonadonna, S., Gola, M., Mazziotti, G., Nuzzo, M., & Giustina, A. (2005). GH deficiency in the adult and bone. En *Journal of endocrinological investigation*. (Vol. 28, Número 8 Suppl, pp. 18-23).

E.L., W., N.C., H., E.M., D., C., E., & C., C. (2009). Maternal nutrition and bone health in the offspring. En *International Journal of Clinical Rheumatology* (Vol. 4, Número 2, pp. 133-145). <https://doi.org/10.2217/ijr.09.8>

Fewtrell, M. S., Williams, J. E., Singhal, A., Murgatroyd, P. R., Fuller, N., & Lucas, A. (2009). Early diet and peak bone mass: 20 year follow-up of a randomized trial of early diet in infants born preterm. *Bone*, 45(1), 142-149. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.03.657>

Fewtrell, Prentice, A., Cole, T. J., & Lucas, A. (2000). Effects of growth during infancy and childhood on bone mineralization and turnover in preterm children aged 8-12 years. *Acta Paediatr*, 89(2), 148-153. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2000.tb01207.x>

Florencio-Silva, R., Sasso, G. R. da S., Sasso-Cerri, E., Simões, M. J., & Cerri, P. S. (2015). Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed Research International*, 2015, 421746. <https://doi.org/10.1155/2015/421746>

Flores, M. E., Rivera-Pasquel, M., Valdez-Sánchez, A., Cruz-Góngora, V. de la, Contreras-Manzano, A., Shamah-Levy, T., & Villalpando, S. (2021). Vitamin D status in Mexican children 1 to 11 years of age: An update from the Ensanut 2018-19. *Salud Pública de México*, 63(3 May-Jun), Article 3 May-Jun. <https://doi.org/10.21149/12156>

Foley, S., Quinn, S., & Jones, G. (2009). Tracking of bone mass from childhood to adolescence and factors that predict deviation from tracking. *Bone*, 44(5), 752-757. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.11.009>

- Gale, C. R., Martyn, C. N., Kellingray, S., Eastell, R., & Cooper, C. (2001). Intrauterine programming of adult body composition. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(1), 267-272. <https://doi.org/10.1210/jc.86.1.267>
- Gasser, J. A., & Kneissel, M. (2017). Bone Physiology and Biology. En S. Y. Smith, A. Varela, & R. Samadfa (Eds.), *Bone Toxicology* (pp. 27-94). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56192-9_2
- Gimble, J. M., & Nuttall, M. E. (2012). The relationship between adipose tissue and bone metabolism. En *Clinical Biochemistry* (Vol. 45, Número 12, pp. 874-879). <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.03.006>
- Gomella, T. L., Cunningham, M. D., Eyal, F. G., & Tuttle, D. J. (2013). Gestational Age and Birthweight Classification. En *Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs* (7.^a ed.). McGraw-Hill Education. accesspediatrics.mhmedical.com/content.aspx?aid=1107523966
- Goodfellow, L. R., Cooper, C., & Harvey, N. C. (2010). Regulation of placental calcium transport and offspring bone health. En *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 2, Número FEB). <https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00003>
- Guéguen, R., Jouanny, P., Guillemin, F., Kuntz, C., Pourel, J., & Siest, G. (1995). Segregation analysis and variance components analysis of bone mineral density in healthy families. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 10(12), 2017-2022. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650101223>
- Gundberg, C. M., Lian, J. B., & Booth, S. L. (2012). Vitamin K-Dependent Carboxylation of Osteocalcin: Friend or Foe? *Advances in Nutrition*, 3(2), 149-157. <https://doi.org/10.3945/an.112.001834>
- Hales, C. N., & Barker, D. J. P. (2001). The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes. *British Medical Bulletin*, 60(1), 5-20. <https://doi.org/10.1093/bmb/60.1.5>
- Hales, C. N., & Barker, D. J. P. (2013). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: The thrifty phenotype hypothesis. *International Journal of Epidemiology*, 42(5), 1215-1222. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt133>
- Hamed, H. M., Purdie, D. W., Ramsden, C. S., Carmichael, B., Steel, S. A., & Howey, S. (1993). Influence of birth weight on adult bone mineral density. *Osteoporos Int*, 3(1), 1-2.
- Henriksen, C., Brunvand, L., Stoltenberg, C., Trygg, K., Haug, E., & Pedersen, J. I. (1995). Diet and vitamin D status among pregnant Pakistani women in Oslo. *European journal of clinical nutrition*, 49(3), 211-218.
- Hereford, T., Kellish, A., Samora, J. B., & Reid Nichols, L. (2024). Understanding the importance of peak bone mass. *Journal of the Pediatric Orthopaedic Society of North America*, 7, 100031. <https://doi.org/10.1016/j.jposna.2024.100031>

