



Risk Factors for Nephrocalcinosis in Very Low Birth Weight Infants

Sang Eun Han, MD,
Teahyen Cha, MD,
Jinsup Kim, MD,
Ja Hye Kim, MD,
Chang Ryul Kim, MD,
Hyun Kyung Park, MD,
Hyun Ju Lee, MD

Department of Pediatrics, Hanyang
University College of Medicine,
Seoul, Korea

Objective: The objective was to identify risk factors for nephrocalcinosis in very low birth weight (VLBW) infants.

Methods: Prospective study has done between 2014 and 2017. The study included 81 VLBW infants in the neonatal intensive care unit (NICU). Renal ultrasonography was performed at four weeks and 3 months. Baseline characteristics, complications and medication during NICU admission were collected. 25-(OH)-vitamin D, calcium, phosphorous, alkaline phosphatase, urine calcium to creatinine ratio were serially measured.

Results: The incidence of nephrocalcinosis was 16.9%. On univariate analysis, gestational age, lower birth weight, maternal pregnancy-induced hypertension, neonatal sepsis, and frequency of vancomycin and caffeine citrate treatment were significantly associated with nephrocalcinosis. In addition, preterm infants with nephrocalcinosis had lower cord blood 25-(OH)-vitamin D and serum calcium levels and higher serum alkaline phosphatase levels at 2 weeks of life. Multivariate analysis showed that gestational age ($P=0.042$), birth weight ($P=0.019$), sepsis ($P=0.046$), small for gestational age ($P=0.015$), and maternal pregnancy-induced hypertension ($P=0.024$) were significant risk factors for nephrocalcinosis.

Conclusion: This study suggests that neonatal sepsis and maternal pregnancy-induced hypertension, in addition to gestational age and birth weight are important perinatal risk factors for nephrocalcinosis.

Key Words: Nephrocalcinosis, Prematurity, Very low birth weight, Risk factors

Received: 4 September 2018

Revised: 28 September 2018

Accepted: 13 October 2018

Correspondence to

Hyun Ju Lee, MD
Department of Pediatrics, Hanyang
University College of Medicine, 222-1
Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul
04763, Korea

Tel: +82-2-2290-8397

Fax: +82-2-2297-2380

E-mail: blesslee77@hanmail.net

Copyright© 2019 by The Korean Society
of Perinatology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

서론

신석회화증(nephrocalcinosis, NC)은 신실질에 칼슘이 침착되는 질환으로 미숙아에서 신석회화증의 발생률은 17%에서 41%까지 비교적 다양하게 보고되고 있다.¹⁻⁵ 또한 신석회화증은 신생아 시기에 특별한 증상이 발생하는 경우가 드물어서 대개 정기적인 초음파검사를 통해서 진단할 수 있으며 만성 합병증으로 신기능 저하를 초래할 수 있다.

미숙아에서 신석회화증을 잘 발생시키는 원인으로 잘 알려진 위험인자로는 furosemide나 dexamethasone과 같은 약제의 사용, 저체중 출생 및 부당경량아(small for gestational age, SGA), 기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia, BPD)과 같은 산소의존성 질환 등이 있다.^{3,6-10} 그러나 미숙아 골감소증의 예방 및 치료 목적으로 충분한 양의 칼슘, 인 그리고 vitamin D를 투여받은 극소저체중출생아를 대상으로 한 신석회화증의 유병률과 위험인자에 대한 국내 연구는 드물기에 본 연구는 극소저체중출생아에서 신석회화증의 발병률 및 위험인자에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2014년 3월부터 2017년 1월까지 한양대학교병원에 입원한 환자 중 출생 체중 1,500 g 미

만의 극소저체중출생아 중, 44주 이내 사망하였거나 주요선천성 기형(major congenital anomaly)이 있는 경우를 제외한 127명을 대상으로 임상윤리위원회의 승인 하에 연구를 진행하였다(IRB: 2014-07-011). 정보제공에 동의하지 않은 12명과 입원 기간 중 사망한 12명, 자료의 누락이 있는 환자 22명을 제외하고 총 81명의 환자를 대상으로 전향적 분석하였다.

