

Osteopeni hos prematurfödda barn

Nationella riktlinjer avseende diagnostik och behandling utarbetade av Svenska Neonatalföreningens nutritionsgrupp

Anders Elfvin¹, Thomas Abrahamsson², Barbro Diderholm³, Eva Engström¹, Staffan Polberger⁴, Ingrid Pupp⁴, Lennart Stigson¹, Dirk Wackernagel⁵, Mireille Vanpée⁵ Magnus Domellöf⁶.

¹Neonatalverksamheten, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg.

²Barn- och ungdomssjukhuset, Universitetssjukhuset i Linköping

³Neonatalsektionen, Akademiska barnsjukhuset, Uppsala

⁴Neonatalverksamheten, Skånes Universitetssjukhus.

⁵Neonatalverksamheten, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm.

⁶Inst för Klinisk Vetenskap, Pediatrik, Umeå Universitet/Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Innehållsförteckning	Sida
1. Sammanfattning och rekommendation	2
2. Bakgrund	4
3. Fosfor eller fosfat	6
4. Behov av kalcium och fosfor	6
5. Behov av vitamin D	8
6. Screening och diagnostik	8
7. Fysioterapi	10
8. Referenser	11
9. Jävsdeklaration	14

1. Sammanfattning och rekommendation

Neonatal osteopeni är framför allt ett problem hos barn med **födelsevikt <1500 g** så detta dokument fokuserar på denna riskgrupp.

a) Rekommenderat enteralt intag av kalcium och fosfor är:

kalcium 3,0- 3,5 mmol/kg/d (*1 mmol = 40 mg*).

fosfor 2-3 mmol/kg/d (*1 mmol= 31 mg*).

För att undvika brist, eftersträva adekvat tillförsel av kalcium och fosfor redan från första levnadsdagen (enligt tabell 3 sidan 6).

b) Barn som får fullberikad bröstmjolk eller är fullmatade med prematurformula behöver oftast inget extra tillskott av kalcium eller fosfor.

c) Vid övervägande enteral nutrition med ofullständigt berikad bröstmjolk inleds tillskott av kalcium och fosfor från och med dag 10. Dosering enligt tabell 1 och 2 sidan 3

d) Vid övervägande parenteral nutrition (PN) rekommenderas ett dygnsintag av kalcium på 1,5-2,0 mmol/kg/d och fosfor 1,5-1,9 mmol/kg/d. Vid PN gäller ett lägre dygnsintag på grund av att man kommer förbi problemet med ofullständigt upptag i tarmen. Lokala PN-blandningar ska vara beräknade så de innehåller lämpliga mängder av kalcium och fosfor.

e) Screening med S-fosfat och S-total alkaliskt fosfatas (ALP) rekommenderas vid 4-6 veckors ålder för alla barn med födelsevikt < 1500 g. *Upprepad screening varje/varannan vecka kan övervägas för högriskbarn med: 1. Tarmstomi, 2. Långtids parenteral nutrition (> 50 % av intaget i mer än 4 veckor) eller 3. Behandling med kortikosteroider.*

Om s-fosfat är under 1,6 mmol/l och/eller s-ALP >15 µkat/l:

1. Se över och optimera nutritionen avseende kalcium och fosfor utifrån rekommenderat dagligt intag. Överväg tillförsel av extra kalcium och fosfor i form av mixtur eller kapsel enl. tabell 1 och 2. Ge ej mer modersmjölksberikning än tillverkaren rekommenderar.
2. Omkontroll av s-fosfat och s-ALP efter 2 veckor. Om fortsatt lågt s-fosfat och/eller förhöjt ALP rekommenderas röntgen av handled med frågeställning rakit. Om röntgen stärker misstanken om rakit, rekommenderas:
 - a. Ytterligare optimering av tillfört kalcium och fosfor om möjligt enligt tabell 1 och 2.
 - b. Dygnsintaget kan i undantagsfall ökas till 5,0 mmol/kg/d för kalcium och 4,5 mmol/kg/d för fosfor.
 - c. Utvärdering av D-vitaminstatus. Mät 25-hydroxy-D-vitaminsnivåer. Överväg höjning av tillfört D-vitamin.
 - d. Följ s-fosfat och s-ALP varannan vecka.
 - e. Utför röntgen var 6:e vecka avseende rakit tills förbättring ses.
 - f. Instruera all personal om extra försiktighet i omvårdnadssituationer på grund av risk för frakturer.
 - g. Försök om möjligt avsluta eventuell behandling med diuretika och steroider.

f) Hos barn som har haft tecken till osteopeni/rakit rekommenderas avslutat tillskott av extra kalcium och fosfor när röntgen normaliserats. Hos den majoritet av barn som ej haft tecken till osteopeni rekommenderas avslutat tillskott av extra kalcium och fosfor när barnen får fullberikad bröstmjolk, eller prematurformula, eller när de inte längre sondmatas.

Förslag till diagnoskoder

M85.9 Osteopeni hos prematurfödda barn (Rubbning i bentäthet och benstruktur, ospec.)

E55.0 Rakit

Tabell 1. **Kalcium.** Doseringshjälp avseende tillskott av extra kalcium. Rekommenderat normalintag är 3-3,5 mmol/kg/d. Rekommenderat maxintag är 5,0 mmol/kg/d

Typ av enteral nutrition	Startdos Obs! Ej för långtidsbruk	För att uppnå rek. normalintag 3-3,5 mmol/kg/d	För att uppnå dygnsintag av 4,5 -5,0 mmol/kg/d
Oberikad BM (160 ml/kg/d)	Mixtur 2 ml/kg x2 eller 1 kaps/kg x2	Mixtur 3 ml/kg x4 eller 1,5 kaps/kg x4 Ges med försiktighet*	Alltför stor mängd tillskott krävs. Påbörja om möjligt berikning av bröstmjolk
BM (160 ml/kg/d) + 2 g FM85/100 ml eller 1 påse Nutriprem/100 ml	Mixtur 2 ml/kg x2 eller 1 kaps/kg x2	Mixtur 3 ml/kg x2 eller 1,5 kaps/kg x2	Mixtur 3 ml/kg x4 eller 1,5 kaps/kg x4 Ges med försiktighet *
BM (160 ml/kg/d) + 5 g FM 85 eller 2 påsar Nutriprem/100 ml	Normalintag redan uppnått	Normalintag redan uppnått	Mixtur 2 ml/kg x2 eller 1 kaps/kg x2

BM=bröstmjolk. Beräkningen baseras på ett kalciuminnehåll i oberikad bröstmjolk på 0,7 mmol/100 ml.

