

Osteoporozun önlenmesi ve pubertede kemik sağlığı

Şükrü Hatun

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü

SUMMARY: Hatun Ş. (Department of Pediatrics, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli, Turkey). Osteoporosis prevention and pubertal bone health. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2002; 45: 284-289.

Increased attention is given to childhood and particularly to puberty, as these are the critical periods for combating adult osteoporosis and for maintaining bone health throughout life. The reason for this is that peak bone mass, which is gained largely in puberty, is the main factor affecting bone health. The development of peak bone mass within an individual's genetic potential can be maximized by sufficient vitamin D storage in pregnant women; adequate intake of vitamin D, particularly in childhood but also throughout life; by regular physical activity; and maintenance of 1200-1500 mg per day of calcium intake, again particularly during puberty (9-18 years). Thus, pediatricians should give importance to bone health during follow-up of healthy children and should recommend physical activity programs which improve bone density to all children, especially to those with a chronic illness.

Key words: bone health, osteoporosis, puberty.

ÖZET: Son yıllarda yaşam boyu kemik sağlığının korunması ve erişkin dönemdeki osteoporozun önlenmesinde çocukluk, özellikle de puberte döneminin kritik bir dönem olduğu üzerinde sıklıkla durulmaktadır. Bunun nedeni erişkin kemik sağlığını etkileyen temel faktörün "pik kemik kitlesi" olması ve bunun da büyük oranda puberte döneminde kazanılmasıdır. Pik kemik kitlesinin genetik potansiyele uygun olması için gebelerin D vitamini depolarının yeterli olması, başta bebeklik dönemi olmak üzere yaşam boyu yeterli D vitamini alınması, özellikle puberte döneminde (9-18 yaş) hem kalsiyum alımının 1200-1500 mg/gün civarında olmasının sağlanması hem de düzenli fiziksel aktivite yapılması gerekmektedir. Bu amaçla çocuk hekimlerinin sağlam çocuk izleminde kemik sağlığına önem vermeleri ve başta kronik hastalığı olan çocuklar olmak üzere puberte dönemindeki bütün çocuklara kemik dansitesini geliştiren fizik aktivite programları önermeleri gereklidir.

Anahtar kelimeler: kemik sağlığı, osteoporoz, puberte.

Osteoporoz, kemiklerin sağlamlığının kırık riskini arttıracak ölçüde bozulması ile karakterize bir iskelet bozukluğu olarak tanımlanmakta, kemiklerin sağlamlığı ise kemik yoğunluğu ve kemik kalitesi tarafından belirlenmektedir¹. Kemik yoğunluğu alan veya hacim başına gram olarak mineral miktarını yansıtmakta, kemik kalitesi ise mikromimari, "turnover", harabiyet birikimi ve mineralizasyon gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Kemiklerin sağlamlığını kesin olarak ölçmek mümkün olmasa da "Kemik Mineral Yoğunluğu" kemik sağlamlığını %70 oranında yansıttığı için bir parametre olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) genç beyaz kadınlarda Kemik Mineral

Yoğunluğunun -2.5 standart deviasyondan (SD) düşük olmasını osteoporoz olarak tanımlamakta, buna karşın bu ölçütün erkekler, çocuklar ve bütün etnik gruplar için kullanılması konusu açıklığa kavuşturulmayı beklemektedir¹. Bazı yazarlarca kemik mineral yoğunluğunun -2 SD altında olması osteoporoz, -1 SD olması osteopeni olarak tanımlanmaktadır².

