



Postmenopozal Osteoporoz Olmayan Kadınlarda Vitamin D ve Leptin İlişkisi

The Relationship Between the Leptin and Vitamin D Levels in Postmenopausal Women

📧 Hakan Yavuzer, 📧 Afrodita Zeynep Taşkın, 📧 Filiz Demirdağ, 📧 İbrahim Murat Bolayırılı*, 📧 Alper Döventaş, 📧 Deniz Suna Erdinçler

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Öz

Amaç: Postmenopozal osteoporozu olmayan kadınlarda vitamin D, parathormon (PTH) ve leptin seviyelerinin ilişkilerini ortaya koymak; her üç parametrenin kemik homeostazı ve kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkilerini değerlendirmek.

Yöntemler: Çalışmaya Kasım 2013 ve Haziran 2014 tarihleri arasında, genel dahiliye, geriatri ve endokrinoloji polikliniğine başvuran postmenopozal osteoporozu olmayan 68 kadın hastalar alındı. Hastalar D vitamini düzeyine göre 2 gruba ayrıldı.

Bulgular: Grup 1 vitamin D düzeyi düşük 27 hasta ve Grup 2 vitamin D düzeyi normal 41 hastadan oluştu. Gruplar arasında yaş, menopoz yaşı ve vücut kitle indeksi açısından fark görülmedi. Grup 1'in PTH ve leptin düzeyleri grup 2'ye göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0,01$; $p=0,01$). Leptin ile PTH arasında grup 1'de ilişki gözlenmezken ($r=0,16$, $p=0,4$), grup 2'de anlamlı pozitif ilişki gözlemlendi ($r=0,46$, $p=0,002$). Her iki grupta da leptin ve VKİ düzeyleri arasında aynı yönde anlamlı ilişki saptandı ($r=0,40$, $p< 0,01$). Her iki grupta da leptin ile vitamin D arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda postmenopozal osteoporozu ve obezitesi olmayan kadınlar içinde vitamin D düzeyi düşük olanlarda leptin düzeyinin yüksek saptanması, leptinin osteoporozdan koruyucu mekanizmalarda rol alabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Leptin, postmenopozal osteoporoz, vitamin D

Abstract

Aim: To determine the relationship of leptin with vitamin D and parathormone (PTH) levels in postmenopausal women who have no osteoporosis and to evaluate the effect of these three parameters on bone mineral density and bone homeostasis.

Methods: Sixty-eight postmenopausal patients with no osteoporosis, who attended the general internal medicine, geriatric and endocrinology outpatient clinics between November 2013 and June 2014, were included in the study. The patients were divided into two groups according to vitamin D levels.

Results: Group 1 consisted of 27 patients with low vitamin D levels and group 2 consisted of 41 patients with normal vitamin D levels. Two groups were similar in terms of age, age of menopause and body mass index (BMI). The mean PTH level and the mean leptin level in group 1 were statistically significantly higher than in group 2 ($p=0.01$; $p=0.01$, respectively). There was no significant correlation between leptin and PTH in group 1 ($r=0.16$, $p=0.4$), however, a positive correlation was observed in group 2 ($r=0.46$, $p=0.002$). We found a significant positive correlation between leptin and BMI in both groups ($r=0.40$, $p< 0.01$). No significant correlation was found between leptin and vitamin D in both groups.

Conclusion: In our study, the high leptin levels in postmenopausal women having low vitamin D levels without osteoporosis or obesity may suggest the role of leptin in the prevention of osteoporosis.

Keywords: Leptin, postmenopausal osteoporosis, vitamin D

Giriş

Leptin, 1994 yılında Zhang ve ark. (1) tarafından keşfedilmiştir. Adını Yunanca leptos (ince) kelimesinden almıştır. Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur (1).

