

## Οστεοπενία της προωρότητας

### Σ. Ανδρονίκου

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.

Αλληλογραφία: Σ. Ανδρονίκου, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Τομέας Υγείας του Παιδιού, Ταχ. Θυρίδα 1186  
Ιωάννινα 451 10  
Τηλ.: 26510-99322-328  
E-mail: sandroni@cc.uoi.gr

### Περίληψη

**Η οστεοπενία της προωρότητας αποτελεί συχνό πρόβλημα για πρόωρα νεογνά με βάρος γέννησης <1500 g και ηλικία κύησης <31 εβδομάδες. Στόχος πρέπει να είναι η πρόληψη με διατήρηση επαρκούς φωσφόρου ορού 4.5-5 mg/dl και επαρκούς χορήγησης πρωτεΐνης από τις πρώτες ημέρες ζωής. Η βιταμίνη D δεν προλαμβάνει ούτε θεραπεύει την οστεοπενία της προωρότητας, σε απουσία επαρκούς Ρi.**

*Λέξεις κλειδιά:* υποφωσφαταιμία, μεταβολική νόσος των οστών

### Εισαγωγή

Η μεταβολική νόσος των οστών (MNO) προσβάλλει κυρίως πρόωρα νεογνά με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (ΠΧΒΓ, <1500 g) και έχει σαν εκδηλώσεις ακτινολογικά παθολογικά ευρήματα (κατάγματα, ραχίτιδα και οστεοπόρωση), βιοχημικές διαταραχές όπως αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης ή υποφωσφαταιμία και παραμόρφωσης του σκελετού όπως ραχιτικό κομβολόγιο των πλευρών, μεταβολή του σχήματος της κεφαλής και μείωση της κατά μήκος αύξησης. Η μεταβολική νόσος των οστών προκύπτει κυρίως από διαιτητική έλλειψη μετάλλων [ασβέστιο (Ca) και φωσφόρο (P)]. Η παθολογία της MNO σε πρόωρα δείχνει γενικευμένη μείωση της μετάλλωσης των οστών, μείωση του οστικού ιστού (οστεοπόρωση) και διαταραγμένο μεταφυσιακό χόνδρο παρόμοιο με την κλασική ραχίτιδα<sup>1</sup>. Οι Brooke και Lucas θεωρούν τον όρο MNO

μακρά του ιδεώδους για την περιγραφή μεγάλου εύρους διαταραχών από μια μείωση της μετάλλωσης μέχρι πλήρη έκφραση της νόσου με κατάγματα<sup>2</sup>. Έχει επικρατήσει ο όρος οστεοπενία για μέτρια έως σοβαρή μείωση της μετάλλωσης των οστών και ο όρος ραχίτιδα για την παρουσία εκδηλώσεων ραχίτιδας στις μεταφύσεις των μακρών οστών με ή χωρίς κατάγματα. Τα ακτινολογικά ευρήματα στα πρόωρα μπορεί να είναι ανακριβή και λόγω υποκειμενικότητας και λόγω εμφάνισης των χαρακτηριστικών αλλαγών μετά μεγάλη απώλεια οστού (>50%). Την 40η εβδομάδα διορθωμένη ηλικία είναι η αιχμή εμφάνισης της οστεοπενίας της προωρότητας (ΟΠ). Έλλειψη μετάλλων όπως εκτιμάται με photon absorptiometry είναι 20% στα <1500 g νεογνά και 35% μετά από διόρθωση για μήκος ή βάρος στα <1000 g<sup>3</sup>.

Το Ca, ο P, το μαγνήσιο (Mg) και ο ψευδάργυρος (Zn) είναι τα κύρια μέταλλα σχηματισμού οστών. Ένα τελειόμηνο νεογνό στη γέννηση έχει 20-30 g Ca, 16 g P, 750 mg Mg και 50 mg Zn εκ των οποίων το 98%, 80%, 60% και 30% αντίστοιχα βρίσκονται στο σκελετό<sup>4</sup>. Η μέγιστη εναπόθεση μετάλλων λαμβάνει χώρα το τελευταίο τρίμηνο της κύησης. Για το έμβρυο η εναπόθεση Ca αυξάνεται από 20 mg την ημέρα την 20η εβδομάδα ηλικίας κύησης (HK) σε 330 mg/ημέρα την 35η εβδ. HK, με μέση τιμή 200 mg/ημέρα για το τελευταίο τρίμηνο<sup>5</sup>. Παρόμοιες ποσότητες Ca βρέθηκαν από τη Steichen και συν. 5g στις 26 εβδ. κύησης και 30 g σε τελειόμηνα νεογνά<sup>6</sup>. Μετά τη γέννηση, η ενσωμάτωση μετάλλων ακολουθεί το ρυθμό αύξησης, ταχύτερος αρχικά και βραδύτερος αργότερα. Οι ρυθμοί ενσωμάτωσης μετάλλων για το βρέφος είναι: Ca 140 mg/ημέρα, P 70 mg/ημέρα, Mg 3 mg/ημέρα και Zn 0.4 mg/ημέρα<sup>4</sup>. Στο βρέφος, οι ανάγκες σε μέταλλα που λαμβάνει πρέπει να εξισορροπούν τη μειωμένη απορρόφησή τους μέσω του πεπτικού και τις απώλειες. Κατά την αιχμή παραγωγής γάλακτος η μέση έκκριση μετάλλων είναι: Ca 200 mg/ημέρα, P 120 mg/ημέρα, Mg 25 mg/ημέρα και Zn 1.6 mg/ημέρα. Υπάρχει μεγάλο εύρος περιεκτικότητας των μετάλλων στο μητρικό γάλα που για το Ca μπορεί να είναι και 5 φορές. Αυτό οφείλεται στην περιεκτικότητα του γάλακτος σε Ca και στην ποσότητα που καταναλώνεται από το βρέφος<sup>7</sup>. Οι πυκνότητες των μετάλλων μειώνονται μετά τους πρώτους 3-6 μήνες ζωής.

Η κατακράτηση του Ca στο πρόωρο νεογνό πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (ΠΧΒΓ, <1500 g) επηρεάζεται σημαντικά από την αναλογία Ca, P, την παρουσία Mg και βιταμίνης D στη διαίτα, όπως και από την ηλικία κύησης. Απορρόφηση του Ca γίνεται από το έντερο με τη μορφή ιονισμένου, ενεργητικά εξαρτώμενου από τη βιταμίνη D και παθητικά. Η κύρια μορφή απορρόφησης στο πρόωρο είναι παθητική (μεταξύ των κυττάρων) γιατί η ενεργητική μεταφορά (διακυτταρική, εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D, δεν έχει πλήρως εκφραστεί)<sup>8,9</sup>. Παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι στο πρόωρο οι απώλειες Ca από την απέκκρισή του μπορούν να φτάσουν μέχρι και 50% της πρόσληψης ή και 150 mg/ημέρα<sup>10,11</sup>.

Ο χαμηλός φωσφόρος στη διαίτα οδηγεί σε υποφωσφαταιμία και υπερασβεστιουρία<sup>12,13</sup>.

