

Dr hab. n. med. Elżbieta Jakubowska-Pietkiewicz  
 Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości  
 I Katedra Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
 Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Danuta Chlebna-Sokół

## Rola i znaczenie witaminy D u dzieci

Witamina D jest ważnym czynnikiem (jednym z „trzech muszkieterów”: witamina D, kalcytonina, parathormon), regulującym gospodarkę wapniowo-fosforanową organizmu oraz funkcje innych narządów poprzez swój receptor VDR (Vitamin D Receptor Gene), obecny w wielu pozakostnych lokalizacjach. Rola witaminy D jest znacząca już w okresie życia wewnątrzmacicznego (niedobory u kobiet w ciąży), a po narodzinach jest istotna w zapobieganiu i leczeniu choroby metabolicznej kości wcześniaków, krzywicy niedoborowej, osteoporozy wieku dziecięcego oraz następstw przewlekłych chorób nerek, wątroby, przewodu pokarmowego, autoimmunologicznych, nowotworowych i infekcyjnych, w których zwraca się uwagę na jej działanie plejotropowe. Jej udział w regulacji procesów metabolicznych ma charakter interdyscyplinarny i dlatego jest postrzegana jako element zdrowia publicznego. W wieku rozwojowym (i nie tylko) pełni podwójną rolę: suplementu diety w stanach niedoborowych oraz leku w zdefiniowanych zaburzeniach stanu zdrowia.

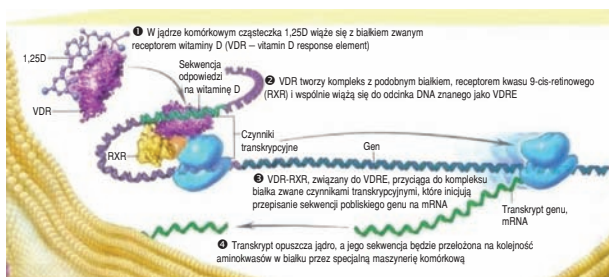
### Rola auto- i parakrynną (pozaszkieletową) witaminy D

Witamina D<sub>3</sub> jest dostarczana do organizmu dwoma drogami: poprzez syntezę skórnią i drogą pokarmową. Jej pierwszy metabolit, powstający w mikrosomach hepatocytów 25(OH)D<sub>3</sub>, czyli kalcydiol, jest powszechnie uważany za wskaźnik zaopatrzenia organizmu w witaminę D. Drugi, będący formą aktywną, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, czyli kalcytriol, powstaje w kanalikach nerkowych i działa poprzez swój receptor VDR<sup>[1-3]</sup>. Receptorowy mechanizm działania witaminy D przedstawiono na rycinie 1<sup>[4]</sup>. Wynika z niej, że kompleks kalcytriol/VDR/RXR pełni rolę czynnika transkrypcyjnego genów zależnych od witaminy D. Jeszcze do niedawna uważano, że dzięki receptorowemu mechanizmowi działania kalcytriol reguluje funkcje około

500 genów, obecnie zaś, że każda komórka i tkanka ciała ludzkiego jest wyposażona w receptory dla witaminy D<sup>[5,6]</sup>. W tym kontekście rola auto- i parakrynną witaminy D jest bardzo istotna, wpływa bowiem na wiele procesów odpowiedzialnych za zdrowie. W układzie immunologicznym reguluje funkcje monocytów, makrofagów, komórek dendrytycznych oraz limfocytów B i T. Jej właściwości przeciwzapalne wynikają ze zwiększenia produkcji katelicyny, β-defensyny oraz pobudzenia fagocytozy i chemotaksji. Wpływa także na zmniejszenie produkcji interleukin: IL-2, IL-6, IL oraz TNF-α, TNF-γ, hamuje proliferację i różnicowanie limfocytów B, wpływa na wzrost liczby limfocytów T i filagryny<sup>[7,8,9]</sup>. Reguluje ponadto czynność sekrecyjną komórek β, wyrównanie metaboliczne i występowanie przewlekłych powikłań cukrzycy<sup>[10,11]</sup>. Ma działanie antyproliferacyjne i proapoptyczne, poprzez zwiększenie ekspresji kadhedryny E oraz hamowanie aktywności metaloproteaz i proteaz serynowych, zmniejszenie ekspresji integrzyn w komórkach nowotworowych. Hamuje w nich angiogenezę<sup>[12,13]</sup>.