2. 영상진단

신석회화증 여부를 확인하기 위하여 생후 4주 및 생후 3개월에 신장 초음파를 시행하였다. 신장 초음파는 HD11 (Philips, Tokyo, Japan)의 C8-5 transducer를 이용하여 영상의학과 의사에 의하여 시행되었으며, 생후 3개월에 신장의 수질이나 겉질에 밝은 반사체가 종단면과 횡단면에서 관찰되면 진단하였다.

3. 자료수집

대상군에서 신석회화증이 진단된 군을 NC군으로 정의하고 신석회화증이 진단되지 않은 군을 non-NC군으로 정의하였다. 임상 양상으로 출생 체중, SGA의 여부, 성별, 하계(4-10월 사이) 출생, 산모의 연령, 산모 태반의 조직학적 용모막염 여부, ponderal index, 산전 스테로이드 사용 여부, 5분 Apgar 점수, 산모의 임신성 당뇨(gestational diabetes mellitus, GDM)나 임신성 고혈압(pregnancy-induced hypertension, PIH) 여부, 출생 직후 동맥혈 가스검사, 총 입원 일수 등의 기본적 특성을 비교하였다.

입원 중에 이환된 질병으로 신생아 호흡곤란 증후군(respiratory distress syndrome, RDS) 여부 및 기도내 surfactant의 사용 일수, 동맥관개존증(patent ductus arteriosus, PDA) 수술 여부, 2001년에 Jobe와 Bancalari가 제시한 진단기준¹¹에서 중등도 이상의 BPD 여부, modified Bell's staging criteria¹²에 의거한 stage II 이상의 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis, NEC) 여부, grade II 이상의 미숙아 망막증(retinopathy of prematurity, ROP) 여부,¹³ 혈액배양에서 확진된 패혈증 여부, Papile 등의 분류¹⁴에 따른 뇌실내 출혈(intraventricular hemorrhage, IVH) 여부를 비교하였다. 입원 중에 받은 치료 중에서 신독성 약물의 사용 여부, 총정맥영양(total parenteral nutrition, TPN) 기간, 침습적 인공호흡 보조 일수, 혈액검사 결과 등을 비교하였다.

혈액검사 결과로는 칼슘, 인, alkaline phosphatase (ALP), 25-(OH)-vitamin D 수치를 출생 직후, 생후 2주경, 생후 6주경, 생후 12주 혹은 재태 연령 36주경별로 나누어 정기적으로 측정된 값을 분석하였으며 재태 연령 32주에 소변내 칼슘과 크레아틴의 비(urine calcium to creatinine ratio)를 측정하였다. 모든 미숙아는 생후 2주부터 비타민 D (Sunny D; GMP Laboratories

of America, Inc., Anaheim, CA, USA) 800 IU를 위관을 통하여 매일 식전 경구투여하였으며 수유량이 100 mL/kg에 도달하면 모유강화제(100 mL 당 100 IU vitamin D 함유), 혹은 미숙아 분유(100 mL 당 66 IU vitamin D 함유)를 투여하였다. Vitamin D는 재태 연령 36주가 되거나 괴사성 장염이 발생하거나, 정기적으로 측정된 혈청내 25-(OH)-vitamin D 농도가 80 ng/mL를 초과하면 중단하였다.¹⁵

4. 통계분석

통계적 분석은 SPSS for Windows version 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. 연속변수는 평균값±표준편차로 표현하였고, 그 평균값은 Independent *t*-test와 Mann-Whitney *U* test를 시행하여 비교하였다. 범주형 변수는 두 군 사이의 빈도 차를 Chi-square test 또는 Fisher's exact test로 비교하였다. 또한 시기별 혈장내 칼슘, 인, 25-(OH)-vitamin D 수치는 analysis of variance를 이용한 반복 측정을 통하여 분석하였다. 단일변수의 분석에서 두 군의 통계적으로 의미가 있는 변수들을 종속변수로, NC의 여부를 독립변수로 사용하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 두 군 간의 각 변수의 비교는 모든 분석에서 $P < 0.05$ 인 경우에 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결과

