

Steroide Duyarlı Nefrotik Sendromlu Çocuklarda Kemik Mineralizasyonu ile Leptinin İlişkisi

Relationship of Leptin to Bone Mineralization in Children With Steroid-sensitive Nephrotic Syndrome

Yasemin Altuner Torun¹, Hakan M. Poyrazoğlu², Ruhan Düşünsel²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatrik Nefroloji BD, Kayseri

ÖZET

Amaç: Serum leptin konsantrasyonu ve kemik kitlesi birçok açıdan birbirleriyle ilişkilidir. Erişkin ve çocuklardaki beslenme bozuklukları serum leptin konsantrasyonu ve kemik mineralizasyonunu azaltır. Glukokortikoidler (GK) kemik oluşumunu baskılar, büyüme bozukluğu yapar ve obezite oluşturur. Biz bu çalışmada GK'ye duyarlı nefrotik sendromlu (NS) çocuklarda kemik mineral içeriği ve leptin düzeyi üzerine kısa ve uzun dönem glukokortikoid tedavisinin etkilerini araştırdık.

Hastalar ve Yöntem: Çalışma iki grupta yapıldı: (1) NS'li 47 çocuk, (1A) öncesinde (n=8), (1B) ilk nefrotik ataktan sonra (n=10), (1C) proteinürinin düzelmesinden sonra prednizon tedavisi süresince (n=16), (1D) uzun dönem steroid tedavisi alırken remisyonda olanlarda (n=13), (2) 23 sağlıklı çocuk. Tüm hastalarda plazma leptini IRMA, lomber ve femur boynu kemik mineral dansitesi ise dual enerji x-ray absorpsiyometri (DXA) yöntemiyle ölçüldü.

Bulgular: Grup 1C'de ortalama leptin düzeyi tüm hasta gruplarından daha yüksekti. NS'li çocuklarda grup 1A'daki ortalama leptin konsantrasyonu grup 1C, 1D ve grup 2'den önemli oranda daha düşüktü. Grup 1A ve 1C'de serum leptin düzeyi ile serum albümin düzeyi arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0,69$, $p<0,01$). NS'li çocuklarda (grup 1) tedavi almakta olan grupta (1C) leptin düzeyi ile serum IGF-I, albümin, kalsiyum, total steroid dozu, vücut kitle indeksi ve lomber kemik mineral dansitesi arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Sonuç: Özet olarak, proteinüri düzelmesinden sonra (grup 1C) prednizon tedavisi almakta olan çocuklarda leptin düzeyinde önemli bir artış görülmektedir. Bununla birlikte, leptinin kemik mineral dansitesindeki değişiklikleri önlemesi, aralıklı prednizon tedavisinin fizyolojik defans mekanizması olarak leptin düzeyinde artışa neden olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: kemik mineral dansitesi, leptin, nefrotik sendrom

ABSTRACT

Aim: Serum leptin concentrations and bone mass are concordant with several respects. Undernutrition reduces serum leptin concentrations and bone mineralization in adults and children. Glucocorticoids (GC) suppress bone formation, impair growth, and induce obesity. We investigated the effects of short and long-term treatment with GC on bone mineral content and leptin levels in children with glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome (NS), a disorder with minimal known independent effects on bone.

Patients and Methods: The study was performed in two groups: (1) 47 children with nephrotic syndrome, (1A) before (n=8), (1B) after one nephrotic attacks (n=10), (1C) during prednisone therapy after proteinuria regression (n=16), (1D) in remission while receiving long-term steroids (n=13); (2) 23 healthy children. Plasma leptin was measured by human leptin IRMA methods and bone mineral density was measured by Dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) of the lumbar vertebra and femoral neck in all subjects.

Results: The mean leptin level in group 1C was significantly higher than in all patients groups. In NS children (group 1) the mean concentration of leptin in group 1A was significantly lower in the group 1C, 1D, and group 2. Serum leptin level was positively correlated with serum albumin level ($r=0,69$, $p<0,01$) in group 1A and 1C. In NS children (group 1) during treatment (1C) a positive correlation was observed between leptin level and serum IGF-I, albumin, calcium, total steroid dose, body mass index (BMI), and lumbar bone mineral density (BMD).