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif "feedback" etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir (2). Leptin düzeyinin ana belirleyicisi, vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) olsa da birçok

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hakan Yavuzer

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 533 453 40 90 E-posta: drhakanyavuzer@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2685-6555

Geliş Tarihi/Received: 27 Ekim 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22 Ocak 2018

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayinevi.

faktör leptin düzeyinin düzenlenmesinde rol almaktadır (3). İnsülin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken; tiroit hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler (4). İnsan osteoblastlarının bir adiposit spesifik gen ürünü olduğu düşünülen leptini eksprese ettiği gösterilmiştir. Leptinin kemik metabolizması üzerine en azından iki farklı etkisinin olduğu görülmüştür. Bunlardan biri osteoblast proliferasyonunu ve kolajen sentezini artırarak, büyüme ve mineralizasyon üzerindeki direkt uyarıcı etkisidir. Diğeri ise buna karşın hipotalamus aracılığı ile kemik gelişimi üzerindeki indirekt baskılayıcı etkisidir (5,6). İnsanlarda leptin seviyelerinin, obezite, artmış kemik kitlesi ve kemik oluşum hızı ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (7). İnsan kemik iliğinde leptinin osteoblast farklılaşmasını indüklemesi ve adiposit farklılaşmasını azaltması, kemik mineral dansitesi (KMD) ile vücut yağ oranı arasındaki negatif korelasyonu açıklamaktadır (8). Kısaca leptin, kemik oluşumunu stimüle edip, kemik yıkımını inhibe eden bir "kemik dostu" olarak çalışmaktadır. Obezitenin osteoporozu karşı koruyucu etkinliği iyi bilinmektedir. Hem kemik dansitesi hem de leptin düzeyleri vücut ağırlığına bağlı olduğu için leptinin obez kişilerde kemik kitlesinin devamlılığının sağlanmasında düzenleyici bir rolü olabileceği düşünülmüştür (9). Yapılan çalışmalarda obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu tespit edilmiştir (10). Bu nedenle obez kişilerde serbest leptin formunun artışının tespit edilmesi, obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin rezistansı olduğu hipotezini destekleyen kanıtlardan biri olarak görülmektedir. Serum düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve deri altı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır (11). D vitamini, kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler (12). Aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D₃ [1,25(OH)₂D₃] nükleer vitamin D reseptörü aracılığı ile hücre farklılaşması ve proliferasyonu ile ilgili birçok geni de regüle etmektedir. D vitamini; hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozu, immün ve hormonal regülasyon ve vücudumuzla ilgili başka diğer süreçlerde de görev almaktadır (13). Vitamin D iskelet gelişiminde, kemik sağlığını sürdürmede ve nöromusküler fonksiyonlarda önemli rol oynar (14). Erişkinlerde vitamin D eksikliği, osteopeni ve osteoporozu kolaylaştırır ve de kırık riskini artırır (15,16). Çağımızın önemli bir sorunu olan obezite de vitamin D eksikliği ile ilişkilidir. Vitamin D, yağda çözünür olması nedeniyle vücut yağına birleşiktir. Normal kilolu bireylerde vitamin D'nin vücut yağında depolanma yeteneği deride vitamin D üretimi için güneş

ışığının yetersiz olduğu kış mevsimi boyunca vücutta vitamin D sağlar. VKİ düzeyi 30 kg/m² üzerinde olan obez çocuklarda ve erişkinlerde vitamin D'nin vücut yağında birikmesi ile biyoyararlılığının azaldığı görülmektedir (15). Günümüzde D vitamini ve leptin ile kemik metabolizması ve homeostazisi ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmada birinci amacımız; postmenopozal osteoporozu ve obezitesi olmayan kadınlarda; D vitamini, parathormon (PTH) ve leptin seviyelerinin ilişkilerini ortaya koymak; ikinci olarak her üç parametrenin birlikte kemik homeostazinin ve kemik mineral yoğunluğunun üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Yöntemler

