

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**OBEZ ÇOCUKLARDA SERUM LEPTİN VE KEMİK
METABOLİZMA PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Gürkan BOZAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2010

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**OBEZ ÇOCUKLARDA SERUM LEPTİN VE KEMİK
METABOLİZMA PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Gürkan BOZAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. E Çağrı DİNLEYİCİ

ESKİŞEHİR

2010

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.Gürkan BOZAN'a ait "Obez çocuklarda serum leptin ve kemik metabolizma parametrelerinin değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

03.02.2010

Jüri Başkanı Doç. Dr. E Çağrı DİNLEYİCİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr. Dr.Nurdan KURAL
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr. Sultan DURMUŞ AYDOĞDU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte
Kurulu'nun Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarıma, tezimin hazırlanması sırasındaki emek, sabır ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Nesrin DOĞRUEL'e ve bilgisi, deneyimleri, yol göstericiliği ile hem eğitimim süresince hem de tez çalışmalarım süresince yanımda olan tez danışmanım, Doç. Dr. Çağrı DİNLEYİCİ' ye teşekkür ederim.

ÖZET

Bozan G. Obez çocuklarda serum leptin ve kemik metabolizma parametrelerinin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010. 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 ile kemik yapım ve yıkım parametreleri 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 eksojen obezite tanısı alan 6-17 yaş arasında 27'si kız, 18'i erkek toplam 45 ekzojen obesitesi 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 ile birlikte osteoblastik aktivite göstergesi olarak serum osteokalsin düzeyi, osteoklastik aktivite göstergesi olarak idrarda deoksipiridinolin / kreatinin oranı çalışıldı. Tüm çocuklarda kemik mineral dansitesi DEXA ile değerlendirildi. Çalışma grubundaki obez çocukların serum leptin düzeyleri ve osteokalsin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı (her ikisi için de $p<0.001$). İdrarda deoksipiridinolin/kreatinin oranı obez çocuk grubunda, kontrol grubuna göre belirgin düşük olarak 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, osteokalsin, ve idrarda deoksipiridinolin/kreatinin oranı için 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 osteokalsin düzeyi, KMD, idrar deoksipiridinolin/kreatinin oranı arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Obez kız çocuklarının serum leptin ve osteokalsin düzeyleri ile KMD değerleri kontrol grubundaki kız çocuklarına göre istatistiksel olarak yüksek saptandı (hepsi için $p<0.001$). Obez erkek çocuklar kontrol grubundaki erkek çocuklar ile karşılaştırıldığında serum leptin ($p<0.001$) ve osteokalsin düzeyleri ($p<0.001$) ile KMD değerleri ($p<0.05$) yüksek idrar deoksipiridinolin/kreatinin oranı ise düşük olarak saptandı ($p<0.001$). Obez çocuklarda serum leptin konsantrasyonları ile serum osteokalsin konsantrasyonları ve KMD değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$). Çalışmamızda eksojen obezitesi olan çocuklarda KMD ve serum osteokalsin düzeylerinin arttığı, osteoblastik aktivitedeki bu artışın artmış serum leptin leptin düzeyleri ile ilişkili olduğu düşünüldü. Leptinin kemik metabolizması üzerine santral ve periferik etkilerini değerlendirmek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: obezite, çocuk, leptin, kemik, osteokalsin, kemik mineral dansitesi

ABSTRACT

Bozan G. Serum leptin and bone metabolism markers in obese children. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Speciality Thesis in Department of Pediatrics, Eskisehir, 2010. Complex interaction between leptin, obesity and bone metabolism has been recently described. Leptin have potential role on growth and bone formation and have 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 with osteoblastic and osteoclastic activity indicators 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, Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty, was enrolled. Thirty-nine healthy children (17 girls, 22 boys= aged between 6 to 17 years old serve as a control group. Serum leptin levels, serum osteocalcin levels (as an osteoblastic activity indicator), urinary deoxypyridinoline/creatinine ratio (as an osteoclastic activity indicator) have been performed in all children. BMD were evaluated with DEXA. Serum leptin and osteocalcin levels were significantly higher in obese children than the controls ($p<0.001$ for both). Urinary deoxypyridinoline/creatinine ratio were significantly lower in obese children than the controls ($p<0.001$). Also BMD values was higher in obes children than the controls ($p<0.001$). Serum leptin and osteocalcin levels and urinary deoxypyridinoline/creatinine ratio 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 and osteocalcin levels, BMD values and urinary deoxypyridinoline/creatinine ratio were similar between prepubertal and pubertal obese children. Serum leptin, osteocalcin levels 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 osteocalcin levels ($p<0.001$) and BMD values ($p<0.05$) were higher in obese boys than the controls while urinary deoxypyridinoline/creatinine ratio were significantly lower in obese boys than the controls ($p<0.001$). In obese children group, serum leptin were positively correlated with serum osteocalcin levels and BMD values ($p<0.05$). As a conclusion, serum osteocalcin levels and 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.

Key Words: obesity, children, leptin, bone, osteocalcin, bone mineral density.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Obezite	3
2.1..Obezite Etyolojisinde Etkili Faktörler	6
Beslenme Şekli	6
Genetik Faktörler	6
Çevresel Faktörler	6
Kültür Düzeyi	7
Psikolojik Faktörler	7
2.2..Leptin	7
2.3..Kemik Metabolizması	13
2.3.1..Kemik Biyolojisi	13
2.3.2.Kemik Yapım ve Yıkımının Kontrolü	16
2.3.3.Kemik Mineral Dansite Ölçümleri	18
2.4. Leptin Ve Kemik Metabolizması	19
2.4.1.İnsan Leptini ve Kemik Mineral Dansitesi	23
2.5 .İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri	25
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR	54

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	Alkale fosfataz
BGVA	Boya göre vücut ağırlığı
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
DKK	Doruk Kemik Kütlesi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DEXA	Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre
DPD	Deoksipiridinolin
db/db	Leptin reseptörü mutasyonu olan ve inaktifleştirilmiş fare modeli
ELİSA	Enzim linked immünosorbent assey
fa/fa	Reseptör mutasyonu ile leptin direnci oluşturulmuş fare modeli
GH	Büyüme hormonu
GM-CSF	Granülosit-makrofaj stimüle edici faktör
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGF-2	İnsülin benzeri büyüme faktörü-2
IGFBP	İnsülin benzeri büyüme hormonu faktörü bağlayıcı protein
IUGG	İntrauterin gelişme geriliği
kDa	Kilo dalton
KMD	Kemik Mineral Dansitesi
M-CSF	Makrofaj koloni-stimüle edici faktör
ob/ob	Leptin yoksun fare modeli
OB-R	Leptin reseptörü
Ob-Ra	Kısa leptin reseptörü
Ob-Rb	Uzun leptin reseptörü
OIF	Osteoklastojenezis inhibitör faktör
OPG	Osteoprotegin
OPGL	Osteoprotogerin-ligand
PTH	Paratiroid hormon
PYD	Piridinolin
RANK	Nükleer faktör-κB reseptör aktivatörü
SD	Standart deviasyon

VKI	Vücut Kitle İndeksi
TNF	Tümör nekrozis faktör

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Leptinin beyne alınımı ve fonksiyonları	9
2.2. Leptin ve santral mekanizma ile kemik yapımının düzenlenmesi	21
2.3. Santral ve periferel mekanizmalar ile leptin kemik yapı ilişkisi	22
2.4. Leptinin kemik oluşumunu hücre düzeyinde etkilemesi	24
4.1. Obez ve obez olmayan çocuklarda serum osteoklasin konsantrasyon düzeylerinin karşılaştırması	32
4.2. Obez ve obez olmayan çocuklarda deoksipiridinidin/kreatinin düzeylerinin karşılaştırması.	33
4.3. Obez ve obez olmayan çocuklarda KMD düzeylerinin karşılaştırması	34
4.4. Obez çocukların serum leptin ve serum osteokalsin konsantrasyonları ilişkisi	41

TABLULAR

	Sayfa
2.1. Kemik yapımı ve yıkımının biyokimyasal göstergeleri	14
2.2. Doruk kemik kütlesini etkileyen faktörler	16
2.3. Kemik yapım ve yıkımını kontrol eden sistemik ve lokal faktörler	17
2.4. Kemik mineral dansite ölçüm yöntemleri	18
4.1. Çalışma grubundaki çocukların demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri	30
4.2. Çalışma grubundaki çocukların serum leptin, kemik metabolizma parametrelerinin karşılaştırılması	31
4.3. Çalışma grubundaki obez çocukların cinsiyete göre serum leptin, kemik metabolizma parametrelerinin karşılaştırılması	35
4.4. Çalışma grubundaki obez çocukların pubertal durumlarına göre serum leptin, kemik metabolizma parametrelerinin karşılaştırılması	36
4.5. Çalışma grubundaki obez ve obez olmayan kız çocukların serum leptin, kemik metabolizma parametrelerinin karşılaştırılması	38
4.6. Çalışma grubundaki obez ve obez olmayan erkek çocukların serum leptin, kemik metabolizma parametrelerinin karşılaştırılması	39

1. GİRİŞ

Enerji alımının enerji harcanmasından fazla olması sonucu, vücutta yağ dokusu artışına yol açan, beraberinde getirdiği komplikasyonlarla yüksek mortalite ve morbidite riski taşıyan kronik bir hastalık olan obezitenin görülme sıklığı tüm dünyada ve ülkemizde artmaktadır (1). Çocukluk yaş grubunda görülen obezitenin % 90'ı primer (ekzojen) obezitedir (2). Çocuklarda ekzojen obezitede yağ dokusunun fazla toplanmasının nedeni büyüme için gerekenden fazla kalori alınmasıdır (3). Obez erişkinlerde hipertansiyon, kalp-damar, böbrek, sindirim sistemi hastalıkları ve diabetes mellitus daha sık görülmektedir. Çocuk ve adolesanda gözlenen obezitenin erişkin yaşta da devam etmesi ve yukarıda sözü edilen komplikasyonlara ait tehlikeleri beraberinde taşıması, obezitenin çocukluk döneminden itibaren üzerinde durulması gereken bir sağlık problemi olduğunu göstermektedir (2).

Leptin, yağ dokusundan salınan ve vücut ağırlığını düzenleyen, 167 aminoasitten oluşan, 16 kDa ağırlığında, Ob geni tarafından kodlanan bir proteindir (4). İlk kez 1994'de Zang ve Friedman tarafından tanımlanmış olup, leptin geni 7q31 kromozomunda bulunmaktadır (5). Leptin ile ilgili yapılan araştırmalarda leptinin vücut ağırlığı ile yağ metabolizması üzerindeki ilişkileri üzerinde durulmuş, insan obezitesinin fizyopatolojisi açıklanmaya çalışılmıştır (6). Leptinin vücuttaki başlıca rolü hipotalamus üzerine negatif feedback ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemektir (7). Bununla birlikte, leptinle ilgili elde edilen pek çok önemli veri bu proteinin yalnızca besin alımı, yağ metabolizması ve enerji dengesinin düzenlenmesinde görevli olmadığı, aynı zamanda pek çok metabolik, endokrin fonksiyonları olduğu ve çeşitli fizyolojik süreçlerde de düzenleyici protein olarak rol oynadığı saptanmıştır. Bu yüzden leptin, vücudun ağırlık regülasyonunda rol almasının yanı sıra yeni bir endokrin mediatör olarak da kabul görmektedir (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 (8). Kemik dansitesi ve kemik yapım ve yıkım dengesinin vücut ağırlığı ile ayarlandığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (9). Yağ kitlesi, serum leptin konsantrasyonu ve kemik kitlesi birçok yönden ilişkilidir. Artmış yağ kitlesi ile ilişkili yüksek serum leptin konsantrasyonu ve yüksek kemik kitlesi,

daha düşük osteoporoz riski demektir (10). Deneysel çalışmalarda da leptinin, kemik kitlesi üzerine faydalı etkilerinin olduğu, osteoblastik farklılaşmayı arttırdığı, osteoklast gelişimini ve fonksiyonunu azalttığı gösterilmiştir (11). Osteoblast kültüründe leptin reseptör mRNA ekspresyonu ve protein sekresyonu, leptinin kemik metabolizması üzerindeki direkt etkisini göstermektedir (12). Bununla birlikte leptinden yoksun ob/ob farelerde leptin intraserebrovasküler infüzyonu kemik kaybı ile sonuçlandığı ve periferik yol ile kemik yapımını stimüle eden leptinin santral mekanizmalarla kemik yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir (11).

Tüm bunlardan yola çıkarak in vivo ve in vitro bulgular leptinin hem osteoblast hem de osteoklast aktivitesini modüle ederek kemik remodelingini direkt olarak etkilediği görüşünü desteklemektedir. Ancak halen insan kaynaklı çalışmalarda bunu doğrulayacak net bilgiler mevcut değildir. Vücut ağırlığı kemik kitlesi ile pozitif olarak ilişkilidir ve buna dayanarak leptin sekresyonları yağ kitleleri ile orantılı olarak artmış olan obez kişiler normal popülasyona göre genel olarak daha az osteoporoz sıklığına sahiptirler (13,14). İnsanlarda serum leptin seviyeleri ile kemik mineral dansitesi arasında pozitif (15), negatif ilişki (16) ve herhangi bir ilişki saptanamayan çeşitli çalışmalar rapor edilmiştir (17,18).

Leptin, obezite ve kemik formasyonu arasında kompleks ilişkiler bulunmaktadır. Bu ilişkide leptinin büyüme ve kemik formasyonu ile osteoblastik ve osteoklastik aktiviteler üzerine etkileri olduğu, kemik mineral içeriğini arttırdığı anlaşılmaktadır (11,12). Literatürde yapılan çalışmalar daha çok hayvan deneyleri ve insanlarda erişkinlerde ve özellikle postmenopozal kadınlar üzerinde yoğunlaşan çalışmalardır (15,16). Ancak her iki cinsi ve obez çocukları içine alan kemik dönüşümünün biyokimyasal ölçümlerini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada ekzojen obezitesi olan çocuklarda serum leptin düzeyleri ile kemik yapım ve yıkım parametreleri ve kemik mineral dansitometrisi ilişkisinin değerlendirilmesi planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Obezite vücut yağ oranının artması ve davranış, endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize kompleks, multifaktöryel bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından obezitenin tanımı şu şekilde yapılmıştır: “Sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesidir” (1). Başka bir tanımla; Obezite, çocuklarda fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olan, vücutta aşırı yağ depolanması sonucu ortaya çıkan enerji metabolizması bozukluğudur (19).

Etiyolojisi tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olmakla beraber genetik ve çevresel etkenlerin büyük rol oynadığı artık bilinmektedir. Dünyadaki en önemli sağlık problemlerinden birisidir prevalansı da giderek artmaktadır. Obez erişkinlerde hipertansiyon, kalp-damar, böbrek, sindirim sistemi hastalıkları ve diabetes mellitus daha sık görülmektedir. Çocuk ve adolesanda gözlenen obezitenin erişkin yaşta da devam etmesi ve yukarıda sözü edilen komplikasyonlara ait tehlikeleri beraberinde taşıması, obezitenin daha çocukluk çağlarında üzerinde durulması gereken bir sağlık problemi olduğunu göstermektedir (2). Obezlerde mortalite ve morbiditenin yüksek olması ve kilo vermekle bu risklerin azalması mutlaka tedavi edilmesi gerekliliğini göstermektedir (2).

Vücutta kalori alımı, harcanması, depo edilmesi belli bir denge içinde yürütülmektedir bu dengenin herhangi bir faktöre bağlı olarak bozulması halinde kilo kaybı veya obezite ortaya çıkmaktadır (20). Obezitede yağ dokusunun fazla toplanmasının nedeni büyüme için gerekenden fazla kalori alınmasıdır bu tip obeziteye ekzojen (basit) obezite denmektedir (3). Çocukluk çağı obezitesinin % 90'ından ekzojen obezite sorumludur (3,16). Obezite kalori alımı ile kullanımı arasındaki dengesizlik sonucu oluşmaktadır (20,21).

Obezite her yaşta gelişebilmekle beraber çocukluk döneminde başlangıç yaşları en sık olarak, yaşamın ilk yılı, 5-6 yaş arası ve puberte dönemidir (3,16). 5 yaşından önce ve 15 yaşından sonra gelişen obezitenin prognozu kötüdür. Obez çocukların erişkin dönemde obez olma riski yüksektir. Bu risk tüm yaşlarda, çocukluğunda obez olanlarda zayıf olanlardan iki kat fazladır (22).

Obezitede vücut yağ miktarında artma söz konusudur ve vücut ağırlığının artması ile karıştırılmamalıdır. Çocuklarda kemik ve kas miktarındaki artış da kilo

alımıyla sonuçlanır. Boyları uzun kas kitleleri fazla olan çocuklar obez olmadıkları halde yaşlılarından daha ağır olabilirler. Bu nedenle çocuklar obezite açısından değerlendirilirken boyları da göz önüne alınmalıdır (23).

Obeziteyi değerlendirirken vücuttaki yağ dokusu ile yağsız dokunun oranlarının belirlenmesi önemlidir. Vücuttaki yağın doğrudan ölçümünü sağlayan yöntemlerin kullanılması klinik uygulamaya girmemiştir. Bu amaçla vücut yağ oranını gösterecek antropometrik ölçümler geliştirilmiştir. Rölatif ağırlığın ölçümü, vücut kitle indeksi ve Ponderal indeks kullanılan antropometrik ölçümlerdir (23).

Boya göre ağırlık (Rölatif ağırlık) ölçümü; çocuğun boyunun 50. percentilde olduğu yaşın 50. percentilde ağırlığı o çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile rölatif ağırlık hesaplanır. İdeal ağırlığın belirlenmesinde her ülkenin kendi standartlarının kullanılması önerilmektedir. Rölatif ağırlık %110–120 arası ise fazla tartılı, %120'nin üstünde ise obezite olarak kabul edilmektedir (23).

Boy ve kilo için National Center of Health Statistics (NCHS) tarafından yapılan büyüme kartları ile de obezite değerlendirilebilir. Buna göre obezitede standart büyüme kartlarına göre boya göre ağırlık %90'ın üzerindedir (23). Obezitenin tanımında kullanılan diğer bir ölçüm vücut kitle indeksi (VKİ)' dir. VKİ, vücut yağ miktarının indirekt bir göstergesidir. Vücut bileşimini en iyi yansıtan indeks olarak kabul edilir. Ölçülen ağırlığın (kg), boyun (m) karesine oranıdır ($VKI = \text{ağırlık} / \text{boy}^2 = \text{kg/m}^2$). VKİ yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterir. Her ülkenin kendi çocuklarına ait VKİ percentillerinin kullanılması uygundur. Yaşa ve cinse göre VKİ' nin 95. percentilden veya 30 kg/m^2 ' den büyük olması obezite olarak değerlendirilmektedir. VKİ'nin 85-95. percentiller arasında olması ya da 30 kg/m^2 'den düşük olması durumunda fazla kilolu (overweight) tanımı kullanılır (24-25). BMI çocuk ve adölesan obezitesinin tanısında gerçek pozitiflik oranının yüksek olması, yanlış pozitiflik oranının düşük olması nedeni ile kullanılması önerilen bir kriterdir (25).

Çocuklarda kilo alımının bir diğer nedeni de kemik ve kaslardaki artış olduğundan, cilt kıvrım kalınlığının ölçülmesi fazla yağın dağılımını göstermesi açısından önem taşımaktadır. Cilt kıvrımının ölçümü sıklıkla triseps, biceps, aksiler, midabdominal, subskapular ve suprailiak olarak yapılır. Cilt kıvrım kalınlığı, cinsiyet

ve yaşa göre 85. persentil'in üzerinde olması obezite olarak değerlendirilir. Deri kıvrım kalınlığı ölçümünün VKİ ile korelasyonu çok yüksektir (26).

