

Osteopenimarkører hos barn født før uke 30 - har de noen klinisk verdi?



MED-3950 5.årsoppgaven –

Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø.

Av: Tina Nilsen og Marte Torgersen, MK -09.

Veileder: Claus Klingenberg, overlege Nyfødt Intensiv.

Vår 2014

«Osteopenimarkører hos barn født før uke 30 – har de noen klinisk verdi?»
5.årsoppgave av Tina Nilsen og Marte Torgersen, MK09

Innholdsfortegnelse

Forkortelser og definisjoner	4
Resymè	5
Formål:	5
Metode:.....	5
Resultater:.....	5
Konklusjon:	5
1. Introduksjon.....	6
1.1. Bakgrunn for prosjektet.....	7
1.2. Mål med oppgaven	7
2. Vanlige komplikasjoner hos premature.....	8
2.1. Respiratorisk distress syndrom.....	8
2.2. Bronkopulmonal dysplasi.....	9
2.3. Åpenstående ductus arteriosus	10
2.4. Hjerneblødning.....	10
2.5. Periventrikulær Leukomalaci	11
2.6. Nekrotiserende enterokolitt	12
2.7. Retinopati	13
3. Ernæring	14
4. Osteopeni hos premature	17
4.1. Den generelle utviklingen og reguleringen av beindannelsen.....	18
4.2. Beindannelse hos foster og nyfødt	19
Prenatal bein-fysiologi	19
Postnatal bein-fysiologi.....	20
4.3. Årsaker og risikofaktorer til osteopeni	20
4.4. Diagnostikk	23
Alkalisk fosfatase	23
Kalsium	23
Fosfat.....	24
Urinalyser	24
Billeddiagnostikk.....	24
4.5. Forebygging/behandling.....	25
5. Material og metode.....	27
5.1. Inklusjonskriterier:	27

5.2.	Databehandling og analyse:.....	27
5.3.	Statistikk:.....	28
5.4.	Etikk og samtykke	28
5.5.	Arbeidsprosessen.....	28
6.	Resultat	29
6.1.	Vekst og ernæring	29
6.2.	Analyser av blodprøveverdier	29
7.	Diskusjon.....	31
7.1.	Resultater.....	31
7.2.	Svakheter ved studien.....	33
8.	Konklusjon	35
9.	Referanser.....	36
10.	Tabeller.....	39
	Tabell 1: Populasjonen, FV og GA (n=99)	39
	Tabell 2: FV og GA blant barn utskrevet død eller i live (n=99)	39
	Tabell 3: T-test: FV $</\geq$ 1000 g og en rekke variabler	40
	Tabell 4: Frekvenstabell: Ca, P ALP, albumin og urinstoff for periode 1-3	42
	Tabell 5: Kji- kvadrat test: sammenhengen mellom P og ALP, 2.periode	42
	Tabell 6: T-test: gjennomsnittsverdi av ionisert Ca ved P $<$ og \geq 1,8 i 1.periode	42
	Tabell 7: Kji- kvadrat test: sammenhengen mellom P og FV, 1. periode	43
	Tabell 8: Kji- kvadrat test: sammenhengen mellom P og urinstoff, 2. periode	43
	Tabell 9: Kji- kvadrat test: sammenhengen mellom urinstoff og FV, 1. periode	43
	Tabell 10: T-test: gjennomsnittsverdi av Albumin ved urinstoff $<$ og \geq 1,5, 1. periode	44

Forkortelser og definisjoner

ALP = Alkalisk fosfatase

BPD = Bronkopulmonal dysplasi

Ca = Kalsium

GA = Gestasjonsalder

IGF- 1 = Insulin like growth faktor 1

MFR = Medisinsk fødselsregister

NEC = Nekrotiserende enterokolitt

P = Fosfat

PDA = Persisterende ductus arteriosus

PVL = Periventrikulær leukomalaci

RDS = Respiratorisk distress syndrom

ROP = Prematuritets retinopati

SD = Standardavvik

UL = Ultralyd

VEGF = Vaskulær endotelial growth faktor

Resymè

Formål:

Premature barn har signifikant økt risiko for å utvikle osteopeni. Det finnes mange ulike metoder for screening, men det er ingen enighet om hvilken metode som er best egnet for å predikere eller diagnostisere osteopeni. Blodprøvene kalsium (Ca), alkalisk fosfatase (ALP) og fosfat (P) ansees å være markører for beinmetabolisme, mens albumin og urinstoff kan reflektere proteintilførsel som også er viktig for beinbygging. Nyten av alle disse prøvene er uavklart. I denne studien er det undersøkt om blodprøvene Ca, ALP, P, urinstoff og albumin kan predikere osteopeni hos premature.

Metode:

Retrospektiv undersøkelse av rutinemessige innsamlede data vedrørende ernæring, vekst og blodprøver. Studien inkluderer barn med gestasjonsalder < 30 uker, innlagt Nyfødt Intensiv UNN innen 1. leveuke og utskrevet i perioden 01.01.2005- 31.12.2010. Vi har registrert blodprøver i 4 perioder og regnet ut gjennomsnittsverdier av disse. Dataene er analysert i SPSS, hovedsakelig brukt t-test og kji-kvadrat. For ikke normalfordelte data er non-parametriske tester benyttet.

Resultater:

Vi fant ingen signifikant sammenheng mellom P og ALP, P og fødselsvekt (FV) eller P og urinstoff. Ved urinstoff < 1,5 mmol/ L sees signifikant lavere gjennomsnittsverdier av albumin i 1. og 3. periode. Det var signifikant sammenheng mellom FV < 1000 g og urinstoff < 1,5 mmol/L, og signifikant lavere gjennomsnittsverdi av Ca blant barna med P-verdier < 1,8 mmol/L. i 1. periode.

Konklusjon:

I vår studie hadde de aller fleste barna prøveverdier innenfor det vi har definert som normalverdier. Dette kan enten tyde på at blodprøvene er dårlige «osteopenimarkører» eller at barna er adekvat ernærte slik at deres mineralbehov dekkes tilstrekkelig med de retningslinjene som følges for ernæring på nyfødt intensivavdeling, UNN. Det ansees derfor ikke nødvendig å ta disse prøvene som ukentlige rutineprøver. Ved å være mer selektiv og kun ta prøver når indikasjonen er sterk, vil man spare mange barn for unødvendig smerte og infeksjonsrisiko.

1. Introduksjon

En prematur fødsel defineres av verdens helseorganisasjon (WHO) til å være fødsel før 37 fullgatte uker. Omtrent 10 % av alle barn som fødes i verden er premature. Dette tilsvarer mer enn 15 millioner fødsler hvert år. (1). Grad av prematuritet kan deles i 3 grupper; ekstremt, meget og moderat for tidlig fødte barn. Dette på bakgrunn av ulike behov og utfordringer, knyttet til de ulike aldersgruppene. Ekstremt for tidlig fødte barn inkluderer de som er født før 28 fullførte svangerskapsuker. Meget for tidlig fødte barn gjelder de som er født mellom uke 28 og 32, og moderat for tidlig fødte er født i uke 32- 37 (2).

I følge Medisinsk fødselsregister (MFR) fødes det hvert år i overkant av 60 000 barn i Norge, og 6-7 % av disse er premature, altså noe lavere enn gjennomsnittet for resten av verden. Det ble i 2011 født ca. 240 barn med en vekt < 1000 g og ca. 3000 barn med vekt under 2500 g. Gjennomsnittlig fødselsvekt er omkring 3500 g (3).

I løpet av de siste 3 månedene av svangerskapet gjennomgår fosterets organer viktig strukturell og funksjonell utvikling. Når barn fødes prematurt kreves rask adaptasjon til det ekstrauterine livet, før organene er ferdigutviklet, noe som kan by på utfordringer (4). Sykdommer og komplikasjoner knyttet til prematuritet kan ofte forklares ut fra organenes umodenhet (5). Generelt er derfor komplikasjonene og utfordringene økende med økende grad av prematuritet (6). Premature barn kan utvikle komplikasjoner som alvorlige respiratoriske problemer, sirkulasjonsproblemer og nevrologiske komplikasjoner. Det er videre ofte utfordrende å oppnå optimal ernæring for premature født før svangerskapsuke 34 da disse barna har liten evne til å suge og svelge. Sykdom og ernæring henger tett sammen og disse to faktorene vil ofte være med å komplisere hverandre (1, 5). På tross av alle utfordringene har overlevelsen blant premature barn økt betraktelig de siste årene (1).

1.1. Bakgrunn for prosjektet

Hvis et barn fødes alt for tidlig (før 30. svangerskapsuke) har barnet små kroppslager av kalsium (Ca) og fosfat (P), da de fødes før/under perioden hvor beinmineraliseringen er størst, nemlig i siste trimester. Premature har signifikant risiko for redusert beinmineralinnhold og er utsatt for å utvikle osteopeni med fare for brudd. Det finnes ulike metoder å screene for osteopeni med mål om å oppdage og evt. tidlig iverksette behandling/forebygging av osteopeni. Det er ingen universell enighet om hvilken metode som er best. Ved mange nyfødtafdelinger kontrollerer man rutinemessig blodprøver med tanke på osteopeni. Ca, P og alkalisk fosfatase (ALP) skal være markører på beinmetabolisme (7), mens albumin og urinstoff ofte anses å gjenspeile generelt ernæringstilstanden til barnet, samt være en markør for proteintilførsel (8). Nyttien av disse prøvene er imidlertid omstridt og uavklart (9).

1.2. Mål med oppgaven

Vi ønsker å studere vekst og blodprøver med tanke på beinmineralisering hos premature. Vi vil undersøke om blodprøvene Ca, P, ALP, albumin og urinstoff, kan predikere osteopeni hos barn med GA under 30 uker som ble innlagt Nyfødt Intensiv, UNN, innen 1. leveuke og utskrevet i perioden 1.1.2005-31.12.2010.

Målet med oppgaven er også å få kunnskap om ernæring, vekst og beinmineralisering hos premature barn, samt behandling som tar sikte på å optimalisere disse forholdene. Vi vil systematisk gå gjennom relevant litteratur på temaene. Vi forventer også å tilegne oss kunnskap vedrørende innsamling av data og bruk av ulike statistiske metoder ved hjelp av SPSS. Alle referansene er lagt inn i et referanseprogram, EndNote. Dette vil også gi oss viktig erfaring for senere arbeid med vitenskapelige rapporter/artikler.

2. Vanlige komplikasjoner hos premature

2.1. Respiratorisk distress syndrom

Respiratorisk distress syndrom (RDS) forekommer hovedsakelig blant premature barn, og forårsakes av mangel på surfaktant i lungene samt strukturelt umodne lunger (10).

Insidensen av RDS er relatert til grad av prematuritet. RDS forekommer hos 60 – 80 % av barn født før svangerskapsuke 28, og hos 15 – 30 % av barn født i svangerskapsuke 32-36 (11). RDS er svært uvanlig blant barn født til termin (10). Insidensen av RDS har hatt et signifikant fall siden forebyggende behandling med prenatale kortikosteroider og surfaktant ble introdusert, men det er fortsatt en viktig årsak til morbiditet og mortalitet blant premature (11).

