

Metabolické kostní onemocnění z nezralosti

Metabolické kostní onemocnění z nezralosti (MBD) neboli *osteopenie, osteomalacie či rachitida při nezralosti* je **porucha procesu kostní mineralizace**, která postihuje rizikové předčasně narozené novorozence. Zahrnuje poruchu tvorby organické kostní matrix (neboli osteoidu) i poruchu vlastní mineralizace, tedy zabudování minerálů (vápníku, fosforu a dalších) do nově syntetizovaného osteoidu.

Největší část kostní mineralizace fetálního skeletu se odehrává ve třetím trimestru těhotenství s maximem krátce před vlastním porodem. MBD proto postihuje zejména novorozence narozené před 28. týdnem těhotenství a novorozence s dalšími rizikovými faktory (opakované infekce, závažná forma bronchopulmonální dysplazie, významná resekce střeva atd.). Na rozvoji metabolického kostního onemocnění z nezralosti se podílí ztráta fetální akrece vápníku a fosforu, časnější začátek přestavby kostí, nedostatečný přísun minerálů (osteomalacie/rachitida) a porucha formace kostní matrix (osteopenie). Vzhledem k absenci široce akceptovaných diagnostických kritérií je přesná incidence MBD diskutabilní. MBD provází hypofosfatémie ($P < 1,8 \text{ mmol/l}$) a hyperfosfatázémie ($ALP > 500 \text{ IU/l}$).^[1] Klinické známky se začínají objevovat mezi 5. a 11. týdnem věku a zahrnují zvýšenou dechovou práci na podkladě nestability hrudníku způsobené změkčením (či frakturami) žeber, zvětšení lebečních švů, neobvyklá prominence čela ("frontal bossing"), fraktury a postnatální růstové selhání. Mezi krátkodobé důsledky MBD patří zlomeniny kostí (žeber, humeru či femuru) obvykle mezi 3. a 6. měsícem nekorigovaného věku. Mezi dlouhodobé následky MBD patří tendence k nižší tělesné výšce a snížení kostní denzity a může se jednat o rizikový faktor rozvoje časně osteoporózy. Důležitá je včasná identifikace rizikových novorozenců, důsledný monitoring laboratorních parametrů kostního metabolismu a adekvátní individualizovaná suplementace jednotlivých živin (mateřské mléko nepokrývá dostatečně nutriční potřeby předčasně narozených dětí).^{[2][3]}

Osteomalacie je porucha fyziologického procesu mineralizace, tj. zabudování minerálů do nově vytvořeného osteoidu. Nemineralizovaný osteoid způsobuje „měknutí“ kosti, což se může u novorozence klinicky prezentovat jako dolichocefalické oploštění lebky. Pokud porucha mineralizace postihuje i růstové chrupavky, jedná se o **rachitidu**. Je pro ni typická neostrá/nepravidelná hranice mezi růstovou chrupavkou a metafýzou na RTG zápěstí. Na rozvoji osteomalacie/rachitidy podílí zejména nedostatečný přísun vápníku, fosforu a vitamínu D. Po dobu otevřených růstových chrupavek se oba stavy (osteomalacie a rachitida) vyskytují současně.

Osteopenie je snížené množství kostní tkáně, tedy snížená tloušťka kompaktní kosti a snížená tloušťka nebo počet trámčů spongiózní kosti. Na rozdíl od osteomalacie je zbylý osteoid mineralizován normálně. U nezralých novorozenců je osteopenie způsobená nedostatečnou tvorbou nebo zvýšenou resorpcí osteoidu. Osteopenie vzniká v důsledku některých systémových onemocnění, podávání některých léků (kortikosteroidů, furosemidu) či v důsledku nedostatečné mechanické stimulace.^[2]

Patofyziologie

Tvorba kostí: chondrogenní - z chrupavek; desmogenní - z vaziva (lebka, maxilla, mandibula). Zahrnuje tvorbu organické kostní matrix (neboli osteoidu) a její mineralizaci, tedy zabudování minerálů (vápníku, fosforu a dalších).

