



## ARAŞTIRMA / RESEARCH

### Prematüre osteopenisi ile ABO kan grupları arasındaki ilişki

Relationship between osteopenia of prematurity and ABO blood groups

Ufuk Çakır<sup>1</sup>, Cüneyt Tayman<sup>1</sup>, Mehmet Büyüktiryaki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2019;44(Suppl 1):323-328.*

#### Abstract

**Purpose:** The aim of this study was to investigate the relationship between blood groups and osteopenia of prematurity (OOP) in very low birth weight (VLBW) infants.

**Materials and Methods:** Our retrospective study was performed in the 3<sup>rd</sup> level neonatal intensive care unit between 1 January 2013 - 31 December 2018. Newborns with gestational age (GA) <32 weeks and birth weight (BW) <1500 g were included in the study. Infants were divided in to four groups according to blood groups (O, A, B, AB). Infants with alkaline phosphatase levels at postnatal first month > 700 IU / L were included in the OOP.

**Results:** A total of 1567 preterm infants were included in the study. The overall OOP ratio was found to be 14.6%. The rates of OOP were 14.3% in the O blood group, 14.7% in the A blood group, 15.3% in the B blood group and 13.2% in the AB blood group. There was no statistically significant difference among four blood groups in terms of OOP (p=0.612).

**Conclusion:** Our study is the first study evaluated the possible relationship between OOP and blood group. We concluded that different type of blood groups were not related to the development of OOP.

**Keywords:** Very low birth weight; osteopenia; premature; blood group

#### Öz

**Amaç:** Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematürelere kan grupları ile prematüre osteopenisi (PO) arasındaki ilişkiye bakılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız retrospektif hasta veri kayıtlarından 1 Ocak 2013 - 31 Aralık 2018 tarihleri arasında 3. düzey yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapıldı. Çalışmaya gebelik haftası (GH) <32 hafta ve doğum ağırlığı (DA) <1500 g olan yenidoğanlar dahil edildi. Kan grupları O, A, B, AB olarak 4 ayrı gruba ayrıldı. Prematüre osteopenisi grubuna postnatal 1. ayda alkalin fosfataz düzeyleri > 700 IU / L olan bebekler dahil edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 1567 ÇDDA prematüre bebek dahil edildi. Genel PO oranı %14,6 olarak bulundu. Prematüre osteopenisi oranları O kan grubunda %14,3, A kan grubunda %14,7, B kan grubunda %15,3 ve AB kan grubunda %13,2 olarak bulundu. Dört kan grubu PO açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,612).

**Sonuç:** Çalışmamızda PO ile kan grubu arasındaki olası ilişkiye bakan ilk çalışma olup, PO için herhangi bir kan grubunun risk teşkil etmediği bulundu.

**Anahtar kelimeler:** Çok düşük doğum ağırlığı, osteopeni, prematüre, kan grubu

## GİRİŞ

Osteopeni, “kemik eksikliği” anlamına gelen, ya azalmış kemik oluşumu ya da intrauterin artmış kemik rezorpsiyonunun sonucu olarak gelişir<sup>1</sup>. Bebekteki kemik mineral birikimi üzerine, doğum öncesi ve özellikle plasental fonksiyona bağlı olarak osteopeni

gelişiminde etkili birçok faktör vardır<sup>2</sup>. Prematürelerin beslenmesinin amacı, normal sağlıklı bir fetusun intrauterin büyümeye benzer şekilde, postnatal besinler ile normal gelişimini sağlamaktır. Ayrıca yeterli protein ve mineral kaynakları kemik gelişimi ve mineralizasyon için de önemlidir<sup>3</sup>. Doğum sonrası beslenme özellikle prematürelere

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ufuk Çakır, SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Turkey E-mail: drufukcakir@hotmail.com  
Geliş tarihi/Received: 28.05.2019 Kabul tarihi/Accepted: 30.07.2019 Çevrimiçi yayın/Published online: 27.09.2019

suboptimaldır ve takviye sıklıkla gereklidir. Ancak istenilen besin desteğinin elde edilmesi zor olabilir<sup>2</sup>.