Surfaktant senker overflatespenningen i alveolene og terminale bronkioler, og hindrer dermed at distale luftveier kollaberer (5). Ved mangel på surfaktant øker overflatespenningen, noe som krever et høyere trykk for å utvide distale luftveier (1). Surfaktantmangel gir derfor et progressivt sammenfall av distale luftveier og etter hvert stadig mer av lungene (3). Ikke-ventilerte distale luftveier perfunderes fortsatt av blod og dette gir et ventilasjons-perfusjonsmisforhold, som resulterer i hypoksi og atelektaser.

Symptomene på RDS starter enten umiddelbart etter fødsel, eller innen de første timene etter fødsel (10). Klinisk viser RDS seg ved cyanose, grynting, inndragninger og takypnoe.

Tilstanden forverres progressivt de første to dagene og kan medføre økende hypoksi og respirasjonssvikt (12). Dersom barnet overlever bedrer ofte tilstanden seg etter 2-3 dager når surfaktantproduksjonen hos barnet har kommet ordentlig i gang (5).

RDS behandles med tilførsel av surfaktant, oksygen og respirasjonsstøtte (10).

RDS helbredes vanligvis fullstendig i løpet av den første levemåned, men kan også utvikle seg til bronkopulmonal dysplasi (5).

2.2. Bronkopulmonal dysplasi

Bronkopulmonal dysplasi (BPD) er en kronisk lungetilstand som kan oppstå hos nyfødte. Spesielt utsatte grupper er de som er født prematurt, eller de som grunnet sykdom har hatt behov for langvarig mekanisk endotrakeal ventilasjon; respiratorbehandling (13). Det er en av de vanligste komplikasjonene hos de som overlever en svært for tidlig fødsel, og er vanligvis assosiert med alvorlig RDS (4).

Tilstanden er karakterisert av kroniske forandringer i lungestrukturen med blant annet dysmorf vaskularisering, hypertrofisk muskulatur i arterioler og bronkier, i tillegg til redusert alveoledanning (14). Klinisk kan barnet være tungpustet, ha økt respirasjonsfrekvens, og være cyanotisk (13). Man kan se persisterende inndragninger i brystet, høre krepitasjoner over lungene og se hyperinflasjon av lungene på røntgen, samt en økt antero-posterior diameter (4).

Det har vært en betydelig endring i definisjon av tilstanden gjennom tidene, og man har i dag en helt annen pasientpopulasjon med BPD enn man hadde for 30-40 år siden, da tilstanden først ble beskrevet (14). Surfaktant har bedret overlevelsesmulighetene betraktelig, men insidensen er likevel på 30-40 % hos svært premature (4).

Etiologien bak BPD er multifaktoriell, men grad av prematuritet står sentralt grunnet anatomisk og biokjemisk lungeumodenhet (14). Umodenhet og RDS er de viktigste årsakene til at premature barn har behov for respiratorbehandling etter fødsel (4). Oksygentilførsel kan gi oksidativ skade da premature har redusert evne til å takle denne typen stress, og BPD forekommer dermed hyppigere hos premature som har vært respiratorbehandlet grunnet RDS (14). Det er ingen full faglig enighet om hva som er mest hensiktsmessig og optimal ventilasjonsstøtte, men premature bør trolig behandles med kontrollerte tidalvolum for å unngå volumtraume og man bør bruke tilstrekkelig positivt endeekspiratorisk trykk for å unngå mikroatelektaser («holde lungene åpne»). Høyfrekvent oscillerende behandling kan også være gunstig og eventuelt gi mindre lungeskade (14).

Tilstrekkelig ernæring og vitamintilskudd er avgjørende for normal somatisk vekst og lungeutvikling. Premature barn med BPD har vist seg å ha et opptil 20- 40 % høyere kaloribehov enn friske spedbarn. Det kan være en utfordring å få tilført nok næring, da disse barna ofte er svært følsomme for økt væsketilførsel (14).

Barn med mild/moderat BPD har god prognose, men kan de første leveårene være plaget med luftveisinfeksjoner og hyppigere sykehusinnleggelser enn det som er vanlig (14).

2.3. Åpenstående ductus arteriosus

Åpenstående ductus arteriosus (PDA) er en vanlig klinisk tilstand blant premature barn (15). Ductus arteriosus er en av de viktige føtale shunter i fosterets sirkulasjon. Den tillater kommunikasjon mellom pulmonalarterien og aorta, og lukker seg vanligvis innen de første 48 timene etter fødsel. PDA diagnostiseres dersom ductus arteriosus ennå ikke er lukket etter 72 timer (16).

Insidensen av PDA er mellom 40 og 60 % tredje levedag blant premature, og er økende med fallende GA (15).

En PDA medfører etter fødselen en venstre-til-høyre shunt som øker belastningen på venstre ventrikkel, og man får også økt blodstrøm gjennom lungene. Dette kan gi økt pulmonal blodfløde, blødning i lungene og forverring av lungesykdom hos premature. Myokard-dysfunksjon pga. overbelastning av venstre ventrikkel vil kunne redusere systemisk blodperfusjon. PDA er derfor assosiert med blant annet økt risiko for bronkopulmonal dysplasi, nedsatt perfusjon av vitale organer og dermed NEC, nedsatt nyrefunksjon, metabolsk acidose, intraventrikulær blødning (IVH) og periventrikulær leukomalaci (PVL). PDA fører altså til økt morbiditet og mortalitet blant premature barn (15).

Behandlingen er væskerestriksjoner, diuretika, evt. korrigere anemi og lukking av ductus. Hos to av tre barn lukkes ductus vellykket ved medikamentell behandling med en prostaglandin-syntese inhibitor. Dersom medikamentell lukking ikke er vellykket kan kirurgi bli nødvendig (10).

2.4. Hjerneblødning

Hjerneblødning forekommer hos 60-70 % av nyfødte som veier 500 – 750 g, og hos 10 – 20 % av de som veier 1000 – 1500 g. Tilstanden diagnostiseres ved hjelp av ultralyd, og graderes etter alvorlighet fra grad I – IV (17). Grad 1 og 2 regnes som «ukomplisert hjerneblødning», mens grad 3 og 4 regnes som «komplisert hjerneblødning» (18). De aller fleste

hjerneblødningene oppstår i løpet av de første 72 timene etter fødselen, og ca. 85 % er ukompliserte. Den underliggende årsaken er trolig endring i cerebral blodstrøm som gir blødning i de skjøre, umodne kapillærene i hjernevevet. De barna som får hjerneblødning har ofte vært hypoksisk, hypotensiv og acidotisk i forbindelse med apne, alvorlig fødselsasfyksi, pneumotoraks eller RDS (19).

Hos 20-50 % av barna er det ingen åpenbare symptomer eller tegn på hjerneblødning. Klinikken varierer ellers avhengig av lokalisasjon og utbredelsen av blødningen. Barnet kan ha endring i bevegelsesmønstrer og kramper. Økt irritabilitet, slapphet og symptomer på sjokk er tegn på alvorlig forverring (18).

Prognose med tanke på senere motoriske og kognitive sekveler forverres ved økende alvorlighet av hjerneblødningen (18). Prognosen for barna med ukomplisert hjerneblødning er god og deres risiko for utvikling av CP ansees å være liten utover «standard» økt bakgrunnsrisiko hos premature barn.

2.5. Periventrikulær Leukomalaci

Periventrikulær leukomalaci (PVL) defineres som nekrose av hvit substans bak og til side for hjernens sideventrikler (20).

PVL deles inn i cystisk og non-cystisk type, og alvorlighet graderes fra 1-4. Skaden som forårsaker PVL kan oppstå fra før fødsel til mange uker etter fødsel f.eks. i forbindelse med en alvorlig infeksjon (18).

Årsaken til PVL er multifaktoriell. En viktig faktor er fall i systemisk blodtrykk. Premature har umoden vaskularisering av sentral hvit substans, samt en dårligere autoregulering av cerebral blodstrøm sammenlignet med barn født til termin. Systemisk blodtrykksfall vil derfor kunne føre til inadekvat opprettholdelse av cerebral perfusjon og gi iskemi. Infeksjon, enten før eller etter fødsel, disponerer også for utviklingen av PVL (21).

PVL kan diagnostiseres ved ultralyd (UL) som viser hyperekkogene områder som oppstår i akutfasen. Disse kan vedvare. Man kan også se periventrikulære cyster ca. to uker etter skaden oppstod. Cystene vil forsvinne etter hvert og man vil da sitte igjen med dilaterte ventrikler. MR er best for å vurdere forandringer i hvit substans og bør brukes dersom UL gir uklare svar (9).

Klinisk kan barna i den akutte fasen der skaden skjer være slappe og lett hypotone. 6 - 10 uker senere kan et mer karakteristisk klinisk bilde utvikle seg. Barnet blir irritabelt, urolig, får økt fleksjon av armer og ekstensjon av ben, samt økt tremor.

PVL er en alvorlig form for hjerneskade og en viktig årsak til cerebral parese blant premature barn (22).

2.6. Nekrotiserende enterokolitt

Nekrotiserende enterokolitt (NEC) er en sykdom som primært rammer distale ileum og oppadstigende kolon, hvor det finnes diffuse eller fokale ulcerasjoner og evt. nekrose (23). Tilstanden sees hovedsakelig i nyfødtp perioden, og særlig de med FV <1000 g er spesielt utsatt(21). Internasjonal er det angitt at omtrent 7 % av de med vekt <1500 g utvikler NEC(23), men forekomsten er lavere i Norge og Sverige der man har påvist NEC hos 5-6 % av ekstremt premature (født før uke 27-28) (24, 25). Sykdommen er en sentral årsak til morbiditet og mortalitet på nyfødt intensivavdelinger. Alder for debut er omvendt proporsjonal med FV og GA (21).

Patogenesen er sammensatt, men prematuritet er en klar disponerende faktor. Andre faktorer av betydning er enteral ernæring, iskemi og infeksjøs ages (23). Ernæring må økes forsiktig og gradvis, da en overbelastning av tarmen kan bidra til sirkulasjonsforstyrrelse og utvikling av NEC (5).

Gjennom fordøyelse og absorpsjon økes oksygenbehovet, noe som øker risikoen for intestinal vevshypoksi (23). Det har vist seg at enteral ernæring kan virke som substrat for bakterier. Veldig små mengder enteral ernæring etter fødsel kan fremme modning av tarmsystemet, og viser ikke økt insidens av NEC. Bruk av morsmelkerstatning har vist seg å predisponere for NEC, sammenlignet med morsmelk (23).

Sykdommen kan vise seg ved både gastrointestinale og systemiske symptomer og tegn. Barna kan ha alt fra milde symptomer som varierende temperatur og slapphet, til fullminant sepsis og DIC (21). Den klassiske triaden er utspilt buk, oppkast av galle og blod i avføringen (23).

Behandlingen av NEC er i utgangspunktet symptomatisk, med hensikt å forhindre videre progresjon. Perforasjon er indikasjon for operasjon (23). Administrasjon av ernæring endres

fra enteral til parenteral, ofte i de kommende 2 ukene. Re-oppstart av enteral ernæring må gjøres forsiktig og langsomt (21).

