

METABOLISMO MINERAL Y HUESO

Enfermedad metabólica ósea del prematuro

Metabolic bone disease in preterm infants

Silvia Marín

*Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.***Introducción**

La enfermedad metabólica ósea del prematuro (EMOP) consiste en una alteración de la mineralización ósea que afecta principalmente a recién nacidos pretérmino y que condiciona una densidad mineral ósea menor que la esperada para un niño comparable en talla y edad gestacional ⁽¹⁾. También conocida como raquitismo u osteopenia del prematuro, actualmente se considera EMOP la denominación más apropiada.

Los recién nacidos pretérmino suponen el 11% de los nacimientos diarios en el mundo ⁽²⁾, y la incidencia de EMOP es difícil de cuantificar debido a diferencias en la terminología y los criterios diagnósticos. En la década de los ochenta, se estimaba que ocurría en el 55% de los prematuros nacidos con extremado bajo peso (menos de 1.000 g) y en el 23% de los recién nacidos con muy bajo peso (menos de 1.500 g) ^(3,4).

Gracias a la mejoría en el cuidado general del niño pretérmino, y especialmente con la fortificación de la leche materna y el uso de fórmulas especiales con alto contenido en calcio y fósforo, la incidencia ha disminuido a un 15-31% en los recién nacidos con extremado bajo peso, y hasta el 34% de éstos presenta fracturas espontáneas ^(5,6). En la figura 1 puede observarse la radiografía de un niño con EMOP y una fractura

Fisiopatología**Homeostasis del hueso en el feto**

En el tercer trimestre, se produce un gran aumento del volumen óseo, un aumento que es 240 veces más rápido en el feto que en el niño ⁽⁴⁾. Los osteoblastos producen osteoide, al cual se incorporan después calcio y fósforo, y el 80% de esta acreción ósea se produce entre las semanas 24 y 37 de gestación ⁽⁷⁾. Se ha es-

timado que en el tercer trimestre la acreción fetal es de 100-120 mg/Kg/día de calcio y 50-65 mg/Kg/día de fósforo ⁽⁴⁾. Por eso es tan importante este período para la salud ósea del recién nacido y su alteración en el nacido pretérmino.

En el desarrollo del esqueleto fetal, la placenta desempeña un papel clave por dos motivos ⁽⁸⁾. En primer lugar, porque gracias a una bomba de calcio hay un



Figura 1. Radiografía de un niño con enfermedad metabólica ósea del prematuro. Disminución de la densidad ósea, reacción perióstica y fractura trocánterica de fémur derecho.

transporte activo transplacentario y se consigue una proporción de calcio madre-feto de 1:4. En segundo lugar, la activación de vitamina D a 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)₂D) también se produce en la placenta, lo que es esencial para el transporte de fosfato. Así pues, en la vida fetal hay un estado de hipercalcemia, apropiado para la formación de hueso endocortical y el remodelado óseo. Todos estos procesos se ven interrumpidos en los niños pretérmino, lo que predispone a una alteración en la mineralización.

Homeostasis del hueso en el neonato

Después del nacimiento, los niños a término disminuyen un tercio su densidad ósea los primeros seis meses de vida (9). Esto se debe al aumento de la cavidad de la médula ósea, que es más rápido que el del grosor del hueso cortical. Sin embargo, el niño a término mantiene la integridad ósea, a diferencia de lo que ocurre en el pretérmino, debido a que presentan diferentes condiciones antes y después del nacimiento.

Independientemente de la edad gestacional, se ha observado que después del nacimiento hay una disminución de la calcemia. No obstante, en las primeras 48 horas de vida, la caída de la calcemia no se acompaña del aumento esperado de hormona paratiroidea (PTH), por lo que la calcemia alcanza su punto más bajo a las 24-30 horas de vida en niños pretérmino (7). Posteriormente, con el incremento de la PTH, el riñón aumenta la reabsorción de calcio y disminuye la de fosfato. En el hueso, la PTH estimula la resorción ósea, con la consiguiente liberación de calcio y fosfato. Y en el intestino, la PTH estimula la síntesis de 1,25(OH)₂D, lo que produce un aumento de la absorción intestinal de fosfato y calcio. En su conjunto, el efecto global del aumento de la PTH es la hipercalcemia y la hipofosfa-

temia. Si en este contexto hay una ingesta disminuida de calcio prolongada, estos cambios pueden persistir y favorecer la EMOP (1,7).