Gebelik haftasının (GH) ve doğum ağırlığının (DA) azalması ile prematüre osteopenisinin (PO) insidansı artmaktadır. Ancak yaygın olarak kabul edilen tanı ölçütlerinin eksikliği nedeniyle, gerçek insidansı hala tartışmalıdır<sup>2,3</sup>. Prematüre osteopenisinin insidansının, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde yaklaşık %30 olduğu ve kemik kırıklarının %2-10 arasında olduğu bildirilmiştir (1). Özellikle, GH <28 hafta ve DA <1,500g olan, dört haftadan fazla parenteral beslenen, metilksantin, diüretik ve steroid alan prematüre bebekler osteopeni açısından risklidir ve yakından izlenmelidir<sup>1-3</sup>. Osteopeni için ek risk faktörleri arasında annede preeklampsi, koryoamniyonit, sepsis, merkezi sinir sistemi patolojisi ve kas hastalıkları gibi uzun süreli immobilizasyon da yer almaktadır<sup>1</sup>.

Kan grubu antigenlerini taşıyan eritrosit membranları çeşitli kromozomal lokuslardaki genler tarafından ifade edilen 20'den fazla antijenik yapıyı içerir. "Kan tipi" terimi, A, B ve O gibi kalıtsal kan grubu genlerinin serolojik ifadesi olan antijen fenotipi ifade eder<sup>4</sup>. Kan gruplarının keşfinden sonra, belli kan gruplarının kardiyovasküler hastalık, koroner kalp hastalığı, venöz trombo embolizm, kanser ve enfeksiyöz hastalıklarla ilişkili olabileceği rapor edilmiştir<sup>5-7</sup>. Yaşlılarda yapılan çalışmada O kan grubu dışındaki kan gruplarının osteoporoz için yüksek riskli olduğu bulunmuştur<sup>8,9</sup>. Aksine osteoporozun kan grupları ile ilişkili olmadığını belirten çalışma da mevcuttur<sup>10</sup>. Ancak kan grubu ile PO ilişkisini araştıran çalışma yoktur. Çalışmamızda ÇDDA prematürelere kan grupları ile PO arasındaki ilişkiyi bakılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 1 Ocak 2013 - 31 Aralık 2018 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YDYBÜ) yatan hastaların tıbbi verileri üzerinden retrospektif olarak yapıldı. Gebelik haftası <32 hafta ve DA <1500 g olan yenidoğanlar çalışmaya dahil edildi. Ağır konjenital anomalisi (kas iskelet hastalığı, merkezi sinir sistemi patolojisi) olanlar, DA  $\geq$ 1500 g ve GH  $\geq$ 32 olanlar çalışmadan dışlandı. Yenidoğanlara ait veriler her hasta için tıbbi kayıtlardan ve ek olarak ABO kan grubu tipi kaydedildi. Ünite protokolü gereği üniteye yatan her bebek için tüm ebeveynlerden bilgilendirilmiş onam alındı.

Araştırma için yerel etik kuruldan 27.03.2018 tarih ve 54/2018 sayılı etik kurul onayı alındı. Araştırmacılar bu çalışmada 1975'de kabul edilen Helsinki Anlaşmasında belirlenen insan deneylerine ait ilkelere uydu.

Cinsiyet, GH, DA, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, antenatal steroid uygulanması, gebelik haftasına göre küçük bebek (SGA), geç neonatal sepsis (postnatal 3. günden sonra olan klinik ve kanıtlanmış sepsis) mekanik ventilasyon, non invaziv ventilasyon ve oksijen destek süresi, tam enteral beslenmeye geçiş süresi, anne sütü güçlendirici verilmesi, postnatal steroid kullanımı, hastanede yatış süresi ve PO kayıtları edildi. Kan grupları O, A, B, AB olarak 4 ayrı gruba ayrıldı.