2.7. Retinopati

Retinopati (ROP) er hovedårsaken til blindhet hos barn i utviklede land. Insidensen er økende grunnet økt kunnskap og evne til å behandle svært premature, i kombinasjon med økt overlevelse (26).

Årsaken til ROP er umoden vaskularisering av retina med dannelse av en avaskulær perifer sone, der størrelse avhenger av GA (26). Mellom vaskularisert og uvaskularisert sone kan det dannes nye blodkar, og det vil over tid dannes fibrøse arr, som kan føre til netthinneløsning og blindhet (27).

Utvikling av blodkar i retina begynner bak i den blinde flekken og utvikles videre fremover fra uke 16. Nasale del av retina nås omkring uke 32-34, og temporale del omkring uke 37- 40 (28). Dannelse av blodkar i retina krever både IGF- 1 og VEGF. Hos premature vil IGF- 1 være lav ved fødsel, da fosteret normalt får dette fra amnionvæsken og placenta. IGF- 1 kreves for å tillate VEGF signalering og videre vekst av blodkar, dermed vil denne prosessen være langsom eller stoppe opp hos premature (27).

Oksygen er ofte nødvendig i behandlingen av for tidlig fødte, og vil sammen med prematuritet være en risikofaktor for utvikling av ROP, da oksygen supprimerer VEGF (27). ROP er en to-fasisk sykdom hvor første fase er hemming av normal vekst av blodkar grunnet suppresjon av VEGF, mens andre fase er hypoksi- industert økt nivå av VEGF som bidrar til patologisk proliferasjon av blodkar, omkring uke 32- 34 (26).

Diagnosen stilles klinisk, og inndeles i ulike stadier avhengig av alvorlighetsgrad (4). Det anbefales screening av alle barn født før uke 31 og/eller de med FV < 1500 g. Vanligvis gjøres første undersøkelse ved 4- 6 ukers alder (18).

ROP behandles med laser, som stopper karproliferasjonen ved å ødelegge den iskemiske perifere retina og senke vekstfaktornivået (18). Behandling med medikamenter som hemmer VEGF er omstridt (29).

3. Ernæring

Akkumulering av næringsstoffer hos fosteret foregår hovedsakelig i siste trimester. Premature er dermed født med et beskjedent lager av næringsstoffer, og er derfor avhengig av tidlig tilførsel. Det finnes ingen offisielle norske anbefalinger for kosthold og ernæring til premature barn, men man følger i stor grad europeiske retningslinjer (30, 31).

Målet med ernæring av premature barn er å fremme et adekvat inntak som sikrer fortsettelsen av vekst tilnærmet lik den veksten barnet ville hatt intrauterint. Optimal ernæring av premature barn er svært utfordrende da premature ofte får komplikasjoner i form av ulike sykdommer som øker ernæringsbehovet, samtidig som umodenhet i deres nyrefunksjon, tarmsystem og metabolske system begrenser optimal næringsleveranse til kroppen (21).

Fordi mage/tarmsystemet ikke klarer å ta opp tilstrekkelig mengde næring (21) vil de fleste premature barn født før GA 30 ha behov for parenteral ernæring de første levedøgn (10). For å unngå katabolisme og fremme anabolisme, er det viktig å starte tidlig parenteral ernæring, ofte første levedag (32). Særlig ved langvarig bruk av parenteral ernæring oppstår komplikasjoner som infeksjoner, leverdysfunksjon og kolestase (33). I tillegg vil fravær av mat i tarmsystemet kunne gi atrofi av slimhinnen, samt reduksjon i enzymer nødvendig for fordøyelse og absorpsjon (32). Premature som er avhengig av parenteral ernæring, får derfor samtidig små mengder morsmelk enteralt, for å ernære og stimulere mage/tarmsystemet (30). Man tilstreber overgang til enteral ernæring så raskt som mulig (7).

Den optimale næringskilden for spedbarn er morsmelk, da produksjonen er dynamisk og tilpasser seg barnets behov. Morsmelk fra mødre som føder premature barn vil være mer næringsrik enn morsmelk fra mødre som føder til termin (18). Morsmelk har i tillegg helseeffekter utover det ernæringsmessige. Den inneholder en rekke immunologiske komponenter som direkte bidrar til beskyttelse av barnet gjennom utvikling og modning av barnets immunsystem (34), samt at den inneholder hormoner, vekstfaktorer og enzymer (10). Bruk av morsmelk er assosiert med redusert forekomst av infeksjoner og færre tilfeller av NEC, samt bedret psykomotorisk utvikling og kognitiv funksjon (10, 30).

På grunn av alle fordelene ved ernæring med morsmelk, er det etablert morsmelkebank ved de fleste norske nyfødtafdelinger slik at human donormelk («bankmelk») kan benyttes dersom mor ikke produserer tilstrekkelig mengder melk for å dekke barnets behov (10, 30).

På tross av alle fordelene ved morsmelk, inneholder den ikke tilstrekkelige mengder energi, fett, proteiner og mineraler for å dekke prematures næringsbehov, sikre innhentingsvekst og mineralisering av skjelettet (5, 30). Morsmelkernærte premature bør derfor få morsmelk som er tilsatt en såkalt morsmelkforsterker, for eksempel Nutriprem BMF (breast milk fortifier). Forsterkingen tilsettes morsmelken og kan legges til når den premature er fullernært enteralt (10), er minst 7 – 14 dager gammel og tolererer minst 120 ml/kg/dag (18). Forsterkningen inneholder ekstra protein, karbohydrater, vitaminer og mineraler. Det finnes flere forskjellige forsterkere og tilsetninger med ulik sammensetning, slik at man bedre kan tilpasse ernæringen etter barnets behov (18). I en metaanalyse konkluderes det med at morsmelkforsterker gir bedre vektøkning og lengdevekst enn ren morsmelk (30).

Dersom man ikke har tilgang på morsmelk, verken fra mor eller morsmelkbank, kan morsmelkerstatning benyttes. Erstatningen vil kunne dekke næringsbehovet til premature barn. Det finnes morsmelkerstatninger som er mer næringstett enn morsmelk, spesialtilpasset premature barn. Randomiserte studier har vist at barn som får slik morsmelkerstatning, vokser raskere enn barn som får vanlig morsmelk (30). Spesialtilpasset morsmelkerstatning (f.eks Enfalac premature® eller PreNAN Discharge ®) brukes for premature barn <1750 g og benyttes frem til 3- 4 måneders korrigert alder. Vanlig morsmelkerstatning (NAN/Collett) kan brukes for barn >1750g (18). Ulempen ved bruk av morsmelkerstatning er at barnet ikke får tilført de immunologiske komponentene som finnes i morsmelk, og dermed er mer utsatt for infeksjoner, sepsis og NEC (34).

Her er en tabell med oversikt over omtrentlig næringsinnhold i ulike næringsmidler:

	Collett 100 ml	Morsmelk 100 ml	Morsmelk + 4,2 g Nutriprem 100 ml	Anbefalt inntak/d (0-6 mnd)
Energi (kcal)	62	Ca. 65 (65- 70)	81	
Protein (g)	1,4	Ca. 1,2	2,4	
Fett (g)	3,4	3,6- 4,1	3,6- 4,1	
Karbohydrater (g)	6,9	7,0- 7,2	10,0- 10,2	
Vit. A (µg)	63	51- 58	108- 188	400
Vit. D (µg)	1,1	0,05- 0,1	5,1	10
Folat (µg)	6	5	55	35 (> 60 for premature)
Vit. C (mg)	10	4	16	27- 50
Vit. E/Tokoferol (mg)	0,7	0,7	3,0	3,0
Vit. B1/Tiamin (mg)	0,05	0,02	0,14	0,3
Vit. B2/Riboflavin (mg)	0,1	0,04	0,20	0,4
Vit. B6/Pyridoksin (mg)	0,06	0,01	0,11	0,3
Vit. B12 (µg)	0,13	0,03	0,23	0,3
Niacin (mg)	0,6	0,2	2,3	5

Tabell hentet fra «Metodebok i Nyfødtmedisin» (18).

I klinisk praksis brukes noen steder urinstoff og albumin for å vurdere/ monitorere ernæringsstatus.

Albumin

Albumin er det serumproteinet som finnes i størst konsentrasjon i plasma. Det er sentralt for opprettholdelse av det kolloidosmotiske trykket i kapillærene, i tillegg til at det virker som et transportprotein for ulike substanser, f. eks. fettsyrer, hormoner og legemidler. Lav albuminkonsentrasjon kan sees ved lever- og nyresykdommer, infeksjon og inflammasjon, samt mangelfull ernæring. Dette gjør albumin til en lite spesifikk markør i forhold til ernæringsstatus (8, 35). Klinisk vil man kunne se ødemer og ekspansjon av vev, da væske tenderer til å lekke ut av kar til vev (35). Referanseverdien for albumin fra 1 uke – 3 år er mellom 20-47g/L (36).

Urinstoff

Serum urinstoff kan også brukes som en parameter på ernæringsstatus. Man forsøker å tilstrebe verdier fra 1,5 - 3,0 mmol/L, men verdier mellom 1 - 1,5 mmol/L kan aksepteres. Verdier < 1 mmol/L er ikke tilfredsstillende, og man må da vurdere om man kan gi mer mat eller forsterkning. Ved nyresvikt vil ikke urinstoff være en brukbar parameter på ernæring, da redusert nyrefunksjon vil gi høye verdier av urinstoff uavhengig av ernæringsstatus (18). Referanseområdet for urinstoff i perioden 0 - 1 år angis fra 0,3 – 4,3 mmol/L (36).

4. Osteopeni hos premature

Blant de vanlige sykdomstilstandene forbundet med prematuritet (BPD, RDS, IVH, PDA, PVL, ROP, NEC) er det en økende interesse for osteopeni hos premature (37). Osteopeni er en tilstand karakterisert av redusert beinmasse som en konsekvens av redusert beinmineralisering. Den reduserte beinmassen kan omfatte redusert tykkelse av trabekler, redusert antall trabekler og/eller redusert tykkelse av beinkorteks (38, 39). Osteopeni er et forstadium til osteoporose (39).

Rapportert insidens av osteopeni blant premature er mellom 0-75 % (40). Det er beskrevet insidenser på omkring 50 % hos premature < 1000 g og 30 % hos de < 1500 g (41). Jo lavere GA, desto høyere insidens, spesielt < 28 GA (42). Den «sanne» insidensen er svært vanskelig å definere, på grunn av alle de ulike metodene som brukes for å screene nyfødte med økt risiko for osteopeni. I tillegg er resultatene av disse testene vanskelig å tolke. Det er store variasjoner i hvordan diagnosen stilles i praksis (9).

Kliniske trekk ved osteopeni er uspesifikke (40), og uten åpenbare kliniske symptomer inntil alvorlig demineralisering, og beinmineralitet er redusert med 20- 40 % (42).

Symptomdebut er ofte ikke før 6-12 uker etter fødsel. I den akutte neonatale fasen kan den reduserte beinmineraliteteten føre til frakturer. Frakturer er beskrevet hos opptil 10 % av de med lav fødselsvekt, < 1500 g (7). Årsaken er multifaktoriell. Inadekvat ernæring, immobilisering og inntak av medisiner er viktige faktorer i utviklingen av osteopeni (37).