Hernandez, C. J., Beaupré, G. S., & Carter, D. R. (2003). A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. *Osteoporosis International*, 14(10), 843-847.
<https://doi.org/10.1007/s00198-003-1454-8>

Hind, K., & Burrows, M. (2007). Weight-bearing exercise and bone mineral accrual in children and adolescents: A review of controlled trials. *Bone*, 40(1), 14-27.
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.07.006>

Hock, J. M., Centrella, M., & Canalis, E. (1988). Insulin-like growth factor I has independent effects on bone matrix formation and cell replication. *Endocrinology*, 122(1), 254-260. <https://doi.org/10.1210/endo-122-1-254>

Hokken-Koelega, a C., De Ridder, M. a, Lemmen, R. J., Den Hartog, H., De Muinck Keizer-Schrama, S. M., & Drop, S. L. (1995). Children born small for gestational age: Do they catch up? *Pediatric research*, 38(2), 267-271. <https://doi.org/10.1203/00006450-199508000-00022>

Holroyd, C., Harvey, N., Dennison, E., & Cooper, C. (2012). Epigenetic influences in the developmental origins of osteoporosis. En *Osteoporosis International* (Vol. 23, Número 2, pp. 401-410). <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1671-5>

Holt, R. I. G. (2002). Fetal programming of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. En *Trends in Endocrinology and Metabolism* (Vol. 13, Número 9, pp. 392-397).
[https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(02\)00697-5](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(02)00697-5)

Hui, S. L., Slemenda, C. W., & Johnston, C. C. (1990). The contribution of bone loss to postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*, 1(1), 30-34.
<https://doi.org/10.1007/BF01880413>

Järvenpää, A.-L., Kajantie, E., Eriksson, J. G., Mäkitie, O., Hovi, P., Strang-Karlsson, S., & Andersson, S. (2009). Decreased Bone Mineral Density in Adults Born with Very Low Birth Weight: A Cohort Study. *PLoS Med*, 6(8), e1000135.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000135>

Javaid, M. K., & Cooper, C. (2002). Prenatal and childhood influences on osteoporosis. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 16(2), 349-367.
<https://doi.org/10.1053/beem.2002.0199>

Jensen, R. B., Vielwerth, S., Frystyk, J., Veldhuis, J., Larsen, T., Mølgaard, C., Greisen, G., & Juul, A. (2008). Fetal growth velocity, size in early life and adolescence, and prediction of bone mass: Association to the GH-IGF axis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 23(3), 439-446.
<https://doi.org/10.1359/jbm.071034>

Jones, G., Riley, M., & Dwyer, T. (2000). Breastfeeding in early life and bone mass in prepubertal children: A longitudinal study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis*