Ο φωσφόρος στον ορό καθορίζεται από την απορρόφησή του από το πεπτικό, το μεταβολισμό των οστών και την απέκκρισή του στα ούρα, ρυθμιζόμενα από την παραθορμόνη και την ενεργό βιταμίνη D (1,25 OH βιταμίνη D). Η απορρόφηση του P από το έντερο γίνεται μέσω δύο μηχανισμών ενός παθη-

τικού και ενός ενεργητικού, εξαρτημένη ή μη από την ενεργό βιταμίνη D. Η δράση της παραθορμόνης στο πεπτικό είναι μέσω της παραγωγής βιταμίνης D και όχι απευθείας<sup>12</sup>. Εντούτοις ο κύριος τρόπος ρύθμισης του P είναι μέσω της ρύθμισης της επαναρρόφησής του από το νεφρικό σωληνάριο. Η χαμηλή συγκέντρωση P μειώνει το σχηματισμό κολλαγόνου και τη μετάλλωση του οστού και επιπλέον αυξάνει την επαναρρόφησή του<sup>12</sup>. Επιπλέον, ενεργοποιεί τη δραστηριότητα της 1α υδροξυλάσης στους νεφρούς που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα 1,25 διυδροξυβιταμίνης D (ενεργός) που συμβάλλουν στη MNO διότι υψηλές συγκεντρώσεις αυξάνουν την επαναρρόφηση του οστού και μειώνουν τη σύνθεση κολλαγόνου<sup>12</sup>. Οι επιδράσεις του P και της 1,25 διυδροξυβιταμίνης D [1,25 (OH)<sub>2</sub> D] είναι ανεξάρτητες της επίδρασης της παραθορμόνης στο οστό. Σε πειραματικές μελέτες έλλειψης P, η παραθορμόνη μειώνεται όπως και η φωσφατουρική της επίδραση με στόχο τη διατήρηση του φωσφόρου. Αυξημένη επαναρρόφηση φωσφόρου από τον ανώριμο νεφρό έχει αναφερθεί και αποδίδεται στα αυξημένα επίπεδα αυξητικής ορμόνης στη νεογνική περίοδο ή ενδοκυττάριο έλλειψη P στα ανώριμα νεφρικά κύτταρα που αυξάνει δευτερογενώς τη μεταφορά φωσφόρου και αυτό αυξάνει τη συγκέντρωση φωσφόρου στον ορό.

Μελέτες με περιεκτικότητα στο γάλα Ca 31-37.5 mmol/l (124-150 mg/dl) και P 21-27 mmol/l (67.2-79.6 mg/dl) έχουν δείξει κατακράτηση Ca και P παρόμοια με την ενδομήτρια<sup>14,15</sup>. Η έλλειψη Ca είναι πολύ σπάνια και πιθανόν οφείλεται σε τυχαία παράλειψη από την παρεντερική διατροφή<sup>16</sup>. Η έλλειψη P θεωρείται ότι έχει πιο άμεση σχέση με την εμφάνιση MBO, διότι ένα 15-20% του P βρίσκεται εκτός σκελετού σε σύγκριση με το 2% του Ca. Επί έλλειψης πρόσληψης P, οι άλλοι ιστοί εμφανίζουν προτεραιότητα έναντι του σκελετού, έτσι η έλλειψη εμφανίζεται πρώτα στο σκελετό. Τα πρόωρα σε μητρικό γάλα με πρόσληψη 0.5 mmol/kg/ημέρα, το 20-25% της ενδομήτριας πρόσληψης (2.1-2.6 mmol/l/ημέρα), εμφανίζουν έλλειψη P μέχρι και ποσοστό 42%<sup>7,18</sup>. Οι εκδηλώσεις έλλειψης φωσφόρου είναι χαμηλός P ορού (<1.2 mmol/l) (3.8 mg/dl), υψηλή επαναρρόφηση P (>95%) και υπερασβεστιουρία<sup>13</sup>. Οι Lucas και συν. ανέφεραν ότι MBO οριζόμενη σαν αύξηση της δραστηριότητας της αλκαλικής φωσφατάσης (ΑΛΦ) >1200 IU/l συμβαίνει στο 25% των νεογνών σε μητρικό γάλα σε σύγκριση με το 14% των πρόωρων που λαμβάνουν γάλα προοριζόμενο για πρόωρα, εμπλουτισμένο με Ca και P<sup>19</sup>. Σημειώτέον ότι η ΑΛΦ δεν αυξάνεται όταν δεν σχηματίζεται

οστό όπως παρατηρείται σε σοβαρή ΜΝΟ. Η ενεργός βιταμίνη D [1,25 (OH)<sub>2</sub> D] βρίσκεται σε ψηλότερα επίπεδα σε πρόωρα με ΜΝΟ και μειώνεται με τη χορήγηση μετάλλων<sup>20</sup>. Υπάρχει η θεωρία ότι ίσως ο υποδοχέας στο έντερο είναι ανθεκτικός στη δράση της 1,25 διυδροξυβιταμίνης D.

Παλαιότερες μελέτες δείχνουν διόρθωση στην μετάλλωση των οστών χορηγώντας γάλατα για πρόωρα εμπλουτισμένα με Ca και P<sup>21</sup>. Οι Lapillone και συν. επεσήμαναν το γεγονός ότι εμπλουτισμένο γάλα για πρόωρα με Ca και P πρέπει να χορηγείται μέχρι διορθωμένη ηλικία τελειομήνου και αυτό βοηθά τη μετάλλωση των οστών<sup>22</sup>. Πρόσφατα οι Faerk και συν. χορήγησαν μετά την πρώτη εβδομάδα ζωής σε πρόωρα ΗΚ στη γέννηση <32 εβδ. μέχρι και την 36 εβδ. διορθωμένη ηλικία σε ποσότητα 200 ml/kg ή μητρικό γάλα ενισχυμένο με P ή γάλα για πρόωρα ενισχυμένο με πρωτεΐνη και P ή γάλα για πρόωρα (διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη<sup>23</sup>. Κανένα γάλα ενισχυμένο ή μη για πρόωρα δεν είχε επίδραση στη μετάλλωση των οστών σε διορθωμένη ηλικία τελειομήνου ούτε στο μήκος ή την περιμέτρο κεφαλής παρά το μεγαλύτερο βάρος τους, σε σύγκριση με νεογνά που πήραν μητρικό γάλα<sup>23</sup>.