Osteoporoz ilaçlara ve hastalıklara bağlı gelişen sekonder osteoporoz ve özellikle menapoz sonrası kadınlarda sık görülen primer osteoporoz olarak sınıflandırılır. Toplumda sık görülen ve bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen primer osteoporozdur. ABD'de 20-30 milyon kişi osteoporozdan etkilenmekte ve hastalığa bağlı harcamalar 13.8 milyar dolara

ulaşmaktadır². Benzer şekilde İngiltere’de her yıl 150.000 kişide osteoporoza bağlı kemik kırıklarının meydana geldiği, bunun da 750 milyon sterlin sağlık harcamasına neden olduğu bildirilmektedir³. Son yıllarda yaşam boyu kemik sağlığının korunması ve erişkin dönemdeki osteoporozun önlenmesinde çocukluk, özellikle de puberte döneminin kritik bir dönem olduğu üzerinde sıklıkla durulmaktadır⁴⁻⁶. Bunun nedeni erişkin kemik sağlığını etkileyen temel faktörün “pik kemik kitlesi” olması ve bunun da büyük oranda puberte döneminde kazanılmasıdır⁷.

Kemik sağlığı ve pubertenin önemi

Kemikler kemik hücreleri, protein matriks (osteoid doku) ve bu matrikse çöken minarel tabakasından oluşmaktadır. Kemik dokusunun en önemli özelliği aktif bir yıkım ve yeniden yapım döngüsü göstermesidir. Erişkin kemik dokusunun her yıl %10’u yeniden yapılmaktadır. Kemik dokusundaki yapımdan osteoblastlar, yıkımdan ise osteoklastlar sorumludur. Son yıllarda periost altına yerleşen bazı osteoblastların “mekanoreseptör” olarak işlev kazandığı ve kemiklere yansıyan gerilim güçlerinin kemik yapımını artırmasında rol oynadıkları gösterilmiştir⁷. Kemik sağlığı, kemik dokusunun protein matriks ve mineralizasyon yönünden yeterliliği yanında biyolojik yenilenme sürecinin sürdürülmesi olarak tanımlanabilir. Bir başka söyleyişle kemik sağlığı, “pik kemik kitlesi”nin (“peak bone mass”) geliştirilmesine, ulaşılan kemik kitlesinin idame ettirilmesine ve kemik kaybının azaltılmasına bağlıdır. Pik kemik kitlesi, büyüme ve gelişme döneminde ulaşılan “maksimum kemik yoğunluğu”nu göstermekte ve 30 yaşından önce tamamlanmaktadır; oluşan bu “kemik bankası” ise daha sonraki yaşam için kaynak görevi görmektedir^{6,7}. Erişkin bir kişinin pik kemik kitlesinde %5’lik bir artış osteoporoza bağlı kırıkların %40 daha az görülmesini sağlamaktadır⁴. Bir başka söyleyişle “pik kemik kitlesi” erişkin kemik sağlığı açısından en önemli belirleyici olarak kabul edilmektedir. Yaşam boyu oluşan kemik kitlesinin %40-60’ı puberte döneminde kazanılmakta², bu nedenle puberte döneminde kemik gelişimini olumsuz etkileyen faktörlerin esas etkisi uzun dönemde ortaya çıkmaktadır.

Pik kemik kitlesinin gelişimi %70 oranında genetik faktörlerce belirlenmekte, buna karşın öngörülen genetik potansiyele ulaşılması

beslenme, aktivite, endokrin fonksiyon ve yaşam tarzını oluşturan diğer faktörlere bağlı bulunmaktadır. Pik kemik kitlesiyle ilgili genetik belirleyicilerinin en önemlileri vitamin D reseptör, kollajen tip 1 α 1 (collagene type 1 α 1), IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) ve östrojen reseptör genleridir⁶. Hormonal faktörlerin başında östrojen gelmekte, bunun yanında diğer cinsiyet hormonları, beslenmeye bağlı büyüme faktörleri, büyüme hormonu ve IGF-1’in etkili olduğu bilinmektedir. Yakın zamanda IGF-1’in vücuttaki kalsiyum ihtiyacı ile intestinal kalsiyum emilimi arasında “mesaj taşıyıcı” olarak rol aldığı gösterilmiştir⁷. Pubertedeki pik kemik kitlesi kazanımı büyük ölçüde büyüme süreçlerindeki hızlanmaya paraleldir. Pubertede seks steroidlerindeki artışa paralel olarak büyüme hormonu ve IGF-1 düzeylerinde de dramatik bir artış meydana gelmekte, hem büyüme hormonu hem de IGF-1 osteoblastları stimüle ederek kemik gelişimi ve “turnover”ı üzerinde pozitif bir etkide bulunmaktadır⁸. Bu nedenle büyüme hormonu eksikliği vakalarında kemik mineral yoğunluğu ve kemik formasyonu göstergeleri kontrol grubuna göre belirgin düşük bulunmakta ve büyüme hormonu tedavisi ile iyileşme sağlandığı bildirilmektedir⁹.