Çalışmaya genel dahiliye, geriatri ve endokrinoloji polikliniklerine, Kasım 2013 ve Haziran 2014 tarihleri arasında başvuran, postmenopozal osteoporozu ve obezitesi olmayan, gönüllü kadın hastalar alındı. Hastalarının demografik ve tıbbi verileri, dosya taramaları ile kayıt edildi. Hastaların son vizitte ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce, çalışmanın kapsamıyla ilgili bilgilendirilme yapıldıktan sonra katılımları için yazılı onamaları alındı. Çalışmanın Helsinki ilkelerine uygunluğu İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından değerlendirilmiş ve etik kurul onamı alınmıştır (tarih: 13.03.2013, No: A56). Çalışmaya; son bir ay içerisindeki rutin kontrolleri sırasında dual enerji X-ray absorpsiyometrisi ile kemik dansitometrisi ölçümünde osteoporoz olmadığı tespit edilen ve kanda kemilüminesans yöntemiyle D vitamini ölçümü yapılmış olan toplam 68 hasta dahil edildi. Bu hastaların son bir ay içerisinde bakılmış olan PTH değerleri dosyalarından kaydedildi. Çalışmaya alınan hastalardan en az 12 saatlik açlık sonrasında kan örnekleri alınarak, ELISA yöntemi ile leptin düzeylerine bakıldı. D vitamini ölçümlerine göre hastalar, serum D vitamini düzeyi düşük ve yüksek olmak üzere iki gruba ayrıldı. Serum 25 hidroksi vitamin D düzeylerine göre vitamin D durumu: >30 ng/mL yeterli, 20-30 ng/mL vitamin D yetersizliği ve <20 ng/mL vitamin D eksikliği olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan hastalar D vitamini düzeylerine göre iki gruba ayrıldı. Grup 1'e serum D vitamini düzeyi düşük 27 hasta ve grup 2'ye serum D vitamini düzeyi normal olan 41 hasta alındı. Her iki grubun yaş, menopoz yaşı, VKİ, leptin, PTH, lomber T skoru, sol femur T skoru, lomber KMD ve sol femur boynu KMD'leri değerlendirildi. Daha önceden renal yetersizlik, malignite, primer hiperparatiroidizm, diabetes mellitus ve malabsorpsiyon tanısı alanlar; VKİ 30 kg/m² üzerinde olanlar; osteoporoz ve osteopeni nedeniyle tedavi altında olanlar ve D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç (barbitürat, fenitoin, rifampisin, izoniyazid, ketokonazol vb.) kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS 20 programı kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arası değişkenler karşılaştırılırken, parametrik koşullarda "bağımsız gruplarda t-testi" kullanıldı. Eşleştirilmemiş t-testi de non-parametrik Wilcoxon testi ile doğrulandı. Bütün bilgiler ortalama \pm standart sapma ile ifade edildi. Sayısal veriler için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Verilerin sınıflandırılması Spearman korelasyon analizi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri Tablo 1'de gösterildi. Tüm hastaların yaş ortalaması $60,9 \pm 9,3$ yıldır. Grupların yaş, menopoz yaşları ve VKİ arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Çalışmaya alınan hastaların biyokimyasal verileri ve kemik yoğunluğu değerleri Tablo 2'de gösterildi. Grup 1'in vitamin D düzeyi $11,4 \pm 3,8$ mcg/L, grup 2'nin vitamin D düzeyi $33,9 \pm 16$ mcg/L idi. PTH düzeyleri, grup 1'in $61,5 \pm 22$ pg/mL, grup 2'nin $42,3 \pm 18$ pg/mL idi. PTH düzeyleri grup 1'de anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0,01$). Her iki grup arasında lomber ve femur T skorları ile lomber ve femur KMD'leri arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$). Ortalama leptin seviyeleri, grup 1'de ($48,8 \pm 14,7$ pg/mL), grup 2'ye ($38,9 \pm 15,8$ pg/mL) göre anlamlı olarak yüksekti ($p = 0,01$). Grup 1'de leptin düzeyleri ile vitamin D ve PTH arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken VKİ ile pozitif bir ilişki saptandı ($r = 0,42$, $p = 0,02$). Grup 2'de leptin düzeyleri ile vitamin D arasında

