

Ovlivňuje vitamín D rychlost a kvalitu hojení zlomenin u rostoucího skeletu?

J. HENDRYCH¹, M. BAYER², P. HAVRÁNEK¹

¹Klinika dětské chirurgie a traumatologie, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Thomayerovy nemocnice;

²Klinika dětí a dorostu, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

SOUHRN

Hendrych J., Bayer M., Havránek P.: **Ovlivňuje vitamín D rychlost a kvalitu hojení zlomenin u rostoucího skeletu?**

V poslední době přibývá publikací, zabývajících se vztahem mezi vitamínem D a zlomeninami, a to nejen u dospělých (a zejména starších pacientů s osteoporózou), ale i u dětí. Zároveň se často uvádí obecně nízká saturace vitamínem D v dětské populaci, nehledě na skeletální poranění. Autoři v dostupné světové literatuře hledali odpovědi na to, jestli a případně jak ovlivňuje vitamín D rychlost a kvalitu hojení zlomenin u rostoucí kosti.

Bylo publikováno celkem 37 prací, které sledují vztah vitamínu D a léčení zlomenin. Devět z nich je zaměřeno čistě na rostoucí skelet, ostatní zkoumají především dospělé pacienty. Jenom jedna práce měla charakter prospektivní studie a pouze čtyři měly zařazenu i kontrolní skupinu (vždy skupinu zdravých dětí bez zlomeniny). Jen ve dvou pracích byly plazmatické koncentrace vitamínu D srovnávány s hojením na RTG snímcích a pouze v jedné studii a dvou kazuistických sděleních děti dostávaly suplementaci vitamínem D. Zatím není k dispozici prospektivní studie, která by byla zaměřena na hodnocení rychlosti a kvality hojení zlomenin dětské kosti ve vztahu k plazmatickým koncentracím vitamínu D a jejich vývoji po čas hojení zlomeniny.

Klíčová slova: vitamín D, zlomeniny u dětí, hojení zlomenin

SUMMARY

Hendrych J., Bayer M., Havránek P.: **Does vitamin D affect the speed and quality of fracture healing in a growing skeleton?**

Recently, there has been an increase in articles on the relationship between vitamin D and fractures not only in adults (in particular elderly osteoporotic patients) but also in children. Moreover, generally low vitamin D levels in the pediatric population are frequently reported, in addition to skeletal injuries. The authors searched the available literature to find out whether and how vitamin D affects the speed and quality of fracture healing in growing bones.

A total of 37 studies have been published on the relationship between vitamin D and fracture healing. Of those, nine focused exclusively on the growing skeleton while in the others, mainly adult patients were investigated. Only one was designed as a prospective study and only four comprised controls (usually healthy children without fractures). In only two studies, plasma vitamin D levels were compared with healing using radiographs. In only one study and two case reports, children received vitamin D supplements. So far, no prospective study has been performed to assess the speed and quality of fracture healing in children with respect to plasma vitamin D levels and their changes during fracture healing.

Keywords: vitamin D, pediatric fractures, fracture healing

Osteologický bulletin 2017; 22(3):113–117

Adresa: MUDr. Jan Hendrych, Klinika dětské chirurgie a traumatologie, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4-Krč, email: jan.hendrych@ftn.cz

Došlo do redakce: 20. 10. 2017

Přijato k tisku: 20. 11. 2017

Úvod

Hojení zlomenin je komplexní biologický proces, který začíná vzápětí po samotném zlomení kosti. Dá se rozdělit do čtyř fází, jež se zčásti překrývají: fáze

zánětu, fáze formace měkkého (vazivového a posléze chrupavčitého) svalu, fáze formace tvrdého (kostěného) svalu a fáze kostní remodelace. V případě anatomické repozice a takzvané vodotěsné osteosyntézy do-

chází k primárnímu hojení, kdy se měkký sval ek vůbec netvoří. Pro ošetřování a hojení dětských zlomenin je ale typické sekundární hojení se všemi čtyřmi výše zmíněnými fázemi.