En la figura 2 se puede observar la evolución de la densidad mineral ósea aparente durante el último trimestre de gestación y el primer año de vida. Se calcula como el contenido mineral óseo/superficie ósea^{1,5}. En el último trimestre de embarazo, la densidad mineral ósea aparente aumenta más rápido en los niños a término (intraútero) que en los pretérmino (fuera del útero). El recién nacido a término presenta una reducción pronunciada de la densidad mineral ósea aparente en el período neonatal, seguida por una estabilización durante el primer año de vida. En los prematuros ocurre algo similar: desde el nacimiento hasta la edad corregida de 40 semanas de gestación, hay una disminución marcada de la densidad mineral ósea aparente (a diferencia de lo que ocurre intraútero), con un incremento de la mineralización después del alta (9).

Etiología y factores de riesgo

La etiología de la EMOP es multifactorial (Tabla 1). Junto con la edad gestacional, el factor de riesgo más importante asociado al desarrollo de la EMOP es el peso en el nacimiento (10). Algunas publicaciones sugieren que todos los niños de menos de 27 semanas de gestación o peso en el nacimiento menor de 1.000 g tienen un alto riesgo de EMOP, aunque se recomienda evaluar a todos los menores de 1.500 g (11).

Clínica

El inicio de la EMOP ocurre entre la 6.ª y la 16.ª semanas de vida. Sin embargo, los signos clínicos son escasos hasta que el proceso ha avanzado y la des-

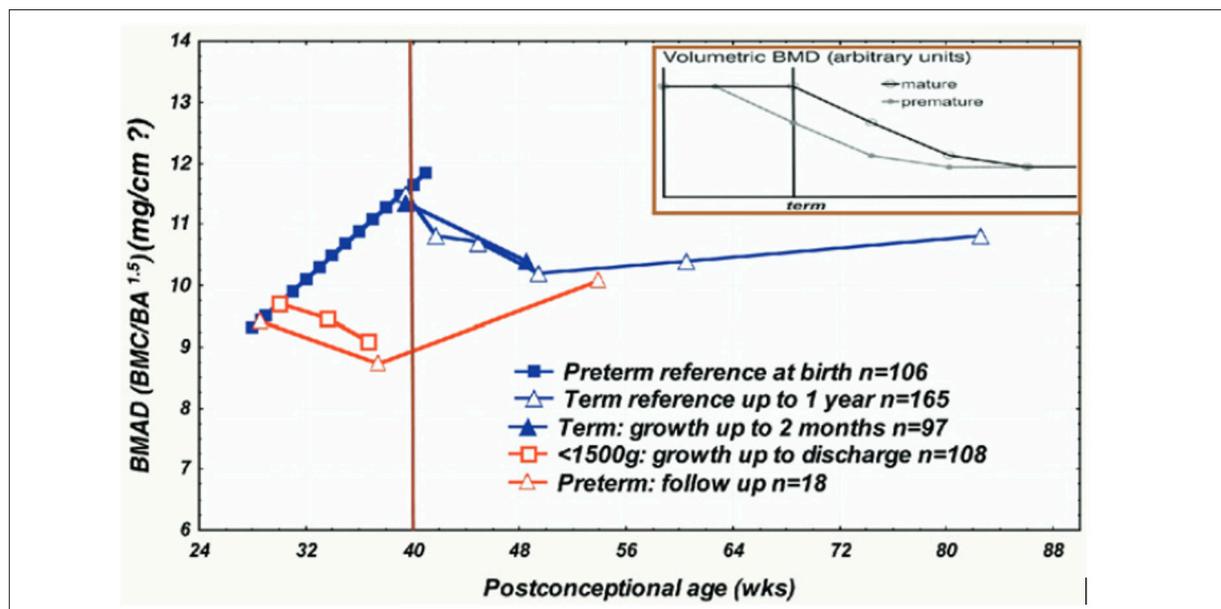


Figura 2. Evolución fisiológica de la densidad mineral ósea aparente durante el último trimestre de gestación y el primer año de vida(9).

