

## ***Obez Prepubertal ve Pubertal Çocuklarda Serum Leptin ve Kemik Mineral Dansitometresi İlişkisinin İncelenmesi*** ***Investigation of Serum Leptin and Bone Mineral Densitometry Relationship in Obez Prepubertal and Pubertal Children***

Gürkan Bozan, Nesrin Doğruel  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Eskişehir, Türkiye  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
(emekli), Eskişehir, Türkiye

**Öz:** Leptin, obezite ve kemik formasyonu arasında kompleks ilişkiler bulunmaktadır. Leptinin büyüme ve kemik formasyonu ile osteoblastik ve osteoklastik aktiviteler üzerine etkileri olduğu, kemik mineral içeriğini arttırdığı düşünülmektedir. Bu çalışmada ekzojen obezitesi olan çocuklarda serum leptin düzeyleri ve kemik mineral dansitesi (KMD) ilişkisinin değerlendirilmesi planlandı. Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniğine şişmanlık yakınması ile getirilen ve ekzojen obezite tanısı alan 6-17 yaş arasında 27'si kız, 18'i erkek toplam 45 ekzojen obezitesi olan hasta çocuk alındı. Kontrol grubu olarak yaşları 6-17 arasında değişen 17 kız ve 22 erkek toplam 39 sağlıklı çocuk seçildi. Çalışma grubundaki tüm çocuklarda serum leptin düzeyleri ile birlikte kemik mineral dansitesi Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometrisi (DEXA) yöntemi ile değerlendirildi. Çalışma grubundaki obez çocukların serum leptin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı ( $p<0.001$ ). Obez çocuklarda KMD değeri kontrol grubundaki çocuklara göre yüksek olarak saptandı ( $p<0.001$ ). Çalışma grubundaki obez kız çocukları ve obez erkek çocukları arasında serum leptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) ancak KMD değeri obez kız çocuklarında erkek çocuklarına göre yüksek olarak saptandı ( $p<0.05$ ). Çalışma grubuna alınan prepubertal ve pubertal obez çocuklar kendi içlerinde karşılaştırıldığında serum leptin ve KMD düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Obez kız çocuklarının serum leptin ve KMD değerleri kontrol grubundaki kız çocuklarına göre istatistiksel olarak yüksek saptandı (hepsi için  $p<0.001$ ). Obez erkek çocukların serum leptin düzeyleri ve KMD değerleri, kontrol grubundaki erkek çocuklar ile karşılaştırıldığında yüksek olarak saptandı ( $p<0.001$  ve  $p<0.05$ ). Obez çocuklarda serum leptin konsantrasyonları ile KMD değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p<0.05$ ). Çalışmamızda ekzojen obezitesi olan çocuklarda KMD düzeylerinin arttığı, osteoblastik aktivitedeki bu artışta artmış serum leptin düzeylerinin katkısının olduğu düşünüldü. Leptinin kemik metabolizması üzerine santral ve periferik etkilerini değerlendirmek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** çocuk, kemik, kemik mineral dansitometrisi, leptin, obezite

Bozan G, Doğruel N 2017, Obez Prepubertal Ve Pubertal Çocuklarda Serum Leptin Ve Kemik Mineral Dansitometresi İlişkisinin İncelenmesi, *Osmangazi Tıp Dergisi* 2017, 39(3) 27-34 **Doi:** 10.20515/otd.316146