Doğum ağırlığı <1500 g ve GH <32 hafta prematürelere kılavuzlar gereği 60 - 90mg / kg / gün kalsiyum, 55-80 mg / kg / gün fosfor ve 800 Ünite / gün D vitamini her yatan hastada hedeflenmekteydi. Hastaya verilen molar kalsiyum / fosfor oranı, önerilen şekilde 1,1: 1,5 olarak belirlendi<sup>11</sup>. Prematüre yatan tüm hastalara yatış anında 70-90 ml / kg / gün intravenöz total parenteral beslenme başlanıp 160-180 ml / kg / gün ulaşınca devam edildi. Tam enteral beslenme 160-180 ml / kg / güne ulaşınca total parenteral beslenme kesildi<sup>12</sup>. Tam enteral beslenmeye geçene kadar tüm hastalara total parenteral beslenme verildi. Ek mineral desteği verilmedi. Hastane protokolü ve kılavuzlar gereği beslenmesini 80 ml/ kg/güne ulaşan tüm hastalara anne sütü güçlendiricisi verilmiştir. Anne sütü olmayan bebeklere prematüre maması verilmiştir.

### Prematüre osteopenisinin değerlendirilmesi

Tüm prematüre bebekler kılavuzların önerileri doğrultusunda ünitemiz protokolü gereği postnatal 4. haftadan sonra (birinci ay) PO taraması açısından serum alkalen fosfataz (ALP), kalsiyum, fosfor düzeyleri bakılmaktadır. Prematüre osteopenisi grubuna alkalen fosfataz (ALP) seviyeleri > 700 IU / L olan bebekler dahil edildi. Alkalen fosfataz  $\leq$ 700 IU / L olan bebekler PO olmayan gruba dahil edildi<sup>11,13</sup>.

Prematüre osteopenisi tespit edilen bebeklere, tedavi için oral kalsiyum 120- 140 mg / kg / gün ve fosfor 60-90 mg / kg / gün başlandı. Ayrıca PO belirlendiğinde D vitamini dozu 1200 Ünite / gün olarak verildi<sup>11,12</sup>. Prematüre osteopenisi değerlendirmesi öncesi yatan tüm hastalara kılavuzlara dayanarak 60 - 90mg / kg / gün kalsiyum, 55-80 mg / kg / gün fosfor ve 800 Ünite / gün D (postnatal 15. gün) vitamini rutin olarak başlandı.

### İstatistiksel analiz

Hastaların verileri bilgisayar ortamına aktararak sayısallaştırıldı. İstatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) 20.0 İstatistiksel Paket kullanılarak yapıldı.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak ve Shapiro- wilk testi ile incelendi. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Sürekli değişkenler için bir t testi veya Mann-Whitney U testi uygulandı. Nominal değişkenler için  $\chi^2$  testi veya Fisher exact testi uygulandı. Çoklu karşılaştırmalar için Benferroni düzeltilmeli z testi kullanıldı.

### BULGULAR

Çalışma süresi içerisinde toplam ünitemize yatan 1582 ÇDDA prematüreden 15 hasta çalışmadan dışlanıp 1567 bebek çalışmaya dahil edildi. Kan grubu oranları O kan grubu için %32,1 (n=503), A kan