Çocuk ve adolesanlarda pik kemik kitlesini etkileyen çevresel faktörlerin başında beslenmeyle ilgili faktörle gelmektedir. Vücut ağırlığı, kemik yoğunluğunun temel belirleyicilerindendir ve yağ dışı vücut kitlesi (lean body mass) ile total veya lumbal bölgedeki kemik mineral yoğunluğu arasında korelasyon olduğu bildirilmektedir^{6,10}. Kemiklerin mineral dışı kısımları büyük ölçüde proteinlerden oluştuğundan yeterli protein alınması kemik sağlığı için önemlidir⁵. Kalsiyum, sağlıklı çocuk ve adolesanlarda kemik yoğunluğu ile korelasyon gösteren en önemli beslenme faktörüdür, bu nedenle de aşağıda ayrıca tartışılacaktır. Kalsiyum ve D vitamini yanında K ve C vitaminlerinin de kofaktör olarak kemik “turnover”ı üzerinde etkili olduğu bilinmektedir⁵.

Kemik sağlığı ve çocuklarda kalsiyum gereksinimi

Son yıllarda çocukluk çağında kemik yoğunluğu düşüklüğünün erişkin kemik sağlığı bakımından önemli bulunması çocuklarda kalsiyum gereksinimi ve bu gereksinimin nasıl

karşılanacağını güncel bir konu haline getirmiştir. Maksimal kemik yoğunluğunun sağlanması için çocukluk döneminde yeterli kalsiyum alınması gereklidir. Yakın zamanda yayınlanan araştırmalarda 11-15 yaş arasındaki kızlardaki düşük kalsiyum alımının kemik kırıkları sıklığını arttırdığı, fazla fosfor alımına neden olan kola benzeri içecek alışkanlığı ile kemik kırıkları arasında pozitif bir ilişki olduğu, yeterli kalsiyum alımının adolesan kız ve erkeklerde kırıklardan koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir^{2,5,11,12}. Buna karşın kalsiyum desteği ile kazanılan kemik mineral yoğunluğunun sürekliliği yakın zaman kadar belirsizliğini korumuştur. Ekim 2001'de yayınlanan bir araştırmada sekiz yaşındaki 144 kız kalsiyum desteği yapılmasına göre iki gruba ayrılmış, kalsiyum desteği yapılan grupta kemik mineral yoğunluğunda artma gösterilmiştir. Aynı gruplar kalsiyum desteği kesildikten 3-5 yıl sonra tekrar değerlendirilmiş ve kalsiyum desteği alan grubun mineral kazanımını koruduğu gösterilmiştir¹³.

Bu gelişmelerle birlikte Amerikan Pediatri Akademisi Beslenme Komitesi'nin Kasım 1999'da çocuklarda kalsiyum gereksinmesi ile ilgili bir rapor yayınlamıştır¹⁴. Bu raporun önerileri aşağıda özetlenmiştir.

1. Vücuttaki kalsiyumun yaklaşık %99'u kemiklerde bulunmaktadır. Bu nedenle besinlerle alınan kalsiyum ihtiyacının temel nedeni kemik mineral yoğunluğunu arttırmaktır. Kalsiyum gereksinmesi genetik, büyüme ve diğer besinlerin etkisi gibi çeşitli faktörlerle değiştiğinden bütün çocuklar için tek bir kalsiyum gereksinmesi belirlemek mümkün değildir.

