

ORIGINALES

Homeostasis del calcio y sus elementos reguladores en el período neonatal. Relaciones materno-fetales

M. Casanova Román, F. de Souza Firmo, M. Casanova Bellido

Cátedra de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz)

RESUMEN

Antecedentes. El estudio del metabolismo óseo y de sus enfermedades tiene un interés creciente. En la gestación se producen importantes variaciones maternas del calcio y sus elementos reguladores para facilitar su transferencia hacia el feto.

Objetivo. Conocer los valores de los minerales, hormonas y vitaminas que intervienen en el crecimiento esquelético fetal y sus relaciones materno-fetales en el momento del parto.

Métodos. La población fue de 40 recién nacidos a término, adecuados para la edad gestacional, y sus respectivas madres. Se obtuvieron muestras de sangre de la vena umbilical y de las madres en las primeras 24 horas postparto. Las variables medidas fueron: calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina (total, ósea y hepática), osteocalcina, calcitonina, parathormona (PTH), 25-hidroxit vitamina D [25(OH)D] y 1,25-dihidroxi-vitamina D [1,25(OH)₂D]. También se evaluaron en los recién nacidos: edad gestacional, peso, longitud y perímetros (craNeal y torácico).

Resultados. Las concentraciones de calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina ósea, calcitonina y osteocalcina en sangre de cordón son mayores que las maternas, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Los valores de 25(OH)D y 1,25(OH)₂D son más bajos en sangre de cordón, siendo también estas diferencias estadísticamente significativas. No se hallaron diferencias para la PTH. Se encontraron correlaciones positivas entre el calcio de sangre de cordón con el calcio, magnesio, osteocalcina y 25(OH)D maternas y del fósforo del recién nacido con el fósforo, magnesio y fosfatasa alcalina ósea.

Conclusiones. Las concentraciones de calcio, fósforo y magnesio del recién nacido son mayores que las maternas, lo que sugiere la existencia de un mecanismo de transporte activo transplacentario. Las concentraciones del recién nacido de 1,25(OH)₂D son menores que en la madre, no conociéndose totalmente su causa.

Palabras clave: madre. Recién nacido. Cordón umbilical. Calcio. Fósforo. Vitamina D.

CALCIUM HOMEOSTASIS AND ITS REGULATING SUBSTANCES IN THE NEONATAL PERIOD. FETO-MATERNAL RELATIONSHIPS.

ABSTRACT

Background. The study of bone metabolism in the neonatal period and of bone disease has an increasing interest. During gestation there are important modifications in maternal plasma calcium and its regulating substances in order to facilitate their transfer to the fetus.

Objective. To determine mineral, hormone and vitamin concentrations that is involved in fetal skeletal growth and their fetomaternal relationships at the moment of birth.

Methods. Forty term, healthy, adequate for gestational age newborns, and their mothers, were studied. Samples from vein umbilical cord blood and from the mothers were obtained within twenty four hours of delivery. The variables measured were: calcium, phosphorus, magnesium, serum alkaline phosphatase (total, bone and liver isoenzymes), osteocalcin, calcitonin, parathormone (PTH), 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D]. We also assess in newborns: gestational age, weight, length and circumferences (head and thoracic).

Results. The mean calcium, phosphorus, magnesium, bone alkaline phosphatase, calcitonin and osteocalcin concentrations in cord blood are higher than maternal values; these differences were statistically significant. Concentrations of 25(OH)D and 1,25(OH)₂D in cord blood were much lower than in maternal blood, being these differences statistically significant. No significant difference in PTH values was found. Positive correlations were found between calcium in cord blood and maternal calcium, magnesium osteocalcin and 25(OH)D, and between phosphorus in cord blood and maternal phosphorus, magnesium and bone alkaline phosphatase.

Conclusions. Calcium, phosphorus and magnesium concentrations higher in the newborn than in the mother, suggesting the existence of a transplacental active transport mechanism. 1,25(OH)₂D concentration in newborn is lower than in the mother, this finding is poorly understood.

Key words: mother. Newborn. Umbilical cord. Calcium. Phosphorus. Vitamin D.