	Grup 1 (n=27)	Grup 2 (n=41)	p
Yaş (yıl)	$60,4 \pm 8,6$	$61,2 \pm 9,9$	0,7
Menopoz yaşı (yıl)	$47,1 \pm 5$	$47,3 \pm 4$	0,8
VKİ (kg/m ²)	$26,1 \pm 2,9$	$25,4 \pm 3,1$	0,21

VKİ: Vücut kitle indeksi

	Grup 1 (n=27)	Grup 2 (n=41)	p
Vitamin D (mcg/L)	$11,4 \pm 3,8$	$33,9 \pm 16$	0,001
Parathormon (pg/mL)	$61,5 \pm 22$	$42,3 \pm 18$	0,01
Leptin (ng/mL)	$48,8 \pm 14,7$	$38,9 \pm 15,8$	0,01
Lomber T skoru	$-1,06 \pm 0,85$	$-1,02 \pm 0,95$	0,80
Femur T skoru	$-0,81 \pm 0,81$	$-1,01 \pm 0,82$	0,30
Lomber KMD (g/cm ²)	$0,953 \pm 0,11$	$0,927 \pm 0,11$	0,36
Femur KMD (g/cm ²)	$0,777 \pm 0,11$	$0,739 \pm 0,09$	0,13

KMD: Kemik mineral dansitesi

anlamlı ilişki bulunmazken PTH ve VKİ düzeyleri arasında aynı yönde anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $r = 0,46$, $p = 0,002$; $r = 0,4$, $p = 0,008$) (Tablo 3).

Tartışma

Bu çalışmada, postmenopozal osteoporozu olmayan kadınlar içerisinde vitamin D eksikliği olan grupta leptin seviyesinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi. Ayrıca her iki grupta da leptin ile VKİ düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Genel olarak osteoporoz ile VKİ arasında ters bir ilişki mevcuttur; ancak bu ilişkinin moleküler mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (17). 1994 yılında keşfedilen leptin, kanser ve diğer obezite ilişkili hastalıkların etiyolojisinde olası rolü nedeniyle büyük ilgi uyandırmıştır (1). Leptin, kemik metabolizması üzerinde iki farklı etki göstermektedir. Birincisi direkt uyarıcı etkisiyle osteoblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırarak, büyüme ve mineralizasyonu tetiklemek, diğeri ise hipotalamus aracılığı ile kemik gelişimi üzerindeki indirekt baskılayıcı etkisidir (5,6). Farelerde ve koyunlarda yapılan bazı çalışmalarda leptinin, kemik formasyonunu azalttığı gösterilmiştir (18,19). Matsunuma ve ark.'nın (20) çalışmasında, farelere leptin verdiklerinde, dolaşımda PTH düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Menendez ve ark.'nın (21) yaptıkları *in vitro* doku çalışmasında, insan yağ dokusundan leptin sekresyonunun, 25(OH) D tarafından negatif ve güçlü bir şekilde kontrol edildiği saptanmıştır. Bu çalışmalar bize leptin, 25(OH)D ve PTH ilişkili mekanizmaların, obezite ve osteoporoz arasındaki moleküler mekanizmalarda rol aldığı konusunda önemli ipuçları vermektedir. Vitamin D'nin biyoaktif formları olan 1,25-OH D₂ ve 1,25-OH D₃, kalsiyum ve kemik metabolizmasını düzenler; kalsiyum absorpsiyonunu stimüle eder ve hiperkalsemiye yol açmadan, KMD'sini artırır (22). Bu vitaminlerin dolaşımdaki öncülleri 25-OH D₂ ve D₃, D vitamininin en iyi ölçülebilen biyobelirteçleridir. Düşük 25(OH)D düzeyleri, yükselmiş PTH düzeyleri ile ilişkilidir. Yükselen PTH seviyeleri plazma kalsiyum ve fosfor seviyeleri ve kemik büyümesinin düzenlenmesinde rol alır (23). Son yıllarda diğer mikronutrient ve proteinlerle ilişkisi olan vitamin D düzeylerindeki eksikliğin, osteoporoz

