

Павел ПЛУДОВСКИ (Pawel Pludowski)^{1,2}, д.м.н., И.Н. ЗАХАРОВА³, д.м.н., профессор

¹ Отделение биохимии, радиоиммунологии и экспериментальной медицины, Детский мемориальный институт здоровья, Варшава

² Европейская ассоциация по витамину D (EVIDAS)

³ Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

ЕЩЕ РАЗ ОБ АЛИМЕНТАРНОМ РАХИТЕ

Алиментарный рахит – это заболевание костной системы у детей раннего возраста, приводящее к болям в костях, задержке двигательного развития и искривлению костей в результате дефицита витамина D и/или недостаточного потребления кальция с пищей. Последствия алиментарного рахита включают задержку роста, отставание в развитии, некорректируемую деформацию костей, судороги, кардиомиопатию и даже смерть.

Темный цвет кожи, избегание солнца, закрывающая кожу одежда, длительное кормление грудью без дополнительного приема витамина D, недостаточное потребление кальция – вот ключевые факторы риска развития алиментарного рахита. Заболевание чаще всего встречается у детей из стран Ближнего Востока, Африки и Южной Азии в странах с высоким уровнем дохода. Европейская ассоциация по витамину D (EVIDAS) рекомендует проводить скрининг всех детей из групп риска (этнические группы с темной кожей) на алиментарный рахит. Алиментарный рахит можно полностью предотвратить при условии регулярного приема витамина D и необходимого количества кальция с пищей. Эффективной профилактике рахита будет способствовать прием витамина D новорожденными и детьми раннего возраста в дозировке 400 МЕ/сут в течение первого года жизни, а впоследствии – минимум 600 МЕ/сут витамина D и 500 мг/сут кальция.

EVIDAS призывает национальные органы здравоохранения внедрять программы по профилактике дефицита витамина D в дополнение к программам вакцинации.

Ключевые слова: витамин D, кальций, питание, метаболизм, кости, педиатрия.

Pawel PLUDOWSKI, DSc^{1,2}, I.N. ZAKHAROVA, MD, Prof.³

¹ Department of Biochemistry, radioimmunology and Experimental Medicine, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw

² European Vitamin D Association (EVIDAS)

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, MoH RF, Moscow

NUTRITIONAL RICKETS – REVISITED

Nutritional rickets is a bone disease in early childhood resulting in bone pain, delayed motor development, and bending of the bones, caused by vitamin D deficiency and/or inadequate dietary calcium intake. The consequences of nutritional rickets include stunted growth, developmental delay, lifelong bone deformities, seizures, cardiomyopathy, and even death.

Dark skin pigmentation, sun avoidance, covering the skin, prolonged breast feeding without vitamin D supplementation, insufficient calcium supply, are important risk factors for nutritional rickets. The disease is most commonly seen in children from the Middle East, Africa, and South Asia in high-income countries. European Vitamin D Association (EVIDAS) recommends screening all children from the risk groups (dark skin ethnic groups) for nutritional rickets. Nutritional rickets is entirely preventable when regular vitamin D supplementation and adequate dietary calcium intake are implemented. Vitamin D supplementation of all neonates and infants with a use of 400 IU/d during the first year of life and with at least 600 IU/d of vitamin D and 500mg/d of calcium thereafter will effectively prevent nutritional rickets.

EVIDAS call on national health authorities to implement vitamin D deficiency prevention programs as addition to vaccination programs.

Keywords: vitamin D, calcium, nutrition, metabolism, bones, pediatrics.

ВВЕДЕНИЕ

Наличие иммигрантов и беженцев связано с появлением уникальных запросов к системе здравоохранения, что является проблемой для государственного здравоохранения принимающей страны. Российская Федерация относится к странам, в которые стекаются огромные потоки мигрантов и беженцев. Профилактические программы в европейских странах, и России в первую очередь, ориентированы на снижение рисков заболеваний для собственного населения, а не беженцев. Дети иммигрантов и беженцев наиболее уязвимы, особенно ввиду отсутствия профилактических программ (вакцинация, обеспечение витаминами и микроэлементами, обогащение витаминными продуктами питания, регулярная диспансеризация мла-

денцев, медицинское образование) в странах их происхождения, в связи с чем родители могут не осознавать потребность в таких программах. Специалисты в сфере государственного здравоохранения принимающих стран должны быть готовы к стремительному росту населения, а также заболеваний и дефицита микроэлементов, которые в настоящее время считаются редкими среди местного населения. В период роста ребенка особенно распространены 2 вида дефицита – витамина D и кальция, которые сочетанно могут вызывать рахит у детей и остеопению у взрослых.

