

Adolescente

Nelly Altamirano-Bustamante^{1,2*} y Myriam M. Altamirano-Bustamante^{2,3}

¹Instituto Nacional de Pediatría; ²Grupo Transfuncional en Ética Clínica; ³Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

Resumen

El pico de masa ósea es la cantidad máxima que se obtiene de ésta en la vida a través del modelamiento óseo. En la pubertad se logra alrededor del 40% de la masa ósea total, por lo que la adolescencia uno de los períodos más críticos el desarrollo esquelético. En este artículo se realiza un análisis transfuncional de la adolescencia desde la endocrinología, la nutrición, el metabolismo mineral y el estilo de vida. Se identifican los factores determinantes del modelamiento óseo en la pubertad para alcanzar el máximo potencial y contribuir a la prevención de la osteoporosis desde la etapa pediátrica.

PALABRAS CLAVE: Pubertad. Adolescencia. Modelamiento óseo. Nutrición. Leche y lácteos.

Abstract

The bone mass peak is the maximum bone quantity to be achieved through bone modeling. About 40% of the total bone mass is achieved at puberty; therefore, adolescence is critical on the skeletal development. This paper is about the transfunctional analysis of nutrition, mineral metabolism, endocrinology and life style in adolescence. Core factors to achieve the maximum potential of bone modeling through puberty and prevent osteoporosis from a pediatric stage are addressed. (Gac Med Mex. 2016;152 Suppl 1:29-34)

Corresponding author: Nelly Altamirano-Bustamante, nellyab34@gmail.com

KEY WORDS: Puberty. Adolescence. Bone modeling. Nutrition. Milk. Dairy foods.

El modelamiento óseo, genéticamente determinado y regulado a través de la interacción orquestada de factores metabólicos y ambientales, es el mejor parámetro del estado de salud en la etapa pediátrica y es responsable de la talla final y del pico máximo de masa ósea^{1,2}. Un niño sano bien alimentado tiene un modelamiento óseo óptimo³. En la pubertad

se logra la maduración somática y sexual y se alcanza la capacidad reproductiva. Es el único momento de reacceleración del crecimiento longitudinal y también un período crítico de aumento de masa ósea, aunque ocurre en forma desfasada con el pico puberal, lo que aumenta el riesgo de fractura en esta etapa.

Hay cinco hormonas calciotrópicas que controlan el hueso y el metabolismo del calcio: vitamina D, paratohormona (PTH), calcitonina, péptidos similares a PTH (PTHRP) y factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), a las que se suman los efectos del sistema de la hormona de crecimiento, hormonas tiroides y esteroides sexuales⁴.

La influencia de factores ambientales como la alimentación, presencia de obesidad, inversión del ritmo

Correspondencia:

*Nelly Altamirano-Bustamante
Instituto Nacional de Pediatría
Insurgentes Sur 3700
Col. Insurgentes Cuicuilco, Del. Coyoacán
C.P. 04530, Ciudad de México, México
E-mail: nellyab34@gmail.com

circadiano –usual en los adolescentes, que viven por la noche–, estrés, variación estacional y exposición a alimentos contaminados con hormonas, químicos, drogas o microorganismos impactan en la expresión de genes que controlan la pubertad. Sin embargo, se conoce poco sobre cómo o cuándo estas alteraciones en la regulación epigenética afectan el inicio y progresión de la pubertad⁵.

La masa ósea total depende del pico máximo de masa ósea logrado y por la cantidad de pérdida de masa ósea subsecuente. La expresión del máximo potencial de masa ósea es el factor determinante para que en la vida adulta y en la vejez siempre se conserve el esqueleto por arriba del umbral de fractura. En este sentido, la edad pediátrica ofrece una ventana de oportunidad para realizar prevención primaria de la osteoporosis. El 60-80% del pico máximo de masa ósea se explica por factores genéticos, así que el resto puede ser susceptible de manipulación y de optimización por medio de una buena alimentación que contenga los elementos necesarios para el modelamiento óseo. En este sentido, la leche es un recurso extraordinario por contener justamente proteínas de alta calidad y digestibilidad, calcio, fósforo y vitamina D. Los suplementos de calcio sólo deben considerarse cuando no sea posible garantizar los requerimientos diarios con la dieta y sea un paciente de alto riesgo para masa ósea subóptima⁶.

