List of Tables

Table No.	Table Title	Page No.
1	Risk factors of osteopenia of prematurity	12
2	Serum phosphorus level during infancy & childhood.	30
3	Causes of hypophosphatemia.	33
4	Parenteral nutrition factors that change urinary Ca excretion	59
5	Factors which affect calcium& phosphorus solubility in TPN.	64
6	Descriptive data of group 1 & group 2 .	77
7	Comparison of serum calcium& phosphorus between group 1& group 2.	79
8	Comparison of serum alkaline phosphatase between group 1 & group 2.	82
9	Comparison of urinary Ca/ creatinine ratio between group 1 & group 2	84
10	Comparison of the bone mineral content between group 1 & group 2.	86
11	Comparison of TPN durations and their relation to BMC in group 1 &2.	89
12	Correlation between BMC and birth weight & gestational age in group 1 & 2.	90
13	Correlation between BMC and serum Ca, phosphorus & alkaline phosphatase in group 1	91
14	Correlation between BMC and urinary Ca / creatinine ratio in group 1.	92
15	Correlation between BMC and serum Ca, phosphorus & alkaline phosphatase in group 2	93

Table No.	Table Title	Page No.
16	Correlation between BMC and urinary Ca / creatinine ratio in group 2.	94
17	Correlation between TPN duration & BMC in group 1 & 2	95

List of Figures

Figure No.	Figure title	Page No.
1	Physiological evaluation of DEXA apparent bone mineral density during last trimester&1st year of life in term & preterm infants	7
2	A plain radiograph showing midshaft humeral fracture & healing fracture in osteopenic infant.	22
3	The mechanism of action of PTH.	42
4	Mechanism of synthesis of vitamin D.	45
5	The mechanism of action of vitamin D.	47
6	Maximum concentration of Ca & phosphorus in various amino acids solution.	67
7	DEXA scan apparatus.	75
8	Comparison between group 1 & group 2 as regard risk factors.	78
9	Comparison of serum calcium between group 1& group 2.	80
10	Comparison of serum phosphorus between group 1& group 2.	81
11	Comparison of serum alkaline phosphatase between group 1 & group 2.	83
12	Comparison of urinary Ca/ creatinine ratio between group 1 & group 2.	85
13	Comparison of the bone mineral content between group 1& group 2.	87
14	Measurement of total body bone mineral content by DEXA scan.	88

Contents

Page

- 🕮 Acknowledgement .....
- 🕮 List of tables .....
- 🕮 List of figures .....
- 🕮 List of abbreviations.....
- 🕮 Introduction and Aim of the Work..... 1
- 🕮 Review of Literature..... 4
  - Chapter1: Foetal & neonatal bone physiology. 4
  - Chapter 2: Ca & Po4 metabolism. 29
  - Chapter 3: Parenteral nutrition-associated metabolic bone disease. 56
- 🕮 Subjects and Methods..... 69
- 🕮 Results 77
- 🕮 Discussion..... 96

📖 Summary& conclusion..... 104

📖 Recommendations 108

📖 References 109

📖 Appendix 126

📖 Arabic Summary 1-3

List of Abbreviation

ALP	Alkaline phosphatase
ATP	Adenosine tri-phosphate
BA	Bone area
BMC	Bone mineral content
BMD	Bone mineral density
B.Wt.	Birth weight.
Ca	Calcium
Ca/Creat.	Calcium/Creatinine ratio
CT	Calcitonin
$1,25(OH)_2D$	1,25 dihydroxy vitamin D.
DEXA	Dual-energy-X ray absorptiometry
DM	Diabetes mellitus
E2	Estrogens
G.A.	Gestational age.
HMF	Human milk fortifier.
ICU	Intensive care unit.
IUGR	Intra-uterine growth restriction
I.V.	.Intravenous.
MBD	Metabolic bone disease.
NEC	Necrotizing enterocolitis
NICU	Neonatal intensive care unit.
OOP	Osteopenia of prematurety.
PTH	Parathyroid hormone

PTH-rp	Parathyroid hormone related peptide
PN	Parenteral nutrition
PN-MBD	Parenteral nutrition associated metabolic bone disease.
PO_4	Phosphorus.
P	Progestines .
R.F	Risk factors
SD	Standard deviation.
QUS	Quantitative ultrasound
TPN	Total parenteral nutrition
VLBW	Very low birth weight
Vit.D	Vitamin D

تأثير إضافة الفوسفور إلى التغذية الوريدة الكاملةعلى نمو العظام لدى الأطفال المبتسرين

