

Gestasyon Haftasına göre Düşük Doğum Ağırlığı olan Prematüre İnfantlarda Kantitatif Ultrasonografi ile Kemik Mineral Dansitesinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Bone Mineral Density with Quantitative Ultrasonography in Small for Gestational Age Preterm Infant

Sabriye Korkut¹, Ahmet Özdemir², Levent Korkmaz³, Osman Baştuğ², Hülya Halis⁴, Tamer Güneş⁵, Mehmet Adnan Öztürk⁵, Selim Kurtoğlu⁵

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

²Kayseri Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Kayseri, Türkiye

³Binali Yıldırım Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Yenidoğan Bilim Dalı, Erzincan, Türkiye

⁴İrmet Hospital, Yenidoğan Ünitesi, Tekirdağ, Türkiye

⁵Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Yenidoğan Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

ÖZET

Amaç: Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA) ve normal doğum ağırlıklı (AGA) preterm yenidoğanların kantitatif ultrasonografi ile seri olarak ölçülen tibial kemik ses hızı (SOS) değerlerinin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: 24-35 gestasyon haftasında doğup, kemik mineral dansitesi postnatal 1. haftadan itibaren seri tibial SOS ölçümüyle değerlendirilen preterm yenidoğanların klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Postnatal 1 haftalıkken tibial SOS ölçümü yapılmış olan 44'ü AGA, 23'ü SGA olan toplam 67 preterm yenidoğan çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan bu yenidoğanların 50'sinin üçüncü hafta, 31'inin altıncı hafta seri tibial SOS ölçümleri de mevcuttu. SGA ve AGA yenidoğanların doğum ağırlığı sırasıyla 1341±299 gr - 1359±457 gr (p = 0.59), gestasyon haftası 33.8±2.6 hafta - 29.8±3.1 hafta (p <0.001) bulundu. SGA-AGA olma ve gestasyon haftasının tibial SOS değerlerine etkisi univariate analiz ile incelendi, SGA ve AGA gruplarda tibial SOS değerleri sırasıyla birinci hafta 3051±169 m/s - 2915±116 m/s (p = 0.09), üçüncü hafta 3017±180 m/s - 2906±124 m/s; (p = 0.57) ve altıncı hafta 2977±152 m/s - 2882±103 m/s (p = 0.38) bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda postnatal birinci, üçüncü ve altıncı hafta tibial SOS değerleri AGA ve SGA preterm yenidoğanlarda benzer bulundu. Bu konuyla ilgili net bir sonuç çıkartabilmek için prospektif, örneklem sayısının uygun olduğu ve prenatal risk faktörlerinin eşleştirildiği preterm SGA ve AGA yenidoğanlarda seri tibial SOS ölçümlerinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: SGA, kemik ses hızı, osteopeni, prematüre, yenidoğan

Geliş Tarihi: 01.04.2018

Kabul Tarihi: 17.12.2018

ABSTRACT

Aim: To compare serial tibial speed of sound (SOS) values of small-for-gestational age (SGA) versus appropriate-for-gestational age (AGA) preterm infants.

Material and methods: Clinical and laboratory data of preterm newborns born at 24-35 gestation week and assessed by serial tibial SOS from postnatal week 1 were retrospectively reviewed.

Results: A total of 67 preterm infants, of which 44 were AGA and 23 were SGA, were included in the study. There were also serial tibial SOS measurements of the third week of 50 of these newborns and of the sixth week of 31. The mean birth weights of SGA and AGA groups were similar (1341±299 g and 1359±457 g, respectively, p = 0.59); however the mean gestational ages of SGA group were higher (33.8±2.6 weeks and 29.8±3.1 weeks, respectively, (p <0.001). The effects of being SGA-AGA and gestation week on tibial SOS values were calculated by univariate analysis. The tibial SOS values in the SGA and AGA groups were found to be the first week of (3051 ± 169 m/s and 2915 ± 116 m/s, respectively, p = 0.09), the third week of (3017 ± 180 m/s and 2906 ± 124 m/s, respectively, p = 0.57) and the sixth week of (2977 ± 152 m/s and 2882 ± 103 m/s, respectively, p = 0.38).

