

Estudio de la densidad mineral ósea mediante osteosonografía en niños y adolescentes sanos: valores de normalidad

J. Gimeno Ballester, C. Azcona San Julián y L. Sierrasesúмага Ariznabarreta

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54: 540-546)

Antecedentes

La osteoporosis es una enfermedad frecuente en adultos. La adquisición de una masa ósea óptima durante la infancia y adolescencia es importante en la prevención de la enfermedad. La osteosonografía permite valorar la mineralización ósea sin radiación.

Objetivos

Determinar la mineralización ósea mediante osteosonografía en niños y adolescentes caucásicos españoles para proporcionar valores normales.

Métodos

Estudio transversal en 829 niños y adolescentes voluntarios sanos de edades comprendidas entre los 6 y los 18 años (360 mujeres y 469 varones) seleccionados al azar del área urbana de Pamplona (Navarra). Se utilizó un densitómetro DBM Sonic 1200 de IGEA®. Se registraron la ingesta diaria de calcio y el grado de ejercicio físico.

Resultados

Se presentan los valores de normalidad para la velocidad del sonido (a través del hueso) dependiente de la amplitud (Ad-SOS). La Ad-SOS no cambia de manera significativa desde los 6 a los 9 años en las niñas y hasta los 10 años en los niños. Los valores de la Ad-SOS son más altos en las niñas que en los niños desde los 10 a los 14 años. A partir de esa edad no se encontraron diferencias significativas. No se encontró ninguna correlación entre la ingesta diaria de calcio, el grado de ejercicio físico y la mineralización ósea.

Conclusiones

La medida de la Ad-SOS mediante osteosonografía es un método carente de radiación, fácil, rápido y económico para medir la mineralización ósea en niños y adolescen-

tes. Es un método que puede utilizarse en la población pediátrica para la detección precoz de alteraciones en la mineralización ósea.

Palabras clave:

Mineralización ósea. Osteosonografía. Ultrasonidos. Pediatría. Prevención. Osteoporosis. Valores normales.

MEASUREMENT OF BONE MINERAL DENSITY BY OSTEOSONOGRAPHY IN HEALTHY CHILDREN AND ADOLESCENTS: DETERMINATION OF NORMAL VALUES

Background

Osteoporosis is a frequent health problem in adults. Optimization of bone mass acquisition during childhood and adolescence may play a major role in the prevention of this disease. Osteosonography is a recent technique for measuring bone mineralization without exposing the patient to radiation.

Objectives

To measure bone mineral density using osteosonography in healthy Spanish Caucasian children and adolescents in order to determine normal values.

Methods

We performed a cross sectional study of 829 healthy child and adolescent volunteers (360 girls and 469 boys) randomly selected from the urban area of Pamplona in Navarre (Spain). Ages ranged from 6 to 18 years. A DBM Sonic 1200 ultrasound densitometer from IGEA™ was used. Daily calcium dietary intake and amount of physical activity were recorded.

Este estudio ha sido financiado gracias a la Fundación Echebano (Pamplona).

Correspondencia: Dra. C. Azcona San Julián.

Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria.
Avda. Pío XII, s/n. 31080 Pamplona.
Correo electrónico: cazcona@unav.es

Recibido en octubre de 2000.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2000.

Results

Cross sectional standards for Ad-SOS are presented. Ad-SOS did not significantly change between the ages of 6 and 9 years in girls or until the age of 10 years in boys. From the ages of 10 to 14 years, Ad-SOS values were higher in girls than in boys. After the age of 14 years, no significant differences were found. No correlation was found between calcium dietary intake, amount of physical exercise or bone mineralization values.

Conclusions

Measurement of Ad-SOS by osteosonography is an easy, fast and inexpensive method for measuring bone mineral density in children and adolescents without exposing them to radiation. It can be used in the pediatric population to detect early alterations in bone mineralization.

Key words:

Bone mineralization. Osteosonography. Ultrasound. Pediatrics. Prevention. Osteoporosis. Normal values.

INTRODUCCIÓN

Durante este último siglo la esperanza de vida ha aumentado de forma considerable en los países desarrollados. Esto propicia el desarrollo de estrategias preventivas encaminadas a disminuir la incidencia de múltiples enfermedades, entre ellas la osteoporosis, para mejorar la calidad de vida de la población. En Estados Unidos, un millón y medio de fracturas cada año son atribuibles a la osteoporosis, con un coste anual de 10.000 millones de dólares por año¹. En España, diversos estudios destacan también el alto coste de las fracturas secundarias a la osteoporosis². Una vez establecida la osteoporosis en el adulto, es muy difícil de revertir y el tratamiento actual no está exento de efectos secundarios, sobre todo a largo plazo³, motivo por el cual es cada vez más necesaria su prevención, desde la edad pediátrica⁴. Ésta puede realizarse tanto adquiriendo el pico de masa ósea adecuado, como evitando la pérdida acelerada una vez conseguido dicho pico.