Οι προτεινόμενες ποσότητες μετάλλων για τα γάλατα πρόωρων ποικίλουν μεταξύ διαφόρων Επιτροπών που ασχολούνται με τη διατροφή προωρών. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής προτείνει 175 mg Ca/100 kcal που ισοδυναμεί με 141 mg/100 ml γάλακτος σε θερμοιδική συγκέντρωση 81 kcal/100 ml<sup>24</sup>. Η αντίστοιχη Ευρωπαϊκή Επιτροπή (Committee on Nutrition on the Preterm Infant of the European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Επιτροπή Θρέψης για το Πρόωρο Νεογνό της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας και Θρέψης) συνιστά 70-140 mg Ca/100 kcal, που ισοδυναμεί με 56-115 mg/100 mL γάλατος σε θερμοιδική συγκέντρωση 81 kcal/100 ml<sup>25</sup>. Μελέτες κατακράτησης Ca σε πρόωρα δείχνουν ότι το Ca απορροφάται καλά από τα γάλατα για πρόωρα, η απορρόφηση του κυμαίνεται από 50-170 mg/kg/ημέρα και κατακράτηση από 34%-78%. Πιο πρόσφατα αυξήθηκε η απαιτούμενη περιεκτικότητα Ca σε γάλα προοριζόμενο για πρόωρα σε 100-150 mg/100 mL (123-185 mg/100 kcal)<sup>26</sup>. Έχει επισημανθεί η ανάγκη μελετών για επιβεβαίωση της ελάχιστη απαιτούμενης ποσότητας Ca που μπορεί να είναι 80 mg/100 mL (100 mg Ca/100 kcal)<sup>27</sup>. Μέχρι τώρα ο στόχος ήταν το “catch up growth” πρόωρων και μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο<sup>28,29</sup> και αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη των μετά την έξοδο από το νοσοκομείο γαλάτων

για πρόωρα (“postnatal discharge”). Αυτά τα γάλατα παρέχουν περισσότερη πρωτεΐνη, ενέργεια και αυξημένα ένα ή περισσότερα μέταλλα σε σύγκριση με τα γάλατα για τελειομήνα. Εντούτοις όσον αφορά την οστική μάζα, τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά<sup>30,31</sup>. Αυτές οι διαφορές μπορεί να οφείλονται στη διαφορά μεταξύ γαλάτων ως προς την περιεκτικότητά τους σε μέταλλα. Παρατηρήθηκε αυξημένο βάρος και οστική μάζα με πρόσληψη Ca 180 mg Ca/100 mL και 54 mg P/100 mL<sup>30</sup>, ενώ στη μελέτη με μειωμένη πρόσληψη Ca και P (80 mg Ca/100 mL και 40 mg P/100 mL) δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο βάρος σώματος και στην οστική μάζα<sup>31</sup> σε πρόωρα με εμπλουτισμένο γάλα.

Με τη γέννηση υπάρχει διακοπή χορήγησης θρεπτικών ουσιών και μετάλλων από τη μητέρα. Τα εξαιρετικά χαμηλού βάρους νεογνά είναι προδιατεθειμένα στην ανάπτυξη υπασβεστιαϊμίας διότι εκτός της μείωσης παροχής Ca από τη μητέρα έχουν ψηλά επίπεδα καλσιτονίνης και μειωμένη ευαισθησία στην παραθορμόνη πλάσματος. Είναι σημαντική η χορήγηση διαλυμάτων τις πρώτες 48-72 ώρες που δεν περιορίζονται σε χορήγηση Ca και γλυκόζης διότι οδηγούν σε υποφωσφαταιμία που μπορεί να είναι επιβλαβής για τον ενδοκυττάριο μεταβολισμό και τη μεταφορά ενδοκυττάριας ενέργειας και για την ομοιοστάση οστικών μετάλλων<sup>32</sup>. Μελέτες σε πρόωρα έχουν δείξει ότι το 2,3 DPG (διφωσφογλυκερικό οξύ) που είναι σημαντικό για την απόδοση οξυγόνου στους ιστούς, εξαρτάται από τον P ορού σε πρόωρα την περιγεννητική περίοδο<sup>33,34</sup>.

Ο P είναι σημαντικό ενδοκυττάριο ιόν. Στην εμβρυϊκή ζωή 55 mg/kg/ημέρα κατακρατείται στα οστά και 20 mg/kg/ημέρα στους ιστούς. Η απορρόφηση του από τη ΜΓ ανέρχεται έως και 90%. Όταν το χορηγούμενο γάλα περιέχει φωσφορικό Ca μειώνεται σημαντικά η απορρόφηση του. Η κατακράτησή του είναι συνάρτηση της διαθεσιμότητάς του στο χορηγούμενο γάλα. Αν και η προτεινόμενη αναλογία Ca:P στα γάλατα για πρόωρα είναι 2:1, μετράει η βιοδιαθεσιμότητα του Ca για την επαρκή κατακράτηση του P<sup>32</sup>. Είναι γεγονός ότι ΠΧΒΓΝ με ΗΚ <31 εβδ. είναι δύσκολο να σιτιστούν τις πρώτες ημέρες ζωής, ως εκ τούτου απαιτούνται αυξημένες ποσότητες Ca και P στην παρεντερική διατροφή με σκοπό τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΜΝΟ. Οι McMahon και συν. έδειξαν ότι αυξάνοντας την προσθήκη Ca και P στο παρεντερικό διάλυμα, μείωσαν την υποφωσφαταιμία, και τις ακτινολογικές διαταραχές<sup>35</sup>. Πολλοί προτείνουν την εξατομικευμένη χορήγηση μετάλλων σε σχέση με

την παρουσία τους στα ούρα<sup>36</sup>. Ο Pohlandt ανέφερε ότι η παρουσία των Ca >1.2 mmol/L και Pi > 0.4 mmol/L σε spot δείγματα ούρων είχαν ψηλό βαθμό ενάποθεσης μετάλλων στα οστά, 5.1 mg.cm-1/100 g πρόσληψης βάρους (ή ενδομήτρια εναπόθεση μετάλλων 4.5 mg.cm-1/100 g πρόσληψης βάρους). Πρότεινε ότι η παρουσία Ca και P στα ούρα πρέπει να κυμαίνεται από 1-2 mmol/L<sup>36</sup>. Οι Prestridge και συν. χορηγώντας Ca 68 mg και Pi 64 mg/dl σε πρόωρα με μέση ΗΚ 27±2 εβδ. είχαν καλύτερη κατακράτηση Ca και Pi ανεξάρτητα από τη διάρκεια της χορήγησής τους παρεντερικά<sup>37</sup>.

Επιπλέον έχει δειχθεί με μελέτες η βελτίωση της μετάλλωσης των οστών με βελτίωση του P ορού και πτώση της ΑΛΦ 65-100 εβδ. μετά τη σύλληψη (αν και δεν είναι δόκιμος όρος), χωρίς επέμβαση<sup>38,39</sup> σε συμφωνία με τα πρόσφατα ευρήματα των Fraek και συν<sup>23</sup>. Η πιθανή εξήγηση είναι η αυξημένη πρόσληψη γάλατος που προμηθεύει και τις επιπλέον ανάγκες σε μέταλλα, αυξάνοντας την μετάλλωση των οστών στα πρόωρα, σε χρονική περίοδο που τα ΤΜ έχουν σχετικά βραδύ ρυθμό μετάλλωσης<sup>23</sup>.

Πιο πρόσφατα, διπλασιάζοντας το P στο παρεντερικό διάλυμα από 30 mg/kg/ημέρα σε 60 mg/kg/ημέρα που χορηγήθηκε τις πρώτες 10 ημέρες σε πρόωρα μέση ΗΚ 32-32.8 εβδομάδων μειώθηκε η ΑΛΦ από μια μέση τιμή (±σταθερή απόκλιση) 974(±70) IU/L σε 575(±63) IU/L, τιμή παρόμοια με τα πρόωρα μάρτυρες [520(±30) IU/L]<sup>34</sup>.