Při tvorbě kostí se uplatňují se vitaminy (A, C, D), cytokiny, minerály a hormony (tyroidální hormony, estrogen, kalcitonin, růstový hormon, parathormonu podobný peptid - PTHrP). Prenatálně dochází k aktivnímu transportu Ca, P a Mg placentou. Asi 99 % tělesného vápníku a 80 % fosforu je při narození v termínu porodu zabudováno v kostře, k tomuto transferu minerálů do kostry dochází mezi 25. týdnem těhotenství a termínem porodu. Postnatálně se tyto minerály vstřebávají pasivně a pak aktivně ze střeva.^{[1][4]}

MBD: biochemické známky narušení metabolismu minerálů → snížená mineralizace → abnormální kostní remodelace a snížená lineární růstová rychlost → osteopenie (↓ matrix) a osteomalacie (↓ minerálů) → zlomeniny žeber a dlouhých kostí, kraniotabes a další.^[5]

Biochemické změny při MBD:

1. pokles sérové hladiny fosforu, hypofosfaturie a zvýšená tubulární reabsorpce fosforu;
2. deficit fosforu → hyperkalcémie a hyperkalciurie; poměr kalcia : fosforu v moči (mmol/l) > 1 .^[5]

Rizikové faktory

Etiologie metabolického kostního onemocnění u nezralých novorozenců je **multifaktoriální**, nejvýznamnějším faktorem je nedostatečná **nutrice**.

V posledním trimestru těhotenství dochází k ukládání vápníku a fosforu do kostí plodu, proto jsou MBD nejvíce ohrožené **těžce nedonošené děti**. Při tomto ukládání minerálů do skeletu má klíčovou roli **placenta**, proto při poruše její funkce dochází k riziku rozvoje MBD. Dalším rizikovým faktorem je potřeba **dlouhodobé parenterální výživy**, protože vápník a fosfor jsou v používaných roztocích špatně rozpustné, tudíž je nelze dodávat v dostatečném množství. Při mineralizaci kosti má hlavní roli **fyziická aktivita**, protože vývoj skeletu je určován funkčními požadavky.

Některé léky se při dlouhodobém podávání podílí na rozvoji MBD. **Kortikosteroidy** inhibují funkci osteoblastů, a také redukuje střevní absorpci a tubulární reabsorpci kalcia (ta vede ke kalciurii se zvýšeným rizikem nefrokalcinózy). **Furosemid** a další klíčková diuretika zvyšují renální ztráty Ca a tím vedou k jeho negativní bilanci

(thiazidová diuretika mají opačný efekt). **Aminophylliny** (kofein, syntofylin) také vedou ke zvýšeným ztrátám Ca do moči, nicméně významnost je oproti steroidům a furosemidu podstatně nižší. Dlouhodobé podávání **heparinu** je také asociováno s poklesem kostní denzity. Heparin snižuje aktivitu osteoblastů, vede k abnormálnímu metabolismu vitamínu D a k sekundární hyperparathyreóze. Dlouhodobé užívání **fenobarbitalu** (a/nebo fenytoinu) urychluje degradaci vitamínu D, což může vést k nedostatečnému vstřebávání Ca.^[2]

Prenatální rizikové faktory

- Preeklampsie
- Chorioamniotida, placentární infekce
- Intrauterinní růstová restrikce^[2]
- chronické podávání magnezia matce v těhotenství (může způsobit časnou osteopenii).^[5]

Postnatální rizikové faktory

- Nízké gestační stáří
- Velmi a extrémně nízká porodní hmotnost
- Poruchy výživy: opožděné dosažení plného enterálního příjmu, dlouhodobá parenterální výživa, deficienze vitamínu D
- Hliníkem kontaminované roztoky parenterální výživy
- Léky (kortikosteroidy, furosemid, kofein, syntofylin, heparin, fenobarbital)
- Neonatální morbidita: bronchopulmonální dysplazie, nekrotizující enterokolitida, vrozené vady střeva vedoucí k resekci/enterostomii, cholestáza, opakované infekce
- Nedostatek mechanické stimulace/imobilita: dlouhodobá potřeba sedace, relaxace, mozkové patologie.^[2]

Klinický obraz

MBD se manifestuje obvykle mezi 6. a 12. týdnem věku a je často asymptomatické. Těžké formy MBD se manifestují:

- neprospíváním a růstovým selháním,
- nálezy připomínající rachitidu (*rickets-like*) - růstová retardace, prominence čela ("frontal bossing"), kraniotabes (změknutí a ztenčení kostí lebky okcipitálně a/nebo parietálně), rachitický růženec (prominence kostochondrální junkce), rozšíření epifýz;
- zlomeninami,
- dechovými potížemi na podkladě zvýšené compliance hrudní stěny;
- myopii z nezralosti - důsledek změny tvaru lebky při osteopenii.^[1]



RTG hrudníku zachycující rachitický růženec.

