


## Gelişme geriliği nedeni ile başvuran çocuklarda insulin benzeri büyüme faktörü-1 ile kalsiyum, fosfor ve Vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

*Evaluation of the relationship between insulin-like growth factor-1 and calcium, phosphorus and Vitamin D levels in children presenting with growth retardation*

Eren Er<sup>1</sup> 

Didem Gülcü Taşkın<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, Adana, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Gelişimin tüm aşamalarında, büyümede rol oynayan ana faktörler, büyüme hormonu (BH) ve onun aracısı olan insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1)'dir. IGF-1 ile kalsiyum, fosfor ve D vitamini arasındaki ilişkiyi henüz hiçbir bilimsel çalışma netleştirememiştir. Bu çalışmanın amacı, gelişme geriliği nedeni ile başvuran çocuklarda, serum kalsiyum, fosfor ve D vitamini düzeylerinin IGF-1 üzerindeki etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmaya, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Poliklinik 1'de 01.10.2017-31.08.2022 tarihleri arasında gelişme geriliği nedeni ile başvuran 155 (80 kız, 75 erkek) çocuk dahil edildi. Antropometrik ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından elde edildi. Serum kalsiyum, fosfor ve D vitamini ile IGF-1 arasındaki ilişki analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan çocukların ortalama yaşı  $8,13 \pm 4,98$  yıl idi. Katılımcıların ortalama IGF-1 düzeyi  $115,06 \pm 83,33$  ng/ml idi. Ortalama serum kalsiyum, fosfor ve 25(OH)D seviyeleri sırasıyla  $9,79 \pm 0,43$  mg/dl,  $4,76 \pm 0,59$  mg/dl ve  $31,49 \pm 12,9$  ng/ml idi. Tek değişkenli analiz sonuçları, serum fosforunun, IGF-1 düzeyi ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu gösterdi. Ek olarak, olası karıştırıcı faktörler için düzeltildikten sonra, serum fosforu ile IGF-1 düzeyi arasında doğrusal bir ilişki gözlemlendi. Düzeltilmiş lineer regresyonun sonuçlarına göre, serum kalsiyumu ve 25(OH)D düzeyi ile IGF-1 düzeyi ile anlamlı bir ilişkili gösterilemedi (sırasıyla,  $\beta$ : 0,045, %95 CI:-11,583;28,863,  $p = 0,400$  ve  $\beta$ : -0,018, %95 CI: -0,845;0,617,  $p = 0,758$ ). Ancak serum fosforun IGF-1 ile pozitif olarak ilişkili olduğunu gösterilmiştir ( $\beta$ : 0,122, %95 CI: 1,31;33,16;  $p = 0.034$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma, gelişme geriliği nedeni ile başvuran çocuklarda serum fosfor düzeylerini IGF-1 düzeyleri ile anlamlı ilişkili olabileceğini göstermiştir. Serum kalsiyum, fosfor ve D vitamini ile IGF-1 arasındaki ilişkiyi tam olarak aydınlatmak için ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Kalsiyum, fosfor, vitamin D, IGF-1, gelişme geriliği.

### ABSTRACT

**Aim:** The main hormone that plays a role in growth at all stages of development is growth hormone (GH) and its mediator, insulin-like growth factor 1 (IGF-1). No scientific studies have yet clarified the relationship between IGF-1 and calcium, phosphorus and vitamin D. The aim of this study is to investigate the effect of serum calcium, phosphorus and vitamin D levels on IGF-1 in children who are admitted with growth retardation.

Sorumlu yazar: Eren Er

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye  
E-posta: [dreener1984@gmail.com](mailto:dreener1984@gmail.com)

Başvuru tarihi: 03.11.2022

Kabul tarihi: 01.02.2023

**Materials and Methods:** 155 children (80 male, 75 female) admitted to Adana City Training and Research Hospital Pediatric Gastroenterology Outpatient Clinic 1 between 01.10.2017-31.08.2022 due to growth retardation were included in this retrospective study. Anthropometric and biochemical data files were obtained. The relationship between serum calcium, phosphorus and vitamin D and IGF-1 was analyzed.