Conclusion: Tibial SOS values at postnatal first, third and sixth week were similar in AGA and SGA preterm newborns. In order to obtain a clear conclusion about this issue, there is a need for prospective studies in which the number of samples is appropriate and serial tibial SOS measurements were compared between preterm SGA and AGA neonates matched in terms of prenatal risk factors.

Key Words: SGA, speed of sound, osteopenia, premature, newborn

Received: 04.01.2018

Accepted: 12.17.2018

ORCID ID: S.K. 0000-0003-4169-1912, A.Ö.0000-0002-7572-069X, L.K. 0000-0003-2090-9708, O.B. 0000-0002-5753-0075, H.H. 0000-0002-1741-7799, T.G. 0000-0002-2286-9319, M.A.Ö. 0000-0002-3152-1680, S.K. 0000-0002-5256-0128

Yazışma adresi / Address for correspondence: Sabriye Korkut, MD Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye E-posta: sabriyeyaman@hotmail.com

©Telif Hakkı 2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2020.86>

GİRİŞ

SGA, yenidoğanın doğum tartısının gestasyon yaşına göre 10.persentilin altında veya ortalamının iki standart deviasyon altında olması olarak tanımlanır. Gelişmiş ülkelerde doğan infantların yaklaşık % 4-8'i, gelişmekte olan ülkelerde doğan infantların ise % 6-30'u SGA olarak sınıflandırılmaktadır (1). Hangi gestasyonel yaşta olursa olsun SGA infantlar, yenidoğan dönemi yanısıra sonraki yaşlar için de artmış morbidite riskine sahiptir (2).

Preterm infantlar son trimesterdeki mineral birikiminden yoksun doğduğu için osteopeni gelişmesi açısından risk altındadırlar. Preterm infantlarda osteopeninin taranması ve tanınması amacıyla kemik durumunun değerlendirilmesinde kullanılan farklı radyolojik yöntemler mevcuttur. Kemik mineral ölçümü için Dual enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA) kullanımı yerleşmiş bir metoddur. Diğer bir yöntem olan kantitatif ultrasonografi (QUS) ile kemik ses hızının (SOS) ölçümü, yatakbaşı değerlendirmenin yapılabildiği basit, ucuz ve noninvaziv bir metoddur (7,8). Kemik SOS değerleri osteopenik olgularda kemik dansitesinde azalmaya paralel olarak düşüktür. Preterm infantlarda erken postnatal hayat boyunca term infantlardan daha düşük bulunur (9,10).

Gerek DEXA, gerekse tibial QUS kullanılan çalışmalarda, termlerle kıyaslandığında pretermilerin daha düşük kemik dayanıklılığı ve mineral içeriğine sahip olduğu bildirilmiştir. Fakat AGA infantlar ile SGA infantların kemik durumunu kıyaslamak için radyolojik yöntem olarak tibial QUS kullanılan çalışmalarda, DEXA kullanılan çalışmalardan farklı sonuçlar rapor edilmiştir. DEXA kullanılan çalışmalarda SGA infantların AGA infantlara göre düşük yada benzer kemik mineral içeriği yada dansitesine sahip olduğu raporlanmıştır (11,14). Tibial QUS kullanılarak SGA ve AGA preterm infantların kemik mineral dansitesinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışmaların sonuçları ise birbirleriyle çelişmektedir (15-18).

Amacımız gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlıklı preterm yenidoğanların seri olarak ölçülen tibial SOS değerlerinin, gestasyon haftasına göre normal doğum ağırlıklı preterm yenidoğanlardan farklı olup olmadığını değerlendirmektir.

MATERYAL ve YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Ünitesinde 2012-2015 yılları arasında izlenen, 24-35 gestasyon haftasında doğup, kemik mineral dansitesi postnatal 1.haftadan itibaren seri tibial SOS ölçümüyle değerlendirilen preterm yenidoğanların klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak incelenerek çalışma formlarına kaydedildi. Ağır konjenital anomalisi, doğumsal metabolik hastalığı, perinatal asfiksi öyküsü, böbrek fonksiyon testi bozukluğu, hipotroidi olan bebekler çalışmaya alınmadı.