**Abstract:** Complex interaction between leptin, obesity and bone metabolism has been recently described. Leptin has potential role on growth and bone formation and has an effect on osteoblastic and osteoclastic activity resulting increased bone mineral content. The aim of this study was to evaluate possible association between serum leptin levels and bone mineral density (BMD). Forty-five children (27 girls and 18 boys) aged between 6 to 17 years old, diagnosed as exogen obesity at Department of Pediatrics, Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty, were enrolled. Thirty-nine healthy children (17 girls, 22 boys) aged between 6 to 17 years old serve as a control group. Serum leptin levels have been performed in all children. BMD were evaluated with Dual-energy X-Ray absorptiometry (DEXA). Serum leptin levels were significantly higher in obese children than the controls ( $p<0.001$ ). Also BMD values were higher in obese children than the controls ( $p<0.001$ ). Serum leptin levels were similar between obese boys and girls ( $p>0.05$ ) however BMD values were higher in obese girls than obese boys ( $p<0.05$ ). Serum leptin levels and BMD values were similar between prepubertal and pubertal obese children. Serum leptin and BMD values were significantly higher in obese girls than the girls in the control group ( $p<0.001$  for all). Serum leptin ( $p<0.001$ ) and BMD values ( $p<0.05$ ) were higher in obese boys than the controls. In obese children group, serum leptin were positively correlated with BMD values ( $p<0.05$ ). As a conclusion, BMD values were higher in obese children and the rising levels resulting the osteoblastic activity might be associated with an increased serum leptin levels. Further studies needed for evaluation the potential central or peripheral effects of leptin on bone metabolism.

**Keywords:** children, bone, bone mineral density, leptin, obesity

Bozan G, Doğruel N 2017 Investigation of Serum Leptin and Bone Mineral Densitometry Relationship in Obez Prepubertal and Pubertal Children. *Osmangazi Journal of Medicine* 2017, 39(3) 27-34 **Doi:** 10.20515/otd.316146

## 1. Giriş

Çocukluk çağı obezitesi, çocuklarda fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olan, vücutta aşırı yağ depolanması sonucu ortaya çıkan endokrin ve metabolik değişiklikler yaratan enerji metabolizması bozukluğudur (1). Çocukluk çağı obezitesinin % 90'ından eksojen obezite sorumludur (2). Leptin, yağ dokusundan salınan ve vücut ağırlığını regüle eden, 167 aminoasitten oluşan, 16 kDa ağırlığında, Ob geni tarafından kodlanan bir proteindir (3). Leptinin vücuttaki başlıca rolü hipotalamus üzerine negatif feedback ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemektir, ancak elde edilen pek çok önemli veri bu proteinin yalnızca besin alımı, yağ metabolizması ve enerji dengesinin düzenlenmesinde görevli olmadığını, aynı zamanda pek çok metabolik, endokrin fonksiyonları olduğunu ve çeşitli fizyolojik süreçlerde de düzenleyici protein olarak rol oynadığını göstermiştir (4). Bunların yanı sıra Leptin santral ve periferik düzeyde kemik metabolizmasını etkilemektedir (4,5).

Kemik mineral yoğunluğu (KMD) incelemesi; vücutta kemik yapım ve yıkımını diğer bir deyişle yeniden yapılanmasını değerlendirmek amacıyla geliştirilen özellikle osteoporozun araştırılmasında kullanılan bir tanı yöntemidir. Sıklıkla test lomber vertebra, kalça ve ön kol kemiklerinde uygulanır. Yüksek hassasiyet ve doğruluğa sahip olması, hastaların düşük radyasyon dozuna maruz kalması ve işlemin kısa sürede tamamlanması sayesinde çocukluk çağında en uygun yöntem Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA)dır. Trabeküler ve kortikal olarak ölçülen değerler gram olarak kemik mineral içeriğini ya da g/cm<sup>2</sup> olarak kemik mineral dansitesini vermektedir. DEXA günümüzde en çok tercih edilen ve altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir (6). Hastadan elde edilen kemik kütle değerinin yaş ve cinse göre referans bir kemik kütle değeri ile kıyaslanması ile

standart sapma cinsinden “Z skoru” elde edilir (6).