INTRODUCCIÓN

El calcio es el elemento más importante para la mineralización ósea y su aporte es imprescindible para un adecuado crecimiento prenatal y alcanzar los incrementos óptimos del pico de masa ósea en la etapa postnatal.

Su contenido en el recién nacido varía según su peso y edad gestacional. En un feto de 1.000 g es de 5,7 g y llega a los 30 g en el recién nacido a término de 3.500 g¹. Al igual que con otros muchos nutrientes, su mayor acreción sucede durante el tercer trimestre de la gestación, estimándose que alcanza el 80% del total². Se han realizado numerosos estudios para conocer el contenido fetal y Shaw³ construyó una ecuación exponencial que permite calcular el incremento en mg/día de una sustancia entre las 24

y 36 semanas. Forbes⁴ utilizó los datos de 58 fetos obtenidos de la literatura y construyó una curva de ganancia cálcica relacionada exclusivamente con el peso fetal, parámetro más exacto que la edad gestacional con la ventaja de que, al no ser exponencial, refleja con mayor exactitud los cambios durante las últimas semanas de la gestación. Ziegler⁵ creó un feto de referencia con los datos de 22 fetos cuya edad gestacional era perfectamente conocida, pero sus pesos eran más bajos de lo esperado. La diferente metodología empleada para estos cálculos sugiere a Greer y Tsang⁶, que la retención real está incluida dentro del rango descrito por estos autores y es de 150 mg/kg/día.

El contenido fetal de fósforo se incrementa también con un carácter exponencial desde la semana 24^a hasta el final de la gestación; su pico máximo se sitúa en alrededor de las 36 semanas y se estima en 74 mg/kg/día, por lo que el contenido total al nacimiento será de 16 g.

El hecho de que los valores de calcio total e ionizado, fósforo y magnesio sean más elevados en la sangre del cordón que en la materna indica la existencia de un transporte placentario activo⁷ y la denominada "hipercalcemia fetal fisiológica"⁸⁻⁹.

En la gestación se producen en la madre importantes variaciones en la homeostasis del calcio y de sus elementos reguladores, con el fin de facilitar su transferencia hacia el feto y favorecer la mineralización ósea.

El objetivo de este estudio ha sido conocer los valores de los minerales, hormonas y vitaminas que intervienen en el crecimiento esquelético fetal y sus relaciones materno-fetales en el momento del parto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestra

Se estudiaron prospectivamente 40 parejas madre-hijo. Los criterios de inclusión maternos fueron la ausencia de enfermedad, medicación o hábitos nocivos (alcohol, tabaco o drogas) durante la gestación. Los recién nacidos, para ser incluidos, debían ser a término, de peso adecuado para la edad gestacional y sanos. En cada pareja de madre y recién nacido se determinó: calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina total, ósea (FAO) y hepática (FAH), osteocalcina, calcitonina, parathormona (PTH), 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D].

La edad gestacional (EG) se calculó en semanas completas mediante la fecha de la última regla (FUR)

y confirmada mediante la exploración obstétrica antenatal, ultrasonografía y el examen físico y neurológico del recién nacido mediante el test de Dubowitz¹⁰. Para la inclusión en el estudio se requirió autorización mediante consentimiento informado.

Antropometría

La variable peso se midió con una báscula SECA (SECA, Hamburg, Alemania) con precisión de fracciones de 5 g; la longitud con un neonatómetro Holtain (Holtain Ltd, Dyfed, RU) con precisión de fracciones de 0,1 cm. Los perímetros (craneal y torácico) se midieron con una cinta métrica de fibra de vidrio, inextensible.

Método analítico

La extracción de la sangre de los recién nacidos se realizó en el momento del parto a través del cordón umbilical. A las madres les fue extraída a las veinticuatro horas del parto e inmediatamente fueron enviadas las muestras al laboratorio con el fin de ser centrifugadas para la separación del suero.