Vitamín D sehrává jednu z klíčových rolí v procesu mineralizace kostí, podílí se významnou měrou na regulaci metabolismu vápníku a udržování kostní homeostázy. Mineralizace kostí je potřebná pro formaci kostěného svalu a kostní remodelaci. Vitamín D by se tedy měl při hojení kosti uplatňovat minimálně v těchto dvou fázích.

Vitamín D₃ vzniká u člověka převážně v kůži ze 7-dehydrocholesterolu vlivem absorpce fotonů UV záření typu B. Vzniklý previtamín D₃ spontánně izomerizuje na cholekalciferol, který je dále transportován ve vazbě na příslušný globulin. Z cholekalciferolu pak vzniká v játrech hydroxylací na pozici 25 kalcidiol a poté v řadě tkání (významně v ledvinách) aktivní 1,25-dihydroxycholekalciferol, neboli kalcitriol. Ten se váže na své receptory v celém organismu. Významné je jeho působení ve střevě (zde zvyšuje vstřebávání vápníku z lumen), ledvinách (kde zvyšuje reabsorpci vápníku tubuly), příštítných tělískách (zpětnou vazbou aktivací „kalcium-sensing receptoru“ tlumí tvorbu parathormonu) a kostech (zvyšuje resorpci starší kostní tkáně a ukládání vápníku do novotvořené kosti).

Zatímco běžné fyziologické působení vitamínu D při výše popsané regulaci je relativně dobře prostudováno, jeho role v hojení lidské kosti ještě zcela jasná není.

Metodika

Proběhlo systematické prohledání dostupných databází. V dostupné světové literatuře byly revidovány práce, zabývající se vztahem vitamínu D a hojení fraktur. Z nalezených 37 publikací se pouze 9 týká výhradně dětské populace. Z ostatních se tři studie zabývají populací dětskou i dospělou, osm studovaných prací je pak zaměřeno čistě na dospělé pacienty, často pak ve vyšším věku a ve spojení s osteoporózou. Čtyři studie proběhly na zvířecím modelu. V osmi případech se sice jedná o dětské pacienty, ti ale mají jiné primární onemocnění (křivice, osteogenesis imperfecta, vrozená srdeční vada, nebo syndrom týraného a zneužívaného dítěte) ovlivňující kostní metabolismus, či v posledním případě množství a etiologii zlomenin. Pět prací pak není primárně zaměřeno na vztah zlomenin a hladin vitamínu D, ale na srovnávání hustoty kostního minerálu s plazmatickou koncentrací vitamínu D.

Výsledky

1. Studie, zaměřené výhradně na dětskou populaci a pacienty se zlomeninami:

Publikace, které se zabývaly plazmatickou koncentrací vitamínu D u jinak zdravých dětí se zlomeninou,

ukazují vysoké procento dětí se sníženou hladinou, nebo i deficitem vitamínu D [1–9]. Ve zmíněných studiích bylo hodnoceno celkem 1 034 pacientů mladších 18 let se zlomeninou. V některých pracích [2,3,5,6] figurovala i kontrolní skupina dětských pacientů bez zlomeniny, v součtu se jednalo o 881 dětí. Ve většině citovaných odborných publikací je za hranici deficitu stanovena plazmatická koncentrace 25-hydroxyvitamínu D (považovaného za ukazatel saturace organismu) < 20 ng/ml (tj. 50 nmol/l), hodnoty 20–30 ng/ml jsou považovány za sníženou saturaci organismu a normální jsou hladiny ≥ 30 ng/ml (tj. 75 nmol/l). Proto jsme tyto meze použili i pro celkové hodnocení napříč zkoumanou literaturou.

