

Podstawowe oznaczenia biochemiczne w ocenie gospodarki wapniowo-fosforanowej u dzieci

Basic serum biochemical parameters in the assessment of calcium-phosphate metabolism in children

Anna Litwin¹, Jolanta Bugajska², Joanna Berska², Krystyna Sztefko²

¹Zakład Biochemii Klinicznej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

²Zakład Biochemii Klinicznej, Instytut Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

Streszczenie

Wstęp: Utrzymanie homeostazy wapniowo-fosforanowej jest niezbędne dla prawidłowego wzrostu i rozwoju dziecka, a kluczową rolę w tym procesie odgrywa witamina D.

Cel pracy: Ocena stężenia wapnia całkowitego (Ca), fosforanów (Pi) i parathormonu (PTH) w zależności od stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu (25(OH)D₃) u dzieci.

Materiał i metodyka: Przeanalizowano 164 wyniki stężenia 25(OH)D₃, Ca, Pi oraz PTH dzieci w wieku od 1 miesiąca do 18 lat, leczonych w USD w Krakowie. Analizę przeprowadzono dla wszystkich wyników, niezależnie od wieku dzieci oraz dla wyników uzyskanych od dzieci poniżej i powyżej 4. roku życia. W surowicy krwi oznaczono stężenia Ca i Pi (metoda suchej chemii), PTH (metoda immunoradiometryczna), 25(OH)D₃ (HPLC).

Wyniki: We wszystkich wynikach potwierdzono statystycznie istotnie wyższe średnie stężenie Ca u dzieci z optymalnym stężeniem 25(OH)D₃ w porównaniu do średniej wartości uzyskanej u dzieci z niedoborem 25(OH)D₃ ($p < 0,05$). Dla próbek pochodzących od dzieci poniżej 4. roku życia stwierdzono istotnie statystycznie wyższe średnie stężenie Ca i Pi u dzieci z optymalnym stężeniem 25(OH)D₃ w porównaniu do dzieci z suboptymalnym stężeniem 25(OH)D₃ (odpowiednio $p = 0,04$ i $p = 0,002$). Dla wszystkich wyników oraz dla wyników dzieci poniżej 4. roku życia stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem Ca i Pi a stężeniem 25(OH)D₃ (odpowiednio $p < 0,002$ i $p < 0,01$; $p < 0,003$ i $p < 0,004$) i brak zależności pomiędzy stężeniem PTH i 25(OH)D₃.

Wnioski: Odnoszenie wyników stężenia wapnia i fosforanów tylko do odpowiednich zakresów wartości referencyjnych może nie być wystarczające do oceny gospodarki wapniowo-fosforanowej. Należy rozważyć, czy u małych dzieci nie powinno się ustalić wartości referencyjnych dla wapnia całkowitego i fosforanów w zależności od poziomów witaminy D.

Abstract

Introduction: The calcium-phosphate homeostasis is important for proper child growth and development and vitamin D plays a crucial role in this process.

Aim: The aim of the study was to assess the relationship between total calcium (Ca), phosphates (Pi), parathyroid hormone (PTH) and the concentration of 25-hydroxycholecalciferol (25 (OH) D₃) in children.

Materials and methods: 164 serum samples were collected from children (1 day to 18 years) hospitalized in University Children's Hospital in Krakow. Concentrations of Ca, Pi (dry chemistry-method), PTH (immunoradiometric-method) and 25(OH)D₃ (HPLC) were determined. The results were analysed for all children, regardless of the age and for children under and above the age of four.

Results: Analyzing all results, the mean of Ca concentration was significantly higher in the children with optimal 25(OH)D₃ concentration compared to the children, who had 25(OH)D₃ deficiency ($p < 0.05$). In samples from children ≤ 4 years of age, the significantly higher mean concentrations of Ca and Pi in the children with optimal 25(OH)D₃ concentration compared to the children, who had suboptimal levels of 25(OH)D₃ were found ($p = 0.04$; $p = 0.002$; respectively). For all results and for results from children ≤ 4 years of age, Ca and Pi concentrations were positively correlated with 25(OH)D₃ concentration ($p < 0.002$, $p < 0.01$; $p < 0.003$, $p < 0.004$; respectively), there were no relationship between PTH and 25(OH)D₃ concentrations.

Conclusion: Comparing the results of calcium and phosphate concentration only to the appropriate reference ranges may not be sufficient to evaluate calcium-phosphate metabolism. Probably the reference values for total calcium and phosphates should be established depending on vitamin D levels, especially for young children.