Diagnostika

Diagnostika je založená na identifikaci rizikových faktorů, klinickém stavu, dynamice biochemických markerů a zobrazovacích vyšetřeních.

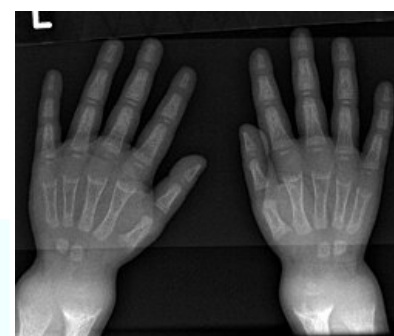
Biochemické markery

- neexistuje jediný spolehlivý parametr kostního metabolismu pro diagnostiku MBD, používá se proto kombinace více markerů:

Doporučení pro screening MBD u rizikových předčasně narozených dětí (všichni novorozenci s porodní hmotností < 1,5 kg a dále novorozenci s dalšími rizikovými faktory):

- sérová hladina vápníku, fosforu a ALP, tubulární reabsorpce fosfátu (sérová hladina kreatininu, odpady fosforu a kreatininu v moči) od cca 4 - 5 týdnů postnatálního věku, každé 2 týdny;
- při abnormálních hodnotách navíc 25-OHD a parathormon.^{[3][6]}

MBD: $P < 1,8 \text{ mmol/l}$, $ALP > 8,3 \mu\text{kat/l}$ ($> 500 \text{ IU/l}$), $TRP > 95 \%$ (\rightarrow deficit fosforu); $\text{parathormon} > 180 \text{ mg/dl}$.^[1]



Typický rtg obraz floridní rachitidy - pohárkovité rozšíření na distálních koncích ulny a radia („rachitické pohárky“)

Pokles sérové hladiny fosforu pod 1,8 mmol/l, tj. pod hodnotu renálního prahu pro fosfor, je u nedonošených novorozenců možné považovat za známku fosfátového deficitu a rizikový faktor rozvoje MBD. Vyšetření má dobrou specificitu (95 %), ale velmi nízkou senzitivitu (50 %). Deficit fosforu může být nejčasnější známkou špatné mineralizace.

Hladina sérového kalcia je udržována stabilní i z cenu významné demineralizace kostí, proto ji nelze využít k diagnostice MBD.

Sérová hladina alkalické fosfatázy (ALP) je běžně užívaným parametrem kostního metabolismu, přestože je její přínos limitovaný. U novorozenců představuje kostní isoforma 90 % celkové ALP, zbytek představují isoformy jaterní a ledvinné. Vyšetřením bilirubinu a jaterních enzymů lze odlišit elevaci celkové (tkáňové nespecifické) ALP na podkladě elevace jaterní isoformy (tedy poškození hepatocytů). Elevace ALP provází normální růst kosti, hojení MBD i zvýšený obrát při neadekvátní mineralizaci (při nedostatku substrátu k tvorbě hydroxyapatitu) - tzn. zvýšenou aktivitu osteoblastů i osteoklastů. Při deficitu zinku či malnutrici (např. u novorozenců po resekci střeva vyžadujících dlouhodobou parenterální výživu) může být hladina ALP nepřiměřeně nízká. Nebyla prokázána souvislost mezi ALP a hladinou vitamínu D u novorozenců velmi nízké porodní hmotnosti. Nebyla prokázána souvislost mezi hladinou ALP a RTG známkami demineralizace kosti či kostní densitou na densitometrii. ALP tudíž nereflektuje minerální zásoby pacienta, nelze podle žádné její hodnoty řídit suplementaci Ca a P. Velmi vysoké hladiny ALP ($> 20 \mu\text{kat/l}$) jsou asociovány s malým vzrůstem v dětství.^{[2][1]}

Kombinace hladiny ALP a P spojení ALP a P poskytuje 100% senzitivitu ($\text{ALP} > 15 \mu\text{kat/l}$ a $\text{P} < 1,5 \text{ mmol/l}$), ale pouze 70% specifitu pro sníženou kostní densitu.^[7]

Odpady kalcia a fosforu do moči

K posouzení adekvátního příjmu minerálů potřebných k tvorbě hydroxyapatitu lze využít stanovení **prostých močových koncentrací Ca a P** nebo **jejich kreatininové indexy**, které zohledňují zahuštění moči. Nevýhodou je absence jednoznačných referenčních mezí pro nezralé novorozence. U extrémně nezralých novorozenců bývá zvýšená exkrece fosforu do moči i při nízkých sérových hladinách fosforu.