Πρέπει να έχουμε υπόψη ότι η διαλυτότητα Ca και P εξαρτάται από τα υπόλοιπα συστατικά εντός των διαλυμάτων, τη σειρά με την οποία προστίθενται στο διάλυμα και τη θερμοκρασία περιβάλλοντος.

Η διαλυτότητα Ca και P είναι ένα πολύπλοκο φαινόμενο στο οποίο λαμβάνουν χώρα πολλοί παράγοντες που περιλαμβάνουν τον τύπο της πηγής του Ca (π.χ. χλωριούχο, γλυκονικό ή γλυκεροφωσφορικό), τη συγκέντρωση Ca και P, την πηγή P (μονο-, δι- ή γλυκεροφωσφορικό), τη συγκέντρωση αμινοξέων και δεξτρόζης και τη σύσταση των αμινοξέων<sup>40</sup>. Πολλοί προτείνουν τη χρήση οργανικών αλάτων που θεωρούνται πιο σταθερά σε σύγκριση με τα συνηθισμένα άλατα και συνιστάται πρώτα η προσθήκη P και μετά Ca στο διάλυμα αμινοξέων γλυκόζης<sup>41-43</sup>. Το Ca δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 80 mg/kg/ημέρα στην παρεντερική χορήγηση. Η συνιστώμενη αναλογία Ca:P στα παρεντερικά διαλύματα είναι 1.3-1.7 (βάρους) (και πιο πρόσφατα καλύτερη θεωρείται η 1:7) και 1.0-1.3 (μοριακή σχέση). Το 1 mmol Ca ισοδυναμεί με 40 mg και 1 mmol P με 31 mg. Οι διαταραχές στην ομοίωση των 2 μετάλλων με αυτή την αναλογία είναι

ελάχιστες και ελαχιστοποιείται και η νεφρική τους απέκκριση<sup>44</sup>.

Η έκκριση Ca και P στα ούρα της πρώτης εβδομάδας ζωής έχει αποκτήσει μεγάλο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια, λόγω της χορήγησης μετάλλων είτε από το στόμα ή παρεντερικά για την αντιμετώπιση διαταραχών τους. Σε μια μελέτη που έγινε σε πρόωρα με ηλικία κύησης <32 εβδομάδες έδειξε διάμεσες τιμές απέκκρισης για Ca/κρεατινίνη ούρων που κυμαίνονται από 0.28-0.34. Η κλασματική απέκκριση P (διάμεση τιμή από 11-17%) ήταν επίσης σταθερή και αυτό αντανάκλα την σταθερότητα των μετάλλων στα χορηγούμενα γάλατα. Η φυσιολογική αναλογία Ca, P στα ούρα σε φυσιολογικά βρέφη θεωρείται ότι είναι <1 (η μέτρηση γίνεται σε mmol/L)<sup>45</sup>.

Η ιδανική δόση βιταμίνης D για τα πρόωρα δεν έχει προσδιοριστεί. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής συνιστά ημερήσια δόση πρόσληψης βιταμίνης D μέχρι και 400 IU για πρόωρα. Μελέτη των Κοο και συν. έδειξε ότι βιταμίνη D 160 U χορηγούμενη ημερησίως για περίπου 1 μήνα διατηρεί σταθερά και φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D, εφόσον χορηγείται επαρκής ποσότητα μετάλλων, εντούτοις δεν μετρήθηκε η οστική μάζα<sup>46</sup>. Μελέτες με χαμηλή δόση βιταμίνης D (400 IU/ημέρα) δεν έδειξαν αυξημένα επίπεδα 25-OH-βιταμίνης D, και με δόση 200 IU/ημέρα, κανένα πρόωρο δεν εμφάνισε χαμηλά επίπεδα. Οι Backström και συν. ισχυρίζονται ότι χορήγηση βιταμίνης D από 200 IU (5 μg) έως και 400 IU (10 μg) οδηγεί σε καλή μετάλλωση των οστών σε πρόωρα με ΗΚ <33 εβδομάδες και συνιστούν η βιταμίνη D να μη χορηγείται με το γάλα διότι ως λιποδιαλυτή επικολλάται στα τοιχώματα του μπουκαλιού. Το μητρικό γάλα χορηγούμενο μέσω καθετήρα έχει βρεθεί ότι μπορεί να χάσει μέχρι και 50% του λίπους<sup>47</sup>. Χορήγηση βιταμίνης D 30 IU/kg/ημέρα ενδοφλέβια συντηρεί επαρκή βιταμίνη D σε παρεντερικά τρεφόμενα νεογνά μέσω απορρόφησης ασβεστίου από το έντερο. Υπερβολική χορήγηση βιταμίνης D είναι δυνητικά επιβλαβής, σε συνδυασμό με χαμηλή πρόσληψη Ca, διότι μέσω αρνητικού ισοζυγίου Ca μπορεί να προκαλέσει αφαίρεση Ca από τα οστά<sup>48</sup>. Πρέπει να τονιστεί ότι ο στόχος χορήγησης βιταμίνης D δεν είναι η επίδραση στη μετάλλωση των οστών.

Ο κλασικός τρόπος διάγνωσης της ΜΝΟ είναι χαμηλός Pi <4.5 mg/dl (το αναφερόμενο κατώτερο όριο P στη βιβλιογραφία ποικίλει από 4.5-5.0 mg/dl), αυξημένη επαναρρόφηση >95% και αυξημένη ΑΛΦ >1200 IU/L. Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη του Faerk<sup>49</sup> η ΑΛΦ συνδέεται αρνητικά με το

P ορού ( $p < 0.001$ ) αλλά όχι με την οστική μάζα. Δεν υπήρχε επίσης συσχέτιση με το P ορού και τη μετάλλωση των οστών. Η μετάλλωση των οστών είναι το αποτέλεσμα των οστεοβλαστών που σχηματίζουν θεμέλια ουσία υπό μορφή σφαιριδίων. Η ΑΛΦ στη μεμβράνη αυτών των σφαιριδίων μεταφέρει P στο εσωτερικό τους. Το Ca διαχέεται παθητικά και μαζί με το P σχηματίζει παράγωγο κρυσταλλοποίησης. Όταν αρκετή ποσότητα μετάλλων έχει κρυσταλλοποιηθεί, το σφαιρίδιο σπάει και η ΑΛΦ ελευθερώνεται. Ως εκ τούτου μπορεί να θεωρηθεί δείκτης κρυσταλλοποίησης. Ενεργός και αποτελεσματική κρυσταλλοποίηση συμβαίνει και ενδομήτρια, αλλά τα επίπεδά της είναι χαμηλά τις πρώτες μέρες, όταν λόγω πτώσης Ca ο ρυθμός μετάλλωσης είναι βραδύτερος. Η αύξηση της ΑΛΦ για τη μεταφορά P είναι εφικτή μόνο εφόσον είναι διαθέσιμος P. Η ΑΛΦ και ο P μπορεί να συνδέονται με την αύξηση και είναι σημαντικός ο διαχωρισμός μεταξύ παραγόντων αύξησης και μετάλλωσης των οστών. Οι ίδιοι συγγραφείς μέτρησαν τη μετάλλωση των οστών σε πρόωρα με ΑΛΦ 600 U/L και 1200 U/L δεν βρήκαν διαφορά στη μετάλλωση των οστών<sup>49</sup>. Οι Fawcett και συν. ανέφεραν μείωση του ύψους σε διορθωμένη ηλικία 18 μηνών σε πρόωρα με ΟΠ στη νεογνική ηλικία και ΑΛΦ 1200 IU που επέμενε μέχρι και την ηλικία των 2 ετών<sup>50</sup>. Η κριτική από τους Faerk και συν. είναι ότι δεν μετρήθηκε η οστική μάζα<sup>49</sup>.