Tabla 1. Factores de riesgo de enfermedad metabólica ósea del prematuro y mecanismo de acción^{3,7}.

Factor de riesgo	Mecanismo
Prematuridad	Pérdida de la mineralización intraútero
Bajo peso al nacimiento	Asociado a prematuridad y a insuficiencia placentaria (disminución del transporte placentario de minerales intraútero)
Disminución de estrógenos maternos	Aumento de la actividad de los osteoclastos y resorción ósea
Menor actividad física	Aumento de la resorción ósea
Nutrición parenteral	Limitación en el aporte de contenido mineral por precipitación
Nutrición enteral	Bajo aporte mineral y de vitamina D en la leche materna y fórmula no específica de prematuro, en comparación con aporte intraútero
Enterocolitis necrotizante	Nutrición parenteral prolongada Disminución de la absorción intestinal mineral
Colestasis	Malabsorción de vitamina D
Enfermedad pulmonar crónica	Altos requerimientos energéticos Utilización de diuréticos y glucocorticoides
Diuréticos del asa	Hiper calciuria
Glucocorticoides	Aumento de la resorción ósea, disminución de la formación ósea y reducción de la absorción de calcio intestinal
Suplementación excesiva con fosfato	Desequilibrio de la <i>ratio</i> calcio/fosfato, lo que origina un hiperparatiroidismo secundario y resorción ósea
Deficiencia de fosfato	Disminución de la absorción de calcio e hiper calciuria
Otros	Deficiencia materna de vitamina D, restricción hídrica, otras medicaciones (metilxantinas, antiepilépticos)

mineralización radiológica no es evidente hasta que se ha perdido un 20-40% de contenido mineral óseo⁽⁷⁾. Si hay presencia de fracturas (habitualmente en huesos largos y costillas), puede haber dolor en la manipulación, inflamación y deformidad en el lugar de la fractura, y puede condicionar un empeoramiento del manejo respiratorio y una dificultad para el destete^(3,7). Para evitar un diagnóstico tardío y la presencia de fracturas, es muy importante hacer un correcto cribado en los niños con riesgo de EMOP.

Diagnóstico

El cribado para la EMOP debería realizarse alrededor de la cuarta semana de vida^(3,12). Se recomienda realizarlo en todos los prematuros de menos de 28 semanas de gestación o menos de 1.500 g⁽³⁾.

Bioquímica

Hay diferentes datos bioquímicos que orientan el diagnóstico (Tabla 2). La hipofosfatemia y la hiperfosfatemia se han considerado los mejores marcadores para el diagnóstico de EMOP⁽¹⁾.

La hipofosfatemia es el dato más precoz (incluso 7-14 días después del nacimiento). Un valor inferior a 5,6 mg/dL se ha asociado con datos radiológicos evidentes de EMOP⁽¹³⁾.

La fosfatasa alcalina sérica aumenta de forma fisiológica en las primeras semanas de vida y alcanza una meseta a las 5-6 semanas de vida. Aumentos posteriores pueden sugerir una EMOP⁽¹⁴⁾. A pesar de haberse utilizado ampliamente para el diagnóstico, no hay consenso en la cifra más apropiada. Se han contemplado valores entre 500 y 900 UI/L, mostrando una sensibilidad y una especificidad diferentes para el diagnóstico^(13,15,16).

Figueras-Aloy et al proponen la combinación de fosfatasa alcalina sérica > 500 UI/L y un fosfato < 4,5 mg/dL como criterio de EMOP grave, en un estudio con más de 300 prematuros en los que se trató de identificar el umbral óptimo comparando estos datos con la densidad mineral ósea⁽¹⁶⁾.