Mixtur Kalciumlaktat 7 mg/ml (0,175 mmol/ml). Kapsel Kalciumlaktat 15 mg/kaps (0,38 mmol/kaps).

Får ej ges vid samma måltid som fosfor. Andra doser än ovan angivna kan ges utifrån individuella beräkningar av dygnsbehov. * Notera risker med alltför hög tillförsel av kalcium och fosfor beskrivet senare i dokumentet.

Tabell 2. **Fosfor.** Doseringshjälp avseende tillskott av extra fosfor. Rekommenderat normalintag är 2-3 mmol/kg/d. Rekommenderat maxintag är 4,5 mmol/kg/d

Typ av enteral nutrition	Startdos Obs! Ej för långtidsbruk	För att uppnå rek. normalintag 2-3 mmol/kg/d	För att uppnå dygnsintag av 3,5-4,5 mmol/kg/d
Oberikad BM (160 ml/kg/d)	Mixtur 0,5 ml/kg x2 eller 1 kaps/kg x2	Mixtur 1 ml/kg x2 eller 2 kaps/kg x2	Mixtur 1 ml/kg x4 eller 2 kaps/kg x4 Ges med försiktighet * Påbörja om möjligt berikning av bröstmjolk
BM (160 ml/kg/d) + 2 g FM85/100 ml eller 1 påse Nutriprem/100 ml	Mixtur 0,5 ml/kg x2 eller 1 kaps/kg x2	Mixtur 1 ml/kg x2 eller 2 kaps/kg x2	Mixtur 1,5 ml/kg x 2 eller 3 kaps/kg x2 Ges med försiktighet *
BM (160 ml/kg/d) + 5 g FM 85 eller 2 påsar Nutriprem/100 ml	Normalintag redan uppnått	Normalintag redan uppnått	Mixtur 0,5 ml/kg x2 eller 1 kaps/kg x2

BM=bröstmjolk. Beräkningen baseras på ett fosforinnehåll i oberikad bröstmjolk på 0,45 mmol/100 ml.

Mixtur Fosfat 60 mg/ml, avser fosfatinnehållet, innehållet av fosfor är 19,5 mg/ml (0,63 mmol/ml). Kapsel

Natriumfosfat 30,4 mg/kapsel, avser fosfatinnehållet, innehållet av fosfor är 9,8 mg/ml (0,32 mmol/kapsel). **Får ej ges vid samma måltid som kalcium.** Andra doser än ovan angivna kan ges utifrån individuella beräkningar av dygnsbehov. * Notera risker med alltför hög tillförsel av kalcium och fosfor beskrivet senare i dokumentet.

2. Bakgrund

Extremt prematurfödda barn har en ökad risk att utveckla benskörhet. Detta tillstånd kallas i engelskspråkig litteratur ofta för "osteopenia of prematurity" eller "metabolic bone disease of prematurity" (2-4). I denna sammanfattning kommer begreppet osteopeni att användas för att beskriva tillståndet.

Närliggande tillstånd såsom osteomalaci och rakit används ibland synonymt med osteopeni hos prematurer, men definieras oftast något annorlunda utifrån röntgenfynd och bensammansättning kopplat till etiologi (2, 3, 5). Osteopeni hos prematurer är i första hand inte kopplat till D-vitaminbrist utan en följd av brist på kalcium (Ca) och fosfor (P). Fosfor kan inte existera som grundämne i naturen, utan förekommer bara i kemiska föreningar. Framför allt binder fosfor till syre, som fosfater, de salter som man får om man neutraliserar fosforsyra. I denna text kommer fosfor att användas genomgående. Rekommendationer kommer i första hand att anges i mängd mmol/kg/d och inte i vikt mg/kg/d för att undvika missförstånd mellan fosfor och fosfat som har olika molekylvikt.

Varför är det då viktigt att utreda och behandla osteopeni hos prematurer? På kort sikt är diagnostiken och behandlingen viktig för att undvika frakturer framför allt på de långa rörbenen och revbenen (6, 7). Ofta finns inga eller få kliniska tecken på osteopeni, men det kan förekomma ökad fontanellstorlek, uppdrivna handlovar, och i enstaka fall frakturer och instabil bröstkorg. På lång sikt har dålig huvudtillväxt beskrivits i vissa studier, men avfärdats av andra studier (8). Även påverkad längdtillväxt, försenad tandutveckling och försämrad bentäthet under uppväxten har beskrivits av vissa, men ej av andra författare (9, 10). Oavsett vilken vinst man gör på lång sikt finns det ett stort värde i att förebygga, upptäcka och behandla osteopeni hos prematurer.

Fostret och den gravida kvinnan

Kalcium och fosfor transporteras aktivt över placenta från moder till foster. Hos fostret sker 80 % av mineraliseringen av skelettet under sista trimestern (5, 11).