**Results:** The mean age of the children participating in the study was  $8.13 \pm 4.98$  years. The mean IGF-1 level of the participants was  $115.06 \pm 83.33$  ng/ml. Mean serum calcium, phosphorus and 25(OH)D levels were  $9.79 \pm 0.43$  mg/dl,  $4.76 \pm 0.59$  mg/dl and  $31.49 \pm 12.9$  ng/ml, respectively. Univariate analysis results showed that serum phosphorus was significantly correlated with IGF-1 level. In addition, a linear relationship was observed between serum phosphorus and IGF-1 level, after adjusting for possible confounding factors. According to the results of the adjusted linear regression, no significant correlation could be demonstrated with serum calcium and 25(OH)D level and IGF-1 level ( $\beta$ : 0.045, 95% CI: -11.583; 28.863,  $p = 0.400$  and  $\beta$ : -0.018, 95% CI: -0.845;0.617,  $p = 0.758$ ; respectively). However, serum phosphorus has been shown to be positively associated with IGF-1 ( $\beta$ : 0.122, 95% CI: 1.31; 33.16;  $p = 0.034$ ).

**Conclusion:** This study showed that serum phosphorus levels may be significantly related to IGF-1 levels in children who presented with growth retardation. Additional research is needed to fully elucidate the relationship between serum calcium, phosphorus, and vitamin D and IGF-1.

**Keywords:** Calcium, phosphorus, vitamin D, IGF-1, growth retardation.

## GİRİŞ

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), büyüme hormonu (BH) ile uyarılan somatik büyümenin ana aracısı olarak işlev gören bir hormondur. Ayrıca birçok hücre ve dokuda BH'den bağımsız anabolik etkilere sahiptir. IGF-1'in ana kaynağı, dolaşımdaki IGF-1'in % 75 oranında payı olan karaciğerdir. Kemiklerde olduğu gibi periferik doku sentezi de dolaşımdaki düzeylerine katkıda bulunur. IGF-1 seviyelerini etkileyen belirleyicilerin başında; yaş, cinsiyet ve pubertal evre ile genetik ve etnik faktörler gelmektedir (1, 2). IGF-1 düzeyi ayrıca tiroksin, seks steroidleri, insülin ve kortizol gibi hormonlar tarafından düzenlense de, hastalık ve beslenme durumunun da IGF-1 konsantrasyonlarını etkilediği bilinmektedir (3).

D vitamini ve IGF-1 arasındaki etkileşim yakın zamanda araştırmalarda yer almıştır (4). Kesitsel çalışmalarda, sağlıklı yetişkinlerde 25 hidroksivitamin D (25(OH)D) ile IGF-1 konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir (5, 6). Ayrıca in vitro çalışmalar, IGF-1'in 1a-hidroksilaz ekspresyonunu ve aktivitesini uyararak 1-25 dihidroksivitamin D'yi arttırdığını göstermiştir (7, 8). Tersine, daha yeni veriler, D vitamininin IGF-1 konsantrasyonlarının belirlenmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir; yetişkin GH eksikliğinde, daha iyi bir D vitamini düzeyi, normal IGF-1 değerlerinin elde edilmesine katkıda bulunabilir (9). Ek olarak, nutrijonel raşitizmi olan çocuk

kohortunun araştırıldığı bir çalışmada, D vitaminine yanıt olarak serum IGF-1'de önemli bir artış kaydedilmişti (10).