Conclusion: In summary, our data demonstrate a significant increased leptin level in children under the prednisone therapy after proteinuria regression (group 1C). Leptin, however, prevents the changes in bone mineral density, suggesting that the intermittent prednisone treatment lead to increased leptin level as a physiologic defense mechanisms.

Keywords: bone mineral density, leptin, nephrotic syndrome

2007;16 (4) 176-182

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Yasemin Altuner Torun

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Kayseri

Tel: 0 (352) 437 49 37 / 22116

Faks: 0 (352) 437 58 25

E-posta: yaseminaltuner@yahoo.com

Giriş

Leptin, yağ dokusunda sentez edilen 16 kDa moleküler ağırlığında 167 amino asitli bir polipeptittir. İnsan ve hayvanlarda gıda alımı ve iştah üzerinde önemli rol oynar (1). Leptin reseptör ve genindeki mutasyon obeziteye sebep olur. Serum leptin konsantrasyonu ve kemik kitlesi birçok açıdan ilişkilidir. Obezite artmış serum leptin ve kemik mineral dansitesi ile ilgili olup, malnutrisyonda serum leptin konsantrasyonu ve kemik mineral içeriği azalır. Ayrıca kemik mineral içeriği ve serum leptin konsantrasyonu pubertenin başlangıcında artar (2). İdyopatik nefrotik sendrom (NS), çocukluk çağında genellikle minimum lezyon hastalığı nedeniyle oluşan albümin kaybettiren nefropatidir. Üriner leptin atılımının proteinürinin 1 g/m²'den fazla olduğu aktif NS döneminde arttığı, buna karşılık remisyon döneminde üriner leptin atılımının kaybolduğu bildirilmiştir (3).

Proteinüri ile üriner leptin atılımı 100 kat artmasına rağmen proteinürik ve nonproteinürik çocuklarda serum leptin düzeyi aynı olabilmektedir (4). Proteinürik dönemde serum leptin düzeyinin normal olması, vücutta leptin sentezinin artmasıyla açıklanmaktadır (1).

Bu çalışmada NS'li çocuklarda kemik mineral dansitesi ve leptin ilişkisi araştırılmıştır.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya yeni tanı almış ya da takipte 47 NS'li hasta alındı. Klinik ve laboratuvar bulguları ile NS tanısı alan, büyüme ve gelişmesi yaşlarına uygun, ilaç kullanma, immobilizasyon, başka bir kronik hastalık ve kırık hikayesi olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma protokolüne göre hastalar iki gruba ayrıldı. Grup 1: NS tanısı almış 47 çocuktan oluşmakta olup bu grup da kendi arasında (1A) yeni tanı almış ve steroid tedavisi başlanmamış hastalar, (1B) ilk kez NS tanısı alıp ilk atak sonrası steroid kesildikten sonra çalışmaya kadar ortalama 4.3±2.8 ay süre geçen hastalar, (1C) uzun süre steroid tedavisi almış ve halen düşük dozda (0.5 mg/kg/günaşırı) almakta olan hastalar, (1D) uzun süre steroid tedavisi alıp steroid kesildikten sonra çalışmaya kadar ortalama 5.3±2.0 ay süre geçen hastalardan oluşmaktaydı. Grup 2 ise aynı yaş ve cinsiyette sağlıklı 23 çocuktan oluşmaktaydı. Vücut kitle indeksi (VKİ) aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$VKİ = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy(m}^2\text{)}$$

VKİ'si 97 persantilin üzerinde olan hastalar çalışma

dışı bırakıldı. Hastaların kayıtları taranarak relaps sayıları, remisyonunda kalma süresi ve steroid kullanma süreleri saptanarak, çalışmaya kadar kullandıkları toplam (g) ve mg/kg olarak steroid dozları hesaplandı.

Kemik mineral dansitesi ölçümü

Kemik mineral dansitesi dual enerji x-ray absorptiyometri (DXA) yöntemi ile ölçüldü. Bu çalışmada çocukluk yaş grubunda yapılması nedeniyle Z skoru tercih edildi. Z skoru; -1 ve üstünde normal, -1 ile -2.5 arasında osteopenik, -2.5 ve altında olan değerler osteoporotik olarak kabul edildi (5).