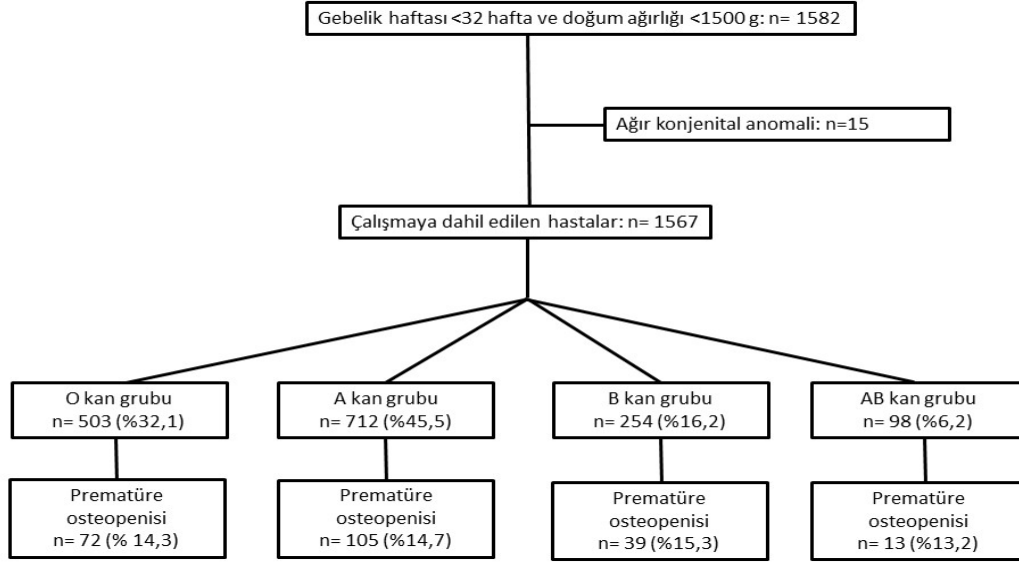
grubu için %45,5 (n=712), B kan grubu için %16,2 (n=254) ve AB kan grubu için %6,2 (n=98) olarak bulundu (Şekil 1). Çalışmadaki hastaların ortalama GH:  $28,1 \pm 1,2$  hafta ve DA:  $1048 \pm 224$  g olarak tespit edildi. Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere PO oranı %14,6 (229/1567) olarak bulundu. Prematüre osteopenisi oranları O kan grubunda %14,3 (n=72), A kan grubu için %14,7 (n=105), B kan grubu için %15,3 (n=39) ve AB kan grubu için %13,2 (n=13) olarak bulundu. Dört kan grubu PO açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,612$ ) (Tablo 1).

Dört kan grubu, GH, DA, cinsiyet, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, antenatal steroid uygulanması, SGA, geç neonatal sepsis, mekanik ventilasyon, non invaziv ventilasyon ve oksijen destek süresi, tam enteral beslenmeye geçiş süresi, anne sütü güçlendirici, postnatal steroid kullanımı ve hastanede yatış süresi açısından karşılaştırıldığında sonuçlar benzer bulundu ( $p>0,05$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1. Tüm kan gruplarında demografik ve klinik özellikler**

Demografik ve klinik özellikler	ABO kan grupları				p
	O (n=503. % 32.1)	A (n=712. % 45.5)	B (n=254. %16.2)	AB (n=98. %6.2)	
Gebelik haftası. hafta <sup>a</sup>	28.1 $\pm$ 1.2	28.1 $\pm$ 1.2	28 $\pm$ 1.1	27.7 $\pm$ 1.2	0.258
Doğum ağırlığı. g <sup>a</sup>	1038 $\pm$ 221	1071 $\pm$ 224	1034 $\pm$ 230	1028 $\pm$ 222	0.340
Erkek cinsiyet. n (%)	276 (54.8)	350 (49.1)	129 (50.7)	51 (52)	0.423
1.dakika Apgar skor <sup>b</sup>	5 (1-7)	5 (1-8)	5 (1-7)	6 (2-7)	0.566
5.dakika Apgar skoru <sup>b</sup>	7 (2-9)	8 (3-10)	7 (3-9)	8 (4-9)	0.652
Antenatal steroid. n (%)	342 (68)	462 (64.8)	173 (68.1)	60 (61.2)	0.829
SGA. n (%)	57 (11.3)	73 (10.2)	30 (11.8)	10 (10.2)	0.847
Sepsis. n (%)	261 (51.8)	371 (52.1)	134 (52.7)	52 (53)	0.657
MV süresi. gün <sup>b</sup>	1 (0-78)	0 (0-58)	2 (0-49)	1 (0-28)	0.323
NIV süresi. gün <sup>b</sup>	7 (1-40)	6 (1-52)	7 (1-68)	2 (1-38)	0.733
Oksijen süresi. gün <sup>b</sup>	24 (2-141)	18 (2-112)	32 (4-132)	27 (8-78)	0.431
Tam enteral beslenmeye geçiş süresi. gün <sup>b</sup>	14 (8-42)	14 (7-51)	14 (7-53)	15 (9-39)	0.584
Anne sütü güçlendirici. n %	401 (79.7)	582 (81.7)	212 (83.4)	83 (84.6)	0.612
Postnatal steroid. n %	54 (10.7)	81 (11.3)	29 (11.4)	14 (14.2)	0.139
Yatış süresi. gün <sup>b</sup>	50 (1-201)	48 (1-131)	62 (1-170)	55 (1-114)	0.345
Prematüre osteopenisi. n %	72 (14.3)	105 (14.7)	39 (15.3)	13 (13.2)	0.612

