

Sabonet-Morente L¹, Carrasco-Catena A¹, Castro A², González M², Cano A^{2,3}

1 Servicio de Obstetricia y Ginecología - Hospital Universitario Dr. Peset - Valencia

2 Servicio de Obstetricia y Ginecología - Hospital Clínico Universitario - Valencia

3 Departamento de Pediatría - Obstetricia y Ginecología - Universidad de Valencia

Regulación de las modificaciones óseas en la madre durante la gestación

Correspondencia: Antonio Cano - Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología - Facultad de Medicina - Avda. Blasco Ibáñez, 15 - 46010 Valencia (España)
Correo electrónico: Antonio.cano@uv.es

Fecha de recepción: 19/11/2014

Fecha de aceptación: 20/01/2015

Resumen

El embarazo constituye un modelo donde se produce el desarrollo del esqueleto fetal en un corto lapso de tiempo. Este logro se lleva a cabo bajo la tutela del propio feto, que gobierna este proceso a través de las señales generadas en la denominada unidad feto-placentaria. El organismo materno sufre un proceso de adaptación donde se produce un drástico reajuste en mecanismos implicados en el recambio óseo. Entre los cambios más evidentes detectables en sangre materna están los incrementos con la edad gestacional de los niveles de calcitriol, de la hormona de crecimiento de origen placentario, del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1), de estrógenos, y de prolactina. También aumentan la osteoprotegerina y el ligando activador del receptor del factor nuclear kappa-B (RANKL). El fenómeno conduce a estados transitorios de deterioro óseo, que se alargan hasta que la lactancia concluye. El proceso en su conjunto está todavía insuficientemente explorado. Presentamos una actualización de los cambios que afectan a la madre y de los que tienen su origen en la placenta.

Palabras clave: *embarazo, hueso, madre, reguladores.*

Regulation of bone modifications in the mother during pregnancy

Summary

Pregnancy defines a model where the development of the fetal skeleton occurs in a short lapse of time. This achievement is accomplished under the control of the own fetus, who regulates the process through the signals generated in the so-called feto-placental unit. The maternal organism undergoes an adaptation process in which a drastic readjustment of mechanisms involved in the bone turnover takes place. Among the most obvious changes detected in maternal blood there are the increases in calcitriol, placental growth hormone, insulin-like growth factor -1 (IGF-1), estrogens and prolactin. There are also increases in osteoprotegerin and in the ligand of the receptor activator of nuclear factor kappa (RANKL). The phenomenon leads to transitory states of bone deterioration, which extends up to the end of lactation. The whole process is still insufficiently explored. We present an update of the changes affecting the mother and of those that arise in the placenta.

Key words: *pregnancy, bone, mother, regulators.*

Introducción

El organismo de la mujer gestante vive un conjunto de cambios para acomodarse a las condiciones que impone la presencia del feto y sus necesidades cambiantes. El inductor de esos cambios es la unidad fetoplacentaria, que actúa como foco emisor de señales hacia los órganos y sistemas de la madre. En algunos casos, los déficits de adaptación llevan a patologías, como las disfunciones vasculares subyacentes a la hipertensión y la proteinuria de la preeclampsia, entre otras.

El hueso no escapa a la necesidad de cambios, entre otras cosas porque la osificación fetal requiere transferencia de altas cantidades de calcio, sobre todo en el tercer trimestre. Las últimas semanas se caracterizan por una aceleración en el crecimiento y calcificación del esqueleto fetal, que capitalizan la mayor parte de los 30 g de calcio que por término medio se transfieren desde la madre a través de la placenta. Curiosamente, la transferencia cálcica se hace contra gradiente, pues el feto vive en un medio hipercalcémico en comparación con la madre¹.