Obezite üzerine yapılan klinik araştırmalarda, obezitenin osteoporozdan koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Koruyucu mekanizmalara yönelik araştırmalarda leptin; yağ kitlesinin kemik üzerine koruyucu etkisinde rol oynayan bir mediatör olarak tanımlanmıştır. İn vivo ve in vitro bulgular leptinin osteoblast ve osteoklast aktivitesini modüle ederek kemik yeniden yapılanmasını direk olarak etkilediği görüşünü desteklemektedir. Hayvan modellerindeki bu bulgulara rağmen, insan kemik yeniden yapılanmasındaki leptinin rolü hala tam olarak tanımlanamamıştır. İnsanda serum leptin konsantrasyonu ile kemik kitlesi arasında doğrudan bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (5). Ancak insanlarda serum leptin seviyeleri ile kemik mineral dansitometrisi arasında pozitif (7), negatif ilişki (8) ve herhangi bir ilişki saptanamayan çeşitli çalışmalar rapor edilmiştir (9,10). Kısacası leptin, obezite ve kemik formasyonu arasında kompleks ilişkiler bulunmakta, leptinin osteoblastik ve osteoklastik aktiviteler üzerine etkileriyle kemik mineral içeriğini etkilediği anlaşılmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalar daha çok hayvan deneyleri ve insanlarda erişkinlerde ve özellikle postmenopozal kadınlar üzerinde yoğunlaşan çalışmalardır. Bu nedenle bu makalede eksojen obezitesi olan çeşitli yaş gruplarındaki çocuklarda serum leptin düzeyleri ve kemik mineral dansitometrisi ilişkisinin değerlendirilmesi planlandı.

## 2. Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerinde tanı alan eksojen obezitesi olan çocuklar ile bu çocuklar ile yaş ve cinsiyet yönünden

benzer sağlıklı çocuklar kontrol grubu olarak alınması planlandı. Çalışma için hasta ve kontrol grubundaki tüm çocukların ebeveynlerine çalışmanın detayları açıklanarak onam alındı ve çalışma protokolü Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (2006/304).

Tüm çalışma grubundaki çocukların fizik muayeneleri yapıldı, vücut ağırlıkları ve boyları ölçüldü. Pubertal gelişimi olmayan ve takvim yaşı 10 yaşın altında olan kız çocuklar ve 11 yaşın altında olan erkek çocuklar prepubertal evrede kabul edildi. Tüm çalışma grubundaki çocukların vücut ağırlıkları klasik baskülle, boyları da baskül üzerindeki cetvel ile ölçüldü. Vücut ağırlığı ve boy ölçümlerinin değerlendirilmesi için National Center for Health Statistics (NCHS) verileri kullanıldı (11). VKİ aşağıda belirtilen formüle göre hesaplandı:

Vücut kitle indeksi (VKİ)= Ağırlık (kg) / Boy (m)<sup>2</sup>

VKİ'si %95 persentil ve üzerindeki çocuklar obez olarak kabul edildi (2,12). Fizik muayenede obezite dışında patolojik bulgusu olmayan, genetik bir sendromu, endokrin bir hastalığı düşündüren bulgusu ve ilaç alımı öyküsü olmayan ve boy yaşı ve kemik yaşı takvim yaşı ile uyumlu olan hastalar ekzojen obez kabul edilerek çalışmaya alındı. Tüm hasta ve kontrol grubundan, serum leptin düzeyi için 5ml kan örneği alınıp serumu ayrıldı. Leptin ELİSA yöntemi ile DSL-Human Leptin kiti kullanılarak çalışıldı. Tüm ölçümler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Çalışma grubundaki çocukların KMD ölçümleri, DEXA yöntemi ile ölçüldü. Lomber bölge (L2-L5) ölçümleri g/cm<sup>2</sup> olarak kaydedildi. Çocuklarda erişkin değerlerine göre çocuk değerlerinin kıyaslanması söz konusu olamayacağından, T

skoru değil Z skoru kullanılmaktadır. Z skoru yaş ile ilişkilidir (6,13). Ölçüm zamanı hastanın kooperasyonuna, kilo ve boy ölçümlerine bağlı olarak 10-20 dakika arasında değişmekte idi. Bir çekim süresince hastaya verilen radyasyon dozu 1-3 mrem idi (6,13). KMD ölçümleri Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'nda LUNAR Corp DPX-L dansitometrisi (Hologic DQR-1000/W) kullanılarak yapıldı (13).