Z 1 034 pacientů se zlomeninou mělo 273 (26,4 %) deficit vitamínu D, snížená saturace vitamínem D byla nalezena u 328 pacientů, ale z celkového počtu 771 pacientů (42,5 %) – ve dvou studiích [2,9], totiž autoři rozlišují pouze jedince s deficitem vitamínu D (< 20 ng/ml) a s „normální“ hladinou (≥ 20 ng/ml), přesné hodnoty v článku neprezentují, a proto je nebylo možné zde zahrnout. Normální plazmatické koncentrace vitamínu D ≥ 30 ng/ml mělo 270 ze 771 dětí (35 %). Kdybychom chtěli zahrnout všech 1 034 pacientů a rozdělit je pouze na nemocné s deficitem vitamínu D (< 20 ng/ml) a bez deficitu (≥ 20 ng/ml), jedná se o 273 deficientních (26,4 %) a 761 pacientů bez deficitu vitamínu D (73,6 %).

V kontrolních skupinách dětí bez poranění skeletu [2,3,5,6] byl deficit vitamínu D nalezen u 174 z 881 osob (19,8 %). Snížená saturace vitamínem D byla prokázána u 383 z 807 dětí (47,5 %), normální hladiny pak u 280 z nich (34,7 %) (snížená saturace a normální hladiny opět odlišovány po vyřazení dat ze studie [2]). Při zahrnutí všech čtyř studií můžeme účastníky rozdělit na 174 jedinců s deficitem (19,8 %) a 707 bez deficitu (80,2 %).

Z devíti prací, zaměřených čistě na dětskou populaci s poraněním skeletu, prokazují autoři nízkou saturaci vitamínem D u těchto pacientů v šesti studiích [1–3,5,8–9] a ve dvou kazuistikách [4,7]. Celkem čtyři z těchto studií srovnávaly skupinu poraněných dětí se skupinou kontrolní [2,3,5,6]. U dvou z nich je popisován statisticky významný rozdíl mezi hladinami vitamínu D u pacientů se zlomeninou a kontrolní skupinou [2,3], dvakrát rozdíl statistické významnosti nedosáhl [5,6].

Některé práce hodnotí kromě koncentrace vitamínu D i závažnost poranění [1,5]. V prvním případě bylo pouze rozlišeno vysoko- a nízkenergetické trauma, statisticky významnou korelaci mezi mechanismem úrazu a plazmatickou koncentrací vitamínu D autoři neshledali [1]. V druhé práci jsou zlomeniny hodnoceny podle Abbreviated Injury Scale (AIS). Při rozdělení pacientů se zlomeninami podle AIS autoři zjistili, že děti s AIS 3 mají nižší koncentrace vitamínu D

($24,6 \pm 9,3$ ng/ml), proti pacientům s AIS 1 nebo 2 ($30,0 \pm 10,8$, respektive $28,3 \pm 8,4$, $p = 0.001$). Z toho lze usoudit, že nemocní s nižší saturací vitamínem D mají větší riziko komplikovanějších zlomenin. Za hraniční hodnotu autoři považují 40 ng/ml, neboť u pacientů s nižšími hodnotami začalo významně stoupat riziko zlomenin a jejich závažnosti [5].

Ve dvou studiích byla hodnocena také denzita kostního minerálu [2,3]. V obou měli nemocní se zlomeninami kostní denzitu nižší (jednalo se o kostní denzitu jak celotělovou, tak oblasti bederní páteře). Ryan et al. ve své práci sledovali i výskyt nadváhy, kterou u dětí se zlomeninou pozorovali statisticky významně častěji (49,3 % oproti 31,4 %) [2].

Jedna z publikací se nezabývá klasickými zlomeninami, ale syndromem coxa vara adolescentium (CVA). Autoři u nemocných hodnotili plazmatické koncentrace vitamínu D a dobu potřebnou k patrnému uzávěru fýzy na RTG. U této diagnózy byly nalezeny vůbec nejnižší plazmatické koncentrace vitamínu D – celkem 85,2 % hodnocených pacientů mělo deficit vitamínu D (pod 20 ng/ml). Doba potřebná ke zhojení patrného na AP projekci RTG (podle literárních údajů průměrně 9,6 měsíce) byla u pacientů s deficitem vitamínu D významně delší (medián 25, průměr 29 měsíců). Mezi dobou hojení a plazmatickou koncentrací vitamínu D byla prokázána nepřímá úměrnost. Závěr práce uvádí, že u nemocných s CVA by bylo vhodné plazmatickou koncentraci vitamínu D vyšetřovat a případnou suplementaci ji normalizovat [8].