2. Bebekler, çocuklar ve adolesanlarda kalsiyum gereksinmesi Amerikan Sağlık Enstitüsü (NIH) ve Ulusal Bilimler Akademisi

Beslenme Komitesi (NAS) tarafından ayrıntılı olarak incelenmiştir. Her iki kuruluşun önerileri birlikte değerlendirildiğinde yakın ergenlik döneminden başlayarak günde 1200-1500 mg kalsiyum alınması ve bu miktarın ergenlik dönemi boyunca korunması gerektiği anlaşılmaktadır. Bu iki kuruluşun özet önerileri Tablo I'de gösterilmiştir.

3. Yaşamın ilk yılında anne sütü kalsiyum ihtiyacı için en önemli kaynaktır. Yalnızca anne sütü veya anne ve ek besinlerle ile beslenen bebeklerde daha fazla kalsiyum vermenin uzun dönemli kemik mineralizasyonu üzerine olumlu etkisi olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Eldeki veriler anne sütündeki kalsiyumun inek sütüne ve mamalara göre biyoyararlılığının daha iyi olduğunu göstermektedir. Bu nedenle bütün mamalardaki kalsiyum miktarı anne sütüne göre bir miktar yüksek tutulmuştur. Prematüre bebeklerde kalsiyum gereksinimi zamanında doğan bebeklerden daha fazladır. Bu bebeklerin hem hastanede yatarken hem de daha sonra daha yüksek kalsiyum içeren ve prematüreler için hazırlanmış mamalarla beslenmesi gereklidir.

4. Ergenlik öncesi dönemdeki çocuklardaki kalsiyum gereksinmesi konusunda az bilgi vardır ve bu dönemde günde 800 mg kalsiyum alınmasının yeterli olduğu düşünülmektedir. Bu yaş gurubundaki en önemli konu çocuklara yeterli kalsiyum almalarını sağlayacak beslenme alışkanlıkları kazandırmaktır.

5. Kalsiyum gereksinimi ile ilgili araştırmalar ergenliğin hemen öncesi ve ergenlik dönemindeki (9-18 yaş) çocuklar üzerine yoğunlaşmıştır. Puberte döneminde kalsiyum emiliminin arttığı ve kemik oluşumunun yoğunluğunun bu dönemde olduğu bilinmektedir. Birçok araştırma 9-18 yaş gurubunda net kalsiyum ihtiyacının 1200-1500

Tablo I. Çocuklarda kalsiyum gereksinmesi (mg/gün)*

Yaş	1997 NAS	Yaş	1994 NIH
0-6 ay	210	0-6 ay	400
6 ay- 1 yaş	270	6 ay - 1 yaş	600
1- 3 yaş	500	1-3 yaş	800
4-8 yaş	800	4-5 yaş	800
		6-8 yaş	800-1200
9-18 yaş	1300	9-10 yaş	800-1200
		11-18 yaş	1200-1500

NAS Amerikan Ulusal Bilimler Akademisi Beslenme Komitesi, NIH Amerikan Sağlık Enstitüsü.

mg/gün olduğunu ve bunun üzerinde alınan kalsiyumun itrah edildiğini göstermektedir. Bu yaş grubunda kalsiyum eklenmesinin kemik mineral yoğunluğunu kısa dönemde olumlu etkilediğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte esas önemli olan çocukluk ve ergenlik döneminde önerilen miktarlarda kalsiyum alımını sağlayacak besinlerle beslenmenin sürdürülmesidir. Besinlerin arasında en önemli kalsiyum kaynağı süt ve süt ürünleridir. Erken çocukluk döneminde süt, yoğurt ve peynir yeme alışkanlığını kazandırılması önemlidir. Bu nedenle anne-babaların “süt içmeden yatağına girme” şeklindeki ısrarları yerinde bir tutumdur. Şişmanlık korkusuyla süt içmeyen adölesan dönemindeki kızlara yağ içeriği düşük sütlerin kalsiyum içeriğinin değişmediği hatırlatılmalıdır. Birçok sebze de kalsiyum içermektedir. Kalsiyum ile zenginleştirilmiş meyve suyu ve kahvaltılık besinler de süt ve süt ürünlerini sevmeyen çocuklar için alternatif besinlerdir. Bütün çabalara rağmen yeterli miktarda kalsiyum içeren besin tüketmeyen çocuk ve adölesanlara mineral desteği yapılması gereklidir.