For å få et bedre grunnlag til å forstå utviklingen av osteopeni, vil vi nå forklare den generelle fysiologien bak beindannelse, og samtidig gå inn på forskjellen mellom pre- og postnatal beinfysiologi.

4.1. Den generelle utviklingen og reguleringen av beindannelsen

Skjelettet virker som et kalsiumdepot, er et endokrint organ og et støtteorgan. Det består av:

- organisk matriks: kollagen og grunnsubstans,
- mineraler: hovedsakelig kalsium og fosfat, men også magnesium, natrium og kalium (37)

Homeostasen av kalsium, fosfat og magnesium er sentral for beinvevets struktur. 99 % av kroppens kalsium finnes i bein. De resterende 1 % av kroppens kalsium mengde finnes i ekstracellulærvæsken og av dette er ca. 50 % bundet til proteiner, mens den resterende halvparten er i ionisert form (42). Det er den ioniserte formen som er det biologisk aktive kalsiumet (10, 42). Av kroppens totale fosfatinnhold er 85 % i bein (41).

Kalsium og fosfat homeostasen er resultat av et komplekst samspill mellom hormoner, vitamin D og kosthold. Viktige faktorer er intestinal absorpsjon, deponering og reabsorpsjon i skjelettet, og utskillelse via urin (42).

Beinproduksjonen skjer ved at osteoblaster danner og utskiller kollagen og grunnsubstans. Kollagen polymeriseres raskt til kollagenfiber. Vevet kalles nå osteoid. Noen osteoblaster fanges i osteoidet og blir da osteocytter. Etter noen dager skjer beinmineraliseringen som innebærer at mineraler, hovedsakelig kalsium og fosfat, deponeres i osteoidet (37). Dette gjør at beinet forsterkes og blir hardt (37).

Bein dannes kontinuerlig av osteoblaster, og brytes kontinuerlig ned av osteoklaster. Hos voksne er det likevekt mellom nedbryting og oppbygging, mens det hos barn er større aktivitet av osteoblaster enn osteoklaster, noe som gjør at barnets beinmasse øker (37).

Det er ulike mekanismer som regulerer disse prosessene:

Vitamin D

Vitamin D, cholecalciferol, som man får tilført via kostholdet omdannes i lever til 25-hydroksycholecalciferol og metaboliseres videre i nyrene til den aktive formen for vitamin D; 1,25-dihydroksycholecalciferol (calcitriol) (10, 37, 41). Calcitriol øker kalsium- og fosfatopptak fra tarmen, samt minsker sekresjonen av kalsium og fosfat fra nyrene. Dette gjør at serumkonsentrasjonen av kalsium og fosfat vil øke (37, 41). Vitamin D kreves for at PTH skal virke effektivt på bein og tarm (21).

Parathyroidea hormon

Parathyroidea hormon (PTH) produseres og utskilles i parathyroidea kjertlene som respons på lav konsentrasjon av ekstracellulært ionisert kalsium (10, 42). PTH -sekresjon stimuleres også av en akutt reduksjon i serumkonsentrasjonen av magnesium (41). PTH stimulerer osteoklastaktivitet og fremmer dermed kalsium-, magnesium- og fosfatabsorpsjon fra bein. Kalsiumabsorpsjon fra tarm øker også, samtidig som kalsiumutskillelse via nyrene reduseres og utskillelse av fosfat øker (10, 37, 41). PTH stimulerer også til dannelsen av den aktive formen for vitamin D i nyrene (10).

Calcitonin

Calcitonin er et peptidhormon som skilles ut fra thyroideakjertelen ved økt ekstracellulær konsentrasjon av ionisert kalsium (37). Calcitonin hemmer mobilisering av kalsium fra bein (21) ved å redusere dannelsen av nye osteoklaster samt hemme deres aktivitet (37).

Kombinasjonen av effektene av PTH, calcitriol og calcitonin opprettholder adekvat konsentrasjon av kalsium i ekstracellulærvæsken (42).

Mekanostatisk modell

I tillegg til denne reguleringen finnes det en mekanostatisk modell. Teorien går ut på at det i bein finnes et regulatorisk feedback system, mekanostaten, som kan registrere og evaluere de ulike belastningene bein utsettes for. På bakgrunn av evalueringene sendes et hensiktsmessig signal til effektorceller, osteoblaster og osteoklaster, som kan endre aktivitet og dermed øke eller redusere beinstyrken. Dermed vil behovet for grad av beinstyrke tilpasses ut fra den belastningen beinet utsettes for. Hormoner, ernæring og andre faktorer modulerer den regulatoriske feedbackmekanismen (38, 43).

4.2. Beindannelse hos foster og nyfødt

Prenatal bein-fysiologi

Skjelettutviklingen starter tidlig i fosterlivet, men beinmineraliseringen skjer hovedsakelig i løpet av 3. trimester. Protein og energi kreves i store mengder for syntese av kollagenmatriks, og det samme gjelder kalsium og fosfat for beinmineralisering (44). Placenta spiller en viktig rolle i beinmineraliseringsprosessen hos fosteret. Kalsium transporteres aktivt over placenta

fra mor til foster (42). Serumkonsentrasjonen av kalsium hos fosteret er mye høyere enn hos mor (21, 42, 44). Mor må kompensere for det økte kalsiumbehovet ved å øke intestinal absorpsjon samt øke mobilisering av mineraler fra skjelettet (44).

Placenta omdanner vitamin D til den aktive formen, calcitriol, som er nødvendig for overførsel av fosfat til fosteret (7, 42).

På grunn av høye calcitonin- og østrogennivåer i fosterets miljø, vil fosteret være hyperkalsemisk. Dette fremmer beinmodellering i større grad enn remodelering og resulterer i økt beinmasse (42).

Postnatal bein-fysiologi

Etter fødsel vil den fysiologiske beintettheten hos fullbårne reduseres med 30 % de første 6 månedene da beindiameteren øker, samtidig som tykkelsen av beinkorteks reduseres (42, 44). Dette skjer fordi bein utsettes for ulike forhold før og etter fødselen. Disse forandringene vil likevel ikke føre til skjørere bein hos fullbårne (42).

Etter fødsel reduseres nivået av østrogen og kalsium og man ser dermed en økning i barnets PTH -sekresjon. Kalsium absorberes passivt og aktivt fra tarmen. Hos premature barn vil man se en reduksjon av kalsium- og fosfatforsyning grunnet lavt mineralinnhold i brystmelk og dårlig evne til å øke absorpsjon av kalsium via et umodent tarmsystem (42).

Fosfatabsorpsjonen er også avhengig av tilførsel via diett og absorpsjon fra tarm. Forsyningen av fosfat er med på å regulere opptaket av kalsium (42).

I fosterlivet stimuleres beindannelse av mekanisk stimuli ved at fosteret sparker mot livmorveggen. Dette stimuliet opphører etter fødsel. Barnet vil bevege seg mot mindre motstand, noe som medfører mindre belastning på skjelettet og dårligere stimulering av beinvekst (38).

4.3. Årsaker og risikofaktorer til osteopeni

Hovedårsaken til osteopeni hos premature er redusert beinmineralisering, og faktorene som forårsaker dette er mange (44).

Forhold ved placenta og mor

Allerede før fødsel kan forhold hos foster og mor gi økt risiko for, eller føre til utvikling av osteopeni (9). Som tidligere nevnt er placentas funksjon avgjørende for fosterets skjelettutvikling ved at den er sentral i overførsel av kalsium og fosfat til fosteret (42). Man vet at kronisk placentasvikt endrer transport av fosfat til fosteret. Dette forklarer hvorfor barn med intrauterin vekstrestriksjon har høyere insidens av osteopeni (7, 42, 45). Det er assosiasjon mellom preeklampsi og osteopeni (7). Demineralisering er også observert hos nyfødte hvor mor har chorioamnionitt og placental infeksjon (7, 9, 42).

Lavt inntak av kalsium hos mor kan også øke risiko for redusert beinmineralisering. En studie viser at kalsiumsupplement gitt til gravide kvinner med lavt kalsiuminntak resulterte i høyere beinmineralinnhold hos barn født til termin. Studien viste ingen signifikant forskjell i beinmineralinnhold hos barna der det ble gitt kalsiumtilskudd til kvinner med allerede adekvat inntak av kalsium (46).

Prematuritet

Største del av beinmineraliseringen med kalsium- og fosfatlagring i skjelettet hos fosteret skjer i tredje trimester (7, 9, 18). Det er en eksponentiell økning i beindannelse og omtrent 80 % av føtal beinmasse dannes i løpet av denne perioden (1, 43). Beindannelsen krever store mengder kalsium og fosfat som fosteret får tilført fra mor. Det er estimert at det kreves 310 mg kalsium og 170 mg fosfat per dag fra svangerskapsuke 24 og frem til termin (7, 9, 44). Fosteret er hyperkalsemisk, og høye nivåer av østrogen og calcitonin i det intrauterine miljøet fremmer beinmodellering. Premature blir fratatt det fordelaktige miljøet, og mister den høye kalsium- og fosfattilførselen fra mor (42). De har derfor inadekvate lagre i tillegg til økt behov av mineraler sammenlignet med barn født til termin (44). De første dagene etter fødsel er det vanlig at premature blir hypokalsemisk grunnet det raske fallet i kalsiumtilførsel og forsinket frigjøring av PTH fra umodne parathyroideakjertler (42). Prematuritet er generelt den viktigste risikofaktoren for utvikling av osteopeni (44).

Ernæring

Kombinasjonen av inadekvate reserver og økt tap av essensielle mineraler hos det premature barnet, byr på utfordringer når man forsøker å tilføre adekvat mengde ernæring for å erstatte tap og gjenopprette lagre (9). Det optimale ville være å gjenskape det intrauterine miljøet for å sikre normal ekstrauterin beindannelse hos premature, men mange faktorer gjør at dette er

vanskelig å oppnå (43). Ekstremt premature krever ofte parenteral ernæring grunnet deres umodenhet, som begrenser deres evne til næringsopptak, og man får derfor en forsinkelse i etablering av enteral ernæring (1). Supplement av kalsium og fosfat i parenteral ernæring er utfordrende på grunn av den begrensede løseligheten av disse mineralene. Dette gjør det umulig å tilføre kalsium og fosfat i slike mengder at de oppfyller det fysiologiske behovet premature har for å oppnå adekvat beinmineralisering (1, 42). Mange premature barn har sykdommer der væskerestriksjon er nødvendig, eks. PDA, BPD. Dette vil være en ytterligere kompliserende faktor, da væske- og dermed mineraltilførselen begrenses.

Dersom forholdene ligger til rette for det vil barnet kunne absorbere større mengder kalsium og fosfat via tarmen, enn man klarer å tilføre via parenteral ernæring (42). Det er derfor ønskelig å gå over til enteral ernæring så tidlig som mulig (7). Morsmelk inneholder ikke tilstrekkelige mengder mineraler for premature, og bør derfor suppleres med kalsium, fosfat og vitamin D gjennom å bruke morsmelkforsterkning (21). Man har funnet en prevalens av osteopeni på 40 % hos premature som er ernært kun med morsmelk, i forhold til 16 % hos premature som er ernært med spesialtilpasset morsmelkerstatning/forsterket human melk (42, 47).