1. 기본적 특성

신석회화증은 81명의 환자 중 13명(16.9%)에서 평균 83.0±23.8일째에 진단되었다. NC군에서 평균 재태 연령은 26.1±2.0주, 출생 체중은 807.7±232.7 g으로 27.6±2.5주, 1,005.2±265.4 g인 non-NC군보다 통계적으로 의미 있게 작았다. SGA의 비율은 NC군이 4명(30.77%), non-NC군이 5명(7.25%)으로 NC군이 통계적으로 의미 있게 높았다($P=0.048$). 성별, 하계(4-10월 사이) 출생 빈도, 산모의 나이, 조직학적 용모양막염 여부, 산전 스테로이드를 사용한 비율, 5분 아프가 점수, ponderal index는 두 군을 비교하여 큰 차이가 없었다. 산모의 GDM 여부는 유의미한 차이를 보이지 않았으나, 산모의 PIH 여부는 NC군에서 4명(30.77%), non-NC군에서 3명(4.41%)으로 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.010$). 전체 입원 기간은 NC군이 113.3±54.2일, non-NC군이 88.3±36.6일로 통계적으로 유의한 차이($P=0.027$)를 보였다(Table 1).

Table 1. Baseline Characteristics

	Non-NC group (n=68)	NC group (n=13)	P- value
Gestational age (weeks)	27.6±2.5	26.1±2.0	0.047
Birth weight (g)	1,005.2±265.4	807.7±232.7	0.018
SGA	5 (7.25)	4 (30.77)	0.048
Male	35 (51.47)	7 (53.85)	1.000
Born from April to October	33 (48.53)	8 (61.54)	0.578
Mother age	33.4±4.0	35.9±4.4	0.071
Histologic chorioamnionitis	47 (69.12)	8 (61.54)	0.832
Antenatal steroid	51 (75)	9 (69.23)	0.679
Apgar 5 minutes (score)	5.6±1.6	5.6±1.1	0.958
Ponderal index	2.3±0.3	2.5±0.5	0.163
GDM	8 (11.76)	0 (0)	0.426
PIH	3 (4.41)	4 (30.77)	0.010
Duration of hospitalization (days)	88.3±36.6	113.3±54.1	0.027
pH of the first blood gas test of the life	7.21±0.09	7.20±0.14	0.893

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

Abbreviations: NC, nephrocalcinosis; SGA, small for gestational age; GDM, gestational diabetes mellitus; PIH, pregnancy-induced hypertension.

2. 입원 기간 중 발생한 합병증

PDA 수술 유무 및 RDS 유무, BPD 유무, stage II 이상의 NEC 유무, IVH 유무, stage II 이상의 ROP 유무, 침습적 인공호흡 보조 일수 모두 두 군 간에 차이는 보이지 않았으나 혈액배양으로 진단이 확진된 패혈증의 경우는 NC군에서 10명(76.92%), non-NC군에서 27명(39.71%)으로 NC군에서 유의하게 더 높았다 ($P=0.030$). 출생 시의 전신 산증의 정도를 나타내는 생후 1시간 이내의 첫 번째 동맥혈가스 결과상 pH는 양측을 비교하였을 때 특별한 차이가 없었다(Table 2).

3. 입원 중 치료약제

TPN 공급 기간과 TPN에 의한 칼슘 투여량은 두 군 모두 유의미한 차이가 없었다. 경구 ibuprofen 및 thiazide의 투여 일수, 정맥내 aminoglycoside, dexamethasone, furosemide의 투여 일수, 기도내 surfactant의 투여 일수 역시 두 군 간에 유의미한 차이를 보이지 않았다. 하지만 정맥내 vancomycin의 투여 일수는 NC군에서 16.8±14.6일, non-NC군에서 9.6±10.3일로 NC군이 유의하게 높았으며($P=0.049$), caffeine citrate의 투여 일수는 NC군에서 83.9일, non-NC군에서 59.3일로 NC군에서 더 오래 사용한 것으로 나타났다($P<0.01$) (Table 2).

