



COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

Gabriela Díaz de Barboza *

Prenatal growth restriction and postnatal growth restriction followed by accelerated growth independently program reduced bone growth and strength.

(La restricción en el crecimiento pre y postnatal seguida de crecimiento acelerado programa reducción en el crecimiento y en la fuerza ósea en forma independiente)

Romano T, Wark J, Owens J, Wlodek M. *Bone* 2009; 45:132-41.

Es conocido que el crecimiento fetal alterado y el subsecuente bajo peso al nacer para la edad gestacional predispone a enfermedades en la vida adulta. El bajo peso al nacer asociado a un pobre crecimiento durante la infancia y la adolescencia son factores de riesgo para osteoporosis entre otras patologías óseas. Este trabajo estudia el efecto de la restricción nutricional pre y postnatal sobre el contenido mineral óseo (BMC), la densidad mineral ósea (BMD), las dimensiones ósea y sobre los parámetros serológicos e histológicos de salud ósea. Para ello emplearon un modelo experimental con ratas preñadas de 18 días de gestación a las cuales se les realizó ligamiento bilateral de arterias y venas uterinas (grupo Restringido) o cirugía sin ligamiento (grupo Control). Tras el nacimiento, las pupas se colocaron con madres de otros grupos (Controles y Restringidas); además se realizó un nuevo grupo colocando a madres controles una camada de pupas de igual número del que presentaron las camadas Restringidas (5 pupas) (grupo Reducido). Esto resulta en 6 grupos experimentales: Control sobre Control (CC), Control sobres Restringido (CRes), Reducido sobre Restringido

(RedRes) Reducido sobre Control (RedC), Restringido sobre Control (RedC) y Reducido sobre Reducido (RedRed). Luego del destete las crías se colocaron en grupos de 3 ó 4 integrantes del mismo sexo. El peso al nacer de las pupas del grupo Restringido fue menor (10-15%) que el del grupo Control para ambos sexos.

El ligamiento bilateral de vasos uterinos redujo el BMC en la adultez analizado por DXA y pQCT. La restricción del crecimiento fetal está asociada con un inadecuado aporte de nutrientes al feto a través de placenta incluyendo calcio. Estas madres también producen un pobre aporte nutricio a las pupas a través de la leche materna en el período postnatal. El menor contenido corporal de calcio en las crías Res en la vida temprana postnatal está probablemente relacionado con la programación del menor BMC y crecimiento de las crías Res. Estos mismos autores demostraron en un trabajo previo que un bajo número de crías Res por camada en el período de lactancia en madres Res disminuye el crecimiento temprano postnatal, induce déficit de nefrones e hipertensión arterial a los 6 meses de edad. Como en ese estudio no se cruza-

* Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Cañas". Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

ron las crías, no se puede diferenciar el efecto intrauterino del efecto postnatal. En el trabajo actual, la alimentación de pupas controladas por madres restringidas, estimuló la glándula mamaria y restauró la cantidad y calidad de la leche producida tal que las crías alcanzaron BMC, BMD, geometría y fuerza ósea similares a las del grupo CC.

El ajuste de los parámetros óseos estudiados por el peso corporal es importante para definir el fenotipo óseo cuando hay diferencias entre los grupos experimentales. Como los machos Res y RedRes son más pequeños que los C a los 6m de edad, este ajuste anuló las diferencias significativas encontradas en todas las variables óseas, excepto en el índice de fuerza de estiramiento del fémur, consecuencia funcional clave de esta investigación. Es interesante notar que en estudios epidemiológicos en humanos este tipo de ajuste por peso corporal parece atenuar también las diferencias significativas en BMC y BMD reportadas.