	Grup 1		Grup 2	
	Leptin (ng/mL)		Leptin (ng/mL)	
	r	p	r	p
Vitamin D (mcg/L)	-0,01	0,9	0,04	0,7
PTH (pg/mL)	0,16	0,4	0,46	0,002
VKİ (kg/m ²)	0,42	0,02	0,4	0,008

PTH: Parathormon, VKİ: Vücut kitle indeksi

dışında artmış kardiyovasküler hastalık, kronik karaciğer hastalığı, kanser ve azalmış immün sistem fonksiyonları ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (24,25). Diğer çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamızda da düşük vitamin D düzeyi ile yükselen PTH düzeyinin ilişkili olduğunu saptadık. Bizim çalışmamızda vitamin D düşük olan grup 1'de PTH $60,2 \pm 22$ pg/mL, grup 2'de ise $41,2 \pm 17$ pg/mL olarak saptandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,02$). Leptin yağ dokudan salgılanır; dolayısıyla vücut yağ içeriği, dolaşımdaki leptin seviyesinin ana belirleyicisi olabilir. Donahue ve ark.'nın (26) aylarda yaptıkları çalışmada saptanan uzun süre inaktivite ile yağ ve leptinin indüklediği PTH artışının kemik metabolizması için önemli olduğu görülmüştür. Bu durum, artmış VKİ ile düşük osteoporoz insidansı arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Maetani ve ark.'nın (27) kadınlarda leptin, 25(OH)D ve PTH arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmasında, PTH ve leptin arasında güçlü, pozitif bir ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda leptin ve PTH arası grup 1'de anlamlı korelasyon görülmedi ($r=0,16$, $p=0,4$) ancak grup 2'de leptin ve PTH düzeyleri arası anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi ($r=0,46$, $p=0,002$). Maetani ve ark.'nın (27) yaptığı çalışmada PTH'ye benzer şekilde, leptin ile vitamin D seviyeleri arasında da korelasyon olduğu saptanmıştır. Bundan yola çıkarak vitamin D eksikliğinin, dolaşımdaki leptin ve PTH'yi birlikte etkilediğini belirtmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda her iki grupta da buna benzer anlamlı bir ilişki görülmedi. Aypak ve ark.'nın (28) erişkin obez hastalarda, vitamin D'nin VKİ ile ilişkisini inceledikleri çalışmada, 25(OH)D düzeylerinin, VKİ ile negatif ilişkili olduğu saptanmıştır. Maetani ve ark. (27) Leptin ile VKİ/vitamin D oranı arasında güçlü bir korelasyon göstermişler; artmış adipoz dokunun yüksek VKİ ile ilişkili olduğunu, böylelikle plazma leptin seviyesini artırdığını savunmuşlardır. Ayrıca Matsunuma ve Horiuchi (29) fareler üzerinde yaptıkları çalışmada leptinin, vitamin D'yi biyoaktif formlarına çeviren hidroksilaz enzimlerinin genlerini inhibe ederek, vitamin D yetersizliği oluşturduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte Menendez ve ark.'nın (21) çalışmasında, insan yağ dokusunda leptin salınımının, negatif ve güçlü olarak vitamin D tarafından kontrol edildiğini belirtmişlerdir. Yüksek 25(OH)D'nin düzenlediği leptin seviyesindeki değişimler, azalmış PTH ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda da; ortalama leptin seviyeleri, vitamin D seviyelerinin düşük olduğu grup 1'de, vitamin D seviyelerinin yüksek olduğu grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca çalışmamızın her iki grubunda da leptin ile VKİ arasında aynı yönde anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç

D vitamininin kemik metabolizması ve homeostazisi üzerine olan ilişkisi net olarak bilinmektedir. Ancak leptinin osteoblast farklılaşması, büyüme ve kemik mineralizasyonu