Další možností je výpočet **tubulární reabsorpce fosfátů (TRP)** podle vzorce: $1 - (\text{U-P (mmol/l)} \times \text{S-krea (mmol/l)} / (\text{U-krea (mmol/l)} \times \text{S-P (mmol/l)})) \times 100$. Tubulární reabsorpce nad 95 % je považována za známku nedostatku P v organismu. Jedná se o poměrně složitý výpočet s nutností znalosti sérové hodnoty kreatininu, neposkytuje žádnou informaci o stavu zásob kalcia a může být ovlivněn sekundární hyperparathyreózou při depleci Ca (TRP bude jistě pod 95 % při fosfaturii vyvolané parathormonem).

Nelze pochopit (syntaktická chyba): $\text{TRP} = (1 - \frac{\text{P[U]} \times \text{kreatinin[S]}}{\text{P[S]} \times \text{kreatinin[U]}}) \times 100$

Renální nálož Ca vychází z rozdílu mezi střevní absorpcí a kostní retencí. Hlavními faktory ovlivňujícími odpady Ca do moči u nezralých novorozenců jsou nedostatek fosforu (není substrát pro tvorbu hydroxyapatitu → kalciurie), nedostatečný příjem/vstřebání vápníku a léky (furosemid, kortikosteroidy, kofein, aminophyllin → kalciurie i přes možný absolutní nedostatek). Absorpce fosfátů ve střevě je velmi efektivní a neregulovaná. Ledviny mají klíčovou úlohu v udržování sérové hladiny fosforu cestou jeho exkrece (regulováno pomocí parathormonu (PTH) a fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF23). Tubulární reabsorpce je aktivní a saturabilní proces.

K fosfaturii dochází při překročení renálního prahu pro fosfor, tím by u VLBW novorozenců měla být sérová hladina P 1,8 mmol/l. Při poklesu pod tuto hodnotu v séru je všechen P z moči vstřebán. Maximální sérová hodnota P, nad kterou je 100% saturována reabsorpce, je 2,45 mmol/l (další zvýšení renální nálože zvyšuje pouze odpady do moči). U extrémně nezralých novorozenců (23.–25. gestační týden) je renální práh pro fosfor ještě snížen. I při fosfatémii kolem 1 mmol/l byla zjištěna pozitivní exkrece P v prvních 5 týdnech života, později renální práh stoupá k sérové hodnotě 1,8 mmol/l.^[2]

Vitamin D

Prenatálně je pro normální vývoj a optimální mineralizaci fetálního skeletu nezbytná součinnost PTH a PTHrP (PTH related peptide), přítomnost vitamínu D (kalcidiolu, kalcitriolu) nezbytná není. Postnatální úlohou aktivovaného vitamínu D (kalcitriolu) je zajištění absorpce Ca (v menší míře i P) ze střeva.

Hypovitaminóza D patří u nedonošených dětí mezi rizikové faktory rozvoje metabolického kostního onemocnění při nezralosti (MBD), cestou sekundární hyperparathyreózy vede k resorpci Ca z kostí. Nejlepší marker k hodnocení stavu zásob vitamínu D je 25-hydroxyvitamin D (25-OHD, kalcidiol). Přestože vitamin D hraje významnou roli v kalcium-fosfátovém metabolismu, stanovování jeho sérové hladiny v rámci diagnostiky MBD není součástí základního panelu vyšetřování, protože prozatím neexistují žádná klinická data, která by to podporovala. Sérovou hladinu vitamínu D je vhodné hlídat u novorozenců s rizikem malabsorpce (cholestáza, resekce střeva).^[2]

Hladina 25-OHD u novorozence koreluje s hladinou matky v těhotenství – u donošených novorozenců obvykle dosahuje hladina 25-OHD 70–100 % hladiny matky v těhotenství. V těhotenství má řada žen insuficienci až deficit vitamínu D (25-OHD < 50 resp. 25 nmol/L). Hypovitaminóza D u těhotné ženy a v pupečníkové krvi novorozence je asociována s rozvojem diabetu mellitu 1. typu v dětství, alergií, poruchami vývoje řeči a poruchou funkce imunitního systému novorozence (na úrovni střevní sliznice a sliznice dýchacích cest).^{[8][9][10][11][12][2]}