Biyokimyasal ölçümler

Serum leptin düzeyi insan leptin IRMA (DSL-23100, Diagnostic Systems Laboratories, Inc, TX) yöntemi ile ölçüldü. Hassasiyeti 0.1 ng/mL, ölçümler arası katsayı %4.9 ve ölçümler içi katsayı %6.6 idi. Serum albümin düzeyi otoanalizör cihazı ile serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri ile RIA yöntemi ile ölçüldü.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS 10.0 paket programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda dağılım normal dışı olduğu için öncelikle Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Bu test sonucunda farklılık tespit edilen değişkenler için ikili grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin araştırılmasında Spearman korelasyon analizi ve multiple linear regresyon analizi yapıldı. Tüm analizlerde p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 47 NS'li hastanın 18'i (%38.3) kız, 29'u (%61.7) erkek olup, yaş ortalaması 5.8±2.7 yıl (1.5-12 yıl) idi. Kontrol grubunu yaş ortalaması 6.0±2.3 yıl (2-11 yıl) olan 10'u (%43.5) kız, 13'ü (%56.5) erkek, toplam 23 sağlıklı çocuk oluşturdu. Grup 1A'nın 3'ü (%37.5) kız, 5'i (%62.5) erkek; grup 1B'nin 4'ü (%40) kız, 6'sı (%60) erkek, grup 1C'nin 5'i (%31.5) kız, 11'i (%68.5) erkek ve grup 1D'nin 6'sı (%46) kız, 7'si (%54) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo D).

Gruplar yaş, vücut ağırlığı ve boy açısından karşılaştırıldığında; yaş açısından grup 1A ve 1B'nin ortalama değerleri, grup 1C, 1D ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (p<0.05, Tablo D). Buna karşın tanı yaşı ve VKİ açısından gruplar ara-

Tablo I. Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Nefrotik Hastalar (Grup 1)				Kontrol (Grup 2) (n=23)
	A (n=8)	B (n=10)	C (n=16)	D (n=13)	
Yaş (yıl)	3.7±2.2	4.3±1.7	6.8±2.7 ^{a,b}	7.2±2.2 ^{a,b}	6.0±2.3
Vücut ağırlığı (kg)	15.1±3.6	16.5±3.5	24.8±11.8	24.2±5.4	22.2±6.6
Boy (cm)	93.0±12.5	99.7±10.7	114.3±16.2	118.7±12.9	112.8±14.3
Cinsiyet (K/E)	3/5	4/6	5/11	6/7	10/13
Tanı yaşı (yıl)	3.7±2.2	3.1±1.1	3.3±1.8	2.9±1.6	
VKİ (kg/m ²)	17.3±1.4	16.5±1.2	17.9±3.8	17.0±1.9	17.1±1.7
Relaps sayısı			5.7±4.1	5.1±3.5	

^ap<0.005; grup A ile kıyaslandığında.
^bp<0.005; grup B ile kıyaslandığında.

sında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Toplam steroid dozu Grup 1B'de diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (Tablo II).

Gruplar KMD açısından karşılaştırıldığında; grup 1B, 1C ve 1D'nin ortalama değerleri kontrol grubu-

na göre anlamlı derecede düşük tespit edildi. Ayrıca grup 1B'nin lomber vertebra KMD'si grup 1D'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (p<0.05, Tablo III).

IGF-I düzeyi grup 1A'da diğer hasta ve kontrol

Tablo II. Grupların steroid kullanma dozu ve süresi açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Nefrotik hastalar (Grup 1)		
	B	C	D
Toplam Doz (g)	1596.0 (952.5-2185.0)	7896.2 ^b (3295.0-32667.5)	7762.5 ^b (2622.5-30170.0)
Doz/kilo (mg/kg)	102.6±30.4	505.7±280.2 ^b	499.2±383.6 ^b
Toplam süre (gün)	167.8±46.9	1086.8±280.2 ^b	1003.0±716.0 ^b

^bp<0.005; grup B ile kıyaslandığında.