üzerindeki etkilerini ve D vitamini ile olan ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Bütün bu çalışmalara rağmen halen leptinin, kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi net olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmamızda osteoporozu ve obezitesi olmayan kadınlarda, leptin ile vitamin D ve PTH düzeyleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi amaçlandı. Leptin ile PTH ve VKİ düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilirken; vitamin D düzeyleri düşük olan grupta leptin seviyesinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar; leptinin osteoporozdan korumada vitamin D düzeyleri düşüklüğüne rağmen obeziteden bağımsız olarak da kemik mineralizasyonu üzerinde koruyucu etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Ancak leptin ile vitamin D, PTH, VKİ düzeyleri ve kemik homeostazisi üzerine etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için moleküler mekanizmaları açıklamaya yönelik daha büyük hasta grupları ile yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.Z.T. Konsept: F.D., A.D., D.S.E. Dizayn: İ.M.B., A.D., D.S.E. Veri Toplama veya İşleme: H.Y., A.Z.T., İ.M.B. Analiz veya Yorumlama: H.Y., A.Z.T., A.D. Literatür Arama: H.Y., A.Z.T., F.D. Yazan: H.Y., A.Z.T., F.D., A.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
2. Gualillo O, Lago F, García M, et al. Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue. *Endocrinology* 1999;140:5149-53.
3. Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M. Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin Chem* 1996;42:942-6.
4. Scriba D, Aprath-Husmann I, Blum WF, Hauner H. Catecholamines suppress leptin release from in vitro differentiated subcutaneous human adipocytes in primary culture via beta1- and beta2-adrenergic receptors. *Eur J Endocrinol* 2000;143:439-45.
5. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone* 2004;35:842-9.
6. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem* 2002;85:825-36.

7. 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 Endoc Metab* 1998;83:3469-75.
8. Thomas T, Burguera B, Melton LJ 3rd, et al. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone* 2001;29:114-20.
9. Roux C, Arabi A, Porcher R, Garnero P. Serum leptin as a determinant of bone resorption in healthy postmenopausal women. *Bone* 2003;33:837-52.
10. Brabant G, Horn R, von zur Mühlen A, et al. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia* 2000;43:438-42.
11. Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3909-13.
12. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(Suppl 6):1678-88.
13. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med* 2009;22:698-706.
14. Bordelon P, Ghetu MV, Langan RC. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician* 2009;80:841-6.
15. Hollick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080-6.
16. Hollick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79:362-71.
17. Glauber HS, Vollmer WM, Nevitt MC, Ensrud KE, Orwoll ES. Body weight versus body fat distribution, adiposity, and frame size as predictors of bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1118-23.
18. 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.
19. Pogoda P, Egermann M, Schnell JC, et al. Leptin inhibits bone formation not only in rodents, but also in sheep. *J Bone Miner Res* 2006;21:1591-9.
20. Matsunuma A, Kawane T, Maeda T, Hamada S, Horiuchi N. Leptin corrects increased gene expression of renal 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase and -24-hydroxylase in leptin-deficient, ob/ob mice. *Endocrinology* 2004;145:1367-75.
21. Menendez C, Lage M, Peino R, et al. Retinoic acid and vitamin D(3) powerfully inhibit in vitro leptin secretion by human adipose tissue. *J Endocrinol* 2001;170:425-31.
22. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
23. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005;135:317-22.
24. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11.
25. Fisher L, Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:513-20.
26. Donahue SW, Galley SA, Vaughan MR, et al. Parathyroid hormone may maintain bone formation in hibernating black bears (*Ursus americanus*) to prevent disuse osteoporosis. *J Exp Biol* 2006;209:1630-8.
27. Maetani M, Maskarinec G, Franke AA, Cooney RV. Association of leptin, 25-hydroxyvitamin D, and parathyroid hormone in women. *Nutr Cancer* 2009;61:225-31.
28. Aypak C, Yıkılkan H, Dicle M, Önder Ö, Görpelioğlu S. Erişkin Obez Hastalarda D vitamini Düzeyinin Vücut Kitle İndeksi ile İlişkisi. *Haseki Tıp Bülteni* 2013;51:95-8.
29. Matsunuma A, Horiuchi N. Leptin attenuates gene expression for renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in mice via the long form of the leptin receptor. *Arch Biochem Biophys* 2007;463:118-27.