Toplumda obezite yaygın bir sağlık sorunudur. Endüstrileşmiş ülkelerde daha yaygın olmakla birlikte daha çok gelir seviyesi düşük kesimlerde görülür. Gelişmekte olan ülkelerde ise orta ve yüksek gelir düzeyli kesimlerde daha siktir. Şehirlerde köylere göre daha yaygındır. Bunun nedeni ucuz, enerjiden yüksek gıdaların yenmesi, hareket azlığı ve gıdalara ulaşmanın daha kolay olmasıdır (23). Dünyada 315 milyon insanın VKİ>30 kg/m²'dir. 750 milyon insanın ise VKİ 25-30 arasındadır. Yani dünyada 1.1 milyar insan aşırı kilolu veya obezdır ve bu sayı giderek artmaktadır (1). Gelişmiş ülkelerde obezite prevalansı son 20 yılda artmıştır. Bu ülkelerde erişkinlerde obezite prevalansı ortalama %20'dir (27). Amerika Birleşik Devletlerinde toplumun %64.5'unda VKİ >25'dir ve obezite prevalansı %27'den %30.5'e ulaşmıştır. ABD'de 1980'den bu yana obezite %75'den fazla artmıştır. ABD'de kadınların çoğu obez, erkeklerin çoğu aşırı kiloludur. Avrupa'da obezite prevalansı ABD'ye göre biraz daha düşüktür (27).

Çocuklarda obezite prevalansında son yıllarda çok hızlı bir artış gözlenmektedir. Fransa'da son 10 yılda çocuklarda obezite sıklığı 5 kat artmıştır. ABD'de ise 1976 yılından bu yana çocukluk çağı obezitesi 2 kat artmıştır. Avustralya'da ise 1995'den bu yana çocuklarda obezite prevalansının 2 katına çıktığı saptanmıştır (1). Daha önce kız çocuklarında %5-6, erkek çocuklarında %5 olan obezite oranı kızlarda %16-18'e erkeklerde ise %14-16'a çıkmıştır. A.B.D'de 6-19 yaş arası grupta aşırı kiloluluk %13-14 olup 1960 tarihli verilere göre 3 kat artış vardır (1).

Obezitenin bu hızlı artışından çevre faktörlerindeki değişiklikler sorumludur. Sedanter yaşam şeklinin artışı, fizik aktivite azalması, televizyon ve bilgisayar önünde fazla zaman kaybetme, kompleks karbonhidratlarla ve yağlı gıdalarla aşırı beslenme, çocukların okullarda dar bir çevrede akşam etmeleri, oyun ve egzersiz yapamamaları, televizyonlarda yapılan gıda, şeker ve çikolata reklamları bu artışta başlıca etkenlerdir (20).

2.1.1. Obezite Etiyolojisinde Etkili Faktörler

Beslenme Şekli

Bebek doğduktan sonraki beslenme şekli çocuğun daha sonraki yaşamındaki beslenme alışkanlığını belirlemektedir. Karışık ya da yapay beslenme süt çocuklarında obeziteye yol açarken, anne sütü ise obeziteye karşı koruyucu özellik göstermektedir (20, 28). Bebeğin anne sütü ile beslenmesi kabul edilen en uygun ve sağlıklı beslenme şeklidir. Her ağladıktan sonra beslenme, özellikle tatlı ve unlu gıdaların beslenmede tercih edilmesi obezite oluşumunu kolaylaştırır. Okul öncesi ve okul çağındaki çocuklarda uygun beslenme programının uygulanmaması ve fazla beslenme ekzojen obeziteye neden olmaktadır (28).

Genetik Faktörler

Obezite bazı ailelerde diğerlerinden daha sık görülmektedir. Ancak genetiğin mi, çevresel faktörlerin mi bunda etkili olduğunu belirlemek zordur (28,29). Börjeson ve arkadaşları (30) çocukluk çağı obezitesinin orijininde genetik faktörlerin kesin rolü olduğunu bildirmişlerdir. Obezitenin ırkla farklılık gösterdiği bilinmektedir. Puberte öncesi zenci çocuklarda obezite prevalansı beyaz çocuklardan iki kat daha fazla olarak bulunmuştur (31). Aynı diyeti alan çocukların bir kısmının obez olup diğerlerinin normal olmasında genetik mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir (28). Evlatlık verilen çocuklarda genetik olarak esas ailelerine benzer şekilde obez yapı görülmüştür (20). İkizlerde yapılan çalışmalarda obeziteye genetik eğilimi desteklemiştir. İkizlerden biri obez ise diğerinin obez olma şansı monozigotlarda dizigotlara göre daha fazladır (30).

Obezite etiolojisinde rol oynadığı düşünülen en önemli gen ob genidir. Bu gene leptinin bu gen üzerinden sentezleniyor olmasından sonra önceden leptin geni lep de denilmiştir. Ob geninin sekresyonu öncelikle en çok beyaz adipoz doku olmak üzere pek çok dokuda saptanmıştır (32). Deney hayvanlarında ob geninin mutasyonu sonucu ya leptin üretemeyen ob/ob fenotipinin ya da leptin reseptöründeki mutasyon sonucu leptine dirençli olan db/db fenotipinin geliştiği, her iki fenotipin de morbid obeziteye yol açtığı gösterilmiştir (33).

Çevresel Faktörler

Çocukluk obezitesinde çevresel faktörler içerisinde ailenin beslenme şekli, öğün sayıları ve aktivasyon azlığı bulunmaktadır (34). Bazı çocuklar düzensiz ve çok

beslenirler. Aşırı kalori alımı yanında bu çocuklarda aktivasyon azlığı söz konusudur. Uzun süre televizyon izlemek ve oturdukları yerde oyun oynamak harcanan enerjiyi azaltır (16). Televizyon izlerken yüksek kalorili yiyeceklerin tüketilmesi de etkilidir (28,34). Televizyon izlemekle geçirilen zamanla obezite arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (35). Obezite televizyon izlemeyi arttırabilir ya da artmış televizyon izleme obeziteye neden olabilir (34). Obez çocuklar normal ağırlıktaki çocuklardan daha az aktiftirler. Vücut ağırlığının artması ile fiziksel aktivitede azalma saptanır (34,35).

Kültür Düzeyi

Wolff ve ark. etnik grup, yaş ve ırkla, aktivitenin beslenme şeklinin değiştiğini, bunun sonucunda obezite riskinin farklı olduğunu göstermişlerdir (35). Gelişmiş ülkelerde obezite sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerdeki çocuklarda daha sık görülmektedir (20). Az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerle, gelişmiş ülkelerin düşük sosyo ekonomik düzeye sahip kesiminde obezite nedeni daha çok karbonhidrattan zengin besinlerin aşırı tüketilmesi, düzensiz tek yönlü beslenme alışkanlıklarının olmasıdır (20,28,34).

Psikolojik Faktörler

Anne, baba, çocuk arasındaki olumsuz ilişkiler çocuğun ruhsal yapısını etkileyerek bazen az yeme bazen ise aşırı yemeye neden olurlar (20,34). Obez olan çocuklarda özellikle puberte döneminde psikolojik bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Arkadaş edinememe, grup faaliyetlerine katılmama gibi davranış bozuklukları çocuğu pasif hale getirmekle ve obeziteye neden olmaktadır (34).

Çocukluk çağında görülen obezitenin %90'ı ekzojen(basit) obezitedir (3,20). Ekzojen obezitenin belirli hastalıklara eşlik eden bozukluklardan ayırt edilmesi önemlidir. Obezite bazı hastalıkların semptomu olabileceği gibi kendisinde bir takım bozukluklara neden olmaktadır.

2.2. Leptin

Leptin ilk kez Zhang ve Friedman (5) tarafından 1994 yılında keşfedilmiştir. Adını Yunanca leptos (ince) sözcüğünden alan, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren, 16 kDA ağırlığında, protein yapısında bir hormondur. Yağ hücresi ve birçok dokudan salgılandığı saptanan, plazmada belirli bir kan düzeyi oluşturan kanda serbest ve proteine bağlı olarak taşınan bir polipeptiddir (5,7). 1996'da Caro

obezlerde kan leptin düzeyinin leptin reseptör mutasyonu nedeniyle yüksek olduğunu gösterdi (36).

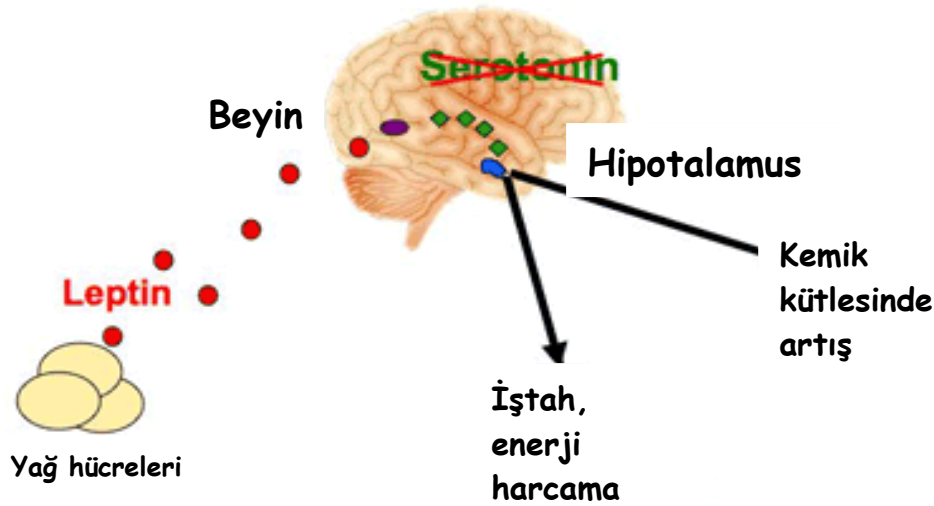
Leptinin vücuttaki başlıca rolü, özellikle hipotalamus üzerine negatif feedback ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemektir (7). Bunun yanında leptinin, reproduktif fonksiyon, glikoz dengesi, insülin sensitivitesinin düzenlenmesi gibi metabolik, endokrin fonksiyonları ile immünite, inflamasyon, hematopoez, anjiyogenez ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik süreçlerde de düzenleyici rol oynadığı gösterilmiştir. Yanı sıra leptin santral ve periferik düzeyde kemik metabolizmasını etkilemektedir (6,8).

Leptinin salgılanımı diurnal ritimde ve pulsatil vasıfta olmaktadır (37). Leptin salgılanımı öğlen ortasında en düşük düzeyde iken, gece 22:00 ile 03:00 arasında pik yaparak en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Pulsatil salgılanımı 24 saatte ortalama 3.6 kez olmakta, bunlar öğünlerden 2-3 saat sonrasına rastlamaktadır. Diurnal salgılanımdan uykunun indüklediği serum insülin, glukoz ve büyüme hormonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir (38). Leptin, kanda serbest ve proteine bağlı olarak iki formda bulunur. Normal sağlıklı erişkinlerde plazma leptininin fizyolojik sınırları 5-20 ng/ml düzeylerindedir (4,36,39). Serum düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve cilt altı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır.(39). Yapılan çalışmalarda obez bireylerde serumdaki leptin'in büyük kısmının serbest formda olduğu saptanmıştır (36,39)

İnsanda leptin geni (ob geni) 7. kromozomun uzun kolunda (7q31), farelerde ise 6. kromozomda yerleşiktir. İnsan leptini, fare leptini ile %84 oranında homologdur. Vücutta başlıca beyaz yağ dokusundan, daha az olarak da kahverengi yağ dokusundan sentezlenmektedir. Diğer üretim yerleri; plasental trofoblastlar, kalp, kemik, saç folikülü gibi fetal doku hücreleri, mide fundus epiteli, koryokarsinoma hücreleridir (4,5).

Leptin sitokin ailesine olan benzerliği nedeniyle Klas I sitokin reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 ile homoloji göstermektedir(40). Leptin reseptörleri Ob-Rb (uzun reseptörler) ve Ob-Ra (kısa reseptörler) olmak üzere iki

gruba ayrılmıştır. Ob-Rb reseptörleri sinyal transdüksiyonu kapasitesine sahiptirler ve en çok hipo thalamusta (nükleus arkuatus) bulunmalarına rağmen vücudun diğer dokularında da (akciğer, böbrek, karaciğer, iskelet kası, kemik, testis, hemopoetik hücreler, yağ dokusu) daha az miktarlarda saptanmışlardır. Kısa form reseptörler ise intrasellüler sinyal için gerekli olan segmentlerin tümünü taşımazlar ve bu nedenle sinyal üretiminde rolleri çok az yada yoktur. Ob-Ra reseptörlerinin bulunduğu başlıca dokular ise böbrek, akciğer, plexus koroideus ve beyin kapillerleridir. Plexus koroideus ve beyin kapillerlerinde Ob-Ra reseptörlerinin bulunması, kısa form reseptörlerinin leptinin merkezi sinir sistemine transportunda önemli görevleri olduğunu düşündürmektedir (4,40).



Vijay K. et al. Cell, 2009 Vol: 6 No:51

Şekil 2.1. Leptinin beyne alınımı ve fonksiyonları.

Leptin, fetusta plasenta ve fetal dokularda üretilmektedir. Gestasyonun 18. haftasından itibaren kord kanında saptanmakta, fakat 34. haftaya kadar çok düşük düzeyde bulunmakta, gebeliğin sonuna doğru beş katlık bir artışla en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Yenidoğanda serum leptin düzeyi, vücut ağırlığı, yağ doku kitlesi ve VKİ ile pozitif ilişki göstermektedir. İntrauterin gelişme geriliği (İUGG) ile doğan

bebeklerin serum leptin düzeyleri normal olanlara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (41). Yüksek doğum kilosu olan bebeklerde ise kontrol grubuna göre yüksektir. Bu bulgular, leptinin intrauterin hayatta fetal büyümede, büyüme faktörü gibi rol oynadığını düşündürmektedir (36,41). Leptinin anne sütünde bulunması ve bebeğin bağırsaklarından geçişinin saptanması, bebeğin kendi leptini dışında anne kaynaklı leptinin de yenidoğan besin alımında ve/veya büyümesinde rol oynadığını düşündürmektedir (42).

Leptin düzeyinin obezlerde obez olmayanlara oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (43). En yüksek seviyelere aşırı obez kişilerde ulaşmaktadır. Obezlerde leptin seviyesinin yüksekliği bir paradoks gibi gözükmemekte ise de insülin direnci gibi leptin direnci de söz konusudur. Obezlerde, beyin omurilik sıvısı (BOS)'taki leptin konsantrasyonunun plazma leptin konsantrasyonu ve VKİ ile ilişkili olarak yüksek bulunması, obezlerde leptinin hipotalamusu ancak daha yüksek düzeylere çıkararak etkileyebileceği şeklinde açıklanmaktadır (4,13). Obez insanlarda serum leptin konsantrasyonları VKİ ve vücut yağ kitlesi oranı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir. Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo verimi ile tekrar azalır (13).

Prepubertal dönemde ve pubertenin tüm evrelerinde kızlarda leptin düzeyleri, erkeklere göre daha yüksektir (44). Sağlıklı çocuklarda leptin düzeyleri puberteden hemen önce artmakta ve pubertenin başlangıcı ile en üst düzeye çıkmaktadır. Bu da leptinin insanlarda leptinin pubertenin başlanmasını tetiklediğini düşündürmektedir (45). Leptin düzeyleri, erkeklerde puberteden hemen önce %50 oranında artmakta, pubertenin ileri evrelerinde azalma göstermektedir. Kızlarda ise leptin düzeyleri puberte evrelerinde özellikle Tanner evre II ve III'de artmakta, östradiol düzeyleri ile paralellik göstermekte ve puberte ile başlayan yükselme puberte boyunca devam etmektedir. Erkeklerdeki geç pubertal dönemde leptin düzeylerindeki azalmadan, androjenlerin leptin üzerine olan baskılayıcı etkisi sorumlu tutulmaktadır (46). Obez çocuklarda yapılan çalışmalarda leptin düzeyinin puberte ile ilgisi araştırılmış ve pubertal dönemdeki leptin düzeyinin postpubertal döneme oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çocuklarda puberte dönemi normal çocuklara göre daha erken başlamaktadır. Leptinin pubertenin başlamasını tetikleyen önemli bir sinyal proteini olduğu vurgulanmaktadır (46). Pubertal dönemde normal büyüme ve gelişme için

gerekli olan dinamik enerji dengesinin sağlanması amacıyla, hipotalamus düzeyinde leptine karşı rölatif bir direnç oluştuğu, büyüme ve gelişme sağlandıktan sonra ise hipotalamus duyarlılığının geri döndüğü iddia edilmiştir (45-47).

Leptin düzeyleri erişkin kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve cilt altı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır (48). Vücut yağ dağılımı ile birlikte seks steroidleri, bu farkın başlıca nedenleri olarak görülmektedir. Erkek seks hormonu olan androjenlerin, adiposit kültürlerinde leptin mRNA'sının sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (49). Kızlarda ise tersine bir etkiyle östrojenlerin leptin mRNA sentezini uyardığı saptanmıştır (50). Obezler arasında da serum leptin düzeylerinde cinse 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 (51).

Leptin, özellikle yağ hücre sayısı ve yağ hücre büyüklüğü oranında organizmada üretilir ve plazma leptin seviyesi vücut yağ kitlesini temsil eder (36). Aynı yaş ve cinsiyette olan çocukların serum leptin düzeyleri de erişkinlere benzer şekilde vücut yağ dokusu kitlesiyle orantılıdır (52).

Serum leptin düzeyi vücut ağırlığı ile de yakın ilişkiindedir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda leptin düzeyinin obezlerde obez olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (36,53). En yüksek seviyelere aşırı obez kişilerde ulaşmaktadır. Obezlerde leptin seviyesinin yüksekliği bir paradoks gibi gözükmemekte ise de insülin direnci gibi leptin direnci de söz konusudur. Obezlerde, beyin omurilik sıvısı (BOS)'taki leptin konsantrasyonunun plazma leptin konsantrasyonu ve VKİ ile ilişkili olarak yüksek bulunması, obezlerde leptinin hipotalamusu ancak daha yüksek düzeylere çıkararak etkileyebileceği şeklinde açıklanmaktadır (4,13). Sağlıklı bireylerde vücut yağ yüzdesi ve bunun indirekt bir göstergesi olan VKİ ile leptin konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır (43). Obez insanlarda serum leptin konsantrasyonları VKİ ve vücut yağ kitlesi oranı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir. Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo verimi ile tekrar azalır (43).

Serum leptinini düzenleyen faktörlerden biri de diyetdir. Özellikle besinlerin alım zamanı ve alınan besinlerin içeriği, serum leptin düzeylerini etkiler. Leptin düzeylerinin, glikoz yüklemesiyle ve karışık öğünlerle hem zayıf, hem de obez kişilerde değişmediği; ancak on iki saatten fazla süren açlıkta düzeyinin azaldığı veya aşırı beslenmede arttığı görülmüştür (54). Serum leptin düzeyi, beş haftadan daha uzun süren aşırı beslenmede VKİ ve vücut yağ yüzdesindeki artışa paralel olarak beklenenden daha fazla yükselmektedir (54). Şimdiye kadar yapılan çalışmalar leptinin, besin alımı ve kullanımının kontrolünde hipotalamus üzerinde uyarıcı bir rol oynadığını, vücuttaki yağ dokusunun bir göstergesi olduğunu göstermektedir. İnsanlarda besin alımından kısa süre sonra artmakta, açlıkta ise azalmaktadır (55). Enerji alımındaki azalmaya yanıt olarak leptin düzeyindeki azalma, kadınlarda erkeklere göre daha fazladır. Bu da kilo veriminden sonra obezitenin tekrarlamasının kadınlarda daha yüksek oranda görülmesinin bir nedeni olabilir (56).