Алиментарный рахит характеризуется размягчением костей у детей в период роста, что приводит к болям в костях, задержке двигательного развития, мышечной слабости и искривлению костей. Искривление костей более

всего поражает ноги, проявляясь в виде О- или Х-образного искривления ног. Алиментарный рахит вызван недостаточным потреблением витамина D и/или кальция с пищей, поскольку оба элемента необходимы для минерализации костей. Клинические последствия рахита могут включать задержку роста, отставание в развитии, некорректируемые деформации, пневмонию, гипокальцемические судороги, кардиомиопатию и даже смерть. Остеомаляция – это аномальная минерализация сформировавшейся кости, и, хотя она характерна для детей с рахитом, термин используется для описания дефектов минерализации после завершения роста. К группам риска относятся темнокожие люди, а также люди, закрывающиеся от солнечного света одеждой, потребляющие недостаточное количество молочных продуктов. У детей с такими основными заболеваниями, как нарушенная абсорбция жира, болезни печени, почечная недостаточность и заболевания, требующие парентерального питания, также может развиваться рахит.

Учитывая бремя заболевания, недавно были опубликованы рекомендации Глобального консенсуса по лечению и профилактике рахита [1, 2]. Ниже приведены выдержки из вышеуказанных документов [1, 2].

Некоторые рекомендации по профилактике и лечению алиментарного рахита:

1. Определение и диагностика алиментарного рахита

а. Алиментарный рахит – расстройство, характеризующееся дефектом дифференцировки хондроцитов и минерализации пластинки роста, обусловленное недостаточной концентрацией 25-ОН витамина D (25ОНD) в сыворотке и/или недостаточным потреблением кальция у детей (1⊕⊕⊕).

б. Диагноз «алиментарный рахит» ставят на основе анамнеза, физикального обследования и биохимических исследований и подтверждают рентгенограммой (1⊕⊕⊕).

2. Статус витамина D

Рекомендуется следующая классификация статуса витамина D на основе уровня 25ОНD в сыворотке (1⊕⊕⊕):

а. Достаточность >50 нмоль/л.

б. Недостаточность 30–50 нмоль/л.

с. Дефицит <30 нмоль/л.

3. Токсичность витамина D

а. Токсичность определяется как гиперкальциемия и уровень 25ОНD в сыворотке >250 нмоль/л, наряду с гиперкальциурией и подавлением ПТГ (1⊕⊕⊕).

4. Дефицит кальция в пище

а. Для детей в возрасте 0–6 и 6–12 месяцев норма потребления кальция составляет 200 и 260 мг/сут соответственно (1⊕⊕⊕).

б. Для детей старше 12 месяцев потребление кальция <300 мг/сут повышает риск рахита независимо от соответствующих уровней 25ОНD (1⊕⊕⊕).

с. Для детей старше 12 месяцев специалисты рекомендуют следующую схему приема кальция ((1⊕⊕⊕):

■ Достаточность: > 500 мг/сут.

■ Недостаточность: 300–500 мг/сут.

■ Дефицит: <300 мг/сут.

5. Прием витамина D

а. В дозировке 400 МЕ/сут для профилактики рахита способствует профилактике рахита у детей раннего возраста и рекомендуется всем детям первого года жизни (1⊕⊕⊕).

б. В возрасте старше 1 года необходимо обеспечить потребность детей в витамине D – минимум 600 МЕ/сут, согласно рекомендациям американских институтов медицины (АИМ) (1⊕⊕⊕).

6. Дозировка витамина D и кальция для лечения алиментарного рахита

а. Для лечения алиментарного рахита минимальная рекомендованная доза витамина D составляет 2000 МЕ/сут (1⊕⊕⊕).