En los últimos años se ha sugerido la PTH como un marcador también importante, pero no ha sido hasta

Tabla 2. Datos bioquímicos de interés en el cribado y el seguimiento de la enfermedad metabólica ósea del prematuro ^(1,3).

	Valor bioquímico de interés	Puntos clave
FA (UI/L)	>800 o >600 aumentando	Elevado si hay colestasis (valorar la FA ósea)
Calcio corregido (mg/dL)	<8,5	Generalmente normal Elevado: sobret ratamiento Disminuido: baja ingesta o pérdidas aumentadas
Fosfato (mg/dL)	<5,5	Según la cita bibliográfica, entre 4,5 y 5,5
TRP (%)	>95 (con hipofosfatemia)	Fisiológicamente disminuida, <28 SG (VN, 78-91%) En la hipofosfatemia: TRP alta y PTH baja: déficit de fosfato TRP baja y PTH elevada: déficit de calcio
Calcio:creatinina (micción única)	3,8 mmol/mmol (1,3 mg/mg)	Límite de hipercalciuria (exceso de calcio, vitamina D, diuréticos o metilxantinas)
PTH (pg/mL)	>100	Elevada en la hipocalcemia subclínica
25(OH)vitamina D (ng/mL)	Mantener >20	Un valor < 20 ng/ml indica deficiencia

FA: fosfatasa alcalina sérica; PTH: hormona paratiroidea; SG: semanas de gestación; TRP: reabsorción tubular de fosfato; VN: valor normal.

recientemente que se ha demostrado que los pre-término tienen valores de PTH similares a los de los adultos ⁽¹⁷⁾. Valores de PTH > 100 pg/ml podrían sugerir una EMOP y beneficiarse de suplementación con calcio ⁽¹⁸⁾. Además, en asociación con la reabsorción tubular de fosfato, puede ayudar a discriminar la causa de la hipofosfatemia. Un aumento de la PTH y una disminución de la reabsorción tubular de fosfato sugerirán una deficiencia de calcio, mientras que un aumento de la reabsorción tubular de fosfato (>95%) y una PTH normal o baja orientarán hacia un déficit de fosfato ⁽¹⁾.

Radiología

La radiografía simple permite confirmar la presencia de fracturas y objetivar signos de desmineralización ósea; sin embargo, no es útil para la detección precoz de la EMOP.

La absorciometría de rayos X de doble energía es la técnica de referencia para valorar la densidad mineral ósea también en niños prematuros ⁽¹⁶⁾. Una densidad mineral ósea mayor de 0,068 g/m² en el alta, en pre-términos de menos de 31 semanas de gestación y 1.500 g, se ha asociado con una baja probabilidad de EMOP ⁽¹⁶⁾. Sin embargo, la escasa disponibilidad, la

dificultad para realizarla en un niño pequeño con frecuente comorbilidad y la presencia de artefactos por el movimiento limitan su uso.

La ecografía cuantitativa provee información de la densidad mineral ósea midiendo la velocidad del sonido, y diferentes estudios han evaluado su aplicabilidad para la detección de EMOP ⁽¹⁹⁾. Sin embargo, hoy en día, su uso se limita a la investigación ⁽¹⁴⁾.

Manejo terapéutico

La prevención y el tratamiento de la EMOP se basan en optimizar la nutrición, asegurando unos correctos aportes de calcio, fosfato y vitamina D, así como en intentar evitar las medicaciones que puedan empeorarla.

Las recomendaciones para la ingesta oral de calcio, fosfato y vitamina D difieren según la guía consultada, con aportes de minerales más altos y de vitamina D más bajos en Estados Unidos respecto a Europa (Tabla 3).

En la figura 3 se resume el manejo diagnóstico terapéutico. Para alcanzar una ingesta óptima de estos minerales es imprescindible la fortificación de la leche

Tabla 3. Recomendaciones de nutrición enteral para niños recién nacidos con muy bajo peso.