Las determinaciones séricas de calcio, fósforo, magnesio y fosfatasas alcalinas se realizaron en un Beckman Synchron LX. El calcio se midió por potenciometría indirecta utilizando un electrodo selectivo de iones de calcio junto con un electrodo de referencia de sodio. El fósforo, por un método cinético cronometrado y el magnesio, por un método cinético de punto final. La fosfatasa alcalina total mediante un método cinético tampón con 2-amino-2-metil-1-propanol y las fosfatasas alcalinas óseas y hepáticas por enzimo-inmunoanálisis. La osteocalcina mediante inmunoanálisis que detecta la osteocalcina intacta mediante anticuerpos monoclonales anti-osteocalcina de ratón. La calcitonina se determinó con un método inmunorradiométrico y la PTH en un Immunolite Automated Analyzer mediante quimioluminiscencia tras enzimo-inmuno-análisis en suero y plasma con EDTA, utilizando anticuerpos policlonales anti-PTH purificados en una fase sólida de poliestireno. El 25(OH)D y el 1,25(OH)₂D se determinaron por cromatografía líquida de alta resolución (HLPC).

Método estadístico

Los datos se almacenaron para su estudio estadístico en una base de datos confeccionada en DBase IV y se analizaron mediante el programa SPSS. Se realizó la estadística básica de cada uno de los datos obtenidos [edad materna, edad gestacional, peso, longitud, perímetros (craneal y torácico); calcio, fós-

Tabla I Resultados bioquímicos de madre y recién nacido (media \pm DE) y diferencia entre medias (ANOVA)

	Madres	Recién nacidos	Nivel de significación
Número de casos	40	40	
Calcio (mg/dl)	9,05 \pm 0,5	10,52 \pm 0,68	p<0,001
Fósforo (mg/dl)	3,05 \pm 1,02	5,28 \pm 1,62	p<0,001
Magnesio (mg/dl)	1,59 \pm 0,26	1,78 \pm 0,38	p<0,05
Fosfatasa alcalina hepática (UI/L)	304 \pm 106,13	339 \pm 84,39	ns
Fosfatasa alcalina ósea (UI/L)	62,43 \pm 35,72	362,31 \pm 90,32	p<0,001
Calcitonina (pg/ml)	6,96 \pm 0,27	19,15 \pm 18,76	p<0,05
Osteocalcina (ng/ml)	1,93 \pm 0,41	13 \pm 7,8	p<0,001
PTH (pg/ml)	11,66 \pm 1,32	2,07 \pm 0,91	ns
25(OH) D ₃ (pg/ml)	26,58 \pm 9,05	22,54 \pm 7,78	p<0,05
1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/ml)	46,43 \pm 19,83	31,92 \pm 10,41	p<0,001

DE: desviación estándar; ANOVA: análisis de la varianza; ns: no significativo.

Tabla II Correlaciones positivas significativas entre parámetros bioquímicos de recién nacidos y de sus madres

Recién nacidos	Madres		
Calcio	Calcio	Magnesio	25(OH) D ₃
Fósforo	Fósforo	Magnesio	Fosfatasa alcalina ósea
Magnesio	Fósforo	Magnesio	Fosfatasa alcalina ósea
25(OH) D ₃	25(OH) D ₃		
1,25(OH) ₂ D ₃			

p<0.05

foro, magnesio, fosfatasa alcalinas totales, óseas y hepáticas, PTH, calcitonina, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D maternos y del recién nacido].

La normalidad de la muestra se comprobó con el test de Shapiro-Wilks, la aleatoriedad mediante el test de las rachas superiores e inferiores. Se aplicaron los tests de homogeneidad de la varianza de Bartlett y el análisis de la varianza para la comparación de medias. También se realizaron las correlaciones entre variables mediante el coeficiente de correlación r de Pearson. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de p < 0,05.

RESULTADOS

El valor medio de la edad materna fue de 29 \pm 4,95 años (24-34 años). En los recién nacidos la edad gestacional fue de 39,3 \pm 1,15 semanas (38,15-40,15 semanas), el peso 3340 \pm 0,52 g (2848-3840 g), la lon-

gitud 48,91 \pm 3,8 cm (52,71-45,11 cm), el perímetro craneal 33,36 \pm 1,75 cm (31,61-35,05 cm) y el perímetro torácico 39,05 \pm 1,25 cm (37,80-40,30 cm).