б. В процессе лечения кальций следует принимать перорально в дозировке 500 мг/день в составе пищи или в виде добавок, систематически, в сочетании с витамином D независимо от возраста и веса (1⊕⊕⊕).

с. Лечение витамином D рекомендуется проводить в течение минимум 12 недель, при этом некоторым детям может потребоваться больший срок (1⊕⊕⊕).

Алиментарный рахит можно полностью предотвратить при условии регулярного приема витамина D и необходимого количества кальция с пищей. Эффективной профилактике рахита будет способствовать прием витамина D новорожденными и детьми раннего возраста в дозировке 400 МЕ/сут в течение первого года жизни, а впоследствии – минимум 600 МЕ/сут витамина D и 500 мг/сут кальция

К каждому пункту приведены рекомендации и обоснования, которые по своей значимости классифицируются следующим образом: 1 = рекомендация высокой силы (применима для большинства пациентов в большинстве случаев, преимущества явно перевешивают риски); 2 = рекомендация слабой силы (консенсус рабочей группы или консенсус на рассмотрении; выбор оптимального подхода зависит от обстоятельств или особенностей пациента, выгод и сбалансированных или неопределенных рисков). Качество доказательной базы определяется следующим образом: ⊕⊕⊕, высокое качество (проспективные когортные исследования или рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) с низкой вероятностью ошибки); ⊕⊕⊕, среднее качество (наблюдательные исследования или испытания с методологическими недостатками, не согласующиеся с более ранними исследованиями, косвенные доказательства); ⊕⊕⊕, низкое качество (серии случаев или несистематические клинические наблюдения).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАХИТА

Последние данные свидетельствуют о росте заболеваемости рахитом в странах с высоким уровнем дохода, существенным фактором которого являются изменения в этническом составе детского населения, что частично

связано с увеличением притока иммигрантов. Риск рахита, вероятно, продолжит увеличиваться по мере роста доли темнокожих иммигрантов и детей беженцев в промышленно развитых странах. Согласно исследованию детей с рахитом в Австралии, общий показатель заболеваемости детей в возрасте до 15 лет составил 4,9 на 100 тыс. ежегодно. Из 398 детей с рахитом 75% были беженцами, при этом у большинства рахит диагностировали в процессе скрининга в специальных клиниках для беженцев на базе больниц общего профиля. Почти все (98%) дети с рахитом были темнокожими, 18% девочек частично или полностью закрывали лицо. Примерно две трети родились в Африке, 75% были беженцами [3]. Более раннее исследование показало, что рост числа случаев рахита в Австралии отражает тенденции в миграции [4].

Алиментарный рахит характеризуется размягчением костей у детей в период роста, что приводит к болям в костях, задержке двигательного развития, мышечной слабости и искривлению костей. Искривление костей более всего поражает ноги, проявляясь в виде O- или X-образного искривления ног

Рост заболеваемости детей рахитом также отмечен в США. В исследовании населения Олмстед Каунти, штат Миннесота на протяжении более 40 лет частота рахита у детей до 3 лет составила 0; 2,2; 3,7 и 24,1 на 100 тыс. в течение десяти лет, начиная с 1970, 1980, 1990 и 2000 гг., соответственно [5]. Большинство детей с рахитом были темнокожими. Рост заболеваемости рахитом был временно связан с увеличением числа темнокожих (преимущественно сомалийских) иммигрантов, обосновавшихся в штате Миннесота, с 1994 г. Заболеваемость рахитом среди темнокожих детей оценивается на уровне 220 на 100 тыс. Аналогичная ситуация в Бристоле, Великобритания, где высокая доля (71%) детей с дефицитом витамина D были сомалийского происхождения [6].

Согласно национальному канадскому исследованию педиатров, ежегодная заболеваемость рахитом составила от 9 до 12 случаев на 100 тыс. детей в возрасте до 3 лет [7]. Большая часть (89%) детей имели промежуточный или более темный оттенок кожи, при этом большинство жили в Канаде с рождения. Алиментарный рахит связывают с грудным вскармливанием (ГВ) при отсутствии надлежащего потребления витамина D.