Recomendación	Calcio (mg/kg/día)	Fosfato (mg/kg/día)	Vitamina D (UI/día)
Rigo et al (2007) ²⁰	100-160	60-90	800-1.000
ESPGHAN (2009) ²¹	120-140	60-90	800-1.000
AAP (2013) ¹¹	150-220	75-140	200-400

materna o la utilización de leche específica para el nacido pretérmino. Esta alimentación se recomienda mantenerla al menos hasta las 36 semanas de edad gestacional o los 2 kg de peso⁽²²⁾. Alargar su uso puede considerarse en niños con restricción hídrica, nutrición parenteral prolongada o fosfatasa alcalina sérica persistentemente elevada⁽¹¹⁾.

Cuando no es posible aumentar los aportes minerales mediante la alimentación, pueden administrarse suplementos de calcio y fosfato. En los últimos años, a la PTH se le ha otorgado un valor mayor para determinar cuándo y cómo es necesario suplementar con calcio y/o fosfato en caso de no poder aumentar los aportes con la dieta^(1,3):

- En caso de hipofosfatemia con RTP elevada y PTH normal o baja: debería valorarse empezar fosfato oral (dosis inicial, 10-20 mg/kg/día; máxima, 40-50 mg/kg/día).
- En caso de hiperparatiroidismo secundario con RTP baja: debe considerarse la suplementación con calcio (dosis inicial, 20 mg/kg/día; máxima, 70-100 mg/kg/día).

La bibliografía sugiere que la retención de fosfato y la absorción de calcio son óptimas cuando la *ratio* calcio:fosfato es de 1,5:1 a 1,7:1 mg/mg, por lo que es importante mantener este cociente. Por último, hay que evitar dar simultáneamente el calcio y el fosfato y administrarlos con comidas, puesto que esto disminuiría su absorción⁽³⁾.

Para un pequeño grupo de pacientes con hiperparatiroidismo secundario (PTH >100 pg/mL), principalmente en aquéllos con parenteral que no pueden recibir o aumentar los suplementos orales, puede estar indicado el tratamiento con calcitriol^(1,23), que disminuiría la PTH y la pérdida de fosfato, y aumentaría la absorción intestinal de calcio y fosfato. La dosis inicial es 0,05 µg/kg/día, con un máximo de 0,2 µg/kg/día.

Por otro lado, el papel que desempeña la estimulación mecánica para promover la mineralización también debe contemplarse. Una revisión Cochrane demostró beneficios a corto plazo con actividad de 5-15 minutos/día durante 3-8 semanas^(24,25).

Evolución a largo plazo

Las consecuencias de la EMOP son difíciles de estudiar, debido a los diferentes criterios diagnósticos y a la dificultad para controlar otros factores que podrían influir en la evolución de los niños pretérmino como la edad gestacional, el peso al nacimiento, la presencia de comorbilidad o tratamientos y la nutrición recibida.

Los niños prematuros a los tres meses (edad corregida: a término) presentan un contenido mineral óseo menor que el que tiene uno a término^(26,27). Sin embargo, hay controversia sobre cómo evoluciona posteriormente. Según algunos autores, a los seis meses ya presentan valores similares a los del niño a término^(26,28), aunque otras publicaciones retrasan dicha recuperación a los dos años^(27,29). Por otro lado, hay trabajos en los que se demuestra una densidad mineral ósea todavía disminuida respecto al niño a término a la edad de tres^(30,31) y siete años^(32,33).

En cuanto a lo que sucede con la densidad mineral ósea en los adultos que fueron pretérmino, el consenso es mayor. Diferentes estudios observacionales recientes muestran una densidad mineral ósea disminuida y un menor pico de masa ósea, con una mayor frecuencia de osteopenia y osteoporosis⁽³⁴⁻³⁸⁾, que *a priori* comportaría un mayor riesgo de fractura. Estos resultados fueron más evidentes en los pacientes adultos que fueron recién nacidos con muy bajo peso o peso bajo para la edad gestacional, lo que sugeriría algún tipo de programación temprana de la vida en el desarrollo esquelético.