Βιοχημικοί δείκτες όπως Ca, Pi, παράγωγα κολλαγόνου, ΑΛΦ, οστεοκαλσίνη και πυριδινολίνες στα ούρα δεν θεωρούνται διαγνωστικά της ΜΝΟ διότι υπάρχει μεγάλη ποικιλότητα. Ένα πολυπεπτιδίο κολλαγόνου (PICP, type-I collagen C terminal peptide) είναι ενδεικτικό του σχηματισμού οστού ενώ οι πυριδινολίνες είναι δείκτες της επαναρρόφησης του οστού. Έχει βρεθεί ότι ο σχηματισμός του οστού (PICP) επηρεάζεται από την ΗΚ, το φύλο, τον αριθμό της κύησης και το διαβήτη. Ενώ η επαναρρόφηση του οστού (πυριδινολίνες) εξαρτάται από την ΗΚ<sup>51</sup>. Η αυξημένη οστεοκαλσίνη με υψηλή δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης και αυξημένη έκκριση πυριδινολινών δείχνουν υψηλή δραστηριότητα στο οστό που υπόκειται της εμφάνισης της ΜΝΟ στα ΠΧΒΝ<sup>32</sup>.

Οι Crofton και συν. μελέτησαν οστικούς δείκτες και δείκτες κολλαγόνου σε 25 πρόωρα νεογνά με ΗΚ <34 εβδ και ΒΓ <1500 g, πρόσληψη βιταμίνης D 1000 IU/ημέρα και χορήγηση συμπληρωματικού P, εφόσον ο P ορού ήταν <1.5 mmol/l<sup>52</sup>. Μέτρησαν ΑΛΦ οστού, πεπτιδία κολλαγόνου και προκολλαγόνου και πυριδινολίνες και δεοξυπυριδινολίνες ού-

ρων, δείκτες που συσχέτισαν με πρόσληψη βάρους, αύξηση μήκους, μήκος κατώτερου άκρου και περιεχόμενο οστού σε μέταλλα τις πρώτες 10 εβδομάδες ζωής. Οι δείκτες κολλαγόνου ήταν 10 φορές ψηλότερη στα πρόωρα σε σύγκριση με τα παιδιά. Οι δείκτες κολλαγόνου σχετίζονταν θετικά με την πρόσληψη βάρους και μήκους και η ΑΛΦ με την εναπόθεση μετάλλων στο οστό. Οι δείκτες διάσπασης κολλαγόνου είχαν αντίστροφη συσχέτιση με την πρόσληψη βάρους. Ο δείκτης σχηματισμού κολλαγόνου σε μαλακούς ιστούς είναι καλός δείκτης αύξησης σε πρόωρα. Οι οστεοβλαστικοί δείκτες PICP (C-terminal polypeptide of type 1 collagen) και ΑΛΦ θεωρούν ότι είναι καλοί δείκτες μετάλλωσης οστών<sup>52</sup>. Οι Seibold Weiger μελέτησαν επίσης τις μεταβολές PICP (δείκτης σχηματισμού οστού) από τη γέννηση σε δύο ομάδες προώρων 24-29 εβδομάδων και 30-34 εβδομάδων. Βρήκαν ότι η μεγίστη συγκέντρωση PICP είναι 36 εβδομάδων διορθωμένη ηλικία και σχετίζονταν σημαντικά με ΗΚ, ΒΓ, φύλο και IGF-1 όπως επίσης και με την πρόσληψη πρωτεΐνης την 1η εβδομάδα ζωής<sup>53</sup>.

Η απλή ακτινογραφία αποκαλύπτει οστική πυκνότητα <50% (όριο ευαισθησίας) που περιορίζει την χρησιμότητά της ως διαγνωστική μέθοδο. Η οστική πυκνότητα σε πρόωρα <32 εβδ. σε διορθωμένη ηλικία τελειομήνου έχει βρεθεί 50%<sup>49</sup>. Η DEXA (Dual Energy X-ray absorptiometry, διπλής δέσμης φωτονίων τομογραφία εκτομής) προτείνεται σαν υψηλής ακριβείας και πιστότητας μέθοδος εκτίμησης της οστικής μάζας για τη διάγνωση της ΟΠ. Η παλαιότερα χρησιμοποιηθείσα μέθοδος τομογραφίας εκτομής μονής δέσμης φωτονίων (single photon absorptiometry) περιορίζεται μόνο στην περιοχή του πήχη<sup>49</sup>. Εντούτοις οι φυσιολογικές τιμές αναφοράς για πρόωρα και τελειόμηνα είναι εξαιρετικά περιορισμένες. Φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ βάρους σώματος και οστικής μάζας, εντούτοις οι τιμές ποικίλλουν ανάλογα τον εξοπλισμό και το λογισμικό ή ίσως και τον πληθυσμό. Ένας άλλος δείκτης, αυτός της οστικής πυκνότητας, φαίνεται ανεξάρτητος (μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση:  $3.4 \pm 0.26$ ) ανθρωπομετρικών παραγόντων και ηλικίας κύησης και μπορεί να δειχτεί αξιόπιστος δείκτης σημαντικών παθολογικών καταστάσεων ή για την παρακολούθηση ΠΧΒΝ<sup>32</sup>. Η χρήση ποσοτικών υπερήχων είναι μια υποσχόμενη μέθοδος για τον έλεγχο νεογνών με κίνδυνο για την ανάπτυξη οστεοπενίας. Είναι μέθοδος εύκολη, γίνεται δίπλα στην κλίνη του ασθενούς και δεν έχει ακτινοβολία όπως η θεωρούμενη σήμερα μέθοδος επιλογής DEXA<sup>54</sup>. Πρέπει να επισημανθεί ότι κα-

τάγματα μπορεί να συμβούν χωρίς κανένα σημείο οστεοπενίας στις ακτινογραφίες και απαιτείται υψηλός δείκτης υποψίας. Το 30% των καταγμάτων αφορούν τις πλευρές και είναι τυχαίο εύρημα<sup>55</sup>.