Kalsiyum ve fosfor, kemik mineral fazının önemli bileşenleridir. IGF-1 ile serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri arasındaki korelasyon üzerine sınırlı sayıda çalışma vardır. IGF-1 uygulamasının klinik etkilerini özetleyen bir derlemede, IGF-1'in kemik oluşumunu arttırdığını bulunmuştur; bu nedenle, kemik metabolizmasında kalsiyum ve IGF-1 arasında potansiyel bir etkileşim olabilir (11). Bazı çalışmalar, BH tedavisinin, X'e bağlı hipofosfatemisi (XLH) olan hastalarda serum fosfor düzeylerini artırabildiğini göstermiştir (12, 13). BH'nin neden olduğu glomerüler filtrasyon hızındaki ve proksimal kıvrımlı tübüler fosfat taşınımındaki artışa IGF-1 aracılık edebilir (14). Başka bir deyişle, XLH popülasyonunda BH tedavisi sonrası serum fosfor düzeyindeki artış IGF-1 ile ilişkili olabilir.

Bu çalışmanın amacı, polikliniğimize gelişme geriliği nedeni ile başvuran çocuklarda IGF-1 ile serum kalsiyum, fosfor ve vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak ortaya koymaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Poliklinik 1'de 01.10.2017-31.08.2022 tarihleri arasında gelişme geriliği nedeni ile başvuran çocukların tıbbi

kayıtları retrospektif olarak incelenerek verilerin analizi yapılmıştır. Dahil etme kriterleri: polikliniğe gelişme geriliği şikayeti ile başvuran, term olarak doğmuş, herhangi bir kronik hastalığı olmayan, 2-18 yaş arası çocuklar. Hariç tutma kriterleri şu şekildeydi: prematüre doğum (doğum ağırlığı 2500 gr altı, prematüre, intrauterin gelişme geriliği olan hastalar), gelişme geriliğine neden olacak kronik bir hastalığı olan çocuklar (iskelet displazisi, kromozomal anormallikleri, tiroid disfonksiyonu, konjenital kalp hastalığı veya intrakraniyal tümörler gibi) idi. Ayrıca dosyasında IGF-1, serum kalsiyum ve fosfor, vitamin D

verileri eksik olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Dahil etme ve hariç tutma kriterlerine göre, bu çalışmaya yaşları  $8,13 \pm 4,98$  yıl olan 155 çocuk (75 erkek ve 80 kız) dahil edildi (Tablo-1). Çalışma, Adana Şehir ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (08.09.2022 tarihli; karar numarası: 2126). Tüm prosedürler Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen etik standartlara uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Hastaların tüm aileleri çalışmanın amaçları ve tıbbi verilerinin yayınlanabileceği hakkında bilgilendirildi ve hastaların ebeveynlerinden aydınlatılmış yazılı onamları alındı.

**Tablo-1.** Hastaların klinik özellikleri.

Özellikler	Değerler
Hasta sayısı	155
Cinsiyet (erkek/kız)	75/80
Yaş (yıl)	$8,13 \pm 4,98$
Ağırlık SDS	$-1,99 \pm 0,90$
Boy SDS	$-1,62 \pm 0,91$
VKİ SDS	$-1,50 \pm 1,01$
IGF-1 (ng/ml)	$115,06 \pm 83,33$
IGFBP-3 ( $\mu$ g/ml)	$3,83 \pm 1,48$
Ca (mg/dl)	$9,79 \pm 0,43$
P (mg/dl)	$4,76 \pm 0,59$
25(OH)D (ng/ml)	$31,49 \pm 12,9$

**Not:** Sürekli değişkenler, ortalama  $\pm$  standart sapmalar ve sayı (yüzde) kullanılarak kategorik veriler olarak ifade edildi. **Kısaltmalar:** SDS, standart sapma puanları; VKİ, vücut kitle indeksi; IGF-1, insülin benzeri büyüme faktörü-1; IGFBP-3, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3; Ca, kalsiyum; P, fosfor; 25(OH)D, 25 hidroksivitamin D.