Tablo III. Grupların kemik mineral dansitelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Nefrotik hastalar (Grup 1)			Kontrol
	B	C	D	
Lomber vert. KMD (g/cm ²)	0.45±0.06	0.49±0.08	0.54±0.09 ^b	0.62±0.10 ^{b,c,d}
Femur boynu KMD (g/cm ²)	0.51±0.07	0.56±0.11	0.60±0.11	0.64±0.07 ^{b,c,d}
Lomber vert. Z skoru	-1.65±0.80	-1.58±0.98	-1.20±1.09	-0.80±0.73 ^{b,c,d}

^bp<0.005; grup B ile kıyaslandığında.
^cp<0.005; grup C ile kıyaslandığında.
^dp<0.005; grup D ile kıyaslandığında.

Tablo IV. Grupların biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Nefrotik hastalar (Grup 1)				Kontrol
	A	B	C	D	
Albümin (g/dl)	1.8 (1.1-3.6)	3.7 ^a (2.3-4.4)	3.7 ^a (2.7-4.5)	3.8 ^a (3.1-4.4)	
Leptin (ng/mL)	1.21 (0,13-4,31)	4,45 ^a (0,01-8,98)	7,55 ^{a,b,d,e} (3,77-71,86)	5,3 ^a (1,69-11,12)	5,3 ^a (0,81-33,03)
IGF-I (ng/ml)	5.1 (2.5-87.6)	96.6 ^a (4.5-167.3)	265.7 ^{a,b,d,e} (55.1-547.3)	142.6 ^a (54.7-415.8)	137.7 ^a (17.7-416.6)
IGFBP3 (ng/ml)	3903±2597.5	6158.5±2642.7	9756.1±4243.1 ^{a,b,d}	5818.5±3075.6	7517.4±2664.2 ^a

^ap<0.005; grup A ile kıyaslandığında. ^bp<0.005; grup C ile kıyaslandığında.
^bp<0.005; grup B ile kıyaslandığında. ^dp<0.005; grup D ile kıyaslandığında.
^ep<0.005; kontrol ile kıyaslandığında.

Tablo V. KMD ve leptinin diğer parametreler ile ilişkisi

Değişkenler	Lomber KMD (n = 39)		Femur boynu KMD (n = 39)		Leptin (n = 39)	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	0.67	<0.05	0.73	<0.05	0.21	0.19
İzlem süresi	0.53	<0.05	0.53	<0.05	0.31	<0.05
Vücut kitle indeksi	0.31	0.052	0.33	<0.05	0.45	<0.05
Toplam steroid dozu	0.51	<0.05	0.56	<0.05	0.33	<0.05
IGF-I	0.32	<0.05	0.22	0.16	0.30	0.06
Leptin	0.34	<0.05	0.16	0.30	-	-

gruplarına göre anlamlı derecede düşük olarak tespit edilirken ($p<0.05$, Tablo IV), grup 1C'de grup 1B, 1D ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildi ($p<0.05$, Tablo IV). Grup 1B'de ortalama IGF-I düzeyi grup 1D'ye göre anlamlıya yakın derecede düşüktü ($p<0.05$, Tablo IV).

Grup 1C'de ortalama IGF-BP3 düzeyi grup 1A, 1B ve 1D'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p<0.05$, Tablo III). Albümin değeri grup 1B, 1C ve 1D'de benzer olup, her üçü de grup 1A'dan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$, Tablo IV).

Nefrotik sendrom hasta grubunda kemik mineral dansitesi ile diğer parametreler arasındaki ilişkiye bakıldığında, lomber KMD ile yaş, izlem süresi, top-

lam steroid dozu, IGF-I ve leptin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edilirken ($p<0.05$, Tablo V), vücut kitle indeksi ile lomber KMD arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı düzeye yakındı ($p=0.052$, Tablo V). Femur boynu KMD ile yaş, izlem süresi, vücut kitle indeksi ve toplam steroid dozu arasında pozitif ilişki tespit edildi ($p<0.05$, Tablo V). Ayrıca leptin ile izlem süresi, vücut kitle indeksi ve toplam steroid dozu arasında pozitif ilişki tespit edildi ($p<0.05$, Tablo V). Leptin ile IGF-I arasında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeye yakın bir pozitif ilişki tespit edildi ($p=0.06$).