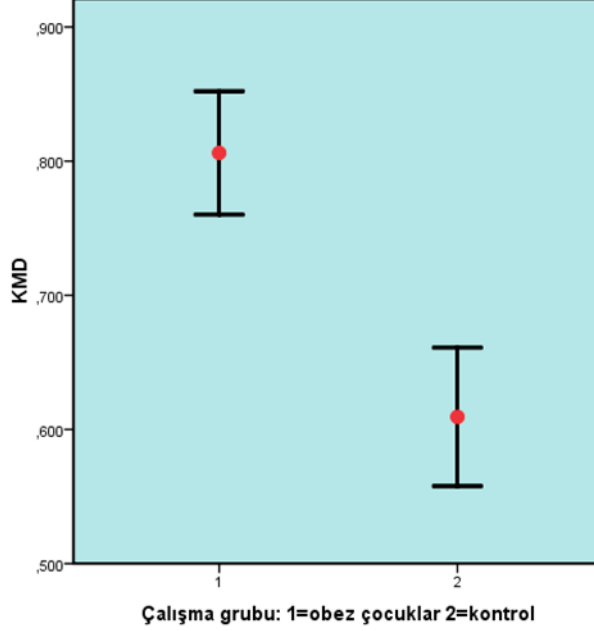
Verilerin istatistiksel analizi için SPSS for Windows 13.0 paket programı kullanıldı. Çalışmada dağılımı uygun olan veriler için ortalama ± standart sapma, dağılımı uygun olmayan veriler için median (minimum-maksimum) olarak belirtildi. Karşılaştırmalar için bağımsız örneklerde t testi kullanıldı. Korelasyonlar için Pearson korelasyon testi kullanıldı. p değerini 0.05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. Bulgular

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniklerinde tanı alan 6-17 yaş arasında 27'si kız, 18'i erkek toplam 45 ekzojen obesitesi olan hasta çocuk ile kontrol grubu olarak yaşları 6-17 arasında değişen 17 kız ve 22 erkek toplam 39 sağlıklı çocukta yapıldı. Çalışmaya ekzojen obeziteli 12 prepubertal, 33 pubertal çocuk; obez olmayan 15 prepubertal, 24 pubertal çocuk alındı. Çalışma grubundaki obez çocukların vücut ağırlıkları kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı (67.3 ± 9.6 kg ve 38.1 ± 14.2 kg , p<0.001). Obez çocukların VKİ düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı. (28.4 ± 4.18 kg/m<sup>2</sup> ve 17.2 ± 2.29 kg/m<sup>2</sup> ; p<0.001). Çalışma grubundaki obez çocukların yaş, cinsiyet ve boyları arasında kontrol grubundaki çocuklarla istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Çalışma grubundaki obez çocukların serum leptin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı ( $72.1 \pm 32.0$  ng/ml ve  $7.82 \pm 6.57$  ng/ml;  $p < 0.001$ ) Obez çocuklarda

KMD değeri kontrol grubundaki çocuklara göre yüksek olarak saptandı ( $0.80 \pm 0.18$  g/cm<sup>2</sup> ve  $0.60 \pm 0.19$  g/cm<sup>2</sup>;  $p < 0.0001$ ) (Şekil 1).



Şekil 1. Obez ve obez olmayan çocuklarda KMD düzeylerinin karşılaştırması.

Çalışma grubuna alınan 45 obez çocuğun 27'si kız, 18'i erkekti. Çalışma grubundaki obez kız çocukları ve erkek çocukları arasında çocukların serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $75.5 \pm 34.8$  ng/ml ve  $67.1 \pm 27.5$  ng/ml;  $p > 0.05$ ). Çalışma grubundaki obez kız çocukları KMD değeri erkek çocuklara göre yüksek olarak saptandı ( $0.85 \pm 0.18$  g/cm<sup>2</sup> ve  $0.73 \pm 0.18$  g/cm<sup>2</sup>;  $p < 0.05$ ).

Çalışma grubuna alınan 45 obez çocuğun 12'si prepubertal, 33'ü pubertal idi. Çalışma grubundaki prepubertal ve pubertal çocukları arasında serum leptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $72.1 \pm 19.8$  ng/ml ve  $72.1 \pm 35.7$  ng/ml;  $p > 0.05$ ). Çalışma grubundaki prepubertal ve pubertal çocukları arasında KMD değeri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $0.72 \pm 0.18$  g/cm<sup>2</sup> ve  $0.83 \pm 0.18$  g/cm<sup>2</sup>;  $p > 0.05$ ) Çalışmamıza alınan 44 kız çocuğun 27'si obez, 17'si normal kiloda idi. Çalışma grubundaki obez kız çocuklarının serum leptin