Mimo wielu publikacji opisujących rolę i znaczenie witaminy D dla zdrowia publicznego, jej niedobory w populacji wieku rozwojowego są powszechne (szczególnie w okresie szkolnym i młodzieżowym), a niektóre dzieci i młodzież narażone są na jej niedobory w szczególny sposób<sup>[1,2,5,14-16]</sup>. Grupy ryzyka niedoboru witaminy D przedstawiono w tabeli 1<sup>[7,16,17]</sup>.

**Ryc. 1.** Receptorowy mechanizm działania witaminy D (Tavera-Mendoza LE, White JH 2008)



### Znaczenie witaminy D w chorobach infekcyjnych wieku rozwojowego

Regulacyjna w stosunku do procesów immunologicznych rola kalcytriolu wpływa na odpowiedź organizmu dziecka na infekcje<sup>[8,9]</sup>. Wykazano, że już niskie stężenie 25(OH)D w krwi pępowinowej łączy się z większą podatnością na infekcje układu oddechowego w okresie niemowlęcym<sup>[17,18]</sup>. Już na podstawie analizy 12 badań wykazał znacząco niższe, w porównaniu do grupy kontrolnej, stężenia witaminy D u dzieci z infekcjami dolnych dróg oddechowych<sup>[19]</sup>. Kolejne dwa doniesienia dotyczące dzieci z infekcjami dróg oddechowych wskazują jednak, że proces zapalny nie zmienia stężenia witaminy D, a jej niedobór tak samo często dotyczy dzieci chorych, jak i zdrowych<sup>[20,21]</sup>. U ciężko chorych dzieci (hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii, posocznica) niskie stężenia dotyczyły jednak większości z nich<sup>[22,23]</sup>.

### Niedobór witaminy D w chorobach alergicznych i autoimmunologicznych

Optymalne, powyżej 30 ng/ml, zaopatrzenie ustroju

w witaminę D u dzieci i młodzieży z astmą oskrzelową zmniejsza ryzyko jej zaostrzeń i zwiększa efektywność leczenia glikokortykosteroidami<sup>[7,8,22]</sup>. Niedobór zaś sprzyja epizodom świszczącego oddechu<sup>[2,17]</sup> oraz atopowemu zapaleniu skóry i alergii pokarmowej<sup>[8,24-26]</sup>. Także w innych przewlekłych chorobach o podłożu autoimmunologicznym opisywane są niskie stężenia metabolitu wątrobowego witaminy D. W cukrzycy typu I łączy się on z większym ryzykiem zachorowania na tę chorobę, sezonowością zachorowań, a następnie z brakiem jej wyrównania metabolicznego i zwiększeniem zapotrzebowania na insulinę<sup>[2,7,10,11,17,27,28]</sup>. Holic i inni badacze wskazują także na znaczącą rolę witaminy D w ograniczeniu intensywności procesów zapalnych i ich powikłań w schorzeniach reumatycznych, nieswoistych zapaleniach jelit, celiakii, mukowiscydozie<sup>[2,5,6,11,12,29,30]</sup>.

### Witamina D w innych zaburzeniach stanu zdrowia i chorobach wieku dziecięcego

Jak już wspomniano, czynnikiem ryzyka niedoboru witaminy D jest otyłość<sup>[2,7,16,17]</sup>. Witamina D jest związkem lipofilnym, jej powinowactwo do tkanki tłuszczowej prowadzi do

obniżenia stężenia 25(OH)D w surowicy krwi, co jest opisane przez Wąsowskiego i wsp. oraz Olsona i wsp.<sup>[31,32]</sup> Czynniki zwiększającymi ryzyko niedoboru tej witaminy u otyłych dzieci są płeć żeńska, okres pokwitania, pora roku, a możliwymi następstwami – dyslipidemia i zaburzenia homeostazy glukozy<sup>[32-34]</sup>. W piśmiennictwie podkreśla się także związek niedoborów witaminy D w okresie ciąży z chorobami z kręgu autyzmu u dzieci<sup>[2,6,17,35,36]</sup>. Suplementacja farmakologiczna może natomiast poprawiać stan kliniczny chorych dzieci, także tych z mózgowym porażeniem dziecięcym i zespołem Downa, ponieważ zmniejsza skłonność do złamań kości, otyłości i osteoporozy<sup>[6,37]</sup>. Podobne spostrzeżenia dotyczą chorób nowotworowych u dzieci, w których witamina D wpływa korzystnie na przebieg choroby per se i ogranicza wymienione już powikłania<sup>[13,38]</sup>. Podkreślenia wymaga fakt, że plejotropowy wpływ witaminy D na wyżej opisane ostre i przewlekłe choroby występujące u dzieci może skracać ich przebieg, łagodzić objawy kliniczne i zapobiegać powikłaniom. W tych sytuacjach klinicznych stosujemy witaminę D jako suplement diety w celach profilaktycznych oraz jako terapię wspomagającą.