**Tablo-2.** Klinik parametreler ile IGF-1 arasındaki ilişkilerin tek değişkenli analizi.

Değişkenler	$\beta$	(95% CI)	p
Yaş (yıl)	0,289	(2,940;6,734)	<0,001
Ağırlık SDS	-0,488	(-69,286;-20,202)	<0,001
Boy SDS	0,424	(21,301;55,940)	<0,001
VKİ SDS	0,342	(9,873;46,023)	0,003
IGFBP-3 ( $\mu$ g/ml)	0,663	(31,508;43,200)	<0,001
Ca (mg/dl)	0,023	(-10,288;19,000)	0,558
P (mg/dl)	0,131	(6,668;30,218)	0,002
25(OH)D (ng/ml)	-0,076	(-1,011;0,035)	0,067
Cinsiyet			
Erkek	Referans		
Kız	-0,23	(-64,718;-13,096)	0,003

**Not:**  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir. **Kısaltmalar:** SDS, standart sapma puanları; VKİ, vücut kitle indeksi; IGF-1, insülin benzeri büyüme faktörü-1; IGFBP-3, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3; Ca, kalsiyum; P, fosfor; 25(OH)D, 25 hidroksivitamin D.

**Tablo-3.** Serum Kalsiyum, Fosfor ve 25(OH)D ile IGF-1 arasındaki ilişkilerin düzeltilmiş lineer regresyon analizi.

Değişkenler	$\beta$	(95% CI)	p
Ca (mg/dl)	0,045	(-11,583;28,863)	0,400
P (mg/dl)	0,122	(1,315;33,167)	0,034
25(OH)D (ng/ml)	-0,018	(-0,845;0,617)	0,758

**Not:** Düzeltilmiş değişkenler: cinsiyet, yaş, boy SDS, ağırlık SDS, VKİ SDS.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

#### Laboratuvar Ölçümleri

Serum IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri kemilüminesans immünometrik yöntemle (DPC IMMULITE 1000 analizörü, SIEMENS, Almanya) ve sırasıyla IGF-1 için %3,0 ve %6,2'lik intra- ve interassay CV'leri ve IGFBP-3 için intra- ve interassay %4,4 ve %6,6'lık CV'leri olacak şekilde ölçüldü. Serum kalsiyum ve fosfor, biyokimyasal otomatik analiz cihazı (Cobas c702, Roche, İsviçre) ile saptandı. Serum 25(OH)D, DiaSorin Liaison sistemi kullanılarak ölçüldü.

#### İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanıldı. Sonuçlar için ortalama  $\pm$  SD veya medyan (minimum-maksimum) verildi. Normal dağılan değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak ifade edildi. korelasyon analizleri için Spearman ve Pearson korelasyon parametreleri kullanıldı. IGF-1 ile serum kalsiyum, fosfor ve vitamin D düzeylerinin ilişkisini incelemek için çok değişkenli doğrusal bir regresyon modeli uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için iki taraflı  $p < 0,05$  değeri kabul edildi.

#### BULGULAR

Tüm katılımcıların klinik özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir. Çalışmaya yaşları  $8,13 \pm 4,98$  yıl olan toplam 155 gelişme geriliği şikayeti nedeni ile başvuran çocuklar dahil edilmiştir. Katılımcıların ortalama IGF-1 düzeyi  $115,06 \pm 83,33$  ng/ml idi. Ortalama serum kalsiyum, fosfor ve 25(OH)D seviyeleri sırasıyla  $9,79 \pm 0,43$  mg/dl,  $4,76 \pm 0,59$  mg/dl ve  $31,49 \pm 12,9$  ng/ml idi.

Tablo-2'de gösterildiği gibi, klinik parametreler ile IGF-1 arasındaki ilişkileri belirlemek için tek değişkenli lineer regresyon analizi yapıldı. Düzeltilmemiş model için serum fosforu ile IGF-1 düzeyi arasında anlamlı bir pozitif korelasyon gözlemlendi ( $p = 0,002$ ). IGF-1 ile anlamlı olarak ilişkili olan diğer değişkenler yaş, cinsiyet, ağırlık SDS, boy SDS, VKİ SDS ve IGFBP-3 idi. ( $p <$

$0,05$ ). IGF-1 ile serum kalsiyumu ve 25(OH)D düzeyi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ( $p > 0,05$ ).