Słowa kluczowe: dzieci, gospodarka wapniowo-fosforanowa, witamina D

Keywords: children, calcium-phosphate homeostasis, vitamin D

Wstęp

Niedobór witaminy D okazał się powszechnym zjawiskiem w ostatnich latach, zarówno wśród dzieci, jak i osób dorosłych [1, 2]. Witamina D odgrywa kluczową rolę w regulacji homeostazy wapniowo-fosforanowej oraz wpływa na prawidłową mineralizację kości. Homeostaza wapniowo-fosforanowa jest utrzymywana i regulowana w organizmie przy współdziałaniu czterech narządów: przytarczyc, przewodu pokarmowego, kości i nerek. Każdy z tych narządów podlega wpływom czynników humoralnych oraz pętlom wzajemnych sprzężeń zwrotnych. Dzięki współdziałaniu przede wszystkim parathormonu (PTH) i kalcytriolu, stężenie wapnia zjonizowanego i fosforanów nieorganicznych we krwi utrzymywane jest w zakresie prawidłowym. Niskie stężenie wapnia we krwi powoduje zwiększoną syntezę i wydzielanie parathormonu. Hormon ten, działając pośrednio, aktywuje 1α – hydroksylazę witaminy D występującą w kanalikule proksymalnym nerek, co w konsekwencji prowadzi do wzrostu jelitowej absorpcji wapnia i fosforanów oraz bezpośrednio promuje reabsorpcję wapnia i fosforanów w nerkach. Zbyt wysokie stężenie parathormonu sprzyja demineralizacji kości poprzez zwiększanie tempa obrotu kostnego i indukcję resorpcji kostnej. Wzrost stężenia fosforanów stymuluje wydzielanie PTH, który działając fosfaturycznie, zwiększa ich wydalanie przez nerki. Zmiany te prowadzą do normalizacji poziomu wapnia i fosforanów [3, 4].

Docelowymi narządami działania witaminy D w regulacji gospodarki wapniowej są: nerki, przewód pokarmowy, kości i przytarczycy. W nerkach aktywna forma witaminy D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) przede wszystkim zwiększa resorpcję zwrotną wapnia i fosforanów [5]. W tkance kostnej witamina D jest niezbędna do prawidłowej mineralizacji dzięki utrzymywaniu odpowiednich stężeń wapnia i fosforanów we krwi. Jednak gdy wzrasta stężenie parathormonu, witamina D powoduje wzrost resorpcji kostnej i uwalnianie wapnia zjonizowanego i fosforanów do krwi. W przewodzie pokarmowym $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ zwiększa absorpcję jelitową wapnia i fosforanów. W przytarczycach poprzez receptor VDR aktywna forma witaminy D hamuje syntezę, zmniejszając w ten sposób uwalnianie parathormonu. Parathormon jest hormonem normokalcemizującym, regulującym stężenia wapnia i fosforanów we krwi. Działa na nerki, kości i przewód pokarmowy. W nerkach PTH zwiększa resorpcję zwrotną wapnia i wydalanie fosforanów z moczem. Zwiększa również syntezę $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ w nerkach, co w konsekwencji prowadzi do wzrostu jelitowej absorpcji wapnia i fosforanów. Parathormon, zwiększając obrót kostny, stymuluje resorpcję kostną, co powoduje wzrost stężenia wapnia i fosforanów w surowicy krwi [2, 6]. Nadmiar PTH jest obserwowany w pierwotnej nadczynności przytarczyc, wskutek zaburzonej regulacji wynikającej z braku receptorów dla wapnia zjonizowanego w przerośniętej guzem endokrynnym tkance. Częściej jednak przyczyną podwyższonego stężenia parathormonu jest niedobór witaminy D, a nie pierwotna nadczynność przytarczyc. Długotrwały niedobór witaminy D może doprowadzić do przerostu

przytarczyc i wtórnej nadczynności przytarczyc. W związku z tym, podwyższone stężenie parathormonu nie zawsze musi świadczyć o zaburzeniu funkcjonowania przytarczyc. Czasem wzrost stężenia tego hormonu ma charakter kompensacyjny w odpowiedzi na inny czynnik stymulujący jego uwalnianie. Wyrównanie deficytu witaminy D ma istotne znaczenie w okresie intensywnego wzrostu organizmu, co jest istotne u dzieci.

Do oceny gospodarki wapniowo-fosforanowej zleca się oznaczenie stężenia fosforanów, PTH, witaminy D i wapnia całkowitego z uwagi na ograniczoną dostępność oznaczania wapnia zjonizowanego. Dodatkowe oznaczenie stężenia albuminy w surowicy byłoby pomocne dla wyliczenia wartości wapnia skorygowanego, który lepiej odzwierciedla stężenie wapnia zjonizowanego. Rutynowo oznaczenia stężenia wapnia całkowitego, fosforanów i parathormonu wykonywane są najczęściej przy pomocy analizatorów biochemicznych i immunochemicznych, a przy ich interpretacji powinno się brać pod uwagę wpływ fazy przedanalizycznej na oznaczenie stężenia wapnia całkowitego i PTH oraz znane ograniczenia metod immunochemicznych.