## Rola endokrynną (kalcemiczną) witaminy D

Z kolei działanie klasyczne – endokrynną – kalcytriolu to regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz bezpośredni wpływ na komórki kości. W osteoblastach stymuluje on syntezę kolagenu, fosfatazy zasadowej i osteokalcyny, a przy wzroście stężenia PTH pobudza je do wytwarzania limfokin aktywujących osteoklasty oraz przyspieszających fuzję prekursorów osteoklastów i tworzenie dojrzałych komórek kościogubnych. To działanie wynika z pobudzenia ekspresji czynnika RANKL, który jest ligandem dla RANK,

mieszczącego się na powierzchni preosteoklastów (układ RANK/RANKL/OPG). Dzięki temu działaniu 1,25(OH)<sub>2</sub>D nasila resorpcję kości i zwiększa stężenie wapnia i fosforanów w układzie krążenia<sup>[1,4,39]</sup>.

## Choroba metaboliczna kości wcześniaków

Jest to zaburzenie mineralizacji szkieletu, które dotyczy dzieci urodzonych poniżej 32 tygodnia ciąży z masą ciała poniżej 1500 g. Dotyczy 70% dzieci z urodzeniową masą ciała poniżej 800 g. U jego podłoża leży niedobór wapnia, fosforu i witaminy D. Czynniki sprzyjającymi są m.in.: całkowite żywienie parenteralne, pokarm kobiecy, zmniejszona aktywność ruchowa, przedłużona wentylacja mechaniczna, leczenie infekcji i stosowanie glikokortykosteroidów. Klinicznie manifestuje się rozmiękaniem kości potylicy, dużym ciemieniem przednim, wydatnymi guzami czołowymi, złamaniami patologicznymi. Z hipofosfatemii wynika obniżone napięcie mięśniowe, arefleksja, drżenia<sup>[35,40-42]</sup>.

## Krzywica niedoborowa

Jest chorobą ogólnoustrojową, która wynika z zaburzenia mineralizacji rosnącego szkieletu (niemowlęta, wczesny okres pokwitania)<sup>[6,17]</sup>. Jej etiologia łączy się, podobnie jak osteopenii wcześniaczej, z niedoborem wapnia, fosforu oraz, przede wszystkim, witaminy D. Zmieniające się warunki społeczne (migracja, niski status ekonomiczny, religia) sprawiają, że jest to nadal aktualny problem dotyczący przede wszystkim niemowląt. Klasycznym objawom kostnym (rozmiękanie kości potylicy, guzy czołowe, opóźnione zamykanie ciemiączek, różaniec krzywicy, bransolety krzywicze, koślawość bądź szpotawość kolan) towarzyszy opóźnienie rozwoju somatycznego i fizycznego. Najbardziej skuteczną metodą zapobiegania krzywicy jest odpowiednia suplementacja witaminy D<sup>[17,35,43]</sup>.

## Osteoporoza i mała masa kostna w wieku rozwojowym

Zgodnie z kryteriami ISCD (Międzynarodowe Towarzystwo Densytometrii Klinicznej) z 2013 roku, osteoporozę u dzieci i młodzieży rozpoznaje się na podstawie wyniku badania densytometrycznego oraz przebytych, klinicznie istotnych złamaniach kości. Wynik badania densytometrycznego, w którym oceniana jest gęstość mineralna kości (BMD – bone mineral density), wykonanego w programie całego ciała (TBLH – total body less head) lub spine (odcinek lędźwiowy kręgosłupa), upoważnia do rozpoznania osteoporozy, gdy

**Tabela 1.** Wybrane czynniki ryzyka niedoboru witaminy D wśród dzieci

Czynniki ryzyka
niedobór witaminy D u matki w okresie ciąży
poród przed terminem
ciemna pigmentacja skóry
wyłącznie karmienie piersią powyżej 6 miesiąca życia
atrezja dróg żółciowych i przewlekłe choroby wątroby
mukowiscydoza
zaburzenia wchłaniania i nieswoiste zapalenia jelit
przewlekła niewydolność nerek
przewlekłe stosowanie leków (ryfampicyny, przeciwdrgawkowych, glikokortykosteroidów, przeciwgrzybiczych, przeciwretrowirusowych)
ograniczona synteza skórna (szerokość geograficzna północna, zima, przebywanie w zamkniętych pomieszczeniach)

wskaźnik Z-score (odniesienie do płci, wieku i wymiarów ciała) jest równy lub niższy niż  $-2,0^{[44,45]}$ .