Dvě z hodnocených publikací jsou kazuistikami [4,7]. Duplantier et al. popisují případ 4letého chlapce se zlomeninou diafýzy klíční kosti. Tato zlomenina je u dětí běžná a hojí se ve většině případů během měsíce při konzervativní léčbě. U tohoto pacienta zůstávala při současném deficitu vitamínu D nezhojena šest měsíců po úrazu. Dítě bylo léčeno nejprve suplementací vitamínu D a následně otevřenou repozicí s ošetřením pomocí kostního štěpu z kyčelní kosti [4]. Parchi et al. na kazuistice mladého chlapce s refrakturou radia také naznačují předpokládaný pozitivní vliv suplementace vitamínem D a vápníkem na tvorbu svalku a posléze hojení zlomeniny. Současný nedostatek validních dat však zatím neumožňuje tento předpoklad potvrdit [7].

V jedné studii, do které jsou zavzati pouze dětské pacienty se zlomeninami, je popisována suplementace vitamínem D. V souboru mělo 34 % účastníků deficit vitamínu D (< 20 ng/ml). Při dalším sledování mělo 74 % z nich po suplementaci vitamínem D hodnoty nad touto hranicí deficitu [9].

Z uvedených devíti prací, zaměřených pouze na dětskou populaci a sledujících nemocné se zlomeninou, byla pouze jedna studie prospektivní [3]. Čtyři práce uváděly kontrolní skupinu [2,3,5,6], kterou vždy před-

stavovaly zdravé děti bez zlomeniny. Jen ve dvou sděleních jsou koncentrace vitamínu D porovnávány s postupem hojení na RTG snímcích [7,8] a pouze v jedné studii a dvou kazuistikách autoři dětem podávají vitamín D [4,7,9].

2. Studie, zaměřené na dětskou i dospělou populaci a pacienty se zlomeninami:

Dvě ze zpracovaných studií sledují pacienty se zlomeninami ve věkové škále, zahrnující jak dětský, tak dospělý skelet. V jednom případě je věkové rozmezí nemocných 4–95 let [10], ve druhém 1–87 let [11]. Jedna práce pak sleduje výhradně dospělé pacienty se zlomeninami [12].

V těchto sděleních byla plazmatická koncentrace vitamínu D hodnocena celkem u 646 pacientů. Dosta- tečné hodnoty (≥ 30 ng/ml) mělo 172 z nich (26,6 %), zbylých 474 (73,4 %) mělo koncentrace nižší. V jedné ze studií [11] autoři nižší hladiny vitamínu D blíže nespecifikují. Pokud ale vezmeme data pouze ze zbylých dvou prací [10,12], můžeme rozdělit celkový počet 402 dětí na 137 (34,1 %) s deficitem vitamínu D (< 20 ng/ml), 166 nemocných (41,3 %) se sníženou saturací vitamínem D (20–30 ng/ml) a 99 (24,6 %) s normální hladinou vitamínu D.

Oregonští autoři navíc účastníky studie dělí na zimní a letní skupinu, očekávajíce jiné hodnoty v závislosti na množství slunečního svitu. Průměrná hodnota u pacientů v zimním období byla 26,4 ng/ml, v letním období pak 29,8 ng/ml, což byl statisticky významný rozdíl ($p = 0,03$) [10].

Iránská práce monitoruje u pacientů dynamiku plazmatické koncentrace vitamínu D v průběhu tří týdnů. Autoři sledovali děti s diafyzárními zlomeninami tibie a femuru a celkem třikrát jim měřili hladiny vitamínu D – poprvé při prvním ošetření, podruhé na konci prvního týdne, potřetí na konci třetího týdne. Průměrné hodnoty dosahovaly 39,23 ng/ml při příjmu; 31,49 ng/ml na konci prvního týdne a 28,57 ng/ml na konci třetího týdne. Během prvního týdne byl tedy pokles koncentrace vitamínu D výrazně vyšší než v dalších dvou týdnech. V závěru je hodnocen zřejmý vliv vitamínu D na proces hojení zlomeniny ve smyslu formace a mineralizace svalku a autoři vyslovují předpoklad, že by pacienti z podávání vitamínu D během hojení mohli těžit [11].