La cesión de calcio no se lleva a efecto sin un impacto en el hueso de la madre. Hay un debate sobre si ello condiciona un período de descalcificación más o menos importante, que podría llegar a constituir incluso una ventana de susceptibilidad a la fractura. A favor de ello hay un número considerable de publicaciones, casos clínicos o series de casos, que informan de fracturas por fragilidad en mujeres gestantes o durante el período de la lactancia². La transitoriedad del proceso, en cualquier caso, se deduce de la falta de evidencia asociando la gestación con riesgo de osteoporosis a largo plazo. Por tanto, cualquiera que sea el impacto, hay una recuperación subsiguiente del capital óseo. Este fenómeno se ha objetivado con los datos de estudios densitométricos, que muestran recuperación progresiva. Está por dilucidar si esta recuperación es específica o no del fenómeno gestacional. De hecho, se ha descrito una restitución similar en el deterioro de masa ósea que acontece en los estados hipooestrogénicos con-

mitantes con la anticoncepción con gestágenos sistémicos como el acetato de medroxiprogesterona³, pero no parece tan claro cuando el hipoestrogenismo se asocia a patología endocrina, como los hipogonadismos hipogonadotropos⁴.

Los reguladores endocrinos que condicionan los cambios en el metabolismo óseo de la madre durante el embarazo son todavía insuficientemente conocidos. Por ejemplo, hay un debate abierto sobre el posible papel de la vitamina D, y, por tanto, sobre si procede suplementar o no con esta vitamina. Tampoco se conocen bien los detalles sobre los mediadores generados en la unidad fetoplacentaria.

Vamos a presentar los rasgos más importantes de este tema que, por otro lado, es tan interesante para los investigadores en perinatología.

¿Hay deterioro del capital óseo durante la gestación?

Esta primera pregunta es procedente en el contexto de reajuste del organismo materno, que utiliza muchos sistemas de compensación. No podría descartarse, por tanto, que el drenaje de calcio a través de la placenta se llevase a efecto sin afectación del esqueleto materno si hay sistemas compensadores de suficiente potencia. El incremento en la absorción intestinal de calcio, por ejemplo, podría ser una opción si alcanzase suficiente nivel, como luego se comenta en la sección dedicada a la vitamina D.

Sin embargo, y aunque el tema no está exento de polémica, todo parece sugerir que hay pérdida neta de calcio en la madre. Las estrategias de evaluación han sufrido limitaciones por el rechazo a realizar exploraciones densitométricas, a pesar de sus bajas dosis de radiación, en las gestantes, y por las continuas modificaciones de la volemia y el filtrado glomerular, que reducen el valor de los marcadores bioquímicos de recambio óseo. Hay estudios histológicos de biopsias óseas, pero relativamente antiguos y poco claros en su interpretación⁵. También modelos experimentales, con roedores y primates, que no se superponen siempre

a los datos histológicos en humanos⁶. A pesar de ello, estudios más recientes han ajustado las densitometrías a los momentos inmediatos pre- y post-gestación, o han incluido exploraciones de territorios periféricos, como el antebrazo, durante la gestación⁷. Además, y aunque con diferente tecnología, los sistemas basados en ultrasonidos han sido usados por diferentes autores⁸.

Las conclusiones de unos estudios y otros sugieren un deterioro de las magnitudes exploradas, sea densidad mineral ósea o los parámetros evaluados con ultrasonidos, velocidad de transmisión del sonido, atenuación en banda ancha, o módulo de rigidez⁸. Por tanto, el balance es acorde a lo que se conoce sobre las tasas de transferencia de calcio: hay reajustes leves durante la primera mitad del embarazo, pero la resorción ósea se acelera en el tercer trimestre, claramente por encima de la formación, aunque ésta también aumenta.

Correlato endocrino

Como ya se ha comentado, los cambios maternos tienen su origen principal en la unidad fetoplacentaria, verdadero motor de todos ellos. Sin embargo, en algunas ocasiones se desconoce la conexión entre las señales originadas en feto-placenta y las modificaciones en los reguladores del metabolismo del calcio en la madre. Uno de los casos claros lo constituye la vitamina D. En otros casos, por el contrario, hay agentes de origen claramente placentario, que impactan sobre los sistemas maternos. La hormona de crecimiento placentaria (PGH) es un buen ejemplo de ello. Los cambios más evidentes se describen a continuación (resumen en Tabla 1).