Yaş ve cinsiyetine uygun nomogramda doğum ağırlığı 10.persentilin altında olan infantlar SGA olarak tanımlandı (19). SOS ölçümü, kantitatif ultrason sonometresi olan "Sunlight Omnisense 2000" cihazı ile sağ tibiadan yapıldı. Sonuçlar metre/saniye (m/s) olarak rapor edildi.

Çalışmaya başlamadan önce Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (karar tarihi/no:12.01.2018/2018/09).

İstatistiksel analizler

Ölçüm sonuçlarının normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Parametrik verilerin grup karşılaştırmalarında independent two samples test, parametrik olmayan verilerin grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında chi square test-Fisher's exact test kullanıldı. Parametrik ve parametrik olmayan verilerin korelasyon analizleri sırasıyla Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile yapıldı, korelasyon katsayısı sırasıyla "r" ve "Rho" olarak ifade edildi. SGA ve AGA grupları gestasyonel hafta açısından birbirinden farklı olduğu için SGA-AGA olma ve gestasyon haftasının tibial SOS değerlerine etkisi univariate analiz ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık değeri p < 0.05 kabul edildi.

SONUÇLAR

Postnatal 1 haftalıkken tibial SOS ölçümü yapılmış olan 44'ü AGA, 23'ü SGA olan toplam 67 preterm yenidoğan çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan bu yenidoğanların 50'sinin üçüncü hafta, 31'inin altıncı hafta seri tibial SOS ölçümleri mevcuttu. Üç ayrı ölçümde, SGA ve AGA yenidoğanlar arasında, cinsiyet, doğum ağırlığı, maternal yaş, doğum şekli, preeklampsi, erken membran rüptürü ve ikiz olma oranı açısından anlamlı fark bulunmazken, gestasyon haftası her üç ölçümde SGA ve AGA yenidoğanlar arasında farklı bulundu (p < 0.01) (Tablo 1).

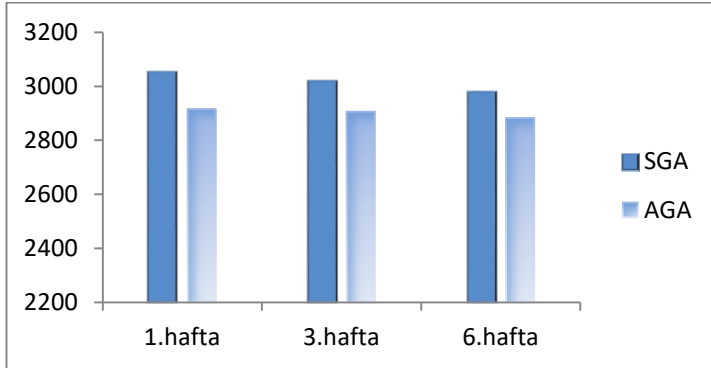
Tablo 1. AGA ve SGA yenidoğanların demografik ve klinik özellikleri

	PN 1. hafta		PN 3. hafta		PN 6. hafta	
	SGA	AGA	SGA	AGA	SGA	AGA
Sayı (n)	23	44	16	34	7	24
Gestasyon haftası*	33.8±2.6	29.8±3.1	33.0±2.7	29.2±2.6	31.7±2.9	29.1±2.7
Doğum ağırlığı (gr)	1341±299	1359±457	1273±334	1307±405	981±236	1310±389
Maternal yaş (yıl)	28.8±5.8	27.9±6.6	29.6±6.5	26.5±5.0	30.0±7.0	25.0±4.7
Erkek n(%)	11(44)	27(61)	8(50)	22(65)	3(43)	15(62)
Sezaryan n(%)	22(88)	37(84)	14(87)	28(82)	5(71)	19(79)
Preeklampsi n(%)	7(28)	9(20)	5(31)	7(20)	3(43)	7(29)
EMR n(%)	3(13)	15(34)	3(19)	13(38)	1(14)	9(37)

SGA gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlıklı, AGA gestasyon haftasına göre normal doğum ağırlıklı, PN postnatal, EMR erken membran rüptürü, *p < 0.001