رســـــالـــة

توطئة للحصول على درجة الماجستير في طب الأطفال

مقدمة من

الطبيبة / راندا إبراهيم إبراهيم نوفل

تحت إشراف

الأستاذ الدكتور / هشام عبد السميع عوض

أستاذ طب الأطفال

كلية الطب – جامعة عين شمس

الدكتور / تامر محمد فريد

مدرس طب المسنين

كلية الطب – جامعة عين شمس

الدكتورة / سها محمد خفاجي

مدرس طب الأطفال

كلية الطب – جامعة عين شمس

كلية الطب

جامعة عين شمس

٢٠٠٩

Effect of adding phosphorus to parenteral nutrition on bone mineral content in preterm infants

Thesis

Submitted for partial fulfillment of the master degree
In **Pediatrics**

By

Randa Ibrahim Ibrahim Nofal
MB.BCh.

Supervised By

Prof. Dr. Hisham Abd El Samie Awad
Professor of Pediatrics
Faculty of Medicine - Ain Shams University

Dr. Tamer Mohamed Farid
Lecturer of Geriatric Medicine
Faculty of Medicine - Ain Shams University

Dr. Soha Mohamed Khafagy
Lecturer of Pediatrics
Faculty of Medicine - Ain Shams University

Faculty of Medicine
Ain Shams University
2009

الملخـــص العـــربـــي

إن مـرض هشاشـة العظـام لـدي الأطفـال المبتسـرين يحـدث غالبـا نتيجـة لولادتهم المبكرة وإحتياجهم إلي الدخول إلي وحدة الرعاية المركزة للأطفال المبتسرين التـي يتعرضـون فيهـا لكثيـر مـن العوامـل التـي تـؤثر سلبيا علـي نمـو العظـام لـديهم وتعرضـهم للأصـابة بالكسـور .ومـن تلـك العوامـل عـدم إمـدادهم بكميـات كافيـة مـن الأمـلاح المعدنيـة بالمقارنـة بالتي كانوا يتلقونها قبل الولادة والإضـطرار إلـي تغذيتهم عن طريق التغذية الوريدية عندما لا تسمح ظروفهم بالرضاعة.

ومن المهم الحرص علـي إمدادهم بكميات كافيـة من الفيتامينـات والأمـلاح المعدنيـة فـي مثل هذا النوع من التغذيـة والحـرص علـي عدم تعرضـهم لكثيـر مـن العوامل التي تؤثر سلبيا علي نموهم.

ولقد قمنـا بعمل هذة الدراسـة فـي وحدة الرعايـة المركزة للأطفال المبتسـرين بمستشـفى النسـاء والـولادة بجامعـة عـين شـمس لتقيـيم أهميـة اضـافة الفسـفور إلـى التغذية الوريدية الكاملة للأطفال المبتسرين علي نمو العظام لديهم.

الأطفال الذين اشتملت عليهم الدراسة هم الأطفال ناقصـى النمو اللذين لا تسمح ظروفهم الصحية بالرضـاعة ويحتـاجون الـي التغذيـة الوريديـة الكاملـة مدة لا تقل عن اربعة ايام.

والأطفـال فـي هـذة الدراسـة ينقسـمون عشـوائيا الـي مجمـوعتين متسـاويتين إحداهم تم إمدادها بالفسفور في التغذية الوريدية والأخرى تم إمدادها بالتغذية الوريدية بـدون فسـفور, بينمـا تـم إمـداد كلتـا المجمـوعتين بـنفس جرعـة الكالسـيوم عـن طريـق الحقن الوريدى.

وفى اليوم السابع من بداية التغذية الوريدية تم أخذ عينة دم وعينة بول من كل طفل في كلتا المجموعتين وذلك للمقارنة بينهم من حيث نسبة الكالسيوم والفسفور والألكالين فوسفتاز في الدم ونسبة الكالسيوم / كرياتينين فى البول, وعندما قارنا بين المجموعتين وجدنا الأتي:

أن نسبة الكالسيوم والفسفور فى الدم فى كلتا المجموعتين فى المعدل الطبيعى وأنة ليس هناك فرق واضح بينهما وهذا يعنى أنة لا يمكن الإعتماد على قياس نسبة الكالسيوم والفسفور فى الدم فقط لتشخيص مرض هشاشة العظام لدى الأطفال المبتسرين.

