

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Rachitis: etiology, pathogenesis, diagnostics, prevention and treatment

Skaidra Bieliūnaitė¹, Agnė Skvarnavičiūtė¹, Diana Patapova²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine

²Rokiškis Primary Health Care Center

Abstract

Introduction: rachitis is a bone mineralization or calcification disorder that is caused by a vitamin D and/or calcium/phosphate deficiency. The disorder results in brittle bones or bone deformations. Rachitis remains a serious global health concern that increases short-term morbidity and mortality as well as potentially having long-term negative health effects. Rachitis is most often caused by a vitamin D deficiency, it is therefore important to focus on both prevention and treatment.

Aim: to find out the etiology, pathogenesis, diagnostics, treatment, and prevention of rachitis.

Methodology: the literature used for this review was selected using the “PubMed” database. The literature search was conducted using selected keywords. More than 30 publications on rachitis were analyzed.

Results. Many children that develop rachitis in early childhood suffer from progressing leg deformations. In order to be diagnosed with rachitis, a patient must exhibit clinical symptoms that are confirmed by biochemical and instrumental tests. Radiological testing continues to be the golden standard for diagnosing symptoms of rachitis. Rational diet, care and exposure to sunlight are the primary recommended prevention methods. Rachitis is usually treated with ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) either of which is to be taken daily for several weeks.

Conclusions: 1. Rachitis remains a serious global health concern that increases short-term morbidity and mortality as well as potentially having long-term negative health effects. 2. In order to be diagnosed with rachitis, a patient must exhibit clinical symptoms that are confirmed by biochemical and instrumental tests. 3. Rational diet, care and exposure to sunlight are the primary recommended prevention methods. 4. Rachitis is usually treated with ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) either of which is to be taken daily for several weeks.

Keywords: nutritional rickets, rachitis, vitamin D deficiency.

Rachitas: etiologija, patogenezė, diagnostika, prevencija ir gydymas

Skaidra Bieliūnaitė¹, Agnė Skvarnavičiūtė¹, Diana Patapova²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas

²Rokiškio pirminės asmens sveikatos priežiūros centras

Santrauka

Įvadas: rachitas - tai kaulų mineralizacijos ar kalcifikacijos sutrikimas, atsirandantis dėl vitamino D ar (ir) kalcio/fosfatų apykaitos sutrikimo ir sukeliantis kaulų lūžius ar deformacijas. Rachitas tebėra svarbi pasaulinė sveikatos problema, lemianti ne tik trumpalaikį sergamumą ir mirtinumą, bet gali turėti ir ilgalaikių žalingų padarinių. Rachitą dažniausiai lemia vitamino D trūkumas, todėl svarbu skirti dėmesį tiek profilaktikai, tiek gydymui.

Tikslas: išsiaiškinti rachito etiologiją, patogenezę, diagnostiką, prevenciją ir gydymą.

Metodika: literatūra šiai apžvalgai buvo rinkta naudojant „PubMed“ duomenų bazę. Literatūros paieška buvo atliekama naudojant parinktus raktinius žodžius, išnagrinėta daugiau kaip 30 publikacijų, susijusių su rachitu.

Rezultatai: daugeliui vaikų, kuriems išsivysto rachitas ankstyvoje vaikystėje, progresuoja kojų deformacijos. Rachito diagnozei reikalingi klinikiniai simptomai ir juos patvirtinantys biocheminiai ir instrumentiniai tyrimai. Radiologinė diagnozė su rachitui būdingais požymiais ir toliau yra auksinis standartas. Profilaktikai pirmiausia rekomenduojama racionali mityba, priežiūra, buvimas saulėje. Rachitas paprastai gydomas ergokalciferoliu (vitaminu D2) arba cholekalciferoliu (vitaminu D3). Pasirinktas preparatas skiriamas kasdien keletą savaičių.

Išvados: 1. Rachitas tebėra svarbi pasaulinė sveikatos problema, lemianti ne tik trumpalaikį sergamumą ir mirtinumą, bet gali turėti ir ilgalaikių žalingų padarinių. 2. Rachito diagnozei reikalingi klinikiniai simptomai ir juos patvirtinantys biocheminiai ir instrumentiniai tyrimai. 3. Profilaktikai pirmiausia rekomenduojama racionali mityba, priežiūra, buvimas saulėje. 4. Rachitas paprastai gydomas ergokalciferoliu (vitaminu D2) arba cholekalciferoliu (vitaminu D3), pasirinktas preparatas skiriamas kasdien keletą savaičių.