Η συχνότητα της ΟΠ είναι αντιστρόφως ανάλογη με το ΒΓ και ΗΚ και σχετίζεται ευθέως με βρογχοπνευμονική δυσπλασία, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, καθυστέρηση στη χορήγηση πλήρων εντερικών γευμάτων και με την παρατεταμένη εντερική διατροφή. Επίσης, η χορήγηση καφεΐνης και θεοφυλλίνης, η μακροχρόνια χορήγηση διουρητικών συμβάλλουν στην εμφάνιση ΜΝΟ<sup>32</sup>. Τα στεροειδή και η δεξαμεθαζόνη ακόμη και μετά χορήγηση διάρκειας 2 εβδομάδων μειώνουν τη μετάλλωση των οστών, ενώ η χορήγηση στεροειδών κατά ώσεις (3 ημέρες κάθε 10 ημέρες) φαίνεται ότι την επηρεάζει λιγότερο<sup>32</sup>. Ο μηχανισμός της δράσης των στεροειδών δεν έχει προσδιοριστεί με ακρίβεια. Φαίνεται όμως ότι οφείλεται σε μείωση του σχηματισμού του οστού<sup>56</sup>. Πρόσφατα έχειδειχθεί ότι η χορήγηση αμινογλυκοσιδών και βανκομυκίνης σε πολύ χαμηλού βάρους νεογνά, μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια Ca και P, οπότε ο βαθμός εγρήγορης για αυτό τον πληθυσμό πρέπει να είναι αυξημένο<sup>57</sup>.

Η χορήγηση ενισχυτών του μητρικού γάλατος έχει χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη ΜΝΟ. Στα πρόωρα σιτιζόμενα με ΜΓ η απορρόφηση Ca ποικίλλει από 60-70% του Ca, ενώ η κατακράτησή του εξαρτάται αποκλειστικά από την παρουσία P. Ενίσχυση του γάλατος με P αυξάνει την κατακράτηση Ca σε 35 mg/kg/ημέρα. Όταν Ca και P χορηγούνται ταυτόχρονα, η κατακράτηση ανέρχεται στα 60 mg/kg/ημέρα και όταν ο ενισχυτής γάλατος περιέχει το εξόχως διαλυτό γλυκεροφωσφορικό Ca μπορεί η κατακράτηση να αγγίξει τα 90 mg/kg/ημέρα. Η τιμή είναι κατά 25% χαμηλότερη από την αναφερόμενη ενδομήτρια ημερήσια κατακράτηση το τελευταίο τρίμηνο κύησης (120-130 mg/kg)<sup>32</sup>. Πολλοί προτείνουν τους ενισχυτές σε μορφή σκόνης αντί για τους υγρούς διότι περιέχουν λακτόζη αντί για πολυμερή γλυκόζης, που αυξάνει την απορρόφηση Ca από το έντερο<sup>58</sup>. Στα τροποποιημένα γάλατα η απορρόφηση του Ca είναι χαμηλότερη (35-60%). Αυτό μπορεί να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες που έχουν συζητηθεί μέχρι τώρα. Η υψηλή παρουσία μετάλλων σε γάλατα για πρόωρα δεν εγγυάται την αυξημένη κατακράτησή τους. Το χλωριούχο, κιτρικό και διττανθρακικό Ca είναι πιο διαλυτά από το φωσφορικό που δεν πρέπει να υπάρχει στο χορηγούμενο γάλα. Η υψηλή διαλυτότητα οργανικού Ca (γλυκονικό ή γλυκεροφωσφορικό Ca) αυξάνει την απορρόφηση του. Ως εκτούτου η χορη-

γούμενη ποσότητα Ca μπορεί να είναι πολύ χαμηλότερη από αυτή που αναγράφεται στα τροποποιημένα γάλατα<sup>32,59</sup>.

Επίσης η ποιότητα και ποσότητα πρόσληψης λίπους μεταβάλλει την απορρόφηση ασβεστίου μέσω της σαπωνοποίησής του. Η παρουσία ελεύθερου παλμιτικού οξέος από την υδρόλυση τριγλυκεριδίων αναστέλλει την απορρόφηση του Ca. Η χαμηλότερη απορρόφηση Ca από τα ειδικά γάλατα για πρόωρα οφείλονται στη θέση των λιπαρών οξέων (ΛΟ) στις τρι-ακυλγλυκερόλες. Στο μητρικό γάλα το πιο συχνό ΛΟ, το παλμιτικό, βρίσκεται στη θέση sn-2, ενώ στα γάλατα για πρόωρα στις θέσεις sn-1 ή sn-3. Οι λιπάσες του γάλατος υδρολύουν τα ΛΟ στις θέσεις sn-1 και sn-3 και αφήνουν το ΛΟ στη θέση sn-2 σαν μονο-ακυλγλυκερόλη. Το παλμιτικό οξύ σαν μονο-ακυλγλυκερόλη απορροφάται ενώ το ελεύθερο παλμιτικό οξύ δεν απορροφάται και σχηματίζει αδιάλυτους σάπωνες Ca. Η παρουσία μέσης αλύσου τριγλυκεριδίων πιθανόν οφείλεται στη μείωση του περιεχόμενου των κορεσμένων μακράς αλύσου ΛΟ. Άλλος ευνοϊκός παράγον για την απορρόφηση Ca έχει θεωρηθεί το χαμηλό pH του πεπτικού και η περιεκτικότητα λακτόζης και καζεΐνης στο χορηγούμενο γάλα<sup>32,59</sup>.

Οι Trotter και συν. έδειξαν ότι χορήγηση προσταγλανδίνης και οιστραδιόλης ενδοφλέβια και διαδερμικά σε άρρενα πρόωρα με διάμεση ΗΚ 26.6 εβδ. και μέσο βάρος 675 g βελτίωσαν την ενσωμάτωση μετάλλων, εντούτοις είναι η μόνη μελέτη στη βιβλιογραφία<sup>60</sup>.

Η έλλειψη χαλκού έχει τα ίδια ευρήματα στα οστά με τη ΜΝΟ των προώρων. Διαφοροδιαγνωστικό σημείο είναι ο υποπεριοστικός σχηματισμός νέου οστού. Άλλες εκδηλώσεις είναι η ουδετεροπενία, οίδημα, αναιμία και άπνοια με την ουδετεροπενία να είναι η πιο ειδική για έλλειψη χαλκού<sup>61</sup>. Εντούτοις η διάγνωση της έλλειψης χαλκού δεν μπορεί να βασιστεί στις συγκεντρώσεις χαλκού στο αίμα, διότι παρά την παρουσία τους σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις μπορεί να υπάρχει νόσος των οστών ή κάταγμα<sup>62</sup>.

Η ανεπαρκής πρόσληψη θερμίδων στην περιγεννητική περίοδο έχει βρεθεί ότι επηρεάζει αρνητικά την αύξηση και οδηγεί σε σχετική οστεοπενία με άγνωστες μακροπρόθεσμες επιδράσεις, τόσο ως προς το μεταβολισμό τους όσο και ως προς τον κίνδυνο<sup>32</sup> εμφάνισης οστεοπόρωσης στην ενήλικη ζωή. Τα ΠΧΒΝ κατάλληλα για την ΗΚ στη γέννηση και στην έξοδό τους από το νοσοκομείο, το μήκος σώματος διατηρείται φυσιολογικό στην ηλικία 3 ετών. Τουναντίον, βρέφη με ενδομήτρια καθυστέ-

ρηση της αύξησης στη γέννηση ή μετά, η μείωση του μήκους σώματος >2 SD (standard deviation, σταθερή απόκλιση) ανερχόταν στο 20-25% του πληθυσμού που μελετήθηκε. Πολλά πρόωρα επιτυγχάνουν “catch-up” στη μετάλλωση των οστών 12 εβδομάδες μετά τη διορθωμένη τελειόμηνη ηλικία<sup>63</sup>. Πλήρης μετάλλωση επιτυγχάνεται σε 8 και 12 εβδομάδες διορθωμένη ηλικία, επιβεβαιωμένη με DXA μετρήσεις στην οσφυϊκή χώρα και ολική περιεκτικότητα των οστών σε μέταλλα<sup>64</sup>.