Lineer regresyon analizi, yaş, ağırlık SDS, boy SDS, VKİ SDS gibi karıştırıcı faktörler için düzeltildikten sonra gerçekleştirildi. Düzeltilmiş lineer regresyon Tablo-3'te gösterilmiştir ve sonuçlar serum fosforun IGF-1 ile pozitif olarak ilişkili olduğunu göstermiştir ( $\beta$ : 0,122, %95 CI: 1,31;33,16;  $p = 0.034$ ).

#### TARTIŞMA

Bu çalışmada, gelişme geriliği nedeni ile başvuran çocuklarda serum fosforu ile IGF-1 arasında pozitif anlamlı ilişki saptadık. Ancak serum kalsiyumu ve 25 (OH)D düzeyi ile IGF-1 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kalsiyum ve fosfor, birçok biyolojik süreçte önemli roller oynar ve çalışmalar, hücre büyümesi ve çoğalmasında olumlu bir düzenleyici role sahip olabileceklerini göstermiştir. Chad H. Stahl ve arkadaşları, sınırlı kalsiyum ve fosfat diyetlerinin yenidoğan domuzlarda kök hücre çoğalmasını ve büyüme potansiyelini azalttığını bulmuşlardı (15). Çolak ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma, kordon kanındaki kalsiyum ve fosfor seviyelerinin doğum ölçüleriyle ilişkili olduğunu buldu (16). IGF-1'in ana endokrin fonksiyonunun, hipofizden salınan büyüme hormonunun büyüme uyarıcı etkisine aracılık etmek olduğu bilinmektedir (17). Bu nedenle, kalsiyum ve fosfor ile IGF-1 arasındaki ilişki daha fazla araştırılmalıdır. Bir çalışma, anne sütünün bebek farelerde IGF-1 salgılanmasını uyardığını ve fosfor yetersizliğinin bu salgılanmayı engellediği ve cücelik benzeri semptomlara neden olduğunu öne sürmüştür (18).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi'nin Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasından elde edilen veriler, serum kalsiyum seviyeleri ile IGF-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon ortaya koymuştu. Özellikle, bu ilişkiler 60 yaş altı ve Hispanik olmayan beyazlarda gözlenmişti (19). Bizim

araştırmamızdaki fark, çalışma yapılan kohortun kısa boy nedeni ile başvuran hastalardan oluşmasıydı. Çalışmamızda, serum kalsiyumu ile IGF-1 arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte, araştırmaya katılan bireylerin tümü gelişme geriliği ile başvuran Türkiye toplumundaki çocuklardı, bu nedenle yaş ve ırka göre başka bir tabakalandırma analizi yapılmamıştı. Mevcut durumda, IGF-1 ve serum fosforu arasındaki ilişki hakkında az sayıda çalışma bulunmaktadır. X'e bağlı hipofosfatemisi (XLH) üzerine yapılan birkaç çalışma, büyüme hormonu tedavisi sırasında renal fosfat geri emilimi ve serum fosfat seviyelerindeki artışların IGF-1'nin aracılık ettiği düşünülmüştü (12, 14). Ancak, iskelet displazisi gibi spesifik hastalıkların neden olduğu gelişme geriliği nedenleri araştırmamızın dışında tutulmuştur. Dolaşımdaki IGF-1'in serum fosfor seviyesine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (12). Gelişme geriliği olan çocuklarda IGF-1 konsantrasyonu, büyüme potansiyelini etkileyebilir. Çalışmamız, serum fosforu ile IGF-1 arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu ortaya koydu ve bu durum serum fosfor düzeylerinin IGF-1 konsantrasyonunu etkileyebileceğini göstermektedir. Ancak daha fazla çalışma ile, serum kalsiyum ve fosfor konsantrasyonunu normal aralıkta artırmanın gelişme geriliği olan çocuklarda gelişime etkisi olup olmayacağını gösterilmesi gerekmektedir.