Celem niniejszej pracy była ocena stężenia wapnia całkowitego, fosforanów i parathormonu w zależności od stężenia witaminy D u dzieci oraz próba odpowiedzi na pytanie, czy oznaczenia: wapnia całkowitego, fosforanów, PTH i witaminy D są wystarczające do oceny gospodarki wapniowo-fosforanowej u dzieci.

Materiał i metody

Przeanalizowano 226 wyników stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu ($25(\text{OH})\text{D}_3$), wapnia całkowitego, fosforanów oraz parathormonu u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 18 lat leczonych w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Krakowie. Na podstawie historii chorób dzieci z analizy wykluczono wyniki pacjentów, u których stwierdzono choroby nerek. Dalszej analizie poddano wyniki uzyskane u 164 dzieci (90 chłopców, średnia wieku $10,3 \pm 5,5$ lat, 74 dziewczynek, średnia wieku $10,4 \pm 5,6$ lat), 31 wyników pochodziło od dzieci poniżej 4. roku życia (16 chłopców, średnia wieku $0,44 \pm 1,0$ lat, 15 dziewczynek, średnia wieku $1,2 \pm 1,4$ lat), 133 wyniki pochodziły od dzieci powyżej 4. roku życia (74 chłopców, średnia wieku $12,4 \pm 3,3$ lat, 59 dziewczynek, średnia wieku $12,7 \pm 3,5$ lat). Oznaczenia stężenia wapnia całkowitego i fosforanów w surowicy krwi były wykonane metodą suchej chemii (Vitros 5.1 FS, Ortho-Clinical Diagnostics). Oznaczenie stężenia parathormonu (intact-PTH) w surowicy krwi wykonano metodą immunoradiometryczną (firma Cisbio-Bioassays). Stężenie $25(\text{OH})\text{D}_3$ w surowicy krwi oznaczono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), wykorzystując zestaw firmy Recipe.

Wyniki przeanalizowano w zależności od stanu zaopatrzenia witaminy D, który określa się na podstawie stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ w surowicy krwi [7]. Przyjęto następujące zakresy stężenia $25(\text{OH})\text{D}$: < 20 ng/ml (niedobór), 20 – 30 ng/ml (stężenie suboptymalne) i > 30 ng/ml (stężenie optymalne). Ze względu na różne zakresy wartości

referencyjnych dla wapnia i fosforanów u dzieci, analizę przeprowadzono dla wszystkich wyników, niezależnie od wieku dzieci oraz wyników uzyskanych od dzieci poniżej i powyżej 4. roku życia.

Analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem programów Statistica 13 (Statsoft), Microsoft Excel 2007. Zastosowano test Shapiro-Wilka do oceny rozkładu zmiennych ciągłych pod kątem ich zgodności z rozkładem normalnym. Do porównania średnich wartości stężeń badanych parametrów wykorzystano analizę wariancji z testem post-hoc Tukeya. W celu określenia zależności pomiędzy: stężeniem wapnia całkowitego, stężeniem fosforanów, stężeniem parathormonu a stężeniem 25(OH)D₃ wykorzystano współczynnik korelacji Pearsona. Wartość $p < 0,05$ przyjęto za znamiennej statystycznie.

Wyniki

W tabeli I przedstawiono średnie wartości stężeń wapnia całkowitego, fosforanów i parathormonu w surowicy w zależności od stężenia 25(OH)D₃. Analizując wszystkie wyniki, stwierdzono statystycznie istotne wyższe średnie stężenie wapnia całkowitego u dzieci z optymalnym stężeniem witaminy D w porównaniu do średniej wartości uzyskanej u dzieci z niedoborem witaminy D ($p < 0,05$). Dla próbek pochodzących od dzieci poniżej 4. roku życia stwierdzono istotnie statystycznie wyższe średnie stężenie wapnia całkowitego i fosforanów u dzieci z optymalnym stężeniem witaminy D w porównaniu do dzieci z suboptymalnym stężeniem witaminy D (odpowiednio $p = 0,04$ i $p = 0,002$). W analizie nie uwzględniono wyników dzieci z niedoborem witaminy D ze względu na małą liczbę danych. Średnie wartości stężenia wapnia całkowitego, fosforanów i PTH, uzyskane dla dzieci powyżej 4. roku życia, nie różniły się istotnie w zależności od poziomu witaminy

D. Biorąc pod uwagę wszystkie wyniki, stwierdzono istotną statystycznie odwrotną zależność pomiędzy stężeniem wapnia całkowitego oraz stężeniem fosforanów a wiekiem dzieci (ryc. 1)