Klinicznie istotne złamania kości to: niskoenergetyczne złamanie jednego lub więcej kręgu, dwa lub więcej złamania kości długich do 10 roku życia lub trzy złamania kości długich do 19 roku życia<sup>[46]</sup>. Osteoporoza w wieku rozwojowym może być pierwotna lub wtórna (częściej). Do wtórnego obniżenia gęstości mineralnej kości mogą prowadzić przewlekłe choroby zapalne, leczenie glikokortykosteroidami (najczęstsza postać osteoporozy wtórnej u dzieci) lub przewlekłe unieruchomienie<sup>[46,47]</sup>. Pozostałe zaburzenia, w których należy wykonywać w wieku rozwojowym badania densytometryczne kości, to pierwotne choroby kości: idiopatyczna osteoporoza młodzieńcza, wrodzona łamliwość kości, zaburzenia endokrynologiczne, choroby wrodzone (np. zespół Marfana)<sup>[44,47]</sup>. Terapia osteoporozy i małej masy kostnej (wskaźnik Z-score badania densytometrycznego poniżej  $-2,0$ , ale bez przebytych złamań kości) to przede wszystkim podaż witaminy D i preparatów wapnia, ponieważ powinno się utrzymać fizjologiczną przewagę procesów kościotworzenia.

## Złamania kości

Wśród zdrowych dzieci około 50% chłopców i 1/3 dziewcząt do 18 roku życia dozna złamania kości<sup>[48]</sup>. Jednym z czynników ryzyka złamania kości jest niedobór witaminy D<sup>[2,6,7,48,49]</sup>. Kolejnym zaś, związanym z wpływem witaminy D na komórki kości, jest polimorfizm receptora dla witaminy D (VDR), co wykazano w populacji dzieci z terenu centralnej i wschodniej Polski<sup>[50,51]</sup>.

W zaburzeniach mineralizacji kośćca wieku rozwojowego, zarówno pierwotnych (krzywica, osteopenia wcześniaków, osteoporoza samoistna), jak i wtórnych (osteoporoza, obniżona gęstość mineralna kości), wynikających z kalcemicznego działania kalcytriolu, witamina D jest stosowana w profilaktyce i leczeniu tych nieprawidłowości. Pełni zatem rolę podwójną: suplementu diety i podstawowego preparatu farmakologicznego. Należy podkreślić, że profilaktyczne stosowanie witaminy D u zdrowych dzieci zapobiega stanom niedoborowym, co wpływa korzystnie na ogólny stan zdrowia populacji.

## Podsumowanie

Witamina D jest jednoznacznie postrzegana jako ważny element zdrowia publicznego, ponieważ wpływa na wiele procesów metabolicznych i immunologicznych odpowiedzialnych za zdrowie dzieci i młodzieży oraz innych grup

wiekowych. Jest ona zaangażowana w profilaktykę i leczenie chorób układu kostnego od okresu noworodkowego do osiągnięcia dojrzałości. Optymalne zaopatrzenie rosnącego i dojrzewającego organizmu w witaminę D zapobiega wielu dolegliwościom somatycznym i następstwom leczenia chorób przewlekłych oraz łagodzi przebieg chorób infekcyjnych, autoimmunologicznych, metabolicznych i psychicznych.