Sykdom og medikamenter

Mange premature utvikler betydelige komplikasjoner postnalt. Behandlingen av tilstandene innebefatter ofte medikamenter som påvirker beinmineraliseringen i negativ retning. Ofte brukte, og sentrale medikamenter er diuretika og steroider (9). Disse benyttes blant annet i behandlingen av BDP og PDA (18). Medikamentene øker mobiliseringen av kalsium fra skjelettet ved å redusere osteoblastproliferasjon, stimulere osteoklastaktivitet, redusere kalsiumabsorpsjon i tarm og øke kalsiumekskresjon i nyrene (42, 48). Samtidig vil væskerestriksjon og høyt energiforbruk på grunn av sykdom være med å begrense skjelettets tilgang på mineraler og energi for beindannelse (48).

Sykdom fører også til økt grad av immobilisering som via redusert mekanisk stimuli vil medføre redusert beinmineralisering. Vanlige tilstander som sepsis, ulike cerebrale hendelser, muskelsykdom og paralyse kan resultere i lengre perioder med immobilitet. Beinvekst og -styrke stimuleres av aktivitet og uten slik stimulering øker beinresorpsjonen og utskillelse av kalsium via nyrene slik at beinmassen reduseres (7). Utenfor livmoren vil fosteret bevege seg mot mindre motstand enn tidligere. I fosterlivet stimuleres beinvekst av at fosteret sparker

mot livmorveggen (42). I situasjoner hvor føtal bevegelse er begrenset forventes nedsatt beintetthet. Eksempler på dette er at det hos barn med prenatal debut av nevromuskulær sykdom er observert osteopeni (43).

4.4. Diagnostikk

Det finnes ulike metoder som brukes for å screene for osteopeni, men det er ingen universell enighet om hva som er den best egnede metoden (7). ALP, ionisert Ca og P er vanlig brukte screening- verktøy og diagnostiske markører, alene eller i kombinasjon (9).

Alkalisk fosfatase

ALP er et glykoproteinezym som produseres i en rekke vev; bein, lever, nyrer og tarm. ALP er derfor en uspesifikk markør, men hos nyfødte finnes 90 % av kroppens ALP i beinvev (7). Bein er et dynamisk vev som kontinuerlig gjennomgår resorpsjon av osteoklaster og nydannelse av osteoblaster (37, 44). ALP er en markør som gjenspeiler beinomsetningen (7, 9, 44). ALP øker hos alle nyfødte de første 2-3 ukene etter fødsel. Dersom beinomsetningen er økt og barnet har lave verdier av kalsium og fosfat, vil man kunne se en ytterligere økning. Ifølge «Generell veileder i pediatri» er normalverdien for serum ALP hos barn mellom 0-10 år 135–537 IE/L (36). Det er vanskelig å fastslå et normalverdiområde for nyfødte generelt, og da spesielt premature. Et barn født i uke 33 og som er 3 uker gammelt, kan ikke sammenlignes med et barn som er 1 uke gammel, født i uke 35, selv om postkonsepsjonell alder er 36 uker for begge barna (49). Det er stor uenighet om hvilken verdi av ALP som ansees å være diagnostisk, eller assosiert med, redusert beinmineralisering (36).

Flere studier viser assosiasjon mellom høy ALP og osteopeni, men det opereres med ulike terskelverdier, fra 750 – 1200 IE/L.

Det er i litteraturen ingen enighet om ALP kan brukes som prediktor for osteopeni eller ikke, da ulike studier viser motstridende resultater (42).

Kalsium

Serumnivået av kalsium holdes vanligvis innenfor normalverdi da kroppen kompenserer for lavt serum kalsium ved å mobilisere kalsium fra skjelettet på grunn av effekten av PTH (42). Kalsium regnes derfor for å være en dårlig markør for osteopeni (7). Normalverdi for ionisert

Ca er 1,00 – 1,50 mmol/L for barn mellom 0 – 1 mnd, og 0,95 – 1,50 mmol/L for barn mellom 1 – 6 mnd (36).

Fosfat

Persisterende lave verdier av fosfat reflekterer inadekvat fosfatforsyning (42). Lavt serum P, < 2 mmol/L er assosiert med økt risiko for osteopeni, og verdier < 1,8 mmol/L er sterkt assosiert med tilstedeværelse av radiologiske funn som tyder på osteopeni (9).

Urinalyser

Studier viser at de nyfødte som samtidig skiller ut kalsium > 1,2 og fosfat > 0,4 mmol/L i urinen, har høyest beinmineralisering (7, 9).

I motsetning til kalsium er ikke fosfat bundet til proteiner i plasma, dermed vil den prosentvise tubulære reabsorpsjonen av fosfat (% TRP) være det beste målet for å vurdere om fosfatforsyningen er adekvat. Ved utilstrekkelig tilgang på fosfat vil % TPR være > 95 %. Men man må være oppmerksom på at falsk lav % TPR kan sees ved lav serum Ca, fordi dette fører til økt utskillelse av PTH som igjen gir økt utskillelse av fosfat via nyrene (7).

Billeddiagnostikk

Røntgen

Et tidlig stadium av osteopeni kan ikke diagnostiseres ved hjelp av vanlig røntgenundersøkelse (40, 44). Det kreves nemlig et betydelig tap av beinmineralinnhold (20-40 %) før karakteristiske radiologiske forandringer kan bli synlige (7). Senere stadier av osteopeni oppdages ofte tilfeldig på røntgen ved at man ser hypomineralisert bein eller tegn til frakturer i tilhelingsfase (44).

For å diagnostisere osteopeni på et tidlig stadium benyttes andre billediagnostiske metoder.

Bentetthetsmåling, Dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA

DEXA er regnet som gullstandard for måling av beinmasse hos voksne, og resultatet har god korrelasjon med risiko for frakturer (44). DEXA er en ikke- invasiv undersøkelse som nøyaktig estimerer grad av beinmineralinnhold. Det regnes nå også som en velegnet metode å bruke på premature (40). Denne metoden er imidlertid ikke innført som rutinepraksis da undersøkelsen utsetter pasienten for stråling, i tillegg til at resultatet påvirkes av bevegelse og det er begrenset tilgang på maskinen som heller ikke er flyttbar (40, 42). Metoden benyttes hyppig i forskningssammenheng (40).

Kvantitativ ultralyd, QUS

QUS sier noe om beinmineralitet og struktur ved å måle lydets hastighet gjennom beinvev (7). Den er derfor egnet for vurdering av beinkvaliteten hos premature (40). Den er enklere å bruke enn DEXA da den er billig, flyttbar, ikke- invasiv, gir ingen stråling og kan brukes «bed-side» uten at det er nødvendig å flytte den premature (9, 40, 42). Screening med QUS er ikke etablert på grunn av begrenset tilgang og for lite data for å fastslå nyttheten av undersøkelsen (9).

4.5. Forebygging/behandling

Behandling av neonatal osteopeni er vanskelig, og man bør alltid legge hovedvekt på forebygging for å unngå sykdom (44). Forebygging av patologiske frakturer er det viktigste målet ved behandling av osteopeni (44) og dette oppnås i størst grad ved å minimalisere risikofaktorer (7).

Den vanligste årsaken til osteopeni er inadekvat tilførsel av mineraler, sekundært til langvarig bruk av parenteral ernæring. Man bør derfor alltid tilstrebe tidlig overgang til enteral ernæring (44). Viktigst er adekvat ernæring med forsterket morsmelk (18). Dersom man likevel ikke klarer å imøtekomme barnets mineralbehov bør man gi ekstra tilskudd av kalsium og fosfat (18, 44).

Ca, ALP og P har ved flere nyfødtavdelinger blitt analysert regelmessig for å monitorere med tanke på osteopeni (i engelskspråklige land kalt «bone bloods»). Ved $P < 1,8$ mmol/L og $ALP > 500$ IE/L, kan man vurdere å beregne % TPR. Dersom denne er > 95 % bør man starte opp med fosfat- tilskudd (7). Tilskudd gis inntil P er $> 1,8$ mmol/L (18).

Anbefalt daglig inntak av vitamin D for premature, er 400 IE = 10 mikrogram (7). Forsterket morsmelk inneholder ekstra vitamin D (18). Tilskudd av vitamin D over 400 IE per dag har ikke vist å bedre absorpsjon av kalsium og fosfat, eller ha noen andre fordeler med tanke på beinmineraliseringen (39, 44).

Det er også viktig å gå gjennom barnets medikamenter da mange medisiner, som diuretika og kortikosteroider, gir økt tap av mineraler (44). Man bør vurdere å seponere disse dersom det er mulig (7).

Trening med passiv bevegelse kan også være nyttig. Det finnes holdepunkter som støtter opp om teorien om at daglig, passiv bevegelse reduserer risiko for beinsykdom blant premature (7). En studie fant at fysisk aktivitet er viktig for beindannelse hos premature. Et regime med daglig fysioterapi i gjennomsnittlig 27 dager, økte beinmineraltettheten i underarmsbeinet med 75 % sammenlignet med de som ikke fikk fysioterapi. Den daglige fysiske aktiviteten gjenspeiler de intrauterine bevegelsene som fullbårne barn har fått (43).

5. Material og metode

Dette er en retrospektiv undersøkelse av rutinemessig innsamlede data hos premature barn vedrørende ernæring, vekst og blodprøver med tanke på osteopeni. På alle pasientene inkludert i studien har vi innhentet et standardisert sett med data fra pasientens elektroniske journal og fra Neonatalprogrammet; en database med detaljerte opplysninger rundt innleggelsen til hver enkelt pasient.

5.1. Inklusjonskriterier:

Studien inkluderer barn med GA < 30 uker, innlagt Nyfødt Intensiv UNN innen 1. leveuke og utskrevet i perioden 01.01.2005- 31.12.2010.

5.2. Databehandling og analyse:

En liste med navn og fødselsdato på pasientene er lagret separat, og hver pasient er tildelt et løpenummer. Innsamlede data er lagret i en database (IMB- SPSS-19) med løpenummer. Navn, fødselsdato og adresse/bosted ble ikke registrert i databasen.

Det var allerede samlet inn data på vekt ved fødsel og vekstutvikling under oppholdet på Nyfødt Intensiv UNN, samt detaljerte data om ernæring, inkludert mengde gitt under oppholdet (50, 51).

Vi har undersøkt nærmere bakgrunnsdata med tanke på sykelighet. Vi har videre registrert detaljerte resultater på blodprøver; Ca, P, ALP, albumin og urinstoff, som vi har analysert for å vurdere om de kan brukes som «osteopenimarkører».

Resultat av blodprøver er registrert i 4 perioder:

- 1. periode: [15-28] dager
- 2. periode: [29-42] dager
- 3. periode: [43-56] dager
- 4. periode: [57-70] dager

Der hvor det har vært registrert flere verdier for samme prøve innenfor samme periode, har vi registrert en gjennomsnittsverdi for alle disse verdiene. Der hvor resultatet på Urinstoff er < 0,9 mmol/L, har vi registrert 0,8 konsekvent. Ekstra tilførsel av kalsium og fosfat ble registrert der det ble gitt.