V další ze studií je u dospělých pacientů se substitucí vitamínem D a vápníkem sledováno riziko komplikací hojení a nutných reoperací. Data svědčící o tom, že nemocní s nižší plazmatickou koncentrací vitamínu D mají více komplikací hojení či vyšší riziko nutnosti další ortopedické či neortopedické operace, však nalezena nebyla [12].

3. Přehledové studie:

Sprague et al. v meta-analýze dat z roku 2016 zkoumají jednak prevalenci hypovitaminózy D a dále průkaz vlivu suplementace vitamínem D na zdravotní stav u pacientů se zlomeninami. Prevalence hypovitaminózy D v jimi hodnocených studiích byla 70%, průměrné plazmatické koncentrace vitamínu D po zlomenině odpovídaly 19,5 ng/ml. Po suplementaci došlo ke vzestupu hladin vitamínu D, ale pouze jedna práce jasně popisuje snížení rizika špatného hojení po aplikaci vitamínu D. Tento literární přehled ovšem není zaměřen na dětské pacienty [13].

Gorter et al. v přehledu literatury z roku 2014 zkoumají informace o roli vitamínu D při hojení zlomenin. Nalezli celkem 75 in vitro a 30 in vivo studií s různými výsledky. Potenciální klinický vliv deficitu vitamínu D na hojení fraktury je zde popisován pouze ve čtyřech pracích, v nichž však nebyl statisticky významný. Dvě studie popisovaly pozitivní vliv suplementace vitamínem D a vápníkem na vzestup denzity kostního minerálu a výraznější tvorbu svalku. Autoři přehledu tedy uzavírají, že průkazných studií o vlivu vitamínu D na kostní hojení je stále nedostatek a že ačkoliv se tento vliv předpokládá, nejsou o něm k dispozici validní údaje. Práce však opět nebyla zaměřena na dětské pacienty [14].

4. Ostatní studie:

Nedávná studie na zvířecím modelu sledovala vliv vitamínu D a bisfosfonátu na hojení fraktury dlouhé kosti. Vedle skupiny s placebem dostávala pokusná zvířata pro dobu 28 dnů alendronát, kalcitriol nebo alendronát spolu s kalcitriolem. Nálezy na rtg významné rozdílly mezi skupinami neodhalily. Histologická vyšetření vzorků kostní tkáně prokázala v porovnání s placebem pokročilejší hojení ve skupině s alendronátem a zejména ve skupině alendronátu s vitamínem D. Samotný kalcitriol zde sice významně odlišnému hojení nevedl, ale v kombinaci s alendronátem byl vůči placebu nejúčinnější [15]. Již dříve podávání vitamínu D₂ zvyšovalo pevnost svalku po zlomenině femuru u pokusných krys, a to i u starších jedinců [16], jednorázové podání vyšší dávky vitamínu D₃ stimulovalo hojení fraktury u morčat [17] a ve svalku hojící se zlomeniny se podařilo prokázat vzestup koncentrací aktivních metabolitů vitamínu D u kuřat, což podporuje předpoklad jejich významu při tomto procesu [18].

Autoři dalších prací zkoumají vztah denzity kostního minerálu a plazmatické koncentrace vitamínu D. U jedinců s frakturou bývají hladiny vitamínu D nízké [19], ale ne vždy statisticky významné [20]. Nicméně vyšetřování plazmatických koncentrací vitamínu D je obecně doporučováno [21–23], někdy i před denzitometrií upřednostňováno [24].

U týraných a zneužívaných dětí je sice nacházen deficit vitamínu D poměrně často, četné zlomeniny u nich však mají spíše souvislost s jejich celkovou situací než s tímto faktem [25,26].