Leptin eksikliğinin obezite ile sonuçlandığı, günümüzde artık oldukça iyi bilinen ve kabul edilmiş bir gerçektir. Ob geninde mutasyon yaratılarak elde edilen ob/ob farelerde yapılan hayvan deneylerinde, farelerde obezite, hiperfaji, hipotermi, sterilite geliştiği gözlenmiş, enerji kullanımı ve fizik aktivitede ise azalma olduğu saptanmıştır. Bu farelerde leptin salgılanımı yetersizdir (57). İlk olarak 1997 yılında erken başlangıçlı şiddetli obezitesi olan Pakistan kökenli iki kuzende konjenital leptin eksikliği saptanmıştır. Bu kuzenlerin genetik çalışmalarında obezite geninde tek guanin nükleotid delesyonu saptanmıştır (58).

Serum leptin düzeyinin 25-30 mg/L düzeyindeki eşik değerin üzerinde olması halinde, bu artış artık beyin omurilik sıvısı veya beyindeki leptin düzeyine yansımamaktadır. Bu da leptin direnci ile sonuçlanmaktadır (13). Obez insanların büyük çoğunluğunda yağ kitlesinin fazlalığı ile artmış leptin düzeyleri arasında ilişkinin saptanması, insanda obezitenin "leptin direnci" ile oluştuğunu düşündürmüştür ve yapılan çalışmalar bu düşünceyi desteklemiştir (43). Leptin, beyne doyurulabilir taşıyıcı bir sistemle girmektedir (13,39). BOS/serum leptin oranı, VKİ ile negatif ilişkilidir ve sağlıklı kişilerde obezlerle karşılaştırıldığında yaklaşık dört kat daha yüksek saptanmıştır (13). Obezlerde yapılan bir çalışmada BOS/plazma leptin oranları sağlıklı gruba göre düşük saptanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda obezlerde

leptinin beyne taşınma kapasitesinin düşük olduğu saptanmıştır. Leptin direncinden bu mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir (13,39).

Önceleri sadece enerji dengesi ve vücut yağ dağılımı üzerine etkili bir hormon olarak tanımlanan leptinin obezitedeki fizyolojik rolü tekrar değerlendirilip, sihirli bir küratif ajan olmadığı anlaşıldıktan sonra, şimdi görülmektedir fetal büyümeden pubertal gelişmeye, hematopoezden iskelet sistemi gelişimine kadar farklı metabolik olaylarda rol almaktadır. Yeni konsept leptinin aynı zamanda kemik oluşumu ve yeniden yapılanması için bir regülatör olduğu yönündedir.

2.3. Kemik Metabolizması

2.3.1. Kemik Biyolojisi

Kemik dokusunun %70'i mineral, %30' u organik matrikstir. Kalsiyum ve fosfordan oluşan hidroksiapatit kristalleri ve amorf kalsiyum fosfat kristalleri organik matriks içinde depolanmıştır. Kemik yapı iskelet sistemi olarak vücudun kemik çatısını oluşturur ve kalsiyum-fosfor dengesinde temel rol oynar (59). Kemik yapının dışında kortikal kısmı, içinde trabeküler kısmı bulunur. Kortikal kemik total iskelet kemik kitlesinin %80' ini yapar ve esas olarak mekanik, koruyucu fonksiyonu vardır. Trabeküler kemik içindeki boşlukları nedeniyle yüzeyi geniş ve metabolik fonksiyona sahiptir, kemik iliği hücreleri ile iletişim halindedir.

Kemik dokusundaki organik matriks esas olarak tip I kollajenden oluşur. Ayrıca osteokalsin, osteonektin, osteopontin çeşitli gibi proteinler içerir. Kemik matriksi ayrıca büyüme faktörleri, proteolitik enzimler ve enzim inhibitörleri yönünden de zengindir (59).

Kemik hücreleri, osteoblast, osteoklast ve osteositlerdir. Osteoblastlar, kemik iliğindeki pluripotent mezenkimal hücrelerden oluşur. Temel görevleri kemik yapımıdır. Kollajen, alkalen fosfataz ve diğer nonkollajen proteinleri, makrofaj koloni-stimüle edici faktör (M-CSF), granülosit-makrofaj stimüle edici faktör (GM-CSF), IGF-I ve IGF-II gibi stimüle edici faktörleri, interlökin 6 ve 11 gibi sitokinleri üretir (59,60). Osteoklastlar , hematopoetik sistemden oluşan ve esas görevleri kemik yıkımı olan hücrelerdir. Kemik yüzeyi ile yakın ilişkileri vardır. Osteoklastlar tarafından kemik matriksten hidroksiapatit kristallerinin çözülmesiyle rezorpsiyon gerçekleşir (60).

Kemik doku hayat boyu birbirini izleyen yıkım ve yapım dönüsü içindedir. Çocukluk ve adölesan döneminde büyümeye paralel olarak rezorpsiyon alanlarından farklı bölgelerden kemik yapımı olur. Kemik kitlesinde artmaya ve kemik şeklinde değişikliğe yol açan bu olaya yeniden yapılanma (modeling) denir. Genç erişkinde ve daha sonraki tüm yaşam süresince, rezorpsiyon alanında yeni kemik oluşumu. Kemiğin şeklinde değişikliğe yol açmayan bu olaya da yeniden yapılanma (remodeling) denir (60, 61,62).

Rezorpsiyonu daima yeni kemik oluşumu izler. Genç erişkinde yeni oluşan kemik, rezorpsiyon fazında kaybedilen kemiğin yerini tamamen tutar. Orta yaştan sonra rezorpsiyon miktarı yani kemi oluşumunu bir miktar geçer (63). İnsanlarda ortalama olarak yılda trabeküler kemiğin %25' i, kortikal kemiğin %3' ü rezorbe olur ve yerine yeni kemik oluşur. Bu nedenle kemik döngüsünün arttığı durumlarda öncelikle trabeküler kemik etkilenir (63). Yeniden yapılanma, sistemik hormonlar ve çeşitli sitokinlerin kontrolü altındadır.

Tablo 2.1. Kemik yapımı ve yıkımının biyokimyasal göstergeleri

<p>Kemik yapımının göstergeleri</p> <p>Serum alkalin fosfataz, Kemik spesifik alkalin fosfataz Osteokalsin (kemik Gla proteini) Prokollajen 1 ekstansiyon peptidleri Diğer kemik proteinleri: Osteonektin, osteopontin, sialoprotein gibi belirleyiciler</p> <p>Kemik rezorpsiyonunun göstergeleri ise</p> <p>İdrarda açlık kalsiyum/kreatinin oranı Hidroksiprolin İdrarda hidroksilizin glikozidleri İdrarda pridinolin ve deokspiridinolin İdrarda kollajen pridinium çapraz bağları Plazma tartarata rezistan asit fosfataz Tip I kollajen yıkım ürünleridir.</p>

Kemik oluşumu için ideal kabul edilecek belirleyici henüz bulunmamıştır. Ancak günümüzde en güvenilir kemik yapımı belirleyicisi serum kemik Gla proteini (osteoklasin) kabul edilmektedir (62).

Yıkım parametreleri içinde pridinium çapraz bağları ve tartrata rezistan asit fosfataz en güvenilir olanlardır (62).

Osteokalsin; kemik Gla protein olarak da bilinir. Osteoblastlar tarafından sentezlenen ve dolaşıma salınan nonkollejen, kemik ve dişe özgü bir proteindir. Kemik döngüsünün arttığı durumlarda ve renal yetmezlikte artar. Kemik döngüsünün azaldığı durumlarda azalır. Osteokalsin kemik yapımının spesifik bir göstergesidir. Diürenal varyasyon gösterir. Erken menapoz döneminde ve D vitamini metabolitleri alındığında osteokalsinde yükselme gözlenir (62).

Piridinolin ve deoksipiridinolin; kollajenin olgun formunda yer alan çapraz bağlardır. Kemik dokusunun kollajen molekülün en yoğun bulunduğu doku olması ve kemik döngüsünün diğer kollajen içeren dokulardaki metabolizmadan daha hızlı olması nedeniyle dolaşımdaki PYD ve DPD'nin kemikten kaynaklanma olasılığı yüksektir. Verilere göre her iki molekülde metabolize edilemeyip, idrara serbest ve peptid bağlı formlarda salgılanırlar. Kemik yıkım hızı ile idrarda atılan piridinyum bileşikleri arasında yakın ilişki saptanmıştır (62).

İskelet sisteminde herhangi bir yaştaki kemik miktarı, intrauterin yaşamdan itibaren iskelet sisteminin maturasyonuna kadar kazanılan kemik miktarı ile daha sonra kayıp edilen kemik miktarına bağlıdır. Burada anahtar rolü oynayan Doruk Kemik Kütlesi (DKK') dir. Kemik kütlesi lineer büyüme ile artar ve yaşamın ilk 3 yılı ve özellikle pubertal dönem DKK'nin kazanılmasında en önemli dönemlerdir. Aksiyel ve apendiküler iskelette farklılık göstermekle birlikte, en erken 17-18 yaş en geç 35 yaş'a kadar DKK' ne ulaşılmaktadır. Total vücut kemik mineral dansite (KMD) ölçümlerini içeren longitudinal çalışmalarda adolesan yaşlarda kemik kazanımının hızla arttığı gösterilmiştir. Doruk kemik kitlesine ulaşılma zamanı tam bilinmemekle birlikte yaşamın ilk iki yılında %25'i olmak üzere en az %90'ı 18 yaşa kadar kazanılır (64). Bu nedenle çocukluk ve adolesan döneminin kemik sağlığı üzerine tüm hayatı etkileyen kritik önemi vardır. Bu dönemlerde doruk kemik kitlesinin kazanılmasında genetik faktörler, beslenme, fiziksel aktivite, endokrin fonksiyonlar ve yaşam tarzı etkin olmaktadır (60,64).

Zirve pubertal boy atımını içine alan iki yıllık periyot içerisinde kemik kütlesinde % 25 oranında artış saptanmıştı. Pubertal zirve boy sıçraması ile birey erişkin boyunun %90'ına ulaşırken, DKK'nin %57'sine ulaşıldığı bildirilmiştir. On sekiz yaşına kadar DKK'nin %90'ına ulaşılmaktadır (64). Üçüncü dekatın sonrasında kemik kütlesinde azalma başlamaktadır. Dolayısıyla DKK'ni belirleyen patogenetik faktörlerin bilinmesi gerekir (64) .

Tablo 2.2. Doruk kemik kütlesini etkileyen faktörler

Genetik (Osteoporoz yönünden olumlu aile öyküsü, D vitamini, östrojen, kollajen tip 1 gen polimorfizmleri)
Etnik köken
Hormonlar (gonadal steroidler, BH/IGF1)
Çevresel faktörler (beslenme, fiziksel aktivite, yaşam tarzı)

Çocukluk ve adolesan dönemde DKK'ne ulaşma genetik, etnik yapı, hormonlar, beslenme, yaşam tarzı ve fiziksel aktivite gibi faktörlerin etkileşimi sonucunda gerçekleşmektedir. (64,65).

Pubertede gonadal steroid artışı ile birlikte kemik kütlesinde önemli ölçüde artma olur. Kız çocuklarında DKK'ne puberte ile uyumlu olarak erkeklere göre 2 yıl önce ulaşılır.

Çocuk ve adolesan döneminde farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte erişkin erkeklerdeki kemik kütlesi kadınlara göre daha fazla ve kırık riski ise daha düşük bulunmuştur. Bir çalışmada prepubertal kız çocuklarında vertebral kemik kütlesinin erkeklere göre %11 oranında düşük olduğu, uzun kemik KMD'leri arasında ise fark olmadığı bildirilmiştir (64). Çevresel veya ekzojen faktörler ise DKK'nin kazanılmasında sadece %20-25 oranında katkı sağlamaktadır. Bu faktörler arasında erken çocukluk ve adolesan beslenmesi önemlidir (66,67).

2.3.2. Kemik Yapım ve Yıkımının Kontrolü

Normal bir kemik dokuda yaşam boyunca kemik yıkım ve yapımı bir denge halindedir ve yapım yıkımı karşılayamazsa veya denge yıkım lehine bozulursa kemik dokuda kayıp ortaya çıkmaktadır. Bu işlem sırasında osteoblastlar kemik yapımı, osteoklastlar ise kemik yıkımından sorumludurlar. Diğer yandan, bu sürece Tablo 3'te

gösterildiği üzere çeşitli sistemik, lokal endokrin ve parakrin faktörler katılmaktadırlar(63,67).

Tablo 2.3. Kemik yapım ve yıkımını kontrol eden sistemik ve lokal faktörler

<p>Sistemik faktörler</p> <p>Paratiroid hormonu, D vitamini, Kalsitonin, Tiroid hormonları, Büyüme hormonu ve IGF-1, Gonadal ve adrenal steroidler, İnsulin, Leptin</p> <p>Lokal faktörler</p> <p>Sitokinler, İnterlökinler (IL-1.6.11.18), Tümör nekrozis faktör Alfa, “transforming” büyüme faktörü Beta, fibroblast büyüme faktörü, koloni stimule eden faktörler (M-CSF), İnsulin benzeri büyüme faktörleri, Prostaglandin E2,</p>
--

Lokal faktörler, kemik mikro çevresinde bulunan osteoblast ve osteoklastlar arasında doğrudan ilişkiye katılan sitokinler ve büyüme faktörleridir. Tabloda gösterilen hormon ve sitokinler kemik yapım-yıkım sürecinin değişik aşamalarında etkin olmakla birlikte, final etki tümör nekrozis faktör (TNF) süper ailesi ve TNF üyelerine ait bazı peptidler tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu peptidler osteoblastlar tarafından sentez edilirler ve osteoprotogerin (OPG)/osteoklastojenezis inhibitör faktör (OIF) ve osteoprotogerin-ligand (OPGL, RANKL)/osteoklast farklılaşma faktörleridir. Bu peptitler çeşitli hormon ve sitokinlerin etkisi altında osteoklast prekürsörleri üzerinde bulunan nükleer faktör kappa B aktivasyon (RANK) reseptörü üzerinden etki yaparak osteoklast farklılaşmasını etkilerler. Bu durum

kemik formasyonu ve yıkımının bir denge halinde işlev görmesini sağlamaktadır. Bir başka deyişle OPG, osteoklastojenezisi inhibe ederken, OPGL (RANKL) stimüle etmektedir. Yani, dengenin OPGL lehine bozulması osteoklastlar üzerinden kemik yıkımının artmasına neden olmaktadır (63,67). Bir sistemik hormon olan PTH, etkisini osteoblastlar üzerinden gerçekleştirir ve osteoblastlardan kollajenaz sentez ve salgısını uyarır, osteoklast farklılaşmasını etkiler, osteoklastların kemik matriksi ile temasını sağlayarak kemik yıkımına neden olur. PTH'nın düşük doz aralıklı uygulanması ise kemik yapımını artırmaktadır. Esas görevi barsaklardan Ca emilimini sağlamak olan D vitamini ise osteoklastojenezisi uyarmak suretiyle kemik yıkımına katkıda bulunur ve *invivo* olarak osteoblastlardan osteokalsin yapımını artırır. Tiroid hormonları, kemik rezorpsiyon ve formasyonunu artırır. Bazı hipertirodizimli vakalarda ve uzun süre yüksek doz L- tiroksin tedavisi alanlarda artmış kemik döngüsüne bağlı olarak kemik dokuda kayıp meydana gelmektedir. PTH, D vitamini ve tiroid hormonlar OPGL (RANKL) ekspresyonunu arttırarak ve bazı vakalarda OPG'yi inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu arttırmaktadırlar. Diğer taraftan kemik rezorpsiyon inhibitörleri de osteoblast ve osteoklast seri hücreleri üzerinden kemik metabolizmasında görev almaktadırlar(68). İleride değineceğimiz gibi leptinin bu yollarda yeni bir regülatör olduğuna dair çok çeşitli çalışmalar vardır.

2.3.3. Kemik Mineral Dansite Ölçümleri:

Kemik kitlesi ve dansitesini ölçmek için altı yöntem bulunmaktadır

Tablo 2.4. Kemik mineral dansite ölçüm yöntemleri

1.Single foton absorbsiyometrisi
2.Dual foton absorbsiyometrisi
3.Single energy X-ray absorbsiyometrisi
4.Dual energy X-ray absorbsiyometrisi (DEXA)
5.Kantitatif bilgisayarlı tomografi
6.Kantitatif ultrasonografi

İlk üç yöntem radyonüklid veya x-ray tüp kaynaklı fotonların doku tarafından absorbe edilmesi esasına dayanır. Single foton absorbsiyometri tekniği 20 yıldan daha

fazla süredir kullanılan bir yöntemdir. Radius, ulna gibi apendiküler kemik kitlesini ölçmek için kullanılır. Daha sonra kalça ve vertebra gibi aksial kemik kitlesini ölçmek için dual enerji metodu geliştirilmiştir ve bu üç yöntemin pratikte kullanılabilirliği azalmıştır (69). Kantitatif bilgisayarlı tomografi tam hacimsel mineral yoğunluk ölçümü (gr/cm^2) yapabildiği için eşsiz bir yöntemdir ve en güvenilir sonuçları vermektedir ancak uzun işlem süresi, yüksek radyasyon dozuna maruz kalma ve pahalı olması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Kantitatif ultrasonografi ise çok yeni bir yöntemdir ve osteoporozun klinik takibinde kullanılmaya başlanmıştır (69,70).

Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA): Son yıllarda yaygın olarak kullanılan radyoizotop kaynağı olarak X ışınları kullanan en gelişmiş kemik dansitometri yöntemidir. Lomber vertebra ve kalça başta olmak üzere, tüm vücut, lateral vertebra ve ön kol-el çekimleri vardır. Trabeküler ve kortikal olarak ölçülen değerler gram olarak kemik mineral içeriğini ya da g/cm^2 olarak kemik mineral dansitesini vermektedir. Çekim süresi ölçüm yapılan bölgeye göre 7-20 dakika arasında değişmektedir (69,70). Kısa sürede sonuç vermesi yöntemin avantajıdır. DEXA günümüzde en çok tercih edilen ve altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir. Yöntemin yüksek hassasiyet ve doğruluğa sahip olması, hastaların düşük radyasyon dozuna maruz kalması ve işlemin kısa sürede tamamlanması çocukluk çağına kullanımı için önemli avantajlar sağlamaktadır (71).

Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde elde edilen sonuçlar Z ve T skorları ile ifade edilmektedir. Hastadan elde edilen kemik kütle değerinin yaş ve cinsine göre referans bir kemik kütle değeri ile kıyaslanması ile standart sapma cinsinden “Z skoru” elde edilir. Kemik kütlelerinin genç erişkin referans popülasyonun ortalama doruk kemik kütleleri ile kıyaslanmasının standart sapması ise “T skoru” olarak tanımlanır. Çocuklarda ölçülen kemik yoğunluğu Z skoru ile değerlendirilmektedir (71).