Pubertad

Los mecanismos que regulan el inicio de la pubertad son aún, en gran medida, un misterio, pero la edad de presentación de la pubertad tiene un alto grado de patrón de herencia y existe gran variabilidad de acuerdo con región, alimentación, higiene, estado de salud y desarrollo social^{7,8}. En las niñas inicia entre los 8 a 13 años y en los niños entre los 9 a 14 años. Existe una tendencia mundial a presentar la pubertad a edades más tempranas⁹. En niñas con bajo peso al nacer, con mayor ganancia de peso en la infancia-niñez tienen menarca temprana, mayor riesgo cardiometabólico y de cáncer de mama¹⁰.

Se valora clínicamente de acuerdo con el estadio de Tanner. El crecimiento óseo –alrededor del 40% de la masa ósea total– se logra en las etapas 3 a 5 de Tanner, es decir, existe un desfase de uno a dos años entre la velocidad de crecimiento longitudinal y el crecimiento óseo, lo que explica la presencia de fracturas con trauma mínimo en los adolescentes.

Nutrición y desarrollo puberal

El factor determinante del inicio y desarrollo de la pubertad es el potencial genético regulado a través de la interacción orquestada con factores metabólicos y ambientales^{10,11}. Los factores metabólicos involucrados en el inicio de la pubertad son el factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-I), la insulina y la leptina¹².

La epigenética o estudio de los cambios heredables en la expresión de genes que ocurre sin cambios en la secuencia de DNA explica por qué eventos en la vida intrauterina o en los primeros dos años de la vida impactan de diferente manera y magnitud sobre la función de diferentes órganos-sistemas y pueden inducir alteraciones permanentes capaces de manifestarse en la pubertad o en la vida adulta o pasar a la siguiente generación. Así, el bajo peso al nacer, la ganancia temprana de peso en la infancia y la aceleración del crecimiento en la niñez pueden incidir en el desarrollo de una pubertad temprana con aumento de la adiposidad en la vida adulta y desarrollo de síndrome metabólico en la segunda a cuarta décadas de la vida.

Existen diferentes estudios que evalúan el efecto de la alimentación en la edad a la que se inicia la pubertad. Históricamente se conoce que la desnutrición retarda la pubertad, con una menor capacidad reproductiva y con menopausia temprana^{13,14,15}. En el estudio DONALD (*Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed study*) se demostró que niños prepuberales con una dieta de «baja calidad» (un indicador «compuesto» por los autores) presentan la pubertad a una edad más temprana que los niños con dieta de «mayor calidad»¹⁶. Otros estudios han encontrado que una dieta hiperenergética a expensas de grasa y proteína se asocia con una menarca temprana y se relaciona con una mayor secreción de IGF-I; y en cambio, una mayor ingestión de fibra se asocia con menarca tardía ya que los valores de estrógenos disminuyen por aumento su excreción fecal, menor disponibilidad de estrógenos o mayor ingestión de fitoestrógenos¹⁷. En otro estudio en niños de 5-6 años se observó que las proteínas lácteas, en contraste con las de tejido animal, se asociaron con pubertad temprana, independientemente del índice de masa corporal¹⁸, Garay, et al. en una búsqueda sistemática de la literatura¹⁹ encontraron cuatro artículos observacionales sobre el consumo de leche y la posibilidad de pubertad precoz. Hasta el momento no existen evidencias de que el

consumo de leche de vaca de ganado modificado con hormonas (IGF-I y estrógenos) se asocie con pubertad precoz²⁰.