En lo referente al riesgo de fracturas, Balasuriya et al no encontraron diferencias en la historia previa de fracturas cuando compararon adultos que habían sido pretérmino con a término⁽³⁴⁾. Sin embargo, el estudio se realizó en adultos jóvenes (25-28 años), y las fracturas osteoporóticas aumentan su incidencia a partir de los 65 años⁽³⁹⁾.

Está documentado que los adultos que han sido recién nacidos prematuros tienen una talla menor que los que fueron a término^(40,41). Sin embargo, no hay una evidencia clara de si esta alteración del crecimiento podría estar relacionada con la presencia de EMOP. Lucas et al mostraron en un estudio de más

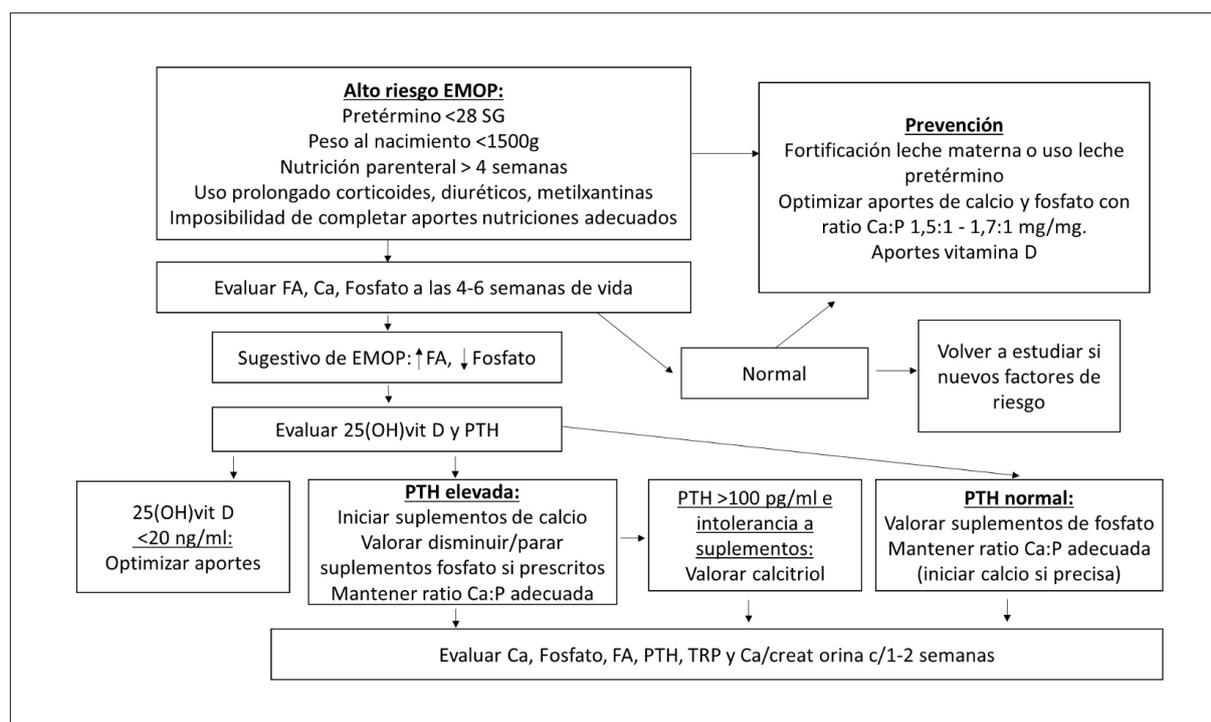


Figura 3. Algoritmo diagnóstico terapéutico para niños con alto riesgo de EMOP^{1,3}. Ca: calcio; EMOP: enfermedad metabólica ósea del prematuro; FA: fosfatasa alcalina sérica; P: fósforo; PTH: hormona paratiroidea; SG: semana gestacional; TRP: reabsorción tubular de fosfato.