Опрос педиатров в Великобритании позволил выявить 24 случая симптоматического дефицита витамина D у детей младше 5 лет. Общий показатель заболеваемости составил 7,5 на 100 тыс. в год, однако этот показатель был в пять раз выше среди детей южноазиатского происхождения – 38 на 100 000 и 95 на 100 тыс. у уроженцев черной Африки и детей афрокарибского происхождения [8]. Из 124 детей из Южной Азии возрастом 6–36 мес. в Манчестере (Великобритания) 1,6% имели признаки рахита, подтвержденного рентгенографическим исследованием [9]. Анализ исторических тенденций госпитализации в связи с рахитом в Англии с 1963 по 2011 г. показал, что уровень госпитализации по причине рахита сейчас является самым высоким за пятьдесят лет [10]. Представители Южной Азии (33%) и негры (33%) составляли абсолютное большинство среди детей с рахитом. Частота гипокальциемических судорог – еще одного проявления тяжелой недостаточности витамина D – была выше у детей южноазиатского и черного этнического происхождения по сравнению с детьми белых этнических групп в Великобритании [11]. Среди 112 больных рахитом в Дании 74% были иммигрантами. Общая заболеваемость рахитом у детей в возрасте до 15 лет составила 2,9 на 100 000, но среди детей иммигрантов, родившихся в Дании, заболеваемость была в 20 раз выше – 60 на 100 000 [12]. Заболеваемость рахитом снижалась у этнических датских детей с 5,0 до 2,0 на 100 000 в год (возраст <3 л) в периоды 1985–1994 и 1995–2005 гг. В течение тех же периодов общая заболеваемость рахитом увеличилась с 1,7 до 2,9 на 100 000 в год (возраст <15 лет) соответственно. Среди иммигрантов-девочек старше 4 лет 78% закрывали лицо [13]. В докладе из Испании

НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЗАМЕТНО УМЕНЬШАЮТ ЧИСЛО ДЕТЕЙ С РИСКОМ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Снижение требования достаточности витамина D с 30 до 20 нг/мл уменьшило долю детей в группе риска с 70 до 10%. Новые рекомендации были выпущены Институтом медицины США (Institute of Medicine (IOM)). Эксперты Института считают, что для большинства людей достаточным является уровень витамина D в крови не ниже 20 нг/мл. Того же мнения придерживаются специалисты Общества педиатров-эндокринологов (Pediatric Endocrine Society). Однако другие руководства определяют порог допустимой концентрации этого витамина в крови в 30 нг/мл. Доктор Холли Крамер (Holly Kramer, MD, MPH) из отделения профилактической медицины и эпидемиологии медицинского центра университета Лойолы (Department of Preventive Medicine and Epidemiology, Loyola University Medical Center) вместе с коллегами изучила данные о витамине D, полученные в ходе национального опроса. Данные были взяты для 2 877 детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет, которые, помимо участия в самом опросе, предоставили образцы крови на анализ содержания витамина D. Участников разделили на группы риска в соответствии с рекомендациями Института медицины: риск дефицита при содержании ниже 12 нг/мл, недостаточность – при снижении ниже 16 нг/мл и достаточный уровень был определен как 20 нг/мл. Оказалось, что дефицит витамина D более характерен для девочек в возрасте от 14 до 18 лет с избыточным весом. Такой уровень витамина D оказался у 4,6% детей и подростков. Еще 10,3% находятся в состоянии недостаточности этого витамина.



описаны случаи рахита у трех подростков пакистанского происхождения [14]. Сообщалось о наличии алиментарного рахита у новорожденных, иммигрировавших в Израиль из Эфиопии [15].