MV: mekanik ventilasyon, NIV: non invaziv ventilasyon, SGA: gebelik haftasına küçük göre bebek, <sup>a</sup> ortalama  $\pm$  standart sapma; <sup>b</sup> ortanca (minimum-maksimum)



Şekil 1. Tüm kan gruplarında prematüre osteopenisi oranları

## TARTIŞMA

Kan gruplarının PO üzerine etkisini değerlendiren literatüre ilk kez yapılan çalışmamızda, ÇDDA prematürelere 4 farklı kan grubu PO açısından karşılaştırıldığında sonuçlar benzer bulundu. Ayrıca 4 ayrı kan grubunda demografik ve klinik özellikler açısından da sonuçlar benzer bulundu. Sonuçlarımıza göre ÇDDA prematürelere PO oranı %14,6 olup, literatürde bu oran %2,1 - 30 arasında değiştiği belirtilmektedir. Prematüre osteopenisinin sıklığındaki değişkenliğinin nedeni hastaların değişken risklerine ve postnatal beslenme şekillerinin farklı olmasına bağlıdır<sup>1,3</sup>.

ABO kan grubu sisteminin (sırasıyla A, B ve H belirleyicileri) antijenleri, eritrosit hücresi dış yüzeyinde karmaşık karbonhidrat molekülleridir. Ek olarak, ABO antijenleri, epitel, sinir hücreleri, trombositler ve vasküler endotelium dahil olmak üzere çeşitli insan hücrelerinin ve dokularının yüzeyinde de yüksek oranda ekspres edilir. Bu nedenle, ABO kan grubu sisteminin klinik önemi transfüzyon tıbbının ötesine uzanmaktadır<sup>6</sup>. Dolayısıyla, ABO kan gruplarının keşfi ile çeşitli hastalıklar arasındaki ilişki olabileceği düşünülüp araştırmalar yapılmıştır. Yaklaşık 70 farklı hastalığın,

kan grupları ile bağlantılı olabileceği bulunmuştur<sup>9</sup>.