SGA ve AGA grupta gestasyon haftası ile tibial SOS değerleri arasında birinci, üçüncü ve altıncı hafta anlamlı pozitif korelasyon saptandı, sırasıyla ($r = 0.51$, $p < 0.001$), ($r = 0.50$, $p = 0.001$), ($r = 0.55$, $p = 0.001$). Doğum ağırlığı ve tibial SOS değerleri arasında ise ölçümlerin hiçbirinde anlamlı korelasyon saptanmadı, sırasıyla ($r = 0.22$, $p = 0.07$), ($r = 0.13$, $p = 0.34$), ($r = 0.12$, $p = 0.51$).

SGA ve AGA gruplarda tibial SOS değerleri karşılaştırıldı, sırasıyla birinci hafta 3051 ± 299 m/s - 2915 ± 116 m/s ($p = 0.09$), üçüncü hafta 3017 ± 180 m/s - 2906 ± 124 m/s ($p = 0.27$), altıncı hafta 2977 ± 152 m/s - 2882 ± 103 m/s ($p = 0.38$) bulundu (Grafik 1).



Grafik 1. SGA ve AGA grupların seri SOS değerleri

SGA gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlıklı, AGA gestasyon haftasına göre normal doğum ağırlıklı. SGA ve AGA grupların birinci, üçüncü ve altıncı hafta tibial SOS değerleri karşılaştırıldığında p değerleri sırasıyla; $p = 0.09$, $p = 0.57$, $p = 0.38$.

TARTIŞMA

Çalışmamızda postnatal birinci, üçüncü ve altıncı hafta tibial SOS değerleri SGA ve AGA preterm yenidoğanlarda farklı bulunmadı.

Foton absorpsiyometre yada DEXA kullanılarak kemik durumunun kıyaslandığı çalışmalarda hem term hem preterm AGA yenidoğanlarla kıyaslandığında SGA yenidoğanların daha düşük yada benzer kemik mineral içeriği yada dansitesine sahip olduğu raporlanmıştır. (11-14) SGA infantlarda kemik mineral içeriğinin azalmasının nedeni, diyafizel çapta azalma ve medüller çapta artmadan dolayı kortikal kemik kitlesinde azalma (20), kemik matriks döngüsünde artma, kemik formasyonunda azalma (21) yada minerallerin transplasental geçişinde azalma (22) olarak gösterilmiştir. Ancak DEXA kullanılan çalışmaların sonuçlarının tersine, kemik durumunun QUS ile değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışmada, SGA yenidoğanların AGA yenidoğanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek tibial SOS değerlerine sahip olduğu raporlanmıştır (15-18). Bu farklı iki tekniğin kullanıldığı çalışmalardan elde edilen sonuçların farklı olması, DEXA ve QUS'un kemik maturasyonunun farklı yönlerini değerlendirmeleri, (17) QUS ölçümlerinin kemik boyutu ve kortikal kalınlık gibi antropometrik ölçümlerden etkilenmesi (16) ve intrauterin gelişme geriliğinin kemik mineral içeriğinde azalmadan daha çok kemik protein matriksini olumsuz etkilemesiyle (15) açıklanmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda SGA ve AGA infantların doğum ağırlığı benzer, gestasyon haftası SGA grupta daha büyük idi. Bu nedenle iki grup arasındaki SOS değerleri, gestasyon haftanın etkisini kontrol edecek şekilde karşılaştırıldığında, her üç ölçümde de SGA infantların tibial SOS değerleri AGA gruptan daha yüksek görülmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgularımız Winston ve arkadaşlarının bulgularıyla benzerdir. SGA ve AGA infantların kemik SOS değerlerinin doğru bir şekilde karşılaştırılması için gruplar arasında doğum ağırlığı yada gestasyon haftası eşleştirmesi yapılmalıdır. Winston ve arkadaşları postnatal birinci ayda, ortalama gestasyon haftası 37 hafta olan SGA infantların tibial SOS değerlerini hem doğum ağırlığına göre hem de gestasyon haftasına göre eşleştirdikleri 2 farklı AGA infant grubuyla karşılaştırdılar.