Intrauterin benbildning stimuleras av höga nivåer av kalcium och fosfor, höga östrogen- och calcitoninnivåer, samt mekaniska stimuli när fostret sparkar mot livmoderväggen (12). Ett kraftigt ökat intag av kalcium och D-vitamin hos den gravida kvinnan förefaller inte förbättra bentätheten hos det nyfödda barnet jämfört med om modern intar normala rekommenderade mängder (11, 13). Ett mycket lågt maternellt intag av kalcium har dock i flera studier visats resultera i lägre benmassa hos nyfödda (11, 14). D-vitamnivåer vid födelsen mätt som 25-hydroxy-D-vitamin i navelsträngsblod korrelerar väl med moderns serumkoncentration, och är huvudsakligen beroende av moderns solexponering och intag av D-vitamin, och endast i mindre grad beroende av gestationsålder vid födelsen (15). Hos riskgrupper där modern har dåligt D-vitaminstatus kan man också förvänta sig D-vitaminbrist hos det nyfödda barnet (16, 17, 18)

Det finns ett flertal beskrivna prenatala riskfaktorer för osteopeniutveckling hos fostret. Holland et al har beskrivit en ökad förekomst av postnatal osteopeni hos tillväxthämmade barn, sannolikt kopplat till en dåligt fungerande placenta med nedsatt transport av kalcium och fosfat (19, 20). Även chorioamnionit har beskrivits som en orsak till försämrad benmineralisering hos fostret (19).

Riskfaktorer för osteopeni hos prematurfödda barn

På grund av en snabb tillväxt av benmärgen i de långa rörbenen postnatalt ses hos det fullgångna nyfödda barnet en fysiologisk sänkning av benets densitet med upp till 30 % under de 6 första levnadsmånaderna (3, 5). Det sker en samtidig tillväxt av benets diameter med ca 50 % och det totala

mineralinnehållet i benet ökar även om densiteten minskar. På grund av denna remodelering i benets geometri ökas benets styrka högst påtagligt (3, 21).

Eftersom transporten av kalcium och fosfor över placenta är som störst efter graviditetsvecka 24, föds mycket prematurfödda barn med låga mineraldepåer. Extremt underburna barn har således ökad risk för att utveckla osteopeni/rakit, speciellt om de förutom sina låga depåer vid förlossningen dessutom postnatalet tillförs för lite kalcium, fosfor och D-vitamin.

Många andra faktorer påverkar också risken för osteopeniutveckling, t.ex. det postnatala bortfallet av östrogen, inaktivitet, diuretikabehandling, steroider, och långvarig total parenteral nutrition (TPN) (7, 18).

Flera sjukdomstillstånd kopplade till prematuritet ökar ytterligare risken för osteopeni.

Nekrotiserande enterokolit (NEC) kan leda till resektion av en betydande del av tunntarmen, och även om kalcium och fosfor i huvudsak tas upp i övre delen av tunntarmen så kan en kort tarm leda till nutritionsproblem med försämrat upptag av dessa mineraler som följd. Inflammationen vid NEC har också visat sig öka benresorptionen hos prematurfödda barn (22). Vidare är dessa barn ofta immobiliserade under lång tid med lång antibiotikabehandling vilket påverkar den normala bakteriefloran. Sjögren et al har i djurmodell visat att tarmfloras sammansättning påverkar bentätheten (23). Helt bakteriefria möss hade en reducerad bentäthet, men om de koloniserades med normal tarmflora så normaliserades bentätheten på sikt. Bronkopulmonell dysplasi behandlas ibland med såväl diuretika som steroider, vilket ökar risken för osteopeni (7, 18). **Kortikosteroider** påverkar benbildningen negativt på flera sätt, bland annat genom att dämpa osteoblastogenesen i benmärgen, och genom att stimulera apoptos av osteoblaster och osteocyter (24, 25). Dexametason kan också bidra till osteopeniutveckling genom att öka utsöndring av fosfat via njurarna (26). Det är visat att prematurfödda barn som erhållit mycket dexametason har en lägre bentäthet och kortare slutlängd än prematurfödda barn som ej erhållit dexametason (27).

Diuretikabehandling leder bland annat till ökad utsöndring av kalcium i urinen.

Fysisk inaktivitet är en väl beskriven riskfaktor för osteopeni. Så länge fostret befinner sig intrauterint så tränar det genom att sparka mot livmoderväggen. Denna biomekaniska "loading" av skelettet försämras påtagligt extrauterint hos det prematurfödda barnet (28).

Incidensen för osteopeni och rakit hos prematurfödda barn har tidigare rapporterats vara ca 40 % (29). En ökad medvetenhet om problemet och förbättrad nutrition med berikning med mineraler har sannolikt minskat antalet fall, men ännu kvarstår stora utmaningar. Frakturer kopplat till osteopeni beskrivs fortfarande, och visa barn drabbas av multipla frakturer under neonatalvårdtiden (2, 7, 30). Osteopeni under neonatalperioden har beskrivits påverka tillväxten under barndomen (19). Även i vuxen ålder har i vissa studier beskrivits en minskad benmineralisering hos prematurfödda (31). I andra studier har man dock inte kunna påvisa några kvarstående positiva effekter vid 9-11 års ålder av tidig tillförsel av extra mineral till prematurfödda barn (32).

3. Fosfor eller fosfat?

Fosfater är salter och estrar av fosforsyra. Fosfatjonen betecknas PO_4^{3-} . Vi rekommenderar dosering av fosfor i mmol/kg/d. Om man anger rekommendation i mg/kg/d är det viktigt att notera om rekommendationen gäller fosfor eller fosfat, då de har olika molekylvikt. Fosfor (P) har atomvikten 31 och syre (O) atomvikten 16. Fosfor väger således 31 g/mol, medan fosfat (PO_4^{3-}) väger $31 + 4 \times 16 = 95$ g/mol.