Existen unos mecanismos eficaces que conducen a una retención neta diaria de calcio y fósforo desde el período fetal hasta el inicio de la edad adulta⁵. Así, el pico de masa ósea se alcanza, entre los 20 y 25 años, y se mantiene durante varios años. La mayor pérdida de masa ósea tiene lugar durante la quinta y sexta décadas de la vida y, sobre todo, en mujeres tras la menopausia^{6,7}. La absorción intestinal de calcio varía con la edad, con la ingesta de fitatos, oxalatos y fibra, que disminuyen la absorción de calcio, y con la ingesta de lactosa que favorece su absorción^{6,7}. Otros factores como los valores plasmáticos de 1,25-(OH)₂, vitamina D y el genotipo de su receptor, influyen también en la absorción de calcio intestinal^{8,9}. Se discute si los niños que reciben suplementos de calcio adquieren unos valores de masa ósea superiores a los de los niños control^{10,11} o si, por el contrario, únicamente les permite alcanzar antes el pico de masa ósea¹². La eliminación urinaria de calcio también varía con la edad. La re-

sorción es estimulada por la paratormona (PTH) y se inhibe por dietas ricas en aportes proteicos y sodio¹³. Existen otros factores que influyen en la mineralización ósea como los endocrinos (hormona del crecimiento [GH], factor de crecimiento intraepidérmico [IGF-I], citocinas, gonadotropinas y esteroides gonadales, corticoides, calcitonina, tiroxina y leptina)¹⁴⁻¹⁹, los factores mecánicos²⁰ y los factores genéticos^{21,22}.

Para el estudio de la masa ósea se han desarrollado técnicas no invasivas, entre ellas la absorciometría fotónica simple, la absorciometría fotónica dual, la densitometría de rayos X de doble energía (DEXA) y la tomografía axial computarizada (TC) cuantitativa. De ellas, la más utilizada en pediatría es la DEXA, por su alto índice de reproducibilidad (99%), su escaso error de precisión (1%) y su baja dosis de radiación (1-2 mRem) frente a otras técnicas²³.

En los últimos años, se han diseñado diversos sistemas de medición de la mineralización ósea mediante ultrasonidos que informan también de la elasticidad del hueso y su microarquitectura^{24,25}. Se ha desarrollado un sistema que mide la atenuación ósea y la velocidad del ultrasonido en el calcáneo²⁶. El inconveniente que presenta este método es la propia localización en la que se realiza la medición, ya que es el calcáneo un hueso sometido a mayor traumatismo por estrés que otros. El segundo, la osteosonografía, mide la velocidad de transmisión del ultrasonido en la metáfisis distal de la falange proximal de los cuatro últimos dedos de la mano no dominante. Se elige este lugar por poseer un recambio óseo de características similares al tejido óseo corporal, y ser muy sensible a las variaciones en el metabolismo mineral. Este nuevo método posee un coeficiente de variación (CV) muy bajo (CV = 0,7%), confirmando una gran precisión y fiabilidad a la medida realizada²⁷.

Este estudio se realizó en población sana, con el objetivo de proporcionar unos valores de referencia para cada edad y sexo que puedan ser utilizados como método útil en la prevención de la osteoporosis desde la edad pediátrica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal en el que se incluyeron 829 niños y adolescentes sanos de edades comprendidas entre los 6 y los 18 años, ambas inclusive. De ellos, 360 eran mujeres y 469, varones. La selección al azar se realizó con la colaboración de los centros escolares en donde los profesores, de modo aleatorio, seleccionaron los alumnos examinados. La muestra se dividió en 2 grupos según el sexo. Dentro de cada sexo se distinguieron a su vez en subgrupos para cada año de edad obteniendo un total de 13 subgrupos para cada sexo. El estudio se llevó a cabo en niños de la ciudad de Pamplona y de diversas poblaciones de su comarca, contando con la colaboración de dos colegios de educación primaria, secundaria, bachillerato y COU. El tamaño mínimo de cada