SGA infantların, doğum ağırlığına göre eşleştirdikleri (gestasyon haftası daha düşük) AGA infantlara göre daha yüksek tibial SOS değerlerine, gestasyon haftasına göre eşleştirdikleri AGA infantlarla ise benzer SOS değerlerine sahip olduğunu raporladılar. Bu çalışmada doğum ağırlığına göre eşleştirilmiş, yani daha az matur olan AGA infantların daha düşük SOS değerlerine sahip olması beklenendir. Çünkü prenatal dönemde kemik mineral birikiminin % 80'inin son trimesterde olduğu bilinmektedir (23) ki bu durum bizim çalışmamızda da olduğu gibi klinik çalışmalarda pretermelerde tibial SOS değerlerinin doğum ağırlığından ziyade gestasyon haftasıyla kuvvetle korele olduğunun gösterilmesiyle örtüşmektedir (24-26). Bu nedenle SGA ve AGA gruplarda SOS düzeylerinin doğru bir şekilde karşılaştırılması için grupların gestasyon haftasının benzer olması gerekmektedir. Koo ve arkadaşları SGA infantların tibial SOS değerlerinin gestasyon haftasına göre eşleştirdikleri AGA infantlardan farklı bulmadılar (18). Tersine, farklı 3 çalışmada, postnatal ilk haftada, ortalama gestasyon haftası 33 haftanın üzerinde olan SGA infantların tibial SOS değerlerinin, gestasyon haftaları benzer olan AGA infantlardan yüksek olduğu bildirildi (15-17).

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, seri ölçümlerle SGA infantlarda tibial SOS değerlerinin AGA infantlarla karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Postnatal dönemde ilk hafta intrauterin şartların etkisini postnatal değişikliklerden etkilenmeden gözlemleyebileceğimiz bir döneme, postnatal altıncı hafta ise prematüre osteopenisinde klinik bulguların aşikar hale geldiği, fraktür gibi komplikasyonların oluşmaya başladığı döneme denk gelmektedir. Bu nedenle aynı çalışma içinde SGA ve AGA gruplar arasında seri ölçümlerde tibial SOS değerlerinin farklı olup olmadığını değerlendirmek önemlidir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif düzenlenmiş bir çalışma olması ve örneklem büyüklüğünün küçük olmasıdır. Özellikle iki grubun ilk hafta SOS değerlerinin arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının nedeni örneklem büyüklüğü olabilir. Çalışmamızda SGA grubundaki tüm infantlarda intrauterin büyüme geriliği (IUBG) tanısının eşlik edip etmediğinin bilinmemesi çalışmamızın diğer kısıtlayıcı yönüdür. Çünkü SGA infantların prenatal dönemde IUBG tanısının olup olmadığının bilinmesi, çalışmadan elde edilen sonuçların yorumuna katkı sağlayabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda postnatal birinci, üçüncü ve altıncı hafta tibial SOS değerleri SGA ve AGA preterm infantlarda benzer bulundu. Bu konuyla ilgili net bir sonuç çıkartabilmek için prospektif, örneklem sayısının uygun olduğu, osteopeni açısından prenatal risk faktörlerinin eşleştirildiği ve hatta beraberinde DEXA ile de ölçümlerin yer aldığı, osteopeni riskinin artmış olduğu daha küçük gestasyon haftalarında preterm SGA ve AGA yenidoğanlarda seri tibial SOS ölçümlerinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Resnik R, Creasy R. Intrauterine growth restriction. In: Creasy R, Resnik R (eds). Maternal-Fetal Medicine, 5th edn. Saunders: Philadelphia, PA, 2004 pp 495-512
2. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, et al. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. N Engl J Med 1999;340:1234-8
3. Hediger ML, Overpeck MD, Maurer KR, Kuczmarski RJ, McGlynn A, Davis WW. Growth of infants and young children born small or large for gestational age: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152:1225-31
4. Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. Pediatrics 2003; 112:30-8
5. Dalziel SR, Fenwick S, Cundy T, Parag V, Beck TJ, Rodgers A et al. Peak bone mass after exposure to antenatal betamethasone and prematurity: follow-up of a randomized controlled trial. J Bone Miner Res 2006; 21: 1175-86
6. Szathmari M, Vasarhelyi B, Szabo M, Szabo A, Reusz GS, Tulassay T. Higher osteocalcin levels and cross-links excretion in young men born with low birth weight. Calcif Tissue Int 2000; 67: 429-33
7. Pereda L, Ashmeade T, Zaritt J, Carver JD. The use of quantitative ultrasound in assessing bone status in newborn preterm infants. J Perinatol 2003;23:655-9
8. Harrison HM, Gibson AT. Osteopenia in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013;98:272-5