Lomber KMD'nin bağımlı değişken, yaş, izlem süresi, toplam steroid dozu, IGF-I ve leptinin bağımsız değişkenler olarak kullanıldığı multiple linear regresyon analizi sonucunda lomber KMD'yi etkile-

yen tek bağımsız faktörün yaş olduğu ($R=0.71$, $B=240$, $p=0.003$), femur boynu KMD'nin bağımlı değişken, yaş, izlem süresi, vücut kitle indeksi ve toplam steroid dozunun bağımsız değişkenler olarak kullanıldığı multiple linear regresyon analizi sonucunda femur boynu KMD'yi etkileyen tek bağımsız faktörün de yaş olduğu ($R=0.77$, $B=330.4$, $p=0.001$) tespit edildi.

Tartışma

Böbrek, dolaşımdaki leptinin sistemik eliminasyonunda anahtar rol oynar. Plazma leptin konsantrasyonu son dönem böbrek hastalığı ve kronik böbrek yetmezliğinde artarken, nefrotik sendromda halen tartışmalıdır (6-10).

NS'de artmış protein filtrasyonunun üriner leptin atılımını artırdığına ve idrarla leptin kaybı olmasına rağmen serum düzeyinin değişmediğine dair yayınlar bulunmaktadır (1,11). Burada etkili mekanizma olarak soluble leptin reseptör artışı ve leptin upregülasyonunun rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Buna rağmen Buyan ve arkadaşları (4) ile Meyer ve arkadaşları (12) üriner leptin atılımı ile serum leptin düzeyinde azalma tespit etmişlerdir. Çalışmalarda remisyon indüksiyonundan sonra 2. ayda NS'li hastaların idrarlarında leptin normal düzeye gelmiştir (1,4). Çalışmamızda proteinürik dönemde serum leptin düzeyinde düşüklük tespit edilirken, remisyon elde edildikten ortalama 4.3 ± 2.8 ay sonra bakılan serum leptin düzeylerinin normal sınıra geldiği belirlenmiştir. Her ne kadar biz çalışmamızda idrar leptin düzeyini incelememiş olsak da, proteinürik dönemdeki serum leptin düzeyi düşüklüğünün sebebi idrardaki leptin kaybı olabilir.

Çalışmamızda özellikle halen düşük dozda aralıklı GK alan gruptaki leptin yüksekliği ve leptinin toplam steroid dozu ve lomber kemik mineral dansitesi ile pozitif ilişkisinin tespit edilmesi önem arz etmektedir.

Glukokortikoidler leptin üretimini artırmakla beraber leptin ekspresyonunda da en güçlü düzenleyicilerden biridir (4,13). Kısa dönem GK uygulanması leptin ekspresyonunda upregülasyon yaparken, 3 haftadan uzun süre KS tedavisinde böyle bir artış görülmez (13,14). Grup 1C'deki hastaların toplam izlem süresi 42.7 ± 31.07 ay, remisyonunda kalma süreleri ortalama 2.25 aydır. Bu grupta halen aralıklı glukokortikoid tedavisi devam etmekte olup, serum leptin düzeyinde önemli bir artış tespit edilmiştir. Bu durum aralıklı GK tedavisi ile leptin upregülasyonu-

nun devam edebileceğini düşündürmektedir. Buyan ve arkadaşları (4) kümülatif KS dozu ile serum leptin düzeyi arasında hem remisyon hem de relaps döneminde bir ilişki tespit etmemişlerdir. Sonuç olarak prednizolonun hem sOB-R hem de serum leptin düzeyine etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Ek olarak, Lewandowski ve arkadaşları (15) deksametazonun soluble leptin reseptör düzeyinde değişiklik yapmadığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmaların aksine bizim hasta grubunda serum leptin düzeyi ile toplam kortikosteroid dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmalarda çalışmamızda olduğu gibi aralıklı uzun dönem GK tedavisi alan hasta grubu bulunmamaktadır.