subgrupo es mayor de 15; se eligió este tamaño muestral mínimo en cada subgrupo con el objeto de poder realizar estudios de normalidad. Se excluyeron del estudio aquellos niños que hubiesen presentado o presentaban enfermedades crónicas que pudiesen influir en el proceso como nefropatías, endocrinopatías, hepatopatías, neoplasias, síndromes de malabsorción, enfermedades mentales como anorexia o bulimia, enfermedades que conllevasen una limitación de la actividad física de modo crónico como neumopatías, cardiopatías, enfermedades del sistema nervioso central y del aparato locomotor; también se excluyeron los niños que hubiesen recibido tratamientos que pudiesen influir en la mineralización ósea en el último año como corticoides, calcio, vitamina D, antiepilépticos y tratamientos hormonales. Todos los niños recibían una dieta libre según sus costumbres familiares. En todos los casos se solicitó previamente a los padres el consentimiento informado para la participación en el estudio.

La velocidad del sonido (a través del hueso) dependiente de la amplitud (Ad-SOS), se determina utilizando el equipo DBM Sonic 1200 (IGEA®, Italia). Las mediciones se realizan, según el protocolo estándar del fabricante, en la metafisis distal de la falange proximal de los últimos 4 dedos de la mano no dominante. Este sistema de medición está provisto de una sonda que se cierra tangencialmente sobre la falange y mide la velocidad de propagación del sonido a través de la falange. El instrumento transmite el sonido a una frecuencia de 1,2 MHz con 22 W de potencia.

Se obtuvo el peso, talla e índice de masa corporal (IMC) en todos los sujetos. Así mismo, se realizó una encuesta nutricional para el cálculo de la ingesta diaria de

calcio y el grado de ejercicio físico. Este último se determinó según la clasificación de Kröger et al²⁸: clase I, sin actividad aparte de las horas de educación física escolar; clase II, realización de 3 a 5 h de deporte semanal extraescolar, y clase III, realización de más de 5 h de deporte semanal extraescolar.

El estudio estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS para Windows versión 9.0. Los resultados son expresados en percentiles para cada grupo de edad. Se aplicó el test de U de Mann-Whitney para variables no normales, para determinar si existían diferencias significativas cuando se comparaba valores de Ad-SOS entre niños y niñas, para cada edad. Se aplicó regresión lineal entre edad (*x*) y Ad-SOS (*y*), para determinar cuándo se detectan diferencias entre edades, en cada grupo de sexo. Para todos los tests aplicados la significación estadística se definió como *p* < 0,05. Se utilizó la correlación de Spearman, para determinar si existía correlación entre la edad y Ad-SOS.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra los valores normales de la Ad-SOS para niñas y niños para cada grupo de edad. Los valores de la Ad-SOS aumentan de manera progresiva desde la infancia hasta el inicio de la edad adulta, siendo la correlación significativa tanto en niños (*r* = 0,74), como en niñas (*r* = 0,83). En las figuras 1 y 2 se muestran los valores de los percentiles para ambos sexos.

La aplicación de regresión lineal para comparar la evolución de la Ad-SOS según la edad dentro de cada sexo reveló un incremento de los valores, con significación estadística, a partir de los 9 años en las niñas, y se produce la mayor ganancia de Ad-SOS, en ellas, entre los 11 y 14 años de edad. En los varones, en cambio, el incremento se observó a partir de los 10 años de edad, produciéndose las mayores ganancias entre los 12 y 14 años de edad. En la figura 3 se observa cómo el incremento se produce más intensamente al final de la pubertad; en cambio, durante la infancia y el inicio de la edad adulta este incremento es menor.

Al comparar la mineralización ósea medida mediante Ad-SOS entre niños y niñas (fig. 3) se observa que los valores en los primeros años de vida son similares en ambos sexos (*p* > 0,399), hasta la edad de los 9-10 años. Los valores son superiores en niñas que en niños durante la pubertad; desde los 10 hasta los 14 años. A los 10 años se observan diferencias significativas (*p* = 0,010), así como a los 11 (*p* = 0,002), a los 12 (*p* = 0,002), a los 13 (*p* = 0,003) y a los 14 (*p* = 0,004). No se observan diferencias significativas (*p* = 0,171) de los 15 años en adelante. A partir de los 15 años la ganancia es menor en ambos grupos.

No se halló correlación estadísticamente significativa entre la ingesta de calcio y la mineralización ósea, así como tampoco entre ésta y el grado de ejercicio físico (*p* > 0,05).