Raktažodžiai: rachitas, vitamino D stoka.

1.1. Įvadas. Rachitas

Anglų ortopedas Francisas Glissonas 1651 m. pateikė išsamų klinikinį ir patologinį rachito apibūdinimą, jis pastebėjo, kad paveldimumas ir nepakankama motinos mityba yra pagrindiniai rachito išsivystymo veiksniai [1].

Šiuo metu žinoma, kad rachitas - tai kaulų mineralizacijos ar kalcifikacijos sutrikimas, atsirandantis dėl vitamino D ar (ir), kalcio/fosfatų apykaitos sutrikimo ir sukiantis kaulų lūžius ar deformacijas [2]. Nepaisant šių laikų pažangos, rachitas išlieka visuomeninė sveikatos problema daugelyje išsivysčiusių šalių kaip atsinaujinusi ir paplitusi liga, nors vitamino D stokos rachitas jau buvo beišnykstantis [3].

1.2. Rachito etiologija

Rachitas nurodo nepakankamą mineralizaciją augimo plokštelėje ir paprastai yra susijęs su nenormaliu kalcio ir (arba) fosfato kiekiu serume. Yra keletas rachito potipių, įskaitant maistinius rachitus, kuriuos sukelia vitamino D trūkumas, ir (arba) kalcio ir (arba) fosfato), nuo vitamino D priklausomus rachitus (vitamino D apykaitos defektus) ir hipofosfateminius rachitus (vitaminui D atsparūs rachitai, atsirandantys dėl inkstų fosfatų išsekimo) [4].

Rachitą visame pasaulyje pirmiausia sukelia vitamino D trūkumas. Vidutinio klimato šalyse rachitą paprastai sukelia vitamino D trūkumas, kai motinai trūksta vitamino D, vaikas žindomas be vitamino D papildų ir/ar esant mažam vitamino D vartojimui bei būnant mažai saulėje. Dabar vis labiau pripažįstama, kad motinos vitamino D atsargos ir žindymo trukmė yra svarbūs kūdikio vitamino D būklę lemiantys veiksniai. Daugeliui vaisingo amžiaus moterų trūksta vitamino D. Kalcio trūkumas taip pat pripažįstamas svarbia mitybos rachito priežastimi visame pasaulyje, paprastai yra susijęs su ribotu ar nepakankamu pieno produktų suvartojimu [5,6].

Genetines rachito priežastis galima suskirstyti į dvi grupes. Pirmąją grupę sudaro genetiniai vitamino D biosintezės ir veikimo sutrikimai, pavyzdžiui, nuo vitamino D priklausomas 1A tipo rachitas (VDDR1A), nuo vitamino D priklausomas 1B tipo rachitas (VDDR1B), nuo vitamino D priklausomas 2A tipo rachitas (VDDR2A) ir nuo vitamino D priklausomi 2B tipo rachitai (VDDR2B). Antroji grupė apima per didelio inkstų fosfatų netekimo genetinius sutrikimus (paveldimas hipofosfateminis rachitas) dėl inkstų kanalėlių fosfatų reabsorbcijos sutrikimo dėl su FGF23 susijusių ar nuo FGF23 nepriklausomų priežasčių [7]. Kalbant apie antrąją grupę, dažnesnė paveldimo hipofosfateminio rachito forma yra su X chromosoma susijęs susirgimas, dažniausiai sukeltas mutacijos PHEX gene [8]. Paveldimas hipofosfateminis rachitas su hiperkalciurija yra retas autosominis recesyvinis sutrikimas, pasireiškiantis asmenims, turintiems heterozigotines arba homozigotines funkcijos praradimo mutacijas natrio - fosfato transporteryje [9]. Auglio sukeltas hipofosfateminis rachitas taip pat yra retas, jis susijęs su fibroblastų augimo 23 faktoriumi (FGF-23) [10]. Be visa to, hipofosfateminių rachitą gali sukelti tubulopatijos, tokios kaip Fankoni tipo tubulopatija [11].