Reguladores originados en la madre

Paratohormona y péptido relacionado con la paratohormona

La paratohormona (PTH) ha recibido atención preferente como consecuencia de su gran potencial pro-resortivo. Su acción liberadora de cuantías significativas de calcio a partir del hueso sería acorde con las observaciones acerca de transferencia de cantidades importantes del catión a través de la placenta, con el consiguiente deterioro del capital óseo en la madre. El incremento de la absorción intestinal y la característica hipocalcemia en la embarazada apoyarían esta interpretación.

Sin embargo, y a pesar de lo atractivo de la hipótesis, la PTH materna no es en la actualidad considerada un factor determinante. Ha habido un debate sobre los cambios circulantes, con incrementos sustanciales descritos a partir de ensayos considerados posteriormente como defectuosos. Mejoras tecnológicas basadas en el uso de anticuerpos, más fiables, sugieren que la PTH sufre pocos cambios con el embarazo, y que posiblemente su implicación en los reajustes del metabolismo óseo materno es poco importante⁹.

Por la proximidad conceptual, el péptido relacionado con la PTH (PTHrp) ha sido propuesto como otro factor determinante. El debate sobre las dificultades metodológicas para una medida fiable

se reproduce también aquí. La influencia que en ello han tenido las isoformas de la molécula o la heterogeneidad de la región reconocida por los anticuerpos ha sido revisada recientemente². A fecha actual hay todavía un interrogante al respecto, con datos aislados que sugieren un aumento en las fases finales de la gestación. Su potencial no es desdeñable, como sugiere el hallazgo de hipercalcemia patológica como consecuencia de una producción anormalmente elevada de PTHrp¹⁰.

Vitamina D

La vitamina D está recibiendo particular atención. Su papel en el metabolismo óseo de la embarazada sigue siendo desconocido en buena parte. Su posible participación, sin embargo, resulta potencialmente atractiva pues, al aumentar la absorción intestinal de calcio, aparece como un candidato para abastecer al organismo materno con una parte sustancial de las cantidades perdidas a través de la placenta.

Hay un incremento llamativo en los niveles de calcitriol (1,25 (OH)₂ vitamina D), ya desde el primer trimestre, y particularmente en la segunda mitad de la gestación. Ese incremento es paralelo al de la absorción intestinal de calcio. El aumento en la actividad enzimática de la 1 α -hidroxilasa renal resulta clave en esta adaptación, pues el incremento de calcitriol no se encontró en una gestante anéfrica¹¹. Papeles menores en el suministro de 1 α -hidroxilasa corresponderían a la placenta, decidua, y posiblemente el propio riñón del feto.

Junto a ello, y como lo que ya casi parece un fenómeno universal, hay también una alta prevalencia de niveles circulantes de 25-OH vitamina D considerados insuficientes en las gestantes de todas las latitudes del mundo^{12,13}. Grupos de más bajo nivel socioeconómico, al menos como se demuestra en nuestro país, presentan situaciones particularmente dramáticas¹⁴.

El papel modulador que pudiera ejercer la proteína de unión de la vitamina D (*vitamin D binding protein*, DBP) no está claro. Como en todos los estados hiperestrogénicos, su concentración sube en el embarazo, pero está por determinar en qué medida regula la actividad de la vitamina D en este contexto.

Estaríamos por tanto ante un elemento crucial en el sistema. A favor de ello, una serie de estudios que han suplementado con vitamina D y han encontrado resultados que hacen concebir a la vitamina D como un elemento clave en la programación de crecimiento del hueso fetal intra-útero. No se trataría ya de densidad mineral ósea, sino de una nueva dimensión, como es la del crecimiento fetal¹⁵. No obstante, la participación de la vitamina D ha sido discutida por modelos experimentales de roedores carentes de vitamina D o de su receptor donde, curiosamente, el incremento en la absorción intestinal de calcio era similar a los controles¹⁶. Se desconoce si estos modelos reproducen o no la situación en el humano.