- and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 11(2), 146-152.*
<https://doi.org/10.1007/PL00004176>
- Jones, R. H., & Ozanne, S. E. (2009). Fetal programming of glucose-insulin metabolism. *Molecular and Cellular Endocrinology, 297(1-2), 4-9.*
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.06.020>
- Kalkwarf, H. J., Abrams, S. A., DiMeglio, L. A., Koo, W. W. K., Specker, B. L., Weiler, H., & International Society for Clinical Densitometry. (2014). Bone densitometry in infants and young children: The 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry: The Official Journal of the International Society for Clinical Densitometry, 17(2), 243-257.* <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2014.01.002>
- Karnati, S., Kollikonda, S., & Abu-Shaweeh, J. (2020). Late preterm infants—Changing trends and continuing challenges. *International Journal of Pediatrics & Adolescent Medicine, 7(1), 36-44.* <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2020.02.006>
- Kelley, J., Crabtree, N., & Zemel, B. S. (2017). Bone density in the obese child—Clinical considerations and diagnostic challenges. *Calcified tissue international, 100(5), 514-527.* <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0233-4>
- Khan, A., Nasrullah, F. D., & Jaleel, R. (2016). Frequency and risk factors of low birth weight in term pregnancy. *Pakistan Journal of Medical Sciences, 32(1), 138-142.* <https://doi.org/10.12669/pjms.321.8120>
- Kimball, S., Fuleihan, G. E.-H., & Vieth, R. (2008). Vitamin D: A Growing Perspective. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 45(4), 339-414.* <https://doi.org/10.1080/10408360802165295>
- Koo, W. W., Bush, J., Walters, J., & Carlson, S. E. (1998). Postnatal development of bone mineral status during infancy. *Journal of the American College of Nutrition, 17(1), 65-70.* <https://doi.org/10.1080/07315724.1998.10720457>
- Kovacs, C. S. (2006). Skeletal Physiology: Fetus and Neonate. *Bone And Mineral, 50-74.*
- Kovacs, C. S. (2014). Bone development and mineral homeostasis in the fetus and neonate: Roles of the calcitropic and phosphotrophic hormones. *Physiological reviews, 94(4), 1143-1218.* <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2014>
- Kovacs, C. S., Manley, N. R., Moseley, J. M., John Martin, T., & Kronenberg, H. M. (2001). Fetal parathyroids are not required to maintain placental calcium transport. *Journal of Clinical Investigation, 107(8), 1007-1015.* <https://doi.org/10.1172/jci11321>
- Kowalski, K. C., Crocker, P. R. E., & Faulkner, R. A. (1997). Validation of the physical activity questionnaire for older children. *Pediatric Exercise Science, 9(2), 174-186.* <https://doi.org/10.3967/bes2016.022>

Kuba, V. M., Leone, C., & Damiani, D. (2013). Is waist-to-height ratio a useful indicator of cardio-metabolic risk in 6-10-year-old children? *BMC pediatrics*, 13, 91. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-91>

Laron, Z. (2001). Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): A growth hormone. *Molecular pathology : MP*, 54(5), 311-316. <https://doi.org/10.1136/mp.54.5.311>

Larose, T. L., Chen, Y., Camargo, C. A., Langhammer, A., Romundstad, P., & Mai, X.-M. (2014). Factors associated with vitamin D deficiency in a Norwegian population: The HUNT Study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 68(2), 165-170. <https://doi.org/10.1136/jech-2013-202587>

Laurent, M. R., Dubois, V., Claessens, F., Verschueren, S. M. P., Vanderschueren, D., Gielen, E., & Jardí, F. (2016). Muscle-bone interactions: From experimental models to the clinic? A critical update. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 432, 14-36. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.10.017>

Lee, N. K., & Karsenty, G. (2008). Reciprocal regulation of bone and energy metabolism. En *Trends in Endocrinology and Metabolism* (Vol. 19, Número 5, pp. 161-166). <https://doi.org/10.1016/j.tem.2008.02.006>

Lee, N. K., Sowa, H., Hinoi, E., Ferron, M., Ahn, J. D., Confavreux, C., Dacquin, R., Mee, P. J., McKee, M. D., Jung, D. Y., Zhang, Z., Kim, J. K., Mauvais-Jarvis, F., Ducy, P., & Karsenty, G. (2007). Endocrine Regulation of Energy Metabolism by the Skeleton. *Cell*, 130(3), 456-469. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.047>

Mallorie, A., & Shine, B. (2022). Normal bone physiology, remodelling and its hormonal regulation. *Surgery (Oxford)*, 40(3), 163-168. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2021.12.001>