5.3. Statistikk:

Dataene er bearbeidet i SPSS og det er primært brukt deskriptiv statistikk i analysearbeidet. Resultatene presenteres hovedsakelig som gjennomsnittsverdier med standarddeviasjon. T-test er brukt for å sammenligne normalfordelte data og non-parametriske tester er brukt for å sammenligne ikke normalfordelte data

Vi har dikotomert en rekke variabler i intervaller:

- FV: $</\geq 1000$ g
- P: $</\geq 1,8$ mmol/L
- Ca: $</\geq 1,00$ mmol/L
- ALP: $\le/ > 800$ IE/L
- Urinstoff $</\geq 1,5$ mmol/L

Kji-kvadrat test er brukt for å sammenligne intervall data. En p-verdi under 0,05 ansees for å være signifikant.

5.4. Etikk og samtykke

Undersøkelsen er en retrospektiv gjennomgang og kvalitetssikring av behandlingen/oppfølgingen av premature barns ernæring ved Nyfødt Intensiv, UNN. Regional Etisk komité (REK) har gitt tillatelse til å innhente retrospektive opplysninger fra pasientens journal uten at man i en slik retrospektiv audit skal ha samtykke. Nærmere etiske vurderinger er diskutert i søknad til REK.

5.5. Arbeidsprosessen

Vi fant veileder i mai 2012. Prosjekt var klart i oktober samme år og prosjektbeskrivelsen ble utformet i løpet av januar 2013. Veileder søkte REK. Vi har jobbet sammen gjennom hele oppgaven, bortsett fra litteratursøk som vi gjorde hver for oss.

Hva er gjort?	Tidsrom: (tid per person)
Datainnsamling	2 uker, juni 2013
EndNote og litteratur; søk, lesing, vurdering	3 uker, gjennom høsten 2013.
Utforming av oppgavetekst	7 uker, mars og april 2014
SPSS; statistikk og analyser	2 uker, april og mai 2014

6. Resultat

99 barn oppfylte inklusjonskriteriene for studien. Gjennomsnittlig GA var 27 uker, hvor laveste GA var 23 uker og høyeste var 29,6 uker. Gjennomsnittlig fødselsvekt i populasjonen var 912 g. 30 barn hadde en FV over 1000 g, mens 69 barn veide under 1000 g (se tabell 1).

Tabell 2 viser at 84 av barna ble skrevet ut i live, mens 15 døde under innleggelsen. Det var signifikant lavere FV og GA blant de som døde sammenlignet med de som ble skrevet ut i livet. Vi har ikke inkludert data fra disse 15 barna når vi registrerte blodprøveverdier.

I tabell 3 har vi sammenlignet gjennomsnitt for ulike variabler og viser om det er en signifikant forskjell mellom disse verdiene blant barna som hadde en $FV \geq 1000$ g og $FV < 1000$ g.

6.1. Vekst og ernæring

Det ble startet opp med enteral ernæring på de aller fleste barna innen første levedøgn, og det var ingen signifikant forskjell med tanke på $FV < / > 1000$ g. Barna med $FV < 1000$ g tolererte en ernæringsmengde (melk) på hhv. 120 og 150 mL/kg/dag gjennomsnittlig ca. to dager senere enn de med $FV > 1000$ g, men denne forskjellen var ikke statistisk signifikant. I uke 6 fikk barna med $FV < 1000$ g i gjennomsnitt signifikant større volum enteral ernæring (tabell 3).

Blant barna med $FV < 1000$ g var median 8 med interkvartilbredde 8 for antall dager med parenteral ernæring. Det var ett barn i denne gruppen som fikk 68 dager med TPN. Det var en statistisk signifikant forskjell i varighet av TPN mellom de med $FV < 1000$ g og $FV \geq 1000$ g, p- verdi 0,02.

Når det gjelder vekst ser man en signifikant forskjell i vekst-for-alder-z-score ved fødsel og uke 34, men denne forskjellen utjevner seg til utskrivelse. (tabell 3)

6.2. Analyser av blodprøveverdier

Tabell 4 viser en oversikt over gjennomsnittsverdier, SD og median med spredning, for hver av de ulike blodprøvene tatt i de ulike periodene. Gjennomsnittene for alle prøvene i alle periodene lå innenfor normalområdet. Gjennomsnittsverdiene for ALP og urinstoff viste at

verdiene sank gradvis fra 1. til 3. periode, mens gjennomsnittsverdiene for de andre prøvene var tilnærmet like i alle 3 periodene.

Der hvor P var $< 1,8$ mmol/L undersøkte vi journalen for å se om det ble gjort spesifikke tiltak i forhold til dette. Vi fant at man i de aller fleste tilfeller korrigerer lave P-verdier ved å gi tilskudd av monokaliumfosfat.

Ser man på gjennomsnittsverdiene av blodprøvene og FV $</\geq 1000$ g (tabell 3), hadde barna med FV < 1000 g noe lavere gjennomsnittverdier av Ca, P, albumin og urinstoff, og høyere verdier av ALP. Det var imidlertid kun forskjellen i gjennomsnittsverdiene for albumin i 1. og 3. periode som var signifikant forskjellig.

Fosfat og ALP

Tabell 5 viser sammenhengen mellom P- og ALP- verdier i 2. periode. Testen viste ingen statistisk signifikant sammenheng mellom P $< 1,8$ mmol/L og ALP > 800 IE/L. Det var heller ingen sammenheng i 1. periode. I 3. periode hadde ingen av barna ALP- verdier over 800 IE/L.

Fosfat og kalsium

Det var signifikant lavere gjennomsnittsverdi av kalsium ved lave P-verdier i 1. periode (tabell 6). Ingen statistisk signifikans i 2. og 3. periode.

Fosfat og FV

Vi har også testet sammenhengen mellom P og FV (tabell 7), men fant ingen signifikant sammenheng mellom P $< 1,8$ mmol/L og FV < 1000 g i noen av periodene.

Fosfat og urinstoff

Tabell 8 viser ingen sammenheng mellom lave P- og urinstoff- verdier i 2. periode. Det var heller ingen signifikant sammenheng i periode 1 og 3.

Urinstoff og FV

I 1. periode hadde alle barna med urinstoff $< 1,5$ mmol/L også FV < 1000 g. Dette var statistisk signifikant (tabell 9). Det var ingen signifikans i 2. og 3. periode.

Urinstoff og albumin

Tabell 10 viser gjennomsnittlig verdi for albumin blant barna med urinstoff $</\geq 1,5$ mmol/L. Man ser lavere gjennomsnittsverdier av albumin blant barna med urinstoff $< 1,5$ mmol/L i alle 3 periodene, men det var kun signifikant i 1. og 3. periode.

7. Diskusjon

7.1. Resultater

I litteraturen er det stor uenighet om nytten av «osteopenimarkørene» Ca, P og ALP, og om de kan anses å være prediktive for osteopeni (9). Det er stort sprik i hva som vurderes som mest hensiktsmessige terskelverdier for de ulike markørene. For ALP opereres det med terskelverdier fra 750 – 1200 IE/L.

Det er gjort en rekke studier hvor markørene er vurdert opp mot blant annet gullstandarden DEXA. En studie viste signifikant høyere verdi av ALP hos premature med rakitt og/ eller frakturer, sammenlignet med de uten. To studier viste en trend mot at høyere ALP verdier var assosiert med lavere beinmineraltetthet bestemt av DEXA og røntgen, mens tre studier ikke fant noen korrelasjon mellom ALP og DEXA/ QUS. Når det gjaldt fosfat var det to studier som fant en signifikant korrelasjon mellom lav serum fosfat og lav beinmineraltetthet ved DEXA/ røntgen, mens tre studier ikke viste noen korrelasjon (40). En studie viste at kombinasjon av ALP > 900 IE/L og P < 1,8 mmol/L hadde en sensitivitet på 100 % og en spesifisitet på 70 % for å avdekke osteopeni (47).

I vår studie fant vi ingen statistisk signifikant sammenheng mellom ALP > 800 IE/L og P < 1,8 mmol/L. ALP- verdier > 800 IE/L forekom sjeldent i vår populasjon, kun ca. 5 % i 1. og 2. periode. Ingen av barna hadde ALP > 800 IE/L i 3. periode.

Som tidligere nevnt vil lavt nivå av kalsium i serum føre til mobilisering av kalsium fra skjelettet, og dermed holdes kalsium vanligvis innenfor normalområdet. Kalsium er derfor en dårlig egnet osteopenimarkør (9). Flere ulike studier har ikke vist noen signifikant korrelasjon mellom kalsium beinmineraltetthet ved DEXA/ røntgen (40). I våre analyser kom det frem at det kun var signifikant lavere gjennomsnitt av ionisert Ca blant barna med P < 1,8 mmol/L i 1. periode. Gjennomsnittet var imidlertid, som forventet, innenfor normalområdet, og ingen av kalsium- verdiene som ble registrert var < 1,0 mmol/L.

Vi har tidligere beskrevet at lav FV/GA og dårlig ernærte barn er mer utsatt for utvikling av osteopeni. Dersom man tenker seg at P-verdier < 1,8 mmol/L er en god indikator for osteopeni, ville man forvente å finne økt forekomst av P < 1,8 mmol/L blant de barna med FV < 1000 g og de med urinstoff < 1,5 mmol/L. Våre analyser viste ingen signifikant sammenheng, verken mellom P og FV eller P og urinstoff.

Det er i vår studie ikke funnet noen statistisk signifikant sammenheng som kan tyde på at Ca, P og ALP kan predikere osteopeni. Dette reflekterer enten godt ernærte barn, og uten inadekvat fosfat- tilførsel eller høy beinturnover, eller at de antatte markørene er dårlige og ikke klarer fange opp de barna med risiko for osteopeni.

Ved nyfødt intensivavdeling UNN har blodprøvene tidligere vært tatt regelmessig som ukentlige ”mandagsprøver” (18). Nytteten av disse rutinemessige blodprøvene bør imidlertid vurderes da de har konsekvenser for barnet. Blodprøvetaking er smertefullt, man kan skape inngangsport for bakterier og det tapes blodvolum. Ved å ta mange blodprøver vil det også foreligge falske positive svar. På nyfødtavdelingen på UNN er det gjort endringer i prosedyrene, og det tas ikke lenger rutinemessig «mandagsprøver».

Ernæring og vekst:

Det er utfordringer knyttet til optimal ernæring blant premature barn, og utfordringene øker ofte ved lavere FV og GA (6). Det er også viktig å tilstrebe tidlig oppstart av enteral ernæring, både for å sikre innhentingsvekst og for forebygging av osteopeni (5). Alle barna i studien vår ble startet opp på enteral ernæring i løpet av de første 48 timene. Blant barna med FV \geq og $<$ 1000 g fikk vi en p-verdi på 0,02 for forskjell i varighet av parenteral ernæring, noe som er statistisk signifikant.. Det var ingen signifikant forskjell for når barna ble ansett å være fullernært enteralt i de to gruppene.