de 800 recién nacidos pretérmino como un valor de fosfatasa alcalina elevado se correlacionaba de forma independiente con una longitud menor a los 9 y a los 18 meses de vida ⁽⁴²⁾. Esta misma cohorte fue seguida entre los 9 y los 12 años de edad, y se encontró una correlación similar ⁽⁴³⁾. Estos estudios sugerirían una correlación entre la EMOP y el crecimiento en la infancia, usando el valor de fosfatasa alcalina como marcador bioquímico ⁽³⁾.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014; 1: 85-91.
2. Crippa BL, Morniroli D, Baldassarre ME, Consales A, Vizzari G, Colombo L, et al. Preterm's nutrition from hospital to solid foods: are we still navigating by sight? *Nutrients* 2020; 12: 3646.
3. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104: F560-6.
4. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic bone disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Ital J Pediatr* 2009; 35: 20.
5. Mitchell SM, Rogers SP, Hicks PD, Hawthorne KM, Parker BR, Abrams SA. High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist in extremely low birth weight infants despite current nutritional support. *BMC Pediatr* 2009; 9: 47.
6. Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, Dykstra C, Amstadt R, Super DM, et al. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. *J Parenter Enter Nutr* 2014; 38: 982-90.
7. Chacham S, Pasi R, Chegondi M, Ahmad N, Mohanty SB. Metabolic bone disease in premature neonates: an unmet challenge. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020; 12: 332-9.
8. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997; 18: 832-72.
9. Rigo J, Senterre J. Nutritional needs of premature infants: current issues. *J Pediatr* 2006; 149: S80-8.
10. Avila-Díaz M, Flores-Huerta S, Martínez-Muñiz I, Amato D. Increments in whole body bone mineral content associated with weight and length in pre-term

and full-term infants during the first 6 months of life. *Arch Med Res* 2001; 32: 288-92.

11. Abrams SA, Bhatia JJS, Corkins MR, De Ferranti SD, Golden NH, Silverstein J, et al. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics* 2013; 131: e1676-83.

12. Golden NH, Abrams SA, Daniels SR, Corkins MR, De Ferranti SD, Magge SN, et al. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics* 2014; 134: e1229-43.

13. Backström MC, Kouri T, Kuusela A-L, Sievänen H, Koivisto A-M, Ikonen RS, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr* 2000; 89: 867-73.

14. Rayannavar A, Calabria AC. Screening for metabolic bone disease of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2020; 25: 101086.

15. Hung YL, Chen PC, Jeng SF, Hsieh CJ, Peng SSF, Yen RF, et al. Serial measurements of serum alkaline phosphatase for early prediction of osteopaenia in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 2011; 47: 134-9.

16. Figueras-Aloy J, Álvarez-Domínguez E, Pérez-Fernández JM, Moretones-Suñol G, Vidal-Sicart S, Botet-Mussons F. Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants. *J Pediatr* 2014; 164: 499-504.

17. Matejek T, Navratilova M, Zaloudkova L, Malakova J, Maly J, Skalova S, et al. Parathyroid hormone-reference values and association with other bone metabolism markers in very low birth weight infants-pilot study. *J Matern Neonatal Med* 2019; 32: 2860-7.

18. Moreira A, February M, Geary C. Parathyroid hormone in neonates. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: E12-6.

19. Tong L, Gopal-Kothandapani JS, Offiah AC. Feasibility of quantitative ultrasonography for the detection of metabolic bone disease in preterm infants — systematic review. *Pediatr Radiol*.2018; 48: 1537-49.

20. Rigo J, Pieltain C, Salle B, Senterre J. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2007; 96: 969-74.

21. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 85-91.

22. Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, Grano M, Chiarito M, Brunetti G, et al. Metabolic bone disease of prematurity: diagnosis and management. *Front Pediatr* 2019; 7: 143.

23. Rustico SE, Kelly A, Monk HM, Calabria AC. Calcitriol treatment in metabolic bone disease of prematurity with elevated parathyroid hormone: a preliminary study. *J Clin Transl Endocrinol* 2015; 2: 14-20.

24. Schulzke SM, Kaempfen S, Trachsel D, Patole SK. Physical activity programs for promoting bone mineralization and growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD005387.