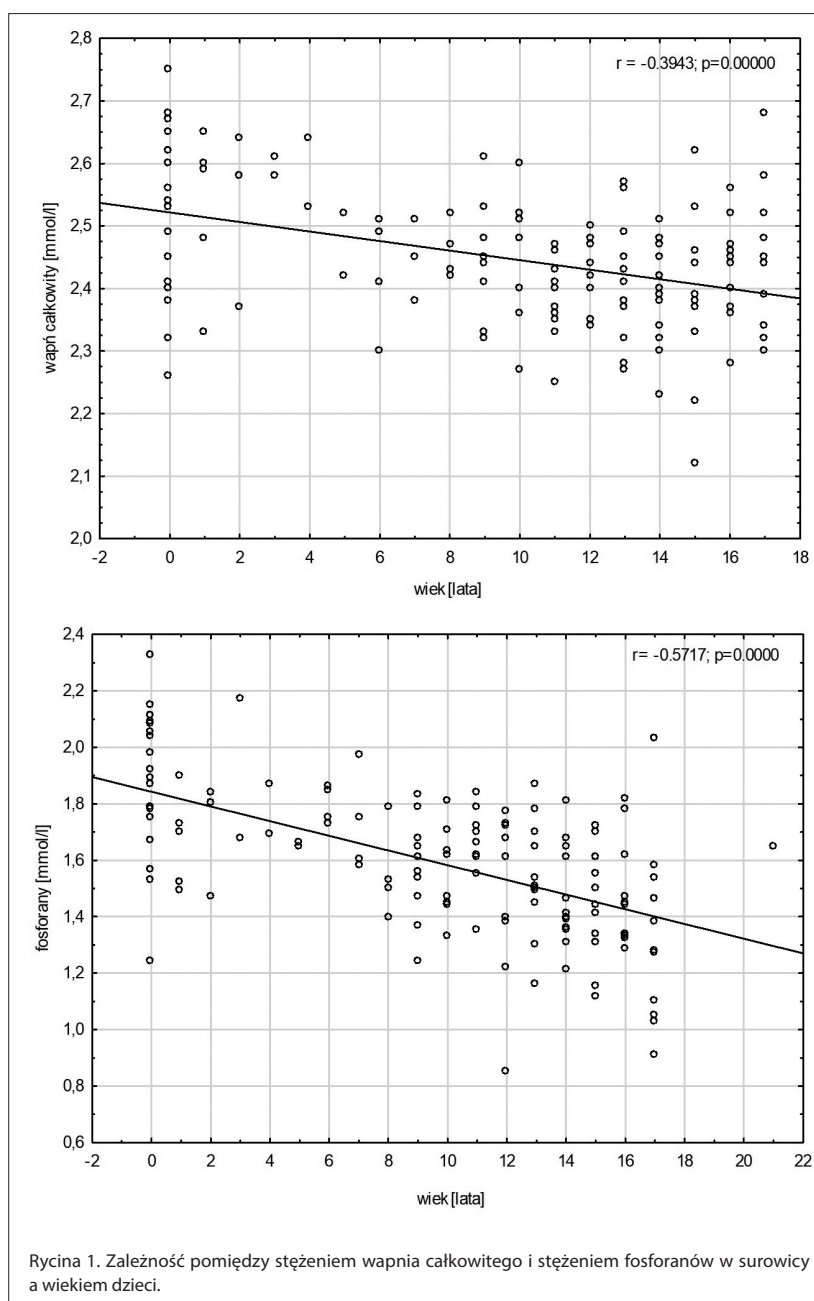


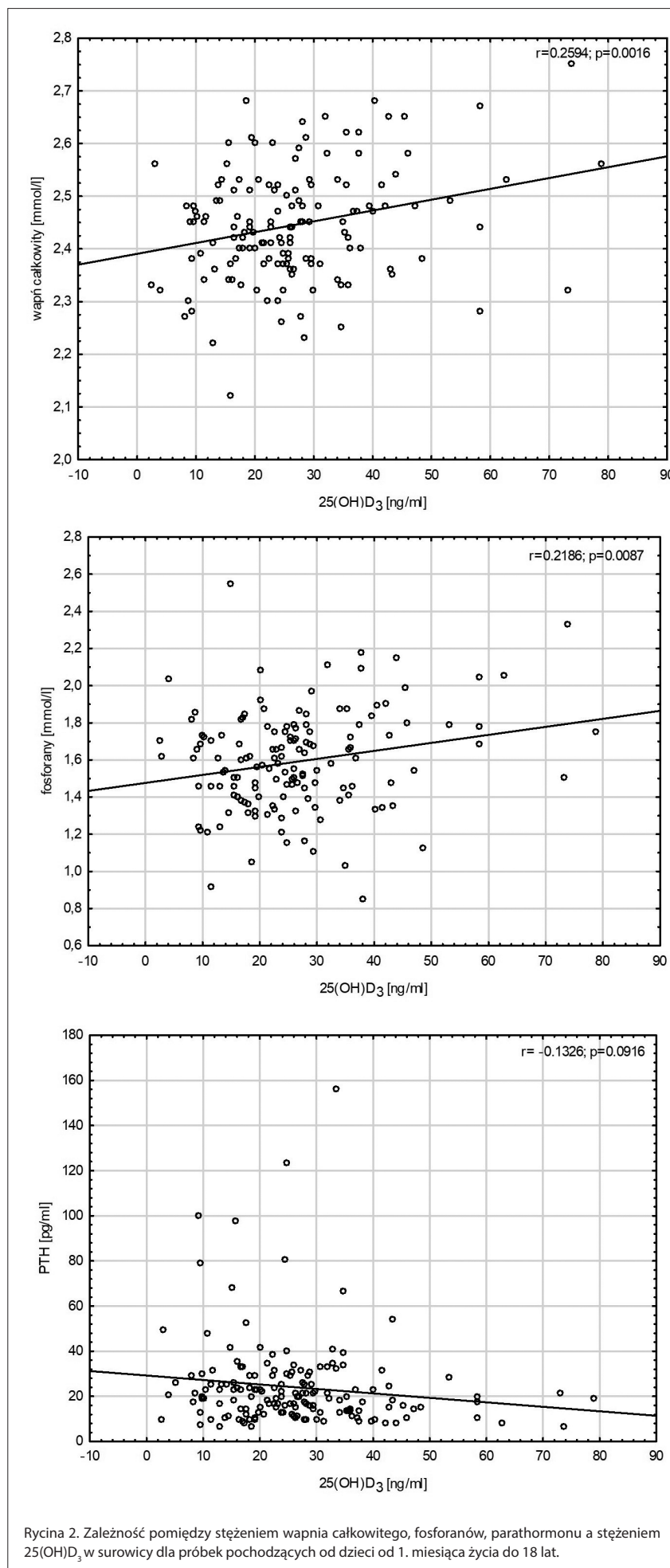
Tabela I. Średnie wartości (\pm SD) stężeń wapnia całkowitego, fosforanów i parathormonu w zależności od stężenia 25(OH)D₃.

	Dzieci od 1 miesiąca do 18. roku życia			Dzieci poniżej 4. roku życia			Dzieci powyżej 4. roku życia		
	25(OH)D ₃			25(OH)D ₃			25(OH)D ₃		
	< 20 ng/ml n = 58	20 – 30 ng/ml n = 57	> 30 ng/ml n = 49	< 20 ng/ml n = 2	20 – 30 ng/ml n = 14	> 30 ng/ml n = 15	< 20 ng/ml n = 56	20 – 30 ng/ml n = 43	> 30 ng/ml n = 34
Wapń całkowity [mmol/l]	2,43 \pm 0,02	2,44 \pm 0,02	2,48 \pm 0,02*	–	2,50 \pm 0,03	2,60 \pm 0,03**	2,43 \pm 0,01	2,41 \pm 0,01	2,43 \pm 0,02
Fosforany [mmol/l]	1,54 \pm 0,04	1,58 \pm 0,04	1,67 \pm 0,04	–	1,70 \pm 0,05	1,98 \pm 0,05***	1,52 \pm 0,03	1,54 \pm 0,04	1,49 \pm 0,04
PTH [pg/ml]	28,3 \pm 3,0	23,5 \pm 3,0	22,5 \pm 3,2	–	26,6 \pm 6,4	13,1 \pm 6,2	23,0 \pm 2,5	23,0 \pm 2,64	20,5 \pm 3,4

* $p < 0,05$ względem średniej uzyskanej u dzieci z niedoborem witaminy D

** $p = 0,04$ względem średniej uzyskanej u dzieci z suboptymalnym poziomem witaminy D

*** $p = 0,002$ względem średniej uzyskanej u dzieci z suboptymalnym poziomem witaminy D



(w obu przypadkach $p < 0,001$). Dla wszystkich wyników stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem wapnia całkowitego i fosforanów a stężeniem witaminy D (odpowiednio $p < 0,002$ i $p < 0,01$) i brak zależności pomiędzy stężeniem PTH i witaminą 25(OH)D₃ (ryc. 2). Podobne zależności uzyskano dla wyników otrzymanych od dzieci poniżej 4. roku życia (odpowiednio $p < 0,03$ i $p < 0,004$) (ryc. 3). Natomiast nie było żadnych zależności pomiędzy stężeniem wapnia całkowitego, fosforanów i PTH a stężeniem witaminy 25(OH)D₃ u dzieci powyżej 4. roku życia (ryc. 4).