Çalışmamızda hasta gruplarının KMD değerleri kontrolden daha düşük olmasına rağmen hiçbir tedavi edilecek düzeyde osteoporotik değildi. Uzun süreli izlenen (halen steroid tedavisi devam eden ya da kesilen) hastalarda (grup 1C ve 1D) KMD değerlerinin kısa dönem steroid almış ve izlem süresi kısa olan hastalara (grup 1B) göre artmış olması; hastanın yaşının gittikçe büyümesine; dolayısıyla doruk kemik kitlesinin artmasına, steroidin gınaşırı kullanılmasına, leptin artışına ve remisyonlarda hastanın yaşı icabı kemik yapımının artmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Hastalarımızın uzun süre steroid almalarına rağmen osteoporotik olmamalarının bir sebebinin steroidin aralıklı kullanımı olabilir diye düşünüyoruz. Bizim düşüncemize benzer bir şekilde, Leonard ve arkadaşları da (16) aralıklı GK tedavisinin kemik mineral dansitesinde azalma yapmadığını rapor etmişlerdir. Burada etkili muhtemel mekanizmalar olarak, artmış leptin düzeyi, androstenedionun östrojene dönüşümünde artma ve yaş artışı ile puberteye yaklaşma ve yine bu hastalarda doruk kemik kitlesi kazanımında artma düşünülmüştür. Çalışmamızda uzun dönem aralıklı GK tedavisine rağmen kemik mineral dansitesinde osteoporotik düzeyde azalma olmamasının muhtemel nedenlerinden bir başkası ise leptin düzeyindeki artış olabilir diye düşünülmektedir. Çalışmamızda lomber KMD ile serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edilmiş olması, hastalarımızda osteoporoz düzeyinde KMD azalması olmayışında leptinin etkisi olabileceğini düşündürebilir. Bu da, acaba leptin osteoporoz oluşumunda önleyici bir faktör mü sorusunu akla getirmektedir.

Leptin açısından bakıldığında, çalışmalarda leptinin kemik üzerinde etkisi seks steroidleri, GH/IGF-I aksı gibi biyomekanik etkilerinden ziyade kemik fiz-

yolojisi üzerinden olmaktadır (2,17-19). Buna rağmen leptinin kemik üzerine etkisi halen tartışmalıdır. Daha önceki çalışmalar leptinin vücut ağırlığı, VKİ veya vücut yağ oranı açısından düzeltme yaptıktan sonra KMD ile pozitif ilişkili (20) ya da negatif ilişkili olduğunu (21-23) veya ilişki olmadığını (24,25) göstermiştir. Leptinin kemik metabolizması üzerine etkisi ya kemik oluşumuna indirekt inhibitör ya da direkt stimülatör yol ile olmaktadır. Ducy ve arkadaşları (26) ile Takeda ve arkadaşları (27), leptinin sempatik sinir sistemi aracılığı ile hipotalamus üzerinden kemik oluşumunu inhibe ettiğini deneysel çalışmalarla göstermişlerdir. Stepan ve arkadaşları (28) ise tam tersi olarak osteoblastik aktivite üzerine leptinin direkt stimülatör etkisi olduğunu leptin eksikliği olan (ob/ob) farelerde tespit etmişlerdir. Leptin ve reseptörleri normal insan osteoblastlarında da gösterilmiştir. Osteoblastlarda beta-adrenerjik ekspresyonu artırmakta ve bu da kemik oluşumunda azalma ile beraber trabeküler kemik volümünde azalma sağlamaktadır. Ek olarak, leptinin osteoblast differansiyasyonunu artırıcı etkisi de vardır. Beslenme ve enerji tüketimi üzerine etkileri ile de periferik doku üzerine direkt ve pozitif etkisi ile kemik kütlesini artırmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda gerek uzun gerekse kısa süreli steroid tedavisi alan nefrotik sendromlu çocukların KMD'sinde azalma olduğunu; ancak bunun osteoporotik düzeyde olmadığını tespit ettik. Uzun dönem KS tedavisi almış olsalar bile osteoporozun önlenmesinde ve KMD'nin korunmasında en önemli faktörün yaşla birlikte artan doruk kemik kütlesinin olduğunu düşünmekteyiz. Yine aralıklı glukokortikoid tedavisinin osteoporozun önlenmesinde faydalı olabileceğini, kortikosteroid kullanımı sırasında artmış olan serum leptin düzeyinin kemik mineral dansitesi üzerine olumlu etkisi olabileceğini ve bunun osteoporozu karşı bir savunma mekanizması olabileceğini; ancak bizim çalışmamızın bunu tam olarak açıklamakta yetersiz olduğunu ve bunun için daha kapsamlı ve ileri çalışmalara gerek olduğunu vurgulamak istiyoruz.