TABLA 1. Percentiles (m/seg) de la velocidad del sonido (a través del hueso) dependiente de la amplitud según la edad

| Niños | | | | Niñas | | | |
|------------------|------------------|-----------------|-------------------|------------------|------------------|-----------------|-------------------|
| Edad en años (n) | P _{2,5} | P ₅₀ | P _{97,5} | Edad en años (n) | P _{2,5} | P ₅₀ | P _{97,5} |
| 6 (30) | 1.863 | 1.914 | 2.013 | 6 (25) | 1.878 | 1.914 | 1.965 |
| 7 (32) | 1.857 | 1.915 | 1.987 | 7 (22) | 1.861 | 1.923 | 1.975 |
| 8 (32) | 1.851 | 1.920 | 1.996 | 8 (27) | 1.861 | 1.924 | 2.028 |
| 9 (38) | 1.857 | 1.935 | 1.998 | 9 (16) | 1.880 | 1.936 | 2.012 |
| 10 (35) | 1.870 | 1.932 | 2.005 | 10 (32) | 1.882 | 1.955 | 2.032 |
| 11 (47) | 1.876 | 1.926 | 2.007 | 11 (21) | 1.870 | 1.968 | 2.056 |
| 12 (36) | 1.858 | 1.942 | 2.045 | 12 (32) | 1.905 | 1.974 | 2.096 |
| 13 (38) | 1.878 | 1.967 | 2.049 | 13 (27) | 1.865 | 2.007 | 2.125 |
| 14 (34) | 1.885 | 1.995 | 2.116 | 14 (30) | 1.935 | 2.042 | 2.133 |
| 15 (40) | 1.912 | 2.067 | 2.160 | 15 (39) | 2.000 | 2.081 | 2.144 |
| 16 (40) | 1.909 | 2.080 | 2.148 | 16 (41) | 2.018 | 2.079 | 2.183 |
| 17 (48) | 1.949 | 2.083 | 2.164 | 17 (30) | 2.009 | 2.094 | 2.197 |
| 18 (19) | 1.911 | 2.105 | 2.188 | 18 (18) | 2.002 | 2.098 | 2.185 |

El tamaño muestral de cada subgrupo de edad es (n).

Figura 1. Percentiles de los valores de velocidad del sonido (a través del hueso) dependiente de la amplitud (Ad-SOS) (m/seg) en una población de niños sanos desde los 6 a los 18 años. Se incluyen el 95 % de la población desde el percentil 2,5 (línea inferior) al percentil 97,5 (línea superior). La línea central corresponde al percentil 50.

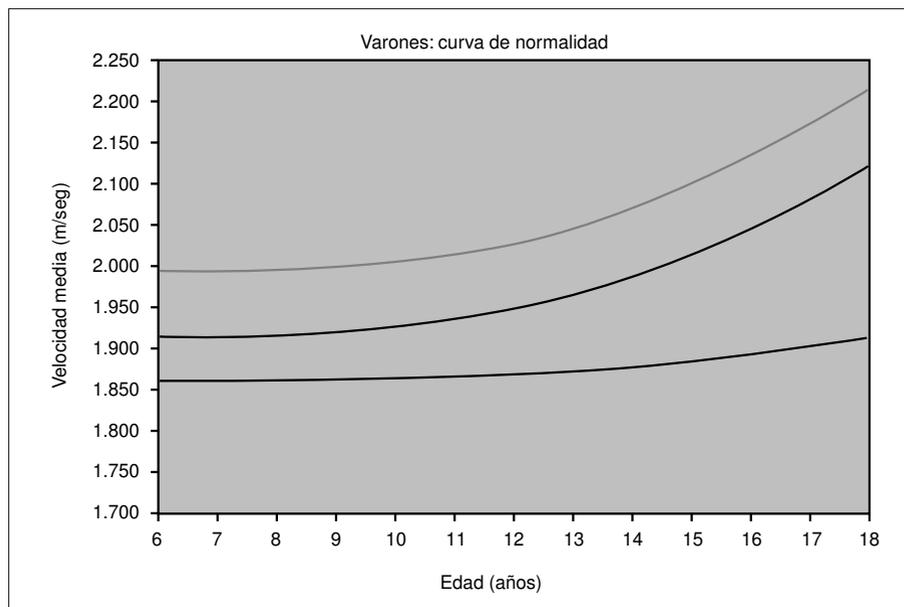
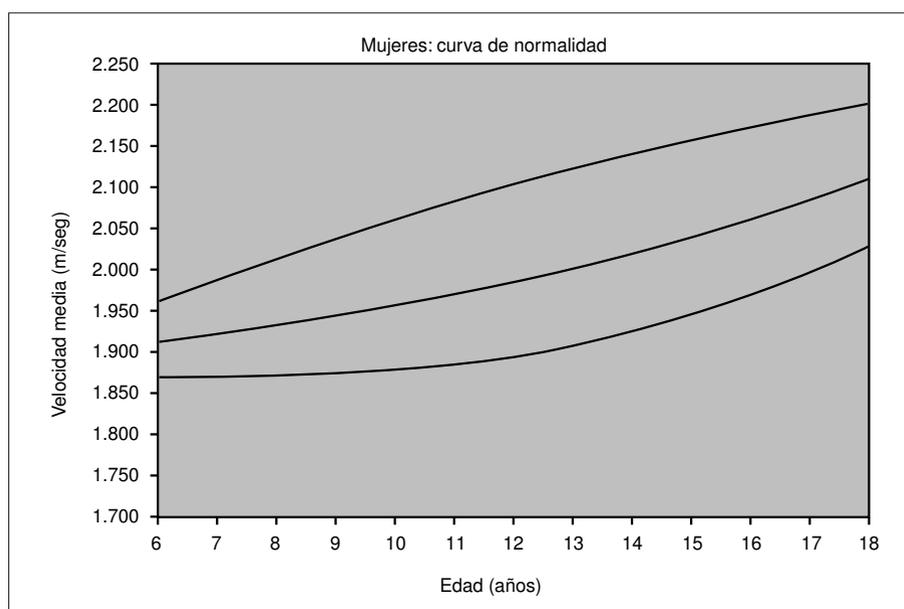