Följande gäller för relationen mellan mg och mmol:

Fosfor 1 mmol = 31 mg dvs. 1 mg = 0,032 mmol

Fosfat 1 mmol = 95 mg dvs. 1 mg = 0,0105 mmol

Detta är viktigt att känna till vid dosering av mixtur eller kapslar. Exempel: Mixtur fosfat är angivet som 60 mg/ml vilket avser fosfatinnehållet, innehållet av fosfor är endast 19,5 mg/ml. Angivet i mmol/ml är innehållet dock 0,63 mmol/ml både avseende fosfor och fosfat.

Samma gäller för kapsel Natriumfosfat 30 mg/kapsel där innehållet av fosfat är 30,4 mg, men innehållet av fosfor bara är 9,9 mg. Innehållet i mmol/kapsel blir dock 0,32 mmol/kapsel både avseende fosfor och fosfat

För kalcium gäller att kalcium 1 mmol = 40 mg dvs. 1 mg = 0,025 mmol,

4. Behov av kalcium och fosfor

Hos ett prematurfött barn vill man säkerställa god tillväxt och mineralisering av skelettet. Vid enteral tillförsel måste man ta hänsyn till absorptionsgraden av de olika mineralerna. Den intestinala absorptionen av kalcium är både aktiv (vitamin-D-kontrollerad) och passiv (12). Kalciumabsorptionen påverkas av bland annat typen av kalciumsalt, mängden och typ av fett i födan, samt typen av mjölk (bröstmjölk eller formula) (12). Man räknar ofta med en absorptionsgrad i tarmen på 50-65 % och detta leder till att även om det egentliga behovet av kalcium är 60-90 mg/kg/d så måste man tillföra åtminstone 120-140 mg/kg/d vid enteral tillförsel för att uppnå detta. Absorptionsgraden för fosfor är högre, upp emot 90 % (33). Att ge enbart fosfor har en positiv effekt på upptaget av kalcium i skelettet och minskar därigenom urinutsöndringen av kalcium, men det rekommenderas att tillföra båda mineralerna (33).

För en bra benmineralisering behövs förutom kalcium och fosfor en optimering av protein, övriga elektrolyter, mineraler och D-vitamin. Metabol acidosis bör undvikas.

I Socialstyrelsens råd för vård av extremt för tidigt födda barn 2014 rekommenderas ett dagligt intag angivet i tabell 3 (36).

Tabell 3

Näringsämne	Dag 0	Dag 4	Enteralt fulldos	TPN fulldos
Ca (mmol/kg/d)	0.5-1.5	2.2- 2.7	3.0- 3.5	1.5- 2.0
P (mmol/kg/d)	0.5-1.5	1.7- 2.5	2-3	1.5- 1.9

Socialstyrelsens råd avseende enteral fulldos stämmer väl överens med ESPGHANs rekommendation från 2010 (35, 36) (tabell 4).

Noterbart är att både American Academy of Pediatrics (AAP) och en nyligen utgiven lärobok (Editor B. Koletzko) i ämnet rekommenderar högre dagligt intag av såväl kalcium som fosfor till prematurfödda barn (1, 37)(tabell 4). Skillnaden gäller framför allt den övre gränsen för rekommenderat intag.

Tabell 4 Rekommenderat enteralt intag

	Kalcium, mmol/kg/d (mg/kg/d)	Fosfor, mmol/kg/d (mg/kg/d)	D-vitamin, IU/d
ESPGHAN 2010	3-3.5 (120-140)	2-3 (60-90)	800-1000
Socialstyrelsen 2014	3-3.5 (120-140)	2-3 (60-90)	400-1000
AAP 2013	3.8-5.5 (150-220)	2.5-4.5 (75-140)	200-400
Koletzko 2014	3-5 (120-200)	2-4.5 (60-140)	400-1000

Socialstyrelsen anger också en rekommendation för barn som erhåller fulldos parenteral nutrition (TPN) (tabell 3). För dessa barn gäller en lägre rekommenderad daglig dos på grund av att man här kommer förbi problemet med ofullständigt upptag i tarmen.

Modersmjölk har ett genomsnittligt innehåll av kalcium ca 0,7-0,8 mmol/100 ml och av fosfor ca 0,45 mmol/100 ml (tabell 5).

För att uppnå rekommenderade nivåer behöver det därför tillföras extra kalcium och fosfor till prematurfödda barn. Barn som erhåller modersmjölkersättning ska få en ersättning med högt innehåll av kalcium och fosfor, och barn som erhåller bröstmjök bör få denna berikad med ett preparat som innehåller kalcium och fosfor i adekvata mängder (tabell 5) (7, 19, 38).

Tabell 5. Ungefärligt innehåll av kalcium och fosfor:

Livsmedel	Kalcium	Fosfor
Bröstmjök	0,7 mmol (28 mg) /100ml	0,45mmol (14 mg) /100ml
Bröstmjölksberikning FM 85	1,9 mmol (75 mg) /5 g	1,4 mmol (45 mg) /5g
Bröstmjölksberikning Nutriprem	1,7 mmol (66 mg) /2 påsar	1,2 mmol (38 mg) /2 påsar

Det är viktigt att man säkerställer ett adekvat intag av kalcium och fosfor till alla barn med en födelsevikt under 1500 g. Vissa grupper av barn löper särskilt stor risk att utveckla osteopeni. Till dessa räknas samtliga barn med partiell parenteral nutrition > 50 % av dygnsbehovet i mer än 4v och samtliga tarmopererade barn.

Bröstmjölksberikning i högre doser än vad som rekommenderas av tillverkaren rekommenderas ej.

Barn med en födelsevikt under 1500 g, som är äldre än 10 dagar och fortfarande inte uppnått fulldos bröstmjölksberikning bör få extra tillfört kalcium och extra tillfört fosfor enligt tabell 1 och 2 på sidan 3. Till barn som får bröstmjök som är fullberikad med bröstmjölksberikning eller till barn som är fullmatade med prematurformula behövs oftast inget extra tillskott av kalcium eller fosfor. Kalcium och fosfor får ej ges tillsammans, utan alltid vid olika måltider.