düeyleri obez olmayan kız çocuklarına göre belirgin olarak yüksek saptandı ( $75.5 \pm 34.8$  ng/ml ve  $11.4 \pm 6.8$  ng/ml;  $p < 0.001$ ). Obez kız çocuklarda KMD değeri obez olmayan kız çocuklarına göre yüksek olarak saptandı ( $0.85 \pm 0.18$  g/cm<sup>2</sup> ve  $0.64 \pm 0.21$  g/cm<sup>2</sup>;  $p < 0.001$ ).

Çalışmamıza alınan 40 erkek çocuğun 18'si obez, 22'si normal kiloda idi. Çalışma grubundaki obez erkek çocukların serum leptin düzeyleri obez olmayan erkek grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı ( $67.2 \pm 27.5$  ng/ml ve  $5.02 \pm 4.87$  ng/ml;  $p < 0.001$ ). Obez erkek çocuklarda KMD değeri obez olmayan erkek çocuklara göre yüksek olarak saptandı ( $0.73 \pm 0.18$  g/cm<sup>2</sup> ve  $0.58 \pm 0.18$  g/cm<sup>2</sup>;  $p < 0.05$ ) (Tablo 1).

Çalışmamıza aldığımız obez çocuklarda serum leptin konsantrasyonları ile VKİ değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r = 0.38$ ;  $p < 0.01$ ). Yine obez çocuklarda serum leptin konsantrasyonları ile KMD arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r = 0.294$ ;  $p < 0.05$ ).

**Tablo 1.***Çalışma grubundaki çocukların serum leptin, kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılması.*

	<b>Obez</b> (n=45)	<b>Kontrol</b> (n=39)	<b>P</b>	<b>Obez kız</b> (n=27)	<b>Kontrol kız</b> (n=17)	<b>P</b>	<b>Obez Erkek</b> (n=18)	<b>Kontrol Erkek</b> (n=22)	<b>P</b>
<b>KMD</b> (g/cm <sup>2</sup> )	0.80 ± 0.18	0.60 ± 0.19	<b>p&lt;0.001</b>	0.85 ± 0.178	0.64 ± 0.20	<b>p&lt;0.01</b>	0.73 ± 0.18	0.58 ± 0.18	<b>p&lt;0.05</b>
<b>Leptin</b> (ng/ml)	72.1 ± 32.0	7.82 ± 6.57	<b>p&lt;0.001</b>	75.51 ± 34.87	11.4 ± 6.8	<b>P&lt;0.0001</b>	67.2 ± 27.5	5.02 ± 4.87	<b>p&lt;0.0001</b>

#### 4. Tartışma

Obezite vücut yağ oranının artması ve davranış, endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize kompleks, multifaktöryel bir hastalıktır (14). Leptin protein yapısında bir hormon olup, en önemli fonksiyonu, hipotalamus üzerine negatif "feedback" etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir (15). İnsanlarda yapılan çalışmalarda leptin düzeyinin obezlerde obez olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (16). En yüksek seviyelere aşırı obez kişilerde ulaşmaktadır. Çalışmamızda ekzojen obez çocukların serum leptin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı. Obezlerde leptin seviyesinin yüksekliği bir paradoks gibi gözükmemekte ise de insülin direnci gibi leptin direnci de söz konusudur. Obezlerdeki leptin direnci; leptinin beyine transportundaki bozukluğa ya da reseptör veya post reseptör düzeyinde etkisiz olmasına bağlı olabilir. Ayrıca leptin reseptör mutasyonları ve konjenital leptin eksikliği ağır obeziteye neden olmaktadır. Obez kişilerin büyük çoğunluğunda yağ kitlesinin fazlalığı ile artmış leptin düzeyleri arasında ilişkinin saptanması, insanda obezitenin "leptin direnci" ile oluştuğunu düşündürmüştü ve yapılan çalışmalar bu düşünceyi desteklemiştir (16).

Obez kadın ve erkeklerde leptin düzeyi ile VKİ arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir.