1.2. Rachito patogenezė

Rachitas yra susijęs su lėtine hipofosfatemija ir hipokalcemija. Hipofosfatemija arba hipokalcemija, manoma, kenkia mineralizacijai mažindama kalcio ir fosfatų produkciją. Lėtinę hipofosfatemiją, sukeliančią rachitą, dažniausiai sukelia sutrikusi žarnyno fosfatų absorbcija ir (arba) inkstų fosfatų išsekimas [12]. Taip pat hipofosfateminio rachito atveju šlapimo fosfato praradimas gali būti arba generalizuotos kanalėlių disfunkcijos dalis, kaip Fankoni sindromo atveju, arba antrinis, dėl padidėjusios sintezės/sumažėjusio FGF-23 katabolizmo, arba inaktyvuotas genų, koduojančių nuo

natrio priklausomus fosfato pernešėjus, mutacijų proksimaliniame inkstų kanalėlyje. O hipokalceminis rachitas, atsirandantis dėl kalcio trūkumo, gali pasireikšti dėl sunkaus vitamino D trūkumo, nesugebėjimo susidaryti nei 25-hidroksivitamino D, nei 1,25-dihidroksi vitamino D arba dėl galutinio organo atsparumo 1,25-dihidroksi vitaminui D3 [13]. Todėl dėl mažo kalcio kiekio, kurį greitai pajunta kalcio jutimo receptorius, esantis prieskydinėje liaukoje, padidėja parathormono (PTH) išsiskyrimas. Šis antrinis hiperparatiroidizmas stimuliuoja osteoklastinę kaulų rezorbciją, siekdamas išlaisvinti sukauptus kaulų mineralus [14]. Padidėjęs PTH taip pat išsaugo kalcį inkstuose, sumažindamas kalcio išsiskyrimą, tačiau padidina fosfatų išsiskyrimą. Tai sukelia užsitęsusią fosfaturiją ir dėl to pasireiškia hipofosfatemija. Galų gale, kai išnaudojamas kompensacinis mechanizmas, kalcio kiekis serume nukrenta žemiau normos ribų [15].

1.3. Rachito klinika ir diagnostika

Rachito klinika skiriasi priklausomai nuo amžiaus ir deficito sunkumo [16]. Daugeliui vaikų, kuriems išsivysto rachitas ankstyvoje vaikystėje, progresuoja kojų deformacijos - *genu varum*. Vaikai, kuriems rachitas išsivysto pirmaisiais gyvenimo metais, pradeda vaikščioti vėliau (>18 mėn.), o kai rachitas išsivysto vyresniems (> 3m.) vaikams, dažnos deformacijos *genu valgum* arba *genu varum* ir *genu valgum* derinys. Vyresni vaikai gali skųstis kaulų skausmu, jiems lengvai lūžta kaulai, krenta svoris, gali būti sumažėjęs ir žemas ūgis dėl progresuojančių kojų deformacijų. Kūdikiams, sergantiems rachitu, susijusiu su vitamino D trūkumu ar vitamino D apykaitos sutrikimais, taip pat gali išsivystyti traukuliai dėl hipokalcemijos ir gyvybei pavojingos kardiomiopatijos [17].

Kiti rachito požymiai yra riešų, kelių ir kulkšnių patinimas, iškili kakta, suminkštėję pakaušio srities kaukolės kaulai, vėlyvas momenėlio užsivėrimas,

rachitiniai karoliai šonkaulių priekiniuose galuose, Harisono vagos susiformavimas diafragmos prisitvirtinimo vietoje, raumenų silpnumas, stuburo deformacijos, taip pat vėliau dygsta dantys, sutrinka emalio raida, būdinga osteopenija [18,19].

Rachito diagnozei reikalingi klinikiniai simptomai ir juos patvirtinantys biocheminiai ir instrumentiniai tyrimai [20].