Los parámetros analíticos se midieron en 40 madres y sus respectivos hijos. Los resultados se muestran en la tabla I. En el estudio comparativo de las medias entre los valores bioquímicos de las madres y sus hijos se ha hallado que los valores de calcio, fósforo, magnesio, FAO, calcitonina y osteocalcina son más elevados en sangre de cordón, con diferencias estadísticamente significativas. Las 25(OH)D, 1,25(OH)₂D son más elevadas en la sangre materna, también con diferencias significativas. No hallamos diferencias entre las FAH y PTH de ambos (tabla I), aunque la primera es mayor en sangre de cordón y la segunda, en sangre materna.

En el estudio de correlaciones, se han hallado correlaciones positivas estadísticamente significativas entre los siguientes valores de la sangre materna

y del recién nacido: el calcio se correlaciona con el calcio; el fósforo con el fósforo y magnesio; el magnesio con el magnesio, calcio y fósforo; la FAO con el fósforo y el magnesio; la osteocalcina y PTH con el calcio; el 25(OH)D con el calcio y 25(OH)D y el 1,25(OH)₂D sólo con el mismo (tabla II).

DISCUSIÓN

Los valores maternos y fetales hallados para el calcio coinciden con los descritos por otros autores¹¹⁻¹³ y son significativamente superiores en el recién nacido, lo que constituye un argumento favorable a la existencia de un transporte placentario activo.

El calcio cruza la placenta en ambas direcciones pero con una transferencia neta hacia el feto^{7,9,13-16}, lo que puede significar un margen de seguridad que lo protege frente a oscilaciones de la calcemia materna. Como ocurre con otros nutrientes, su nivel intracelular en el trofoblasto es más bajo que el extracelular, por lo que para mantener concentraciones nanomolares citosólicas las membranas deben poseer eficaces sistemas de expulsión del calcio dependientes de la energía. Estos sistemas ATP-dependientes se han descrito tanto en el borde en cepillo como en las membranas basolaterales y son saturados a concentraciones submicromolares dependientes del magnesio¹⁴⁻¹⁶. El sistema transportador de la membrana basolateral es también estimulado por la calciomodulina, que cuando forma complejo con el calcio modula las quinasas específicas. También se ha identificado una proteína ligadora del calcio que actúa como componente funcional en este sistema de lanzadera^{14,17}. Las demandas fetales suponen el 2,5% del contenido materno y durante la última semana de la gestación, a pesar de la respuesta paratiroidea y de la posible acción facilitadora de la progesterona sobre la proteína ligadora del calcio, no se consiguen retenciones netas maternas que lleguen a igualar la transferencia materno-fetal.

El fósforo, igual que el calcio, también lo hemos hallado con cifras superiores en la sangre del cordón que en la materna, lo que hace suponer que posee también un mecanismo de transporte activo placentario^{6,7,18}.

Durante la vida fetal, los metabolitos de la vitamina D que poseen interés son el 25(OH)D, el 1,25(OH)₂D y el 24,25(OH)₂D, que han sido identificados en el líquido amniótico en cantidades del 5 al 10% de las existentes en el suero humano^{14,19}.

El 25(OH)D atraviesa fácilmente la placenta y, por ser sus niveles en sangre de cordón más bajos que los maternos, es probable que lo haga por simple difusión²⁰, de manera que el *pool* fetal dependerá de la suplementación materna por lo que, en situaciones de carencia, el feto puede resultar afectado, y también en aquellos casos en que, por problemas patológicos, la madre es tratada con altas dosis de vitamina. Otros autores⁷, por el contrario, consideran que la baja ingesta materna de vitamina D no afecta a los niveles de calcio, fósforo inorgánico y magnesio en sangre del cordón, ni a las relaciones materno-fetales, lo cual indica que el feto estaría protegido de cualquier alteración de la homeostasis del calcio que pudiese suceder en la madre.

Hemos hallado unos niveles 25(OH)D significativamente más elevados en la sangre materna que en la del cordón, como en otros estudios, y una correlación positiva entre ambas.