4. 혈액검사 결과

주기적으로 시행한 혈액검사상 제대혈의 25-(OH)-vitamin

Table 2. Complications and Medications during NICU Admission

	Non-NC group (n=68)	NC group (n=13)	P- value
RDS	63 (92.65)	13 (100)	0.704
PDA ligation	31 (45.59)	8 (61.43)	0.452
Moderate BPD or higher	27 (39.71)	7 (53.85)	0.522
Culture proven sepsis	27 (39.71)	10 (76.92)	0.030
NEC grade II or higher	4 (5.88)	2 (15.38)	0.245
IVH, all grade	32 (47.06)	8 (61.43)	0.513
ROP	25 (36.76)	6 (46.15)	0.744
Duration of mechanical ventilation (days)	23.1±17.2	30.7±14.8	0.083
Total TPN day (days)	44.3±22.4	55.2±23.8	0.146
Aminoglycoside	65/66 (98.45)	13 (100)	0.835
Aminoglycoside (days)	2.8±1.0	3.6±2.5	0.790
Vancomycin	38/66 (57.58)	11 (84.62)	0.060
Vancomycin (days)	9.6±10.3	16.8±14.6	0.049
Caffeine citrate	62/66 (93.94)	13 (100)	0.480
Caffeine citrate (days)	59.3±25.58	83.9±10.0	<0.001
Ibuprofen	33/66 (50)	6 (46.15)	0.520
Ibuprofen (days)	2.1±2.7	1.7±2.8	0.634
Dexamethasone	23/66 (34.85)	5 (38.46)	0.519
Dexamethasone (days)	4.8±6.5	4.5±6.1	0.960
Furosemide	35/66 (53.03)	4 (30.77)	0.122
Furosemide (days)	1.9±2.6	2.3±3.1	0.934
Thiazide	40/66 (60.60)	6/13 (46.15)	0.740
Thiazide (day)	10.6±16.9	12.2±18.5	0.677
Surfactant	61/66 (94.42)	13 (100)	0.397
Surfactant (days)	2.2±1.5	2.9±1.4	0.067
Elemental calcium in TPN (mg/kg/day)	25.1±8.1	27.4±6.9	0.483

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

Abbreviations: NC, nephrocalcinosis; RDS, respiratory distress syndrome; PDA, patent ductus arteriosus; BPD, bronchopulmonary dysplasia; NEC, necrotizing enterocolitis; IVH, intraventricular hemorrhage; ROP, retinopathy of prematurity; TPN, total parenteral nutrition.

D 수치는 non-NC군에서 21.31±14.98 ng/mL로 16.26±7.80 ng/mL인 NC군보다 유의미하게 높았으며($P=0.022$), 생후 6주 경의 칼슘 수치도 non-NC군에서 9.64±0.71 mg/dL로 8.99±0.73 mg/dL인 NC군보다 유의미하게 높았다($P=0.013$). 또한 생후 2주경의 ALP 수치는 NC군에서 523.50±290.10 U/L로 398.02±154.00 U/L인 non-NC군보다 유의미하게 높았다($P=0.021$). 그 외의 혈액검사 결과에서는 두 군 간 유의미한 차이가 없는 것으로 나타났다(Table 3).

Table 3. Laboratory Findings on Cord blood, 2nd Weeks, 6th Weeks, 12th Weeks of Life