La pubertad, al ser un período crítico de aumento de masa ósea, plantea que la intervención nutricia sea altamente benéfica. De una porción de leche una adolescente absorbe alrededor del 40% de calcio²¹. La suplementación de calcio aumenta el hueso acral o de extremidades durante la pubertad²².

Actividad física

El ejercicio es fundamental para estimular la formación de masa ósea. Su efecto depende del tiempo, duración e intensidad, y debe ser gravitacional, aeróbico y sostenido por seis meses, por lo menos, para mejorar los parámetros óseos²³. El ejercicio extremo, en cambio, puede causar pubertad retrasada y pico máximo de masa ósea subóptimo. Las atletas adolescentes tienen alteraciones metabólicas y psicológicas caracterizadas por una menor disponibilidad de nutrientes energéticos, acompañada o no de trastornos de la conducta alimentaria, alteraciones menstruales e índice de masa corporal bajo, por lo que el riesgo de fracturas puede ser mayor.

Nutrición

Los componentes de la leche que tienen efectos estimulantes sobre el crecimiento son las proteínas, péptidos, minerales (principalmente calcio y fósforo) y vitaminas en general. En particular, las proteínas del suero tienen mayor influencia que la caseína tanto para el crecimiento lineal como para la masa muscular y, por ende, sobre la composición corporal²⁴. La α -lactoalbúmina favorece la absorción de minerales.

Los mecanismos por los cuales la leche estimula el crecimiento son directos e indirectos. La leche estimula la síntesis de IGF-I y de insulina. La caseína tiene mayor efecto sobre IGF-1, y las proteínas del suero sobre insulina^{25,26}. Así, la leche de vaca, por su composición, puede ser mejor para estimular tanto IGF-I como insulina y, por ende, el crecimiento²⁷. De manera indirecta, la leche puede estimular el sistema inmune, disminuyendo el riesgo de infecciones y consecuentemente favorecer el crecimiento.

La leche de vaca, aunada a su alto contenido de calcio por porción, tiene una relación Ca/P > 1, que favorece la biodisponibilidad y absorción activa y pasiva de calcio intestinal, favorecida también por la

presencia de 1,25 hidroxivitamina D que contiene la leche y por efecto de la paratohormona (PTH). Esto se refleja en una mayor concentración de calcio ionizado en sangre y se traduce, por ende, en crecimiento óseo.

Requerimientos de calcio y de vitamina D

La ingestión diaria de calcio en la dieta en niños y adolescentes de 9 a 18 años es de 1,300 a 3,000 mg/día. Sorprendentemente, el aporte diario recomendado no aumenta en las adolescentes embarazadas o lactando. Favorecen la absorción de calcio la ingestión de proteínas, de grasas poliinsaturadas, de lactosa, de lisina, de pre-probióticos y la 1,25 hidroxivitamina D, y su fijación en hueso los estrógenos y la hormona de crecimiento²⁸.

La ingestión de calcio debe asegurar el aumento de masa ósea (retención de calcio), por lo que la ingestión adecuada de calcio debe acompañarse de ingestión adecuada de vitamina D, 400 unidades por exposición a la luz solar y 600 a máximo 4,000 UI por la dieta.

Un aporte de calcio diario menor de 600 mg en la pubertad, es insuficiente para lograr un pico óptimo de masa ósea, sobre todo si además se acompaña de un insuficiente consumo de vitamina D (menos de 16 ng/ml)²⁹.

Recomendación de consumo de leche y lácteos

El consumo de leche de vaca adicionada con vitamina D se recomienda en muchos países, ya que es el alimento con el puntaje PDCAA (*Protein Digestability-Correct Amino Acid Score*) más alto (~120%)³⁰⁻³¹. La ingestión de leche de vaca tiene una influencia positiva sobre el crecimiento y la masa muscular en niños²⁴.