Сочетание низкого статуса витамина D и недостаточного потребления кальция создает очень высокий риск рахита у растущих детей и остеомаляции после прекращения роста. Если рацион не включает молоко и молочные продукты, диетические потребности человека в кальции вряд ли будут удовлетворены

Алиментарный рахит наиболее распространен среди детей на Ближнем Востоке, в Африке и Южной Азии, что соответствует местам происхождения многих беженцев. Дефицит витамина D очень распространен на Ближнем Востоке и в Северной Африке, что отчасти связано с типом одежды [16]. Например, отчеты из Йемена [17], Иордании [18], Катара [19], Саудовской Аравии [20, 21] и Турции [22] показывают, что алиментарный рахит является проблемой среди детей из стран Ближнего Востока. Рахит распространен в странах Африки к югу от Сахары – в Нигерии [23], Эфиопии [24] и Гамбии [25], в странах Южной Азии – Индии [26] и Бангладеше [27, 28]. Тем не менее рахит встречается у детей не только в этих странах [29].

Проблема дефицита витамина D и кальция не ограничивается детьми. Недостаточное поступление минералов для развития пластины роста у детей приводит к рахиту и деформации костей, а у взрослых – к остеомаляции зрелой кости. Как рахит, так и остеомаляция связаны с мышечной слабостью и гипокальциемическими осложнениями. В то время как диагноз рахит поставить легко, диагностические критерии остеомаляции у взрослых четко не определены, в связи с чем большое число взрослых недодиагностированы. Согласно результатам вскрытия в рамках исследования в Северной Европе, 25% населения могли страдать от остеомаляции [30].

ВИТАМИН D И КАЛЬЦИЙ

Риск алиментарного рахита определяется как витамином D, так и потреблением кальция. Несмотря на то что рахит может быть следствием дефицита витамина D или кальция, чаще всего именно одновременность этих двух состояний увеличивает риск развития рахита. Сочетание низкого статуса витамина D и недостаточного потребления кальция создает очень высокий риск рахита у растущих детей и остеомаляции после прекращения роста. Если рацион не включает молоко и молочные продукты, диетические потребности человека в кальции вряд ли будут удовлетворены. У детей, потребляющих менее 300 мг кальция в сутки, имеется высокий риск рахита в результате дефицита кальция [31, 32].

Статус витамина D оценивают на основе концентрации в крови 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), период полувыведения которого составляет 15 дней [33].

Оптимальной концентрацией 25(OH)D являются >50 нмоль/л (>20 нг/мл) для снижения риска дефектов минерализации костей (рахита, остеомаляции) и >75 нмоль/л (>30 нг/мл) для достижения и поддержания плейотропного эффекта витамина D. Причинами пониженного статуса витамина D может быть недостаток солнца в зимний период, строгие культурные и религиозные традиции ношения одежды, снижение синтеза витамина D у темнокожих, недостаточное потребление продуктов, богатых витамином D, и пищевых добавок с витамином D [34]. Поскольку концентрация витамина D в грудном молоке является низкой, длительное грудное вскармливание без дополнительного приема витамина D увеличивает риск его дефицита и рахита у детей, о чем сообщалось в исследованиях [35–37].

Женщины с дефицитом витамина D во время беременности имеют шанс родить ребенка с дефицитом витамина D и риском рахита и гипокальциемических судорог в грудном возрасте [38–40].

МЕРЫ ГОСУДАРСТВЕННОЙ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В связи с риском высокой заболеваемости и смертности от неизлеченного рахита Европейская ассоциация по витамину D (EVIDAS) рекомендует проводить скрининг на алиментарный рахит детей с недостаточным по возрасту ростом, задержкой ходьбы, болью в ногах при ходьбе, увеличенными запястьями или реберно-хрящевыми соединениями или с искривлением длинных костей ног [1, 2, 41]. Эти признаки и симптомы выявляются во время клинического обследования в рамках плановых профилактических осмотров детей. Активный рахит подтверждают простой рентгенограммой запястий и колен, на которой отображаются характерные особенности пластины роста, свидетельствующие о недостаточной минерализации растущей кости. Повышенные концентрации в сыворотке крови щелочной фосфатазы и паратиреоидного гормона, а также низкие концентрации фосфора и 25(OH)D говорят о наличии алиментарного рахита. Лечение рахита включает прием лечебных доз кальция и витамина D и последующий мониторинг биохимических и рентгенологических изменений [1, 2, 41].