Alltför höga doser kalcium enteralt är associerat med höga nivåer av kalcium i faeces. Detta kan leda till påverkan på fettabsorptionen, obstipation, förlängd transittid i tarmen och har beskrivits som en riskfaktor för ileus och NEC (33, 39). Bröstmjölksberikning innehållande kalcium och fosfor har beskrivits som en riskfaktor för ileus, framför allt hos patienter med en historia av en medicinskt behandlad NEC. Man rekommenderar därför stor försiktighet med berikning till dessa patienter (40, 41). Det tillstånd som kallas "Milk curd syndrome" och som för ett antal år sedan bedömdes kopplat till att många prematurer erhöj komjölksbaserade modersmjölksersättningar har nu åter beskrivits i ett antal fall, där man ser tarmobstruktion orsakad av en hård avföringsklump, besoar. I flera artiklar

kopplas detta till kalciuminnehållande modersmjölksberikning (40-42). Ett alltför stort intag av kalcium leder också till risk för nefrocalcinosis. Denna risk ökar ju mer prematurfött barnet är (43). Metabol acidosis under neonatalperioden minskar mineralisering och bör om möjligt undvikas (44, 45, 46).

5. Behov av D-vitamin

Det har tidigare hävdats att kalciumabsorptionen i tarmen hos mycket prematurfödda barn till största delen är passiv och oberoende av D-vitaminnivåerna (47). Ett flertal studier har dock med tydlighet påvisat att vitamin D har betydelse för upptaget av kalcium i tarmen (35).

En dos på 400 IU/d passar de flesta barn oberoende av vikt.

Såväl Socialstyrelsen som Mimouni et al (editor B. Koletzko) anger 400 IU/d som lägsta rekommenderade dos. AAP anger en rekommenderad dygnsdos på 200-400 IU/d, medan ESPGHAN Committee on Nutrition 2010 rekommenderar ett dagligt intag av vitamin D för prematurfödda barn på 800-1000 IU/d (oberoende av barnets vikt) under de första levnadsmånaderna (tabell 4) (1, 35-37).

Hos vissa riskgrupper t.ex. prematurfödda barn till mödrar med mycket låg solexponering som ej äter berikade svenska mejeriprodukter kan det finnas anledning att höja dygnsdosen, samt kontrollera 25-hydroxy-D-vitamin och PTH på modern. Hos barn med diagnostiserad rakit kan man överväga att höja dygnsdosen från 400 IU till 800 IU eller mer. Hos barn där man överväger att höja dygnsdosen bör man kontrollera nivåer av 25-hydroxy-D-vitamin samt PTH i blod.

6. Screening och diagnostik

Kliniska tecken till osteopeni kan ofta noteras vid 5-10 v postnatal ålder. Tillståndet debuterar dock tidigare, och en tidig intervention är av största vikt för att undvika senare problem. Biokemiska tecken på en störd benmineralisering kan i vissa fall noteras redan dag 7-14.

Det finns ett antal biokemiska markörer som används för att tidigt upptäcka tecken till osteopeni hos prematurfödda barn. Sensitivitet och specificitet avseende screening för osteopeni hos prematurer går dock att ifrågasätta för samtliga markörer.

Biomarkörer:

Rekommenderade biomarkörer:

S-fosfat (normalvärde 1,6-2,9 mmol/l)

Låga nivåer av s-fosfat (<1,6 mmol/l) har kopplats till en ökad risk för osteopeni och radiologiska fynd av rakit (19, 48). Flera studier talar för att låga nivåer av s-fosfat är en välfungerande biomarkör för osteopeni och rakit (51, 56). Genom att använda Dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) som referens påvisade Backstrom et al att låga nivåer av s-fosfat hade god sensitivitet för låg benmineralitet (56). Specificiteten var dock inte så god, varför man i denna studie rekommenderade en kombination av låga s-fosfatnivåer och förhöjda nivåer ALP vid screening av osteopeni och rakit. Även om validiteten hos s-fosfat som biokemisk markör har ifrågasatts på senare år så talar flera studier och översiktsartiklar för att s-fosfat är användbart som biomarkör för osteopeni (7,49, 50).

Vi rekommenderar att s-fosfat kan användas vid screening med en nedre gräns på 1,6 mmol/l.

S-total Alkaliskt fosfat (ALP) (normalvärde: < 15 ukat/l)

Total-ALP kan användas som screeningmarkör för osteopeni hos prematurer, där förhöjda värden, i kombination med låga nivåer av s-fosfat, talar för osteopeni.

Förhöjt ALP värde korreleras inte alltid till osteopeni, men det är internationellt sett den mest använda biomarkören för osteopeni hos prematurer (50, 52).

Flera studier tyder på att s-ALP inte är ett användbart mått på benmineralisering hos prematurfödda barn (53). Kovar et al hävdar att ett klart förhöjt s-ALP är en indikator på osteopeni hos prematurfödda barn (54). AAP rekommenderar kontroll av ALP vid 4-6 v ålder och därefter kontroll varannan vecka. Total-ALP kan stiga vid förändringar i såväl lever som skelett. Det finns isoformer av ALP som speglar förändringar i lever respektive skelett. En höjning av benspecifikt ALP har i vissa studier beskrivits vid osteopeni (55). Andra studier har dock inte kunnat påvisa några fördelar med att mäta benspecifika isoenzymer av ALP jämfört med att mäta total-ALP (56). Genom att kombinera s-total-ALP med s-fosfat har man i en studie kunnat diagnostisera osteopeni hos prematurer med 100 % sensitivitet och 70 % specificitet relaterat till mätning med Dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) (56).

Vid en undersökning bland neonatologer i USA avseende screeningmetoder för osteopeni angav mer än 99 % av dem som besvarat undersökningen att de använder ALP som screeningtest (57).