En los países occidentales los productos lácteos son la principal fuente de calcio, de proteína, de magnesio, de potasio y de zinc por caloría que cualquier otro alimento habitual en la dieta de un adolescente. Contribuyen con el 52-65% de los requerimientos de calcio y con el 22-28% de los de proteína y sólo aportan entre el 9-12% del aporte energético diario. Muchos planes de alimentación incluyen el consumo de tres porciones de productos lácteos por día. El calcio contenido en la leche y lácteos tiene una alta biodisponibilidad y la relación calcio/fósforo es la adecuada, ya que es similar a la de la hidroxiapatita

y de esta forma favorece la salud ósea. Cuando la dieta no incluye productos lácteos, la ingestión diaria de calcio es de alrededor del 54% de los requerimientos diarios de calcio. Cuando el calcio se proporciona a través de un suplemento como el carbonato o citrato de calcio, se absorbe alrededor del 30-40%. Es conveniente ingerir estos suplementos simultáneamente con los alimentos que contengan proteínas, y en dosis fraccionadas.

Una dieta hiperenergética con alto contenido de hidratos de carbono simple, grasas saturada, fibra, fitatos, oxalatos, cafeína y sodio, junto con el hábito tabáquico (nicotina) disminuyen la absorción intestinal de calcio, lo quelan y favorecen su excreción fecal. Además, el excesivo consumo de proteínas aumenta la excreción urinaria de calcio. Ambos mecanismos disminuyen el calcio ionizado plasmático, lo que estimula la secreción de PTH y por ende disminuye el crecimiento óseo y se activa la resorción ósea.

La leche de vaca, por su alto contenido de proteínas, es un alimento ideal para garantizar un modelamiento óseo óptimo⁸. Si bien no se ha demostrado mejor absorción del calcio de los productos lácteos comparados con los suplementos, la biodisponibilidad para mineralizar el hueso es mayor con los productos lácteos, tanto en mujeres postmenopáusicas como en niños, que puede explicarse por mejor bio-disponibilidad del calcio y diferencias en la ingestión de proteínas y de micronutrientos, así como a la mayor secreción de IGF-1. La densidad mineral ósea es mayor en los adolescentes que consumen productos lácteos comparados con adolescentes que no los consumen³².

El crecimiento óseo aumenta significativamente en la pubertad, alcanzándose un 40% de la masa ósea total, reflejo de la prevalencia de la actividad osteoblastica sobre la osteoclastica. El pico de masa ósea es la cantidad máxima que se obtiene en la vida a través del modelamiento óseo. Se alcanza en el esqueleto trabecular alrededor de los 18 años y en cortical entre los 18 y 24 años. De acuerdo con el pico alcanzado, será la masa ósea que se conserve por el resto de la vida. Del equilibrio que existe entre la tasa de formación y de la resorción ósea depende la posibilidad de conservar en la vida adulta una masa ósea por arriba del umbral de fractura. El pico máximo de masa ósea óptimo es el punto crítico para la prevención primaria de osteoporosis (Fig. 1). En vista de que cada año se puede remodelar el 10% del esqueleto, se estima que el esqueleto adulto se remoldela cada 10 años.

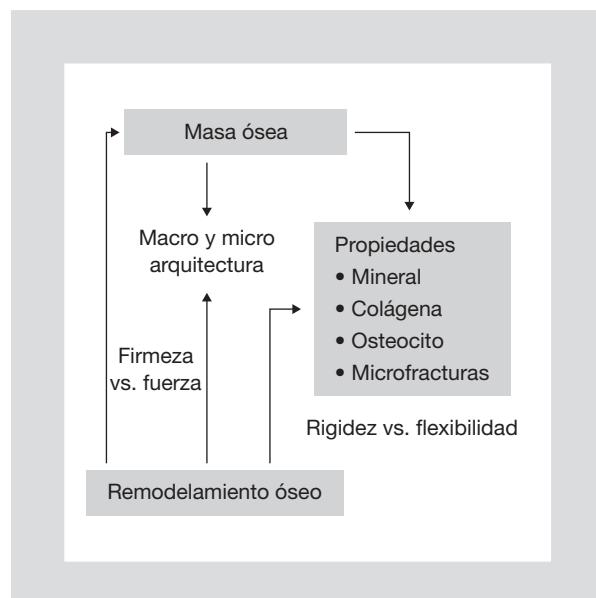


Figura 1. La calidad ósea depende de la masa ósea (macro y microarquitectura y de las propiedades de sus componentes) así como de la tasa de remodelamiento óseo.