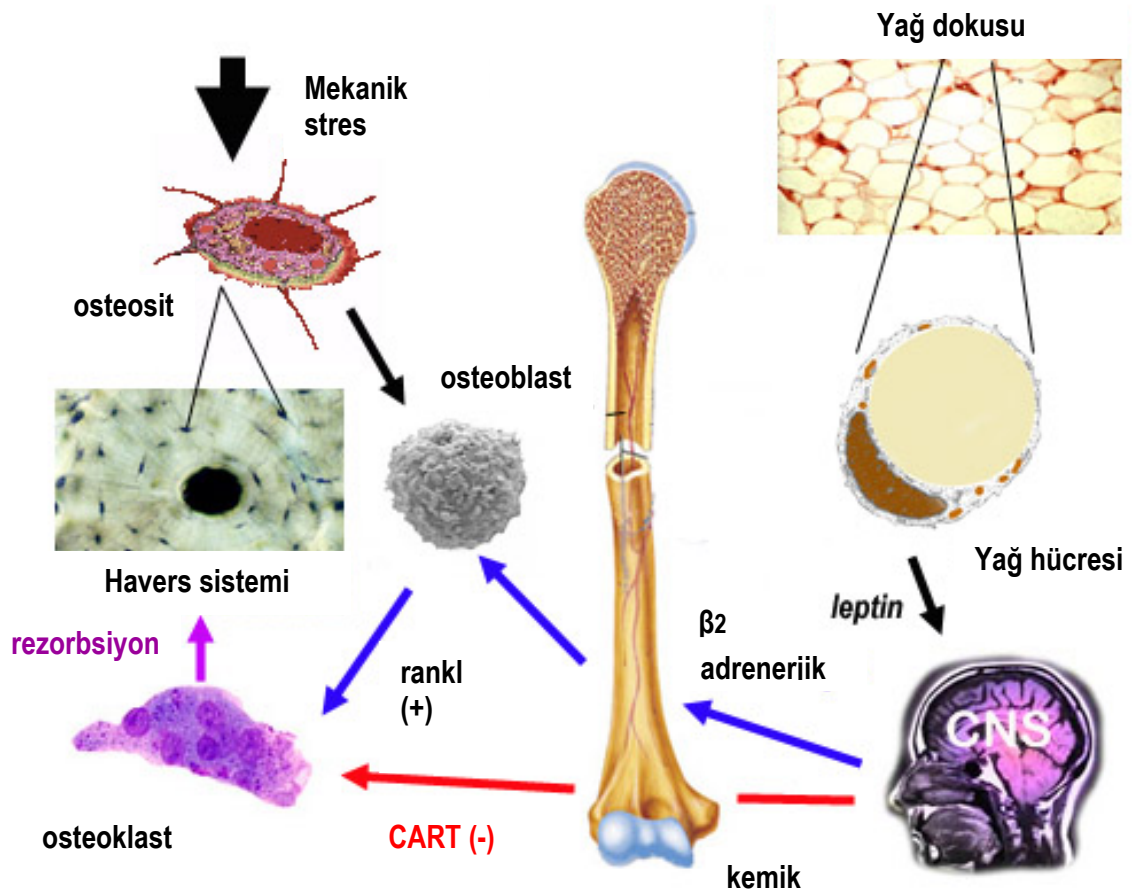
2.4. Leptin Ve Kemik Metabolizması

Yağ kitlesi, serum leptin konsantrasyonu ve kemik kitlesi birçok yönden ilişkilidir. Artmış yağ kitlesi daha yüksek serum leptin konsantrasyonu ve kemik kitlesi, daha düşük osteoporoz riski demektir (10). Serum leptin düzeyi obezitede artar ve vücut ağırlığının azalması ile leptin konsantrasyonu belirgin düzeyde azalır (43).

Artık kanıtlanmıştır ki obezite osteoporoz için koruyucudur. Hem kemik yoğunluğu hem de leptin düzeyleri vücut ağırlığına bağlı olduğu için obez kişilerde leptin kemik yoğunluğunun sağlanmasında rol oynayabilir. Leptinin osteoblastik hücre büyümesinde ve kemik mineralizasyonunda önemli olabileceği savunulmuştur. In vitro çalışmalarla normal insan osteoblastlarının mineralizasyon döneminde ve/veya osteosite dönüşüm döneminde leptin ekspresyonu gösterilmiştir (72). Ayrıca leptinin osteoklast jenerasyonunu inhibe ettiği ve kemik yapımına katkısı olabileceği de gösterilmiştir (73). Leptin eksikliği olan ob/ob farelerde leptin kemik büyümesini uyarmıştır (74). Ooferektomize ratlarda kemik metabolizmasındaki değişiklikler insan menopoz dönemine çok benzemektedir ve leptin verilmesi kemik turnoverinin artmasını engellemektedir (75).

Leptinin dışarıdan eklendiğinde osteoblast hücresinde çoğalma ve farklılaşmaya sebep olduğu, kemik dokusunun yeniden oluşmasını sağlayan sinyalleri ürettiği ve hücrede anti-apoptotik etki yaptığı bildirilmiştir (12).

Leptinin bu kemik oluşumunu uyarıcı ve koruyucu etkilerini destekleyen hayvan çalışmalarının aksine antiosteojenik özelliklerini destekleyen hayvan çalışmaları da vardır. Obez fare modelleri ob/ob ve db/db artmış kemik oluşumuna bağlı artmış kemik kitlesine sahiptir ve bu farelere intraserebroventriküler leptin enjeksiyonu kemik formasyon hızını düşürür ve kemik yapısı normal hayvanlar düzeyine iner. Ducy ve ark.(76) ob/ob farelerde hipogonadizm ve hiperkortizolizme rağmen kemik yoğunluğunda yükseklik saptamıştır. Serebroventriküler leptin infuzyonu bu farelerde kemik kaybına yol açmıştır ki bu leptinin kemik metabolizmasını sempatik yolla regüle edebileceğini göstermiştir. Takeda ve arkadaşları bu bulgular ışığında leptinin antiosteojenik etkilerinin sempatik sinir sistemi aracılığı ile olduğunu göstermişlerdir. Osteoblastlar üzerinde sempatik sinir sisteminin sinyal yolağının hedef noktası olan β 2-adrenerjik reseptörleri saptanmıştır (77).

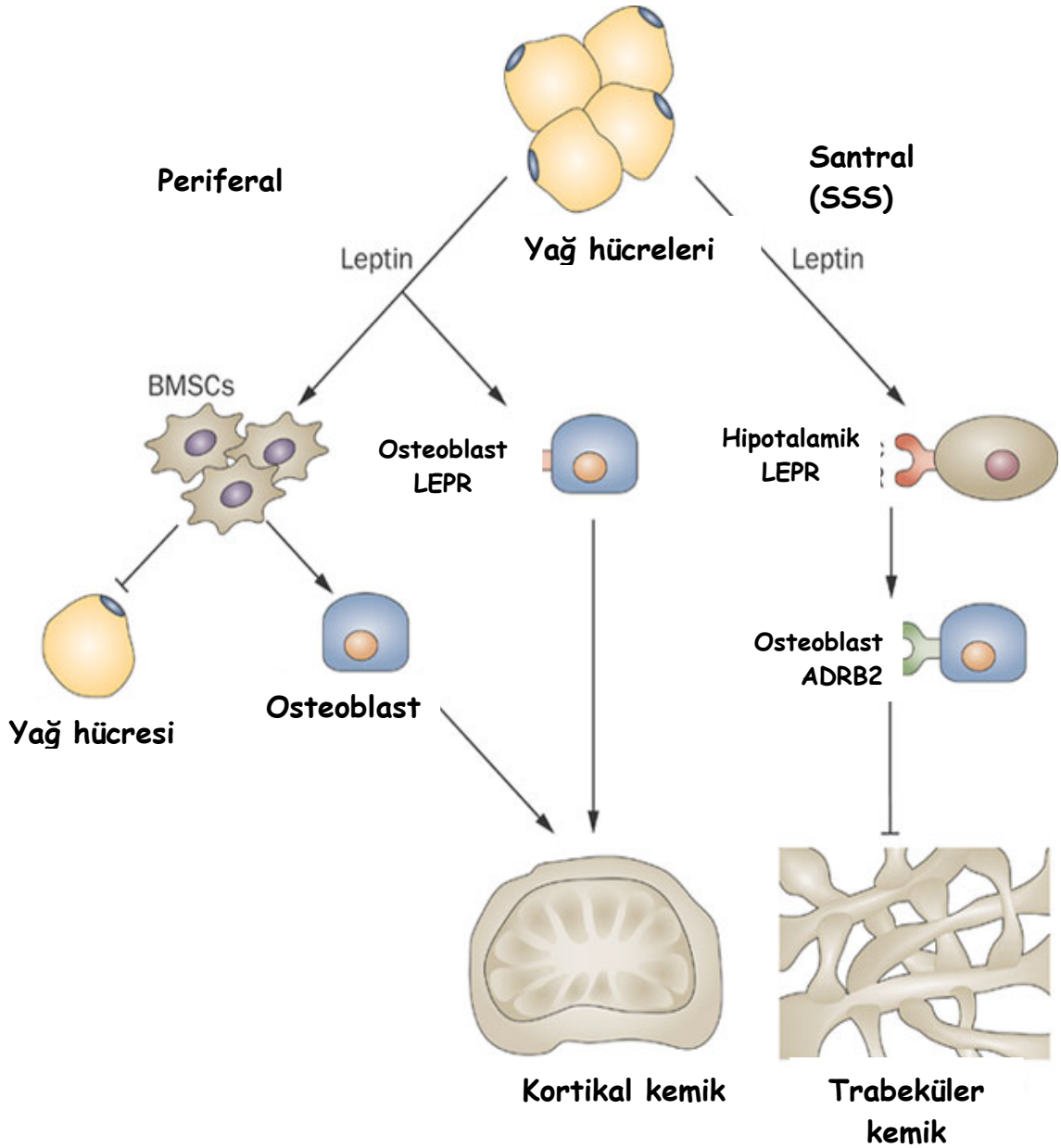


Blank R. Et al. Cellscience Reviews 2005Vol 1 No.4

Şekil 2.2. Leptin ve santral mekanizma ile kemik yapının düzenlenmesi

Osteoblast kültüründe leptin reseptör mRNA ekspresyonu ve protein sekresyonu, leptinin kemik metabolizması üzerindeki direkt etkisini göstermektedir (78). Ob/ob farelerde leptinin intraserebroventriküler infüzyonu kemik kaybı ile sonuçlanmaktadır. Leptinin santral mekanizmalarla kemik formasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bununla birlikte leptin periferal yolla kemik formasyonunu stimüle etmektedir(23). Ob/ob farelere eksojen leptin verilmesi kilo alımının kısıtlanmasına rağmen, kemik mineral içeriği ve KMD'ni, osteoblastik leptin reseptör diferansiyasyonunu ve matürasyonunu stimüle ederek artırır (74). Her ne kadar in-vitro çalışmalarda leptinin osteojenik etkilerinin direk olarak osteoblast ve kondroblastlardaki periferal Ob-Rb reseptörleri aracılığı ile olduğu gösterilse de, Takeda ve ark, genetik olarak transformasyona uğratılmış farelerde leptinin özellikle osteoblastlarda α 1-kollagen üretimini arttıran lokal rolünü de göstermişlerdir (76,77).

Tüm bu veriler kapsamında leptinin hipotalamik sinir topluluğunu aktive ederek, sempatik sinir sistemini aktive ettiği, norepinefrin sinyali yoluyla osteoblastlar yüzeyindeki β 2-adrenerjik reseptörleri uyararak sonuçta kemik oluşumunu azalttığı ancak periferal yolla uygulandığında ise uyardığı sonucuna varılmıştır. (11, 74, 77-79).

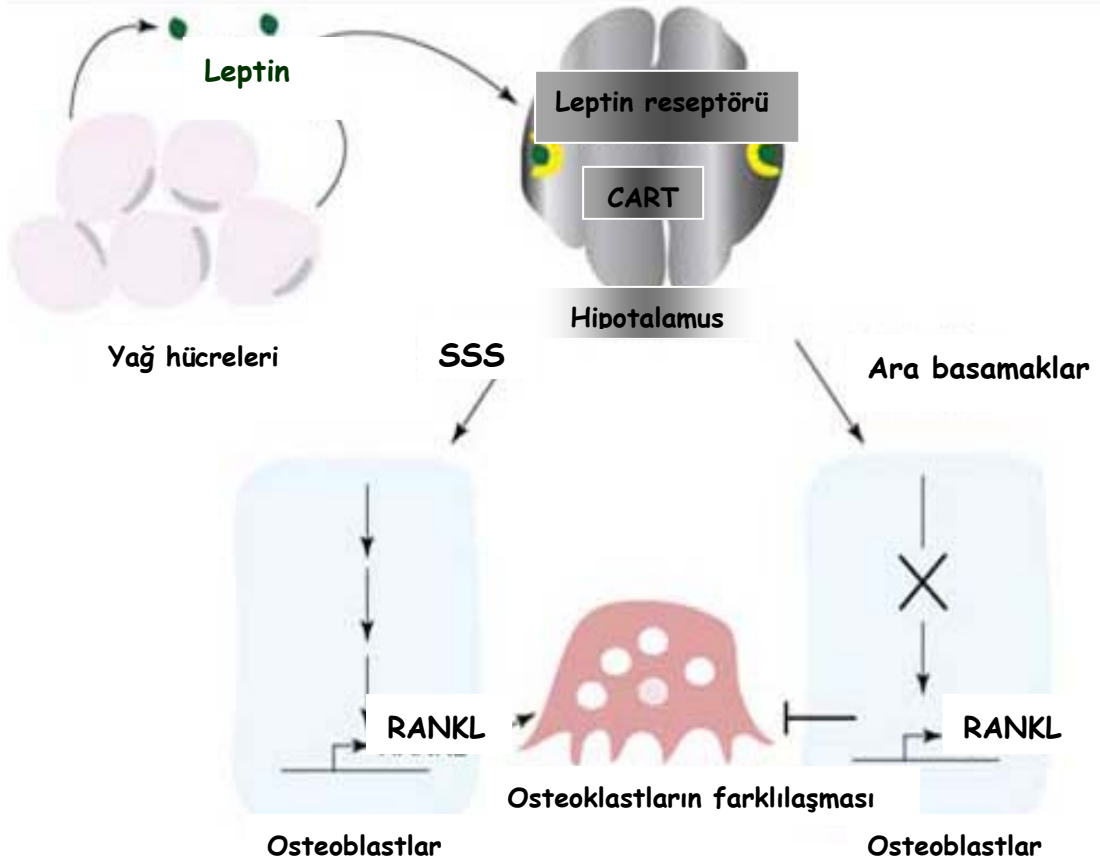


Kawai, M. et al. Nat. Rev. Rheumatol. 2009;5: 365–372

Şekil 2.3.Santral ve periferel mekanizmalar ile leptin kemik yapı ilişkisi

2.4.1. İnsan Leptini ve Kemik Mineral Dansitesi

Hayvan modellerindeki bu açıklamalara rağmen, insan kemik yeniden yapılanmasındaki leptinin rolü hala tam olarak tanımlanamamıştır. İnsanda serum leptin konsantrasyonu ile kemik kitlesi arasında doğrudan bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (9,10). Vücut ağırlığı kemik kitlesi ile pozitif olarak ilişkilidir ve obez kişiler (leptin sekresyonları yağ kitlesi ile orantılı artmıştır), non-obezlere göre genel olarak daha az osteoporoz sıklığına sahiptirler (13,14). İnsanlarda serum leptin seviyeleri ile BMD arasında pozitif (15), negatif ilişki (16) ve herhangi bir ilişki saptanamayan (17,18) çeşitli çalışmalar rapor edilmiştir, bu da leptinin kemik kitlesi üzerine etkilerini açıklamada daha da kafaları karıştırmıştır. Leptinin kemik mineral dansitesi üzerine direk etkilerinin inceleyen çok az sayıda insan çalışması vardır. Konjenital leptin eksikliği olan 9 yaşında obez bir kız hastaya uzun süreli leptin tedavisi sonucu vücut ağırlığında azalma ile beraber kemik kitlesinin arttığını gösteren bir çalışma rapor edilmiştir (79). Eğer hastanın yaşı dikkate alınırsa, zaten büyümekte olan iskelet gelişimi ve kemik kitlesi nedeniyle, leptinin etkisi konusunda sağlam kararlara varmak zordur. Leptinin, insan primer osteoblastların yarı ömürlerini uzattığı, apoptozisi inhibe ettiğini, proliferasyon, diferansiyasyon ve mineralizasyonu stimüle ve osteoklast jenerasyonunu inhibe ettiğini gösteren klinik çalışmalar vardır (78, 80-82)). Leptin kemik dokusunda TGF- β , IGF-1, kollajen 1- α , ALP ve osteokalsin ekspresyonunu arttırmaktadır. Bu faktörler osteoblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini stimüle etmektedirler (81,82). Leptinin in vivo rolünün açıklanması ve insanlarda kemik turnover' nın devam ettirilmesine leptinin santral ve periferel rollerinin katkısının kapsamlı bir şekilde araştırılması için daha büyük klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.



Lee NK, Karsenty G. *Trend Endocrinol Metab* 2008; 19:161-166

Şekil 2.4. Leptinin kemik oluşumu hücre düzeyinde düzenlemesi

Kemik yeniden yapılanmasının kontrolü hem genetik hem de çevresel faktörleri ve çeşitli sinyal yollarının kombinasyonunu içerir. Leptin artık bu kemik düzenleyici sinyal molekülleri arasına eklenebilmektedir (11). Nöroendokrin fonksiyonun bütünleyici bir molekülü olarak leptinin rolü tekrar değer kazanmalıdır, enerji balansı için sadece bir düzenleyici değil de; homeostaz ve üreme için enerji sağlanmasının bir göstergesi olmasının yanında artık kemik yeniden yapılanmasında yer almaktadır. Leptinin kemik yeniden yapılanması üzerine santral etkilerini sempatik sinir sistemi ile sağladığının saptanması osteoporoz gibi çeşitli hastalıklarda yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmesi olanağı sağlamıştır. Leptinin gelecekte obeziteye karşı sihirli bir mermi olarak yaklaşılmasının yanında; kemik oluşumunda merkezi bir rol oynayacağı kesindir.

2.5. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri

İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF), lokal olarak etki gösteren, spesifik hücrelerde büyümeyi uyaran ve aminoasit dizilimleri insülinle benzerlik gösteren peptidlerdir(84). İlk kez 1957 yılında Salmon ve Daughandy tarafından sülfatasyon faktörü ve 1972'de ise somatomedin olarak adlandırılmıştır. 1978'de Rindernecht ve Humbel tarafından proinsüline benzerliği gösterilerek insülin benzeri büyüme faktörleri olarak tanımlanmıştır (84, 85). IGF-1 ve IGF-2 olmak üzere iki tipi vardır. IGF-1 70 aminoasitten oluşan bazik bir peptiddir(86). IGF-1 endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları olan ve hücre proliferasyonunda ve farklılaşmasında etkili bir polipeptiddir(87).

İnsanda IGF-1 geni 12. kromozomun uzun kolunda, IGF-2 geni ise 11. kromozomun kısa kolunda, insülin genine yakın bir bölgede tanımlanmıştır. Dolaşımdaki IGF-1 primer olarak karaciğer ve iskelet hücreleri, ayrıca beyin, gastrointestinal ve böbrek hücreleri tarafından da sentez edilmektedir. Mezodermal ve ektodermal hücrelerde -özellikle çocuklarda büyüme plağında- lokal olarak üretilerek otokrin ve parakrin fonksiyonlar gösterir. Fetal ve neonatal dönem dışında dolaşımdaki IGF-1 düzeyi, GH tarafından düzenlenmektedir. IGF'ler sentezlendikten sonra depolanmaz ve seruma salınırlar .(87)

IGF-1 temel büyüme faktörü olup fetal ve postnatal büyüme üzerine etki göstermektedir. IGF-2 ise major fetal büyüme faktörüdür(87). Yapılan çalışmalarda doğum ağırlığı ile kord serum IGF-1 düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu, IGF-1 gebeliğin geç döneminde fetal büyümeden sorumlu iken, IGF-2'nin erken dönemde etkili olduğu gösterilmiştir(88). Farelerde yapılan çalışmalarda IGF-1 ya da IGF-2 geninde mutasyon olması durumunda, normal doğum kilosunun % 60'ı kadar doğum ağırlığına sahip oldukları gözlenmiştir(89).