Οι μακροχρόνιες μελέτες είναι σπάνιες. Η οστική πυκνότητα δείχνει έλλειμμα σε ηλικία 8 ετών και για μερικά πρόωρα μέχρι και την εφηβική ηλικία, ενώ η περιεκτικότητα των οστών σε μέταλλα φαίνεται ότι διορθώνεται μετά την παιδική ηλικία<sup>32</sup>. Οι Faerk και συν. προτείνουν ότι η πρόληψη της MNO πρέπει να εστιάζει στην επαρκή αύξηση, που απαιτεί υψηλή πρόσληψη πρωτεΐνης και φωσφόρου με τακτικές μετρήσεις ουρίας και φωσφόρου στον ορό<sup>49</sup>.

## Osteopenia of prematurity

S. Andronikou

University of Ioannina

Correspondence: S. Andronikou  
University of Ioannina  
P.O. Box 1186, Ioannina 45110  
E-mail: sandroni@cc.uoi.g

### Summary

Osteopenia of prematurity is a common problem for preterms with birth weight <1500g and gestational age <31 weeks. The aim should be prevention with adequate serum phosphate levels >4.5-6mg/dl and adequate protein supplementation since the early days of life. Vitamin D neither prevents nor cures osteopenia in the absence of phosphate.

*Key words:* hypophosphataemia, metabolic bone disease

### Βιβλιογραφία

1. Oppenheimer SJ, Snodgrass GJAI. Neonatal rickets. Histopathology and quantitative bone changes. Arch Dis Child 1980; 55: 945-949.
2. Brooke OJ, Lucas A. Metabolic bone disease in preterm infants. Arch Dis Child 1985; 60: 682-685.
3. Horsman A, Ryan SW, Congdon PJ, Truscott J, James JR. Osteopenia in extremely low birth weight infants. Arch Dis Child 1989; 64: 485-488.
4. Prentice A, Bates CJ. Adequacy of dietary mineral supply for human growth and mineralization. Eur J Clin Nutr 1994; 48(suppl): 161-177.
5. Forbes GB. Calcium accumulation by the human fetus. Pediatrics 1976; 57: 976-977.
6. Steichen JJ, Gratton TL, Tsang RC. Osteopenia of prematurity: the cause and possible treatment. J Pediatr 1980; 96: 528-534.
7. Prentice A, Laskey MA, Jarjou LMA. Lactation and bone development: implications for the calcium requirements of infants and lactating mothers. In: Nutrition and bone development. Tsang RC & Bonjour JP, eds. Vevey/Lippincott-Raven, New York, 1999; pp: 127-145.
8. Hillman LS, Salmons S, Dokoh S. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations in premature infants: preliminary results. Calc Tiss Int 1985; 37: 223-227.
9. Bronner F, Salle BL, Putet G, Rigo J, Senterre J. Net calcium absorption in premature infants: results of 103 metabolic balance studies. Am J Clin Nutr 1992; 56: 1037-1044.
10. Baltop D. Absorption and endogenous fecal excretion of calcium by low birth weight infants on feeds with varying contents of calcium and phosphate. Arch Dis Child 1977; 52: 41.
11. Danes DP. Adequacy of breast milk for normal growth of preterm infants. Arch Dis Child 1977; 59: 296.
12. Rowe JC, Carey DE. Phosphorus deficiency syndrome in very low birth weight infants. Pediatr Clin North Am 1987; 34: 997-1017.
13. Rowe J, Rowe D, Horak E, et al. Hypophosphatemia and hypercalciuria in small premature infants fed human milk. Evidence for inadequate dietary phosphorus. J Pediatr 1984; 104: 112-117.
14. Rowe JC, Goetz CA, Larey DE, Horak E. Achievement of in utero retention of calcium and phosphorus accompanied by high calcium excretion in very low birth weight infants fed a fortified formula. J Pediatr 1987; 110: 581-595.
15. Giles MM, Fenton MH, Shaw B, et al. Sequential calcium and phosphorus balance studies in preterm infants. J Pediatr 1987; 110: 591-598.
16. Gutcher GR, Chesney RW. Iatrogenic rickets as a complication of a total parenteral nutrition program. Clin Pediatr 1978; 117: 817-819.
17. Holland PC, Wilkinson AR, Diez J, Lindsell DRM. Prenatal deficiency and phosphate supplementation and rickets in very low birth weight infants. Lancet 1990; i: 697-701.
18. Griscom NT, Craig JN, Neuchausser EBD. Systemic