	Non-NC group (n=68)	NC group (n=13)	P-value
Calcium in cord blood (mg/dL)	7.27±0.89	7.02±1.12	0.468
Serum calcium at 2nd weeks of life (mg/dL)	9.42±0.71	9.21±1.37	0.605
Serum calcium at 6th weeks of life (mg/dL)	9.64±0.71	8.99±0.73	0.013
Serum calcium at 12th weeks of life (mg/dL)	9.65±0.55	9.67±0.54	0.876
Vitamin D in cord blood (ng/mL)	21.31±14.98	16.26±7.80	0.022
Serum vitamin D at 2nd weeks of life (ng/mL)	20.60±9.95	19.81±67.74	0.199
Serum vitamin D at 6th weeks of life (ng/mL)	24.84±9.84	20.88±4.62	0.086
Serum vitamin D at 12th weeks of life (ng/mL)	45.43±21.91	39.89±19.06	0.097
Phosphorus in cord blood (mg/dL)	4.93±1.26	4.65±1.44	0.567
Serum phosphorus at 2nd weeks of life (mg/dL)	5.17±2.01	4.35±1.29	0.109
Serum phosphorus at 6th weeks of life (mg/dL)	5.60±1.16	5.30±1.25	0.489
Serum phosphorus at 12th weeks of life (mg/dL)	6.08±0.83	5.96±0.86	0.687
ALP in cord blood (U/L)	196.61±58.14	229.92±141.32	0.158
Serum ALP at 2nd weeks of life (U/L)	398.02±154.00	532.50±290.10	0.021
Serum ALP at 6th weeks of life (U/L)	389.62±130.24	485.58±185.23	0.035
Serum ALP at 12th weeks of life (U/L)	320.34±108.02	357.54±112.84	0.063
Uca/cr at PMA 32 weeks of life	0.20±0.20	0.27±0.26	0.391

Values are presented as mean±standard deviation.
Abbreviations: NC, nephrocalcinosis; ALP, Alkaline phosphatase; Uca/cr, random urinary calcium/creatinine ratio; PMA, postmenstrual age.

5. 다변량 검정

단변량 검정에서 NC군과 non-NC군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 있었던 재태 연령, 출생 체중, SGA, 폐혈증 합병 여부, 산모 PIH 여부, vancomycin 및 caffeine citrate 사용 여부에 대하여 NC의 여부를 독립변수로 사용하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 그 결과 vancomycin, caffeine citrate를 제외한 나머지 인자들은 여전히 통계적으로 의미가 있는 것으로 나타났다(Table 4).

고찰

본 연구에서 신석회화증의 발생 빈도는 13.9%로 기존에 알려

Table 4. Significance of Risk Factors by Multivariate Analysis

	P-value	OR	95% CI
Gestational age	0.042	0.836	0.704-0.993
Birth weight	0.019	1.011	1.002-1.021
Culture proven sepsis	0.046	0.068	0.004-1.068
SGA	0.015	0.004	0.000-0.331
PIH	0.024	0.001	0.000-0.403
Duration of vancomycin usage	0.843	1.009	0.926-1.098
Duration of Caffeine citrate usage	0.053	1.125	0.998-1.269

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; SGA, small for gestational age; PIH, pregnancy induced hypertension.

진 유병률과 비슷한 빈도를 보였다.^{1,3,6,8,9} 현재까지 NC의 위험 인자를 알아보려고 많은 연구가 시행되어 왔지만, 결과가 다양하여 아직까지는 명확하게 합의된 위험인자는 없는 실정이다.^{1,3-10}

본 연구에서는 재태 연령이 작거나 출생 체중이 작거나 SGA인 환아들에서 신석회화증이 더 많이 발생하는 것으로 나타났는데, 이는 기존 연구들과 같은 결과로, 미숙한 신장 기능으로 신장에서 소변을 배설하는 능력이 떨어지고 저류가 생기기 때문에 상대적으로 칼슘의 침착이 많이 일어나기 때문으로 짐작할 수 있겠다. 또한 신석회화증을 유발하는 치료약제의 사용이 결석의 형성을 더 유발할 수 있을 것이다.

또한 본 연구에서 저자들은 주산기에 영향을 줄 수 있는 인자와 임상 양상을 비교하였고 PIH가 신석회화증의 유의미한 위험 인자로 관련성을 보였다. PIH는 신생아에서 급성 신부전의 발생과 연관이 있다는 보고가 있으며,¹⁶ 이 역시 미숙아의 신장 기능에 영향을 주어 사구체여과율이 저하되고 칼슘 배설이 잘 안되어 신석회화증이 잘 생길 수 있는 요인이 될 수 있다. 또한 PIH는 자궁내 성장지연 및 SGA 원인 중 하나로,¹⁷ 본 연구에서 SGA 환아와 연관하여 태아의 신 실질 저하 및 신 배설 기능의 불균형을 초래하였을 가능성도 생각해 볼 수 있겠다.