ABO antijenleri, vücutta ve hatta muhtemelen kemik dokusunda bile bulunan, ABO kan grupları ile osteoporoz arasında biyolojik bir bağlantı olabileceğini düşündüren glikol proteinleridir<sup>14</sup>. Bu bağlamda yapılan çalışmalarda kan grupları ile kemik mineralizasyonu veya osteoporozis ilişki araştırılmıştır. Elli yaş üzeri bireylerde ve postmenapozal kadınlarda O kan grubu dışı kan gruplarının osteoporozis için riskli olduğu rapor edilmiştir<sup>9</sup>. Choi ve Pai, postmenapozal kadınlarda proksimal femur ve lomber omurgadaki osteoporoz prevalansını AB kan grubu kadınlarda, kan grubu O olanlara göre ortalama 2,3-7,7 kat daha yüksek bulmuştur<sup>4</sup>. Başka bir çalışmada, kan grubu O olan kadınlar lomber omurga ve proksimal femurda anlamlı derecede yüksek kemik mineral yoğunluğu tespit edilmiştir<sup>8</sup>. Erişkinlerde düşük ağırlığın hem osteoporoz hem de artmış kırık riski ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir<sup>15</sup>. Genel olarak SGA olmak kemik mineralizasyonun azaltıp PO için risk oluşturmaktadır<sup>1,2</sup>. Çalışmamızda tüm gruplar da hem SGA hem de PO açısından sonuçlar benzer bulundu. Erişkin çalışmalarındaki sonuçların farklılıkları, bireylerin davranış alışkanlıkları, kişilik özellikleri veya fiziksel egzersiz süresi ve yoğunluğu ile ilişkili

olabileceği belirtilmiştir<sup>4</sup>. Kan gruplarının kemik mineralizasyonuna etkisi konusunda halen az sayıda çalışma mevcuttur. Özellikle çalışmamızda olduğu gibi kemik mineralizasyonu ile kan grupları arasında ilişki değerlendirilmemiştir<sup>10</sup>. Her ne kadar erişkin osteopenisi ile PO patofizyolojisi farklı olsa da, literatürde PO ile kan grubu ilişkisini araştıran çalışma yoktur. Literatürdeki ilk çalışmamızda PO ve kan grupları arasında ilişki bulunmamıştır. Bunun nedeni PO için birçok prenatal ve postnatal risk faktörünün PO üzerine etkili olmasıyla ilişkili olabilir. Özellikle PO'da yetersiz depo ve artan esansiyel mineral kaybının bir kombinasyonu yaygındır. Ayrıca kayıpları yerine koymak ve depoları korumak için yeterli bir alım elde etmek gibi zorluklar söz konusudur. Kalsiyum ve fosfordaki eksiklik ile bunlar arasındaki dengesizlik kemik birikiminde belirgin şekilde bozulmaya yol açabilir<sup>1</sup>. Prematüre osteopenisi, baskın beslenme, aynı zamanda biyomekanik ve çevresel faktörleri içeren çok faktörlü bir hastalıktır. Doğumda, fetal aktif mineral transferi kesintiye uğrar ve prematüre bebek parenteral ve enteral mineral kaynaklara maruz kalır. Öte yandan, kemiğin uterus dışında yaşamına fizyolojik adaptasyonu kemik rezorpsiyonunda artışa neden olur. Prematürelere daha erken meydana gelen bu sürece artmış kemik kırılabilirliği ve kırık riski eşlik edebilir<sup>2</sup>. Mineral kaybı ve kemik rezorpsiyonuna neden olabileceği için özellikle diüretikler ve steroidler osteopeni riskini artırmaktadır<sup>1-3</sup>. Çalışmamızda gruplar arasında steroid kullanımı açısından fark bulunmadı. Ancak çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak diüretik kullanım bilgilerine tam olarak ulaşamadık.

Erişkin osteopenisinde yaş, kilo, cinsiyet, fizik aktivite, hormonal faktörlere ek olarak olgun kemik yapısında zaman içerisinde kayıp söz konusudur<sup>6,10</sup>. Erişkin ve prematüre kemik mineral değişikliklerindeki farklı etiyopatofizyolojik mekanizmalar kan grubu ilişkisindeki farklı sonuçları açıklayabilmektedir. Bunun dışında, ABO kan grubu sistemi 20'den fazla farklı alt gruba yüksek düzeyde polimorfiktir. Çalışmalarda hastalıklarla genellikle ABO fenotipi ile ilişkili olup, nadiren ABO genotipi, sekreterlik durumu ve Lewis fenotipiyle ilişkili çalışmalar daha az sayıdadır. Ayrıca antijen glikozilasyon yapısı insanlardan farklı olmasından dolayı hayvan modellerinin sonuçları tatmin edici değildir<sup>16</sup>.