9. Nemet D, Dolfin T, Wolach B, Eliakim A. Quantitative ultrasound measurement of bone speed of sound in premature infants. *Eur J Pediatr* 2001;160:736-40
10. Rubinacci A, Moro GE, Boehm G, de Terlizzi F, Moro GL, Cadossi R. Quantitative ultrasound for the assessment of osteopenia in preterm infants. *Eur J Endocrinol* 2003;149:307-15
11. Chen JY, Ling UP, Chiang WL, Liu CB, Chanlai SP. Total body bone mineral content in small-for-gestational-age, appropriate-for-gestational-age, large-for-gestational-age term infants and appropriate-for-gestational-age preterm infants. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1995;56:109-14
12. Kitazawa S, Itabashi K, Umeda Y, Inoue M, Nishioka T. Growth and bone mineralization in small-for-gestational-age preterm infants. *Pediatr Int* 2014;56:67-71
13. Minton SD, Steichen JJ, Tsang RC. Decreased bone mineral content in small-for-gestational-age infants compared with appropriate-for-gestational-age infants: normal serum 25-hydroxyvitamin D and decreasing parathyroid hormone. *Pediatrics* 1983;71:383-8
14. Chunga Vega F, Gomez de Tejada MJ, Gonzalez Hachero J, Perez Cano R, Coronel Rodriguez C. Low bone mineral density in small for gestational age infants: correlation with cord blood zinc concentrations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;75:126-9.
15. Littner Y, Mandel D, Mimouni FB, Dollberg S. Bone ultrasound velocity of infants born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:793-7
16. Chen M, Ashmeade T, Carver JD. Bone ultrasound velocity in small- versus appropriate-for-gestational age preterm infants. *J Perinatol* 2007;27:485-9
17. İpek MS, Zenciroğlu A, Aydın M, Okumuş N, Erol SS, Karagöl BS, Hakan N. The role of antenatal factors on tibial speed of sound values in newborn infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2122-5.
18. Koo WW, Bajaj M, Hockman EM, Hammami M. Bone ultrasound velocity in neonates with intrauterine growth deficit reflects a growth continuum. *J Clin Densitom* 2011;14:28-32
19. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013;13: 59
20. Palacios J, Rodriguez S, Rodriguez JI. Intra-uterine long bone growth in small-for-gestational-age infants. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 304-7
21. Harrast SD, Kalkwarf HJ. Effects of gestational age, maternal diabetes, and intrauterine growth retardation on markers of fetal bone turnover in amniotic fluid. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 205-8
22. Namgung R, Tsang RC, Specker BL, Sierra RI, Ho ML. Reduced serum osteocalcin and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations and low bone mineral content in small for gestational age infants: evidence of decreased bone formation rates. *J Pediatr* 1993;122: 269-75
23. Dokos C, Tsakalidis C, Tragiannidis A, Rallis D. Inside the "fragile" infant: pathophysiology, molecular background, risk factors and investigation of neonatal osteopenia. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2013;10:86-90
24. Pereda L, Ashmeade T, Zaritt J, Carver JD. The use of quantitative ultrasound in assessing bone status in newborn preterm infants. *J Perinatol* 2003;23:655-9
25. McDevitt H, Tomlinson C, White MP, Ahmed SF. Quantitative ultrasound assessment of bone in preterm and term neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:341-2
26. Chen HL, Tseng HI, Yang SN, Yang RC. Bone status and associated factors measured by quantitative ultrasound in preterm and full-term newborn infants. *Early Human Development* 2012;88:617-22