IGF'lerin GH'a bağımlı olduğu ilk kez Salmon ve Daughandy tarafından gösterilmiştir (89). Fetal dokuda yüksek bulunan IGF-2 mRNA seviyesi postnatal dönemde azalırken, beyindeki IGF-2 yüksek kalmaktadır. (85,90)

Puberte döneminde gonadal steroidlerin artışıyla IGF-1 düzeyi erişkin değerlerinin 2-3 katına ulaşır (89).

Dolaşan IGF-1 düzeylerinin major belirleyicileri; büyüme hormonu, Protein-kalori alımı, katabolik durumlar (hastalıklar ,sepsis, travma, anoreksia ve bulimia

nervoza), tiroid hormonları ve insülin (85,90). Serum IGF-1 düzeyleri GH dışında başka faktörlerden, örneğin; beslenme durumundan da etkilenmektedir(28). Protein enerji malnütrisyonda, dolaşımdaki IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri azalmaktadır. Yapılan bir çalışmada vücut ağırlığındaki %10'luk artış ile IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir(91). Anoreksia nervozalı adolesanlarda kilo kaybı ile orantılı olarak IGF-1 düzeyleri düşmektedir(87,91). Obez bireylerde hem istirahat halindeki hem de uyarılmış büyüme hormonu düzeyleri azalmış, IGF-1 düzeyleri ise normal veya artmıştır. Hiperinsülinemi nedeni ile artmış IGF-1 yapımı obez çocuklarda gözlenen hızlı büyümeye katkıda bulunan faktörlerden biri olabilir (92).

Sağlıklı insanlarda fiziksel aktivite, uzun dönemde serum IGF-1'in önemli düzenleyicisidir. Yaşlanmayla birlikte IGF-1 düzeylerinin azalmasının bir nedeninin de fiziksel aktivitedeki azalma olduğu düşünülmektedir (86). Atletlerde yapılan maksimum egzersiz testinden sonra GH/IGF-1 konsantrasyonlarının pik yaptığı gösterilmiştir(93).

Genetik faktörlerin de IGF-1 düzeylerini etkilediği düşünülmektedir. Rosen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aynı kiloda, boyda ve aynı GH serum düzeylerine sahip kobaylarda IGF-1 düzeylerinin yaklaşık % 30 değiştiği gösterilmiştir(87).

İnsülinden farklı olarak IGF'ler plazmada proteinlere bağlıdır. Farklı moleküler ağırlıklı ve aminoasit dizilimi olan sekiz IGFBP tanımlanmıştır. IGFBP'ler IGF'lerin endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonlarını düzenlerler (84,89,94). IGFBP-3 dolaşımda en fazla bulunan ve en önemli bağlayıcı proteindir ve konsantrasyonu IGFBP-1'den 40 kat daha fazladır. Dolaşımdaki IGF-1'in büyük bir kısmı IGFBP-3 tarafından bağlanmıştır. BOS, lenf sıvısı, foliküler sıvı, seminal sıvı ve 3. trimester aminiyotik sıvıda bulunur (84,89,94). IGFBP' ler ve özellikle IGFBP-3 IGF'leri bağlayarak kapiller bariyerlerden geçişini ve hedef hücelere transportunu sağlarlar. Dolaşımdaki IGF-1'inyarı ömrünü uzatırlar. Fosforilizasyon, hücre yüzeyi ile ilişkinin artırılması, proteolizis gibi etkilerle IGF' lerin etkilerinin güçlendirilmesini sağlarlar. IGFBP-1'in fosforilize formu IGF-1'in mitojenik etkisini güçlendirir (94).

IGF'ler potansiyel olarak IGF-1 reseptörü olan kemikteki endotel, periost hücreleri, osteoblast prekürsörleri ve matür osteoblastları etkileyerek replikasyonu

arttırır, mitozu uyarır, bir çok mezodermal kökenli hücrelerin farklılaşmasını ve mineralizasyonunu sağlar. IGF-1 ve 2, tip 1 kollajen transkripsiyonunu, kemik matriks oluşum hızını arttırır ve osteoblastlar tarafından kollajenez ekspresyonunu baskılar ve böylece yıkımı da baskılamış olur (87,95). IGF'lerin bu etkileri GH, östradiol, tiroid hormonları, PTH gibi hormonlar tarafından düzenlenmektedir. Glukokortikoidler ise IGF-1'in lokal üretimini baskılar ve kemik formasyonunu azaltırlar(96). Bazı hayvan deneylerinde, IGF-1'in puberte döneminde kemik oluşumuna etkisinin GH bağımlı olduğu, prepubertal dönemde ise GH'dan bağımsız olarak kemik oluşumunu sağladığı gösterilmiştir(97).

Nörektomi ile kombine edilen overiektomize farelere rekombinant IGF-1 verildiğinde kemik döngüsünü uyardığı ve kemik kaybını tedavi ettiği gösterilmiştir (98). Bu sonuçlar IGF-1 tedavisinin osteoblastik hücre proliferasyonunu, trabeküler kemik formasyonunu arttırdığını ve bu fareleri trabeküler kemik kaybından koruduğunu göstermektedir (98,99).

İdiyopatik osteoporozlu çocuklarda, kontrol grubuna göre serum IGF-1 düzeyi daha düşük bulunmuştur. Ayrıca IGF-1 ile KMD arasında pozitif korelasyon varken, kemik rezorpsiyon belirteçleri ile negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir(96).

Doruk kemik kütesine ulaşmada beslenme, aktivite, endokrin fonksiyonlar yaşam tarzı yanında genetik faktörler de önemlidir. Bu genetik belirleyicilerin arasında en önemlileri vitamin D reseptör, kollajen tip 1 α , IGF-1 ve östrojen reseptör genleridir (100). 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 gösterilmiştir (101). Pubertedeki DKK' si kazanımı büyük ölçüde büyüme süreçlerindeki hızlanmaya paraleldir. Puberted 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 yeniden yapılanması üzerinde pozitif bir etkide bulunmaktadır (102).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniğine şişmanlık yakınması ile getirilen ve eksojen obezite tanısı alan çocuklar ile bu çocuklar ile yaş ve cinsiyet yönünden benzer sağlıklı çocukların 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 Central Disease Control (CDC) verileri kullanıldı (83). Hasta ve kontrol grubunun BGVA'sı, % standart olarak aşağıdaki formülle hesaplandı.

BGVA (% st) = Hastanın ölçülen ağırlığı / Aynı boy ve cinsteki sağlıklı çocuğun 50. persentildeki ağırlığı x 100

VKİ aşağıda belirtilen formüle göre hesaplandı:

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

Boya göre vücut ağırlığı standart değerlerin %120'sinin üzerinde olan ve VKİ'si %95 persentil ve üzerindeki çocuklar obez olarak kabul edildi (1,2,23). Fizik muayenede obezite dışında patolojik bulgusu olmayan, genetik bir sendromu, endokrin bir hastalığı düşündürülen bulgusu ve ilaç alımı öyküsü olmayan ve boy yaşı ve kemik yaşı takvim yaşı ile uyumlu olan hastalar eksojen obez kabul edilerek çalışmaya alındı. Tüm hasta ve kontrol grubundan, 12 saatlik açlığı takiben sabah saat 08:00 ile 09:00 arasında; kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, leptin, IGF-I, IGFBP-3, osteokalsin, için kan örnekleri alındı. Kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz değerleri Roche modüler sistemde spektrofotometrik olarak ölçüldü. Serum leptin ve osteokalsin düzeyi için 5ml kan örneği alınıp serumu ayrıldı. Deoksipiridinolin düzeyi için sabah ikinci idrar örneği alınarak -70°C'de çalışma zamanına kadar

saklandı. Leptin ELİSA yöntemi ile DSL-Human Leptin kiti kullanılarak, osteokalsin ve deoksipiridinolin immulite one analizörlerinde kemilüminesans yöntemi kullanılarak çalışıldı. Tüm ölçümler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Çalışma grubundaki çocukların kemik mineral yoğunluğu (KMD) Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri yöntemi (DEXA) ile ölçüldü. Lomber bölge (L2-L5) ölçümleri g/cm² olarak kaydedildi. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre DEXA yöntemi ile KMD T skorunun -1 SD'nin altında olması osteopeni, -2,5 SD'nin altında olması osteoporoz olarak tanımlanmaktadır. Ancak çocuklarda erişkin değerlerine göre çocuk değerlerinin kıyaslanması söz konusu olamayacağından, T skoru değil Z skoru kullanılmaktadır. Z skoru yaş ile ilişkilidir (70). Ölçüm zamanı hastanın kooperasyonuna, kilo ve boy ölçümlerine bağlı olarak 10-20 dakika arasında değişmekte, alınan radyasyon dozu 1-3 mrem olmaktadır (70). KMD ölçümleri Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'nda LUNAR Corp DPX-L dansitometrisi (Hologic DQR-1000/W) kullanılarak yapıldı (70).

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS for Windows 13.0 paket programı kullanıldı. Çalışmada dağılımı uygun olan veriler için ortalama \pm 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 değerinin 0.05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniğine şişmanlık yakınması ile getirilen ve eksojen obezite tanısı alan 6-17 yaş arasında 27'si kız, 18'i erkek toplam 45 ekzojen obezitesi olan hasta çocuk ile kontrol grubu olarak yaşları 6-17 arasında değişen 17 kız ve 22 erkek toplam 39 sağlıklı çocukta yapıldı.

Çalışmamıza 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 BGVA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı. (156.6 ± 24.0 % ve 97.4 ± 5.59 %, $p < 0.001$). Obez çocukların VKİ düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı. (28.4 ± 4.18 kg/m² ve 17.2 ± 2.29 , kg/m² $p < 0.001$). Çalışma grubundaki obez çocukların yaş, cinsiyet ve boyları arasında kontrol grubundaki çocuklarla istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Tablo 4.1. Çalışma grubundaki çocukların demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri karşılaştırması

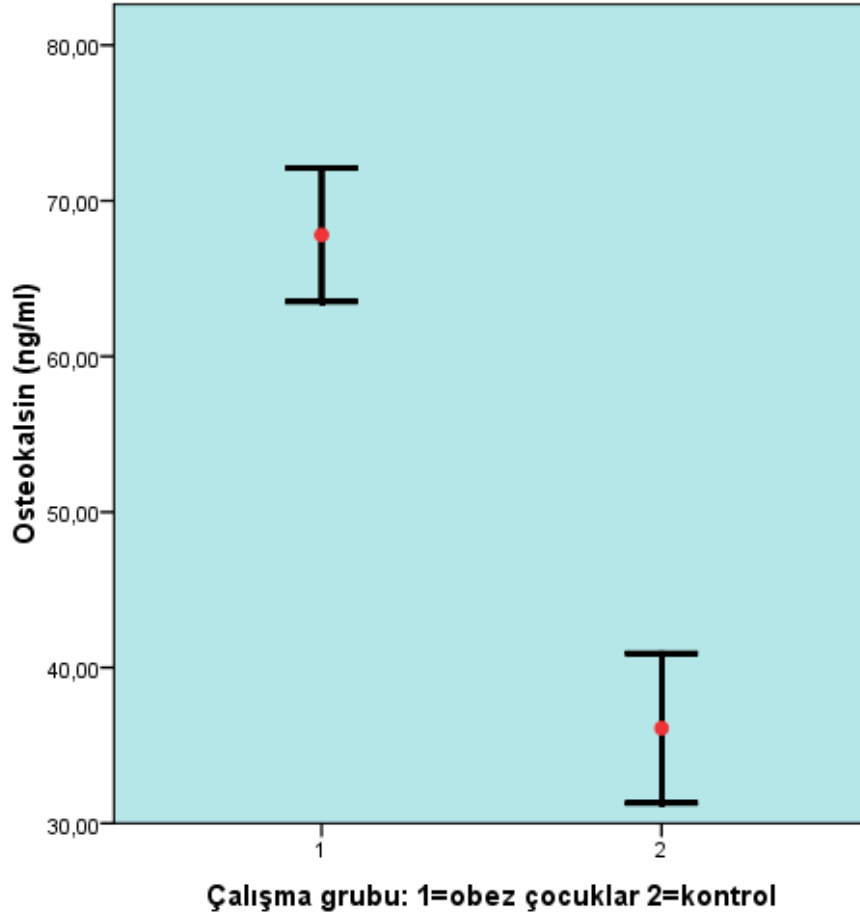
	Obezite (n=45)	Kontrol (n=39)	p
Yaş (ay)	150.5 ± 36.8	138.6 ± 32.4	p>0.05
Cinsiyet (Kız/Erkek)	27/18	17/22	p>0.05
Vücut ağırlığı (kg)	67.3 ± 9.6	38.1 ± 14.2	p<0.001
Boy (cm)	148.6 ± 18.6	149.2 ± 18.1	p>0.05
BGVA (%)	156.6 ± 24.0	97.4 ± 5.59	p<0.001
VKİ (kg/m²)	28.4 ± 4.18	17.2 ± 2.29	p<0.001
Prepubertal/Pubertal	12/33	15/24	p>0.05

Çalışma grubundaki obez hastaların serum kalsiyum, fosfor ve ALP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı ($p < 0.002$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$). Obez

hastalarda serum osteokalsin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı (67.8 ± 17.5 ng/ml ve 36.1 ± 18.2 ng/ml; $p < 0.0001$) (Tablo 4.2.). (Şekil 4.1). Çalışma grubundaki obez çocukların serum leptin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı (72.1 ± 32.0 ng/ml ve 7.82 ± 6.57 ng/ml; $p < 0.001$) (Şekil 4.1.) (Tablo 4.2.)

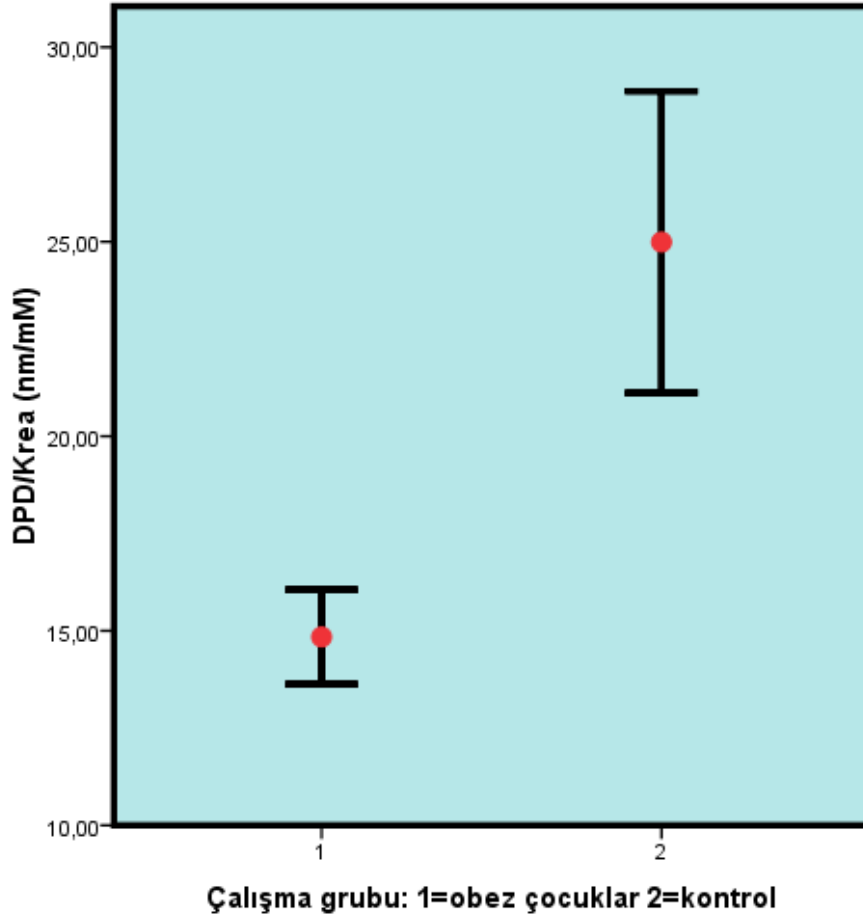
Tablo 4.2. Çalışma grubundaki çocukların serum leptin, kemik metabolizma parametrelerinin karşılaştırılması

	Obezite (n=45)	Kontrol (n=39)	p
Ca (mg/dl)	9.88 ± 0.42	9.62 ± 0.32	$p < 0.01$
P (mg/dl)	4.9 ± 0.71	4.2 ± 0.61	$p < 0.001$
ALP (IU/L)	383.9 ± 149.5	217.4 ± 98.0	$p < 0.001$
Osteokalsin (ng/ml)	67.8 ± 17.5	36.1 ± 18.2	$p < 0.001$
DPD/Kr (nM/mM)	15.4 ± 7.2	24.9 ± 14.7	$p < 0.001$
KMD (g/cm²)	0.80 ± 0.18	0.60 ± 0.19	$p < 0.001$
Leptin (ng/ml)	72.1 ± 32.0	7.82 ± 6.57	$p < 0.001$
IGF-1 (ng/ml)	273.0 ± 121.1	280.9 ± 174.2	$p > 0.05$
IGFBP-3 (mg/L)	5.02 ± 1.02	5.18 ± 1.51	$p > 0.05$



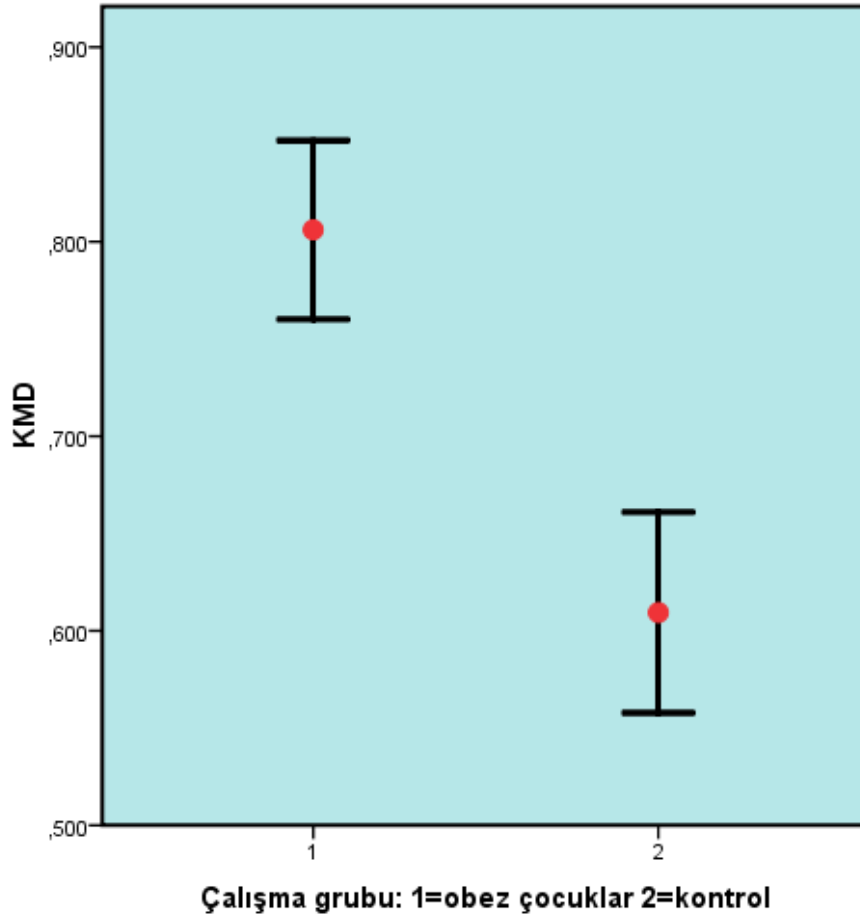
Şekil 4.1. Obez ve obez olmayan çocuklarda serum osteokalsin konsantrasyonu düzeylerinin karşılaştırması

İdrarda deoksipiridinolin/kreatinin oranı obez çocuk grubunda, kontrol grubuna göre belirgin düşük olarak saptandı (15.4 ± 7.2 nM/mM ve 24.9 ± 14.7 nM/mM; $p < 0.001$). (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Obez ve obez olmayan çocuklarda deoksipiridolin/kreatinin düzeylerinin karşılaştırması

Obez çocuklarda KMD değeri kontrol grubundaki çocuklara göre yüksek olarak saptandı ($0.80 \pm 0.18 \text{ g/cm}^2$ ve $0.60 \pm 0.19 \text{ g/cm}^2$; $p < 0.0001$) (Şekil 4.3) Çalışma grubundaki obez çocuklar ile kontrol grubundaki çocuklar arasında serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri için istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$). (Tablo 4.3.)