6. Bu bilgiler temelinde çocuk ve adölesan döneminde önerilen miktarlarda kalsiyum alımının sağlanması için çocuk hekimlerinin daha aktif rol alması gereklidir. Bu amaçla rutin çocuk izlemi sırasında “Günün herhangi bir saatinde süt içer misiniz?”, “Peynir veya yoğurt gibi süt ürünlerinden yer misiniz?”, “Kalsiyumla zenginleştirilmiş meyve suyu içer misiniz?” gibi sorularla kalsiyum alımının önemine dikkat çekilmelidir.

Puberte döneminde kemik sağlığını ilgilendiren diğer bir önemli konu, bu dönemde hızlı kemik gelişimi nedeniyle rikets riskinin artmasıdır. Özellikle geleneksel yaşam tarzı nedeniyle örtünen kız çocuklarında rikets vakalarının görüldüğü bildirilmektedir. Son olarak Suudi Arabistan’dan 20’si kız 21 adölesanda asemptomatik rikets bildirilmiş ve risk faktörleri olarak besinlerle yetersiz kalsiyum (490 mg/gün), vitamini alımı (2.8 µg/gün), en az bir çeşit karbonatlı içecek tüketimi ve günlük ortalama güneş ışığı almanın 15 dakikanın altında olması şeklinde belirlenmiştir¹⁵. Ülkemizde de seyrek olsa da adölesan döneminde güneş ışığı eksikliğine bağlı rikets vakaları bildirilmektedir¹⁶. Buna karşın Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden yayınlanan bir

rapor da yaşları 21 ile 50 arasında değişen dokuz kadında aşırı örtünmeye bağlı “osteomalazi” bildirilmesi sorunun ciddiyetini göstermektedir¹⁷.

Puberte döneminde fiziksel aktivite ve kemik sağlığı

Son yıllarda çocukluktan erişkinliğe girerken kemik kitlesinin yeterli olabilmesi için kalsiyum alımı kadar kemiklerin ve kasların gerilmesini sağlayacak türde (atlayıp, sıçramak gibi) fiziksel aktivite yapılmasının önemi üzerinde de sıklıkla durulmaktadır⁴. Eskiden beri hareketsizliğin (yatak dinlencesi) ve uzay boşluğunda gibi ağırlıksız durmanın kemiklerin biyolojik döngüsünü olumsuz etkilediği, mineral kaybına yol açtığı ve dolayısıyla kemik kitlesinde azalmaya (osteoporoz) neden olduğu bilinmektedir. Daha önce belirtildiği gibi kemik yapımı için mekanoreseptör görevi yapan osteoblastların uyarılması gerekmektedir. Bunun için ise kemik yüzeylerinin gerilmesini sağlayan koşma, atlama, sıçrama (ip atlama), jimnastik hareketleri gibi fiziksel hareketlerin özellikle kemik yapımının hızlandığı adölesan döneminde yapılması büyük önem kazanmaktadır. Yine bu nedenle okullardaki beden eğitimi derslerine süre ve niteliğinin geliştirilmesine mutlak ihtiyaç vardır.