وعندما قارنا بين المجموعتين من حيث نسبة الألكالين فوسفتاز في الدم وجدنا أن هناك فرق واضح بينهما, حيث وجدنا أن نسبة الألكالين فوسفتاز أرتفعت بصورة واضحة في المجموعة التي لم يتم امدادها بالفسفور فى التغذية الوريدية, ولما كان ارتفاع نسبة الألكالين فوسفتاز فى الدم علامة من علامات هشاشة العظام لذلك فإن عمل مثل هذا التحليل من الممكن أن يساعد في تشخيص مرض هشاشة العظام لدى الأطفال المبتسرين .وعندما قمنا بقياس نسبة الكالسيوم / كرياتينين في البول في كلتا المجموعتين لاحظنا وجود فرق واضح بينهما, حيث تبين أن هناك زيادة في نسبة الكالسيوم / كرياتينين في المجموعة التي لم يتم إمدادها بالفسفور وهذا يدل علي زيادة إفراز الكالسيوم فى البول لديهم بالمقارنة بالمجموعة الأخرى التى تم إمدادها بالفسفور فى التغذية الوريدية وهذا يدل على أن إمداد الأطفال المبتسرين بالفسفور يزيد من امتصاص الكاسيوم لديهم عن طريق الكلى ويقلل من إفرازة فى البول مما يؤثر إيجابيا على نمو العظام لديهم.

في نهاية فترة التغذية الوريدية تم عمل أشعة تليفزيونية علي الكلي لكل الأطفال المبتسرين في كلتا المجموعتين لتبين حدوث تكلسات فى الكلى لديهم كمضاعفات لزيادة إفراز الكالسيوم فى البول, ولم تثبت وجود مثل هذة المضاعفات لدى أحد من الأطفال المبتسرين فى أى من المجموعتين .عند تحس الحالة الصحية للأطفال وقبل خروجهم من وحدة الرعاية المركزة بيوم واحد تم قياس كثافة العظام لديهم فى كلتا المجموعتين, وعند المقارنة بينهما وجدنا أن هناك فرق واضح بينهما, وتبين أن المجموعة التى تم إمدادها بالفسفور كثافة العظام لديها أفضل بكثير من المجموعة الأخرى. وهذا قد أثبت أن امداد الأطفال المبتسرين بالفسفور في التغذية الوريدية الكاملة يؤثر إيجابيا علي كثافة ونمو العظام لديهم.

لذا فإن. كما أنة من المهم إمداد الأطفال المبتسرين بالمواد الغذائية والسعرات الحرارية الكافية لنموهم, فأنة من المهم أيضا إمدادهم بكميات كافية من الفسفور في التغذية الوريدية الكاملة لتحسين نمو العظام لديهم وتجنب تعرضهم لكسور فى العظام.

Acknowledgment

*First of all, thanks to **God** to whom I relate any success I may achieve in my life.*

*I would like to express my sincere thanks and profound gratitude to **Prof. Dr . Hisham Abd El Samie Awad,** Professor of Pediatrics, Faculty of medicine, Ain Shams University, for his kind supervision, continuous support and encouragement.*

*I would like also express my deep thanks and appreciation to **Dr. Tamer Mohamed Farid,** Lecturer of Geriatric Medicine, Faculty of Medicine-Ain Shams University and **Dr. Soha Mohamed Khafagy,** Lecturer of pediatrics, Faculty of Medicine-Ain Shams University, **and Dr. Amany Reda** ,consultant of neonatology in NICU of Obstetric &Gynecology Hospital of Ain Shams Uriversity, for their valuable advices and sincere help throughout this work. To my colleagues, my patients & their parents and to all my family, I owe my thanks and appreciation.*

INTRODUCTION

Metabolic bone disease is a common complication in VLBW preterm infants. The smallest sickest infants are at greatest risk. Progressive osteopenia with demineralized bones and occasionally pathologic fractures may develop.

The major causes are inadequate intake of calcium to meet the requirements of growth and poor intake of phosphorus and vitamin D.

Contributing factors include prolonged parenteral nutrition, immobilization, unsupplemented human milk **(Backstrom et al, 1996).**

Because parenteral nutrition is the initial nourishment of all VLBW infants before enteral feeding, the quantity of phosphorus delivered by this route is important for bone mass accretion **(Prestridge et al, 1993).**

Hypercalciuria is a complication of both short term and long term total parenteral nutrition and contributes to the risk of negative calcium balance and metabolic bone disease **(Klein and Coburn, 1994).**

Supplementation of inorganic phosphorus in TPN in moderate dose significantly reduced TPN-Induced hypercalciuria by enhancing renal tubular calcium reabsorption

by a mechanism independent of the PTH-1.25 dihydroxy vitamin D axis **(Berkelhammer et al, 1998).**

TPN containing inorganic phosphorus potentially offer a safer approach to improving calcium balance and preserving bone mass in infants receiving long-term TPN **(Larchet et al., 1991).**