Biocheminiai kriterijai, naudojami rachito diagnozei, yra 25-hidroksicholekalciferolis (būdingas jo sumažėjimas), šarminė fosfatazė (būdingas padidėjimas), prieskydinių liaukų hormonas (būdingas padidėjimas, tik hipofosfateminio rachito atveju gali būti normali arba nežymiai padidėjusi koncentracija), kalcio koncentracija (hipokalceminio rachito atveju dažniausiai būna sumažėjusi, o hipofosfateminio rachito atveju kalcio koncentracija dažniausiai yra normali), neorganinio fosforo koncentracija (hipokalceminio, hipofosfateminio rachito atveju sumažėjusi) [21].

Vienas iš dažniausiai naudojamų rachito diagnozavimo būdų - rentgenograma, o pagrindinis radiologinis rachito požymis yra aptinkamas augimo plokštelėje su plačiomis ir sunykusiomis metafizėmis bei siaura laikino kalkėjimo zona [22].

1.4. Rachito profilaktika

Rachito profilaktika skiriama į tris mechanizmus: saulės poveikis, sveika mityba ir vitamino D vartojimas [23]. Taigi, pirmiausia rekomenduojama racionali mityba, priežiūra, buvimas saulėje [24]. Labai svarbu vitamino D kiekis dar nėštumo metu, tai lemia vaisiaus griaučių vystymąsi, dantų emalio formavimąsi, vaisiaus augimą bei vystymąsi. Yra įrodymų, kad vitamino D kiekis motinos organizme turi ilgalaikį poveikį naujagimiui [25]. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos akušerijos diagnostikos ir gydymo metodikose rekomenduojama nustatyti 25-dihidroksivitamino D kiekį

moterims, kurioms yra rizikos veiksnių (vegetarizmas, nutukimas, mažai būnama lauke), jei vitamino D trūksta, skiriama dienos dozė – 10 µg [26]. Pagal naujausias rekomendacijas, rachito profilaktikai 400 TV (10 µg) vitamino D kiekis yra pakankamas ir rekomenduojama visiems kūdikiams nuo gimimo iki 12 mėnesių amžiaus, neatsižvelgiant į jų maitinimo būdą [27].

1.5. Rachito gydymas

Rachitas paprastai gydomas ergokalciferoliu (vitaminu D2) arba cholekalciferoliu (vitaminu D3), skiriamas kasdien keletą savaičių. Daugelyje esamų rekomendacijų rekomenduojamos dienos dozės yra nuo 1000 iki 10 000 TV, atsižvelgiant į kūdikio amžių, nuo 8 iki 12 savaičių [23]. Kūdikiams iki 12 mėn. amžiaus rekomenduojama 1000 TV/d., nuo 1 iki 12 m. 2000 TV/d., vyresniems nei 12 m. 4000 TV/d. [28]. Svarbu neviršyti rekomenduojamų paros normų, nes yra pastebėta lengva hiperkalcemija ir hipervitaminozė sergantiems rachitu kūdikiams ir vartojantiems vitaminą D [29]. Kalcij, gaunamą su maistu ar papildų pavidalu, reikia reguliariai vartoti kartu su vitaminu D, vidutiniškai 500 mg per parą. Po 4 savaičių rachito gydymo - biocheminio kraujo tyrimo kontrolė, rezultatai turėtų normalizuotis, po 6-12 mėnesių - rentgeno kontrolė [2].

Dar žinomam kūdikiui papildomai kalcio nereikia, nebent yra hipokalcemijos simptomų (tai paprastai pasireiškia jaunesniems nei 6 mėn. kūdikiams), tada į veną lėtai leidžiama 10% kalcio gliukonato 1-2 ml/kg, skiriamas palaikomasis gydymas 10% kalcio gliukonatu (50 mg/kg elementinio kalcio per dieną) [30].

1.7. Apibendrinimas

Rachitas - tai kaulų mineralizacijos ar kalcifikacijos sutrikimas, atsirandantis dėl vitamino D ar (ir) kalcio/fosfatų apykaitos sutrikimo ir sukeliantis kaulų

lūžius ar deformacijas. Rachitas tebėra svarbi pasaulinė sveikatos problema, lemianti ne tik trumpalaikį sergamumą ir mirtingumą, bet gali turėti ir ilgalaikių žalingų padarinių. Rachitą dažniausiai lemia vitamino D trūkumas, todėl svarbu skirti dėmesį tiek profilaktikai, tiek gydymui.