## Piśmiennictwo:

1. Pludowski P, Karczmarewicz E, Czech-Kowalska J i wsp. Nowe spojrzenie na witaminę D – bilans korzyści i zagrożeń. Biuletyn Akademii Gerber, wrzesień 2011.
2. Holick MF. The influence of vitamin D on bone health across the life cycle. Vitamin D epidemic and its health consequences. The Journal of Nutrition 2010; 4: 2739-48.
3. Pludowski P, Misiorowski W, Konstanynowicz J i wsp. Profilaktyka i leczenie niedoboru witaminy D – wybór właściwych rekomendacji. Post N Med. 2016; XXIX (10): 738-46.
4. Tavera-Mendoza LE, White JH. Słoneczna tarcza. Świat Nauki 2008; 1 (197): 34-41.
5. Lorenc RS, Karczmarewicz E, Kryśkiewicz E i wsp. Zasady suplementacji i standardy oceny zaopatrzenia organizmu w witaminę D w świetle jej działania plejotropowego. Standardy Medyczne. Pediatria 2012; 9: 595-604.
6. Łukaszkiwicz J. Blaski i cienie syntezy skórnej witaminy D. Standardy Medyczne. Pediatria 2015; 12: 112-16.
7. Fulgheri G, Malinowski B, Bergaman K. Association between vitamin D deficiency and allergic diseases. JIFCC 2011; 22 (2): 39-44.
8. Samoliński B, Krzych-Falta E, Samoliński Ł. Znaczenie witaminy D w strategii zdrowia publicznego: jej rola w zapaleniach dróg oddechowych. Terapia 2015; reprint z 12 (332): 3-7.
9. Dąbrowska-Leonik N, Bernatowska E. Witamina D a odporność u dzieci. Ped. Pol 2016; 91; 251-56.
10. Hafez M, Hassan M, Musa N i wsp. Vitamin D status in Egyptian children with type 1 diabetes and the role of vitamin D replacement in glycemic control. J Pediatr Endocrinol Metab 2017; 30: 389-94.
11. Martin T, Campbell K. Witamina D a cukrzyca. Diabetologia po Dyplomie 2011; 8 (3): 21-25.
12. Kuryłowicz A, Bednarczuk T, Nauman J. Wpływ niedoboru witaminy D na rozwój nowotworów i chorób autoimmunologicznych. Pol J Endocrinol 2007; 58 (2): 140-52.
13. Kulling PM, Olson KC, Olson TL. Vitamin D in hematological disorders and malignancies. Eur J Haematol 2017; 98 (3): 187-97.
14. Wójcik M, Pludowski P, Rowińska E i wsp. Stężenie 25(OH) D u noworodków, niemowląt, dzieci i nastolatków – przegląd danych konsultacyjnej poradni pediatrycznej z trzech dekad. Standardy Medyczne. Pediatria 2015; 12: 112-16.
15. Chlebna-Sokół D, Michalus I, Rusińska A i wsp. Ocena stężenia witaminy D w surowicy u dzieci hospitalizowanych z powodu objawów klinicznych sugerujących zaburzenia w układzie kostnym. Endokrynol. Ped. 2016; 15; 23-32.
16. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M i wsp. Wytyczne suplementacji witaminy D dla Europy Środkowej; Rekomendowane dawki witaminy D dla populacji zdrowej oraz dla grup ryzyka deficytu witaminy D. Endokrynol Pol 2013; 64 (4): 74-81.
17. Ariganjoye R, Al-Habib S Medical Group. Pediatric hypovitaminosis D. Glob Pediatr Health 2017; doi: 10.1177/2333794 X16685504.
18. Fried DA, Rhyu J, Odato K i wsp. Maternal and cord blood vitamin D status and childhood infection and allergic disease: a systemic review. Nutr Rev 2016; 74(6): 387-410.
19. Jat K. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systemic review and meta-analysis of observational studies. Trop Doct 2017;47(1): 77-84.
20. Haugen J, Chandyo RK, Ulak M i wsp. 25-hydroxy-Vitamin D concentration is not affected by severe or non-severe pneumonia, or inflammation, in young children. Nutrients 2017; doi: 10.3390/nu 9010052.
21. Sismanlar T, Aslan AT, Gülbahar Ö i wsp. The effect of vitamin D on lower respiratory tract infections in children. Turk Periatr Ars 2016; 51(2): 94-99.
22. Ponnarneni S, Kumar Angurana S, Singhi S i wsp. Vitamin D deficiency in critically ill children with sepsis. Pediatr Int Child Health 2016; 36(1): 15-21.
23. Prasad S, Raj D, Warsi S i wsp. Vitamin D deficiency and critical illness. Indian J Pediatr 2015; 82(11): 991-5.
24. Miraglia Del Giudice M, Allegorico A. The role of vitamin D in allergic diseases in children. J Clin Gastroenterol 2016 Nov/Dec;50 suppl2, s133-s135.
25. Robl R, Uber M, Abagge KT i wsp. Serum vitamin D levels not associated with atopic dermatitis severity. Pediatr Dermatol 2016; 33(3): 283-8.