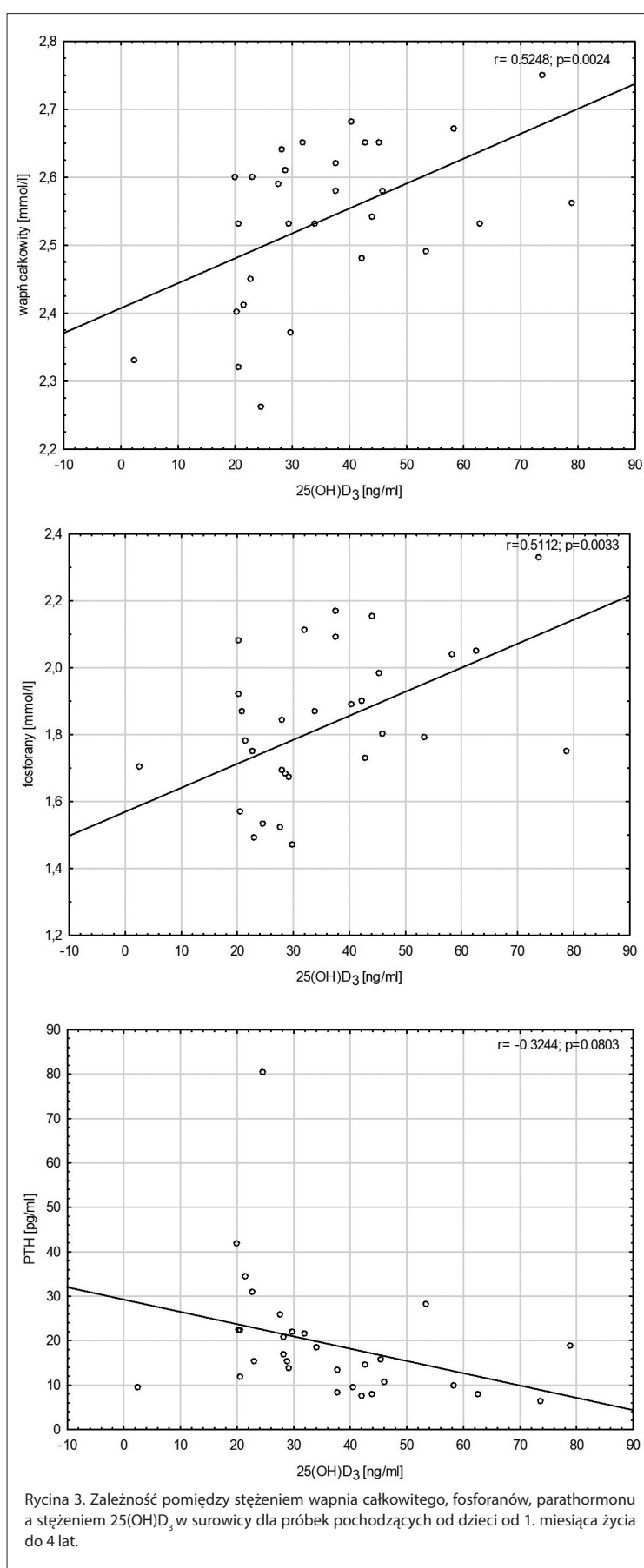
Dyskusja

Klasyczne działanie witaminy D polega głównie na podwyższeniu stężenia wapnia w organizmie. Efekt ten jest korygowany przez odpowiednie uwalnianie PTH z przytarczyc. Jeśli przytarczycy działają prawidłowo przy optymalnym stężeniu witaminy D, stężenie wapnia i fosforanów we krwi utrzymywane jest w granicach wartości fizjologicznych. Dlatego też u dzieci w celu oceny gospodarki wapniowo-fosforanowej najczęściej zleca się oznaczenie stężenia: wapnia całkowitego, fosforanów, parathormonu i witaminy 25(OH)D jako markera zasobów ustrojowych. W niniejszej pracy przeanalizowano stężenia wapnia, fosforanów i parathormonu w zależności od stężenia witaminy D u dzieci bez chorób nerek, gdyż choroby nerek powodują zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Celem pracy było sprawdzenie, czy stężenie witaminy D wpływa na stężenie wapnia całkowitego, fosforanów i parathormonu w surowicy krwi. Stwierdzona w obecnej pracy zależność pomiędzy stężeniem wapnia całkowitego i fosforanów a stężeniem 25(OH)D₃ jest potwierdzeniem fizjologicznych zależności.