Figura 2. Percentiles de los valores de velocidad del sonido (a través del hueso) dependiente de la amplitud (Ad-SOS) (m/seg) en una población de niñas sanas desde los 6 a los 18 años. Se incluyen el 95 % de la población desde el percentil 2,5 (línea inferior) al percentil 97,5 (línea superior). La línea central corresponde al percentil 50.



DISCUSIÓN

Para prevenir la osteoporosis cada vez tiene mayor importancia la prevención primaria, es decir, conseguir un pico de masa ósea óptimo. Se ha comprobado que este pico se adquiere durante la segunda e inicio de la tercera década de la vida^{4,29-31}, si bien después de haber finalizado la pubertad la ganancia de masa ósea disminuye de manera considerable. Para que pueda vigilarse desde el área de la pediatría la obtención de una adecuada masa ósea debe dotarse a la pediatría de instrumentos útiles que permitan detectar de forma precoz alteraciones en la mineralización ósea tanto en la población pediátrica general, como en aquellos pacientes con factores de riesgo de osteopenia u osteoporosis.

Con el establecimiento de estos valores de normalidad, mediante la osteosonografía, se pretende facilitar el estudio de la mineralización ósea en niños y adolescentes. Probablemente, la función inicial de este nuevo método sea la detección precoz de casos. En quien se detecte algún tipo de alteración deben realizarse estudios ulteriores con DEXA. La guía publicada por el Royal College of Physicians, sobre la prevención y tratamiento de la osteoporosis, indica que todavía no existe una estrategia universalmente aceptada, pero que ésta debe desarrollarse en un futuro³². En el desarrollo de estas estrategias preventivas, los sistemas de ultrasonidos parece que pueden desempeñar una función cada vez más importante, y pueden ser tan efectivos como los sistemas DEXA en