Daugeliui vaikų, kuriems išsivysto rachitas ankstyvoje vaikystėje, progresuoja kojų deformacijos.

Rachito diagnozei reikalingi klinikiniai simptomai ir juos patvirtinantys biocheminiai ir instrumentiniai tyrimai. Radiologinė diagnozė su rachitui būdingais požymiais ir toliau yra auksinis standartas.

Profilaktikai pirmiausia rekomenduojama racionali mityba, priežiūra, buvimas saulėje.

Rachitas paprastai gydomas ergokalciferoliu (vitaminu D2) arba cholekalciferoliu (vitaminu D3), skiriamas kasdien keletą savaičių.

1.8. Išvados

1. Rachitas tebėra svarbi pasaulinė sveikatos problema, lemianti ne tik trumpalaikį sergamumą ir mirtingumą, bet gali turėti ir ilgalaikių žalingų padarinių.
2. Rachito diagnozei reikalingi klinikiniai simptomai ir juos patvirtinantys biocheminiai ir instrumentiniai tyrimai.
3. Profilaktikai pirmiausia rekomenduojama racionali mityba, priežiūra, buvimas saulėje.
4. Rachitas paprastai gydomas ergokalciferoliu (vitaminu D2) arba cholekalciferoliu (vitaminu D3), skiriamas kasdien keletą savaičių.

1.9. Literatūra

1. Shaw NJ. Vitamin D Deficiency Rickets. Vitam D Rickets [Internet]. Basel: KARGER; 2003 [cited 2021 Apr 10]. p. 93–104. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/72772>

2. Lambert AS, Linglart A. Hypocalcaemic and hypophosphatemic rickets. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* Bailliere Tindall Ltd; 2018. p. 455–76.
3. Pettifor JM. Rickets [Internet]. *Calcif. Tissue Int.* Springer; 2002 [cited 2021 Apr 10]. p. 398–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00223-001-0046-x>
4. Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. *Lancet* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014 [cited 2021 Apr 8]. p. 1665–76. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673613616505/fulltext>
5. Creo AL, Thacher TD, Pettifor JM, Strand MA, Fischer PR. Nutritional rickets around the world: an update [Internet]. *Paediatr. Int. Child Health.* Taylor and Francis Ltd.; 2017 [cited 2021 Apr 8]. p. 84–98. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/20469047.2016.1248170>
6. Pettifor JM. Nutritional rickets: pathogenesis and prevention. [Internet]. *Pediatr. Endocrinol. Rev. Pediatr Endocrinol Rev*; 2013 [cited 2021 Apr 8]. p. 347–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23858618/>
7. Acar S, Demir K, Shi Y. Genetic Causes of Rickets [Internet]. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* Galenos Yayinevi; 2017 [cited 2021 Apr 8]. p. 88–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35790329/>
8. Pavone V, Testa G, Gioitta Iachino S, Evola FR, Avondo S, Sessa G. Hypophosphatemic rickets: etiology, clinical features and treatment [Internet]. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* Springer-Verlag France; 2015 [cited 2021 Apr 9]. p. 221–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00590-014-1496-y>
9. Bergwitz C, Miyamoto KI. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and therapy [Internet]. *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* Springer Verlag; 2019 [cited 2021 Apr 9]. p. 149–63. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00424-018-2184-2>
10. Burckhardt MA, Schifferli A, Krieg AH, Baumhoer D, Szinnai G, Rudin C. Tumor-associated FGF-23-induced hypophosphatemic rickets in children: a case report and review of the literature. *Pediatr Nephrol* [Internet]. Springer Verlag; 2015 [cited 2021 Apr 9];30:179–82. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-014-2979-0>
11. Pennisi A, Maranda B, Benoist J, Baudouin V, Rigal O, Pichard S, et al. Nocturnal enteral nutrition is therapeutic for growth failure in Fanconi-Bickel syndrome. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. John Wiley and Sons Inc.; 2020 [cited 2021 Apr 9];43:540–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jimd.12203>
12. Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, Sugimoto T, et al. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia — Proposal by an expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society [Opinion]. *Endocr J* [Internet]. Japan Endocrine Society; 2015 [cited 2021 Apr 8];62:665–71. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/62/8/62_EJ15-0289/_article
13. Chanchlani R, Nemer P, Sinha R, Nemer L, Krishnappa V, Sochett E, et al. An Overview of Rickets in Children [Internet]. *Kidney Int. Reports.* Elsevier Inc; 2020 [cited 2021 Apr 9]. p. 980–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.03.025>
14. Uday S, Högl W. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies [Internet]. *Curr. Osteoporos. Rep. Current Medicine*