Çalışmamıza aldığımız obez çocuklarda da benzer şekilde serum leptin konsantrasyonları ile VKİ değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Ancak normal kilolu kişilerde bu ilişki gösterilememiştir (17). Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo verimi ile tekrar azalır (16). Adipoz doku miktarındaki değişiklikler leptin düzeylerini yakından etkiler. Considine ve ark. (16) yapmış oldukları çalışmada % 10 oranında kilo kaybının leptin seviyesinde % 53 azalmaya neden olduğu, kilo vermenin durduğu 4 haftalık dönemde ise leptinin yavaşça yükselerek ilk baştaki değerine yaklaşık olarak % 70'ine ulaştığı bulunmuştur. Kilo kaybı leptin düzeyinde azalmaya, kilo alımı ise artışa yol açar (16).

Obezler arasında da serum leptin düzeylerinde cinsle bağlı fark bulunur. Obez kadınlarda leptin seviyelerinin erkeklere oranla daha fazla olduğu saptanmıştır. Leptin ile vücut yağ kitlesi ve VKİ arasındaki pozitif korelasyon kadınlarda erkeklere göre daha belirgindir (18). Bizim çalışmamızda serum leptin düzeyleri kız çocuklarında erkek çocuklarına göre yüksek olarak saptanmakla birlikte istatistiksel olarak fark saptanmadı. Çalışmamıza pubertenin etkisini de değerlendirebilmek amacıyla ekzojen obesite grubunda ve kontrol grubunda prepubertal ve pubertal çocuklar çalışmaya katıldı. Sağlıklı çocuklarda leptin düzeyleri puberteden hemen önce artmakta ve pubertenin başlangıcı ile en üst düzeye çıkmaktadır. Bu da leptinin

insanlarda pubertenin başlanmasını tetiklediğini düşündürmektedir (19). Çalışma grubumuzdaki prepubertal ve pubertal ekzojen obez çocuklar arasında serum leptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ancak her iki grupta da kontrol grubundaki sağlıklı çocuklara göre belirgin yüksekti. Pubertal dönemde normal büyüme ve gelişme için gerekli olan dinamik enerji dengesinin sağlanması amacıyla, hipotalamus düzeyinde leptine karşı rölatif bir direnç olduğu, büyüme ve gelişme sağlandıktan sonra ise hipotalamus duyarlılığının geri döndüğü iddia edilmiştir (20,21).

Obez kişilerde leptin düzeylerinin yüksek olması ve osteoporozun daha az sıklıkta görülmesi nedeni ile serum leptin düzeyleri ile kemik metabolizması arasında ilişkiyi araştıran çalışmalar planlanmıştır. Yapılan çalışmalarda serum leptin düzeyi arttıkça kemik kitlesinin de arttığı gösterilmiştir (22). Bazı çalışmacılar KMD ile serum leptin düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğunu göstermişlerdir (7) bazı araştırmacılar ilişki gösterememiş (9,10) bazıları ise negatif ilişki saptamışlardır (8). Çalışmamızda ekzojen obez çocuklarda KMD değeri kontrol grubundaki çocuklara göre yüksek olarak saptandı ve serum leptin düzeyleri ile KMD arasında pozitif korelasyon saptandı. Matkovic ve arkadaşları (23) 343 genç kızda, serum leptin konsantrasyonları ile KMD arasında benzer şekilde pozitif korelasyon bulmuşlardır. Farooqi ve arkadaşları (24) leptin eksikliği olan 9 yaşındaki bir kızda leptin replasmanı yapıldığında kilo kaybına rağmen KMD'nde artış olduğunu göstermişlerdir.