Şekil 4.3. Obez ve obez olmayan çocuklarda KMD düzeylerinin karşılaştırması

Çalışma grubuna alınan 45 obez çocuğun 27'si kız, 18'i erkekti. Kız ve erkek obez çocuklar kendi içlerinde karşılaştırıldığında serum kalsiyum, fosfor ve ALP düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Obez kız çocukları ve erkek çocukları arasında serum osteokalsin düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (67.5 ± 17.4 ng/ml ve 68.1 ± 18.0 ng/ml; $p>0.05$) (Tablo2). Çalışma grubundaki obez kız çocukları ve obez erkek çocukları arasında İdrarda deokspiridinolin/kreatinin oranı için istatistiksel olarak fark saptanmadı (14.5 ± 5.1 nM/mM ve 15.3 ± 4.8 nM/mM $p>0.05$) . Çalışma grubundaki obez kız çocukları ve erkek çocukları arasında çocukların serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (75.5 ± 34.8 ng/ml ve 67.1 ± 27.5 ng/ml; $p>0.05$). Çalışma

grubundaki obez kız çocukları KMD değeri erkek çocuklara göre yüksek olarak saptandı ($0.85 \pm 0.18 \text{ g/cm}^2$ ve $0.73 \pm 0.18 \text{ g/cm}^2$; $p < 0.05$). Çalışma grubundaki obez kız çocukları ve erkek çocukları arasında çocukların serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri için istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$). (Tablo 4.3.)

Tablo 4.3. Çalışma grubundaki obez çocukların cinsiyete göre serum leptin, kemik metabolizma parametrelerinin karşılaştırılması

	OBEZİTE		P
	Kız (n=27)	Erkek (n=18)	
Ca (mg/dl)	9.85 ± 0.39	9.87 ± 0.48	$p > 0.05$
P (mg/dl)	4.78 ± 0.76	5.10 ± 0.59	$p > 0.05$
ALP (IU/L)	406.0 ± 107.6	350.7 ± 138.3	$p > 0.05$
Osteokalsin (ng/ml)	67.57 ± 17.44	68.15 ± 18.08	$p > 0.05$
DPD/Kr (nM/mM)	14.49 ± 5.10	15.35 ± 4.80	$p > 0.05$
BMD (g/cm ²)	0.85 ± 0.178	0.73 ± 0.179	$p < 0.05$
Leptin (ng/ml)	75.51 ± 34.87	67.15 ± 27.52	$p > 0.05$
IGF-1 (ng/ml)	265.8 ± 20.7	283.8 ± 33.3	$p > 0.05$
IGFBP-3 (mg/L)	5.148 ± 1.02	4.83 ± 1.01	$p > 0.05$

Çalışma grubuna alınan 45 obez çocuğun 12'si prepubertal, 33'ü pubertal idi. Prepubertal ve pubertal obez çocuklar kendi içlerinde karşılaştırıldığında serum kalsiyum, fosfor ve ALP düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Çalışma grubundaki prepubertal ve pubertal çocukları arasında serum osteoklasin düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($67.9 \pm 8.5 \text{ ng/ml}$ ve $67.7 \pm 19.8 \text{ ng/ml}$; $p > 0.05$) (Tablo 3). Çalışma grubundaki prepubertal ve pubertal çocukları

arasında idrarda deoksipiridinolin/kreatinin oranı için istatistiksel olarak fark saptanmadı (15.3 ± 5.3 nM/mM ve 14.6 ± 4.8 nM/mM; $p>0.05$). Çalışma grubundaki prepubertal ve pubertal çocukları arasında serum leptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (72.1 ± 19.8 ng/ml ve 72.1 ± 35.7 , ng/ml $p>0.05$). Çalışma grubundaki prepubertal ve pubertal çocuklar arasında KMD değeri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (0.72 ± 0.18 g/cm²ve 0.83 ± 0.18 , g/cm² $p>0.05$). Çalışma grubundaki prepubertal ve pubertal çocukları arasında serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri için istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışma grubundaki prepubertal çocukların serum IGFBP-3 düzeyler pubertal çocuklara göre düşük saptandı (4.50 ± 0.74 mg/L ve 5.21 ± 1.05 , mg/L, $p<0.05$) (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Çalışma grubundaki obez çocukların pubertal durumlarına göre serum leptin, kemik metabolizma parametrelerinin karşılaştırılması

	Obezite		p
	Prepubertal (n=12)	Pubertal (n=33)	
Ca (mg/dl)	9.80 ± 0.44	9.90 ± 0.42	$p>0.05$
P (mg/dl)	5.22 ± 0.72	4.79 ± 0.68	$p>0.05$
ALP (IU/L)	348.5 ± 126.6	396.7 ± 156.8	$p>0.05$
Osteokalsin (ng/ml)	67.9 ± 8.58	67.7 ± 19.8	$p>0.05$
DPD/Kr (nM/mM)	15.3 ± 5.3	14.6 ± 4.8	$p>0.05$
BMD (g/cm²)	0.72 ± 0.18	0.83 ± 0.18	$p>0.05$
Leptin (ng/ml)	72.1 ± 19.8	72.1 ± 35.7	$p>0.05$
IGF-1 (ng/ml)	178.6 ± 95.9	307.3 ± 111.5	$p<0.001$
IGFBP-3 (mg/L)	4.50 ± 0.74	5.21 ± 1.05	$p<0.05$

Çalışmamıza alınan 44 kız çocuğun 27'si obez, 17'si normal kiloda idi. Obez ve obez olmayan kız çocuklar kendi içlerinde karşılaştırıldığında serum kalsiyum, fosfor ve ALP düzeyleri açısından aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Obez kız çocuklarda serum osteoklasin düzeyleri obez olmayan kız çocuklara göre istatistiksel olarak yüksek saptandı (67.5 ± 17.4 ng/ml ve 30.9 ± 16.8 ng/ml, $p < 0.001$) (Tablo4). Obez ve obez olmayan kız çocuklarda idrarda deoksipiridinidin/kreatinin oranı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (14.5 ± 5.1 nM/mM ve 24.6 ± 20.0 , nM/mM $p > 0.05$). Çalışma grubundaki obez kız çocuklarının serum leptin düzeyleri obez olmayan kız çocuklarına göre belirgin olarak yüksek saptandı (75.5 ± 34.8 ng/ml ve 11.4 ± 6.8 ng/ml, $p < 0.001$). Obez kız çocuklarda KMD değeri obez olmayan kız çocuklarına göre yüksek olarak saptandı (0.85 ± 0.18 g/cm² ve 0.64 ± 0.21 g/cm², $p < 0.001$). Çalışma grubundaki obez kız çocuklar ile obez olmayan kız çocukları arasında serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri için istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$). (Tablo4.5.)

Tablo 4.5. Çalışma grubundaki obez ve obez olmayan kız çocukların serum leptin, kemik metabolizma parametrelerinin karşılaştırılması

	KIZ		P
	Obez (n=27)	Kontrol (n=17)	
Ca (mg/dl)	9.88 ± 0.39	9.65 ± 0.31	p>0.05
P (mg/dl)	4.78 ± 0.76	4.15 ± 0.66	p<0.05
ALP (IU/L)	406.0 ± 155.1	220.7 ± 92.8	p<0.001
Osteokalsin (ng/ml)	67.5 ± 17.4	30.9 ± 16.8	p<0.001
DPD/Kr (nM/mM)	14.4 ± 5.1	24.6 ± 20.0	p>0.05
BMD (g/cm²)	0.85 ± 0.18	0.64 ± 0.20	p<0.01
Leptin (ng/ml)	75.5 ± 34.8	11.4 ± 6.8	p<0.0001
IGF-1 (ng/ml)	265.8 ± 107.6	341.4 ± 195.7	p>0.05
IGFBP-3 (mg/L)	5.14 ± 1.02	5.45 ± 1.00	p>0.05

Çalışmamıza alınan 40 erkek çocuğun 18'si obez, 22'si normal kiloda idi. Obez ve obez olmayan erkek çocuklar kendi içlerinde karşılaştırıldığında serum kalsiyum, fosfor ve ALP düzeyleri açısından aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı. (hepsi için p>0.05). Obez erkek çocuklarda serum osteokalsin düzeyleri obez olmayan erkek çocuklara göre istatistiksel olarak yüksek saptandı (68.1 ± 18.0 ng/ml ve 40.0 ± 18.6 ng/ml; p<0.0001) (Tablo5). İdrarda deoksipiridinolin/kreatinin oranı obez erkek çocuk grubunda, obez olmayan erkek çocuklara göre belirgin düşük olarak saptandı (15.3 ± 4.8 nM/mM ve 25.2 ± 9.1 nM/mM; p<0.001). Çalışma grubundaki obez erkek çocukların serum leptin düzeyleri obez olmayan erkek grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı (67.2 ± 27.5 ng/ml ve 5.02 ± 4.87 ng/ml; p<0.001). Obez erkek çocuklarda KMD değeri obez olmayan erkek çocuklara

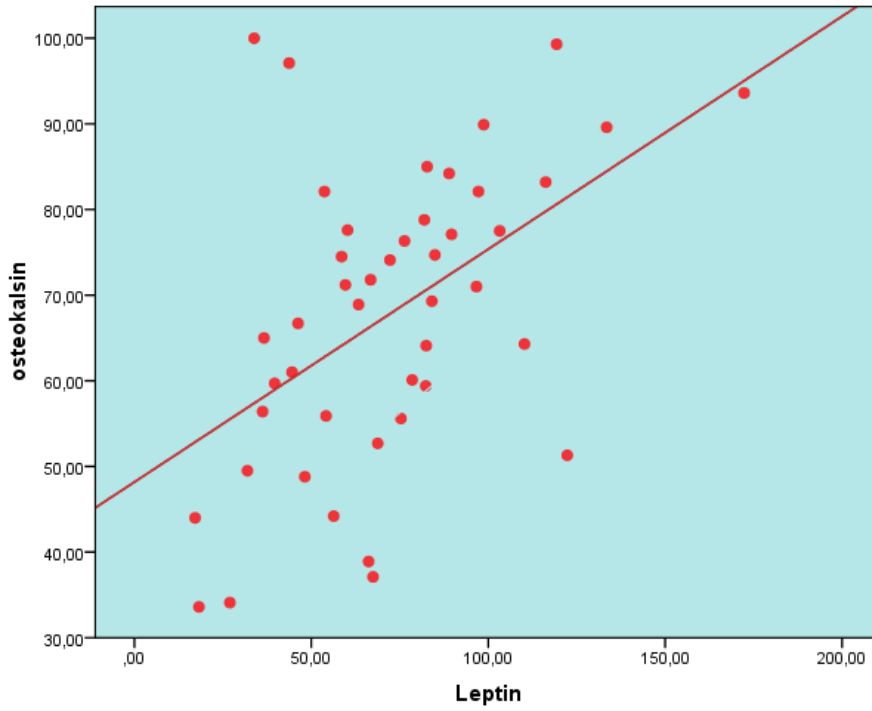
göre yüksek olarak saptandı ($0.73 \pm 0.18 \text{ g/cm}^2$ ve $0.58 \pm 0.18 \text{ g/cm}^2$; $p<0.05$). Çalışma grubundaki obez erkek çocuklar ile obez olmayan erkek grubundaki çocuklar arasında serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri için istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo4.6.)

Tablo 4.6. Çalışma grubundaki obez ve obez olmayan erkek çocukların serum leptin, kemik metabolizma parametrelerinin karşılaştırılması

	ERKEK		p
	Obez (n=18)	Kontrol (n=22)	
Ca (mg/dl)	9.87 ± 0.48	9.59 ± 0.33	p<0.05
P (mg/dl)	5.10 ± 0.59	4.28 ± 0.57	p<0.01
ALP (IU/L)	350.7 ± 138.3	214.9 ± 103.9	p<0.01
Osteokalsin (ng/ml)	68.1 ± 18.0	40.0 ± 18.6	p<0.001
DPD/Kr (nM/mM)	15.3 ± 4.8	25.2 ± 9.1	p<0.001
BMD (g/cm ²)	0.73 ± 0.18	0.58 ± 0.18	p<0.05
Leptin (ng/ml)	67.2 ± 27.5	5.02 ± 4.87	p<0.0001
IGF-1 (ng/ml)	283.8 ± 141.5	234.1 ± 143.0	$p>0.05$
IGFBP-3 (mg/L)	4.83 ± 1.01	4.97 ± 1.80	$p>0.05$

Çalışmamıza aldığımız obez çocuklarda serum leptin konsantrasyonları ile VKİ değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.38$, $p<0.01$). Çalışmamıza aldığımız obez çocuklarda serum leptin konsantrasyonları ve serum osteokalsin konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.498$, $p<0.05$) (Şekil 4.4.) Yine obez çocuklarda serum leptin konsantrasyonları ile KMD arasında pozitif korelasyon saptandı. ($r = 0.294$, $p<0.05$). Obez çalışma grubumuzda deoksipiridinidin/kreatinin oranı ile serum IGF-1 konsantrasyonları arasında pozitif

korelasyon saptandı. ($r = 0.374$, $p < 0.005$). Obez çalışma grubumuzda deokspirinidolin/kreatinin oranı ile serum IGFBP-3 konsantrasyonları arasında negatif korelasyon saptandı. ($r = -0.374$, $p < 0.05$). Obez çalışma grubumuzda deokspirinidolin/kreatinin oranı ile serum osteokalsin konsantrasyonları arasında negatif korelasyon saptandı. ($r = -0.314$, $p = 0.05$).



Şekil 4.4. Obez çocuklarda serum leptin ve serum osteokalsin konsantrasyonları ilişkisi

5. TARTIŞMA

Obezite vücut yağ oranının artması ve psikososyal, endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize kompleks, multifaktöryel bir hastalıktır (1). Çocukluk çağı obezitesi, ileri yaşlarda diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz, solunum sistemi hastalıkları, ortopedik problemler ve psikososyal bozuklukların gelişiminde rol oynar (1,23). Obezitede yağ dokusunun fazla toplanmasının nedeni gerekenden fazla kalori alınmasıdır ve bu tip obeziteye ekzojen obezite denmektedir (3). Çocukluk çağı obezitesinin % 90'ından ekzojen obezite sorumludur (3,16). Bu tip obezitede altta yatan tıbbi neden yoktur. Beslenme öyküsünde çok miktarda şeker, şekerli gıda, yağlı gıda ve hazır gıda tüketimi ve aktivitede azalma vardır (103). Araştırmamıza polikliniğimizde ekzojen obezite tanısı ile takip edilen yaşları 6-17 arasında değişen 18 erkek, 27 kız toplam 45 ekzojen obeziteli çocuk alındı. Çocukluk yaş grubunda ve erişkin dönemde obezitede vücuttaki yağ dokusunun durumu farklılık göstermektedir. Vücuttaki yağ hücrelerinin artışı ile seyreden hipersellüler tip obezite daha çok çocukluk döneminde gözlenirken yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipid içeriğindeki artışı ile karakterize hipertrofik obezite genellikle erişkin dönemde ve gebelikte gözlenmektedir (104).

Vücut kitle indeksi obezitenin tanımında kullanılan en iyi indeks olarak kabul edilmektedir. Her ülkenin kendi çocuklarına ait VKİ persentillerinin kullanılması uygundur. Çocuklarda yaşa ve cinse göre VKİ' nin 95. persentilden büyük olması obezite olarak değerlendirilmektedir (25). Araştırmamızda çalışma grubuna aldığımız 45 obez hastanın tamamının VKİ' leri 30 kg/m^2 'den büyüktü. Kontrol grubumuzdaki 39 sağlıklı çocuğun VKİ' leri 25 kg/m^2 'den küçük ve VKİ persentilleri yaşa göre %85'den düşüktü.

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 (105-106). Leptin, insan vücudunda yaşam siklus parametrelerini kontrol eden ve düzenleyen, santral sinir sistemi, termogenez ve obezite, immün sistem, hematopoez ve anjiyogenez, kemik metabolizması, üreme ve kardiyovasküler sistem gibi birçok sistem üzerinde etki gösterebilen bir hormondur (105,107).

Teorik olarak, iştahı azaltan ve enerji harcamasını artıran leptin hormonunun obez kişilerde daha az olması beklenir. Ancak çalışmalar bunu doğrulamamıştır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda leptin düzeyinin obezlerde obez olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (43,53). En yüksek seviyelere aşırı obez kişilerde ulaşmaktadır. Çalışmamızda ekzojen obez çocukların serum leptin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı (72.1 ± 32.0 ng/ml ve 7.82 ± 6.57 ng/ml; $p < 0.001$). 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 da leptin direncine neden olmakta ve az sayıda saptanmış obez hastada 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 (43).

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 ($r = 0.38$, $p < 0.01$). Ancak normal kilolu kişilerde bu ilişki gösterilememiştir (108, 109). Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo verimi ile tekrar azalır (43). 24 saatlik açlık leptin düzeyini %30 azaltırken, aşırı beslenme 12 saat içinde bazal leptin düzeyini %50 artırır (110). Adipoz doku miktarındaki değişiklikler leptin düzeylerini yakından etkiler. Considine ve ark. (43) 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 (43).

Serum leptin düzeyleri üzerinde etkili faktörlerden birisi de cinsiyettir. Leptin düzeyleri erişkin kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve cilt altı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır (48). Vücut yağ dağılımı ile birlikte seks steroidleri, bu farkın başlıca nedenleri olarak görülmektedir. Erkek seks hormonu olan androjenlerin, adiposit

kültürlerinde leptin mRNA'sının sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Gecikmiş puberte nedeni ile ekzojen testosteron tedavisi uygulanan erkek çocuklarda leptin düzeyinin tedavi öncesine göre baskılandığı saptanmıştır (49). Kızlarda ise tersine bir etkiyle östrojenler leptin mRNA sentezini uyarmaktadır. Overleri alınan ratlarda serum leptin düzeyinin düştüğü; östrojen replasmanı sonrasında ise yükseldiği görülmüştür (50). Obezler arasında da serum leptin düzeylerinde cinse 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 (51). 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 obezite grubunda ve kontrol grubunda prepubertal ve pubertal çocuklar çalışmaya katıldı. Çalışmamıza alınan ekzojen obeziteli çocukların 12 si prepubertal 33'ü pubertal, obez olmayan çocukların ise 15'i prepubertal 24' ü pubertal dönemde idi. Sağlıklı çocuklarda leptin düzeyleri puberteden hemen önce artmakta ve pubertenin başlangıcı ile en üst düzeye çıkmaktadır. Bu da leptinin insanlarda leptinin pubertenin başlanmasını tetiklediğini düşündürmektedir (48). Leptin düzeyleri, erkeklerde puberteden hemen önce %50 oranında artmakta, pubertenin ileri evrelerinde azalma göstermektedir. Kızlarda ise leptin düzeyleri puberte ve puberte ile başlayan yükselme puberte boyunca devam etmektedir (45). Obez çocuklarda, yağ dokusundan bağımsız olarak leptin düzeylerinin Tanner evreleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Erken pubertal dönemde leptin düzeyleri yüksek, pubertenin son evrelerinde ise düşük olarak saptanmıştır. 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 (41, 46, 47, 63).