Adolescente embarazada

El embarazo demanda cambios en la homeostasis del calcio de la madre para lograr que el esqueleto fetal se mineralice, alrededor de 30 g, y el 80% ocurre en el tercer trimestre. Esta demanda de calcio aumenta al doble la absorción intestinal de calcio en la madre mediada por 1, 25 hidroxivitamina D. La suplementación de calcio durante el embarazo ha dado resultados inconsistentes en el desarrollo óseo intrauterino. Un estudio clínico controlado en adolescentes embarazadas comparó la ingestión de 1,200 mg/día de calcio de productos lácteos versus suplementos de calcio y mostró que el consumo de productos lácteos mejoró el contenido mineral óseo, que puede deberse a su mayor aporte de vitamina D. La concentración materna de vitamina D en el tercer trimestre del embarazo se asocia positivamente con mayor contenido mineral óseo corporal total y en esqueleto trabecular en los hijos a la edad de 9 años^{33,34}.

La suplementación con zinc en países en vías de desarrollo aumenta la longitud de la diáfisis del fémur fetal. La ingestión de folato a las 32 semanas se asocia positivamente con el contenido mineral óseo de columna de los hijos a los 9 años de edad. La ingestión en la dieta de magnesio, fósforo, potasio y proteínas durante el tercer trimestre se asocia positivamente, en tanto que la ingestión de grasa se asocia negativamente

con la densidad mineral ósea de los niños a los 8 años y persisten sus efectos a los 16 años. La densidad mineral ósea de columna lumbar a los seis años se asocia positivamente con la ingestión materna de leche. Se requieren de estudios bien diseñados a largo plazo para intervenciones durante el embarazo^{35,36,37}.

Los niños alimentados con leche materna tienen menor aumento de masa ósea comparados con niños alimentados con fórmula, posiblemente por el menor contenido de vitamina D y de fósforo. Sin embargo, esto es transitorio, ya que al analizar los efectos a largo plazo ocurre un crecimiento de recuperación en la infancia.

Leche y acné

Actualmente las evidencias señalan en papel de la resistencia a la insulina con aumento en las señales de insulina/IGF-I en la patogénesis del acné. El acné es clásicamente una enfermedad dependiente de andrógenos, sin embargo, la evolución del acné correlaciona menos con la concentración de andrógenos que con las de hormona de crecimiento y de IGF-I en cuanto al número total de lesiones de acné y lesiones inflamatorias, así como con la excreción facial de sebo.

La hormona de crecimiento y su efecto, la IGF-I, tienen un papel importante en la homeostasis de la piel. En el hombre, la IGF-I se expresa en los sebocitos y en los ductos sebáceos, la mayor expresión de receptores de IGF-I se expresa en toda la glándula sebácea. La insulina e IGF-I estimulan la lipogénesis de la glándula sebácea, así como proliferación de sebocitos y de queratinocitos, que pueden agravar el acné (Melnik 2009).

La ingestión de leche aumenta las concentraciones de IGF-I y de insulina comparables con el consumo de alimentos de alto índice glucémico. La insulina induce secreción hepática de IGF-I y ambas hormonas amplifican el efecto estimulador de hormona de crecimiento sobre el sebocito y aumentan las vías de señalización mitogénica de receptores de insulina, de IGF-I y de factor de crecimiento de fibroblastos 2b. Se propone que el acné es una enfermedad mediada por IGF-I, modificada por la dieta y el tabaquismo que aumentan las señales de IGF-I y de insulina.