Çeşitli kanıtlara göre, kemiklerin yeniden oluşumu ve buna bağlı olarak iskelet homeostazisi, endokrin ve/veya humoral faktörler tarafından yönetilmektedir. Antropometrik ve metabolik faktörler arasında vücut ağırlığı kemik yoğunluğunun temel belirleyicisidir. Obezlerde, obezite oluşumu yıllarında daha yoğun kemik oluşmakta ve yaşamın daha sonraki dönemlerinde kemik kaybı oranı daha yavaş olmaktadır (25,26). Obezlerde beklenen aşırı kilonun kemik üzerindeki mekanik yüklenmeyi artırarak dansite artışına yol açmasıdır. Ancak

obezlerde, kilo ilişkili yük fazlalığına maruz kalmayan el ve önkol kemiklerinde de dansite artışı gözlenmiştir. Bu etkinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte büyüme çağına ilişkin çalışmalarda, kemik kütlesi ile yağ dokusundan salgılanan leptin düzeyleri arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (27). Çalışmamızda da benzer şekilde ekzojen obesitesi olan çocuklarda serum leptin düzeyleri ile KMD arasında pozitif korelasyon saptandı. Hasanoğlu ve arkadaşlarının (28) ülkemizde ekzojen obesitesi olan çocuklarda yaptıkları çalışmada obezlerde KMD değerlerinin yüksek olduğu, kız çocuklarda KMD değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde KMD değerleri obez kız çocuklarında sağlıklı kontrollere göre yüksek olarak saptandı. Prepubertal ve pubertal obez çocukların KMD değerleri sağlıklı kontrollere göre yüksek olarak bulunmakla birlikte, obez çocuklarda prepubertal ve pubertal gruplar arasında fark saptanmadı.

İn vitro ve in vivo bulgular leptinin hem osteoblast hem de osteoklast aktivitesini düzenleyerek kemik yeniden yapılanmasını direk olarak etkilediği düşündürmektedir ancak bu kesin olarak gösterilememiştir. İnsan çalışmalarında leptinin subkutanöz uygulanmasının kemik değişikliklerine etkisini araştırmak için Simha ve ark. (29) generalize distrofilii iki kadına 16-28 ay leptin tedavisi uygulamışlar ve kemik formasyon ve rezorpsiyon belirteçleri açısından bir farklılık saptamamışlardır. Ancak bu iki hasta başlangıçta normal kemik parametrelerine sahiptir bu da bazı hayvan çalışmalarında olduğu gibi bu şekilde leptin uygulamasının normal kemik metabolizması olanlarda değişiklik yapmadığını düşündürmektedir. Tersine leptin eksikliği olan üç morbid obez çocukta Farooqi ve arkadaşları (30) çok ileri derecede vücut ağırlığı ve artmış kemik maturasyonuna rağmen kemik mineral içeriği ve dansitesinde kendi yaşlarına göre farklılık saptamamışlardır. Dört yıl boyunca subkutan leptin tedavisi sonrası da çocukların vücut kitlesi ve yağ kitlesi dramatik olarak azalırken; KMD ve iskelet yapısı normal olarak artmıştır; bunu da leptin tedavisinin kemik üzerine yararlı etkilerine bağlamışlardır. Çalışmamızda ekzojen obez

hastalarda serum leptin düzeylerinin yüksek olması ve KMD değerlerinin yüksek olması, bu çocuklarda artmış serum leptin düzeyleri ile kemik yapımı arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir.

## 5. Sonuç

Leptinin kemik metabolizması üzerine önemli etki/etkileri vardır, ancak bu etkiler verilerin çelişkili olması nedeni ile netlik kazanamamıştır. Kısaca leptinin kemik üzerine etkisi yaşa, cinse ve kemik alanlarına göre değişkendir. Leptin periferik etki ile, kemik oluşumunu arttırıcı, KMD üzerine olumlu etki gösterirken, santral etki ile bunun tamamen tersi yönde etki göstermektedir. Santral negatif etki, periferik olumlu etki ile dengelenmektedir. Bu etki özellikle leptin direncine neden olan obezite ortaya çıktığında daha ön plana geçmekte, periferik etki ile KMD olumlu etkilenmektedir. Tüm çalışmaların, leptinin kemik metabolizması üzerine önemli düzenleyici etkilerinin olduğu gösterilmesine karşın, ilişkilerin karışık olması ve değişik faktörlerin devreye girmesi konunun anlaşılmasını güçleştirmektedir. Çalışmamızda eksojen obezitesi olan pubertal ve prepubertal çocuklarda KMD düzeylerinin arttığı, osteoblastik aktivitedeki bu artışın