Jak se při léčení fraktur u dospělých ukázalo, osmítýdenní suplementace vitamínem D a vápníkem je výhodná i ekonomicky [27].

Závěr

Devět prací, nalezených v současné literatuře, je zaměřeno čistě na rostoucí skelet, ostatní zkoumají především dospělé pacienty, často pak ve vyšším věku a ve spojení s osteoporózou. Pouze jedna studie měla prospektivní charakter. Jen čtyři práce zahrnovaly kontrolní skupinu, a to vždy skupinu zdravých dětí bez zlomeniny. Plazmatické koncentrace vitamínu D a stupeň hojení fraktur na rtg snímcích posuzovaly dvě studie, pouze v jedné (a ve dvou kazuistických sděleních) dostávaly děti suplementaci vitamínem D.

Vzhledem k častému nálezu nízkých plazmatických koncentrací vitamínu D u zdravé dětské populace (z validních dat výše zmiňovaných prací, zaměřených čistě na dětský věk, bylo 26,4 % pacientů deficientních, 42,5 % mělo sníženou saturaci vitamínu D) považujeme za vhodné do budoucna uskutečnit prospektivní studii, zaměřenou na hodnocení rychlosti a kvality hojení zlomenin dětské kosti (pomocí radiodiagnostiky) ve vztahu k hladinám vitamínu D a jejich vývoji po čas hojení zlomeniny. Vytvoření aktivní skupiny a skupiny nesuplementované za jinak standardizovaných podmínek umožní zhodnotit vliv podávání vitamínu D na rychlost a kvalitu hojení fraktur u jinak zdravých dětí. Z přehledu současné literatury je patrné, že taková studie na dětských pacientech dosud chybí.

Literatura

1. James JR, Massey PA, Hollister AM, Greber EM. Prevalence of hypovitaminosis D among children with upper extremity fractures. *J Pediatr Orthop*. 2013;33(2):159–162.
2. Ryan LM, Teach SJ, Singer SA, Wood R, Freishtat R, Wright JL, McCarter R, Tosi L, Chamberlain JM. Bone mineral density and vitamin D status among African American children with forearm fractures. *Pediatrics* 2012;130(3):e553–560.
3. Thompson RM1, Dean DM, Goldberg S, Kwasny MJ, Langman CB, Janicki JA. Vitamin D Insufficiency and Fracture Risk in Urban Children. *J Pediatr Orthop* 2017;37(6):368–373.
4. Duplantier NL, Waldron S. Post-traumatic nonunion of the clavicle in a 4-year-old boy and the importance of vitamin D level testing. *J Pediatr Orthop B* 2016;25(1):78–80.
5. Minkowitz B, Cerame B, Poletick E, Nguyen JT, Formoso ND, Luxenberg SL, Lee BH, Lane JM. Low Vitamin D Levels are Associated with Need for Surgical Correction of Pediatric Fractures. *J Pediatr Orthop* 2017;37(1):23–29.
6. Contreras JJ, Hiestand B, O'Neill JC, Schwartz R, Nadkarni M. Vitamin D deficiency in children with fractures. *Pediatr Emerg Care* 2014;30(11):777–781.