Parathormon

Vzestup hladiny parathormonu (sekundární hyperparathyreóza) je citlivým ukazatelem deficitu vápníku a zřejmě by mohl být používán jako časný marker MBD po confirmaci referenčních mezí pro nezralé novorozence. Parathormon stimuluje proliferaci a diferenciaci osteoklastů a tím vede k dalšímu vyplavování minerálů již z demineralizované kosti nezralých novorozenců.^[2]

	Vitamin D	Parathormon	Kalcitonin
ledviny	↑ reabsorpci Ca^{2+} a fosfátů	↑ resorpci Ca^{2+} a exkrece fosfátů, stimuluje produkci kalcitriolu	↑ vylučování Ca^{2+} , ↑ vylučování fosfátů
kost	mineralizace kostí; vysoké hladiny naopak odvápníují	resorpce kostí (aktivace osteoklastů), kalcemie a fosfatemie stoupá	inhibice osteoklastů, ukládání Ca^{2+} do kostí
střevo	stimuluje resorpci Ca^{2+} a fosfátů	stimuluje produkci kalcitriolu → stimuluje resorpci Ca^{2+} a fosfátů	-

Další metody

RTG vyšetření se využívá k objektivizaci stavu skeletu v případě podezření na MBD. Není ale přínosné pro časnou diagnostiku MBD, navíc je zatíženo subjektivní chybou. Typické změny lze detekovat až při 20–40% snížení mineralizace kosti.

Kostní denzitometrie měří kostní denzitu (množství minerálů v kosti ve sledovaném úseku nebo objemu kosti). Dvoufotonová RTG absorpční fotometrie (DEXA), která je v současné době považována za zlatý standard pro vyšetření dospělých, se v neonatologii využívá pouze ke klinickému výzkumu.^[2]

Kvantitativní ultrazvuková denzitometrie (QUS) - vyšetření obsahu kostních minerálů a organické matrix se v neonatologii využívá pouze ke klinickému výzkumu.^[15]

Prevence a léčba

U předčasně narozených dětí je důležité důsledně suplementovat vápník, fosfor, magnesium a vitamin D. Vhodné je časně zahájení enterální výživy, zkrácení délky parenterální výživy, fortifikace mateřského mléka (mateřské mléko obsahuje pouze asi 0,5 mmol fosforu/100 ml)^[5] či podávání speciálních formulí pro předčasně narozené děti, adekvátní suplementace vitaminu D. Tabulka shrnuje doporučené denní dávky a cílové sérové hodnoty.

Doporučený denní přísun u předčasně narozených novorozenců ^[16]			
	Parenterální výživa v prvních dnech života	Parenterální výživa po prvních dnech života	Enterální výživa
Vápník (celkový)	1,5 - 2 (min. 1)	1,25 - 2	3 - 5,5 mmol/kg/den
Fosfor	1 - 2	1,25 - 3 (obvykle max. 2 kvůli rozpustnosti)	2,3 - 3,9 mmol/kg/den
Vápník : fosfor	0,8-1 : 1	1,3-1,5 : 1	1,6-1,8 : 1
Magnezium	0,1 - 0,2	0,2 - 0,3	0,33 - 0,62 mmol/kg/den
Vitamin D	400	400	400 - 1000 IU/den

Cílové sérové hladiny ^[16]		
	Normální hodnoty	Deficit
Vápník (celkový)	2,2 - 2,5 mmol/l	< 1,75 - 2,2
Fosfor	1,8 - 2,6 mmol/l	< 1,3
Magnezium	0,7 - 1,5 mmol/l	< 0,7
Vitamin D	30 - 80 nmol/l	< 20

Další důležité faktory:

- Fyzická aktivita či mechanická stimulace pasivním cvičením zlepšuje mineralizaci kostí.
- Minimalizovat užívání furosemidu a kortikosteroidů.
- Zvýšená pozornost u dětí s cholestázou a malabsorpcí (důsledná suplementace vitaminů rozpustných v tucích).^[1]

Možnosti suplementace

- Vitamin D - Vigantol;
- Ca a P - fortifikace mateřského mléka; kapsle s vápníkem; fosfátový roztok (Ca a P se podává odděleně kvůli riziku precipitace).