Sonuç olarak, PO kısa ve uzun dönemde olumsuz etkilere neden olabilen prematürenin kemik mineralizasyon bozukluğudur. Prematüre osteopenisi

üzerine prenatal ve postnatal faktörler etkili olduğu bilinmektedir. Erişkin çalışmalarında osteoporoz dahil kan grupları ile birçok hastalığın bağlantılı olabileceği vurgulanmaktadır. Dolayısıyla çalışmamızda PO ile kan grubu arasındaki olası ilişki bakılmış olup PO ile kan grupları arasında ilişki bulunmamıştır. Kan grubu antijenik sistemi polimorfik olduğundan PO ile kan grubu ilişkisini açıklamak için kan grubu genotipini de araştıran randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma konsepti/Tasarımı: UÇ; Veri toplama: MB; Veri analizi ve yorumlama: CT, UÇ; Yazı taslağı: UÇ; İçerigin eleştirel incelenmesi: CT; Son onay ve sorumluluk: UÇ, CT, MB; Teknik ve malzeme desteği: -; Süpervizyon: CT; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Author Contributions:** Concept/Design : UÇ; Data acquisition: MB; Data analysis and interpretation: CT, UÇ; Drafting manuscript: UÇ; Critical revision of manuscript: CT; Final approval and accountability: UÇ, CT, MB; Technical or material support: -; Supervision: CT; Securing funding (if available): n/a.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support

## KAYNAKLAR

1. Stalnaker KA, Poskey GA. Osteopenia of prematurity: does physical activity improve bone mineralization in preterm infants? Neonatal Netw. 2016;35:95-104.
2. Harrison CM, Gibson AT. Osteopenia in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013;98:F272-5.
3. Pieltain C, de Halleux V, Senterre T, Rigo J. Prematurity and bone health. World Rev Nutr Diet. 2013;106:181-8.
4. Choi JW, Pai SH. Associations between ABO blood groups and osteoporosis in postmenopausal women. Ann Clin Lab Sci. 2004;34:150-3.
5. Anstee DJ. The relationship between blood groups and disease. Blood. 2010;115:4635-43.
6. Liumbruno GM, Franchini M. Beyond immunohaematology: the role of the ABO blood group in human diseases. Blood Transfus. 2013;11:491-9.
7. Zhang H, Mooney CJ, Reilly MP. ABO blood groups and cardiovascular diseases. Int J Vasc Med. 2012;2012:641917.
8. Kaur M. Association between ABO blood group and osteoporosis among postmenopausal women of North India. Homo. 2014;65:516-21.
9. Lu BB, Li KH. Association between ABO blood groups and osteoporosis severity in Chinese adults aged 50 years and over. J Int Med Res. 2011;39:929-33.

10. Seyfizadeh N, Seyfizadeh N, Negahdar H, Hosseini SR, Nooreddini H, Parsian H. ABO blood group and prevalence of osteoporosis and osteopenia in the elderly population: an amirkola health and ageing project (AHAP)-based study. *J Clin Densitom.* 2018;21:200-04.
11. Hung YL, Chen PC, Jeng SF, Hsieh CJ, Peng SS, Yen RF et al. Serial measurements of serum alkaline phosphatase for early prediction of osteopaenia in preterm infants. *J Paediatr Child Health.* 2011;47:134-9.
12. 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:85-91.
13. Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, Grano M, Chiarito M, Brunetti G, et al. Metabolic bone disease of prematurity: diagnosis and management. *Front Pediatr.* 2019;7:143.
14. King MJ. Blood group antigens on human erythrocytes – distribution, structure and possible functions. *Biochim Biophys Acta.* 1994;1197:15-44.
15. van der Voort DJ, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. *Osteoporos Int.* 2001;12:630-8.
16. Ewald DR, Sumner SC. Blood type biochemistry and human disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2016;8:517-35.