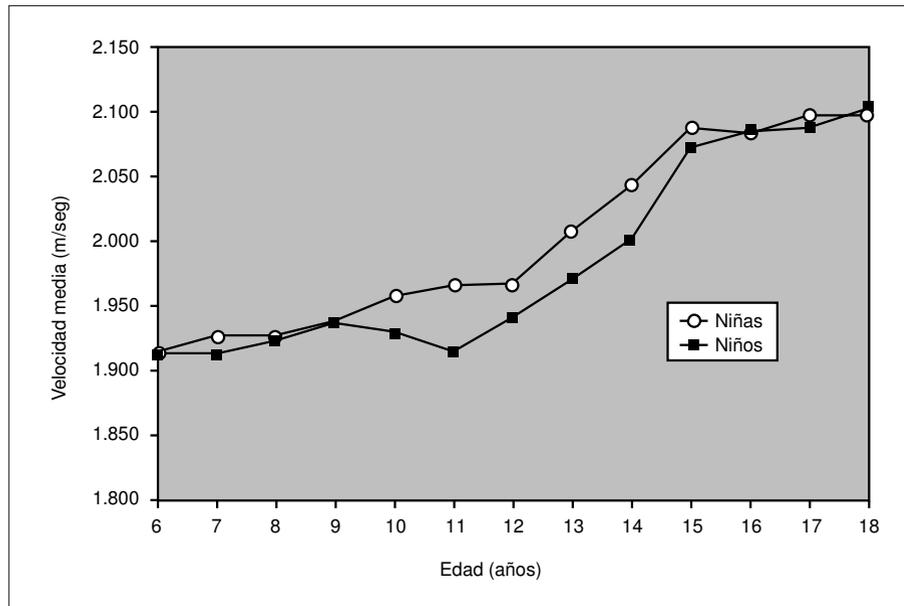


Figura 3. Comparación del percentil 50 entre niñas y niños desde los 6 a los 18 años.

la predicción del riesgo de fracturas^{33,34}. Incluso cada vez son más los autores que opinan que esta nueva tecnología será ampliamente usada en los próximos 5-10 años³.

La osteosonografía realizada en la metáfisis distal de la falange analiza tanto el hueso trabecular como el cortical. La mineralización ósea depende del grado de recambio óseo y es conocido que éste es mucho mayor en el hueso trabecular que en el cortical, es decir, el hueso trabecular es más sensible a los cambios de mineralización que el cortical³⁵.

En los estudios antes citados se ha comprobado que la osteosonografía ofrece una serie de ventajas respecto a los métodos anteriores: la comodidad, su fácil manejo y la posibilidad de realizarse de modo ambulatorio; la buena correlación con DEXA, que hasta ahora era el método más idóneo para el estudio de mineralización ósea; el alto grado de reproducibilidad con un bajo coeficiente de variación; la rapidez de la medida (puede ser tomada en 5 min); su bajo coste frente a las otras técnicas; y sobre todo, pensando en la población infantil, la total ausencia de radiación para el niño. El coeficiente de variación de la osteosonografía es bajo (0,7%)²⁷. Todas estas ventajas permiten que el desarrollo de unos valores de normalidad de mineralización ósea en la población pediátrica sirvan de referencia en la detección de osteoporosis.

Observamos que los cambios de la mineralización ósea, descritos en este trabajo como variaciones en los valores de la Ad-SOS, coinciden con los resultados de los estudios clásicos publicados por otros autores cuando analizan la mineralización ósea mediante la DEXA midiendo la densidad mineral ósea (DMO)^{23,28,29}. Los valores de la mineralización ósea medidos como Ad-SOS (m/seg) en los primeros años de vida son similares en ambos sexos, hasta la edad de los 9-10 años. Posterior-

mente, se aprecia un mayor incremento en la mineralización ósea, que ocurre antes en las niñas (a partir de los 9 años) que en los niños (a partir de los 10 años). Los valores son más altos en niñas que en niños durante la pubertad hasta los 15 años ($p < 0,01$). La ganancia en Ad-SOS en niñas sigue un modelo lineal, mientras que en niños sigue un modelo exponencial. Esto refleja lo enunciado hasta ahora, y es que las chicas inician antes que los chicos el incremento en la mineralización ósea y este incremento es más suave que en los chicos. Un hecho biológico similar ocurre con el estirón puberal que se produce antes en las chicas y es menor que en los chicos, en los que el estirón puberal es más tardío y más abrupto. A partir de los 15 años la ganancia en la mineralización ósea es menor en ambos grupos, sin diferencias significativas entre sexos. Así, al final de la pubertad e inicio de la edad adulta alcanzan unos valores similares, como ya se ha descrito con otras técnicas. En cuanto a la dispersión de los valores se observa una tendencia idéntica a la descrita con otras técnicas²³, es decir, aumenta con la edad. Este aumento es atribuible a la dispersión biológica que se produce durante la pubertad, en la que el desarrollo puberal posee una gran variabilidad interindividual, con amplios márgenes en cuanto al comienzo de la pubertad y desarrollo de ésta. Por ello, en un mismo grupo cohorte de edad se incluyen individuos con diferentes estadios de Tanner, que poseen diferente grado de mineralización ósea. Es conocida la importancia que poseen los factores hormonales en la mineralización ósea (GH, IGF-I, citocinas, gonadotropinas y esteroides gonadales, corticoides, calcitonina, tiroxina y leptina)¹⁴⁻¹⁹, lo cual explica el aumento de la variabilidad observada en la desviación estándar en estas edades. También los factores hormonales explican que las niñas, por su pubertad más