Urinstoff kan brukes som parameter på ernæringsstatus/proteintilførsel, og verdier $<$ 1,5 mmol/L kan tyde på inadekvat proteintilførsel (18). Analysene viste at gjennomsnittsverdiene for urinstoff sank gradvis fra 1. til 3. periode. Dette kan forklares ut fra at flere barn i den første perioden hadde høye verdier av urinstoff som kan skyldes noe nedsatt nyrefunksjon. Ved nedsatt nyrefunksjon kan ikke urinstoff brukes som et mål på ernæringsstatus, da verdien vil være forhøyet uavhengig av ernæring (18). Barna med nedsatt nyrefunksjon kan derfor bli ansett som godt ernært (Urinstoff $>$ 1,5 mmol/L), selv om de er dårlig ernært. Vi har ikke i detalj kunnet vurdere barnas nyrefunksjon i de første leveuker, dette er en svakhet ved fortolkning av våre urinstoff verdier i de første leveuker.

Det var en signifikant sammenheng mellom urinstoff $<$ 1,5 mmol/L og FV $<$ 1000 g i 1. periode, hvor alle barna med lavt urinstoff hadde FV $<$ 1000 g. I 2. og 3. periode øker forekomsten av urinstoff $<$ 1,5 mmol/L betraktelig i forhold til første periode, men dette gir ingen signifikans da forekomsten også øker blant barna $>$ 1000 g.

Albumin kan også brukes som markør for ernæringsstatus, men den kan være vanskelig å tolke da den påvirkes av mange faktorer (8). Det er vanskelig å fastsette en verdi som indikerer dårlig ernæring, og vi fant ingen litteratur som foreslo en grenseverdi. Ved analyse av albumin og urinstoff fant vi at det var en signifikant lavere gjennomsnittsverdi av albumin blant de barna som også hadde urinstoff < 1,5 mmol/L i 1. og 3. periode, men ikke i 2. periode. Dette kan tyde på at disse prøvene samsvarer med hverandre. Det at to parametre som begge antas å være markører på ernæringsstatus har lave verdier samtidig, styrker teorien om at urinstoff < 1,5 mmol/L indikerer dårlig ernæring.

7.2. Svakheter ved studien

Vi har gjort en retrospektiv studie, og dette medfører en del begrensninger/svakheter. I en slik studie går man tilbake i tid for å se på data som allerede er registrert. Dette forutsetter, for å få best mulig resultat, at dataene er registrert regelmessig og nøyaktig. Data vil ofte mangle, og i vår studie kunne vi se at registreringer av blodprøveverdier ble mer mangelfull utover i periodene. Grunnet variasjoner i pasientenes behov for å være innlagt, er det ulikt hvor mange perioder det finnes data på for hver pasient. Det er heller ikke alle prøvene som er tatt innenfor hver periode. I 4. periode manglet registreringer av blodprøveverdier på ca. 60 % av populasjonen. I tillegg ser man en tendens til at prøvene som er registrert tilhører de «sykeste» barna, mens man slutter å ta prøver av de barna som er «friske». Da får man tilsynelatende flere «syke» og færre «friske», noe som gjør at resultatene ikke blir representative for populasjonen. Vi valgte derfor å utelate 4. periode fra analysene.

Ved flere av analysene hvor vi testet sammenhengen mellom to variabler, så vi ofte en tendens til at det tilsynelatende var de barna med «friske» verdier for begge variablene vi manglet data for utover i periodene. Dette kan være årsak til at vi i noen tester fikk signifikante verdier i 1. periode, men ikke opprettholdt signifikansen i 2. og 3. periode.

Når man skal innhente data som er registrert over lengre tid, i vårt tilfelle 6 år, kan det ofte forekomme endringer i analysemetoder. Det har i løpet av perioden 2005- 2010 skjedd endringer i analysemetodikk for ionisert kalsium. Blant de første 53 barna i studien, frem til høsten -07, ble ionisert kalsium analysert i serum. Etter dette gikk man over til fullblod ionisert kalsium og ionisert kalsium fra blodgassanalyse. Vi undersøkte problemstillingen med laboratoriet på UNN og fikk følgende forklaring; Det er ingen forskjell mellom fullblod

og ionisert kalsium fra blodgass. S-ionisert kalsium forteller konsentrasjonen av ionisert kalsium ved en normal syre/base status der pH er 7,4. Forandring i pH endrer konsentrasjonen av ionisert kalsium i serum. I dag benyttes derfor ikke analysen hos pasienter med syre/baseforstyrrelser. Ved analyse av fullblod ionisert kalsium er det aktuell ionisert kalsium ved pasientens nåværende pH som måles. Svaret korrigeres ikke og dette ansees å være den mest korrekte metoden. For å kunne sammenligne ionisert kalsium i serum og fullblod må man derfor vite noe om pasientens syre/base status ved hvert enkelt prøvetakingstidspunkt. På grunn av denne teoretiske forskjellen ble vi derfor anbefalt å ikke sammenligne disse, men i praktisk klinisk sammenheng ser man bort fra forskjellen mellom serum og fullblod/blodgass ionisert kalsium.

Vi har regnet gjennomsnittet for ionisert kalsium for de 53 barna der serum ionisert kalsium ble registrert og deretter for de resterende barna. Dette var henholdsvis 1,374 mmol/L og 1,368 mmol/L, altså tilnærmet likt. Vi valgte derfor likevel å bruke de registrerte verdiene av ionisert kalsium som om de skulle tilsvare hverandre.

En annen svakhet er at vi ikke hadde en kontroll vi kunne sammenligne analysene opp mot. Beintetthetsmåling regnes som gullstandard for diagnostikk av osteopeni, og det ville derfor vært mer optimalt dersom man kunne se blodprøveverdiene i sammenheng med en slik undersøkelse.

I litteraturen er det stor spredning i hvilke grenseverdier for de ulike blodprøvene som regnes for å være sensitiv for påvisning av osteopeni. De grenseverdiene vi valgte er derfor ikke nødvendigvis de som er mest korrekte eller gir høyest sensitivitet. Ved for eksempel å senke grenseverdien for P og øke den for ALP ville man kanskje kunne sett en bedre korrelasjon mellom prøvene og fått en høyere sensitivitet. I vår studie var populasjonen liten og få barn hadde verdier utenfor det vi definerte som grenseverdier. Med en større populasjon og flere barn med veldig lave/høye blodprøveverdier kunne man vært «strengere» ved bestemmelse av grenseverdier.

8. Konklusjon

I vår studie hadde de aller fleste barna prøveverdier innenfor det vi har definert som normalverdier. Dette kan enten tyde på at blodprøvene er dårlige «osteopenimarkører» eller at barna er adekvat ernærte slik at deres mineralbehov dekkes tilstrekkelig med de retningslinjene som følges for ernæring på nyfødt intensivavdeling, UNN. Det ansees derfor ikke nødvendig å ta disse prøvene som ukentlige rutineprøver. Ved å være mer selektiv og kun ta prøver når indikasjonen er sterk, vil man spare mange barn for unødvendig smerte og infeksjonsrisiko.

9. Referanser

1. Wood CL, Wood AM, Harker C, Embleton ND. Bone mineral density and osteoporosis after preterm birth: the role of early life factors and nutrition. *International journal of endocrinology*. 2013;2013:902513.
2. Hansens BM. Tidligt fødte barn. *Månedsskrift for Almen Praksis*.nr. 8(årgang 90):591- 601
3. Ebbing M, Klungøy K. Årstabeller for Medisinsk fødselsregister 2011
Fødsler i Norge. Nasjonalt Folkehelseinstitutt
Divisjon for epidemiologi
Medisinsk fødselsregister, 2013 Januar 2013. Report No.
4. Sinha SK, Miall L, Jardine L. *Essential neonatal medicine*. Chichester: Wiley-Blackwell; 2012. XII, 388 s. : ill. p.
5. Markestad T. *Klinisk pediatri*. Bergen: Fagbokforl.; 2009. 416 s. : ill. ; 28 cm p.
6. Minde K, Zelkowitz P. *Premature Babies*. In: Editors-in-Chief: Marshall MH, Janette BB, editors. *Encyclopedia of Infant and Early Childhood Development*. San Diego: Academic Press; 2008. p. 581-91.
7. Harrison C, Johnson K, McKechnie E. Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice. *Acta Paediatrica*. 2008;97(4):407-13.
8. Berg JP, Hagve T-A. *Klinisk biokjemi og fysiologi*. Oslo: Gyldendal akademisk; 2011. 448 s. : ill. p.
9. Harrison CM, Gibson AT. Osteopenia in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2013;98(3):F272-F5.
10. Sinha S, Miall L, Jardine L, Levene MI. *Essential neonatal medicine*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012. xii, 388 s. : ill p.
11. Holme N, Chetcuti P. The pathophysiology of respiratory distress syndrome in neonates. *Paediatrics and Child Health*. 2012;22(12):507-12.
12. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353-68.
13. Hadjiliadis D, Zieve D, Black B. Bronchopulmonary dysplasia Medline plus [updated 5/30/2013 08.03.14]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001088.htm>.
14. Farstad T, Bratlid D. Bronkopulmonal dysplasi. *Tidskriftet for den Norske legeförening*. 2007;2374- 7
15. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I. Patent ductus arteriosus in preterm infants: do we have the right answers? *BioMed research international*. 2013;2013:676192.
16. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2006;26 Suppl 1:S14-8; discussion S22-3.
17. Barry P, Morris K, Ali T. *Paediatric Intensive Care*. Oxford: OUP Oxford; 2010. 1 online resource (944 s.) p.
18. Klingenberg C, flere m. *Metodebok i nyfødtdisin*. UNN Tromsø2012.
19. Rennie JM, Robertson NRC. *A manual of neonatal intensive care*. London: Arnold; 2002. XXIV, 550 s. : ill. p.
20. Rogers B, Msall M, Owens T, Guernsey K, Brody A, Buck G, et al. Cystic periventricular leukomalacia and type of cerebral palsy in preterm infants. *The Journal of pediatrics*. 1994;125(1):S1-8.
21. Fanaroff AA, Fanaroff JM, Klaus MH. *Klaus & Fanaroff's care of the high-risk neonate*. Philadelphia, Pa.: Elsevier/Saunders; 2013. xiv, 626 s. : ill. p.
22. Deng W, Pleasure J, Pleasure D. Progress in periventricular leukomalacia. *Archives of neurology*. 2008;65(10):1291-5.