Hay cambios descritos en otros reguladores, tales como la calcitonina, pero su impacto parece escaso.

Tabla 1. Esquema de los cambios circulantes en la madre de agentes con potencial modulador en recambio óseo. Los signos interrogantes indican que el incremento es sólo sospechado (caso de PTHrp) o no hay certeza sobre el sentido de los cambios (esclerostina)

Moduladores del recambio óseo	1º mitad del embarazo	2º mitad del embarazo
PTH	↔	↔
PTHrp	↔	↔ / ↑ (¿?)
Vitamina D (calcitriol)	↑	↑↑↑
DBP	↑	↑↑
PGH	↑	↑↑↑
HPL	↑	↑↑↑
Estrógenos	↑	↑↑↑
Prolactina	↑	↑↑↑
Osteoprotegerina	↔	↑
RANKL	↔	↑
IGF-1	↑	↑↑
Esclerostina	¿?	¿?

PTH: paratohormona; PTHrp: péptido relacionado con la PTH; DBP: proteína de unión de la vitamina D; PGH: hormona de crecimiento placentaria; HPL: lactógeno placentario humano; RANKL: ligando activador del receptor del factor nuclear kappa-B; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo I.

Reguladores producidos en la unidad fetoplacentaria

PGH

La PGH constituye un claro ejemplo del trasvase de moduladores desde la unidad fetoplacentaria a la madre, pues es producida en el sincitiotrofoblasto pero sólo circula en sangre materna. Se detecta desde el primer trimestre y desde entonces no detiene el incremento de su concentración en sangre hasta el fin de la gestación. Ejerce un papel directo de provisión de nutrientes a la placenta, y se desconoce cuál es exactamente la magnitud de su potencial como regulador del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1) en la madre. Los detalles de la acción de éste en el hueso no han sido específicamente investigados en la embarazada. También queda por aclarar qué parte de su acción es endocrina, paracrina, o ambas dos¹⁷.

Lactógeno placentario humano (*human placental lactogen, HPL*)

También llamada somatotropina coriónica, está producida en el trofoblasto desde momentos muy

iniciales de la gestación. Se trata de una hormona proteica resultante de la expresión del *cluster* génico de la GH. Este grupo, localizado en el cromosoma 17q, contiene dos genes codificantes de la GH, uno expresado en la hipófisis y otro en la placenta (codificante de PGH) y otros 2 genes relacionados con el HPL¹⁸.

El parentesco génico determina algunas acciones comunes, esencialmente en el terreno metabólico. El HPL tiene un papel pro-lipolítico, movilizandando ácidos grasos con potencial impacto energético en madre y feto, y de resistencia insulínica. Esta segunda acción forma parte del complejo pro-diabético del embarazo. Consecuencia de ello es un incremento de la oferta glucémica, y también proteica, a la unidad fetoplacentaria. De esa forma, el HPL participa en la oferta de nutrientes hacia el feto, y en tal sentido constituye un factor promotor del crecimiento fetal (ver para revisión¹⁹).

No es descartable que, al igual que la PGH, pueda regular a IGF1 y a otros elementos del bloque de factores de crecimiento similar a la insulina, si bien en forma menos directa que PGH. El impacto que ello pueda tener sobre el proceso de calcificación del hueso fetal como magnitud separada del propio crecimiento es incierto, como lo es a fecha actual la disección de estas dos funciones en lo que se refiere a la misma IGF1.

PTH y PTHrp

El papel de PTH y PTHrp en el compartimento fetoplacentario cabe ser considerado como relevante y crítico a la vez. En contra de los datos en sangre materna, una serie de observaciones, cuya única limitación es que provienen de modelos experimentales, sugiere que la bomba de gradiente que trasvasa calcio de la madre hacia el feto se mantiene gracias al papel activo de ambos péptidos (revisado en²). Se desconoce si hay una permeabilidad de alguna clase entre el microambiente fetal y el materno en lo que concierne a ambas hormonas.