Los pacientes pueden beneficiarse con dietas que disminuyan IGF-I, reduciendo la ingestión de leche y de alimentos de alto índice glucémico. Este conocimiento abre la frontera a tratamientos con metformina que disminuye la resistencia a la insulina y a inhibidores

de las señales de IGF-I en el tratamiento de adolescentes con acné vulgaris.

Conclusiones

La salud ósea depende de una combinación de ingestión adecuada de calcio, vitamina D y proteínas; suficiente actividad física y equilibrio de hormonas osteogénicas.

La ingestión diaria de tres raciones de productos lácteos adicionados de vitamina D es una fuente ideal de proteínas y con la adecuada relación Ca/P que mejora su biodisponibilidad y favorece el crecimiento óseo.

El pico de masa ósea es la cantidad máxima que se obtiene en la vida a través del modelamiento óseo, es máximo en la pubertad, donde se logra alrededor del 40% de la masa ósea total, haciendo de la adolescencia uno de los períodos más críticos del desarrollo esquelético. La variabilidad en poblaciones del pico máximo de masa ósea depende en el 60-80% del potencial genético, de tal manera que las dos estrategias disponibles para modificarla y optimizarla es mejorar la alimentación y aumentar los estímulos mecánicos a través de la actividad física.

Es posible que la ingestión de leche favorezca la aparición de acné a través de la inducción del IGF-1.

Bibliografía

- Chan GM, McElligott K, McNaught T, Gill G. Effects of dietary calcium intervention on adolescent mothers and newborns: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006;108(3 Pt 1):565-71.
- Altamirano NF, Altamirano MM, Valderrama A, Montesinos H. La evaluación del crecimiento. *Act Ped Méx.* 2014;35(3):238-48.
- Mark AB, Hoppe C, Michaelsen KF, Mølgaard C. Milk-derived proteins and minerals alter serum osteocalcin in prepubertal boys after 7 days. *Nutr Res.* 2010;30(8):558-64.
- Allgrove J, Shaw NJ, eds. *Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents.* Vol 28. S. Karger AG; 2015.
- Waterland RA. Early environmental effects on epigenetic regulation in humans. *Epigenetics.* 2009;4(8):523-25. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19923895>.
- Rosenberg S, Body JJ, Bruyère O, et al. Effects of dairy products consumption on health: Benefits and beliefs--A commentary from the Belgian Bone Club and the European Society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(1):1-17.
- Silventoinen K, Haukka J, Dunkel L, Tynelius P, Rasmussen F. Genetics of pubertal timing and its associations with relative weight in childhood and adult height: the Swedish Young Male Twins Study. *Pediatrics.* 2008;121(4).
- Perry JRB, Day F, Elks CE, et al. Parent-of-origin-specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. *Nature.* 2014; 514(7520):92-97.
- Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, et al. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics.* 2008;121(Suppl. 3):S172-91.
- Ong KK, Emmett P, Northstone K, et al. Infancy weight gain predicts childhood body fat and age at menarche in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1527-32.
- Cousminer DL, Stergiakouli E, Berry DJ, et al. Genome-wide association study of sexual maturation in males and females highlights a role for body mass and menarche loci in male puberty. *Hum Mol Genet.* 2014;23(16):4452-64.