Алиментарный рахит является полностью излечимым заболеванием. Первичная профилактика рахита у детей из групп риска должна быть основана на приеме витамина D всеми детьми раннего возраста в дозировке 400 МЕ/сут в течение первого года жизни и 600 МЕ/сут в последующий период. Тем не менее следует подчеркнуть, что для обеспечения потребностей организма в целом, т. е. для достижения и поддержания плейотропного эффекта витамина D, могут потребоваться более высокие суточные дозы. Регулярный прием витамина D является самым быстрым способом коррекции дефицита витамина D и эффективным методом профилактики рахита у детей.

Первичная профилактика рахита также должна включать достаточное потребление кальция с пищей – минимум 500 мг/сут. Это, как правило, достигается за счет потре-

блени достаточного количества молока. Потребность в кальции у младенцев может быть удовлетворена посредством исключительно грудного вскармливания или смесью. Цельное молоко можно вводить на втором году жизни: 250 мл коровьего молока содержит примерно 300 мг кальция.

ВЫВОДЫ

Алиментарный рахит становится все более распространенным, особенно среди детей из стран Ближнего Востока, Африки и Южной Азии, проживающих в странах

с высоким уровнем дохода. Темная кожа, избегание солнца, покрытие кожи и низкое потребление кальция в пище являются важными факторами риска. Таким образом, в России, с ее относительно огромным коэффициентом миграции, количество случаев алиментарного рахита неуклонно растет. В связи с этим политика в сфере здравоохранения должна отражать необходимость дополнительного приема витамина D и надлежащего потребления кальция с пищей для защиты детей от рахита. EVIDAS призывает национальные органы здравоохранения внедрять программы профилактики дефицита витамина D в дополнение к программам вакцинации.