temprana, inicien antes que los niños una aceleración en el incremento de masa ósea. Aunque en nuestro estudio no se dispone de datos objetivos sobre el desarrollo puberal de las niñas y niños, se sugiere que el retraso en la aceleración de la ganancia de masa ósea observada en niños también refleja el hecho biológico conocido de que su maduración sexual es más tardía. Estos hallazgos coinciden con otros estudios^{36,37}. La no determinación del estadio puberal de la muestra analizada responde al planteamiento inicial de comprobar la evolución de la mineralización ósea respecto a la edad; del mismo modo se valoran, con respecto a la edad, otros parámetros auxológicos como peso, talla, IMC y velocidad de crecimiento, que también son dependientes del estadio puberal.

Según diversos autores, la relación entre una mayor ingesta de calcio y una ganancia mayor en la masa mineral ósea en niños no se ha establecido^{38,39}. Sin embargo, en un estudio prospectivo realizado en gemelos, el aporte de 1.000 mg diarios de calcio mejoraba de manera significativa la ganancia de masa mineral ósea en niños prepuberales¹⁰. En nuestro estudio no se ha podido demostrar ninguna relación significativa entre la ingesta diaria de calcio de la población estudiada y su masa ósea. Hay algunos estudios transversales que demuestran que la actividad física puede ser determinante de la masa ósea en niños⁴⁰. En nuestro estudio no se han encontrado diferencias significativas, según el grado de actividad física. La falta de significación estadística en cuanto a la ingesta de calcio y el grado de actividad física con respecto a la masa ósea no descarta necesariamente que estos dos aspectos no sean importantes para alcanzar una adecuada masa ósea. Creemos sin embargo que otros factores como los cambios hormonales y en particular los factores genéticos pueden tener una mayor influencia en la mineralización ósea.

Como conclusión, es importante destacar que se aprecian los mismos cambios biológicos en la mineralización ósea, cuando se estudia mediante estos dos métodos la osteosonografía y la DEXA. Esta similitud biológica de resultados apoya la hipótesis de que la osteosonografía es un método útil en el estudio de la mineralización ósea. Dadas las ventajas de la osteosonografía frente a otras técnicas como son la rapidez, el bajo coste y la ausencia de radiación, creemos que este nuevo método puede ser utilizado en la detección precoz de alteraciones de la mineralización de la población pediátrica. Se deben realizar estudios posteriores en los que se apliquen ambas técnicas en una misma población para establecer el coeficiente de correlación entre ambas técnicas. Los valores de normalidad establecidos en el presente artículo, son útiles para el estudio de la mineralización ósea de la población pediátrica caucásica sana de nuestro medio. Estos valores de normalidad permiten detectar y realizar un seguimiento de aquellos niños con posible enfermedad en los que deben hacerse estudios posteriores, con las técnicas

hoy por hoy aceptadas como idóneas como es la DEXA. Finalmente, queremos destacar el período de la pubertad como etapa clave para el desarrollo de un adecuado pico de masa ósea y la importancia que tiene conseguir a esta edad el mayor pico de masa ósea posible con el fin de empezar a prevenir ya desde la edad pediátrica la futura osteoporosis del adulto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Riggs BL, Melton IJ. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone* 1995; 15: 505-511.
2. Altadill A, Gómez C, Virgos MJ, Díaz B, Cannata JB. Epidemiología de la fractura de cadera en Asturias. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 281-286.
3. Fogelman I. Screening for osteoporosis. No point until we have resolved issues about long term treatment. *Br Med J* 1999; 319: 1148-1149.
4. Fassier AC, Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 811-824.
5. Carrascosa A, Gussinyé M. Crecimiento y mineralización ósea durante la pubertad y la adolescencia: regulación hormonal y nutricional. *Anales Nestlé* 1995; 53: 92-100.
6. Yeste D, Carrascosa A, Audí L. Fisiopatología del metabolismo calcio-fósforo. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, eds. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Madrid: Edimsa, 1995; 551-565.
7. Heaney RP. Nutrition and risk for osteoporosis. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press, 1996; 483-509.
8. Meier DE, Cuckey MM, Vallestein S. Calcium vitamin D, and parathyroid hormone status in young white and black women: association with racial differences in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 7: 703-710.
9. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Hayes J, De Luca HF, Johnson ML, Gong G. Vitamin D receptor gene polymorphism, bone mass, body size, and vitamin D receptor density. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 161-162.
10. Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327: 82-87.
11. Lloyd T, Andon MB, Rollings N, Martel JK, Landis JR, Demers LM et al. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. *JAMA* 1993; 270: 841-844.
12. Ballabriga A, Carrascosa A. Masa ósea y nutrición. En: Ballabriga A, Carrascosa A, eds. *Nutrición en la infancia y adolescencia*. Madrid: Ergón, 1998; 431-452.
13. Matkovic V, Ilich JZ, Andon MB, Hsieh LC, Tzougournis MA, Lager BJ et al. Urinary calcium, sodium and bone mass of young females. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 417-425.
14. Johansson AG, Burman P, Westemark K, Ljunghall S. The bone mineral density in acquired GH deficiency correlates with circulating levels of IGF-I. *J Int Med* 1992; 232: 447-452.
15. Carrascosa A, Audí L. Regulación hormonal del crecimiento durante el desarrollo puberal: efectos de los esteroides sexuales. *An Esp Pediatr* 1992; 36 (Supl 50): 95-99.
16. Carrascosa A, Audí L. Regulación del crecimiento. Hormonas y factores locales de crecimiento. *An Esp Pediatr* 1993; 39 (Supl 55): 158-162.
17. Quesada JM, Coopmans W, Ruiz B, Aljama P, Jans I, Bouillon R. Influence of vitamin D on parathyroid function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 494-501.