Martin, R., Harvey, N. C., Crozier, S. R., Poole, J. R., Javaid, M. K., Dennison, E. M., Inskip, H. M., Hanson, M., Godfrey, K. M., Cooper, C., & Lewis, R. (2007). Placental calcium transporter (PMCA3) gene expression predicts intrauterine bone mineral accrual. *Bone*, 40(5), 1203-1208. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.12.060>

McCance, R. A., & Widdowson, E. M. (1974). The Determinants of Growth and Form. *Proceedings of the Royal Society of London*:, 185(1078), 1-17. <https://doi.org/10.1098/rspb.1974.0001>

Mochizuki, H., Hakeda, Y., Wakatsuki, N., Usui, N., Akashi, S., Sato, T., Tanaka, K., & Kumegawa, M. (1992). Insulin-like growth factor-I supports formation and activation of osteoclasts. *Endocrinology*, 131(3), 1075-1080. <https://doi.org/10.1210/endo.131.3.1505451>

Mølgaard, C., Larnkjær, A., Mark, A. B., & Michaelsen, K. F. (2011). Are early growth and nutrition related to bone health in adolescence? The Copenhagen Cohort Study of infant nutrition and growth. *The American journal of clinical nutrition*, 94(6 Suppl), 1865S-1869S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.001214>

- Moore, C., Murphy, M. M., Keast, D. R., & Holick, M. F. (2004). Vitamin D intake in the United States. *Journal of the American Dietetic Association, 104*(6), 980-983. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2004.03.028>
- Moran, D. S., McClung, J. P., Kohen, T., & Lieberman, H. R. (2013). Vitamin d and physical performance. *Sports medicine (Auckland, N.Z.), 43*(7), 601-611. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0036-y>
- Morley, R., & Lucas, a. (1994). Influence of early diet on outcome in preterm infants. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement, 405*, 123-126.
- Mughal, M. Z., Ross, R., & Tsang, R. C. (1989). Clearance of calcium across in situ perfused placentas of intrauterine growth-retarded rat fetuses. *Pediatr Res, 25*(4), 420-422.
- Murshed, M. (2018). Mechanism of Bone Mineralization. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 8*(12), a031229. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031229>
- Murshed, M., Schinke, T., McKee, M. D., & Karsenty, G. (2004). Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins. *Journal of Cell Biology, 165*(5), 625-630. <https://doi.org/10.1083/jcb.200402046>
- Namgung, R., & Tsang, R. C. (2000). Factors affecting newborn bone mineral content: In utero effects on newborn bone mineralization. *The Proceedings of the Nutrition Society, 59*(1), 55-63. <https://doi.org/10.1017/S0029665100000070>
- Namgung, R., Tsang, R. C., Specker, B. L., Sierra, R. I., & Ho, M. L. (1993). Reduced serum osteocalcin and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations and low bone mineral content in small for gestational age infants: Evidence of decreased bone formation rates. *The Journal of Pediatrics, 122*(2), 269-275. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(06\)80132-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(06)80132-0)
- Nesby-O'Dell, S., Scanlon, K. S., Cogswell, M. E., Gillespie, C., Hollis, B. W., Looker, A. C., Allen, C., Dougherty, C., Gunter, E. W., & Bowman, B. a. (2002). Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *The American journal of clinical nutrition, 76*(1), 187-192.
- Oliver, H., Jameson, K. A., Sayer, A. A., Cooper, C., & Dennison, E. M. (2007). Growth in early life predicts bone strength in late adulthood: The Hertfordshire Cohort Study. *Bone, 41*(3), 400-405. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.05.007>
- Ong, K. K. L., Preece, M. A., Emmett, P. M., Ahmed, M. L., & Dunger, D. B. (2002). Size at Birth and Early Childhood Growth in Relation to Maternal Smoking, Parity and Infant Breast-Feeding: Longitudinal Birth Cohort Study and Analysis. *Pediatric Research, 52*(6), 863-867. <https://doi.org/10.1203/00006450-200212000-00009>