Los análisis DXA y los de pQCT demostraron que la restricción de crecimiento prenatal y el subsecuente intercambio de crías no tuvieron efecto sobre la BMD en el grupo Res en ningún sexo. Esto concuerda con estudios experimentales y epidemiológicos en humanos en donde el déficit de BMC no está necesariamente asociado con déficit de BMD. Este fenómeno ocurre cuando dos huesos tienen diferente tamaño e igual BMD, el BMC es menor en el hueso más pequeño simplemente debido a la reducción del tamaño óseo. El índice de fuerza de estiramiento estimado por pQCT provee una información más significativa, en este estudio este índice reveló una reducción del 14% en machos ResC, indicando que el déficit *in útero* no puede ser rescatado por una buena lactación. En las hembras Res se observa un efecto diferencial, tienen menor grosor periosteal y circunferencia endosteal cuando se las comparan con las del grupo control. Esta diferencia desaparece cuando son alimentadas por una madre C, ya que experimentan un crecimiento temprano

acelerado y alcanzan las mismas dimensiones que las crías C a los 6 meses de edad. Un significativo descubrimiento de este trabajo es que las hembras ResC muestran un fenotipo óseo intermedio entre los grupos CC y ResRes, porque presentan valores de BMC, espesor cortical, circunferencia endosteal e índice de fuerza de estiramiento similares a los del grupo CC, pero la longitud del fémur fue reducida en las hembras ResC con respecto a CC. Esto indica que un adecuado medio nutricional de lactación en hembras nacidas pequeñas atenúa, pero no previene enteramente, las consecuencias adversas sobre el hueso adulto que se originaron *in útero*.

En este trabajo se estudió además el efecto del crecimiento postnatal sobre las características del hueso adulto a través del empleo del grupo RedRed. En este grupo, el reducido número de pupas fue incapaz de estimular las glándulas mamarias ni de incrementar la producción de leche. Esto disminuyó el crecimiento de las pupas durante el período de lactancia pero, fue seguido de un crecimiento acelerado tras el destete. También se encontró que las hembras RedRes presentaron una densidad cortical menor que la del grupo C. Este descubrimiento describe por primera vez un cambio de densidad en el hueso cortical de hembras nacidas con peso al nacer normal, lo cual claramente demuestra que una pobre nutrición postnatal retarda el crecimiento durante la lactancia pero que se acelera después del destete con consecuencias adversas sobre los parámetros de la geometría ósea. Por lo tanto, puede ser considerado un nuevo factor de riesgo para una pobre salud ósea adulta.

Los marcadores de recambio óseo determinados a los 6 meses de edad revelaron que la manipulación pre y postnatal del medio nutricional no afecta los niveles de osteocalcina, telopéptido C terminal de colágeno tipo 1 o fosfatasa alcalina. Los autores no determinaron los valores de estos marcadores a otros tiempos de vida, es probable que hayan



existido alteraciones en los niveles de estos marcadores durante los momentos de crecimiento óseo rápido, tales como la lactancia o la pubertad.

Como conclusión, este trabajo demuestra que la restricción de crecimiento intrauterino y de lactancia causa efectos adversos sobre la salud ósea adulta. El crecimiento restringido antes del nacimiento y en la temprana vida postnatal programa dimensiones óseas, contenido mineral óseo cortical y fuerza ósea reducidas, en una manera similar a lo observado en humanos. Revela que hembras expuestas a una restricción de crecimiento intrauterino podrían ser parcialmente rescatadas por la provisión de una lactación normal. Muestra que un crecimiento acelerado después de un período de crecimiento postnatal lento para crías nacidas con un peso adecuado está asociado con una pobre salud ósea adulta independientemente del sexo. Estos resultados son de gran importancia en Salud Pública, ya que demuestran que intervenciones nutricionales en períodos críticos del desarrollo pueden ser capaces de mejorar

enfermedades de la vida adulta que han tenido su origen durante el desarrollo.

Referencias

1. Engelbregt MJ, Weissenbruch MM, Lips P, Lingen A, Roos JC, Delemarre-van de Wall HA. Body composition and bone measurements in intra-uterine growth retarded and early postnatally undernourished male and female rats at the age of 6 months: comparison with puberty. *Bone* 2004; 34:180-6.
2. Lanham SA, Roberts C, Cooper C, Oreffo ROC. Intrauterine programming of bone part 1: alteration of the osteogenic environment. *Osteoporos Int* 2008; 19:147-56.
3. Lanham SA, Roberts C, Cooper C, Oreffo ROC. Intrauterine programming of bone part 2: alteration of skeletal structure. *Osteoporos Int* 2008; 19:157-67.
4. Oliver H, Jameson KS, Sayer AA, Cooper C, Dennison EM. Growth in early life predict bone strength in late adulthood: the Hertfordshire cohort study. *Bone* 2007; 41: 400-5.