12. Muñoz MT, de la Piedra C, Barrios V, Garrido G, Argente J. Changes in bone density and bone markers in rhythmic gymnasts and ballet dancers: implications for puberty and leptin levels. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(4):491-96. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15476450>.
13. Kirchengast S, Winkler EM. Nutritional status as indicator for reproductive success in !Kung San and Kavango females from Namibia. *Anthropol Anzeiger; Bericht über die Biol Lit.* 1996;54(3):267-76. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8870949>. Accessed August 1, 2016.
14. Osteria TS. Nutritional status and menarche in a rural community in the Philippines. *Philipp J Nutr.* 36(4):150-156. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12267313>. Accessed August 1, 2016.
15. Riley AP. Determinants of adolescent fertility and its consequences for maternal health, with special reference to rural Bangladesh. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;709:86-100. [Internet] Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8154737>.
16. Cheng G, Gerlach S, Libuda L, et al. Diet quality in childhood is prospectively associated with the timing of puberty but not with body composition at puberty onset. *J Nutr.* 2010;140(1):95-102.
17. De Ridder CM, Thijssen JH, Van 't Veer P, et al. Dietary habits, sexual maturation, and plasma hormones in pubertal girls: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(5):805-13. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1951150>.
18. Günther ALB, Karaolis-Dancert N, Kroke A, Remer T, Buyken AE. Dietary protein intake throughout childhood is associated with the timing of puberty. *J Nutr.* 2010;140(3):565-571.
19. Garay GA, Alfaro RI OS. El consumo de lácteos industrializados acelera la pubertad en las niñas? Comun Pers.
20. Wiley AS. Milk intake and total dairy consumption: Associations with early menarche in nhanes 1999-2004. *PLoS One.* 2011 Feb 14;6(2):e14685.
21. Hoppe C, Mølgaard C, Juul A, Michaelsen KF. High intakes of skimmed milk, but not meat, increase serum IGF-I and IGFBP-3 in eight-year-old boys. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(9):1211-6.
22. Jackman LA, Millane SS, Martin BR, et al. Calcium retention in relation to calcium intake and postmenarcheal age in adolescent females. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(2):327-33. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250111>.
23. Hind K, Burrows M. Weight-bearing exercise and bone mineral accrual in children and adolescents: a review of controlled trials. *Bone.* 2007; 40(1):14-27.
24. Hoppe C, Mølgaard C, Michaelsen KF. Cow's milk and linear growth in industrialized and developing countries. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:131-73.
25. Hoppe C, Mølgaard C, Dalum C, Vaag A, Michaelsen KF. Differential effects of casein versus whey on fasting plasma levels of insulin, IGF-1 and IGF-1/IGFBP-3: results from a randomized 7-day supplementation study in prepubertal boys. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(9):1076-83.
26. Hoppe C, Kristensen M, Boiesen M, Kudsk J, Fleischer Michaelsen K, Mølgaard C. Short-term effects of replacing milk with cola beverages on insulin-like growth factor-I and insulin-glucose metabolism: a 10 d intervention study in young men. *Br J Nutr.* 2009;102(7):1047-51.
27. Esterle L, Sabatier J-P, Guillou-Metz F, et al. Milk, rather than other foods, is associated with vertebral bone mass and circulating IGF-1 in female adolescents. *Osteoporos Int.* 2009;20(4):567-75.
28. Emkey RD, Emkey GR. Calcium metabolism and correcting calcium deficiencies. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(3):527-56.
29. Rizzoli R, Bianchi ML, Garabédian M, McKay HA, Moreno LA. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone.* 2010;46(2):294-305.
30. Mølgaard C, Larnkjær A, Mark AB, Michaelsen KF. Are early growth and nutrition related to bone health in adolescence? The Copenhagen Cohort Study of infant nutrition and growth. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(Suppl. 6): 186S-1869S.
31. Larnkjær A, Hoppe C, Mølgaard C, Michaelsen KF. The effects of whole milk and infant formula on growth and IGF-I in late infancy. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(8):956-63.
32. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(6):1519-27.
33. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(4):795-826.
34. Kovacs CS. Bone development in the fetus and neonate: role of the calcitropic hormones. *Curr Osteoporos Rep.* 2011;9(4):274-83.
35. Jarjour LMA, Prentice A, Sawo Y, et al. Randomized, placebo-controlled, calcium supplementation study in pregnant Gambian women: effects on breast-milk calcium concentrations and infant birth weight, growth, and bone mineral accretion in the first year of life. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(3):657-66. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16522914>.
36. Javald MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet.* 2006;367(9504):36-43.
37. Viljakainen HT. Factors influencing bone mass accrual: focus on nutritional aspects. *Proc Nutr Soc.* 2016;75(3):415-9.