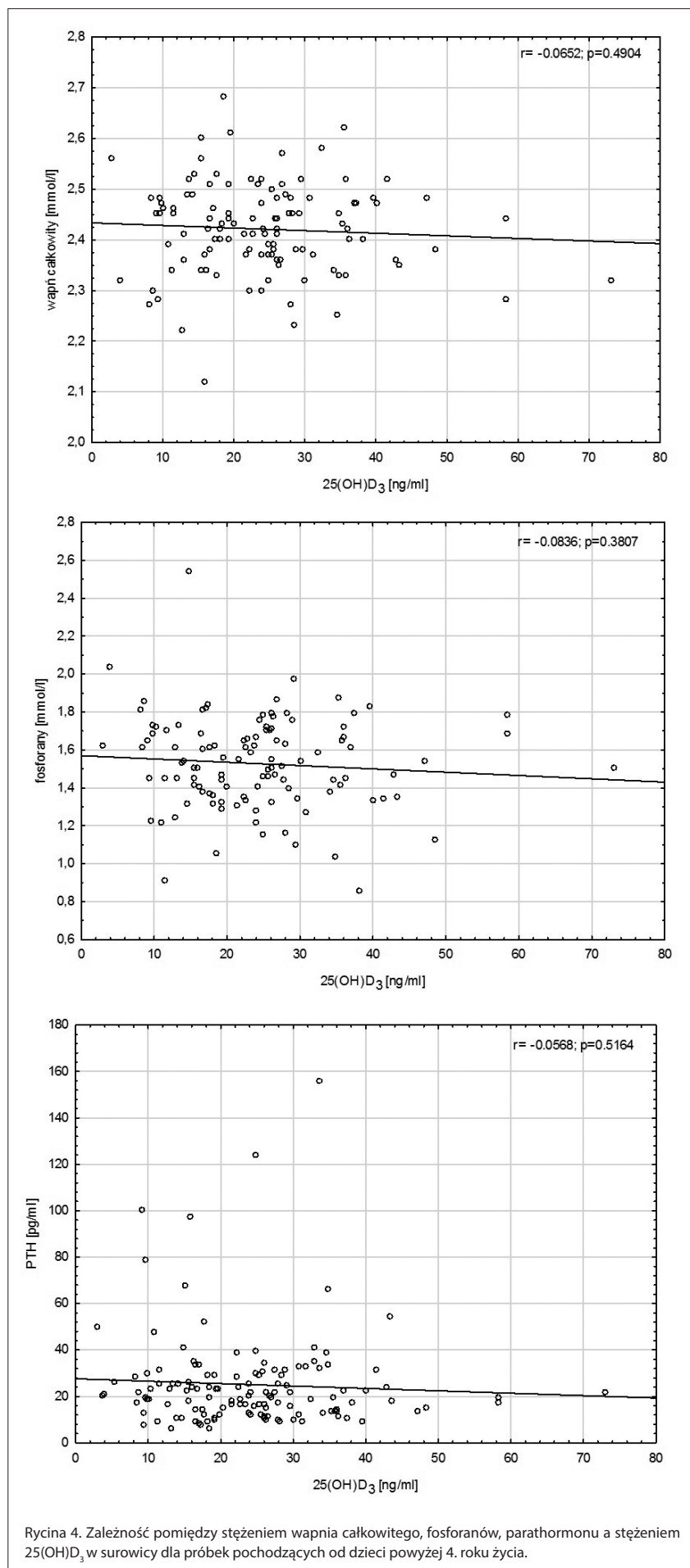
W piśmiennictwie można znaleźć sprzeczne informacje dotyczące zależności pomiędzy stężeniem wapnia, fosforanów a stężeniem witaminy D u dzieci. Carpenter i wsp. [8] dokonali oceny statusu witaminy D w grupie 781 dzieci (od 6 do 36 miesięcy) w zależności od parametrów biochemicznych, takich jak: wapń, fosforany oraz PTH. Wykazali oni dodatnią, istotną statystycznie, korelację pomiędzy stężeniami wapnia całkowitego, fosforanów a stężeniem 25(OH)D₃, natomiast zależność pomiędzy stężeniem parathormonu a stężeniem 25(OH)D₃ nie była istotnie statystyczna [8]. Podobne wyniki otrzymano w obecnej pracy, stwierdzono istotną statystycznie ko-