임상 양상 및 입원 중에 이환된 질환에 대한 차이를 비교 분석하였으나 RDS, BPD, NEC, IVH, ROP는 두 군 간에 차이를 보이지 않았다. 폐혈증의 유무는 신석회화증의 발생과 유의한 관련성을 보였는데, 이는 다음과 같은 이유로 설명될 수 있겠다. 첫째로 미숙아에서 폐혈증이 발생시 혈압이 불안정하고 꺾노가 동반되는 등 혈액학적으로 신장에 영향을 주어 신세뇨관에서 소변이 정체되면 칼슘 배설을 저해하고 신석회화증을 일으킬 수 있다. 둘째로, 폐혈증 발생시 장기간 여러 가지 항생제를 투여하게 되는데 이는 대부분 신장에 독성이 있기 때문에 일시적인 신기능 저하 및 신석회화증의 발병에 관여할 수 있다.

신석회화증을 야기한다는 위험인자로 보고되고 있는 furose-

mid의 사용¹⁸은 본 연구에서는 큰 영향이 없는 것으로 조사되었는데, 이는 furosemide의 투여 기간이 NC군에서 10.6일로 다른 연구 결과¹⁹에 비하여 짧았기 때문이라 생각되며, furosemide를 오랜 기간 동안 투여하는 경우 신석회화증의 발생 가능성을 염두하고 있어야 할 것이다. Caffeine citrate는 단변량 분석에서 신석회화증의 발생과 통계적으로 관련성을 보였으나, 다변량 검정에서 유의성이 약화되었다. 그러나 caffeine은 소변에서의 칼슘 배설을 현저히 증가시키고 prostaglandin 합성을 증가시켜 신 혈류를 감소시키고 신석회화증을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있어,^{20,21} 향후 충분한 검정이 필요할 것으로 생각된다.

Vitamin D는 과량 섭취시 오히려 신석회화의 위험인자가 될 수 있는 것으로 알려져 있으나²² 본 연구에서는 NC군에서 제대혈의 25-(OH)-vitamin D 농도가 낮았고, vitamin D 투여에도 혈청 25-(OH)-vitamin D 농도는 정상 범위를 유지하였다. 제대혈의 낮은 25-(OH)-vitamin D 농도는 산모의 혈청내 25-(OH)-vitamin D 농도와 연관성이 있을 수 있으며²³ 출생 직후 아직 신장 기능이 미숙한 극소미숙아의 경우 신장에서 칼슘 재흡수의 저하와 분비 증가가 향후 신석회화증의 발병에 영향을 미칠 수 있겠다. 또한 제대혈의 낮은 25-(OH)-vitamin D 농도와 생후 혈청내 칼슘과 인 수치의 저하가 생후 2주와 6주의 혈청내 ALP 수치까지 유의미하게 영향을 주는 것으로 생각된다. 생후 2, 6, 12주 시행한 혈청 인 수치도 NC군에서 더 낮은 경향을 보였는데, 저인산혈증이 고칼슘뇨증을 유발하였을 가능성도 생각해 볼 수 있겠다. 본 연구의 결과는 vitamin D의 결핍이 신생아에서 NC의 발생을 일으킨다는 일부 연구들과 부합하며 향후 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.²⁴

본 연구는 단일기관에서 시행한 전향적 연구로 제대 연령, 출생 체중과 같은 요인 이외에 주산기 인자인 PIH와 입원 기간 중 패혈증의 임상 경과를 신석회화증의 의미 있는 위험인자로 제시하였다. 대상 환자 수가 적고 소변에서 고요산요증, 고수산요증, 저구연산요증 등이 제시되지 않았음이 본 연구의 한계로 생각된다. 본 연구에서 제시한 PIH와 같은 주산기 위험인자가 있는 환자들에서는 신장 초음파 등의 모니터링을 통하여 신석회화의 여부를 확인하는 것이 도움이 될 수 있겠다.