25. Stalnaker KA, Poskey GA. Osteopenia of prematurity: does physical activity improve bone mineralization in preterm infants? *Neonatal Netw* 2016; 35: 95-104.

26. Lapillonne AA, Glorieux FH, Salle BL, Braillon PM, Chambon M, Rigo J, et al. Mineral balance and whole body bone mineral content in very low-birth-weight infants. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 405: 117-22.

27. Yeste D, Almar J, Demente M, Güssinye M, Audi L, Carrascosa A. Areal bone mineral density of the lumbar spine in 80 premature newborns. a prospective and longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 959-66.

28. Quintal VS, Diniz EMA, de F. Caparbo V, Pereira RMR. Bone densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in preterm newborns compared with full-term peers in the first six months of life. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90: 556-62.

29. Bergner EM, Shypailo R, Visuthranukul C, Hagan J, O'Donnell AR, Hawthorne KM, et al. Growth, body composition, and neurodevelopmental outcomes at 2 years among preterm infants fed an exclusive human milk diet in the neonatal intensive care unit: a pilot study. *Breastfeed Med* 2020; 15: 304-11.

30. Mihatsch W, Martín ID, Barrios-Sabador V, Couce ML, Martos-Moreno G, Argente J, et al. Bone mineral density, body composition, and metabolic health of very low birth weight infants fed in hospital following current macronutrient recommendations during the first 3 years of life. *Nutrients* 2021; 13: 1-20.

31. Mihatsch W, Thome U, de Pipaon MS. Update on calcium and phosphorus requirements of preterm infants and recommendations for enteral mineral intake. *Nutrients* 2021; 13: 1470.

32. Abou Samra H, Stevens D, Binkley T, Specker B. Determinants of bone mass and size in 7-year-old former term, late-preterm, and preterm boys. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1903-10.

33. Zamora SA, Belli DC, Rizzoli R, Slosman DO, Bonjour J-P. Lower femoral neck bone mineral density in prepubertal former preterm girls. *Bone* 2001; 5: 424-7.
34. Balasuriya CND, Evensen KAI, Mosti MP, Brubakk AM, Jacobsen GW, Indredavik MS, et al. Peak bone mass and bone microarchitecture in adults born with low birth weight preterm or at term: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017 ; 102: 2491-500.
35. Haikerwal A, Doyle LW, Patton G, Garland SM, Cheung MM, Wark JD, et al. Bone health in young adult survivors born extremely preterm or extremely low birthweight in the post surfactant era. *Bone* 2021; 143: 115648.
36. Fewtrell MS, Williams JE, Singhal A, Murgatroyd PR, Fuller N, Lucas A. Early diet and peak bone mass: 20 year follow-up of a randomized trial of early diet in infants born preterm. *Bone* 2009; 45: 142-9.
37. Buttazzoni C, Rosengren B, Tveit M, Landin L, Nilsson JÅ, Karlsson M. Preterm children born small for gestational age are at risk for low adult bone mass. *Calcif Tissue Int* 2016; 98: 105-13.
38. Hovi P, Andersson S, Järvenpää AL, Eriksson JG, Strang-Karlsson S, Kajantie E, et al. Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study. *PLoS Med* 2009; 6: e1000135.
39. Xie LF, Alos N, Cloutier A, Béland C, Dubois J, Nuyt AM, et al. The long-term impact of very preterm birth on adult bone mineral density. *Bone Rep* 2018; 10: 100189.
40. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Piccaud JC, Senterre T, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: calcium, phosphorus and magnesium. *Clin Nutr* 2018; 37: 2360-5.
41. Fewtrell MS. Does early nutrition program later bone health in preterm infants? *Am J Clin Nutr* 2011; 94 (6 Suppl): S1870-3.
42. Lucas A, Brooke G, Morley R. High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates. *Arch Dis Chil*. 1989; 64: 902-9.
43. Fewtrell MS, Cole TJ, Bishop NJ, Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ, et al. Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease? *J Pediatr* 2000; 137: 668-73.