Estrógenos

Los estrógenos definen otro agente producido en la placenta y exportado a sangre materna. Se conoce su potente efecto reductor de la resorción ósea, y sus niveles circulantes crecen en paralelo a la masa placentaria, a medida que aumenta la edad gestacional. Por tanto, sus cambios no encajan en un contexto en el que, como parece que ocurre en la gestación, la resorción en la madre aumenta en la fase final de la misma.

Prolactina

También producida en la placenta y exportada a sangre materna, la prolactina (PRL) podría influir en los cambios metabólicos óseos maternos. Datos en roedores muestran que la PRL actúa sobre osteoblastos, donde aumenta la ratio RANKL/OPG a costa de regular a la baja a la OPG. Éste podría por tanto ser un modulador consistente con los cambios observados. Sin embargo, está sin aclarar si en el humano es o no de forma similar²⁰.

Mixtos o de adscripción incierta

Hay datos mostrando cambios en otros reguladores, tales como el ligando activador del receptor del factor nuclear kappa-B (RANKL), osteoprotegerina (OPG) o IGF-1. También hay una serie de datos recientes relacionados con la vía Wnt. Sin embargo, no hay certeza de que la contribución del organismo materno sea significativa si se compara con la de la unidad feto-placentaria. Dadas las dudas existentes, se incluirán en este segundo bloque dedicado a factores de origen mixto o incierto.

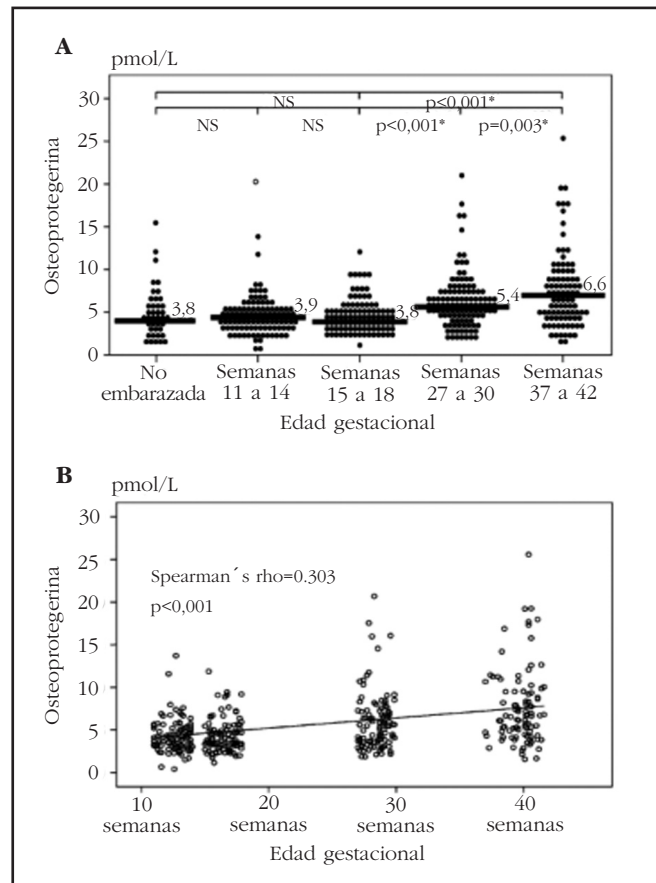
La OPG ejemplifica este desequilibrio entre ambos compartimentos (Figura 1). Sus niveles en sangre materna son estables hasta las últimas semanas cuando, y en aparente paradoja con el incremento de la resorción ósea, ascienden²¹. El brusco descenso post-parto y el hallazgo de altas concentraciones en placenta y membranas se interpretan como indicio de que es la placenta la fuente principal²².

Los cambios en los niveles de RANKL siguen un patrón similar, pero tienen menos consistencia a causa de las conocidas dificultades metodológicas para su medida en sangre^{23,24}.