D vitamini, kemiklerin gelişimini ve yoğunluğunu etkileyen organizmadaki kalsiyum ve fosfor seviyelerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan bir steroiddir (6). Pediatrik popülasyonda, serum D vitamini metabolitleri ile IGF-1 seviyeleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bazı çalışmalar vardır, ancak sonuçlar çelişkilidir. Bildirilen altı çalışmadan sadece ikisi, 25(OH)D seviyeleri ile IGF-1 seviyeleri arasında doğrudan bir ilişki tanımladı. Hem Marwaha hem de

Gannage-Yared'in çalışması, 25(OH)D ve IGF-1 seviyeleri arasında olası bir ters orantılı ilişki olduğunu göstermiştir, D vitamini eksikliği olan bireylerde daha yüksek IGF-1 değerleri saptamıştı (20, 21). Mevcut çalışmamızda 25(OH)D ve IGF-1 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki belirleyemedik. Bu tür çelişkili sonuçlara, katılımcıların D vitamini eksikliğine veya normal değerlere sahip olmasına bağlı olarak D vitamini metabolitlerinin BH/IGF-1 ekseninde farklı davranma olasılığı neden olmuş olabilir. Bu anlamda D vitamini eksikliği, BH/IGF-1'e karşı olası bir dirence neden olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif düzenlenmesi, sınırlı hasta sayısına sahip olması, araştırılan toplumun boy kısalığı nedeni başvuran çocuklar ile sınırlı olması ve kontrol grubunun olmaması idi. Veri eksikliği nedeni ile hastaların beslenme özellikleri kaydedilemedi ve IGF-1 düzeyini etkileme potansiyeli olan diğer faktörler araştırılmadı.

## SONUÇ

Gelişme geriliği nedeni ile başvuran çocuklarda olası karıştırıcı faktörler düzeltildikten sonra da IGF-1 ile serum fosforu arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Bu bulgu, gelişme geriliği nedeni ile başvuran çocuklarda serum fosfor düzeylerinin IGF-1 konsantrasyonlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Yine de ileriki araştırmalarda serum kalsiyum, fosfor ve D vitamini metabolizmasının düzenlenmesi ile ilgili hormonların etkileri dikkate alınması gerekmektedir. Aynı zamanda, serum kalsiyum, fosfor ve D vitamini ile IGF-1 arasındaki ilişkiyi tam olarak aydınlatmak için ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Çıkar çatışması:** Bu yayın için herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Kaynaklar

1. Bereket A, Turan S, Omar A, Berber M, Ozen A, Akbenlioglu C, vd. Serum IGF-I and IGFBP-3 levels of Turkish children during childhood and adolescence: establishment of reference ranges with emphasis on puberty. *Horm Res.* 2006;65(2):96-105.
2. Brabant G, von zur Mühlen A, Wüster C, Ranke MB, Kratzsch J, Kiess W, vd. Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Horm Res.* 2003;60(2):53-60.
3. Clemmons DR. Clinical utility of measurements of insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* Ağustos 2006;2(8):436-46.
4. Ameri P, Giusti A, Boschetti M, Murialdo G, Minuto F, Ferone D. Interactions between vitamin D and IGF-I: from physiology to clinical practice. *Clin Endocrinol (Oxf).* Ekim 2013;79(4):457-63.