- Group LLC 1; 2017 [cited 2021 Apr 9]. p. 293–302. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11914-017-0383-y>
15. Uday S, Högler W. Nutritional rickets & osteomalacia: A practical approach to management. *Indian J Med Res* [Internet]. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2020 [cited 2021 Apr 9];152:356. Available from: <http://www.ijmr.org.in/text.asp?2020/152/4/356/305158>
16. Nguyen-Tang EG, Parvex P, Goischke A, Wilhelm-Bals A. Vitamin D deficiency and rickets: Screening and treatment, practical aspects for clinicians. *Rev Med Suisse* [Internet]. Editions Medecine et Hygiene; 2019 [cited 2021 Apr 9];15:384–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30762999/>
17. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. Nature Publishing Group; 2017 [cited 2021 Apr 10];3:1–20. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp2017101>
18. Nield LS, Mahajan P. Rickets: Not a Disease of the Past [Internet]. *Am. Fam. Physician*. 2006 Aug. Available from: www.aafp.org/afp.
19. Mughal Z. Rickets in childhood [Internet]. *Semin. Musculoskelet. Radiol*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2002 [cited 2021 Apr 10]. p. 183–90. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2002-36715>
20. Wang M, Yang X, Ren L, Li S, He X, Wu X, et al. Biomarkers identified by urinary metabonomics for noninvasive diagnosis of nutritional rickets. *J Proteome Res* [Internet]. American Chemical Society; 2014 [cited 2021 Apr 10];13:4131–42. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/pr500517u>
21. Gram J, Kold Jensen T, Brusgaard K, Brock-Jacobsen B, Brixen Official opponents K, Shaw NJ, et al. PHD THESIS DANISH MEDICAL JOURNAL DANISH MEDICAL JOURNAL1 THIS THESIS IS BASED ON THE FOLLOWING THREE PAPERS. J. 2012.
22. Martel-Villagrán J, Arias-Medina A, García-Mardones G. Usefulness of X-rays in the Differential Diagnosis of Hypophosphataemic Rickets [Internet]. *Adv. Ther. Adis*; 2020 [cited 2021 Apr 10]. p. 89–94. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-019-01183-2>
23. Shaw NJ. Prevention and treatment of nutritional rickets. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* Elsevier Ltd; 2016. p. 145–7.
24. Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* Bailliere Tindall Ltd; 2018. p. 669–84.
25. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents [Internet]. *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2008 [cited 2021 Apr 11]. p. 1142–52. Available from: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/
26. METODIKA PRENATALINĚ DIAGNOSTIKA METODIKOSDALYS.
27. Aguiar M, Atapattu N, Bhatia V, Braegger C, Butler G, Cassinelli H, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Endocrine Society; 2016 [cited 2021 Apr 11];101:394–415. Available from: [/pmc/articles/PMC4880117/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28737142/)
28. Khadilkar A, Khadilkar V, Chinnappa J, Rathi N, Khadgawat R, Balasubramanian S, et al. Prevention and treatment of vitamin D and calcium deficiency in children and adolescents: Indian Academy of Pediatrics (IAP) guidelines. *Indian Pediatr* [Internet]. Springer India; 2017 [cited 2021 Apr 26];54:567–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28737142/>
29. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD. Vitamin D Supplementation and Risk of Toxicity in Pediatrics: A Review of Current Literature. *J Clin*

Endocrinol Metab [Internet]. Endocrine Society; 2014
[cited 2021 Apr 26];99:1132–41. Available from:
<https://academic.oup.com/jcem/article/99/4/1132/253718>

1

30. Pettifor JM. Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* Elsevier; 2005. p. 537–53.