relację pomiędzy stężeniem wapnia całkowitego i fosforanów a stężeniem 25(OH)D₃ w grupie dzieci poniżej 4. roku życia. Carroll i wsp. [9] przeprowadzili badania na grupie 252 dzieci w wieku od 1 – 17 lat. Wykazali oni istotną statystycznie dodatnią korelację między stężeniem wapnia całkowitego, fosforanów a stężeniem 25(OH)D₃ oraz ujemną korelację pomiędzy stężeniem parathormonu a stężeniem 25(OH)D₃ [9]. Kang i wsp. [10] przebadali 193 dzieci w wieku od 2 miesięcy do 18 lat bez chorób nerek i niedoczynności przytarczyc. Wykazali dodatnią korelację pomiędzy stężeniem witaminy 25(OH)D₃ i wapnia, natomiast nie zaobserwowali istotnie statystycznej zależności pomiędzy stężeniem 25(OH)D₃ a fosforanami [10]. W niniejszej pracy, dla wyników pochodzących od wszystkich dzieci, wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem wapnia całkowitego, fosforanów a stężeniem 25(OH)D₃. W badaniach przeprowadzonych przez Almeida i wsp., [11] w grupie 155 zdrowych dzieci (od 6 do 24 miesięcy), nie zaobserwowano istotnie statystycznej zależności pomiędzy stężeniem 25(OH)D₃ a stężeniem wapnia i fosforanów. Spośród badanych dzieci 6% miało deficyt witaminy 25(OH)D₃ (< 20 ng/ml), a 30% miało stężenie witaminy na poziomie suboptymalnym (21 – 29 ng/ml). W badaniach wykazano również słabą ujemną korelację między stężeniem parathormonu a stężeniem 25(OH)D₃ [11]. W niniejszej pracy wykazano korelację pomiędzy stężeniem wapnia całkowitego, fosforanów a stężeniem 25(OH)D₃ w grupie dzieci poniżej 4. roku życia. Różnice w otrzymywanych wynikach mogą świadczyć o złożonym mechanizmie regulacji poziomu wapnia całkowitego, fosforanów, parathormonu w organizmie, niezwiązanym bezpośrednio z poziomem witaminy D. Uzyskane w obecnej pracy wyniki potwierdzają znane fakty dotyczące relacji pomiędzy stężeniem wapnia i fosforanów a stężeniem witaminy D. Z diagnostycznego punktu widzenia należy jednak zwrócić uwagę, że odnoszenie wyników stężenia wapnia i fosforanów, szczególnie u małych dzieci, tylko do odpowiednich zakresów wartości referencyjnych, może być niewystarczające do oceny gospodarki wapniowo-fosforanowej. Również oznaczanie stężenia PTH przy małej czułości metod immunochemicznych dla tego hormonu nie podnosi wartości diagnostycznej wykonywanych rutynowo oznaczeń. Najlepszym rozwiązaniem jest oznaczanie stężenia wapnia zjonizowanego, ale dostępność tego oznaczenia w małych laboratoriach jest ograniczona. Oznaczenie wapnia zjonizowanego może być zastąpione poprzez wyliczenie wapnia skorygowanego względem stężenia albuminy, dlatego panel badań zleczanych u pacjentów powinien zawierać dodatkowo oznaczenie stężenia albuminy w surowicy.

Należałoby się zastanowić, czy u małych dzieci, u których odpowiedni poziom witaminy D jest szczególnie istotny, nie powinno się ustalić wartości referencyjnych dla wapnia całkowitego i fos-



foranów w zależności od poziomów witaminy D, wskazujących na stan zaopatrzenia organizmu w witaminę D [7]. Dokładność i precyzja współczesnych metod oznaczania wapnia i fosforanów jest wystarczająca do tego celu.



Rycina 4. Zależność pomiędzy stężeniem wapnia całkowitego, fosforanów, parathormonu a stężeniem 25(OH)D₃ w surowicy dla próbek pochodzących od dzieci powyżej 4. roku życia.

Piśmiennictwo

1. Pludowski P, Konstakowicz J, Jaworski M, et al. Ocena stanu zaopatrzenia w witaminę D w populacji osób dorosłych w Polsce. *Standardy Medyczne. Pediatria*. 2014; 11: 609–617.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357(3): 266–281.
3. Grafka A, Łopucki M, Kuna J, et al. Rola witaminy D w organizmie. *Diagn Lab*. 2019; 55(1): 55–60.
4. Marshall WJ, Lapsley M, Day A et al. *Clinical Biochemistry E-Book: Metabolic and clinical aspects*. Elsevier Health Sciences. 2014.
5. Christakos S, Ajibade D V, Dhawan P, et al. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39(2): 243–253.
6. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005; 289(1): F8–28.
7. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013; 64: 319–327.
8. Carpenter TO, Herreros F, Zhang JH, et al. Demographic, dietary, and biochemical determinants of vitamin D status in inner-city children. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95(1): 137–146.
9. Carroll A, Onwuneme C, McKenna MJ, et al. Vitamin D status in Irish children and adolescents: value of fortification and supplementation. *Clinical pediatrics*. *Clin Pediatr*. 2014; 53(14): 1345–1351.
10. Kang JI, Lee YS, Han YJ, et al. The serum level of 25-hydroxyvitamin D for maximal suppression of parathyroid hormone in children: the relationship between 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone. *Korean J Pediatr*. 2017; 60(2): 45–49.
11. Almeida ACF, de Paula FJA, Monteiro JP, et al. Do all infants need vitamin D supplementation? *PLoS one*. 2018; 13(4): e0195368.

Autor do korespondencji:

mgr Anna Litwin
Zakład Biochemii Klinicznej
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie
30-633 Kraków, ul. Wielicka 265
tel. +48 12 6574417
e-mail: aneczka.litwin@gmail.com

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Otrzymano: 27.01.2020

Akceptacja do druku: 16.03.2020