- Ono, T., Hayashi, M., Sasaki, F., & Nakashima, T. (2020). RANKL biology: Bone metabolism, the immune system, and beyond. *Inflammation and Regeneration*, 40(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s41232-019-0111-3>
- Organization, W. H. (2004). WHO SCIENTIFIC GROUP ON THE ASSESSMENT OF OSTEOPOROSIS AT PRIMARY HEALTH Care Level. *World Health Organization*, May(May 2004), 5-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08761-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08761-5)
- Osuchukwu, O. O., & Reed, D. J. (2024). Small for Gestational Age (Archived). En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563247/>
- Paldánius, P. M., Ivaska, K. K., Hovi, P., Andersson, S., Eriksson, J. G., Väänänen, K., Kajantie, E., & Mäkitie, O. (2013). Total and carboxylated osteocalcin associate with insulin levels in young adults born with normal or very low birth weight. *PLoS One*, 8(5), e63036. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063036>
- Papatriantafyllou, M. (2024). How muscle influences bone health. *Nature Reviews Rheumatology*, 20(8), 456-456. <https://doi.org/10.1038/s41584-024-01138-0>
- Pearce, M. S. (2005). Lifecourse study of bone health at age 49-51 years: The Newcastle thousand families cohort study. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 59(6), 475-480. <https://doi.org/10.1136/jech.2004.025999>
- Pedroza-Tobías, A., Hernández-Barrera, L., López-Olmedo, N., García-Guerra, A., Rodríguez-Ramírez, S., Ramírez-Silva, I., Villalpando, S., Carriquiry, A., & Rivera, J. A. (2016). Usual Vitamin Intakes by Mexican Populations. *The Journal of Nutrition*, 146(9), 1866S-73S. <https://doi.org/10.3945/jn.115.219162>
- Pereira-Santos, M., Costa, P. R. F., Assis, A. M. O., Santos, C. A. S. T., & Santos, D. B. (2015). Obesity and vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 16(4), 341-349. <https://doi.org/10.1111/obr.12239>
- Perrone, S., Caporilli, C., Grassi, F., Ferrocino, M., Biagi, E., Dell'Orto, V., Beretta, V., Petrolini, C., Gambini, L., Street, M. E., Dall'Asta, A., Ghi, T., & Esposito, S. (2023). Prenatal and Neonatal Bone Health: Updated Review on Early Identification of Newborns at High Risk for Osteopenia. *Nutrients*, 15(16), 3515. <https://doi.org/10.3390/nu15163515>
- Ravelli, A. C. J. (2000). Infant feeding and adult glucose tolerance, lipid profile, blood pressure, and obesity. *Archives of Disease in Childhood*, 82(3), 248-252. <https://doi.org/10.1136/adc.82.3.248>
- Rossi, M., Battafarano, G., Pepe, J., Minisola, S., & Del Fattore, A. (2019). The Endocrine Function of Osteocalcin Regulated by Bone Resorption: A Lesson from Reduced and Increased Bone Mass Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4502. <https://doi.org/10.3390/ijms20184502>

Rozenberg, S., Vandromme, J., Kroll, M., Twagirayezu, P., Vyankandondera, J., & Claus, K. (1997). The brittle bone: How to save women from osteoporosis. *International Journal of Fertility and Women's Medicine*, 42(2), 101-106.

Saenger, P., & Reiter, E. (2012). Genetic factors associated with small for gestational age birth and the use of human growth hormone in treating the disorder. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 2012(1), 12. <https://doi.org/10.1186/1687-9856-2012-12>

Sambrook, P., & Cooper, C. (2006). Osteoporosis. *Lancet (London, England)*, 367(9527), 2010-2018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68891-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68891-0)

Sayer, A. A., & Cooper, C. (2005). Fetal programming of body composition and musculoskeletal development. En *Early Human Development* (Vol. 81, Número 9, pp. 735-744). <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2005.07.003>

Schanler, R. J., Burns, P. a, Abrams, S. a, & Garza, C. (1992). Bone mineralization outcomes in human milk-fed preterm infants. *Pediatric research*, 31(6), 583-586. <https://doi.org/10.1203/00006450-199206000-00009>