Los niveles circulantes de IGF-1 aumentan con la edad gestacional, pero oscilan en función de una serie de variables, como es el peso de la madre²⁵. Dada la riqueza de funciones de este factor de crecimiento, y de sus frecuentes contrastes entre los niveles circulantes y la concentración tisular, no hay una idea clara de la relación entre estos cambios y los que sufre el esqueleto materno.

La información existente sobre el papel de la vía Wnt, un sistema con alta capacidad osteoanabolizante, en el embarazo es muy escasa y poco concluyente. Al abrigo de los datos que han mostrado los estudios que han valorado el impacto en el hueso de la regulación de la esclerostina, una proteína inhibidora de la vía Wnt, se ha investigado su efecto en las modificaciones del metabolismo óseo en la madre. La esclerostina es producida en los osteocitos y, dada la diferencia de la masa osteocitaria entre madre y feto, debería ser el compartimento materno quien constituyese el territorio donde asentara cualquier cambio significativo de esclerostina. Se ha encontrado, sin

Figura 1. Niveles circulantes de osteoprotegerina en sangre materna según semanas de gestación. El incremento se produce claramente en la segunda mitad del embarazo, pues como muestra el panel A, no hay diferencias entre los niveles circulantes de la no gestante y los de la gestante de hasta 18 semanas. El panel B muestra que hay un incremento a medida que avanza la gestación, pero la pendiente de la recta de ajuste es considerablemente más baja que la de las curvas conocidas de incremento de estrógenos o prolactina (datos no mostrados). (Tomado de cita 21, con permiso de Elsevier)



embargo, que los niveles circulantes son más altos en el cordón que en sangre materna. De interés, se detectó una relación directa entre los niveles circulantes de esclerostina en cordón y la densidad y contenido mineral del hueso fetal²⁶. El efecto inhibitorio de esclerostina sobre Wnt convierte este hallazgo en paradójico, y su interpretación es aún incierta. No hay información fehaciente de la progresión de niveles circulantes de esclerostina en sangre materna con la edad gestacional. Dadas la escasez de información y las dificultades en su interpretación, parece evidente que este campo debe ser investigado con más detalle.

En su globalidad, éste es un tema de gran impacto sobre la salud posterior, de suerte que son varios los estudios clínicos que van más allá del puro crecimiento o la salud ósea²⁷ y que incluyen impacto sobre el riesgo para desarrollar síndrome metabólico, enfermedad respiratoria, trastornos de la conducta, u otros (para una revisión detallada ver²⁸).

Conclusión

El impacto de la gestación en el esqueleto materno se conoce todavía muy poco, probablemente porque no se ha tenido la percepción de un efecto significativo en la salud materna. Por otro lado, se desconoce si los cambios producidos, sea en la madre, en la unidad fetoplacentaria, o en ambos, pueden llegar a tener implicaciones más allá de la densidad mineral ósea, y afectar incluso al crecimiento fetal. En tal sentido, hay investigadores que trabajan sobre un eventual papel de la vitamina D en ese contexto^{15,29}. Es concebible que la mejora experimentada en los modelos experimentales y en la tecnología diagnóstica ayude a progresar en este campo.