7. Parchi P, Andreani L, Piolanti N, Niccolai F, Cervi V, Lisanti M. Effect of vitamin D in fracture healing in a child: case report. *Arch Osteoporos* 2014;9:170.
8. Judd J, Welch R, Clarke A, Reading IC, Clarke NM. Vitamin D Deficiency in Slipped Upper Femoral Epiphysis: Time to Physseal Fusion. *J Pediatr Orthop* 2016;36(3):247–252.
9. Gorter EA, Oostdijk W, Felius A, Krijnen P, Schipper IB. Vitamin D Deficiency in Pediatric Fracture Patients: Prevalence, Risk Factors, and Vitamin D Supplementation. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016;8(4):445–451.
10. Bee CR, Sheerin DV, Wuest TK, Fitzpatrick DC. Serum vitamin D levels in orthopaedic trauma patients living in the northwestern United States. *J Orthop Trauma* 2013;27(5):e103–106.
11. Ettehad H, Mirbolook A, Mohammadi F, Mousavi M, Ebrahimi H, Shirangi A. Changes in the serum level of vitamin D during healing of tibial and femoral shaft fractures. *Trauma Mon* 2014;19(1):e10946.
12. Bodendorfer BM, Cook JL, Robertson DS, Della Rocca GJ, Volgas DA, Stannard JP, Crist BD. Do 25-Hydroxyvitamin D Levels Correlate with Fracture Complications? *J Orthop Trauma* 2016;30(9):e312–317.
13. Sprague S, Petrisor B, Scott T, Devji T, Phillips M, Spurr H, Bhandari M, Slobogean GP. What Is the Role of Vitamin D Supplementation in Acute Fracture Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Hypovitaminosis D and Supplementation Efficacy. *J Orthop Trauma* 2016;30(2):53–63.
14. Gorter EA, Hamdy NA, Appelman-Dijkstra NM, Schipper IB. The role of vitamin D in human fracture healing: a systematic review of the literature. *Bone* 2014;64:288–297.
15. Aydoğan NH, Özel İ, İltar S, Kara T, Özmeriç A, Alemdaroğlu KB. The effect of vitamin D and bisphosphonate on fracture healing: An experimental study. *J Clin Orthop Trauma* 2016;7(2):90–94.
16. Delgado-Martínez AD, Martínez ME, Carrascal MT, Rodríguez-Avial M, Munuera L. Effect of 25-OH-vitamin D on fracture healing in elderly rats. *J Orthop Res* 1998;16(6):650–653.
17. Omeroğlu S, Erdoğan D, Omeroğlu H. Effects of single high-dose vitamin D₃ on fracture healing. An ultrastructural study in healthy guinea pigs. *Arch Orthop Trauma Surg* 1997;116(1–2):37–40.
18. Lidor C, Dekel S, Hallel T, Edelstein S. Levels of active metabolites of vitamin D₃ in the callus of fracture repair in chicks. *J Bone Joint Surg Br* 1987;69(1):132–136.
19. Michałus I, Chlebna-Sokół D, Rusińska A, Jakubowska-Pietkiewicz E, Kulińska-Szukalska K. Evaluation of bone mineral density and bone metabolism in children with multiple bone fractures. *Ortop Traumatol Rehabil* 2008;10(6):602–612.
20. Ceroni D, Anderson de la Llana R, Martin X, Lamah L, De Coulon G, Turcot K, Dubois-Ferrière V. Prevalence of vitamin D insufficiency in Swiss teenagers with appendicular fractures: a prospective study of 100 cases. *J Child Orthop* 2012;6(6):497–503.
21. Boyce AM, Gafni RI. Approach to the child with fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1943–1952.
22. Ryan LM. Forearm fractures in children and bone health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17(6):530–534.
23. El-Sakka A, Penon C, Hegazy A, Elbatrawy S, Gobashy A, Moreira A. Evaluating Bone Health in Egyptian Children with Forearm Fractures: A Case Control Study. *Int J Pediatr* 2016;2016:7297092.
24. McClellan JW 3rd, Vernon BA, White MA, Stamm S, Ryschon KL. Should 25-hydroxyvitamin D and bone density using DXA be tested in adolescents with lumbar stress fractures of the pars interarticularis? *J Spinal Disord Tech* 2012;25(8):426–428.
25. Servaes S, Brown SD, Choudhary AK, Christian CW, Done SL, Hayes LL, Levine MA, Moreno JA, Palusci VJ, Shore RM, Slovis TL. The etiology and significance of fractures in infants and young children: a critical multidisciplinary review. *Pediatr Radiol* 2016;46(5):591–600.
26. Cannell JJ, Holick MF. Multiple unexplained fractures in infants and child physical abuse. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016. pii: S0960-0760(16)30248-5.
27. Childs BR, Andres BA, Vallier HA. Economic Benefit of Calcium and Vitamin D Supplementation: Does It Outweigh the Cost of Nonunions? *J Orthop Trauma* 2016;30(8):e285–258.