Kaynaklar

1. Wasilewska A, Tomaszewska B, Zoch-Zwierz W, Biernacka A, Klewinowska K, Koput A. Serum and urine leptin concentration in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:597-602.
2. Roemmich JN, Clark PA, Mantzoros CS, Gurgol CM, Weltman A, Rogol AD. Relationship of leptin to bone mineralization in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:599-604.
3. Schroth M, Gröschl M, Dörr HG, Blum WF, Rascher W, Dötsch J. Renal loss of leptin in patients with nephrotic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2001;145:463-8.
4. Buyan N, Ozkaya O, Bideci A ve ark. Leptin, soluble leptin receptor, and transforming growth factor-beta1 levels in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1009-14.
5. Gilsanz V. Bone density in children: a review of the available techniques and indications. *Eur J Radiol* 1998;26:177-82.
6. Patel L, Webb NJ, Bradbury MG et al. Serum leptin and IGF-I during growth hormone treatment in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2002;17:643-7.
7. Besbas N, Ozaltin F, Cöskün T ve ark. Relationship of leptin and insulin-like growth factor I to nutritional status in hemodialyzed children. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1255-9.
8. Ece A, Atamer Y, Gurkan F, Bilici M, Kocyigit Y. Anti-oxidant status in relation to lipoproteins, leptin and pro-inflammatory cytokines in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Nephrology* 2004;9:366-73.
9. Daschner M, Tonshoff B, Blum WF et al. Inappropriate elevation of serum leptin levels in children with chronic renal failure. European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Am Soc Nephrol* 1998;9:1074-9.
10. Swolin-Eide D, Magnusson P, Hansson S. Bone mass, biochemical markers and growth in children with chronic kidney disease: a 1-year prospective study. *Acta Paediatr* 2007;96:720-5.
11. Schroth M, Kratzsch J, Gröschl M, Rauh M, Rascher W, Dötsch J. Increased soluble leptin receptor in children with nephrotic syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5497-501.
12. Meyer C, Robson D, Rackovsky N, Nadkarni V, Gerich J. Role of the kidney in human leptin metabolism. *Am J Physiol* 1997;273:E903-7.
13. Tan JT, Patel BK, Kaplan LM, Koenig JI, Hooi SC. Regulation of leptin expression and secretion by corticosteroids and insulin. Implications for body weight. *Endocrine* 1998;8:85-92.
14. Stenvinkel P, Lonnqvist F, Schalling M. Molecular studies of leptin: implications for renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1103-12.
15. Lewandowski K, Randeve HS, O'Callaghan CJ et al. Effects of insulin and glucocorticoids on the leptin system are mediated through free leptin. *Clin Endocrinol* 2001;54:533-9.
16. Leonard MB, Feldman HI, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Stallings VA. Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:868-75.
17. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:35-43.
18. Tamura T, Yoneda M, Yamane K et al. Serum leptin and adiponectin are positively associated with bone mineral density at the distal radius in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metab Clin Exp* 2007;56:623-8.
19. Klein KO, Larmore KA, de Lancey E, Brown JM, Considine RV, Hassink SG. Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3469-75.
20. 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.
21. Sato M, Takeda N, Sarui H et al. Association between serum

- leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5273-6.
22. Morberg CM, Tetens I, Black E et al. Leptin and bone mineral density: a cross-sectional study in obese and nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5795-800.
 23. Kontogianni MD, Dafni UG, Routsias JG, Skopouli FN. Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004;19:546-51.
 24. Huang KC, Cheng WC, Yen RF, Tsai 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.
 25. Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of serum leptin concentration with bone mineral density in the United States population. *J Bone Miner Res* 2002;17:1896-903.
 26. Ducey 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.
 27. Takeda S, Elefteriou F, Lévassieur R et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002;111:305-17.
 28. Stepan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke H, Swick AG. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept* 2000;92:73-8.