- bone disease developing in small premature infants. *Pediatrics* 1971; 48: 883-895.
19. Lucas A, Brooke OG, Baker BA, Bishop N, Morley R. High alkaline phosphate and growth in preterm neonates. *Arch Dis Child* 1989; 64: 902-909.
  20. Steichen JJ, Tsang RC, Creer RF, Ho M, Hug G. Elevated serum 1,25 dihydroxyvitamin D concentration in rickets of very low birth weight infants. *J Pediatr* 1981; 99: 293-298.
  21. Lapillonne AA, Glorieux FH, Salle BL, et al. Mineral balance and whole body bone mineral content in very low birth weight infants. *Acta Paediatr* 1994; 405: S117-122.
  22. Lapillonne A, Salle BL, Glorieux FH, Claris O. Bone mineralization and growth are enhanced in preterm infants fed an isocaloric, nutrient-enriched preterm formula through term. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1595-1603.
  23. Faerk J, Petersen S, Eitersen B, Michaelsen KM. Diet and bone mineral content at term in premature infants. *Pediatr Res* 2000; 47: 148-156.
  24. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of preterm infants. In: Kleinmann, ed. *Pediatric nutrition handbook*, 4th ed. Elk Grove Cillage, IL: American Academy of Pediatrics 1998; pp: 55-87.
  25. ESPGAN Committee on Nutrition in the Preterm Infant. Nutrition and feeding of preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1987; 336(Suppl): 1-14.
  26. Koo WW, Tsang RC. Calcium, magnesium, phosphorus and vitamin D. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S, eds. *Nutritional needs of the preterm infants*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993; pp: 135-155.
  27. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr* 2002; 132: 1395S-577S.
  28. Heird WC. Determination of nutritional requirements in preterm infants with special reference to "catch-up" growth. *Semin Neonatol* 2001; 6: 365-375.
  29. Cooke RJ, Embleton ND. Feeding issues in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: F215-218.
  30. Cooke RJ, Griffin IJ, Mc Cormick K, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: effect of dietary manipulation on nutrient intake and growth. *Pediatr Res* 1998; 43: 355-360.
  31. De Curtis M, Dieltain C, Rigo J. Body composition in preterm infants fed standard term or enriched formula after hospital discharge. *Eur J Nutr* 2002; 41: 177-182.
  32. Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, Picaud JC, Salle BL, Senterre J. Bone mineral metabolism in the micro-premie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 147-167.
  33. Cholevas V, Challa A, Lapatsanis D, Andronikou S. Phosphate metabolism in the red cell of sick pretermatures. *Bone Min* 1993; 22: 177-185.
  34. Giapros V, Vantziou S, Cholavas V, Challa A, Andronikou S. Effect of intravenous phosphate on the red cell phosphate metabolites of the preterm infant. *Nutr Res* 2006; 21: 171-179.
  35. Mac Mahon P, Blair ME, Treweeke P, Kovar IZ. Association of mineral composition of neonatal intravenous feeding solutions and metabolic bone disease of prematurity. *Arch Dis Child* 1989; 64: 489-493.
  36. Pohlandt F. Prevention of postnatal bone demineralization in very low birth weight infants by individually monitored supplementation with calcium and phosphorus. *Pediatr Res* 1994; 35: 125-129.
  37. Prestridge LL, Shanler RJ, Shullman RJ, Burns PA, Laine LL. Effect of parenteral calcium and phosphorus therapy on mineral retention and bone mineral content in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1993; 122: 761-768.
  38. Congdon PJ, Horsman A, Ryan SW, Truscott JG, Durward H. Spontaneous resolution of bone mineral depletion in preterm infants. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1038-1042.
  39. Horsman A, Ryan SW, Congdon PJ, Truscott JG, Simpson M. Bone mineral content and body size 65 to 100 weeks postconception in preterm and fullterm infants. *Arch Dis Child* 1989; 64: 910-918.
  40. Chessex P, Pineault, Brisson G. Role of the source of the phosphate salt in improving mineral balance of pretermally fed low birth weight infants. *J Pediatr* 1990; 116: 765-772.
  41. Raupp P, Kries R, Pthal H-G, Maz F. Glycero- vs glucose phosphate in parenteral nutrition of premature infants: a comparative in vitro evaluation of calcium/phosphorus compatibility. *J Parent Enteral Nutr* 1991; 15: 469-473.
  42. Hanning RM, Atkinson SA, Whyte PK. Efficacy of calcium glycerophosphate vs conventional mineral salts for total parenteral nutrition in low-birth-weight: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 903-908.
  43. Niemec PWJr, Vanderveen TW. Compatibility considerations in parenteral nutrient solutions. *Am J Pharm* 1984; 41: 893-911.
  44. Pelegano JF, Rowe JC, Carey DE, La Barre DJ, Raye JR, Edgren KW, Horak E. Simultaneous infusion of calcium and phosphorus in parenteral nutrition for premature infants: use of physiologic calcium/phosphorus ratio. *J Pediatr* 1989; 114: 115-119.
  45. Giapros VI, Papaloukas AL, Andronikou SK. Urinary mineral excretion in preterm neonates during the first month of life. *Neonatology* 2007; 91: 180-185.
  46. Koo WW, Krug-Wispe S, Neylan M, Sycop P, Oestreich AE, Tsang RC. Effect of three levels of vitamin D intake in preterm infants receiving high-mineral con-



- taining milk. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 182-189.
47. Backström MC, Mäki R, Kuusela A-L, Sievänen H, Koivisto AM, Ikonen RS, Randomized controlled trial of vitamin D supplementation on bone density and biochemical indices in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F161-F166.
  48. Maierhofer WJ, Gray RW, Cheung HS, Lemann J. Bone reabsorption stimulated by elevated serum 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin D concentrations in healthy men. *Kidney Int* 1983; 24: 555-560.
  49. Faerk J, Petersen B, Petersen S, Michaelsen KF. Bone mineralization in premature infants cannot be predicted from serum alkaline phosphate or serum phosphatase. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87: F133-F136.
  50. Fewtrell MS, Cole TJ, Bishop NJ, Lucas A. Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants. Evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease. *J Pediatr* 2000; 137: 668-673.
  51. Aly H, Moustafa MF, Amer HA, Hassamein S, Keeres C, Patel K. Gestational age, sex, and maternal parity correlate with bone turnover in premature infants. *Red Res* 2005; 57: 708-711.
  52. Crofton PM, Shrivastava A, Wade JC, Sephey R, Kelnar CJH, Lyon AJ, et al. Bone and collagen markers in preterm infants: relationship with growth and bone mineral content over the first 10 weeks of life. *Pediatr Res* 1999; 46: 581-587.
  53. Seibold-Weiger K, Wollmann HA, Ranke MB, Speer CP. Plasma concentrations of the carboxyterminal propeptide of type I procollagen (PICP) in preterm neonates from birth to term. *Pediatr Res* 2000; 48: 104-108.
  54. Pereda L, Aschmeade T, Zaritt J, Larver JD. The use of quantitative ultrasound in assessing bone status in newborn preterm infants. *J Perinatol* 2003; 23: 655-659.
  55. Ng PC, Lam CWK, Wong GWK, Lee CH, Cheng PS, Fok TF et al. Changes in markers of bone metabolism during dexamethasone treatment for chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F49-
  56. Bishop N, Sprigg A, Dalton A. Unexplained fractures in infancy: looking for fragile bones. *Arch Dis Child* 2007; 92: 251-256.
  57. Giapros V, Papadimitriou FK, Andronikou SK. Tubular disorders in low birth weight neonates after prolonged antibiotic treatment. *Neonatology* 2007; 91: 140-144.
  58. Moyer-Mileur L, Chan GC, Gill G. Evaluation of liquid or powdered fortification of human milk on growth and bone mineralization status of preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 15: 370-374.
  59. Bronner F, Pansu D. Nutritional aspects of calcium absorption. *J Nutr* 1999; 129: 9-12.
  60. Trotter A, Maiyer L, Crill HJ, Kohn T, Heckmann M, Pohlandt F. Effects of postnatal estradiol and progesterone replacement in extremely preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4531-4535.
  61. Sutton AM, Harvie A, Cockburn F, Fraquharson J, Logan RW. Copper deficiency in the very preterm infant of very low birth weight: four cases and a reference range for plasma copper. *Arch Dis Child* 1985; 60: 644-651.
  62. Koo WW, Succop P, Hambridge KM. Sequential concentrations of copper and ceruloplasmin in serum for preterm infants with rickets and fractures. *Clin Chem* 1991; 29: 297-301.
  63. Lapillonne AA, Glorieux FH, Salle BL, Braillon PM, Chambon M, Rigo J. Mineral balance and whole body bone mineral content in very low birth weight infants. *Acta Paed Suppl* 1994; 405: 117-122.
  64. Tsukahara H, Sudo M, Umezaki M, Fuji Y, Kuriyama M, Ymamamoto K. Measurement of lumbar spine bone mineral density in preterm infants by dual energy X-ray absorptiometry. *Biol Neonat* 1993; 64: 96-103.