Nuestros niveles de 1,25(OH)₂D son más bajos en la sangre del cordón que en la materna aunque existe una correlación positiva entre ambos, lo que quizás se debe a la saturación de los lugares de transporte en el sincitiotrofoblasto. Contrastan estos bajos niveles con la gran actividad de la 25(OH)D α 1-hidroxilasa fetal, posiblemente estimulada por las elevadas concentraciones de calcitonina, cuyos valores en la sangre fetal son más altos que en la materna, situación descrita en la literatura coincidente con nuestros resultados²¹. También contribuyen a estos bajos valores de la 1,25(OH)₂D la rapidez de aclaramiento por el feto y la actividad de la 24-hidroxilasa placentaria que lo transforma en 24,25(OH)₂D, aunque ésta hidroliza preferentemente el 25(OH)D de procedencia materna. Por otro lado, la placenta también contribuye a la síntesis del 1,25(OH)₂D y limita su acceso a las circulaciones fetal y materna, de manera que separa de hecho ambos reservorios²².

Durante la gestación se produce en la madre un aumento de las fosfatasas alcalinas globales que descienden en el momento del parto, quizás como consecuencia de la desaparición de la fracción de origen placentario². Respecto a las FAO, las hemos encontrado dentro del rango descrito por otros autores^{22,23} y más elevadas en el recién nacido, aunque también se ha descrito² la no existencia de diferencias entre ambos.

Los valores de la PTH han sido más bajos en la sangre del cordón, quizás debido a que no participa en el transporte placentario del calcio y a que no atraviesa la placenta, lo cual coincide con otros estudios. La PTH del recién nacido procede de sus pro-

pías paratiroides y las bajas cantidades de hormona detectadas son debidas a el efecto retrocontrol que sobre ellas ejerce la hipercalcemia fetal^{24,11,24}.

Se han descrito receptores para la PTH en el borde en cepillo y membranas basolaterales de la placenta humana²⁵, aunque para algunos autores^{26,27} sería la PTHrP la encargada de la difusión placentaria del calcio mediante una acción paracrina sobre la propia placenta. En otros estudios se han hallado cifras de PTH parecidas entre madre e hijo^{28,29}.

Nuestros valores de osteocalcina coinciden con los descritos por otros autores^{30,31} que la encuentran más elevada en la sangre del cordón que en la madre, aunque sin existir correlación entre ellos. La osteocalcina es probable que tengan un papel en la regulación del metabolismo óseo, pero la cuestión es si proporciona información sobre éste en el recién nacido. Se han descrito ascensos durante el final de la gestación, al igual que en otros períodos de mayor actividad y crecimiento óseos.