Odkazy

Související články

- Poruchy kalciofosfátového metabolismu
- Vitamin D

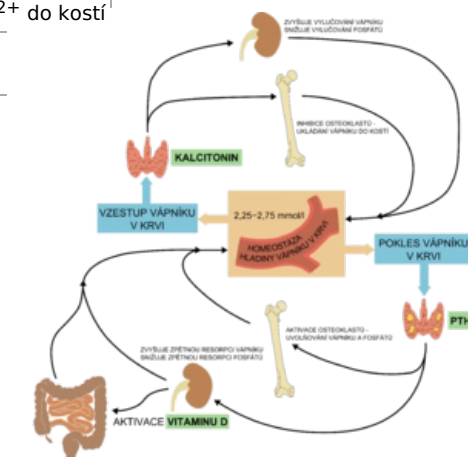


Schéma kalciofosfátového metabolismu

- Metabolické osteopatie

Externí odkazy

- Aplikace ke zhodnocení parametrů kostního metabolismu a doporučení terapie (<https://infantools.com/product/newbone/>)
- L. Petrů: Otrava fosfátovým sirupem (<https://www.solen.cz/pdfs/ped/2020/06/07.pdf>)

Reference

1. GOMELLA, Tricia, Fabien EYAL a FAYEZ BANY-MOHAMMED. *Gomella's Neonatology, Eighth Edition*. 8. vydání. McGraw-Hill Education, 2020. 1472 s. s. 1022-1026. ISBN 9781259644818.
2. MATĚJKA, T, et al. Metabolické kostní onemocnění při nezralosti. *Čes-slov Pediat* [online]. 2015, roč. 70, vol. 5, s. 303-312, dostupné také z <<https://www.prolekare.cz/casopisy/cesko-slovenska-pediatric/2015-5/metabolicke-kostni-onemocneni-pri-nezralosti-56516/download?hl=cs>>.
3. FAIENZA, Maria Felicia, Elena D'AMATO a Maria Pia NATALE. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Diagnosis and Management. *Frontiers in Pediatrics*. 2019, roč. ?, vol. 7, s. ?, ISSN 2296-2360. DOI: 10.3389/fped.2019.00143 (<http://dx.doi.org/10.3389%2Ffped.2019.00143>).
4. KOVACS, Christopher S.. Bone Development in the Fetus and Neonate: Role of the Calcitropic Hormones. *Current Osteoporosis Reports*. 2011, roč. 4, vol. 9, s. 274-283, ISSN 1544-1873. DOI: 10.1007/s11914-011-0073-0 (<http://dx.doi.org/10.1007%2Fs11914-011-0073-0>).
5. RENNIE, JM, et al. *Textbook of Neonatology*. 5. vydání. Churchill Livingstone Elsevier, 2012. s. 920. ISBN 978-0-7020-3479-4.
6. ABRAMS, Steven A., Jatinder J. S. BHATIA a Steven A. ABRAMS. Calcium and Vitamin D Requirements of Enterally Fed Preterm Infants. *Pediatrics*. 2013, roč. 5, vol. 131, s. e1676-e1683, ISSN 0031-4005. DOI: 10.1542/peds.2013-0420 (<http://dx.doi.org/10.1542%2Fpeds.2013-0420>).
7. Backström MC, Kouri T, Kuusela AL, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr* 2000; 89 (7): 867-873
8. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; 93 (6): 512-517.
9. Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J. Vitamin D and its role in allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2012; 42 (6): 817-826.
10. Whitehouse AJ, Holt BJ, Serralha M, et al. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics* 2012; 129 (3): 485-493.
11. Walker VP, Zhang X, Rastegar I, et al. Cord blood vitamin D status impacts innate immune responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (6):1835-1843.
12. Dinlen N, Zenciroglu A, Beken S, et al. Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory tract infections in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 19: 1-5.
13. SILBERNAGL, Stefan a Agamemnon DESPOPOULOS. *Atlas fyziologie člověka : 6. vydání, zcela přepracované a rozšířené*. 3. vydání. Praha : Grada, 2004. s. 290-293. ISBN 80-247-0630-X.
14. LEBL, J, J JANDA a P POHUNEK, et al. *Klinická pediatrie*. 1. vydání. Galén, 2012. 698 s. s. 189-196. ISBN 978-80-7262-772-1.
15. KORČEKOVÁ, Zuzana, Peter KORČEK a Václav ČUNÁT. Tibial speed of sound changes in preterm infants during the first year of life. *Bone*. 2020, roč. ?, vol. 132, s. 115191, ISSN 8756-3282. DOI: 10.1016/j.bone.2019.115191 (<http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bone.2019.115191>).
16. KOLETZKO, Berthold. *Nutritional Care of Preterm Infants : Scientific Basis and Practical Guidelines*. - vydání. Karger, 2021. 460 s. s. 138, 147. ISBN 9783318066463.