18. Harvey RD, McHardy KC, Reid IW. Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1189-1194.
19. Ducey P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197-207.
20. Cooper C, Cawley M, Bhalla A, Egger P, Ring F, Morton L et al. Childhood growth, physical activity and peak bone mass in women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 940-947.
21. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Ebel S. Genetic determinants of bone mass in adults: a twin study. *J Clin Invest* 1987; 80: 706-710.
22. Kelly PJ, Hopper JL, Macaskill GT, Pocock NA, Sambrook PN, Eisman JA. Genetic factors in bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 808-814.
23. Del Río L, Carrascosa A, Pons F, Gusinyé M, Yeste D, Domech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in white mediterranean spanish children and adolescents. Changes related to age, sex and puberty. *Pediatric Research* 1994; 35: 362-366.
24. Agren M, Karellas A, Leahey D, Marks S, Baran D. Ultrasound attenuation of the calcaneus: a sensitive and specific discriminator of osteopenia in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1991; 48: 240-244.
25. Gluer CC, Wu CY, Jergas M, Goldstein SA, Genant HK. Three quantitative ultrasound parameters reflect bone structure. *Calcif Tissue Int* 1994; 55: 46-52.
26. Waud CE, Lew R, Barand DT. The relationship between ultrasound and densitometric measurements of bone mass at the calcaneus in women. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 415-418.
27. Cardenas JL, Revilla M, Hernandez ER, Aguado F, Villa LF, Rico H. Comparison of three bone densitometry methods in osteoporotic women. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 358-361.
28. Kröger H, Kotaniemi A, Kröger L, Alhava E. Development of bone mass and bone density of the spine and femoral neck - a prospective study of 65 children and adolescents. *Bone Miner* 1993; 23: 171-182.
29. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 555-563.
30. Kröger H, Kotaniemi A, Vainio P, Alhava E. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy X-ray absorptiometry. *Bone Miner* 1992; 17: 75-85.
31. Recker RR, Davies KM, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB. Bone gain in young adult women. *J Am Med Assoc* 1992; 268: 2403-2408.
32. Royal College of Physicians. Osteoporosis: clinical guidelines for prevention and treatment. London: RCP, 1999.
33. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cornier C, Kotzki PO et al. Ultrasonic heel measurements to predict hip fractures in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Lancet* 1996; 348: 511-514.
34. Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK et al. Broadband ultrasonic attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. *Arch Intern Med* 1997; 157: 629-634.
35. Seeman E, Wahner HW, Offord KP, Kuman P, Johnson WJ, Riggs BL. Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and the appendicular skeleton. *J Clin Invest* 1982; 29: 1302-1309.
36. Kröger H, Kotaniemi A, Vainio P, Alhava E. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy X-ray absorptiometry. *Bone Miner* 1992; 17: 75-85.
37. Gastre C, Brailion P, David L, Cochat P, Meunier PJ, Delmas PD. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy X-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1330-1333.
38. Matkovic V, Fontana D, Tominac C, Goel P, Chesnut CH 3d. Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescents females. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 878-888.
39. Chan GM. Dietary calcium and bone mineral status of children and adolescent. *Am J Dis Child* 1991; 145: 631-634.
40. Slemenda CW, Miller JZ, Hui SL, Reister TK, Johnston CC. Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 1227-1233.