Bibliografía

- Kovacs CS. The role of vitamin D in pregnancy and lactation: insights from animal models and clinical studies. *Annu Rev Nutr* 2012;32:97-123.
- Sanz-Salvador L, García-Pérez MA, Tarín JJ, Cano A. ENDOCRINOLOGY IN PREGNANCY: Bone metabolic changes during pregnancy: a period of vulnerability to osteoporosis and fracture. *Eur J Endocrinol* 2014;10:1-40.
- Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM, Chen M. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;24:6:CD006033.
- Hoffman AR, Melmed S, Schlechte J. Patient guide to hyperprolactinemia diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:35-6.
- Purdie DW, Aaron JE, Selby PL. Bone histology and mineral homeostasis in human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:849-54.
- Lees CJ, Jerome CP. Effects of pregnancy and lactation on bone in cynomolgus macaques: histomorphometric analysis of iliac biopsies. *Bone* 1998;22:545-9.
- Møller UK, Stremy S, Mosekilde L & Rejnmark L. Changes in bone mineral Q17 density and body composition during pregnancy and postpartum. A controlled cohort study. *Osteoporos Int* 2012;23:1213-23.
- Kraemer B, Schneider S, Rothmund R, Fehm T, Wallwiener D, Solomayer EF. Influence of pregnancy on bone density: a risk factor for osteoporosis? Measurements of the calcaneus by ultrasonometry. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:907-12.
- Møller UK, Stremy S, Mosekilde L, Heickendorff L, Flyvbjerg A, Frystyk J, et al. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study. *Osteoporos Int* 2013;24:1307-20.
- Sato K. Hypercalcemia during pregnancy, puerperium, and lactation: review and a case report of hypercalcemic crisis after delivery due to excessive production of PTH-related protein (PTHrP) without malignancy (humoral hypercalcemia of pregnancy). *Endocr J* 2008;55:959-66.
- Turner M, Barré PE, Benjamin A, Goltzman D, Gascon-Barré M. Does the maternal kidney contribute to the increased circulating 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations during pregnancy? *Miner Electrolyte Metab* 1988;14:246-52.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Karras SN, Anagnostis P, Annweiler C, Naughton DP, Petroczi A, Bili E, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy: the Mediterranean reality. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:864-9.
- Sabonet L, Tarín JJ, Hervás A, Sanz-Salvador L, Ortiz E, Cano A. Efecto del tratamiento con vitamina D en el desarrollo óseo del fémur fetal. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2013;5:5.
- Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinen T, Miettinen M, Surcel H, Mäkitie O, et al. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1749-57.
- Fudge NJ, Woodrow JP, Kovacs CS. Pregnancy rescues low bone mass and normalizes intestinal calcium absorption in Vdr null mice. *J Bone Miner Res* 2006;21(Suppl):S52.
- Sheng MH, Lau KH, Baylink DJ. Role of osteocyte-derived Insulin-Like Growth Factor I in developmental growth, modeling, remodeling, and regeneration of the bone. *J Bone Metab* 2014;21:41-54.
- Baumann GP. Growth hormone isoforms. *Growth Horm IGF Res* 2009;19:333-40.
- Handwerker S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:343-56.
- Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio. *Bone* 2008;42:535-46.
- Hong JS, Santolaya-Forgas J, Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kim YM, et al. Maternal plasma osteoprotegerin concentration in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1011-5.
- Loneragan M, Aponso D, Marvin KW, Helliwell RJ, Sato TA, Mitchell MD, et al. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL), TRAIL receptors, and the soluble receptor osteoprotegerin in human gestational membranes and amniotic fluid during pregnancy and labor at term and preterm. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3835-44.
- Briana DD, Boutsikou M, Baka S, Hassiakos D, Gourgoutis D, Malamitsi-Puchner A. Circulating osteoprotegerin and sRANKL concentrations in the perinatal period at term. The impact of intrauterine growth restriction. *Neonatology* 2009;96:132-6.
- Dorota DK, Bogdan KG, Mieczyslaw G, Bozena LG, Jan O. The concentrations of markers of bone turnover in normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2012;31:166-76.
- Yang MJ, Tseng JY, Chen CY, Yeh CC. Changes in maternal serum insulin-like growth factor-I during pregnancy and its relationship to maternal anthropometry. *J Chin Med Assoc* 2013;76:635-9.
- Godang K, Frøslie KF, Henriksen T, Isaksen GA, Voldner N, Lekva T, et al. Umbilical cord levels of sclerostin, placental weight, and birth weight are predictors of total bone mineral content in neonates. *Eur J Endocrinol* 2013;168:371-8.
- Baird J, Kurshid MA, Kim M, Harvey N, Dennison E, Cooper C. Does birthweight predict bone mass in adulthood? A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011;22:1323-34.
- Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev* 2006;27:141-69.
- Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N, et al; SWS Study Group. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res* 2010;25:14-9.