23. Israel EJ, Morera C. Necrotizing Enterocolitis. In: Editor-in-Chief: Leonard J, editor. *Encyclopedia of Gastroenterology*. New York: Elsevier; 2004. p. 688-92.
24. Fellman V, Hellstrom-Westas L, Norman M, Westgren M, Kallen K, Lagercrantz H, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009;301(21):2225-33.
25. Markestad T, Kaaresen PI, Ronnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbo S, et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics*. 2005;115(5):1289-98.
26. Smith LEH. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Seminars in Neonatology*. 2003;8(6):469-73.
27. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 2007;10(2):133-40.
28. Fielder AR, Reynolds JD. Retinopathy of prematurity: clinical aspects. *Seminars in Neonatology*. 2001;6(6):461-75.
29. Fleck BW. Management of retinopathy of prematurity. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2013;98(5):F454-6.
30. Henriksen C, Grønn M, Drevon CA, Iversen PO. Ernæring av premature barn *Tidsskriftet for den Norske legeforening*. 2004:1392- 5.
31. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;50(1):85-91.
32. De Curtis M, Rigo J. The nutrition of preterm infants. *Early Hum Dev*. 2012;88 Suppl 1:S5-7.
33. Valentine CJ, Puthoff TD. Enhancing parenteral nutrition therapy for the neonate. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2007;22(2):183-93.
34. Løland Fossum B, Bærug AB, Nylander G. Morsmelk, immunrespons og helseeffekter. *Tidsskriftet for den Norske legeforening*. 2007:2395- 8.
35. Berg JP. Serumalbumin. Available from: <http://sml.snl.no/serumalbumin>.
36. Klingenberg C, Möller T, Nilsen CVADH, Rajka T. Generell veileder i pediatri. [Tromsø]: Norsk barnelegeforening, Kvalitetsutvalget; 2011.
37. Hall JE, Guyton AC. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. XIX, 1091 s. : ill. p.
38. Rauch F, Schoenau E. Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2002;86(2):F82-F5.
39. Land C, Schoenau E. Fetal and postnatal bone development: reviewing the role of mechanical stimuli and nutrition. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2008;22(1):107-18.
40. Visser F, Sprij AJ, Brus F. The validity of biochemical markers in metabolic bone disease in preterm infants: a systematic review. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2012;101(6):562-8.
41. Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*. St. Louis: Mosby; 2002. 2 b. : ill. p.
42. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Italian journal of pediatrics*. 2009;35(1):20.
43. Miller ME. The bone disease of preterm birth: a biomechanical perspective. *Pediatric research*. 2003;53(1):10-5.
44. So K-w, Ng P-c. Treatment and prevention of neonatal osteopenia. *Current Paediatrics*. 2005;15(2):106-13.
45. Namgung R, Tsang RC, editors. Factors affecting newborn bone mineral content: in utero effects on newborn bone mineralization. *PROCEEDINGS-NUTRITION SOCIETY OF LONDON; 2000: Cambridge Univ Press*.
46. Koo WW, Walters JC, Esterlitz J, Levine RJ, Bush AJ, Sibai B. Maternal calcium supplementation and fetal bone mineralization. *Obstetrics and gynecology*. 1999;94(4):577-82.

«Osteopenimarkører hos barn født før uke 30 – har de noen klinisk verdi?»
5.årsoppgave av Tina Nilsen og Marte Torgersen, MK09

47. Backstrom MC, Kouri T, Kuusela AL, Sievanen H, Koivisto AM, Ikonen RS, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992). 2000;89(7):867-73.
48. Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, Dykstra C, Amstadt R, Super DM, et al. Metabolic Bone Disease: A Continued Challenge in Extremely Low Birth Weight Infants. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2013.
49. Kovar I, Mayne P, Barltrop D. Plasma alkaline phosphatase activity: a screening test for rickets in preterm neonates. *Lancet*. 1982;1(8267):308-10.
50. Isaksen CE. Ernæring og vekst hos svært premature barn. 2011.
51. Fredrik Kragh Muraas. Vekst og psykomotorisk utvikling hos barn født før uke 30 2013.

10. Tabeller

Tabell 1: Populasjonen, FV og GA (n=99)

	Gjennomsnitt (SD)	Median (spredning)
FV (g)	912 (242)	890 (445- 1540)
GA (uker)	26,9 (1,7)	27,3 (23- 29,6)

Tabell 2: FV og GA blant barn utskrevet død eller i live (n=99)

	Utskrevet i live/død	n	Gjennomsnitt	P
FV(g)	I live	84	954,1	≤ 0,001
	Død	15	675,9	
GA(uker)	I live	84	27,3	≤ 0,001
	Død	15	24,9	

Tabell 3: T-test: FV </≥ 1000 g og en rekke variabler

	FV	n	Gjennomsnitt (SD)	p
FV(g)	FV<1000	69	786 (148)	≤ 0,001
	FV≥1000	30	1201 (151)	
GA(uker)	FV<1000	69	26,3 (1,6)	≤ 0,001
	FV≥1000	30	28,3 (0,9)	
Når tolerert 120ml/kg/dag (dag)	FV<1000	60	10,2 (4,7)	0,173*
	FV≥1000	28	9,6 (4,6)	
Når tolerert 150ml/kg/dag (dag)	FV<1000	60	11,4 (4,8)	0,082*
	FV≥1000	28	9,6 (4,6)	
Gj.snittl. enteralt ernæring uke 3 (ml/kg/d)	FV<1000	35	195 (22)	0,691
	FV≥1000	24	194 (15)	
Gj.snittl. enteralt ernæring uke 4 (ml/kg/d)	FV<1000	44	198 (17)	0,250
	FV≥1000	27	194 (15)	
Gj.snittl. enteralt ernæring uke 5 (ml/kg/d)	FV<1000	47	194 (17)	0,256
	FV≥1000	26	189 (15)	
Gj.snittl. enteralt ernæring uke 6 (ml/kg/d)	FV<1000	52	193 (19)	0,004
	FV≥1000	23	181 (14)	
Vekt-for-alder-z-score fødsel	FV<1000	69	-0,81 (0,94)	≤ 0,001
	FV≥1000	30	0,011 (0,61)	
Vekt-for-alder-z-score 34 uker	FV<1000	53	-1,47 (0,83)	≤ 0,001
	FV≥1000	26	-0,88 (0,53)	
Vekt-for-alder-z-score utskrivelse	FV<1000	56	-0,526 (1,47)	0,774
	FV≥1000	30	-0,462 (0,55)	
Ionisert Ca (15-28 dager)	FV<1000	54	1,36 (0,09)	0,037
	FV≥1000	29	1,39 (0,05)	
Ionisert Ca (29-42 dager)	FV<1000	51	1,38 (0,09)	0,165
	FV≥1000	23	1,39 (0,03)	

Ionisert Ca (43-56 dager)	FV<1000	47	1,38 (0,06)	0,335
	FV≥1000	16	1,39 (0,03)	
P (15-28 dager)	FV<1000	54	2,0 (0,4)	0,051
	FV≥1000	30	2,2 (0,3)	
P (29-42 dager)	FV<1000	50	2,1 (0,2)	0,085
	FV≥1000	27	2,2 (0,2)	
P (43-56 dager)	FV<1000	50	2,1 (0,2)	0,799
	FV≥1000	17	2,1 (0,2)	
ALP(15-28 dager)	FV<1000	48	466 (156)	0,220
	FV≥1000	30	420 (168)	
ALP (29-42 dager)	FV<1000	46	428 (164)	0,106
	FV≥1000	27	367 (129)	
ALP (43-56 dager)	FV<1000	49	370 (134)	0,422
	FV≥1000	17	341 (111)	
Albumin (15-28 dager)	FV≥1000	48	28,4 (3,5)	≤ 0,001*
	FV<1000	30	31,7 (2,3)	
Albumin (29-42 dager)	FV<1000	47	28,7 (3,1)	0,013*
	FV≥1000	27	30,4 (2,0)	
Albumin (43-56 dager)	FV<1000	50	29,1 (2,8)	0,006*
	FV≥1000	17	31,2 (1,7)	
Urinstoff (15-28 dager)	FV<1000	50	2,6 (1,9)	0,005*
	FV≥1000	30	3,0 (1,1)	
Urinstoff (29-42 dager)	FV<1000	47	2,2 (1,7)	0,064*
	FV≥1000	27	2,3 (1,0)	
Urinstoff (43-56 dager)	FV<1000	49	2,0 (1,1)	0,843*
	FV≥1000	17	1,8 (0,6)	

*p- verdi regnet ut ved non- parametriske test, da data ikke er normalfordelt.

Tabell 4: Frekvenstabell: Ca, P ALP, albumin og urinstoff for periode 1-3

	n	Gjennomsnitt (SD)	Median (spredning)
Ionisert Ca (15-28 dager)	83	1,37 (0,08)	1,39 (1,08- 1,53)
Ionisert Ca (29-42 dager)	74	1,38 (0,07)	1,39 (1,02- 1,50)
Ionisert Ca (43-56 dager)	63	1,38 (0,05)	1,39 (1,13- 1,48)
P (15-28 dager)	84	2,1 (0,4)	2,13 (1,07- 2,65)
P (29-42 dager)	77	2,1 (0,3)	2,18 (1,42- 2,79)
P (43-56 dager)	67	2,1 (0,2)	2,12 (1,50- 2,52)
ALP (15-28 dager)	78	449 (161)	418 (178- 872)
ALP (29-42 dager)	73	405 (154)	360 (185- 867)
ALP (43-56 dager)	66	362 (129)	338 (175- 758)
Albumin (15-28 dager)	78	29,7 (3,5)	30,5 (20,4- 35,4)
Albumin (29-42 dager)	74	29,3 (2,9)	29,6 (18,7- 34,8)
Albumin (43-56 dager)	67	29,7 (2,7)	29,9 (23,1- 35,0)
Urinstoff (15-28 dager)	80	2,8 (1,6)	2,4 (0,8- 11,1)
Urinstoff (29-42 dager)	74	2,2 (1,5)	1,9 (1,0- 11,9)
Urinstoff (43-56 dager)	66	1,9 (1,0)	1,6 (0,9- 6,2)

Tabell 5: Kji- kvadrat test: sammenhengen mellom P og ALP, 2.periode

	ALP ≤ 800	ALP > 800	Totalt
P < 1,8	9	0	9
P ≥ 1,8	61	3	64
Totalt	70	3	73

p = 1,00

Tabell 6: T-test: gjennomsnittsverdi av ionisert Ca ved P < og ≥ 1,8 i 1.periode

	P	n	Gjennomsnitt (SD)
Ionisert Ca	< 1,8	15	1,29 (0,09)
	≥ 1,8	68	1,39 (0,07)

p= ≤ 0,001

Tabell 7: Kji- kvadrat test: sammenhengen mellom P og FV, 1. periode

	FV < 1000g	FV ≥ 1000g	Totalt
P < 1,8	13	2	15
P ≥ 1,8	41	28	69
Totalt	54	30	84

p= 0,072

Tabell 8: Kji- kvadrat test: sammenhengen mellom P og urinstoff, 2. periode

	Urinstoff < 1,5	Urinstoff ≥ 1,5	Totalt
P < 1,8	5	4	9
P ≥ 1,8	17	48	65
Totalt	22	52	74

p= 0,115

Tabell 9: Kji- kvadrat test: sammenhengen mellom urinstoff og FV, 1. periode

	FV <1000g	FV ≥ 1000g	Totalt
Urinstoff < 1,5	9	0	9
Urinstoff ≥ 1,5	41	30	71
Totalt	50	30	80

p= 0,023

Tabell 10: T-test: gjennomsnittsverdi av Albumin ved urinstoff $<$ og \geq 1,5, 1. periode

	Urinstoff	n	Gjennomsnitt (SD)
Albumin	$<1,5$	9	25,9 (3,4)
	$\geq 1,5$	69	30,1 (3,2)

p= 0,002*

*p-verdi ved non-parametrisk test da data ikke er normalfordelt