Potentiellt användbara biomarkörer:

Urinfosfat (U-P)

Den vanligaste rubbningen hos underburna barn beträffande Ca/P homeostasen är fosfatbrist. U-P är då < 1mmol/l och S-P faller under 1,8 mmol/l och Ca är paradoxalt förhöjt i både urin och serum. U-Ca/U-kreatinin bör vara < 3,8 mmol/mmol och U-P/U-kreatinin bör vara < 26,7 mmol/mmol (varierar med åldern). U-Ca/U-P speglar Ca och P balansen. Bröstmjolk utan berikning innehåller för lite fosfat och orsakar en hög U-Ca/U-P pga högt U-Ca och lågt U-P (7, 19).

Mätningarna är svårtolkade vid samtidig diuretika- och steroidbehandling (24).

Tubulär reabsorption av fosfat (TRP)

Fosfat är inte bundet i plasma som kalcium. Procenten TRP är det bästa måttet på om nivåerna tillfört fosfat är adekvata. Om reabsorptionen av fosfat i tubuli är > 95 % så är nivåerna tillfört fosfat för låga (19).

TRP räknas ut med följande formel:

$$\text{TRP}(\%) = 1 - (\text{u-fosfat/u-kreatinin}) \times (\text{p-kreatinin/p-fosfat}) \times 100$$

TRP går att använda som markör, men bedöms som alltför komplicerad för att användas i klinisk vardag.

Parathyreoideahormon (PTH) (normalvärde 1,6-6,9 pmol/l)

PTH har av Moreira et al beskrivits som en användbar biomarkör för osteopeni (58). Ett förhöjd PTH i kombination med ett lågt s-fosfat hade bättre sensitivitet och specificitet för osteopeni jämfört med om man använde ALP i kombination med s-fosfat (58). Förhöjt PTH kan således övervägas som screeningmarkör för osteopeni, men bristande erfarenhet finns ännu så länge i Sverige.

Osteocalcin

Osteocalcin är en benformationsmarkör som i framtiden kan bli aktuell som screeningmarkör. Denna belyses ej närmare här.

Icke rekommenderade biomarkörer:

S-Kalcium (S-Ca) (Normalvärde 2,1-2,6 nmol/l), **joniserat-Kalcium (jon-Ca)** (normalvärde 1,0-1,5 nmol/l).

S-Ca eller jon-Ca är inte användbart som screeningmarkör för osteopeni. Prematurfödda barn kan upprätthålla normala nivåer av s-Ca trots avsevärda förluster av kalcium i skelettet. Förhöjda s-Ca-nivåer kan noteras vid osteopeni med hypofosfatemi (19, 49, 50).

Vi rekommenderar ej kontroll av s-Ca eller jon-Ca som screeningmarkör för osteopeni.

Urinkalcium (U-Ca)

Hos äldre barn och vuxna reabsorberas nästan allt filtrerat kalcium. Detta är inte fallet hos prematurfödda barn. De har normalt höga kalciumförluster via urinen. Stor normalvariation gör att u-Ca inte är ett bra mått på osteopeni (19).

Skelettundersökningar

Rekommenderade skelettundersökningar:

Skelettröntgen av handled eller fotled

Osteopeni/rakit upptäcks på skelettröntgen först när skelettets mineralisering har minskats med 20-40 % (19). Frakturer upptäcks ofta som bifynd på röntgenbilder som tas på andra kliniska indikationer.

AAP rekommenderade 2013 att man utför röntgen utifrån fynd på de biokemiska markörerna s-fosfat och s-ALP. Om s-fosfat är lågt och/eller s-ALP förhöjt utförs skelettröntgen. Röntgen av handled eller fotled rekommenderas, och diagnosen raktis ställs utifrån röntgenfynd (1).

Skelettröntgen bör övervägas om screeningmarkörer tyder på osteopeni hos barn med födelsevikt < 1500 g tidigast vid 6-8 veckors ålder. Vid positiva röntgenfynd för rakit rekommenderas upprepad röntgen ca var 6:e-8:e vecka tills förändringarna är utläkta.

Potentiellt användbara skelettundersökningar:

Dual energy x-ray absorptiometry (DXA)

DXA-metoden är "golden standard" hos vuxna för att bedöma bentäthet och för att ställa diagnosen osteopeni. Det finns normalvärden och tekniken är testad och validerad hos såväl prematurfödda som fullgångna barn (59). Viktigt att notera att den aktuella DXA-apparaten måste ha programvara inriktad på nyfödda och prematurer (infant program). På grund av att metoden oftast inte är tillgänglig används den inte för allmän screening idag för prematura barn (19).

Qualitative ultrasound (QUS)

Metoden har många fördelar, den är enkel, icke-invasiv, bärbar och relativt billig. Det finns normalvärden som korrelerar till skelettmineralisering hos prematura barn (38, 50, 60). Metoden har ännu inte använts som screeningmetod. Det har beskrivits en diskrepans mellan fynd från DXA och QUS metoderna. Denna enkla och relativt billiga metod kan eventuellt utvecklas som en screeningmetod i framtiden.

Differentialdiagnoser

Vid avvikande fynd bör man även hos denna grupp barn överväga differentialdiagnoser såsom osteogenesis imperfecta, metabola rubbningar i kalcium- och fosforbalansen, samt D-vitaminrubbningar .

Övrig diagnostik

Hos barn som under långa perioder erhåller mycket extra kalcium och fosfor bör ultraljud av njurar övervägas med frågeställningen nefrocalcinosis. Om ultraljud av njurar bekräftar nefrocalcinosis bör barnnefrolog kontaktas.

7. Fysioterapi

Fysioterapi

Fysioterapi med passiv fysisk aktivitet rekommenderas empiriskt, men en Cochrane review gav ingen evidens för detta. Det är väl beskrivet att fostrets intrauterina sparkar mot livmoderväggen har betydelse för benmineraliseringen, men det kan vara svårt att åstadkomma denna typ av träning hos det prematurfödda barnet(7,61).