artmış serum leptin düzeyleri ile ilişkili olduğu düşünüldü. Ancak Leptinin kemik metabolizması üzerine santral ve periferik etkilerini değerlendirmek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Glass AR, Burman KD, Dahma WT, Boehm TM. Endocrine function in human obesity. *Metabolism* 1981; 30: 89-101
2. Alikashiöglu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21(4): 475-481.
3. Auverx J, Steal SB. Leptin. *The Lancet* 1998; 351: 737-741.
4. Wauters M, Considine RV, Van Goal LR. Human Leptin: From an adipocyte hormon to an endocrine mediator. *European Journal of Endocrinology* 2000; 143: 293-311.
5. Schwetz V, Pieber T and Obermayer-Pietsch B. The endocrine role of the skeleton: background and clinical evidence. *European Journal of Endocrinology* 2012; 166: 959-967
6. Sartoris DJ, Resnick D. Dual-energy radiographic absorptiometry for bone densitometry: current status and perspective. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152: 241-246.
7. Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T et al. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 2001;55:341-7.
8. Konlogianni MD, Dafni UG, Routsias JG, Skopouli FN,. Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and HMD in perimenopausal women. *J Bone Miner Kes* 2004; 19: 546-51.
9. Huang KG, Cheng WC, Yen HF, Taal KS, Tai TY, Yang WS. Lack of independent relationship between plasma adiponectin, leptin levels and bone density in nondiabetic female adolescents. *Clin Endocrinol* 2004;61:204-8.
10. Ruhi CE, Evverhart JE. Relationship of serum leptin concentration with bone mineral density in the United States population. *J Bone Miner Res* 2002;17: 1896-903.
11. Hamill PVV, Drizd TA, Johnson CL, et al. Physical growth: National Center for health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 609-610.
12. Cinaz P, Bideci A. Obezite. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoöglu S. *Pediatric endokrinoloji ve oksoloji derneöi yayınları*; 2003. p. 487-505.
13. Kutsal YG. Osteoporozda görünüleme yöntemleri ve histomorfometri. In: Kutsal YG, editor. *Osteoporoz*. Istanbul: 1998. p: 81-103.
14. Styne DM. Childhood and adolescent obesity, prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 823-854.
15. Thomas T. Leptin: a potential mediator for protective effects of fat mass on bone tissue. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 18-21.
16. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.
17. Dagogo JS, Fanelli C, Paramore D, et al. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes* 1996;45:695-698.
18. Scheller E L, Khoury B, Moller K L, Wee Natalie K Y, Khandaker S, Kozloff K M, Abrishami S H, Zamarron B F and Singer K. Changes in skeletal integrity and Marrow adiposity during high-Fat Diet and after Weight loss. *Frontiers in Endocrinology* 2016; 7:1-12.
19. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, et al. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3909-3913
20. Ong KKL, Ahmed ML, Dunger DB. The role of leptin in human growth and puberty. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 433: 95-98.
21. Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of serum leptin concentration with bone mineral density in US population. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1896-1903.
22. Thomas T, Burguera B. Mini-Review. Is leptin the link between fat and bone mass? *J Bone Min Res* 2002; 17: 1563-1569.
23. Matkovich V, Illich JZ, Skugar M, Bodenhap NE, Goel P, et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Met* 1997; 82: 3229-3245
24. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Eng J of Med* 1999; 341: 879-84.
25. Effects of obesity on bone metabolism. Cao Jay J. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2011; 6:30-37.
26. Kume K, Satomura K, Nishisho S, et al. Potential role of leptin in endochondral ossification. *J Histochem Cytochem.* 2002; 50:159-69
27. Bone: from a reservoir of minerals to a regulator of energy metabolism. Confavreux C B. *Kidney International* 2011; 79 (Suppl 121): 14-19.
28. Hasanoöglu A, Bideci A, Cinaz P, Tumer L, Unal S. Bone mineral density in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(3): 307-11.
29. Simha V, Zerwekh JE, Sakhaee K, Garg A: Effect of subcutaneous leptin replacement therapy on bone metabolism in patients ith generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 200; 7: 4942-4945.
30. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S et al.: Beneficialeffects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002; 110:1093-1103