26. Samochocki Z. Czy witamina D ma wpływ na rozwój i przebieg atopowego zapalenia skóry? *Standardy Medyczne. Pediatria* 2012; 9: 623-5.
27. Hypponen E, Laara E, Reunanen A i wsp. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-3.
28. Savastio S, Cadario F, Genoni G i wsp. Vitamin D deficiency and glycemic status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *PLoS One* 2016; doi: 10.1371/journal.pone.0162554.eCollection 2016.
29. Guz-Mark A, Rinawi F, Egotubov O i wsp. Pediatric-onset inflammatory bowel disease poses for low bone mineral density et early adulthood. *Dog Liver dis* 2017; doi: 10.1016/j.dld.2017.01.151.
30. Björk S, Brundin C, Karrison M i wsp. Reduced bone mineral density in children with screening-detected celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol nutr* 2017; doi: 10.1097/MPG.0000000000001568.
31. Wąsowski M, Czerwińska E, Marcinkowska-Suchowierska E. Otyłość – stan predysponujący do niedoborów witaminy D. *Post Nauk Med.* 2012; 3: 265-73.
32. Olson ML, Malouf NM, Oden JD i wsp. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to glucose homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(1):279-85.
33. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Gundulain MJ i wsp. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. *Nutr Diabetes* 2017; doi: 10.1038/nutd.2016.50.
34. Erol M, Bostan Gayret Ö, Hamilçikan AE i wsp. Vitamin D deficiency and insulin resistance as risk factors for dyslipidemia in obese children. *Arch Argent Padiatr* 2017; 115(2): 133-9.
35. Elsoni DH, Hammound MS. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2017; doi: org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.023.
36. Mazahery H, Camargo AC Jr, Conlon C i wsp. Vitamin D and autism spectrum disorder: a literature review. *Nutrients* 2016; doi:10.3390/nu8040236.
37. Feng J, Shan L, Du L i wsp. Clinical improvement following vitamin D supplementation in autism spectrum disorder. *Nutr Neurosci* 2016, doi: 10.1080/1028415X.2015.1123847.
38. Demirsoy U, Sarper N, Aylan Gelen S i wsp. The association of oral vitamin D and calcium supplementation with bone mineral density in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. *J Pediatr Hemetol Oncol* 2017, doi:10.1097/MPH0000000000000797.
39. Haussler MR, Jarutka PW, Mizwicki M i wsp. Vitamin D receptor (VDR)-mediated action of 1 $\alpha$ 25(OH) $_2$  vitamin D $_3$ : genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(4): 543-59.
40. Jakubowska-Pietkiewicz E, Szczepaniak-Kubat A, Chlebna-Sokół D. Metabolic bone disease in preterm infants: two cases report. *Archives of Perinatal Medicine* 2009; 15(4): 230-2.
41. Wesół-Kucharska D, Laskowska J, Sibilska M i wsp. Prevention of osteopenia in premature infants. *Med. Wieku Rozwoj* 2008; 12(4): 924-32.
42. Hitrova S, Slancheva B, Popivanova A i wsp. Osteopenia of prematurity – prophylaxis, diagnostic and treatment. *Akush Ginecol* 2012; 51(7): 24-30.
43. Thacher T, Pludowski P, Kiely M. Nutritional rickets- global guidelines for prevention and treatment. *Standardy Medyczne. Pediatria* 2015; 12: 587-92.
44. A practical guide to bone densitometry in children. *National Osteoporosis Society* 2004.
45. Rauch F, Plotkin H, DiMeglio L i wsp. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2007 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2008; 11(1): 22-28.
46. Bachrach LK, Gordon CM. Section on Endocrinology. Bone densitometry in children and adolescents. *Pediatrics* 2016; doi: 10.1542/peds.2016-2398.
47. Bianchi ML, Leonard MB, Bechtold S i wsp. Bone health in children and adolescents with chronic diseases that may affect the skeleton: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2014; 17(2):281-94.
48. Gordon CM, Zemel BS, Wren TAL i wsp. The determinants of peak bone mass. *The J of Pediatrics* 2017; 180: 261-9.
49. Al-Daghri NM, Alijohani N, Rahman S i wsp. Serum 25-hydroxyvitamin D status among Saudi children with and without a history of fracture. *J Endocrinol Invest* 2016; doi: 10.1007/s40618-016-0496-7.
50. Jakubowska-Pietkiewicz E, Fendler W, Młynarski W i wsp. Selected risk factors of fractures in children – own observation. *Cent Eur J Med.* 2012; 7(5): 635-41.
51. Karpiński M, Galicak A, Milewski R i wsp. Association between Vitamin D Receptor polymorphism and serum vitamin D levels in children with low-energy fractures. *J Am Coll Nutr* 2017; 36(1): 64-71.