8. Referenser

1. Abrams SA, Committee on N. Calcium and vitamin d requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1676-83.
2. Koo WW, Sherman R, Succop P, Krug-Wispe S, Tsang RC, Steichen JJ, et al. Fractures and rickets in very low birth weight infants: conservative management and outcome. *Journal of pediatric orthopedics*. 1989;9(3):326-30.
3. Rauch F, Schoenau E. Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Archives of disease in childhood* 2002;86(2):F82-5.
4. Lee SM, Namgung R, Park MS, Eun HS, Park KI, Lee C. High incidence of rickets in extremely low birth weight infants with severe parenteral nutrition-associated cholestasis and bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Korean medical science*. 2012;27(12):1552-5.
5. 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.
6. Dabezies EJ, Warren PD. Fractures in very low birth weight infants with rickets. *Clinical orthopaedics and related research*. 1997(335):233-9.
7. Harrison CM, Gibson AT. Osteopenia in preterm infants. *Archives of disease in childhood* 2013;98(3):F272-5.
8. Pohlandt F. Bone mineral deficiency as the main factor of dolichocephalic head flattening in very-low-birth-weight infants. *Pediatric research*. 1994;35(6):701-3.
9. Fewtrell M. Early nutritional predictors of long-term bone health in preterm infants. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2011;14(3):297-301.
10. Chan GM, Armstrong C, Moyer-Mileur L, Hoff C. Growth and bone mineralization in children born prematurely. *Journal of perinatology* 2008;28(9):619-23.
11. Abrams SA. In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(2):604S-7S.
12. Sharp M. Bone disease of prematurity. *Early human development*. 2007;83(10):653-8.
13. Prentice A. Micronutrients and the bone mineral content of the mother, fetus and newborn. *The Journal of nutrition*. 2003;133(5 Suppl 2):1693S-9S.
14. Chang SC, O'Brien KO, Nathanson MS, Caulfield LE, Mancini J, Witter FR. Fetal femur length is influenced by maternal dairy intake in pregnant African American adolescents. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;77(5):1248-54.
15. Gray TK, Lowe W, Lester GE. Vitamin D and pregnancy: the maternal-fetal metabolism of vitamin D. *Endocrine reviews*. 1981;2(3):264-74.
16. Taylor SN, Wagner CL, Fanning D, Quinones L, Hollis BW. Vitamin D status as related to race and feeding type in preterm infants. *Breastfeeding medicine* 2006;1(3):156-63.
17. Hart PH, Lucas RM, Walsh JP, Zosky GR, Whitehouse AJ, Zhu K, et al. Vitamin D in fetal development: findings from a birth cohort study. *Pediatrics*. 2015;135(1):e167-73.
18. Done SL. Fetal and neonatal bone health: update on bone growth and manifestations in health and disease. *Pediatric radiology*. 2012;42 Suppl 1:S158-76.
19. Harrison CM, Johnson K, McKechnie E. Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice. *Acta paediatrica*. 2008;97(4):407-13.
20. Holland PC, Wilkinson AR, Diez J, Lindsell DR. Prenatal deficiency of phosphate, phosphate supplementation, and rickets in very-low-birthweight infants. *Lancet*. 1990;335(8691):697-701.
21. Rauch F, Schoenau E. Changes in bone density during childhood and adolescence: an approach based on bone's biological organization. *Journal of bone and mineral research* 2001;16(4):597-604.

22. Cakir M, Mungan I, Karahan C, Can G, Okten A. Necrotizing enterocolitis increases the bone resorption in premature infants. *Early human development*. 2006;82(6):405-9.
23. Sjogren K, Engdahl C, Henning P, Lerner UH, Tremaroli V, Lagerquist MK, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice. *Journal of bone and mineral research* 2012;27(6):1357-67.
24. Mushtaq T, Ahmed SF. The impact of corticosteroids on growth and bone health. *Archives of disease in childhood*. 2002;87(2):93-6.
25. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *The Journal of clinical investigation*. 1998;102(2):274-82.
26. Sonntag J, Gaude M. [Effect of dexamethasone and spironolactone therapy in calcium and phosphate homeostasis in premature infants with a birth weight under 1,500 g]. *Klinische Padiatrie*. 1998;210(5):354-7.
27. Wang D, Vandermeulen J, Atkinson SA. Early life factors predict abnormal growth and bone accretion at prepuberty in former premature infants with/without neonatal dexamethasone exposure. *Pediatric research*. 2007;61(1):111-6.
28. Miller ME. The bone disease of preterm birth: a biomechanical perspective. *Pediatric research*. 2003;53(1):10-5.
29. Takada M, Shimada M, Hosono S, Tauchi M, Minato M, Takahashi S, et al. Trace elements and mineral requirements for very low birth weight infants in rickets of prematurity. *Early human development*. 1992;29(1-3):333-8.
30. Smurthwaite D, Wright NB, Russell S, Emmerson AJ, Mughal MZ. How common are rib fractures in extremely low birth weight preterm infants? *Archives of disease in childhood*. 2009;94(2):F138-9.
31. Hovi P, Andersson S, Jarvenpaa AL, Eriksson JG, Strang-Karlsson S, Kajantie E, et al. Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study. *PLoS medicine*. 2009;6(8):e1000135.
32. Backstrom MC, Maki R, Kuusela AL, Sievanen H, Koivisto AM, Koskinen M, et al. The long-term effect of early mineral, vitamin D, and breast milk intake on bone mineral status in 9- to 11-year-old children born prematurely. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1999;29(5):575-82.
33. Rigo J, Pieltain C, Salle B, Senterre J. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta paediatrica*. 2007;96(7):969-74.
34. Carroll WF, Fabres J, Nagy TR, Frazier M, Roane C, Pohlandt F, et al. Results of extremely-low-birth-weight infants randomized to receive extra enteral calcium supply. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;53(3):339-45.
35. 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.
36. Socialstyrelsen. Vård av extremt för tidigt födda barn. 2014
37. Mimouni FB, Mandel D, Lubetzky R, Senterre T. Calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D requirements of the preterm infant. *World review of nutrition and dietetics*. 2014;110:140-51.
38. Pereira-da-Silva L, Costa A, Pereira L, Filipe A, Virella D, Leal E, et al. Early high calcium and phosphorus intake by parenteral nutrition prevents short-term bone strength decline in preterm infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;52(2):203-9.