Yakın zamanda yayınlanan bir araştırmada sekiz ay süreyle günde 10 veya daha fazla sıçrama hareketi ve haftada iki kez atlama/sıçrama aktivitesi yapan çocukların normal okul aktivite programındaki çocuklara göre kemik dansitelerinde %1.2 oranında bir artma olduğu göstermiştir¹⁸. Kemik dansitesindeki %5 oranındaki artmanın osteoporotik kırılma riskini %40 azalttığı düşünüldüğünde bu derecedeki kemik dansitesi artımının bile önemli olduğu üzerinde durulmaktadır. Benzer çalışmalarda kısa süreli ve belli bir ağırlığa karşı yapılan aktivitelerin peripubertal çocuklarda ve genç kadınlarda anlamlı ölçüde kemik dansitesi kazanımı sağladığı görülmüştür^{11,19,20}. Bu araştırmalar 5-10 aylık süreleri kapsadığından fizik aktivitenin kemik yapımı üzerindeki olumlu etkisinin kalıcı olup olmadığı konusunda bilgi vermemektedir. Bunun yanında önerilmesi gereken fizik aktivite şiddeti konusunda da yeterli veri bulunmamaktadır. Bazı başarılı atletlerde kemik mineral dansitesinin düşük bulunması yoğun aktivitenin olumsuz etkileri

olabileceğini düşündürmekle birlikte, bu sonucu yalnızca aktivite ile ilişkilendirmemek gereklidir.

Ülkemizdeki durum ve öneriler

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalar peripubertal dönemdeki çocuklarda kemik mineral dansitesinin "osteopeni" sınırının altında olmasa da düşük olduğunu göstermektedir. İzmit Kent Merkezi'nde puberte öncesi kızlardaki kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinde z skoru $-0,48 \pm 0,62$ bulunmuş²¹, benzer şekilde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde büyüme hormonu eksikliğinde kemik yoğunluğu değerlendirildiği bir araştırmada kontrol grubundaki çocuklarda (yaş ortalaması 9.2), kemik yoğunluğu için z skoru -1.49 olarak saptanmıştır⁹. Geleceğe dönük olarak esas önemli konu, özellikle adolesan dönemindeki çocukların kemik sağlığı bakımında riskli bir yaşam sürmekte olmalarıdır. Bizim İzmit Kent Merkezi'ndeki liselerde okuyan yaşları 14-18 arasındaki 185 kız, 206 erkek lise öğrencisi arasında yaptığımız araştırmada %35'nin sigara içtiği, %35'ini son yedi gün içinde süt içmediği, %30'unun son yedi gün içinde en az 30 dakika süren basit fiziksel aktivite yapmadığı, %26'sının beden eğitimi dersine girmediği ve %43'ünün günde üç saat ve üzerinde televizyon seyrettiği belirlenmiştir²². Hem ülkemizdeki durumu hem de kemik sağlığının korunmasında çocukluk döneminin önemini dikkate alarak ülkemizdeki çocuklar arasında kemik sağlığı bilinci oluşmasına katkıda bulunmak, kemik sağlığını ilgilendiren konularda çok merkezli araştırmalar yapmak ve toplantılar düzenlemek için 8-10 Ekim 2000 tarihlerinde İstanbul'da yapılan V. Çocuk Endokrinolojisi Kongresi sırasında "Çocuk Kemik Sağlığı Grubu" kurulmuştur. Bu grup 28 Eylül 2001'de Kayseri'de yaptığı toplantıda okul çağı çocuklarına yönelik olarak "Kemik Sağlığı Kampanyası" başlatmaya karar vermiştir.

Halk sağlığı açısından erişkin yaştaki osteoporoz ve komplikasyonlarının önlenmesi büyük ölçüde çocukluk dönemindeki kemik sağlığına bağlıdır. Çocukluk dönemindeki kemik sağlığının korunması için, gebelerin D vitamini depolarının yeterli olması, başta bebeklik dönemi olmak üzere yaşam boyu yeterli D vitamini alınması, özellikle puberte döneminde (9-18 yaş) hem kalsiyum alımının 1200-1500 mg/gün civarında olmasının sağlanması hem de düzenli fiziksel aktivite yapılması gerekmektedir. Bu amaçla