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 (79,112). Bazı çalışmacılar KMD ile serum leptin düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğunu göstermişlerdir (15) bazı araştırmacılar ilişki gösterememiş (17,18) bazıları ise negatif ilişki saptamışlardır (15). Çalışmamızda ekzojen obez çocuklarda KMD değeri kontrol grubundaki çocuklara göre yüksek olarak saptandı (0.80 ± 0.18 ve 0.60 ± 0.19 ; $p < 0.0001$) ve serum leptin düzeyleri ile KMD arasında pozitif korelasyon saptandı. Matkovic ve arkadaşları (113) 343 genç kızda, serum leptin konsantrasyonları ile KMD arasında benzer şekilde pozitif korelasyon bulmuşlardır. Farooqi ve arkadaşları (79) 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. (80,82). 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 (115,116). Çalışmamızda da benzer şekilde ekzojen obezitesi olan çocuklarda serum leptin düzeyleri ile KMD arasında pozitif korelasyon saptandı. Hasanoğlu ve arkadaşlarının (117) ülkemizde ekzojen obezitesi olan çocuklarda yaptıkları çalışmada pubertal 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.

Son yıllarda adiposit dokunun iskelet homeostazisine etkisini araştıran çalışmalarda total vücut yağ kitlesinin kemik dansitesi üzerine önemli rol oynadığı

gösterilmiştir. Leptinin kemik metabolizması üzerine iki farklı etkisi olduğu düşünülmektedir ki bunlar; osteoblast farklılaşması, büyüme ve mineralizasyon üzerinde direkt uyarıcı etkin ve hipotalamus aracılığı ile kemik gelişimi üzerinde indirekt bir baskılayıcı etkidir (119,120). Çalışmamızda ekzojen obezitesi olan çocuklarda serum leptin düzeyleri kemik yapım ve yıkım parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Serum osteokalsin düzeyleri, kemik yapının özellikle osteoblastik aktivitesinin değerlendirmesinde kullanılan bir parametredir. Çalışmamızda ekzojen obez çocuklarda serum osteokalsin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı (67.8 ± 17.5 ng/ml ve 36.1 ± 18.2 ng/ml; $p < 0.0001$). Serum osteokalsin düzeylerindeki artış farklı çalışmalarda kız veya erkek cinsiyette saptanırken (114) bizim çalışmamızda her iki cinsiyette de obez çocuklarda kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı. Çalışmamıza aldığımız obez çocuklarda serum leptin konsantrasyonları ve serum osteokalsin konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon saptandı. ($r = 0.498$, $p = 0.011$).

İnsan stromal hücre yolağında osteoblastik aktivite gösteren hücrelerin; leptinin etkisi için hedef hücreler olduğunu göstermişlerdir ki bu hücreler leptin reseptörlerinin hem kısa hem de uzun formlarını eksprese etmektedirler (80, 122). İn vitro çalışmalarda, leptinin; multipotensiyel stromal kemik iliği hücrelerinde hücrenin matür osteoblast olma sürecinde rol oynayan mitojen-aktif protein kinaz'ı indüklediği gösterilmiştir (123). Thomas ve ark.(80) insan kemik iliği hücreleri üzerinde yaptıkları bir deneysel çalışmada bu hücrelere leptin uygulaması sonrası osteoblastik diferansiasyonunda bir artış olduğunu göstermişlerdir ve ekstrasellüler matriksin mineralizasyonunda bir artışa neden olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda ekzojen obezitesi olan çocuklarda artmış leptin ve artmış osteokalsin düzeyleri arasındaki ilişkinin ekzojen obezitesi olan çocuklarda osteoblastik aktivitenin artması ve dolayısı ile yüksek KMD düzeyleri ile ilişkili olabileceği sonucuna varıldı. Leptin, olasılıkla stromal hücrelerin osteoblastik veya adipositik yollar arasındaki karşılıklı farklılaşmasını düzenleyen çeşitli faktörlerden biri olabilir ve büyük ihtimalle bir negatif feedback köprü ile adipogenezisi inhibe etme yeteneğine sahiptir (80,125).

Leptin yönünden yoksun farelerde yapılan çalışmalarda leptinle tedavi edilen hayvan modellerinde leptinin kemik üzerine stimülatör etkileri gözlenmiştir ve

kortikal kemik formasyonunda dramatik bir artış saptanmıştır(74). Gerçekten üç hafta boyunca yaşlı ob/ob farelere intraperitoneal leptin uygulanması DEXA ve periferik kantitatif CT ile ölçülen kemik büyümesindeki defektler ve osteopeniyi yiyecek alımında %40, vücut kitlesinde %17 azalmaya rağmen düzeltmiştir (74). Ek olarak; seksüel olarak olgun farelere günlük sistemik leptin uygulamasının kemik dayanıklılığını %20'den fazla arttırdığı gösterilmiştir (120). Leptinin kemik formasyonuna pozitif etkisini gösteren başka bir çalışmada, beş gün 24 saat boyunca aç bırakılan erkek farelerde intraperitoneal leptin uygulamasının plazma osteokalsindeki düşmeyi de önlediği gösterilmiştir (126).

Çalışmamızda ekzojen obezitesi olan çocuklarda osteoklastik aktivitenin değerlendirilmesinde DPD/Kr düzeyleri çalışıldı ve serum leptin düzeyleri ile ilişkisi değerlendirildi. İdrarda deoksipiridinolin/kreatinin oranı obez çocuk grubunda, kontrol grubuna göre belirgin düşük olarak saptandı (15.4 ± 7.2 ve 24.9 ± 14.7 ; $p < 0.001$). Obez kız çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında fark saptanmazken obez erkek çocuk grubunda, obez olmayan erkek çocuklara göre idrarda deoksipiridinolin/kreatinin oranı belirgin düşük olarak saptandı (15.3 ± 4.8 ve 25.2 ± 9.1 ; $p < 0.001$). Bu sonuç puberte dönemindeki kız çocuklarda pubertenin her döneminde östrojenlerin etkisi ile leptin ve IGF-1'in yüksek olması erkek çocuklarda ise pubertenin ilerleyen evrelerinde androjenlerin etkisi ile leptinin etkilerinin baskılanmasına bağlı açıklanabilir (74). Leptin, insan stromal hücrelerindeki osteoklastogenezisi kontrol eden major sitokin olan nükleer faktör- κ B reseptör aktivatörünün (RANK) ekspresyonunu inhibe eder (75). Dahası leptin osteoklastogenezisin potent bir inhibitörü olan osteoprotegin (OPG) ekspresyonunu stimüle eder (73,75). Çalışmamızda ekzojen obezitesi olan çocuklarda osteoblastik aktivite artışını düşündüren sonuçlar gösterilmiş ancak serum leptin düzeyleri ile osteoklastik aktivite arasında net ilişki gösterilmemiştir.

Tüm bunlardan yola çıkarak in vitro ve in vivo bulgular leptinin hem osteoblast hem de osteoklast aktivitesini düzenleyerek kemik yeniden yapılanmasını direkt olarak etkilediği hipotezini desteklemektir ancak bu kesin olarak gösterilememiştir. İnsan çalışmalarında leptinin subkutanöz uygulanmasının kemik değişikliklerine etkisini araştırmak için Simha ve ark. (127) generalize distrofi 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 ark.(128) çok ileri derecede vücut ağırlığı ve artmış kemik maturasyonuna rağmen kemik mineral kontenti ve dansitesinde kendi yaşlarına göre farklılık saptamamışlardır. Dört yıl boyunca subkutan leptin tedavisi sonrası da 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, osteoblastik aktivite göstergelerinin ve KMD değerlerinin yüksek olması, bu çocuklarda artmış serum leptin düzeyleri ile kemik yapımı arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir.

Leptinin hem kendisi hem de reseptörleri, mürin fetal kartilaj ve kemik çatısında aynı zamanda da büyüme plağında saptanmıştır, özellikle kemik dokuyu vasküler invazyonla dolduran kondrositlerde de saptanmışlardır ki bu da leptinin anjiogenik özellikleri ile direk ilişkili olabilir (82). Ek olarak leptin organ kültürlerinde iskelet büyüme merkezlerinde kondrosit popülasyonlarının proliferasyon ve farklılaşmasını artırır (129, 130). Bu etkilerin bazıları IGF reseptör ekspresyonunun düzenlenmesi ile IGF sistemi aracılığıyla olabilir (129). Leptinin hem santral pituitar hem de çeşitli derecelerde periferik lenfositlerden GH' un salınımının güçlü bir uyarıcısı olduğunu bilinen bir bulgudur (131). Fetal ve postnatal büyümede etkili olan bir diğer faktör IGF-1'in kas ve kemik dokusu üzerine anabolik etkileri, yağ dokusu üzerine katabolik etkileri bulunmaktadır. IGF-1 kemik yapımında da önemli rol oynamaktadır ve serum IGF-1 düzeyleri ile KMD arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (95). Serum leptin düzeyleri ile IGF-1 düzeyleri de birbirini etkilemektedir. Leptin kondrositlerde IGF-1 reseptör proteinini ve IGF-1 reseptör mRNA'sını artırır. Ayrıca iskelet büyüme merkezine direkt periferik yolla etkidir (12). Protein enerji malnütrisyonu ve anoreksiya nervozada yapılan çalışmalarda serum leptin ve IGF-1 düzeyleri paralellik göstermektedir. Bu hastalarda beslenme ile serum IGF-1 düzeyleri normal değerlere ulaşırken, leptin düzeylerinde daha az yükselme saptanmıştır (84,89). Çalışmamızda serum IGF-1 düzeyleri için

ekzojen obezite ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı ve serum leptin düzeyleri ile IGF-1 düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Ancak ekzojen obezitesi olan obez çalışma grubumuzda deoksipiridinidin/kreatinin oranı ile serum IGF-1 konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon saptandı. ($r = 0.374$, $p < 0.05$). Serum leptin, IGF-1 ve osteoklastik aktivite arasındaki bu ilişki çalışmamızda net olarak aydınlatılamamıştır.

İn vitro ve in vivo bulgular leptinin hem osteoblast hem de osteoklast aktivitesini düzenleyerek kemik yeniden yapılanmasını direk olarak etkilediği hipotezini desteklemektir ancak kesin olarak gösterilememiştir. Foldes ve arkadaşları (132) obez fa/fa (mutasyona uğramış leptin reseptörlerine sahip) sıçanların, normal kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük kemik kitlesine ve daha kısa ve hafif femurlara sahip olduğunu gösterdiler. Farklı iki çalışmada da, fa/fa sıçanların düşük femoral KMD ve serum osteoklasin seviyelerine ve aynı zamanda azalmış trabeküler kemik volümü ve trabeküler kalınlığa sahip olduğu tanımlandı (133). Kemik kitlesindeki bu azalma; kemik rezorpsiyon aktivitesindeki artış ve kemik formasyon parametrelerinde azalma ile ilişkiliydi (133). Ducey ve ark ob/ob farelerde kemik metabolizmasındaki değişiklikler üzerine yaptıkları daha ileri çalışmalarda leptinin iskelet üzerine hipotalamik aracılıklı indirek bir yolla etki ettiğini göstermişlerdir. Dört aylık yaşlı ob/ob farelere intraserebrovasküler leptin uygulanmasının onların kemik değişikliklerini normale döndürdüğünü gösterdiler. (76). Ob/ob farelerle yapılan çalışmalarda alınan sonuçların farklı olmasını nedeni açık değildir. Yaş, cins, leptin verilim yeri önemli olabilir. Intraserebroventriküler leptin verilmesinde serum leptin düzeyinde değişiklik olmaması etkiyi santral mekanizma ile olduğunu düşündürmektedir. Bu yüzden hayvanlarda leptinin kemik metabolizmasını iki farklı mekanizma ile düzenlediği düşünülmektedir: santral uygulandığında hipotalamik yolla ile indirek negatif etki ve periferal yoldan verildiğinde direk pozitif etki. Leptinin kemik üzerine fizyolojik net etkisi, serum leptin konsantrasyonu ve leptininin santral transportuna bağlı anabolik periferal ve katabolik santral etkilerinin kombinasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar (11).

Halen leptinin kemik metabolizması üzerine olan etkilerini tam olarak tanımlamak zorluğunu sürdürmektedir; veriler zaman zaman çelişkili ve kafa karıştırıcı olmaktadır. Çünkü deneysel çalışmalarda en göze çarpan fark leptin

uygulanmasının yoludur, en akla yakın hipotez leptinin aynı kemik dokusu üzerine sinyal yollarına bağlı iki farklı etki göstermesidir. Şöyle ki hayatın erken dönemlerinde, leptin immatur kortikal kemikte anjiogenik etkilerle kemik büyümesini ve kalınlığını stimüle edebilir ve osteo-kondrojenik aktivite gösterebilir. Daha sonra, matür iskelette trabeküler kemik turnoverı arttığına kemik yeniden yapılanmasını azaltabilir. Santral negatif etkiler, periferik pozitif etkilerle karşılıklı dengelenebilir, daha da sonra obezite başlangıcı süresinden kaynaklanan santral leptin rezistansı çıktığında periferik etkiler predominant hale gelebilir yada, artmış enerji depolanmalarını bir sinyal oluşturduğunda, serum leptin seviyeleri belli bir eşik değerin üzerine çıkabilir. Bu teori, bir çalışma ile desteklenmiştir; serum leptin seviyeleri ile KMD arasında sadece leptin rezistansı varlığında leptin seviyeleri belirli bir eşik değerin üzerine çıktığında pozitif ilişki saptanmıştır (134). Her ne kadar tüm çalışmalar leptinin kemik metabolizmasında düzenleyici bir rolü olduğunu destekler yönde ise de iskelet üzerine çeşitli yolakların kompleks yapısı daha ileri araştırmalar yapılmasını gerektirmektedir.

Sonuç olarak; 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 ekzojen obezitesi olan çocuklarda KMD ve serum osteoklasin düzeylerinin arttığı, osteoblastik aktivitedeki bu artışın artmış serum leptin düzeyleri ile ilişkili olduğu düşünüldü. Leptinin kemik metabolizması üzerine santral ve periferik etkilerini değerlendirmek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6.SONUÇLAR

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine şişmanlık yakınması ile getirilen ve ekzojen obezite tanısı alan yaşları 6-17 arasında değişen 18 erkek, 27 kız toplam 45 ekzojen obeziteli çocuk alındı. Kontrol grubu olarak kronik hastalığı ve obezitesi olmayan yaşları 6-17 arasında değişen 22 erkek, 17 kız toplam 39 sağlıklı çocuk alındı. Çalışmamıza alınan ekzojen obeziteli çocukların 12 si prepubertal 33'ü pubertal, obez olmayan çocukların ise 15'i prepubertal 24' ü pubertal dönemde idi. 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 BGVA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı. (156.6 ± 24.0 % ve 97.4 ± 5.59 %, $p<0.001$). Obez çocukların VKİ düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı. (28.4 ± 4.18 kg/m² ve 17.2 ± 2.29 , kg/m² $p<0.001$). Obez çocuk grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı için fark saptanmadı.

1- Çalışma grubundaki obez çocukların serum leptin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı (72.1 ± 32.0 ng/ml ve 7.82 ± 6.57 ng/ml, $p<0.001$).

2- Çalışma grubundaki obez çocukların serum kalsiyum, fosfor ve ALP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı ($p<0.002$, $p<0.0001$, $p<0.0001$.)

3- Obez çocuklarda serum osteoklasin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı (67.8 ± 17.5 ng/ml ve 36.1 ± 18.2 ng/ml; $p<0.0001$).

4- İdrarda deoksipiridinidin/kreatinin oranı obez çocuk grubunda, kontrol grubuna göre belirgin düşük olarak saptandı (15.4 ± 7.2 nM/mM ve 24.9 ± 14.7 nM/mM, $p<0.001$).

5- Obez çocuklarda KMD değeri kontrol grubundaki çocuklara göre yüksek olarak saptandı (0.80 ± 0.18 g/cm² ve 0.60 ± 0.19 g/cm², $p<0.0001$).

6- Çalışma grubundaki obez çocuklar ile kontrol grubundaki çocuklar arasında serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri için istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

7- Çalışma grubundaki obez kız çocukları ve erkek çocukları arasında çocukların serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (75.5 ± 34.8 ng/ml ve 67.1 ± 27.5 ng/ml; $p>0.05$).

8- Obez kız çocukları ve erkek çocukları arasında serum osteoklasin düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (67.5 ± 17.4 ng/ml ve 68.1 ± 18.0 ng/ml; $p>0.05$).

9- Çalışma grubundaki obez kız çocukları ve obez erkek çocukları arasında İdrarda deoksipiridinidin/kreatinin oranı için istatistiksel olarak fark saptanmadı (14.5 ± 5.1 nM/mM ve 15.3 ± 4.8 nM/mM; $p>0.05$)

10- Çalışma grubundaki obez kız çocuklarında KMD değeri erkek çocuklara göre yüksek olarak saptandı. 0.85 ± 0.18 g/cm² ve 0.73 ± 0.18 g/cm²; $p<0.05$).

11- Prepubertal ve pubertal obez çocuklar kendi içlerinde karşılaştırıldığında serum kalsiyum, fosfor ve ALP düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. (hepsi için $p>0.05$).

12- Çalışma grubundaki Prepubertal ve pubertal çocukları arasında serum leptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (72.1 ± 19.8 ng/ml ve 72.1 ± 35.7 ng/ml $p>0.05$).

13- Çalışma grubundaki prepubertal ve pubertal çocukları arasında serum osteoklasin düzeyleri ve idrarda deoksipiridinidin/kreatinin oranı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$).

14- Prepubertal ve pubertal çocukları arasında KMD değeri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (0.72 ± 0.18 g/cm² ve 0.83 ± 0.18 g/cm², $p>0.05$).

15- Çalışma grubundaki prepubertal ve pubertal çocukları arasında serum IGF-1 düzeyleri için istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

16- Çalışma grubundaki prepubertal çocukların serum IGFBP-3 düzeyleri pubertal çocuklara göre düşük saptandı (4.50 ± 0.7 mg/L ve 5.21 ± 1.05 mg/l, $p<0.05$).

17- Çalışmamıza alınan 44 kız çocuğun 27'si obez, 17'si normal kiloda idi. Obez ve obez olmayan kız çocuklar kendi içlerinde karşılaştırıldığında serum kalsiyum, fosfor ve ALP düzeyleri açısından aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı

18- Obez kız çocuklarda serum osteoklasın düzeyleri obez olmayan kız çocuklara göre istatistiksel olarak yüksek saptandı (67.5 ± 17.4 ng/ml ve 30.9 ± 16.8 ng/ml; $p < 0.0001$).

19- Obez ve obez olmayan kız çocuklarda idrarda deoksipiridinidin/kreatinin oranı açısından aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı (14.4 ± 5.1 nM/mM ve 24.6 ± 20.0 nM/mM; $p > 0.05$)

20- Çalışma grubundaki obez kız çocuklarının serum leptin düzeyleri obez olmayan kız çocuklarına göre belirgin olarak yüksek saptandı (75.5 ± 34.8 ng/ml ve 11.4 ± 6.8 ng/ml, $p < 0.001$).