ЛИТЕРАТУРА

- Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101: 394-415.
- Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *Horm Res Paediatr*, 2016, 85: 83-106.
- Munns CF, Simm PJ, Rodda CP, et al. Incidence of vitamin D deficiency rickets among Australian children: an Australian Paediatric Surveillance Unit study. *Med J Aust*, 2012, 196: 466-8.
- Robinson PD, Hogler W, Craig ME, et al. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child*, 2006, 91: 564-8.
- Thacher TD, Fischer PR, Tebben PJ, et al. Increasing incidence of nutritional rickets: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88: 176-83.
- Modgil G, Williams B, Oakley G, Burren CP. High prevalence of Somali population in children presenting with vitamin D deficiency in the UK. *Arch Dis Child*, 2010, 95: 568-9.
- Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ*, 2007, 177: 161-6.
- Callaghan AL, Moy RJ, Booth IW, Debelle G, Shaw NJ. Incidence of symptomatic vitamin D deficiency. *Arch Dis Child*, 2006, 91: 606-7.
- Ashraf S, Mughal MZ. The prevalence of rickets among non-Caucasian children. *Arch Dis Child*, 2002, 87: 263-4.
- Goldacre M, Hall N, Yeates DG. Hospitalisation for children with rickets in England: a historical perspective. *Lancet*, 2014, 383: 597-8.
- Basatemur E, Sutcliffe A. Incidence of hypocalcemic seizures due to vitamin D deficiency in children in the United Kingdom and Ireland. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100: E91-5.
- Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160: 491-7.
- Beck-Nielsen SS, Jensen TK, Gram J, Brixen K, Brock-Jacobsen B. Nutritional rickets in Denmark: a retrospective review of children's medical records from 1985 to 2005. *Eur J Pediatr*, 2009, 168: 941-9.
- Bonet Alcaina M, Lopez Segura N, Besora Anglerill R, Herrero Perez S, Esteban Torne E, Seidel Padilla V. [Rickets in Asian immigrants during puberty]. *An Esp Pediatr*, 2002, 57: 264-7.
- Ginat-Israeli T, Dranitzki Z, Straus U. Nutritional rickets in infants immigrating to Israel from Ethiopia. *Isr Med Assoc J*, 2003, 5: 291-2.
- Bassil D, Rahme M, Hoteit M, Fuleihan Gel H. Hypovitaminosis D in the Middle East and North Africa: Prevalence, risk factors and impact on outcomes. *Dermatoendocrinology*, 2013, 5: 274-98.
- Banajeh SM. Nutritional rickets and vitamin D deficiency--association with the outcomes of childhood very severe pneumonia: a prospective cohort study. *Pediatr Pulmonol*, 2009, 44: 1207-15.
- Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr*, 2004, 50: 364-8.
- Bener A, Hoffmann GF. Nutritional Rickets among Children in a Sun Rich Country. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2010, 2010: 410502.
- Al-Atawi MS, Al-Alwan IA, Al-Mutair AN, Tamim HM, Al-Jurayyan NA. Epidemiology of nutritional rickets in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2009, 20: 260-5.
- Fida NM. Assessment of nutritional rickets in Western Saudi Arabia. *Saudi Med J*, 2003, 24: 337-40.
- Beser E, Cakmakci T. Factors affecting the morbidity of vitamin D deficiency rickets and primary protection. *East Afr Med J*, 1994, 71: 358-62.
- Thacher TD, Fischer PR, Isichei CO, Zoakah AI, Pettifor JM. Prevention of nutritional rickets in Nigerian children with dietary calcium supplementation. *Bone*, 2012, 50: 1074-80.
- Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EA. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet*, 1997, 349: 1801-4.
- Braithwaite V, Jarjou LM, Goldberg GR, Jones H, Pettifor JM, Prentice A. Follow-up study of Gambian children with rickets-like bone deformities and elevated plasma FGF23: possible aetiological factors. *Bone*, 2012, 50: 218-25.
- Aggarwal V, Seth A, Aneja S, et al. Role of calcium deficiency in development of nutritional rickets in Indian children: a case control study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97: 3461-6.
- Craviari T, Pettifor JM, Thacher TD, Meisner C, Arnaud J, Fischer PR. Rickets: an overview and future directions, with special reference to Bangladesh. A summary of the Rickets Convergence Group meeting, Dhaka, 26-27 January 2006. *J Health Popul Nutr*, 2008, 26: 112-21.
- Karim F, Chowdhury AM, Gani MS. Rapid assessment of the prevalence of lower limb clinical rickets in Bangladesh. *Public Health*, 2003, 117: 135-44.
- Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr*, 2006, 26: 1-16.
- Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res*, 2010, 25: 305-12.
- Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al. A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. *N Engl J Med*, 1999, 341: 563-8.
- Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Isichei CO, Chan GM. Case-control study of factors associated with nutritional rickets in Nigerian children. *J Pediatr*, 2000, 137: 367-73.
- Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88: 582S-6S.
- Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z, et al. Standardizing serum 25-hydroxyvitamin D data from four Nordic population samples using the Vitamin D Standardization Program protocols: Shedding new light on vitamin D status in Nordic individuals. *Scand J Clin Lab Invest*, 2015, 75: 549-61.
- Mughal MZ, Salama H, Greenaway T, Laing I, Mawer EB. Lesson of the week: florid rickets associated with prolonged breast feeding without vitamin D supplementation. *BMJ*, 1999, 318: 39-40.
- Eggemoen AR, Knutsen KV, Dalen I, Jennum AK. Vitamin D status in recently arrived immigrants from Africa and Asia: a cross-sectional study from Norway of children, adolescents and adults. *BMJ Open*, 2013, 3: e003293.
- Andersen R, Molgaard C, Skovgaard LT, et al. Pakistani immigrant children and adults in Denmark have severely low vitamin D status. *Eur J Clin Nutr*, 2008, 62: 625-34.
- Islam MZ, Viljakainen HT, Karkkainen MU, Saarnio E, Laitinen K, Lamberg-Allardt C. Prevalence of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism during winter in premenopausal Bangladeshi and Somali immigrant and ethnic Finnish women: associations with forearm bone mineral density. *Br J Nutr*, 2012, 107: 277-83.
- Hogler W. Complications of vitamin D deficiency from the foetus to the infant: One cause, one prevention, but who's responsibility? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015, 29: 385-98.
- Madar AA, Stene LC, Meyer HE. Vitamin D status among immigrant mothers from Pakistan, Turkey and Somalia and their infants attending child health clinics in Norway. *Br J Nutr*, 2009, 101: 1052-8.
- Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM. The usefulness of clinical features to identify active rickets. *Ann Trop Paediatr*, 2002, 22: 229-37.