BIBLIOGRAFÍA

- Widdowson EM, McCance RA. The metabolism of calcium, phosphorus, magnesium and strontium. *Pediatr Clin North Am* 1965; 12: 595-610.
- De Toro Salas A, Dueñas Díez JL, De Jaime Revuelta E. Concentraciones de calcio y de marcadores de remodelamiento óseo en sangre de cordón umbilical y en orina del recién nacido en el parto. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 290-296.
- Shaw JCL. Evidence for defective skeletal mineralization in low birth weight infants: The absorption of calcium and the fat. *Pediatrics* 1976; 57: 16-25.
- Forbes GB. Calcium accumulation by the human fetus. *Pediatrics* 1976; 57: 976-977.
- Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976; 40: 329-341.
- Greer FR, Tsang RC. Calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D. Requirements for the preterm infant. En: Tsang RC, Dekker M, eds. Vitamin and mineral requirements in preterm infant. New York: Marcel Dekker Inc; 1985. p. 99-133.
- Delvin EE, Salle BL, Glorieux FH. Vitamin D and calcium homeostasis in pregnancy: Feto-maternal relationships. En: Glorieux FH, ed. Rickets. New York: Raven Press; 1991. p. 91-105.
- Siddharth G, Kamath LK, Kelley AF, Smith F, Smith CH. Transport and binding in calcium uptake by microvillous membrane of human placenta. *Am J Physiol* 1992; 262: C789-C794.
- Care AD. Calcium homeostasis in the fetus. *J Dev Physiol* 1980; 2: 85-99.
- Dubowitz LMS, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1970; 77: 1-10.
- Namgung R, Tsang RC, Specker BL, Sierra RI, Ho ML. Low mineral content and high serum osteocalcin and 1,25 dihydroxyvitamin D in summer-versus winter born newborn infants: An early fetal effect? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 220-227.
- Speich M, Murat A, Auget JL, Bousquet B, Arnaud P. Magnesium, total calcium, phosphorus, copper and zinc in plasma and erythrocytes of venous cord blood from infants of diabetic mothers: comparison with reference group by logistic discriminant analysis. *Clin Chem* 1992; 38: 2002-2007.
- Walters B, Godel JC, Basu TK. Perinatal vitamin D and calcium status of northern Canadian mothers and their newborn infants. *J Am Coll Nutr* 1998; 18: 122-126.
- Husain SM, Mughal MZ. Mineral transport across the placenta. *Arch Dis Child* 1992; 67: 874-878.
- Treinen KA, Kulkarni AP. ATP-dependent Ca⁺⁺ uptake in brush border membranes of human placenta. *Placenta* 1987; 8: 477-486.
- Fisher GJ, Kelley LK, Smith CH. ATP-dependent calcium transport across basal plasma membranes of human placenta trophoblast. *Am J Physiol* 1987; 252: C38-C46.
- Brun P, Dupret JM, Perret C. Vitamin D-dependent calcium binding proteins (CaBPs) in human foetuses: comparative distribution of 9K CaBP and 28 CaBP during development. *Pediatr Res* 1987; 21: 362-367.
- Reitz RE, Daane TA, Woods JR. Calcium, magnesium, phosphorus and parathyroid hormone interrelationship in pregnancy and newborn infants. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 701-705.
- Berger H. Significance of cord values for the newborn. En: Berger H, ed. Vitamins and minerals in pregnancy and lactation. New York: Raven Press; 1988. p. 61-69.
- Glorieux FH, Delvin EE, Salle BL. Calcium and vitamin D status during pregnancy. En: Berger H, ed. Vitamins and minerals in pregnancy and lactation. New York: Raven Press; 1988. p. 135-143.
- Rubin LP. Trastornos del metabolismo del calcio y del fósforo. En: Taeusch HW, Ballard RA, eds. Tratado de Neonatología de Avery. Madrid; Ediciones Harcourt, S.A 2000. p. 1180-1205.
- Lucas A, Brooke OG, Baker BA, Bishop N, Morley R. High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates. *Arch Dis Child* 1989; 64: 902-909.
- Rowe JC, Goetz CA, Carey DE, Horak E. Achievement of in utero retention of calcium and phosphorus

- accompanied by high calcium excretion in very low birth weight infant fed a fortified formula. *J Pediatr* 1987; 110: 581-585.
24. Root A, Gruskin A, Reber RM, Stopa A, Duckett G. Serum concentrations of parathyroid hormone in infants, children, and adolescents. *J Pediatr* 1974; 85: 329-336.
25. Lafond J, Auger D, Fortier J, Brunette MG. Parathyroid hormone receptors in human placental syncytiotrophoblasts brush border and basal plasma membranes. *Endocrinology* 1988; 123: 2834-2840.
26. Hirota Y, Anai T, Miyakawa I. Parathyroid hormone-related protein levels in maternal and cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 702-6.
27. Bucht E, Rong H, Bremme K, Granberg B, Rian E, Topping O. Midmolecular parathyroid hormone-related peptide in serum during pregnancy, lactation and in umbilical cord blood. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 438-3.
28. Delvin EE, Glorieux FH, Salle BL, David L, Varenne JP. Control of vitamin D metabolism in preterm infants: feto-maternal relationships. *Arch Dis Child* 1982; 57: 754-757.
29. Pitkin RM, Cruikshank DP, Schauburger CW, Reynolds WA, Williams GA, Hargis GK. Fetal calcitropic hormones and neonatal calcium homeostasis. *Pediatrics* 1980; 66: 77-82.
30. De la Piedra C, Toural V, Rapado A. Osteocalcina: Bioquímica, fisiología, niveles normales y en diferentes patologías. *Rev Clin Esp* 1987; 181: 213-222.
31. Panero C, Cecchettin M, Mainardi G, Sorice V, Granelli A, Tarquini B. Osteocalcin in maternal, neonatal and cord blood. En: Berger H, ed. *Vitamins and minerals pregnancy and lactation*. New York; Raven Press; 1988. p. 145.