Seeman, E. (2002). Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*, 359(9320), 1841-1850. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08706-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08706-8)

Simmonds, C. S., Karsenty, G., Karaplis, A. C., & Kovacs, C. S. (2010). Parathyroid hormone regulates fetal-placental mineral homeostasis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(3), 594-605. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090825>

Simmons, R. (2005). Developmental origins of adult metabolic disease: Concepts and controversies. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 16(8), 390-394. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2005.08.004>

Sopher, A. B., Fennoy, I., & Oberfield, S. E. (2015). An update on childhood bone health: Mineral accrual, assessment and treatment. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 22(1), 35-40. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000124>

Szathmári, M., Vásárhelyi, B., Szabó, M., Szabó, A., Reusz, G. S., & Tulassay, T. (2000). Higher osteocalcin levels and cross-links excretion in young men born with low birth weight. *Calcified Tissue International*, 67(6), 429-433. <https://doi.org/10.1007/s002230001193>

Vijayakumar, A., Yakar, S., & LeRoith, D. (2011). The intricate role of growth hormone in metabolism. En *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 2, Número SEP). <https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00032>

Villafán-Bernal, J. R., Sánchez-Enríquez, S., & Muñoz-Valle, J. F. (2011). Molecular modulation of osteocalcin and its relevance in diabetes (Review). En *International Journal of Molecular Medicine* (Vol. 28, Número 3, pp. 283-293). <https://doi.org/10.3892/ijmm.2011.706>

Ward, W. P. (2016). Birth Weight as an Indicator of Human Welfare. En J. Komlos & I. R. Kelly (Eds.), *The Oxford Handbook of Economics and Human Biology* (p. 0). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199389292.013.33>

Weaver, C. M., Gordon, C. M., Janz, K. F., Kalkwarf, H. J., Lappe, J. M., Lewis, R., O'Karma, M., Wallace, T. C., & Zemel, B. S. (2016). The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: A systematic review and implementation recommendations. *Osteoporosis International*, 27(4), 1281-1386. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3440-3>

Wei, J., & Karsenty, G. (2015). An Overview of the Metabolic Functions of Osteocalcin. *Current Osteoporosis Reports*, 13(3), 180-185. <https://doi.org/10.1007/s11914-015-0267-y>

Wergedal, J. E., Mohan, S., Lundy, M., & Baylink, D. J. (1990). Skeletal growth factor and other growth factors known to be present in bone matrix stimulate proliferation and protein synthesis in human bone cells. *J.Bone Miner.Res.*, 5(2), 179-186.

Winzenberg, T., Shaw, K., Fryer, J., & Jones, G. (2006). Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 333(7572), 775. <https://doi.org/10.1136/bmj.38950.561400.55>

Wołejszko, S., Genowska, A., Motkowski, R., Strukcinska, B., Klukowski, M., & Konstantynowicz, J. (2023). Insights into Prevention of Health Complications in Small for Gestational Age (SGA) Births in Relation to Maternal Characteristics: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*, 12(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/jcm12020531>

Wolf, G. (1996). Function of the bone protein osteocalcin: Definitive evidence. *Nutrition reviews*, 54(10), 332-333. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1996.tb03798.x>

Wood, C. L., Stenson, C., & Embleton, N. (2015). The Developmental Origins of Osteoporosis. *Current genomics*, 16(6), 411-418. <https://doi.org/10.2174/1389202916666150817202217>

Yang, Y. (2009). Skeletal Morphogenesis and Embryonic Development. En *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism: Seventh Edition* (pp. 1-10). <https://doi.org/10.1002/9780470623992.ch1>

Yarbrough, D., Barrett-Connor, E., & Morton, D. (2000). Birth weight as a predictor of adult bone mass in postmenopausal women: The Rancho Bernardo Study. *Osteoporosis international*, 11(7), 626-630. <https://doi.org/10.1007/s001980070085>

Zoch, M. L., Clemens, T. L., & Riddle, R. C. (2016). New Insights into the Biology of Osteocalcin. *Bone*, 82, 42. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.046>