5. Gómez JM, Maravall FJ, Gómez N, Navarro MA, Casamitjana R, Soler J. Relationship between 25-(OH) D<sub>3</sub>, the IGF-I system, leptin, anthropometric and body composition variables in a healthy, randomly selected population. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* Ocak 2004;36(1):48-53.
6. Bogazzi F, Rossi G, Lombardi M, Tomisti L, Sardella C, Manetti L, vd. Vitamin D status may contribute to serum insulin-like growth factor I concentrations in healthy subjects. *J Endocrinol Invest.* Eylül 2011;34(8):e200-203.
7. Wei S, Tanaka H, Seino Y. Local action of exogenous growth hormone and insulin-like growth factor-I on dihydroxyvitamin D production in LLC-PK1 cells. *Eur J Endocrinol.* Ekim 1998;139(4):454-60.
8. Nesbitt T, Drezner MK. Insulin-like growth factor-I regulation of renal 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase activity. *Endocrinology.* Ocak 1993;132(1):133-8.
9. Ameri P, Giusti A, Boschetti M, Bovio M, Teti C, Leoncini G, vd. Vitamin D increases circulating IGF1 in adults: potential implication for the treatment of GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* Aralık 2013;169(6):767-72.
10. Soliman AT, Al Khalaf F, AlHemaidi N, Al Ali M, Al Zyoud M, Yakoot K. Linear growth in relation to the circulating concentrations of insulin-like growth factor I, parathyroid hormone, and 25-hydroxy vitamin D in children with nutritional rickets before and after treatment: endocrine adaptation to vitamin D deficiency. *Metabolism.* Ocak 2008;57(1):95-102.
11. Locatelli V, Bianchi VE. Effect of GH/IGF-1 on Bone Metabolism and Osteoporosis. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:1-25.
12. Seikaly MG, Brown R, Baum M. The Effect of Recombinant Human Growth Hormone in Children With X-Linked Hypophosphatemia. *Pediatrics.* 01 Kasım 1997;100(5):879-84.
13. Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Saggese G. Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Pediatr.* Şubat 2001;138(2):236-43.
14. Živičnjak M, Schnabel D, Staude H, Even G, Marx M, Beetz R, vd. Three-Year Growth Hormone Treatment in Short Children with X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Effects on Linear Growth and Body Disproportion. *J Clin Endocrinol Metab.* Aralık 2011;96(12):E2097-105.
15. Alexander LS, Mahajan A, Odle J, Flann KL, Rhoads RP, Stahl CH. Dietary Phosphate Restriction Decreases Stem Cell Proliferation and Subsequent Growth Potential in Neonatal Pigs. *J Nutr.* 01 Mart 2010;140(3):477-82.
16. Colak A, Yildiz O, Toprak B, Turkon H, Halicioğlu O, Coker I. Correlation between calcium and phosphorus in cord blood and birth size in term infants. *Minerva Pediatr.* Haziran 2016;68(3):182-8.
17. Laviola L, Natalicchio A, Giorgino F. The IGF-I Signaling Pathway. *Curr Pharm Des.* 01 Mart 2007;13(7):663-9.
18. Nakamura A, Miyado K, Yamatoya K, Kawano N, Umezawa A. Breast milk stimulates growth hormone secretion in infant mice, and phosphorus insufficiency disables this ability and causes dwarfism-like symptoms. *Regen Ther.* Aralık 2015;2:49-56.
19. Van Hemelrijck M, Shanmugalingam T, Bosco C, Wulaningsih W, Rohrmann S. The association between circulating IGF1, IGFBP3, and calcium: results from NHANES III. *Endocr Connect.* Eylül 2015;4(3):187-95.
20. Marwaha RK, Garg MK, Gupta S, Ganie MA, Gupta N, Narang A, vd. Association of insulin-like growth factor-1 and IGF binding protein-3 with 25-hydroxy vitamin D in pre-pubertal and adolescent Indian girls. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 28 Mart 2018;31(3):289-95.
21. Gannagé-Yared MH, Chahine E, Farah V, Ibrahim T, Asmar N, Halaby G. Serum Insulin-Like Growth Factor 1 In Lebanese Schoolchildren And Its Relation To Vitamin D And Ferritin Levels. *Endocr Pract.* Nisan 2017;23(4):391-8.