okul programlarında kalsiyumdan zengin süt ve süt ürünleri ile beslenmenin vurgulanması ve spor derslerinde atlama, sıçrama, koşma, jimnastik hareketleri gibi aktivitelere daha fazla yer verilmesi gereklidir. Çocuk hekimlerinin sağlam çocuk izleminde kemik sağlığına önem vermeleri ve kronik hastalığı olan çocuklara kemik dansitesini geliştiren fizik aktivite programı önermeleri gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement 2000 March 27-29; 17 (1): 1-36.
2. Golden NH. Osteoporosis prevention: a pediatric challenge. Arch Pediatr Adolesc Med; 2000; 254: 542-543.
3. Ralston SH. Science, medicine, and the future: osteoporosis. BMJ 1997; 315: 469-472.
4. Bachard KI. Making an impact on pediatric bone health. J Pediatr 2000; 136: 137-139.
5. Weaver CM, Peacock M, Johnston C. Adolescent nutrition in the prevention of postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2000; 84: 1839-1843.
6. Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3951-3963.
7. Matkovic V. Nutrition, genetics and skeletal development. J Am Coll Nutr 1996; 15: 556-569.
8. LeRoith D, Butler AA. Insulin-like growth factors in pediatric health and disease. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4355-4360.
9. Kandemir N, Gönc EN, Yordam N. Responses of bone turnover markers and bone mineral density to growth hormone therapy in children with isolated GH deficiency and multiple pituitary hormone deficiency. Hormone Research 2000; 53 (Suppl): 45.
10. Manzoni P, Brambilla P, Pietrobello A, et al. Influence of body composition on mineral content in children and adolescents. Am J Clin Nutr 1996; 64: 603-607.
11. Specker BL. Evidence of an interaction between calcium intake and physical activity on changes in bone mineral density. J Bone Miner Res 1996; 11: 1539-1544.
12. Wyshak G. Teenaged girls, carbonated beverage consumption, and bone fractures. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 610-613.
13. Bonjour J-P, Chevalley T, Ammann P, Slosman D, Rizzoli R. Gain in bone mineral mass in prepubertal girls 3-5 years after discontinuation of calcium supplementation: a follow-up study. Lancet 2001; 358: 1208-1212.
14. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Calcium requirements of infants, children, and adolescents. Pediatrics 1999; 104: 1152-1157.
15. Narchi H, El Jamil M, Kulaylat N. Symptomatic rickets in adolescence. Arch Dis Child 2001; 84: 501-503.

16. Demirçeken F, Zorlu P, Kutlu AO, Teziç T, Darı S. Adölesan döneminde güneş ışığı eksikliğine bağlı rikets: bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001; 44: 79-81.
17. Gullu S, Erdoğan MF, Uysal AR, Baskal N, Kamel AN, Erdoğan G. A potential risk for osteomalacia due to sociocultural lifestyle in Turkish women. *Endocr J* 1998; 45: 675-681.
18. McKay HA, Petit MA, Schutz RW, Prior JC, Barr SI, Khan KM. Augmented trochanteric bone mineral density after modified physical education classes: a randomized school-based exercise intervention study in prepubescent and early pubescent children. *J Pediatr* 2000; 136: 156-162.
19. Morris FL, Naughton GA, Gibbs JL, Carlson JS, Wark JD. Prospective ten-month exercise intervention in premenarcheal girls: positive effects on bone and lean mass. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1453-1462.
20. Nichols DL, Sanborn CF, Love AM. Resistance training and bone mineral density in adolescent females. *J Pediatr* 2001; 139: 494-500.
21. Türker G, Babaoğlu K., Gedikbaşı D, Aydoğan M, Demir H, Hatun Ş. Sağlıklı Çocuklarda kemik gelişimi. 44. Milli Pediatri Kongresi, 4-8 Eylül 2000, Bursa, s. 137.
22. Kara B, Hatun Ş, Gökalp AS. Kocaeli ilindeki altı lisenin öğrencilerinde sağlıklı yaşam tarzının değerlendirilmesi. 45. Milli Pediatri Kongresi, 30 Eylül-5 Ekim 2001, Erzurum, s. 48.