References

- 1) Hein G, Richter D, Manz F, Weitzel D, Kalhoff H. Development of nephrocalcinosis in very low birth weight infants. *Pediatr Nephrol* 2004;19: 616-20.
- 2) Hoppe B, Duran I, Martin A, Kribs A, Benz-Bohm G, Michalk DV, et al. Nephrocalcinosis in preterm infants: a single center experience. *Pediatr Nephrol* 2002;17:264-8.
- 3) Narendra A, White MP, Rolton HA, Alloub ZI, Wilkinson G, McColl JH, et al. Nephrocalcinosis in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F207-13.
- 4) Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, Conneman N, van Zwieten PH, Holscher HC, Zonderland HM, et al. Etiology of nephrocalcinosis in preterm neonates: association of nutritional intake and urinary parameters. *Kidney Int* 2000;58:2102-10.
- 5) Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, van Zwieten PH, Zonderland HM, Holscher HC, Swinkels DW, et al. Preterm neonates with nephrocalcinosis: natural course and renal function. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1102-8.
- 6) Kim HS, Jeong K, Choi YY, Song ES. Risk factors and outcome of nephrocalcinosis in very low birth weight infants. *Korean J Perinatol* 2015;26: 35-45.
- 7) Keskin M, Savaş-Erdeve Ş, Sağsak E, Çetinkaya S, Aycan Z. Risk factors affecting the development of nephrocalcinosis, the most common complication of hypophosphatemic rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28:1333-7.
- 8) Lee HS, Sung IK, Kim SJ, Youn YA, Lee JY, Lim GY, et al. Risk factors associated with nephrocalcinosis in preterm infants. *Am J Perinatol* 2014; 31:279-86.
- 9) Mohamed GB, Ibrahim MA, Abdel Hameed WM. Nephrocalcinosis in pre-term neonates: a study of incidence and risk factors. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25:326-32.
- 10) Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, van der Heijden AJ. Nephrocalcinosis in preterm neonates. *Pediatr Nephrol* 2010;25:221-30.
- 11) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 12) Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:409-32.
- 13) International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
- 14) Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
- 15) Cho SY, Park HK, Lee HJ. Efficacy and safety of early supplementation with 800 IU of vitamin D in very preterm infants followed by underlying levels of vitamin D at birth. *Ital J Pediatr* 2017;43:45.
- 16) Bolat F, Comert S, Bolat G, Kucuk O, Can E, Bulbul A, et al. Acute kidney injury in a single neonatal intensive care unit in Turkey. *World J Pediatr* 2013;9:323-9.
- 17) Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin Med Insights Pediatr* 2016;10:67-83.
- 18) Gimpel C, Krause A, Franck P, Krueger M, von Schnakenburg C. Exposure to furosemide as the strongest risk factor for nephrocalcinosis in preterm infants. *Pediatr Int* 2010;52:51-6.
- 19) Shim GH, Lee JA, Shin YJ, Kim EK, Park JD, Kim Bl, et al. Risk factors of nephrocalcinosis in very low birth weight (VLBW) infants. *Korean J Pediatr* 2004;47:275-81.
- 20) Kynast-Gales SA, Massey LK. Effect of caffeine on circadian excretion of

- urinary calcium and magnesium. *J Am Coll Nutr* 1994;13:467-72.
- 21) Massey LK, Whiting SJ. Caffeine, urinary calcium, calcium metabolism and bone. *J Nutr* 1993;123:1611-4.
- 22) Khadgawat R, Goswami R, Gupta N, Seith A, Mehta AP. Acute vitamin d toxicity in an infant. *Clin Pediatr Endocrinol* 2007;16:89-93.
- 23) Dawodu A, Nath R. High prevalence of moderately severe vitamin D deficiency in preterm infants. *Pediatr Int* 2011;53:207-10.
- 24) Dinour D, Beckerman P, Ganon L, Tordjman K, Eisenstein Z, Holtzman EJ. Loss-of-function mutations of CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, cause long-standing hypercalciuric nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *J Urol* 2013;190:552-7.