21- Obez kız çocuklarda KMD değeri obez olmayan kız çocuklara göre yüksek olarak saptandı (0.85 ± 0.18 g/cm², ve 0.64 ± 0.21 g/cm²; $p < 0.0001$)

22- Çalışma grubundaki obez kız çocuklar ile obez olmayan kız çocukları arasında serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri yönünden istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$).

23- Obez ve obez olmayan erkek çocuklar kendi içlerinde karşılaştırıldığında serum kalsiyum, fosfor ve ALP düzeyleri açısından aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı. (hepsi için $p > 0.05$).

24- Obez erkek çocuklarda serum osteoklasın düzeyleri obez olmayan erkek çocuklara göre istatistiksel olarak yüksek saptandı (68.1 ± 18.0 ng/ml ve 40.0 ± 18.6 ng/ml; $p < 0.0001$).

25- Obez erkek çocuk grubunda, obez olmayan erkek çocuklara göre idrarda deoksipiridinidin/kreatinin oranı belirgin düşük olarak saptandı (15.3 ± 4.8 nM/mM ve 25.2 ± 9.1 nM/mM; $p < 0.001$).

26- Çalışma grubundaki obez erkek çocukların serum leptin düzeyleri obez olmayan erkek grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı (67.2 ± 27.5 ng/ml ve 5.02 ± 4.87 ng/ml; $p < 0.001$).

27- Obez erkek çocuklarda KMD değeri obez olmayan erkek çocuklara göre yüksek olarak saptandı (0.73 ± 0.18 g/cm² ve 0.58 ± 0.18 g/cm²; $p < 0.05$).

28- Çalışma grubundaki obez erkek çocuklar ile obez olmayan erkek grubundaki çocuklar arasında serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri için istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$).

29- Çalışmamıza aldığımız obez çocuklarda serum leptin konsantrasyonları ile VKİ değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı. ($r = 0.38$, $p < 0.01$)

30- Çalışmamıza aldığımız obez çocuklarda serum leptin konsantrasyonları ve serum osteokalsin konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon saptandı. ($r = 0.498$, $p < 0.05$).

31- Çalışmamıza aldığımız obez çocuklarda serum leptin konsantrasyonları ile KMD arasında pozitif korelasyon saptandı. ($r = 0.294$, $p < 0.05$).

32- Obez çalışma grubumuzda deoksipiridinidin/kreatinin oranı ile serum IGF-1 konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.374$, $p < 0.05$).

33- Obez çalışma grubumuzda deoksipiridinidin/kreatinin oranı ile serum IGFBP-3 konsantrasyonları arasında negatif korelasyon saptandı ($r = -0.374$, $p < 0.05$).

34- Obez çalışma grubumuzda deoksipiridinidin/kreatinin oranı ile serum osteokalsin konsantrasyonları arasında negatif korelasyon saptandı ($r = -0.314$, $p < 0.05$).

KAYNAKLAR

1. Styne DM. Childhood and adolescent obesity, prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 823-854.
2. Alikashifođlu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21(4): 475-481.
3. Forbes GB. Nutrition and growth. *J Pediatr* 1977; 91: 40-42.
4. Auverx J, Steal SB. Leptin. *The Lancet* 1998; 351: 737-741.
5. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
6. Wauters M, Considine RV, Van Goal LR. Human Leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *European Journal of Endocrinology* 2000; 143: 293-311.
7. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-3.
8. Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and regulation of energy balance. *Cell* 2001; 104: 531-543.
9. Reid IR. Relationships among body mass, its components and bone. *Bone* 2002; 31: 547-555.
10. Roemmich JN, Clark PA, Maantzoros CS, Gorgol CM, Weltman A, Rogol AD. Relationship of leptin and bone mineralization in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Met* 2003; 88: 599-604.
11. Khosla S. Editorial: Leptin-Central or peripheral to the regulation of bone metabolism. *Endocrinology* 2002; 143: 4161-4164.
12. Gordelatzte JO, Roseland JE. A unified model for the action of leptin on bone turnover. *J Cell Biochem* 2003; 88: 706-712.
13. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, et al. Decreased cerebrospinalfluid/ serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348: 159-161.

14. Schwarz M, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med* 1996; 2: 589-593.
15. 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.
16. 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 Res* 2004; 19: 546-51.
17. 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.
18. 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.
19. Glass AR, Burman KD, Dahma WT, Boehm TM. Endocrine function in human obesity. *Metabolism* 1981; 30: 89-101.
20. Poslitt EME. The fat child in: *Clinical Paediatric Endocrinology*. (2nd Ed) Blackwell Scientific Publications, Oxford 1989. pp 143-165.
21. Garn SM, Clark DC. Trends in fatness and the origins of obesity. *Pediatrics* 1976; 57: 442-456.
22. Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, Freedman DS, Williamson DF, Byers T. Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Preu Med* 1993; 22: 167-177.
23. Cinaz P, Bideci A. Obezite. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pediatric endokrinoloji ve oksoloji derneği yayınları*; 2003. p. 487-505.
24. Hammer LD, Kremer HC, Wilson DM, Ritter PL, Dornbusch SM. Standardized percentile curves of body mass index for children and adolescents. *AJDC* 1991; 145: 259-63.
25. Dietz WH, Bellizi MC. Introductio: the use of body mass index to assess oesity in children. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 1235-53.

26. Must A, Dallal EE, Dietz WH. Reference data for oesity.85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 839-46.
27. Alimzadeh R, Litshitz F. childhood obesity. In: *Pediatric Endocrinology*. Litshitz F. ed. *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. New York: Marcel Dekker, 2003. p. 823-84.
28. Taitz LS, Wardley BL. Obesity. In: *Handbook of child nutrition*. Oxford University Press, Oxford 1989; pp: 128-143.
29. Charney E, Goodman HC, McBride M, Lyon B, Pratt R. Childhood antecedents of adult obesity. Do chubby infants become obese adults? *N Engl J Med* 1976; 295: 6-9.
30. Börjeson M. The aetiology of obesity in children. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65: 279-287.
31. Kolata G. Obese children: A growing problem. *Science* 1986; 232: 20-22.
32. Cinti S, Frederich RC, Zingaretti MC. Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white adipose tissue. *Endocrinology*. 1997; 138: 797-804.
33. Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin: its role in obesity and beyond. *Diabetologia*. 1997; 40: 1371-1379.
34. Kathleen ML. Family-focused behavioral approach to weight control in children. *Ped Clin North Am*. 1987; 34 (4): 983-996.
35. Wolf AM, Gortmaker SL, Cheung L, Gray HM, Herzog DB, Colditz GA. Activity, inactivity, and obesity: Racial, ethnic, and age differences among school girls. *Am J Public Health* 1993; 83 (11): 1625-1627.
36. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45: 1455-62.
37. Matkovich V, Ilich JZ, Badenhop NE, et al. Gain in body fat is inversely related to the nocturnal rise in serum leptin levels in young females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1368-1377.
38. Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, et al. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: Effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 453-461.
39. Ergün A. Leptin (ob protein). *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 1999; 19: 130-136.

40. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem*. 1997; 272: 6093-6.
41. Roemmich JN, Rogol AD. Role of leptin during childhood growth and development. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28(4): 749-764.
42. Uçar B, Kirel B, Bör Ö, et al. Breast milk leptin concentrations in initial and terminal milk samples: Relationships to maternal and infant plasma leptin concentrations, adiposity, serum glucose, insulin, lipid and lipoprotein levels. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 149-156.
43. 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.
44. Fleety JC. Leptin and bone. *Nutr Rev* 2000; 58(7): 2009-11.
45. Mantzoros CS, Flier CS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1066-1070.
46. Ong KKL, Ahmed ML, Dunger DB. The role of leptin in human growth and puberty. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 433: 95-98.
47. Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of serum leptin concentration with bone mineral density in US population. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1896-1903.
48. 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.
49. Wabitsch M, Blum WF, Mucic R, et al. Contributions of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *J Clin Invest* 1997; 100: 808-814.
50. Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, et al. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997; 154: 285-293.
51. McConway MG, Johnson D, Kelly A, et al. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 717-723.
52. Nagy TR, Gower BA, Trowbridge CA, et al. Effects of gender, ethnicity, body composition and fat distribution on serum leptin concentrations in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2149-2157.

53. Hassink SG, Sheslow DV, Lancey E, et al. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics* 1996; 98: 201-203.
54. Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J, et al. Response of leptin to short-term fasting and refeeding in humans. *Diabetes* 1996; 45: 1511-1515.
55. Caro JP. Clinical aspects of leptin. *Vitam Horm* 1998; 54:1-30.
56. Nicklas BJ, Katzell LI, Ryan AS, et al. Gender differences in the response of plasma leptin concentrations to weight loss in obese older individuals. *Obes Res* 1997; 5: 62-68.
57. Taylor SI, Barr V, Reitman M. Does leptin contribute to diabetes caused by obesity. *Science* 1996; 274: 1151-1152.
58. Montague CT, Farooqui IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-908.
59. Heath DA and Shaw NJ. Calcium and bone metabolism. In: Brook CGD & Hindmarsh PC (ed). *Clinical Pediatric Endocrinology* Oxford: Blackwell Science 2001; 377-389.
60. Altay ZF. Kemik yapısının özellikleri, fizyolojik fonksiyonları ve osteoporozdaki değişimi. *Osteoporozda Tanı ve Tedavi* de. Ed. Göksoy T. İstanbul, Nobel Yayınevi. 2000; 14-22.
61. Dawson-Hughes B. Calcium and protein in bone health. *Proceeding of the nutrition society*. 2003; 62: 505-509.
62. Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 31: 83-113.
63. Fost HM. The pathomechanics of osteoporosis. *Clin Orthop*. 1985; 113: 167-171.
64. Mora S, Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metabol Clin N Am*. 2003; 31: 39-63.
65. Ralstone SH. The Impact of Human Genome on Endocrinology; Special Features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 2460-8.
66. Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327: 82-87.
67. Hartman C, Hochberg Z, Shamir R. Osteoporosis in Pediatrics. *IMAJ* 2003; 5: 059-515.

68. Van der Sluis IM, de Muinck Keizer-Schrama SM. Osteoporosis in Childhood: Bone density of children in health and disease. *J Ped Endocrinol Metab* 2001; 14: 817-3.
69. Goodwin PN. Methodologies for the measurement of bone density and their precision and accuracy. *S Nucl Med* 1987; 17: 293-304.2.
70. Kutsal YG. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri. In: Kutsal YG, editor. *Osteoporoz*. Istanbul: 1998. p: 81-103.
71. Sartoris DJ, Resnick D. Dual-energy radiographic absorptiometry for bone densitometry: current status and perspective. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152: 241-246.
72. Reseland JE, Yvensen D. Leptin inhibits bone loss and is a potent stimulator of bone growth in animal models. *J Bone Miner Res* 2002;18:423-33.
73. Holloway WR, Collier F, Aitken CJ, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 2002; 17:200-9.
74. Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, et al. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept* 2000;92:73-8.
75. Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology* 2001; 142:3546-53.
76. Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000;100:197-207.
77. Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002;111:305-17.
78. Reseland JE, Syversen U, Bakke I, et al. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res* 2001;16:1426-33.
79. 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.
80. Thomas T, Gori F, Khosla S, et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999;140:1630-8.

81. Laharrague P, Larrouy D, Fontanilles A-M, et al. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture. *FASEB J* 1998; 12: 747–752.
82. Kume K, Satomura K, Nishisho S, et al. Potential role of leptin in endochondral ossification. *J Histochem Cytochem*. 2002; 50:159-69.
83. Hamill PVV, Drizd TA, Johnson CL, et al. Physical growth: National Center for health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 609-610.
84. Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin like growth factor –binding protein in serum and other biological fluid: regulation and functions. *Endocrine Reviews* 1997; 18: 801-831.
85. Le Roith D, Scavo L, Butler A. What is the role of circulating IGF-1? *Trends in Endocrinology Metabolism* 2001; 12: 48-52.
86. Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of insulin like growth factors. *Endocrine Reviews* 1994; 15: 80-101.
87. Rosen JC, Pollak M. Circulation IGF-1: New perspectives for a new century. *Trends in Endocrinol and Metab* 1999; 10: 136-141.
88. Vatten LJ, Nilsen ST, Odegard RA, Romunstad PR, Austgulen R. Insulin like growth factor 1 and leptin in umbilical cord plasma and infant birth size at term. *Pediatrics* 2002; 109: 1131-1135.
89. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin like growth factors and their binding proteins: Biological actions. *Endocrine Reviews* 1995; 16: 3-34.
90. Sara VR, Hall K. Insulin like growth factors and their binding proteins . *Physiol Rev* 1990; 70: 591-614.
91. Palacio AC, Bravo FP, Santos JL, Schlesinger L, Monckeberg F. Leptin levels and IGF-binding proteins in malnourished children: effect of weight gain. *Nutrition* 2002; 18: 17-19.
92. Benet E. serum somatomedin activity in obese children. *Pediatr Adolesc Endocr* 1976; 1: 153-156.
93. Ehrnborg C, Lange KHW, Dall R, Christansen JS, Lendberg PA, et al. Growth hormone/insulin like growth factor 1 axis hormones and bone markers in elite athletes in responses to maximum exercise test. *J Clin and Met* 2003; 88: 394-401.
94. Kostecka Z, Blathovec J. Insulin like growth factor binding proteins and their functions (mini review) . *Endocrine Regulations* 1999; 33: 90-94.

95. Canalis E. Insulin like growth factors and osteoporosis. *Bone* 1997; 21: 215-216.
96. Chelebna-Sokol D, Rusinka A. Serum IGF-1, bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in children with idiopathic osteoporosis. *Endocrine Reg* 2001; 35: 210-208.
97. Mohan S, Richman C, Guo R, Amaar Y, Donahue LR et al. Insulin like growth factor regulates peak bone mineral density in mice by both growth hormone dependent and independent mechanism. *Endocrinology* 2003; 144: 929-936.
98. Machwatw M, Zerath E, Holy X, Pastoureau P, Marie P. Insulin like growth factor 1 increases trabecular bone formation and osteoblastic cell proliferation in unloaded rats. *Endocrinology* 1994; 134: 1031-1038.
99. Kasukawa Y, Stabnov L, Miyakoshi N, Baylink DJ, Mohan S. Insulin like growth factor 1 effect on the number of osteoblast progenitors is impaired in ovariectomized mice. *J Bone Min Res* 2002; 17: 1579-1587.
100. Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3951-63.
101. Matkovic V. Nutrition, genetics and skeletal development. *J Am Coll Nutr* 1996; 15: 556-569.
102. Le Roith D, Butler AA. Insulin-like growth factors in pediatric health and disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4355-60.
103. Günöz H. Şişmanlık. Neyzi O, Ertuğrul T. eds. *Pediatrici*. 3. baskı. Istanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002. p. 221-226.
104. Ynovski JA. Pediatric obesity. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2001; 2: 371-83.
105. Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol* 1998; 18: 399-419.
106. Thomas T. Leptin: a potential mediator for protective effects of fat mass on bone tissue. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 18-21.
107. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol*. 2000; 62:413-37.
108. Dagogo JS, Fanelli C, Paramore D, et al. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes* 1996;45:695-698.

109. Ruige JB, Dekker JM, Blum WF, et al. Leptin and variables of body adiposity, energy balance and insulin resistance in a population based study. *Diabetes Care* 1999; 22:1097-1104
110. Wallace AM. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin Biochem* 2000; 37:244-252.
111. Mantzoros CS, Flier JS, Lesem MD, et al. Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1845-1851.
112. Thomas T, Burguera B. Mini-Review. Is leptin the link between fat and bone mass? *J Bone Min Res* 2002; 17: 1563-1569.
113. Matkovich V, Ilich 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.
114. Van Coverden SCCM, Nelenbos JC, Derider CM, Roos JC, Popp SC. Bone metabolism markers and bone mass in healthy pupertal boys and girls. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 107-116.
115. Şen Dalkıran E. Eksojen obezitesi olan çocuklarda serum leptin ve ghrelin düzeyleri ve ilgili parametrelerin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi.* (2005).
116. Ballabriga A. Morphological and physiological changes during growth: an update. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54 (1): S1-6.
117. Hasanoğlu A, Bideci A, Cinaz P, Tumer L, Unal S. Bone mineral density in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(3): 307-11.
118. Reid IR. Leptin deficiency-Lesson in regional differences in the regulation of bone mass. *J Bone* 2003; 11: 169-71.
119. Wodarski K, Wodarski P. Leptin as a modulator of osteogenesis. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2009; 11:1-6.
120. Cornish J, Callon KE, Bava U, Lin C, Naot D, Hill BL, Grey AB, Broom N, Myers DE, Nicholson GC, Reid IR. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol.* 2002; 175:405-15.

121. Owen M: Lineage of osteogenic cells and their relationship to the stromal system. In *Bone and Mineral Research Vol 3*. Edited by Peck WA. Amsterdam: Elsevier; 1985:1-23.
122. Lee YJ, Park JH, Ju SK, You KH, Ko JS, Kim HM: Leptin receptor isoform expression in rat osteoblasts and their functional analysis. *FEBS Lett* 2002, 528:43-47.
123. Takahashi Y, Okimura Y, Mizuno I, Iida K, Takahashi T, Kaji H, Abe H, Chihara K: Leptin induces mitogen-activated protein kinase-dependent proliferation of C3H10T1/2 cells. *J Biol Chem* 1997, 272:12897-12900.
124. Iwaniec UT, Shearon CC, Heaney RP, Cullen DM, Yee JA: Leptin increases number of mineralized bone nodules in vitro. *Bone* 1988, 23(Suppl):S212.
125. Bai Y, Zhang S, Kim KS, Lee JK, Kim KH: Obese gene expression alters the ability of 30A5 preadipocytes to respond to lipogenic hormones. *J Biol Chem* 1996, 271:13939-13942.
126. Goldstone AP, Howard JK, Lord GM, Ghatei MA, Gardiner JV, Wang ZL, Wang RM, Girgis SI, Bailey CJ, Bloom SR: Leptin prevents the fall in plasma osteocalcin during starvation in male mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 295:475-481.
127. Simha V, Zerwekh JE, Sakhaee K, Garg A: Effect of subcutaneous leptin replacement therapy on bone metabolism in patients with generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 7: 4942-4945.
128. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S et al.: Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002, 110:1093-1103.
129. Maor G, Rochwerger M, Segev Y, Phillip M: Leptin acts as a growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centers. *J Bone Miner Res* 2002, 17:1034-1043.
130. Nakajima R, Inada H, Koike T, Yamano T: Effects of leptin on cultured growth plate chondrocytes. *Horm Res* 2003, 60:91-98.
131. Dixit VD, Mielenz M, Taub DD, Parvizi N: Leptin induces growth hormone secretion from peripheral blood mononuclear cells via a protein kinase C- and nitric oxide-dependent mechanism. *Endocrinology* 2003, 144:5595-5603.

132. Foldes J, Shih MS, Levy J: Bone structure and calcium metabolism in obese Zucker rats. *Int J Obes* 1992, 16:95-102.
133. Tamasi JA, Arey BJ, Bertolini DR, Feyen JHM: Characterization of bone structure in leptin receptor-deficient Zucker (fa/fa) rats. *J Bone Miner Res* 2003, 18:1605-1611.
134. Ghazali A, Grados F, Oprisiu R, Bunea D, Morinie`re P, el Esper N, Brazier M, Souberbielle JC, Fournier A, Thomas T: Bone mineral density directly correlates with elevated serum leptin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18:1882-1890.