39. Quinlan PT, Lockton S, Irwin J, Lucas AL. The relationship between stool hardness and stool composition in breast- and formula-fed infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1995;20(1):81-90.
40. Stanger J, Zwicker K, Albersheim S, Murphy JJ, 3rd. Human milk fortifier: an occult cause of bowel obstruction in extremely premature neonates. *Journal of pediatric surgery*. 2014;49(5):724-6.
41. Murase M, Miyazawa T, Taki M, Sakurai M, Miura F, Mizuno K, et al. Development of fatty acid calcium stone ileus after initiation of human milk fortifier. *Pediatrics international* 2013;55(1):114-6.
42. Flikweert ER, La Hei ER, De Rijke YB, Van de Ven K. Return of the milk curd syndrome. *Pediatric surgery international*. 2003;19(9-10):628-31.
43. Lee HS, Sung IK, Kim SJ, Youn YA, Lee JY, Lim GY, et al. Risk factors associated with nephrocalcinosis in preterm infants. *American journal of perinatology*. 2014;31(4):279-86.
44. Hicks PD, Rogers SP, Hawthorne KM, Chen Z, Abrams SA. Calcium absorption in very low birth weight infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(6):885-90 e1.
45. Rochow N, Fusch G, Muhlinghaus A, Niesytto C, Straube S, Utzig N, et al. A nutritional program to improve outcome of very low birth weight infants. *Clinical nutrition*. 2012;31(1):124-31.
46. Rochow N, Jochum F, Redlich A, Korinekova Z, Linnemann K, Weitmann K, et al. Fortification of breast milk in VLBW infants: metabolic acidosis is linked to the composition of fortifiers and alters weight gain and bone mineralization. *Clinical nutrition*. 2011;30(1):99-105.
47. Bronner F, Salle BL, Putet G, Rigo J, Senterre J. Net calcium absorption in premature infants: results of 103 metabolic balance studies. *The American journal of clinical nutrition*. 1992;56(6):1037-
48. Aiken CG, Sherwood RA, Lenney W. Role of plasma phosphate measurements in detecting rickets of prematurity and in monitoring treatment. *Annals of clinical biochemistry*. 1993;30 (Pt 5):469-75.
49. Visser F, Sprij AJ, Brus F. The validity of biochemical markers in metabolic bone disease in preterm infants: a systematic review. *Acta paediatrica*. 2012;101(6):562-8.
50. Rack B, Lochmuller EM, Janni W, Lipowsky G, Engelsberger I, Friese K, et al. Ultrasound for the assessment of bone quality in preterm and term infants. *Journal of perinatology* 2012;32(3):218-26.
51. Betto M, Gaio P, Ferrini I, De Terlizzi F, Zambolin M, Scattolin S, et al. Assessment of bone health in preterm infants through quantitative ultrasound and biochemical markers. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* 2014;27(13):1343-7.
52. Mitchell SM, Rogers SP, Hicks PD, Hawthorne KM, Parker BR, Abrams SA. High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist in extremely low birth weight infants despite current nutritional support. *BMC pediatrics*. 2009;9:47.
53. Faerk J, Peitersen B, Petersen S, Michaelsen KF. Bone mineralisation in premature infants cannot be predicted from serum alkaline phosphatase or serum phosphate. *Archives of disease in childhood* 2002;87(2):F133-6.
54. Kovar I, Mayne P, Barltrop D. Plasma alkaline phosphatase activity: a screening test for rickets in preterm neonates. *Lancet*. 1982;1(8267):308-10.
55. Ng PC, Lam CW, Wong GW, Lee CH, Cheng PS, Fok TF, et al. Changes in markers of bone metabolism during dexamethasone treatment for chronic lung disease in preterm infants. *Archives of disease in childhood* 2002;86(1):F49-54.
56. 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*. 2000;89(7):867-73.

57. Kelly A, Kovatch KJ, Garber SJ. Metabolic bone disease screening practices among U.S. neonatologists. *Clinical pediatrics*. 2014;53(11):1077-83.
58. Moreira A, Swischuk L, Malloy M, Mudd D, Blanco C, Geary C. Parathyroid hormone as a marker for metabolic bone disease of prematurity. *Journal of perinatology* 2014;34(10):787-91.
59. Rigo J, Nyamugabo K, Picaud JC, Gerard P, Pieltain C, De Curtis M. Reference values of body composition obtained by dual energy X-ray absorptiometry in preterm and term neonates. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1998;27(2):184-90.
60. Tomlinson C, McDevitt H, Ahmed SF, White MP. Longitudinal changes in bone health as assessed by the speed of sound in very low birth weight preterm infants. *The Journal of pediatrics*. 2006;148(4):450-5.
61. Schulzke SM, Kaempfen S, Trachsel D, Patole SK. Physical activity programs for promoting bone mineralization and growth in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;4:CD005387.

9. Jävsdeklaration

Ingen av författarna har något potentiellt jäv att uppge

Tack

Svenska neonatalföreningens nutritionsgrupp vill rikta ett tack till

Dr Hans Fors överläkare barnendokrinologi, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

Dr Diana Swolin-Eide överläkare barnendokrinologi, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

Dr Håkan Boström överläkare barnröntgen, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

Dr Johanna Lindqvist, specialistläkare, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå