

T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



OBEZLERDE VÜCUT YAĞ DAĞILIMI VE EPİKARDİYAL YAĞ İLE VİTAMİN D,  
OSTEOKALSİN VE PENTRAKSİN 3 ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTAUZMANLIK TEZİ

Dr. Özen DEDEOĞLU

DANIŞMAN

Doç. Dr. Güzin FİDAN YAYLALI

DENİZLİ - 2016

T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBEZLERDE VÜCUT YAĞ DAĞILIMI VE EPİKARDİYAL YAĞ İLE VİTAMİN D,  
OSTEOKALSİN VE PENTRAKSİN 3 ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Özen DEDEOĞLU

DANIŞMAN

Doç. Dr. Güzin FİDAN YAYLALI

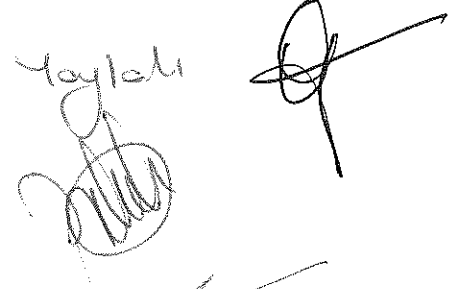
Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 18/11/2014 tarih ve 2014TPF048 kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ-2016

Doç. Dr. Güzin FİDAN YAYLALI danışmanlığında Dr. Özen DEDEOĞLU tarafından yapılan "Obezlerde Vücut Yağ Dağılımı ve Epikardiyal yağ ile Vitamin D Osteokalsin ve pentraksin 3 Düzeyleri Arasındaki İlişki" başlıklı tez çalışması 09/02/2016 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

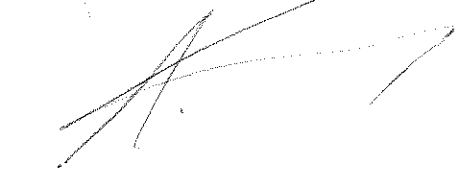
BAŞKAN

Doç. Dr. Güzin Fidan Yaylali



ÜYE

Doç. Dr. Boru Kade



ÜYE

Doç. Dr. Arif Kaya

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

23/02/2016

Doç. Dr. Çağdas ERDOĞAN

Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı

Yrd.



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde büyük emekleri olan, klinik bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, tez danışmanım çok değerli sayın hocam Doç. Dr. Güzin FİDAN YAYLALI'ya; ayrıca asistanlık eğitimim süresince hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımıyla bana örnek olan Sayın hocalarım Prof Dr Hatice Fulya AKIN'a, Doç. Dr. Gamze GÖKÖZ DOĞU'ya ve Yar.Doç.Dr Şenay TOPSAKAL'a; başta Prof. Dr. Nadir YÖNETÇİ olmak üzere tüm değerli hocalarıma; beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım, bilgisini ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan, dostluğunu her zaman hissettiren Uzm. Dr. Mehmet Sercan ERTÜRK'e teşekkür ederim.

Tez süresince yardımını esirgemeyen, tezimin her aşamasında yardımcı olan Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın saygıdeğer öğretim üyesi Doç. Dr. Yalın Tolga YAYLALI'ya ve Tıbbi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yar. Doç. Dr. Duygu HEREK'e teşekkürlerimi sunarım.

Beraber geçirdiğimiz dört yıl içinde her zaman yanımda olan Uzm. Dr. Ergün SOYSAL'a ve Uzm. Dr.Türkan TÜZÜN'e ;

Her zaman desteklerini hissettiğim, sabır ve sevgi ile yanımda olan canım aileme sonsuz teşekkürler.

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

<b>ONAY SAYFASI.....</b>	<b>2</b>
<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>3</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>4</b>
<b>TABLolar.....</b>	<b>6</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>7</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>9</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>10</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>11</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>13</b>
2.1.OBEZİTE.....	13
2.1.1.PREVELANS.....	16
2.1.2.ETYOLOJİ.....	17
2.1.2.1.ENDOKRİN SEBEPLER.....	17
2.2.KEMİK FİZYOLOJİSİ VE KEMİK DÖNGÜSÜNÜN BELİRTEÇLERİ.....	19
2.2.1.KEMİK YENİDEN YAPILANMASI.....	19
2.2.1.1.YIKIM.....	19
2.2.1.2.YAPIM.....	20
2.2.2.KEMİK DEVRİNİN BELİRTEÇLERİ.....	20
2.2.3.OBEZLERDE KEMİK DEVRİNİN BELİRTEÇLERİ.....	21
2.2.4.KEMİK VE YAĞ DOKUSU ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	22
2.2.5.OBEZİTEDE KEMİĞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	23
2.2.6.OSTEOKALSİN VE OBEZİTE İLİŞKİSİ.....	23
2.3.VİTAMİN D EKSİKLİĞİ VE OBEZİTE.....	24
2.3.1.VİTAMİN D EKSİKLİĞİ.....	24
2.3.1.1.VİTAMİN D EKSİKLİĞİ NEDENLERİ.....	25
2.3.1.2. VİTAMİN D EKSİKLİĞİ İÇİN RİSK ALTINDAKİ KİŞİLER.....	25
2.3.1.3. VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN KLİNİK BELİRTİLERİ.....	25
2.3.2. VİTAMİN D EKSİKLİĞİ, OBEZİTE VE İNSÜLİN DUYARLILIĞI.....	26
2.4.İNFLAMASYON, PTX3 VE OBEZİTE.....	26

2.5.OBEZİTE VE EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU.....	27
<b>3. HASTALAR ve YÖNTEM.....</b>	<b>28</b>
3.1.KARDİYOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	29
3.2.ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME.....	29
3.2.1.KİMT ÖLÇÜMÜ.....	30
3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	30
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>46</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>58</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>60</b>



## TABLULAR

Tablo 1. Vücut kitle indeksine göre aşırı kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması

Tablo 2. Obezitenin ölçüm yöntemleri

Tablo 3. Deri kıvrım kalınlığı

Tablo 4. Obezitenin endokrin sebepleri

Tablo 5. Kemik devrinin belirteçleri

Tablo 6. Obez ve normal kilolu kontrol grubunda antropometrik ölçümler

Tablo 7. Obez ve olmayanlar arasındaki yaş ortalaması

Tablo 8. İnsülin direnci olan ve olmayan gruptaki yaş ortalaması

Tablo 9. Obez ve kontrol grubunun sigara, egzersiz ve kırık öyküleri

Tablo 10. Obez ve normal kilolu grupta ilaç kullanım yüzdeleri

Tablo 11. obez kontrol grubu arasında nötrofil/lenfosit karşılaştırması

Tablo 12. Obez ve kontrol grubunun biyokimyasal değerleri

Tablo 13. İnsülin direnci olan ve olmayan grupta biyokimyasal değerler

Tablo 14. Obez ve kontrol grubu arasındaki epikardiyal yağ, subkutan-visseral ve preperitoneal yağ ve karotis intima media kalınlıkları karşılaştırması

Tablo 15. İnsülin direnci olan ve olmayanlar arasında subkutan yağ ve karotis intima media kalınlıkları karşılaştırması

Tablo 16. Obezlerde osteokalsin ile vücut yağ dağılımı arasında multipl regresyon analizi

Tablo 17. Obezlerde PTX3 ile vücut yağ dağılımı arasında multipl regresyon analizi

## KISALTMALAR

VKİ. Vücut kitle indeksi

BH. Büyüme hormonu (growth hormon )

TRAP. Tartate rezistan asit fosfataz

SHBG. Sex hormonu bağlayıcı globulin

25OHD. Serum 25 hidroksi vitamin D

1.25 (OH<sub>2</sub>) D<sub>3</sub>. 1.25 dihidroksivitamin D

PPAR $\delta$ . Peroksizom proliferator aktive edici reseptör gama

CTX. C telopeptid çapraz bağı

NTX. N telopeptid çapraz bağı

D-PYR. Deokspiridinoin

PICP. Tip 1 kollojen karboksiterminal propeptidleri

PINP. Tip 1 kollojen aminoterminal propeptidleri

CRP. C-reaktif protein

IL6. Interlökin 6

cOC. Karboksile osteokalsin

ucOC. Unkarboksile osteokalsin ,

Tip2DM. Tip 2 diyabetes mellitus

AKŞ. Açlık kan şekeri

ISI. İnsülin duyarlılık indeksi

PTX3. Pentraksin 3

HDL-C. Yüksek dansiteli lipoprotein

KAH. Koroner arter hastalığı

WBC. White blood cell(beyaz küre)

Hb. Hemoglobin

Plt. Platelet

TSH. Tiroid stimülan hormon

ALT. Alanin aminotransferaz

LDL. Düşük dansiteli lipoprotein

PTH. Parathormon

ALP. Alkalen fosfataz



LVEDD. Sol ventrikül diyastol sonu apı

LVESD. Sol ventrikül sistol sonu apı

İVSD. İnterventriküler septum diyastol sonu apı

DXA. Dual X-ray absorptometri

BT. Bilgisayarlı tomografi

KİMT. Karotis intima media thickness

EPF. Epikardiyal fat dokusu

NLR. Nötrofil/lenfosit oranı



## ÖZET

### Obezlerde Vücut Yağ Dağılımı Ve Epikardiyal Yağ İle Vitamin D, Osteokalsin Ve Pentraksin 3

#### Arasındaki İlişki

Obezite; kronik ve multifaktorial bir hastalıktır. Bu patolojik süreçte vücut yağ dağılımının ve özellikle visseral yağın etkisi önemlidir. Vücut kitle indeksinin 25 hidroksi vitamin D üzerindeki etkilerinin farklılığı gösterilmiştir. Son yapılan çalışmalar osteokalsin ile vücut yağ kitlesi ve açlık kan şekeri arasında negatif korelasyon vardır. Pentraksin 3; CRP ile homolog yapıyı paylaşan bir akut faz proteindir. Obezite kronik inflamatuvar bir durum olarak düşünülmektedir.

Çalışmaya menopoz öncesi 17-55 yaş aralığındaki 73obez ve 53normal kilolu kadınlar alınmış ve 25(OH) D vitamini, PTH, Osteokalsin ve PTX3 araştırılmıştır Vücut yağ dağılımı ultrasonografi ile değerlendirildi. Ayrıca vücut yağ oranı ve dağılımı biyoelektrikimpedans yöntemi ile TANİTA cihazı ile değerlendirilmiştir. EPF ekokardiyografi ile ölçülmüştür.

PTH bel çevresi ile pozitif koreleyken, 25 (OH)D ile visseral yağ dokusu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ilişki vardı. Aynı zamanda toplam yağ kitlesi 25 (OH) D ile negatif korele bulundu. 25 (OH) D ile karotis intima media kalınlığı(KİMT) negatif korele iken PTH ile KİMT pozitif korele bulundu. Osteokalsin obezlerde belirgin düşük bulundu. OC ile KİMT, VF, SCF ve PPF arasında korelasyon yoktu. Regresyon analizinde PTX3 ile cilt altı yağ dokusu ve bel çevresi arasında negatif yönde ilişki vardı.

Etnik köken, yaş ve cinsiyet bu ilişkilerde tol oynar. Bizim çalışmamız premenapozal Türk kadınlarda yapılmıştır. Vitamin D, PTH yağ dağılımı ve kardiyovasküler olaylar ile ilgili bulundu.Osteokalsin obezlerde düşükken yağ dağılımı ile ilişkisi bulunamadı. PTX3'ün obezitede rolü ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## SUMMARY

### Association of Vitamin D, Osteocalcin, Pentraxin 3 Levels With Fat Distribution & Epicardial

#### Fat in Obese Patients

Obesity is chronic and multifactorial disease. In this pathological process fat distribution, especially visceral adipose tissue is very important. It has been demonstrated that there are differences in the effect of body mass index (BMI) on the serum 25-hydroxyvitamin D levels (25-OH D. Recent studies suggested that plasma levels of osteocalcin (OC) were negatively associated with both fat mass and plasma glucose. Pentraxin 3 (PTX3) is an acute-phase protein that shares structural homology with C-reactive protein (CRP). Obesity is considered chronic inflammatory states.

73 obese premenopausal women (aged 17-55 years) and 53 women with normal BMI took part in this study. Serum concentrations of osteocalcin, PTX3, PTH, 25-OH D were measured. Body fat distribution was evaluated by ultrasonography. Total fat and fat ratio were also measured by Bioelectrical Impedance Analysis (BIA). EPF were also measured by echocardiography.

25-OH D were correlated negatively with waist circumference and VFT. Whereas PTH levels were positively correlated with WC. Total fat mass measured was also negatively correlated with 25-OH D. CIMT was negatively correlated with 25-OH D and positively correlated with PTH. OC was significantly lower in obese subjects. There wasn't any correlation between OC and VFT, SFT, PFT or EFT. Multiple regression analysis showed that PTX3 is correlated with WC and SCF.

Ethnicity, gender, and age may play a role in mediating this relation. This study showed that in premenopausal Turkish obese women, vitamin D may have a contributing factor on fat distribution so on cardiovascular risks in obesity. Although OC is lower in obese subjects it does not have any correlation with fat distribution. To clarify PTX3 role in obesity further studies are needed.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada sıklığı giderek artan obezite önemli bir sağlık sorunu olarak tanımlanmaktadır. Özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde her geçen gün obez popülasyonu giderek artmaktadır. Genetik faktörler ile birlikte, çevresel faktörler ve düşük fiziksel aktivite artan prevalanstan sorumlu tutulmaktadır. Obezite insülin rezistansı, hiperinsülinemi, hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı, tip 2 diyabetes mellitus, solunum sistemi hastalıkları, safra kesesi hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, kas eklem hastalıkları ve bazı kanser çeşitlerine neden olabilen sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmektedir.

Obezite beslenme ve inaktivasyon dışında çevresel faktörlerden etkilenir. Vitamin D eksikliği DM gelişiminde rol oynadığı ile ilgili yeteri kadar kanıt vardır. Düşük serum 25 (OH) vitamin D konsantrasyonları glukoz intoleransı ve DM gelişimi ile bağlantılıdır ve yüksek vitamin D alımları ile tip 2 DM riskinde önemli derecede azalma olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca serum 25 (OH) vitamin D konsantrasyonları serum glukozu ile ters orantılıdır. Dahası vitamin D eksiklikleri metabolik sendrom, abdominal obezite, hipertrigliseridemi ve hiperglisemi için risk faktördür. Bunlar vitamin D'nin insülin rezistansı /tip 2 DM ve metabolik sendromda rol oynadığını göstermektedir.

Adiposit doku hormonlarının kemik remodeling regülasyonunu yapması kemiğin enerji homeostazında feedback kontrol mekanizması olduğunu düşündürür. Yapılan birçok çalışmada osteokalsin (OC), glukoz metabolizması ve vücut ağırlığı arasındaki ilişki gösterilmiştir. Diyabetik –nondiyabetik bireylerde açlık plazma OC seviyeleri ile yağ kütlesi ve glukoz homeostazı ilişkisi üzerine yapılan bir çalışmada, açlık plazma OC seviyelerinin diyabetik bireylerde diyabetik olmayanlara göre daha düşük olduğu ve her iki grupta da beden kütle indeksi (BKİ), yağ kütlesi ve plazma glukoz seviyelerinin plazma OC seviyeleri ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Serum insülin ve yağ kütlesine göre düzeltme yapılan çoklu regresyon modeli ile plazma OC düzeyinin glukoz seviyeleri için tek başına negatif bir

belirleyici olduğu bildirilmiştir. OC seviyeleri ve vücut yağ dağılımı ve epikardial yağ dağılımı ilişkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Obezite ve metabolik sendrom kronik inflamatuvar durum olarak düşünölebilir. CRP, pentraxin ailesinin üyesidir ve akut ve kronik inflamasyonun plazma belirtecidir. Karaciğerde, inflamatuvar mediatörlere özellikle de İL-8 e karşı üretilir. CRP obezlerde artar ve kardiyovasküler risk ile ilgilidir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız; obezite etiyopatogenezini aydınlatmaya yardımcı olmaktır. Bununla birlikte vitamin D osteokalsin ve pentraksin 3 ile obezitenin klinik bulguları ve eşlik eden komorbid durumlar arasında ilişki saptanması durumunda prognoz öngörücü bir belirteç olarak kullanılabilir. Böyle bir ilişki saptanması durumunda hangi obezite hastalarında morbidite ve mortalitenin artmış olduğu tahmin edilebilecek ve koruyucu önlemler alınabilecektir. Böylece yaşam süresi ve kalitesi arttırılabilecektir. Tanı anında prognozun kötü seyredebileceği hastaların bilinmesi özellikle vasküler tutulum gibi yaşamı tehdit edici ek problemlerin gelişmesini tahmin edilebilecek önleyebileceğimiz için hastane başvurularını ve maliyeti azaltacaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.OBEZİTE

Obezite önemli bir halk sağlığı sorunudur ve dünya ekonomisi üzerinde ciddi bir yük oluşturur. Prevelans oranları dünyanın her yerinde artmakta olup gelişmiş ülkelerde ve fakir ülkelerde bu durum benzerdir.(1) Aşırı vücut kilosu tüm dünyada genel hastalılık yüküne katkıda bulunan altıncı önemli risk faktörüdür.Dünyada 1.1 milyar yetişkin ve tüm çocukların %10'u aşırı kilolu ya da obez olarak sınıflandırılmaktadır.İngiltere'de obeziteye atfedilen yıllık ölüm sayısı 30.000'dir.(2) 2000 yıldan uzun süredir medikal uzmanlar tarafından bilinen bir gerçek preobez[vücut kitle indeksi(VKİ) 25-29.9] ve obezlerde (VKİ>30 ) morbidite ve mortalitenin arttığıdır.(3) Obezite genel olarak vücuttaki yağ oranının anormal artışı olarak tanımlanabilir. Tablo 1 de vücut kitle indeksine göre aşırı kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması görülmektedir. (1)

Bu nedenle sadece vücut ağırlığının artışı obezite ile aynı anlama gelmez. Yağ dokusunda sağlığı bozacak boyutta ve aşırı düzeyde yağ birikimi obezite olarak değerlendirilmelidir.(4)Genç erkeklerde vücut ağırlığının yaklaşık %15-18'ini, kızlarda ise %20-25'ini yağ dokusu oluşturmaktadır. Yaşla birlikte insan vücudundaki yağ oranı artmaktadır. Erkeklerde yağ miktarı toplam vücut ağırlığının %25ini,kadınlarda ise %30'unu aşarsa obezite söz konusudur.(5) Vücut yağını doğrudan ölçmek güç olduğundan VKİ gibi dolaylı ölçümler kullanılmaktadır. VKİ yetişkinlerde aşırı kiloluluk ve obezite varlığının en yararlı ve en pratik göstergesidir.Kilogram cinsinden vücut ağırlığının,metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplanır.(1) Diyabet,hipertansiyon ve dislipidemi riski 21 kg/m<sup>2</sup> üzerindeki değerlerde yükselmeye başlamaktadır.Obezitenin yaşam beklentisini düşürdüğü bilinmekte olup yakın zamanda yapılan bir çalışmada 40 yaşına geldiğinde obezitenin yaşam beklentisini 7 yıl düşürdüğü gösterilmiştir.Yaşam beklentisinin düşmesinde temel neden obez kişilerde kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve çeşitli kanser gelişme sıklığının artmış bulunmasıdır. (2)

**Tablo1.Vücut kitle indeksine göre aşırı kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması**

Sınıflandırılma	VKİ (kg / m <sup>2</sup> )
Düşük kilolu	<18,5
Normal kilolu	18,5-24,9
<i>Fazla kilolu</i>	25-29,9
<i>Obez sınıf 1</i>	30-35
<i>Obez sınıf 2</i>	35-40
<i>Obez sınıf 3</i>	>40

VKİ dolaylı olarak vücut yağ miktarının genel bir göstergesi olup yağın dağılımı ile ilgili bilgi vermez. Direkt olarak yağ ölçümü içermediği için kas geliştiren sporcularda, hamilelerde,büyüme çağındaki çocuklarda, ileri derecede yaşlılarda,konjestif kalp yetmezliği veya böbrek yetmezliği gibi ödeme yol açan hastalıklarda yanılığara yol açabilir, bu sebeple bunlarda kullanılmamalıdır. Tablo 2’de obezitenin ölçüm yöntemleri bulunmaktadır.(5)

**Tablo2. Obezitenin Ölçüm yöntemleri**

I. Doğrudan Ölçüm

II. Dolaylı Ölçüm

A.İnspeksiyon

B.Antropometrik ölçümler

1.Boy ve ağırlık (Ideal kilo=boy-100-(boy-150)/4)

a.Aktüel kilo>%20 ideal kilo

b.VKİ=kg / m<sup>2</sup>

## 2 .Çevre ve çap ölçümleri

Bel /kalça oranı=WHR=AGR (N: 0.7-0,85)

Erkek>1 : Kadın>0,85

## 3. Deri kıvrım kalınlığı (mm)

Tablo 3 de deri kıvrım kalınlığı sınır değerleri görülmektedir.(5)

**Tablo 3: Deri kıvrım kalınlığı**

	Triceps (mm )	Subscapular(mm )	Toplam(mm )
Erkek	>23	>22	>45
Kadın	>30	>27	>60

## C. İzotop veya kimyasal dilüsyon yöntemi

1.Vücut suyu (3H<sub>2</sub>O:antipyrine)

2.Vücut potasyumu (40K)

## D.Vücut Yoğunluğu ve volümü

1.Su altı tartısı

2.Plethysmometric Yöntem

3.DualphotonAbsorpsiometer(DPA)

## E.İletkenlik

1.Total body electricalconductivity(TBEC)

2.Biyoelektirik impedans

## F. Görüntüleme yöntemleri

1.USG(Ultrasonografi )

2.CT(Bilgisayarlı Tomografi )

3.MRI (Magnetik rezonans )



### 2.1.1. Prevelans

Dünyada ortalama VKİ artmaktadır. Erkeklerin %36.9 unda, kadınların ise %38 inde VKİ25 kg / m<sup>2</sup>üstündedir.2013 de bildirilen obezite (VKİ>30kg / m<sup>2</sup>)oranlarına bakıldığında; Belçika'da erkeklerde %20 ve kadınlarda %21,7, Amerika'da hem erkek hem de kadınlarda ise %25,Meksika'da erkeklerde %21,6, kadınlarda ise %33, Güney Afrika'da erkeklerde %13,5, kadınlarda ise %42, Pakistan'da hem kadın hem de erkeklerde %14 tür.(7,8,11,12)Geniş aralığa rağmen bir çok popülasyonda tüm veriler geçen 30 yılda fazla kilolu popülasyonun arttığını göstermektedir.

Türkiye genelinde 1997-1998 yılları arasında 20 yaş ve üzeri 24.788 kişi üzerinde yapılan TURDEP(Turkish Diabetes Epidemiology Study) çalışmasının sonuçları değerlendirildiğinde; kadınlarda %29,9, erkeklerde % 12,9 toplamda ise % 22,3 düzeylerinde obezite prevalansı tespit edilmiştir. Bu çalışmada, obezite prevalansı kentsel alanda % 23,8 iken 33 kırsal alanda % 19,6 olarak tespit edilmiştir. Ülke geneli değerlendirildiğinde doğu bölgelerinde batıya oranla daha az obezite sıklığı tespit edilmiştir.(6,13,14) Türkiye genelinde yapılan TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması)çalışmasında,20 yaş ve üzeri 23,888 kişi değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre; obezite oranı kadınlarda % 36,17, erkeklerde % 21,56, toplam olarak%25,20 bulunmuştur.(15) Onat ve arkadaşlarının Türk erişkinlerde yaptığı TEKHARF çalışmasında, 1990 yılında oluşturulan bir kohort ile ülkemizdeki kalp hastalıkları prevalansı ve bunu etkileyen faktörler incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ülkemizdeki obezite prevalansı; 1990 yılında erkeklerde % 12,5,kadınlarda % 32 olarak bulunmuştur. Obezite prevalansı kişilerin kentsel ve kırsalyerleşimi gözetilerek değerlendirildiğinde, obezite kentlilere kıyasla kırsal kesimde biraz daha sık rastlanmıştır. (erkeklerde %8'e karşılık % 10,4, kadınlarda % 27,7'ye karşılık % 29,7). Obezite prevalansının bölgelere göre dağılımı incelendiğinde; erkeklerde en yüksek Akdeniz ve Karadeniz bölgelerinde (% 16,9 ve % 16), en düşük Ege'de (% 2,5), kadınlarda en yüksek Karadeniz'de (% 35,6),en düşük Akdeniz'de % 14,1 olarak bulunmuştur. TEKHARF çalışmasının 2001/2002 yılı takibinde ise obezite prevalansı; erkeklerde % 25,3, kadınlarda 44,2 olarak bulunmuştur.14 yıl önceki taramaya göre, obez kişi sayısı yaklaşık % 90 oranında

artmıştır. Halen 3,2 milyon erkek ve 5,5 milyon kadında obezite bulunduğu tahmin edilmektedir. (16)

### 2.1.2. Etyoloji

Obezite, irade eksikliğine bağlı basit bir problem değil, iştah regülasyonu ve enerji metabolizmasını içine alan kompleks bir hastalıktır.(6) Genetik yatkınlık zemininde enerji dengesinin bozulmasını tetikleyen çeşitli çevresel faktörler dışındahormonal ve metabolik bozukluklar ve farmakolojik maddeler obezitenin oluşumunda rol almaktadır. Günümüzde, obezitenin yemek yeme davranışı bozukluğu ve hipotalamiktermojenez kontrol mekanizmalarının bozulması sonucu adipoz doku ile hipotalamus arasındaki denge ve kompensasyonun bozulması ile oluştuğu düşünülmektedir. (17)

#### 2.1.2.1 Endokrin sebepler

Cushing sendromu santral obezite ile karakterizedir. Hiperinsülinizmi insülinoma vakalarında muhtemel hiperfajinin stimülasyonu ile metabolik etki sonunda obezite oluşmaktadır. Obezitede açlık plazma insülini artmıştır ve oral glukoza karşı aşırı insülin yanıtı vardır. Ayrıca hepatik insülin atılımınınazalmış olması da periferinsülin seviyesini arttırmaktadır. Gerek insülin reseptörü gerekse postreseptör kademelerdeki defekt sonucunda insülin duyarlılığı da azalmaktadır. Hiperinsülinemi ve insülin rezistansında insülin duyarlı subkutan adipositlerde lipoliz inhibe olmakta ve visseral adipositlerden kaynaklanan serbest yağ asidinin(SYA) seviyesi artmaktadır. Portal SYA artışı ile karaciğere aşırı SYA artışı ile gelmesi de insülin direncini daha da arttırmaktadır. Ayrıca insülinin seks hormonu bağlayıcı globülinin sekresyonunuinhibe edip serbest testosteronu arttırması ve overlerden de androjen yapımını uyarması da önemlidir. İnsülin rezistansında adipositlerdeki lipolizin inhibisyonu sonunda obezite meydana gelir. Hipotiroidizmde katabolizma azalmıştır. Ayrıca klinefelter, turner sendromları ve erkek hipogonadizmde de obezite görülmektedir.(17,18) Tablo 4’de obezitenin endokrin sebepleri görülmektedir.

Tablo 4. Obezite etyolojisindeki endokrin sebepler

- Cushing sendromu
- Hipotiroidi
- Kraniofarenjiyoma
- Turner sendromu
- Erkek hipogonadizmi
- İnsülin rezistansı
- Diyabetes mellitus
- Polikistik over sendromu
- Psödohipoparatiroidizm
- Büyüme hormonu eksikliği

Obezitede periferde glukokortikoid reseptörleri artmıştır. Kortizon, insülinin adipo hücrelerdeki antilipolitik etkisini inhibe eder. Adrenokortikal fonksiyonlardaki hızlanma ve periferde klirens artış adrenal androjen yapımının artışı ile sonuçlanırken, DHEA yapımının artışı özellikle abdominal obeziteyi arttırmaktadır. Kadınlarda estradiol ve androjen yoğunluğunu azaltıp adipositleri androjenlerin etkisinden korurken, postmenapozal dönemde bu etkinin kaybedilmesi ile santral obezite oluşabilmektedir. (17)

Büyüme hormonu (GH) eksikliği olan çocuklarda abdominal yağ depolanması vardır. GH eksikliği ve duyarsızlığı ile uyarılara karşı GH yanıtı da azalmıştır. Obezitede GH sekresyonunun değişmesi bağlayıcı proteinlerdeki ve İGF-1 deki değişiklikler nedeni ile olmaktadır. GH ve insülin; preadipositlerin adipositlere dönüşmesinde rol oynar. (17,19)

## 2.2. KEMİK FİZYOLOJİSİ VE KEMİK DÖNGÜSÜNÜN BELİRTEÇLERİ

Erişkinlerde kemik sürekli yeniden şekillenir; öncelikle yıkılır (rezorbsiyon ) ve sonra tekrar yapılır(formasyon).(20,21) Mikrofraktürlerin onarımı ve stres ve diğer biyomekanikal zorluklara modifikasyona izin verme için yıkım ve yeniden yapılanma gereklidir.

### 2.2.1. KEMİK YENİDEN YAPILANMASI

#### 2.2.1.1. Yıkım

Kemik yıkımı; hematopoeitik kök hücrelerinden türeyen ve hücre membranlarında asit fosfataz içeren osteoklastlarla başlar.(21-23) Asit fosfataz aktivitesi aynı zamanda prostat bezi gibi dokularda bulunur; iki formun ayrımı tartrate inhibisyonuna bağlıdır.(TRAP) Osteoklastlar kemik yüzeyine yapışır ve kemik mineralleri ve fragmente kollojenler ile ilintili kemiği rezorbe eden asit ve hidrolitik enzimleri salgırlar. Bu kollojenin bazıları serbest pyridinolin ve deoksipiridinolin gibi en küçük kimyasal ünitelerine tamamen sindirilir ve idrar ile atılır. Ancak bazıları tamamen sindirilmez NTX alfa 1 ve alfa 2 zincirleri ile çapraz bağları ile birleşen pyridinoline formasyonu ile sonuçlanır, pyridinoline de idrar ile elimine edilir.(23,24)

Kemik kollojeni ile karakterize olan pyridinoline çapraz bağlarının 3 tipi vardır :  
Deoksipiridinolin (D-PYR ); kemikte ve dişte temel olarak bulunan (26,27)

N-telopeptid (NTX); N telopeptid içindeki alfa 1 ve 2 bağlarının katıldığı pyridinoline çapraz bağları

C-telopeptid (CTX ); aspartat ve karboksitelopeptid bölgesinden gelen glisin arasına isomerize bağlanmış alfa 1 peptid parçası (28)

### 2.2.1.2 Yapım

Tip 1 kollojen ve osteokalsin gibi diğer proteinlerden sentez edilen osteoblastlarca başlar. Osteokalsin mineralizasyon ile oluşan organik substrat ile ekstrasellülerde birleşir ve osteoid oluşur.(21) Osteoblast hücre membranlarına bağlı alkalın fosfataz içerir.Bu alkalın fosfataz plesental ve hepatic alkalın fosfataza fonksiyonel olarak benzer,fakat antijenik olarak farklıdır. (25)

### 2.2.2. KEMİK DEVRİNİN BELİRTEÇLERİ

Kemik yıkımı; kemik mineral ve çoğu kollojen ile birleşmiş şekilde olan osteoidlerin serbest kalması ile sonuçlanır. Sonrasında tamamen aminoasit yapılarına sindirilmez, serum ve idrarda ölçülebilen peptidler oluşur. Tablo 5'te kemik devrinin belirteçleri yer almaktadır. Bu peptidlerin toplam miktarı kemik resorpsiyon hızından etkilenir.(23, 29)

**Tablo 5: Kemik Devrinin Belirteçleri**

<b>Yapım</b>	
Osteokalsin	Serum
Kemiğe spesifik alkalın fosfataz	Serum
Tip 1 kollojen C terminal propeptid	Serum
<b>Yıkım</b>	
Tip 1 kollojen N-telopeptid	İdrar-serum
Tip 1 kollojen C-telopeptid	İdrar-serum
Serbest deoksipiridinolin	İdrar
Serbest piridinolin	İdrar
Hidroksipirolin	İdrar
Tartrate dirençli asit fosfatazın 5b izoformu	Serum

Kemik spesifik alkale fosfat ve osteokalsinin serum konsantrasyonu, osteoblastların hücrel aktivitesi ile etkileşir.(23,25,30,31) Tip 1 kollajen karboksiterminal ve aminoterminal propeptidlerinin serum konsantrasyonları (PICP ve PINP ) yeni kollojen sentezini etkiler. PINP ölçümleri PICP'e göre kemik kollojeni için daha özgün görülmektedir.(32)

Kollojen çapraz bağlarının idrar ve serum konsantrasyonları kemik rezorpsiyonunu etkiler.Sonuç olarak idrar kalsiyumu, hidroksirolin atılımından daha iyibir kemik rezorpsiyon belirtisidir.(33) Bununla birlikte aspart ve glisin arasındaki izomerize bağ ile C telopeptid çapraz bağı(CTX) ve alfa 1,alfa 2 yi bağlayan N telopeptid çapraz bağı(NTX) ve deoksipiridinolin nerede ise sadece kemikteki kollojenden gelmesi nedeni ile bunların ölçümü kemik rezorpsiyonunun spesifik belirtecidir.(34)

Bu sebepler ile; kemiğe özgün alkalefosfat ve PINP kemik yapımının klinikte en kullanışlı ve yaygın ölçütü iken;idrar NTX ve serum CTX kemik yıkımının en kullanışlı belirtecidir.(32,35)

### 2.2.3.Obezlerde Kemik Devrinin Belirteçleri

2013'de Helsinki Üniversitesi'nde çocuk hastanesinde yapılan yaş ortalaması 19 olan obez ve kontrol grubunda kemik devrinin belirteçlerine bakılmıştır; bütün kemik yapım belirteçleri; kemiğe spesifik alkale fosfat dışında; obez hastalarda düşüktür.Referans hattındaki farklılıklar sırası ile,tip 1 kollojenin N terminal propeptidleri,tip 1 kollojenin çapraz bağı telopeptidleri,tartrate dirençli asit fosfat, total osteokalsin ve karboksile osteokalsin için %40-35-17-31 ve 21dir .(p <.05) (36)

Osteokalsinin rolü, glukoz homeostazisinde indirektir ve glukoz ve insülden sonra diğer faktörler ile aracılık eder; çoğu kanıt iskeletin insülini ve pankreatik insülin sekresyonunu adipositleri değiştirerek etkilediğini gösterir.(37,38) Osteokalsin, vitamin K' ya bağı karboksile olur ve kemik matriksine büyük afinite ile bağlanır. Osteokalsinin bir kısmı unkarboksile kalır ve endokrin döngüsünde habercidir.(39,40)Kesitsel çalışmalarda;

yaşlılarda(41,42), gençlerde(43) ,obezlerde(44); açlık kan şekeri, insülin, insülin direnci osteokalsin ile ters orantılıdır(39-45); fakat bu bağ bütün çalışmalarda ifade edilmemiştir. (46,47)Ayrıca kemik döngüsünün baskılanması glukoz metabolizması ile bağlantılı olarak görülmemektedir.(48)Obezite; inflamatuvar sitokinler; adipokinler ve serbest yağ asitleri aracılığı ile kemik metabolizması üzerinde zararlı etkiler gösterir.(49)

#### 2.2.4. Kemik ve Yağ Dokusu Arasındaki İlişki

Pluripotent kök hücre matür hücre tiplerine farklılaşır; adipositler, osteoblastlar ve kondrositler. Stroma hücresi osteoblast ya da adiposite farklılaşabildiği için bunu ilerideki kemik ve yağ dokusu arasındaki denge belirler. Aynı zamanda dönüşümü; kemik iliği yağ oranı ve kemik mineral dansitesi de etkiler.Hem osteoporoz hem de yaşla ilişkili kemik kaybı ilikte artmış adipogenez ile ilişkilidir(50); bu durumda stromal hücreler osteoblastlara göre daha öncelikli olarak adipositlere dönüşür.

Peroksizom proliferator–activated receptör gama(PPAR $\delta$ ); adipogenezin başlatılması ve osteoblastogenezin inhibe edilmesinde merkezi role sahiptir.(51) Tiazolidinedionlar (rosiglitazon) insülin duyarlılığını artırır ve aynı zamanda adipoz dokuyu arttırdığı ve kemik kitlesini azalttığı ve kırık riskini arttırdığı gösterilmiştir.(52) Özellikle visseral yağ dokusu olmak üzere; adiposit dokuyu arttıran diğer bir ilaç ise glukokortikoidlerdir. Ayrıca düşük dansiteli lipoprotein oksidasyon ürünleri direk ilik kök hücrelerinin adipojenik olmalarını sağlayarak osteoporotik kemik kaybına sebep olurlar.(53) İnaktivite ve immobilizasyona bağlı iskeletin doldurulamaması adiposit diferansiyasyonunu artırır.(54)Aynı zamanda obezitedeki yüklü adipoz dokusunun düşük hızda kemik yapımı ile ilişkisi olduğuna dair kanıtlar vardır .(55)

### 2.2.5 . Obezitede Kemii Etkileyen Faktörler

Obezitede yüksek kemik mineral dansitesi ve kemik mineral içeriği bir çok faktörden etkilenir.(56) Bunlar kemikte yüklü mekanikal doluş(57,58) ve değiştirilmiş hormonal çevre ve adipokinlerin yüksek serum seviyeleridir.(56-60) Zayıf kişiler ile karşılaştırıldığında obez kişilerde yüksek serum östrojen ve Parathormon(PTH), düşük serum 25 hidroksivitamin D(25OHD) ve sexhormon bağlayıcı globulin(SHBG) ve büyük olasılıkla düşük 1.25dihidroksivitamin D(1,25(OH)2D3) bulunur ve hepsinin kemikte etkileri vardır.(61,56,60) Düşük serum 25OHD düzeyleri obezlerde adipoz dokudaki depolanmaya bağlı gibi görünmektedir.(62)Yüksek PTH'ın vücuttaki fazla yağ ile oluştđu bilinmektedir.(63,64) Fakat PTH kalsiyum metabolizması ve proinflamatuvar sitokinleri etkileyerek kemik üzerinde zararlı etkiler bırakır.(65,66)

Obezite aynı zamanda insülin, amilin, preptin(67) gibi anabolik pankreas hormonlarının yüksek düzeyleri ile bağlantıdır.(68-70)Obezitede aynı zamanda; interlökin 6(IL6),monosit kemotraktan protein -1 ve c-reaktif protein(CRP)gibi inflamatuvar sitokinlerin dolaşan konsantrasyonu yüksektir.(71)Sağlıklı kişilerde yüksek inflamatuvar sitokin düzeyleri yüksek kemik döngüsü ile ilişkilidir(72),fakat obezlerdeki rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır.(73)

### 2.2.6. Osteokalsin ve Obezite İlişkisi

Osteokalsin pre-pro-form olarak osteoblastlar tarafından sentezlenir ve post-translasyonel karboksilasyon ile matür protein oluşur.(90) Bu molekül dolaşımında karboksile(cOC)formda; çok az miktarda karboksile olmayan(ucOC) formda, bulunur. Total serum osteokalsin (TOC) kemik yapım ve döngüsünün belirteçidir. Hayvan modellerinin kullanıldığı çalışmalarda osteokalsinin; yağ dokusu ve glukoz metabolizmasını değiştirerek vücut enerjisini düzenlediği gösterilmiştir.(91) ucOC direk  $\beta$  –hücre kitle ve proliferasyonun artırarak etki gösterir;bu da insülin sekresyonunu arttırır. Ayrıca insülin duyarlılığını artıran adiponektinin sekresyonunuve enerji harcaması için gerekli genlerin ekspresyonunu arttıran beyaz adipositleri etkiler.(92) Osteokalsin osteoblastlardan salgılanmanın yanında; lokal olarak adiposit ve megakaryositlerden de salgılanır.(93)İnsanlarda da hayvan çalışmaları ile



uyumlu olarak osteokalsin düzeyleri tip 2 diyabetes mellitus (tip 2 DM) hastalarında azalır ve insülin direnci ile ve yağ dokusu ile ters orantılıdır.(95,96) Kesitsel çalışmalar metabolik sendrom kriterlerini gözlemlemeye başlayınca; osteokalsin ile başta kardiyovasküler risk olmak üzere bir çok metabolik sendrom kriteri arasında ters orantı olduğunu göstermiştir. (97,98) Önceki çalışmalarda TOC ile açlık kan şekeri (AKŞ) ve HbA1C arasında ters orantı gösterilmiştir.(99,100,101) Yine total osteokalsinin VKİ ile ters orantısı gösterilmiştir.(100) Fakat vücut yağ dağılımı ve EPF ile OC arasındaki ilişkiyi direkt gösteren bir araştırma henüz yapılmamıştır.

### 2.3. VİTAMİN D EKSİKLİĞİ ve OBEZİTE

Vitamin D major kaynağı dermal sentez olan, yağda çözünen bir vitamindir. Diyet ve dermal sentez ile alınan vitamin D biyolojik olarak inaktiftir, enzimsel dönüşüm ile aktifleşir.

#### 2.3.1. Vitamin D eksikliği

Erişkinlerde osteomalazi ile karakterize vitamin D eksikliği gelişmiş ülkelerde nadir görülür. Ancak subklinik vitamin D eksikliği gelişmiş ülkelerde görülebilir ve osteoporoz, artmış düşme riski ve kırık olasılığı ile ilişkilidir. Vitamin D depoları yaşla özellikle kış mevsiminde azalır.(74,75) Vitamin D yeterliliğine 25 –hidroksivitamin D ölçümü ile karar verilir. İnstitute of Medicine (İOM) bazı çalışmalarda 20-40 ng/ml (50-100 nmol /L) önerirken(76), farklı uzmanlar 30-50 ng/ml (75-125 nmol /L) önermektedir.(76) Uzmanlar hemfikirdir ki: 20 ng/ml altındaki 25OHD düzeyleri iskelet sağlığı için suboptimaldir. The Endocrine Society (ENDO), The National Osteoporosis Foundation (NOF), The International Osteoporosis Foundation (İOF), The American Geriatric Society (AGS) asgari düzeyin 30 ng/ml olmasını önermektedir.(77,78)

### 2.3.1.1.Vitamin D eksikliği Nedenleri

- Azalmış alım
- Azalmış absorbsiyon
- Güneş maruziyetinin azalması
- Hepatik yıkımın artması
- Endojen sentezin azalması(karaciğerde 25-hidroksilasyon azalması veya böbrekte 1-hidroksilasyon azalması )
- Uç organ direnci

1-alfa hidroksilaz eksikliği ve uç organ direnci olan hastalarda;25OHD düzeyi normal aralıktadır

### 2.3.1.2.Vitamin D Eksikliği İçin Risk Altında Olan Kişiler

- Koyu tenli kişiler
- Obez vakalar
- Vitamin D metabolizmasını artıran ilaç alan kişiler (fenitoin gibi)
- Hospitalize olgular
- Koruyucu kıyafetler ve güneş kremlerinin kullanımını
- Osteoporozlu kişiler
- İnflamatuar barsak hastalığı ya da çölyak gibi malabsorbsiyon sahibi hastalar (79-85)

### 2.3.1.3. Vitamin D Eksikliğinin Klinik Belirtileri

Hastaların çoğunluğunun vitamin D eksikliği orta düzeydedir (serum 25OHD 15-20 ng/ml ) ve asemptomatik olarak görülür. Serum kalsiyum, fosfor ve alkaline fosfataz tipik olarak normaldir.%40-51 hastada (serum 25OHD 20 ve 10 ng/ml'den az)serum parathormonu(PTH) yükselir. Vitamin D eksikliğine sekonder PTH yüksekliği gelişen hastalar kemik kaybı,düşük

kemik kitlesi(kemik dansitometresi) için risk altındadır.(86-88) Uzamış, ciddi vitamin D eksikliğinde,kalsiyum ve fosforun intestinal absorpsiyonu bozulur.Hipokalsemi oluşarak,sekonder hiperparatiroidizme neden olur;ki fosfatüri,kemiklerde demineralizasyona neden olur.Uzun sürdüğü takdirde erişkinlerde osteomalazi gelişir.Kemik ağrısı, hassasiyeti, kas güçsüzlüğü, kırıklar ve zor yürüme gelişebilir.

### 2.3.2. Vitamin D Eksikliği, Obezite ve İnsülin Duyarlılığı

Obezite, hipovitaminoz D için iyi bilinen bir risk faktörüdür. D vitamininin yağ dokusundan sekestrasyonu; obezlerdehipovitaminozün artmış prevalansının iyi bilinen açıklamasıdır.(102,103) Obezite; tip 2 DM patogenezinde anahtar rola sahip insülin rezistansının kanıtlanmış risk faktörüdür. Hipovitaminoz D, insülin rezistansı ve tip 2 DM ile ilişkilidir.Son çalışmalar göstermiştir ki; obezitenin sınıflandırılmasına göre25 (OH) D ile insülin duyarlılık indeksi(ISI) arasında farklı korelasyonlarolabilir. Karıştıran faktörler dışlandıktan sonra; fazla kilolu grupta ISI varyantının %13.1'iniserum 25 (OH) D ilişkili bulunurken, normal kilolu grupta bu oran sadece %3.7'dir.(104) Vitamin D için sınırın 20 ng/ml olarak alındığı bir çalışmada eksiklik bulunan grupta %30,diğer grupta ise %11 metabolik sendrom için risk altındadır.(105)

### 2.4. İNFLAMASYON , PENTRAKSİN 3 (PTX3) VE OBEZİTE

PTX 3; C-reaktif protein(CRP) ile homolog yapıyı paylaşan bir akut faz proteindir. İnflamatuar uyarı altında olan adiposit, endotelial hücreler ve makrofajlarda üretilir. CRP'nin ana kaynağı ise hepatositlerdir. Obezite ve metabolik sendrom kronik inflamatuvar durumlar olarak değerlendirildiği için; PTX 3 de CRP gibi patogenezinde yer alabilir. CRP; sağlıklı erkeklerde vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, AKŞ ve IL-6 ile pozitif korele; yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-C) ve adiponektin ile negatif koreledir. Tersine PTX3; adiponektin ile pozitif korele ve vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi ve trigliserid ile negatif koreledir. VKİ arttıkça, plazma CRP artarken, plazma PTX3 belirgin azalır. Metabolik sendromun bir komponentine sahip kişiler; olmayanlar ile karşılaştırıldığında ise plazma CRP ve PTX3 sırası ile daha yüksek ve daha düşüktür. Sonuç olarak; metabolik sendrom ve obezite gelişiminde PTX3 ve CRP birbirlerine karşı yer alırlar.Artmış CRPdüzeyi gelecek kardiyovasküler riski hesaplamada

önemlidir.(106-110) PTX 3 geninin ekspresyonu umbilikal venedeki ve aortik endoltelyal hücrelerdeki HDL-C ile stimüle olur.(111) Metabolik sendrom ve obezitede plazmadaki HDL-C de düşme,düşük PTX 3 düzeylerinden sorumlu olabilir.Ama bir çalışmada metabolik sendrom ve obezitede HDL-C ile PTX3 pozitif korele bulunmamıştır.Aynı çalışmada PTX3 ile anti-aterosklerotik özellikleri olan ve adiposite spesifik bir plazma proteini olan adiponektin ile pozitif korele bulunmuştur. Sistemik klinik hipoadiponektinemi; obezite, tip 2 DM ve koroner arter hastalığı(KAH) ile yakın ilişkilidir. Obezlerdeki adipoz dokudaki artmış oksidatif stres adiponektin üretiminin azalması ile sonuçlanır. (112)

## 2.5. OBEZİTE VE EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU

Obezite kardiyovasküler hastalıklar için bilinen bir risk faktörüdür, fakat obez kişilerdeki kardiyovasküler hastalıklar heterojendir. Metabolik olarak benign obezler; obezitenin klinik kriterlerini doldurmaktadır; VKİ ve bel çevresi gibi yağ dokusu ile ilgili kardiyometabolik risk faktörleri özellikle düşük insülin direnci ya da daha az metabolik sendrom kriterine sahip grupta daha azdır.(114-117) Yapılan çalışmalara göstermiştir ki; koroner ateroskleroz yükü ile ilgili olan adipoz depoları epikardial, periaortik, intratorasik ve visseral abdominal adipoz dokulardır.(118-125) Epikardiyal yağ dokusu(EFT) arttıkça visseral yağ dokusu da artma eğilimindedir.(126) Kardiyometabolik hastalıkların önemli bir belirteci olan visseral yağ dokusu genel yağ birikiminden daha fazla risk oluşturmaktadır. Visseral yağın kalp etrafında depolanan özel bir şekli olan epikardiyal yağ, çok sayıda adipo-sitokin üretme ve salma yeteneği sayesinde önemli bir kardiyovasküler risk belirteci olarak düşünülmektedir. Epikardiyal yağın fizyolojik ve metabolik önemine dair artan deliller mevcuttur. Epikardiyal yağ kalınlığı ve hacminin her ikisinin de obezite, bozulmuş glikoz intoleransı, metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet ve ateroskleroz ile güçlü korelasyonları mevcuttur.(130)Epikardiyal yağ dokusu ile vücut inflamatuvar cevabı ve kişinin diyet alışkanlıkları yakından ilişkilidir. Sağlıklı kişilerde EFT hem vasküler fonksiyonlar için koruyucu hem de kardiyum için enerji sağlayıcıdır. EFT artması ise lipolitik, protrombotik ve proinflamatuvar süreci birlikte getirir. Yapılan çalışmalar EFT ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi göstermiştir. (127-129)

### 3.HASTALAR VE YÖNTEM

Etik kurulun 27/05/2014 tarih ve 8 nolu dosya onayı sonrasında, Aralık 2014ve Nisan 2015 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı'nda obezite tanısı ile izlenmekte olan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 73 hasta çalışmaya alındı. Dâhil edilme kriterleri;

- 1.VKİ> 30 kg/m<sup>2</sup>
- 2.Daha önceden diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp yetmezliği,koroner arter hastalığı olmayan
- 3.Hormon tedavisi veya antikoagülan tedavisi almayan
- 4.Premenapozal bayan
5. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan obezlerdir.

Hipotezimizi test edebilmek amacıyla çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan gönüllü 73obez bayan ve kontrol grubu olarak yaş-cinsiyet eşleştirmeli sağlıklı 53gönüllü alındı. Tüm hastalar ve sağlıklı gönüllüler çalışma hakkında bilgilendirildi.

Tüm hastalarda VKİ ve bel çevresideğerlendirilmiştir. Boy-kilo ölçümleri tanita cihazı (TANITA BC418 VÜCUT ANALİZ TARTISI) ile yapıldı. Yağ dağılımı biyoelektrik impedans analizi (BIA) ile yapılmıştır. Epikardiyal yağ değerlendirmek için de ekokardiyografik olarak epikardiyal yağ ölçümü yapılmıştır. Ayrıca viseral yağ, preperitoneal yağ ve subkutan yağ ölçümleri ultrasonografik olarak değerlendirilmiş ve karotis intima media ölçümleri yapılmıştır.

Hastalara biyokimyasal değerlenirmede açlık kan şekeri, insülin, ALT, kreatinin, lipidprofili(LDL, HDL, trigliserid), CRP, hemogram, düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalenfosfatazdır. HOMA ile insülin direnci hesapladık.(113)

$$HOMA = \frac{AÇLIKANŞEKERİ \times AÇLIKPLAZMAİNSÜLİNİ}{405}$$

Ek olarak Tıbbi biyokimya laboratuvarımızda osteokalsin,25 (OH) vitamin D ve pentraksin çalışılmıştır . Kanlar ortalama 7 saat açlık sonrası sabah 08.00da brakial venden alınmıştır.

### 3.1.Kardiyolojik değerlendirme:

Ekokardiyografik tanı yöntemleri; vivid 7ekokardiyografik cihazları kullanılarak görüntülenen sol lateral dekübit pozisyonundan standart görüntüleme ile icra edilmiştir. Sol ventrikül internal kalınlığı ve duvar kalınlığı ölçümü American Ekokardiyografi Cemiyetinegöre parasternal long aksında midkordal sınırdaki oluşan M mode ekokardiyografi çizgi rehber alınarak hesaplanmıştır.

Bütün ekokardiyolojik ölçümler hastaların klinik ve laboratuvar karakterini bilmeyen bir doktor tarafından analiz edilmiş olup çalışma için değişkenlik bütün ekokardiyografik ölçülerde %5'ten azdır. Sol ventrikül kitle indeksi Amerikan ekokardiyografi cemiyetine göre hesaplanmış ve vücut yüzey alanına göre indekslenmiştir.

Epikardiyal yağ miyokardiyum dış duvarı ve perikardiyum visseral yüzü arasında kalan ekokardiyografinin görmediği alan ve kalınlığı üç kardiyak sükusun sonunda sağ ventrikül üzerinden dik olarak ölçülmüştür.

### 3.2.Ultrasonografik değerlendirme:

Olguların subkutan yağ ölçümleri için 5-12 MHz frekans aralığına sahip lineer transduser ve viseral – preperitoneal yağ ölçümleri için ise 3-5 MHz frekans aralığına sahip konveks transdüserler kullanılmıştır. Ultrason cihazı olarak Logic E9 ( GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) kullanılmıştır. Ölçümler hastalar supin pozisyonda iken elde edilmiştir. Subkutan yağ ölçümleri için umbilikusun hemen üzerinden, cilt dahil edilmeden, prob ile fazla bası yapılmayacak şekilde cilt altı yağ dokusu(cilt ile linea alba arası) ölçümleri elde

edilmiştir. Viseral yağ ölçümleri ksifoid kemikten geçen çizginin bel çevresi çizgisi ile kesiştiği düzeyden yapılmıştır. Olgunun normal ekspirasyonu sonunda periton sınırı ile lomber vertebra korpus anterioru arasındaki yağ planı ölçülmüştür. Preperitoneal yağ dokusu ölçümleri, subkütan yağ dokusu posterior sınırı ile peritoneal çizgi arasında kalan bölgedeki yağ olarak tanımlanmış olup, viseral yağ ölçümüne benzer şekilde yapılan planlama ile orta hattan elde edilmiştir. Her ölçüm 3 kez tekrarlanmış ve son değer olarak 3 ölçümün ortalaması alınmıştır.

### 3.2.1.Karotis intima media kalınlıkları (KIMT) ölçümü:

Ayrıca tüm olguların karotis intima media kalınlıkları(KIMT) aynı ultrason cihazı ve lineer transdüser kullanılarak elde edildi. Ölçümler sırasında olgular supin pozisyonda yatırıldı ve boyunları ortaya çıkacak şekilde omuzları altına hafif destek koyuldu ve yüzleri ölçüm yapılacak tarafın tersine döndürüldü. Ultrason probu longitudinal şekilde sternokleidomastoid kasın ön ve arka sınırına ana karotis arteri görecek şekilde, transvers planda ana karotis arter üzerine yerleştirildi ve karotid bulbusun 1cm proksimalinden 2 ekojenik refleksiyon arasında kalan intimal kalınlık ölçümü manuel olarak yapıldı. Her ölçüm 3 kez tekrarlandı ve 3 ölçümün ortalaması son değer olarak kullanıldı.

### 3.3. İstatiksel Analiz:

Yapılan güç analizi sonucunda, çalışmaya 110 kişi alındığında (her grup için 55 kişi) %95 güvenle %90 güç elde edileceği hesaplanmıştır. Veriler SPSS paket programıyla analiz edildi. Sürekli degiskenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik degiskenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkiyi incelemek için ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Yağ dokuları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olan değişkenlerin belirlenmesinde doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır.

#### 4.BULGULAR

Bu çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı'nda obezite ile izlenmekte olan 73 obez ve 53 sağlıklı kontroldâhil edildi. Obez ve sağlıklı grubumuzun hepsi premenapoz dönemde kadınlardan seçildi. Biz çalışmamızda tanita cihazı (TANITA BC418 VÜCUT ANALİZ TARTISI) ile boy, kilo, vücut kitle indeksi, gövde-kol-bacak yağ oranları, yağ ağırlığı-oranı ve impedans çalışmaları yaptık. Ayrıca bel çevresi ölçümlerini aldık ve vücut yüzey alanlarını hesaplayarak grupları obez ve normal kilolu olarak ayırdık. Tablo 6'da obez ve normal kilolu kontrol grubunda tanita, bel çevresi ve vücut yüzey oranları yer almaktadır.

**Tablo 6:Obez ve normal kilolu kontrol grubunda antropometrik ölçümler**

	OBEZ (n=73)	KONTROL (n=53)	P
BOY(m)	1,59	1,61	0,218
KİLO(kg)	97,25	61,03	<b>0,000</b>
VKİ	38,32	23,46	<b>0,000</b>
BEL ÇEVRESİ (cm)	107,38	80,01	<b>0,000</b>
GÖVDE YAĞ ORANI	38,73	20,40	<b>0,000</b>
KOL YAĞ ORANI	51,13	29,73	<b>0,000</b>
BACAK YAĞ ORANI	50,41	34,66	<b>0,000</b>
YAĞ AĞIRLIĞI(kg)	42,90	16,74	<b>0,000</b>
YAĞ ORANI	43,53	26,49	<b>0,000</b>
TÜM VÜCUT İMPEDANSI	519,49	649,30	<b>0,000</b>
SAĞ BACAK İMPEDANSI	212,84	282,94	<b>0,000</b>
SAĞ KOL İMPEDANSI	303,73	463,36	<b>0,000</b>
Vücut yüzey alanı	1,94	1,61	<b>0,000</b>

\*P <0.05



En yaşlı hastamız obez grupta olmak üzere 52 yaşında idi, en genç hastamız yine obez grupta 17 yaşında idi. Tablo 7’de obez ve olmayanlar arasındaki yaş ortalaması verilmiştir.

**Tablo 7: Obez ve sağlıklı grupta yaş ortalaması**

PARAMETRE	OBEZ (n=73)	KONTROL (n=53)	P
YAŞ	35,2	32,4	0,066

Çalışmamızda tüm karşılaştırmaları insülin direnci olan ve olmayan grup olarak da yaptık, yine yaş ortalamaları karşılaştırıldığında yine anlamlı fark yoktu. Tablo 8’de insülin direnci olan ve olmayan grup yaş ortalaması bildirilmiştir.

**Tablo 8:İnsülin direnci olan ve olmayan grup yaş ortalaması**

PARAMETRE	HOMA <2.5 (n=63)	HOMA >2.5 (n=62)	P
YAŞ	34,20	33,93	0,809

Öncelikle çalışmamızda sigara kullanımı, düzenli egzersiz, kalsiyum replasmanı, kendisindeki ve birinci derece akrabasında kırık öyküsü ve ilaç kullanımı olmak üzere demografik özelliklere yer verildi. Sigara kullanımı karşılaştırıldığında; obezlerde 21(%28) ve kontrol grubumuzda 13(%25) kişi sigara kullanıyordu. Düzenli egzersiz yapan kişi sayısı ise obezlerde 14(%19) ve kontrollerde 10(%19) idi. Oral kalsiyum replasmanı karşılaştırıldığında; obezlerde 5(%6.8) kişi ve kontrol grubunda ise 1(%1.9) kişi kalsiyum alıyordu. Obezlerde 13(%17) kişide, kontrol grubunda ise 5(%9) kişide öncesinde kırık öyküsü vardı. Aile öyküleri değerlendirildiğinde ise; obezlerde 15(%20) kişide, kontrol grubunda ise 9(%17) kişide ailede kırık öyküsü vardı. Tablo 9’da obez ve kontrol grubunun sigara, egzersiz ve kırık öykülerinin karşılaştırılması yer almaktadır.

**Tablo 9:Obez ve kontrol grubunun sigara ,egzersiz ve kırık öyküleri**

OBEZ(n=73)			KONTROL(n=53)	
	Kişi	Yüzde	Kişi	Yüzde
SİGARA KULLANIMI	21	%28	13	%25
DÜZENLİ EGZERSİZ	14	%19	10	%19
KALSİYUM ALIMI	5	%6,8	1	%1,9
KIRIK ÖYKÜSÜ	13	%17	5	%9
AİLEDE KIRIK ÖYKÜSÜ	15	%20	9	%17

Biyokimyasal ve hormonal belirteçler arasında; açlık kan şekeri, insülin, HOMA, kreatinin, ALT, LDL kolesterol, HDL kolesterol, Trigliserid, CRP, hemogram, TSH, albumin, kalsiyum, PTH, 25 OH vitamin D, fosfor, magnezyum, ALP, osteokalsin ve pentraksin 3 değerlendirildi. AKŞ, insülin ve HOMA obezlerle, normal kilolular karşılaştırıldığında; yüksek düzeyde anlamlı fark vardı.

Obezlerde AKŞ ortalaması 96,3 mg/dLiken, normal kilolularda 89,6mg/dL idi. (p=0,000)İnsülin ortalamaları ise; obezlerde 19,06 IU/L iken, normal kilolularda 9,13 IU/L idi.(p=0,000) HOMA hesaplandığı zaman ise; obezlerde 4,55 ve kontrol grubumuzda 1.97 idi. (p=0,000)

Yapılan diğer biyokimyasalincelemelerde kreatinin değerleri ortalaması obez grupta 0,64mg/dL,benzer şekilde normal kilolu grupta 0,63mg/dLdir.(p=0,718)ALT ortalaması ise obez grupta 20,15IU/L ve normal kilolu grubumuzda 16,03IU/L idi ve anlamlı olarak

değerlendirildi.(p=0,001) ALP değerleri ise obezlerde 77,15 IU/L iken kontrol grubunda 55,34 IU/Ldir.(p=0,000)

Lipit değerleri arasında ise LDL, HDL ve trigliserid değerlendirdik. Düşük dansiteli lipoprotein(LDL) ortalaması obezlerde 106,28mg/dL iken kontrol grubumuzda 93,33mg/dL olarak bulundu ve anlamlı farklılık vardı.(p=0,013) Yüksek dansiteli lipoprotein(HDL) değerleri ise obezite grubunda 50,45mg/dL ve normal kilolu grupta 66,49mg/dL idi ve yüksek düzeyde anlamlı fark vardı.(p=0,000) Yine trigliserid düzeylerinde yüksek düzeyde anlamlı farklılık vardı burada ortalama obezlerde 116,31mg/dL ve kontrolde 85,17mg/dL dir.(p=0,000)

Hemogram değerleri karşılaştırıldığında ise WBC(white blood cell) anlamlı farklılık vardı. Obeslerde 7,98K/uL ve kontrol grubunda 7,6K/uL dir.(p=0.000) Obeslerde nötrofil ortalama değeri 4,5K/uL iken,kontrol grubunda 4,1K/uLdi ve istatikselsel olarak anlamlı farklılık vardı.(p=0,039) Lenfosit ortalaması ise obezlerde 2,3K/uL iken kontrol grubunda 2K/uL olarak çıktı ve yine anlamlı farklılık vardı.(p=0,000) Nötrofil/lenfosit oranında ise anlamlı farklılık yoktu. Obeslerde ortalama 2 çıkarken kontrol grubunda 2,1 idi.(p=0.492) Tablo 11’de obez kontrol grubu arasında nötrofil/lenfosit karşılaştırması yer almaktadır.

**Tablo 11. Obes kontrol grubu arasında nötrofil/lenfosit karşılaştırması**

	OBEZ (n=69)	KONTROL(n=50)	P
Nötrofil(K/uL)	4,5	4,1	<b>0,039</b>
Lenfosit(K/uL)	2,3	2	<b>0,001</b>
Nötrofil/Lenfosit	2	2,1	0,492

Elektrolitlerden fosfor, magnezyum ve kalsiyum çalışıldı. Kalsiyum obezlerde ortalama 9,37 mg/dL iken kontrol grubunda 9,54mg/dL idi. İstatikselsel olarak anlamlıydı.(p=0,048) Albumin ise obezlerde ortalama 4,4g/dL ve kontrol grubunda ise 4,61g/dL olarak ölçüldü ve anlamlı farklılık vardı.(p=0,000) Sonuç itibarı ile düzeltilmiş kalsiyuma baktığımızda obezlerde 9,11 iken kontrolde benzer şekilde 9,08di.(p=0,285) Diğer elektrolitlere baktığımızda magnezyumda anlamlı farklılık vardı ve obezlerde ortalama değer 1,91mg/dL iken kontrol grubunda 1,94mg/dL olarak bulundu.(p=0,022) Fosfor ise obezlerde 3.2mg/dL iken benzer şekilde kontrol grubunda 3,33mg/dL idi.(p=0,17)

Hormonal değerlerde ise TSH, PTH ve osteokalsin değerlendirdik. TSH değerleri arasında istatiksels anlamlı farklılık vardı. Obezlerde ortalama değer 3,04 uIU/mL iken kontrol grubunda ise 1,97uIU/mL olarak bulundu.(p=0,02) PTHdeğerleri ise obezlerde 61,94pg/mL ve kontrol grubunda 52,51 pg/mL olarak bulundu, yine anlamlı farklılık vardı.(p=0,049) Osteokalsinde ise ileri düzeyde anlamlı farklılık vardı. Obezlerde ortalama osteokalsin değeri 18,26 ml/dk iken normal kilolu grupta 22,53ml/dk olarak değerlendirildi.(p=0,000) Vitamin D düzeyleriobezlerde ortalama 13,38 ng/ml iken normal kilolu grubumuzda benzer şekilde 13,99 ng/ml olarak bulundu.(p=0.433)

İnflamatuar mediatörlerden ise CRP ve PTX3 çalışıldı. CRP'de ileri düzeyde anlamlı farklılık vardı. Obezlerde ortalama 0,68mg/dL ve normal kilolu grupta 0,38 mg/dLidi.(p=0,000) PTX3 ise obezlerde ortalama 0,83pg/mL ve benzer şekilde normal kilolu grupta ise 0,86 pg/mLolarak bulundu.(p=0,087)

Tablo 12’de obez ve normal kilolu kişilerdeki biyokimyasal ve hormonal değerleri arasındaki karşılaştırma yer almaktadır.

**Tablo 12. Obez ve kontrol grubunun biyokimyasal ve hormonal parametreleri**

	OBEZ	KONTROL	P
AKŞ(Açlık kan şekeri ) (mg/dL)	96,3	89,6	<b>0,000</b>
İNSÜLİN (uIU/mL)	19,06	9,13	<b>0,000</b>
HOMA	4,55	1,97	<b>0,000</b>
KREATİNİN(mg/dL)	0,64	0,63	0,718
ALT (Alanin Transaminaz) ( IU/L)	20,15	16,03	<b>0,001</b>
LDL (Düşük dansiteli lipoprotein) (mg/dL)	106,28	93,33	<b>0,013</b>
HDL (Yüksek dansiteli lipoprotein) (mg/dL)	50,45	66,49	<b>0,000</b>
TRİGLİSERİD (mg/dL)	116,31	85,17	<b>0,000</b>
CRP (C-reaktif protein) (mg/dL)	0,68	0,38	<b>0,000</b>
WBC (white blood cell) (K/uL)	7,98	7,06	<b>0,003</b>
HB (hemoglobin) (g/dL)	13,26	13,55	0,610
PLT (platelet) (K/uL)	292,32	266,32	0,064
TSH (Tiroid uyarıcı hormon) (uIU/mL)	3,04	1,97	<b>0,020</b>
KALSİYUM (mg/dL)	9,37	9,54	<b>0,042</b>
ALBUMİN (g/dL)	4,40	4,61	<b>0,000</b>
DÜZELTİLMİŞ KALSİYUM	9,11	9,08	<b>0,385</b>
PTH (Parathormon) (pg/mL)	61,94	52,51	<b>0,049</b>
VİTAMİN D (ng/ml)	13,38	13,99	<b>0,433</b>
FOSFOR (mg/dL)	3,20	3,33	<b>0,170</b>
MAGNESYUM (mg/dL)	1,91	1,94	<b>0,022</b>
ALP (Alkalen fosfataz) (IU/L)	77,15	55,34	<b>0,000</b>
OSTEOKALSİN (ml/dk)	18,26	22,53	<b>0,000</b>
PTX3(PENTRAKSİN3) (pg/mL)	0,83	0,86	0,887

Biz çalışmamızda HOMA ile insülin direnci bakıp biyokimyasal değerlerimizi yine insülin direnci olan (HOMA>2,5) ve olmayan (HOMA <2,5) olarak karşılaştırdık. İnsülin direnci olan ve olmayan gruplara bakıldığında ALT ve ALP obez –kontrol gibi anlamlı farklılık vardı. İnsülin direnci olan grupta ortalama ALT 20,17 IU/L iken olmayan grupta ise 16,73 IU/L idi. (p=0,011) ALP ise yüksek anlamlı farklılık vardı; insülin direnci olanlarda 74,5 IU/L iken olmayanlarda 61,76 IU/L idi. (p=0,000) İnsülin direnci olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında; LDL, HDL kolesterol ve trigliserid arasında anlamlı farklılık vardı.

WBC de insülin direnci olanlarda 8,22 K/uL iken, olmayanlarda 6,98 K/uL dir. (p=0.000) TSH insülin direnci olanlarda 3,08 uIU/mL ve olmayanlarda 2,14 uIU/mL olarak saptandı. Bu istatistiki olarak anlamlı değildi. (p=0,098) PTH yine TSH gibi diğer obez karşılaştırılmasından farklı olarak anlamlı fark yoktu. İnsülin direnci olanlarda 60,46 pg/mL, olmayanlarda benzer şekilde 55,51 pg/mL olarak çıktı. (p=0,698) Vitamin D her iki grupta da düşük çıktı. İnsülin direnci olanlarda ortalama 11,40 ng/ml ve olmayanlarda 15,83 ng/ml idi. (p=0,587) Osteokalsin de diğer karşılaştırmamızdan farklı çıktı, anlamlı fark bulunamadı. İnsülin direnci olanlarda 18,98 ml/dk iken olmayan grupta benzer şekilde 21,07 ml/dk bulundu. (p=0,053) Pentraksin 3 ise insülin direnci olanlarda 0,83 pg/mL ve olmayanlarda 0,86 pg/mL olarak çıktı ve anlamlı farklılık yoktu. (p=0,526)

Tablo 13’de insülin direnci olan ve olmayan kişilerdeki serum biyokimyasal ve hormonal değerleri arasındaki karşılaştırma yer almaktadır.

**Tablo 13:İnsülin direnci olan ve olmayan grupta biyokimyasal ve hormonal parametreler**

	HOMA <2.5	HOMA >2.5	P
YAŞ	34,20	33,93	0,809
AKŞ(Açlık kan şekeri ) (mg/dL)	90,23	96,98	<b>0,000</b>
İNSÜLİN (uIU/mL)	8,05	21,91	<b>0,000</b>
KREATİNİN(mg/dL)	0,62	0,66	0,170
ALT (Alanin Transaminaz) ( IU/L)	16,73	20,17	<b>0,011</b>
LDL (Düşük dansiteli lipoprotein) (mg/dL)	95,09	106,82	<b>0,022</b>
HDL (Yüksek dansiteli lipoprotein) (mg/dL)	63,82	50,27	<b>0,000</b>
TRİGLİSERİD (mg/dL)	84,27	122,74	<b>0,000</b>
CRP (C-reaktif protein) (mg/dL)	0,40	0,71	<b>0,000</b>
WBC (white blood cell) (K/uL)	6,98	8,22	<b>0,000</b>
HB (hemoglobin) (g/dL)	13,55	13,21	0,720
PLT (platelet) (K/uL)	270,79	292,40	<b>0,119</b>
TSH (Tiroid uyarıcı hormon) (uIU/mL)	2,14	3,08	0,098
KALSİYUM (mg/dL)	9,47	9,40	0,395
ALBUMİN (g/dL)	4,53	4,44	0,060
DÜZELTİLMİŞ KALSİYUM	9,11	9,08	0,686
PTH (Parathormon) (pg/mL)	55,51	60,46	0,698
VİTAMİN D (ng/ml)	15,83	11,40	0,587
FOSFOR (mg/dL)	3,30	3,22	0,398
MAGNESYUM (mg/dL)	1,92	1,92	0,664
ALP (Alkale fosfataz) (IU/L)	61,76	74,50	<b>0,000</b>
OSTEOKALSİN (ml/dk)	21,07	18,98	0,053
PTX3(PENTRAXİN 3) (pg/mL)	0,86	0,83	0,526

Biz çalışmamızda vücut yağ dağılımını ultrasonografi ile değerlendirdik. Başlıca visseral, preperitoneal, cilt altı ve olmak üzere üç bölgeden ölçüm aldık. Ayrıca KİMT değerlendirdik. Visseral yağ dokusu(VF), Preperitoneal yağ doku(PPF) , cilt altı yağ dokusu(SCF) obezlerde istatistiki olarak belirgin daha düşüktü.(Tablo 14) KİMT ise obez grupta 1,37 mm iken normal kilolu grupta ortalama 0,53 mm idi.(p=0,000)Ekokardiyografi ile epikardiyal yağ kalınlıklarını(EPF) değerlendirdik. Obezlerde ortalama epikardiyal yağ kalınlığı 5,19 mm iken normal kilolu grupta ortalama 3,25 mm olarak ölçüldü.(p=0,000)Tablo 14’de obez ve kontrol grubu arasındaki EPF, vücut yağ dağılımı ve KİMT yer almaktadır.

**Tablo 14: Obez ve kontrol grubu arasındaki epikardiyal yağ, vücut yağ dağılımı ve karotis intima media kalınlıkların karşılaştırması**

	OBEZ	KONTROL	P
VİSSERAL YAĞ DOKUSU (mm)	54,17	30,04	<b>0,000</b>
PREPERİTONEAL YAĞ DOKUSU(mm)	20,36	6,72	<b>0,000</b>
CİLT ALTI YAĞ DOKUSU(mm)	34,38	18,59	<b>0,000</b>
KAROTİS İNTİMA MEDIA THİCKNESS(mm)	1,37	0,53	<b>0,000</b>
EPIKARDİYAL YAĞDOKU KALINLIĞI (mm)	5,19	3,25	<b>0,000</b>

İnsülin direnci olan ve olmayanlarda vücut yağ dağılımı ve KİMT karşılaştırıldığında dört ölçüm yine yüksek derecede istatistiksel olarak anlamlı şekilde insülin direnci olan grupta daha fazla idi. EFT insülin direnci olan ve olmayan grupta karşılaştırıldığı zaman; insülin direnci olanlarda ortalama kalınlık 5.17 mm iken olmayanlarda 3,62 mm idi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı.(p=0,001)Tablo 15’de insülin direnci olan ve olmayanlar arasında vücut yağ dağılımı ve KİMT karşılaştırması yer almaktadır.



**Tablo 15:İnsülin direnci olan ve olmayanlar arasında vucut yağ dağılımı ve karotis intima media kalınlıkları karşılaştırması**

	HOMA <2.5	HOMA >2.5	P
VİSSERAL YAĞ DOKUSU (mm)	33,78	54,63	<b>0,000</b>
PREPERİTONEAL YAĞ DOKUSU(mm)	11,35	18,41	<b>0,001</b>
CİLT ALTI YAĞ DOKUSU(mm)	21,45	34,32	<b>0,000</b>
KAROTİS İNTİMA MEDIA THİCKNESS(mm)	0,85	1,22	<b>0,000</b>
Epikardiyalyağ doku kalınlığı (mm)	3,62	5,17	<b>0,001</b>

Obezlerde yağ ağırlığı ile KİMTarasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki bulunmuştur.( $p=0,003$ , $r=+0,357$ ) Yağ ağırlığı VKİ ve bel çevresi arasında beklendiği gibi istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde güçlü ilişki vardır.(VKİ için  $p=0,000$ , $r=+0,985$ ;bel çevresi için  $p=0,000$ , $r=+0,709$ ) Yağ ağırlığı ile impedans değerleri karşılaştırıldığında ise hem tüm vücut hem de kol impedansı ile düşük derecede anlamlı negatif yönde ilişki bulundu.(tüm vücut impedansı ile  $p=0,000$ , $r=-0,488$ ;kol impedansı ile  $p=0,000$ , $r=-0,453$ ) Bacak impedansı ile ise negatif yönde orta düzeyde ilişki vardı.( $p=0,000$ , $r=-0,511$ ) Yağ ağırlığı ile PPF arasında ilişki yok iken; VF ve SCF dokusu arasında istatistiksel olarak düşük düzeyde pozitif yönde ilişki vardı.(VF ile  $p=0,000$ , $r=+0,475$  ve SCF ile  $p=0,007$ , $r=+0,328$ ) Yağ ağırlığı ile sistolik ve diyastolik kan basıncı karşılaştırıldığında ise anlamlı pozitif yönde orta ilişki vardır.(sistolik tansiyon için  $p=0,000$ , $r=+0,431$  ve diyastolik tansiyon için  $p=0,009$ , $r=+0,305$ ) Yağ ağırlığı ile HOMA korele edildiği zaman ise anlamlı pozitif yönde orta ilişki vardır.( $p=0,000$ , $r=+0,411$ )Yağ ağırlığı ile CRP ve WBC korele edildiği zaman istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki bulundu.(CRP için,  $p=0,005$ , $r=+0,330$ ; WBC için  $p=0,012$ , $r=+0,293$ ) Yağ ağırlığı ile ALP arasında zayıf ilişkili pozitif yönde ilişki vardı.( $p=0,006$ , $r=+0,321$ )

VKİ ile korelasyonlara baktığımızda ise; KİMT ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki görüldü. ( $p=0,003, r=0,358$ ) Beklendiği gibi bel çevresi ile güçlü düzeyde pozitif yönde ilişki bulundu. ( $p=0,000, r=+0,744$ ) VKİ ile tüm vücut, bacak ve kol impedansı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta dereceli ilişki vardı. (sırası ile tüm vücut impedansı  $p=0,000, r=-0,678$ ; bacak impedansı ile  $p=0,000, r=-0,712$ ; kol için ise  $p=0,000, r=-0,659$ ) VKİ ile PPF arasında da yağ ağırlığı gibi ilişki bulunamadı. VKİ ile VF arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde ilişki görülmüştür. ( $p=0,000, r=+0,513$ ) VKİ ile SCF arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki görülmüştür. ( $p=0,046, r=+0,245$ ) VKİ ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki bulundu. (sistolik kan basıncı ile  $p=0,006, r=+0,316$  ve diyastolik kan basıncı ile  $p=0,013, r=+0,290$ ) VKİ ile HOMA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki görüldü. ( $p=0,003, r=+0,342$ ) VKİ ile CRP ve ALP arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki görüldü. (CRP için  $p=0,013, r=+0,292$ ; ALP için  $p=0,034, r=+0,249$ )

Yine antropometrik ölçümlerden bel çevresi ile korelasyonlarda; PTH ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı. ( $p=0,042, r=+0,241$ ) Bel çevresi ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı. (sistolik kan basıncı ile  $p=0,008, r=+0,310$  ve diyastolik kan basıncı ile  $p=0,004, r=+0,334$ ) İmpedans değerleri ile karşılaştırıldığında ise; bel çevresi ile tüm vücut ve bacak impedansı arasında orta düzeyli negatif yönde ilişki vardı. (tüm vücut impedansı ile  $p=0,000, r=-0,505$  ve bacak impedansı ile  $p=0,000, r=-0,523$ ) Bel çevresi ile kol impedansı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ilişki vardı. ( $p=0,000, r=-0,404$ ) Bel çevresi ile VF arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde ilişki vardı. ( $p=0,000, r=+0,529$ ) Bel çevresi ile SCF karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı. ( $p=0,003, r=+0,354$ )

Yağ ağırlığı dışında; gövde, kol ve bacak olmak üzere yağ oranlarına ayrı ayrı da baktık. Gövde yağ oranı ile CRP ve WBC arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı. (CRP için  $p=0,015, r=+0,286$ ; WBC için  $p=0,017, r=0,279$ ) Gövde yağ oranı ile ALP karşılaştırıldığı zaman ise yine istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki zayıf ilişki vardı. ( $p=0,000, r=+0,472$ )

Kol yağ oranı ile yaptığımız korelasyonlarda ise; PTH ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,035,r=+0,249$ ) HOMA ile karşılaştırıldığında ise yine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,001,r=+0,371$ ) Kol yağ oranı ile CRP ve WBC arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde zayıf ilişki vardı.(CRP için  $p=0,018,r=0,277$  ve WBC için ise  $p=0,40,r=0,241$ )

Bacak yağ oranı ile osteokalsin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,005,r=-0,328$ ) Bacak yağ oranı ile vitamin D ile değerlendirildiği zaman istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,011,r=-0,295$ ) Sistolik ve diyastolik tansiyon ile de yine istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta derecede güçlü ilişki vardı.(sistolik kan basıncı için  $p=0,002,r=+0,357$  ve diyastolik kan basıncı için ise  $p=0,008,r=+0,309$ ) Bacak yağ oranı ile HOMA arasında da beklendiği gibi istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,023,r=+0,265$ ) Bacak yağ oranı ile de diğer yağ oranlarında olduğu gibi CRP ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,032,r=+0,253$ )

İmpedansı; tüm vücut, bacak ve kol impedansı olmak üzere biçimde değerlendirdik, Tüm vücut impedansı ile vitamin D ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,045,r=+0,245$ ) Tüm vücut impedansı ile TSH arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki saptandı.( $p=0,034,r=+0,248$ ) Tüm vücut impedansı ile PPF ve SCF arasında ilişki bulunamaz iken VF ile istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ilişki bulundu.( $p=0,003,r=-0,356$ )

Bacak impedansı ile PTH karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,014,r=-0,290$ ) Bacak impedansı ile VF arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,001,r=-0,383$ )

Kol impedansı ile osteokalsin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,009,r=+0,306$ ) KİMT ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,009,r=+0,319$ )

Osteokalsin ile PTH arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,007,r=+0,315$ )

Pentraxin 3 ile ALT arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,033,r=+0,250$ )PTX3 ile diğer parametreler arasında korelasyon yoktu.

Vitamin D ile KİMT ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,028,r=-0,269$ ) Vitamin D ile VF arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,002,r=-0,366$ ) Vitamin D ile vücut ağırlığı ve bel çevresi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ilişki vardı.(vücut ağırlığı için;  $p=0,042,r=-0,238$ , bel çevresi için  $p=0,025,r=-0,263$ ) Vitamin D ile sistolik ve diyastolik tansiyon ile istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ilişki vardı.(sistolik tansiyon için  $p=0,026,r=-0,260$ ;diyastolik tansiyon için ise  $p=0,030,r=-0,254$ ) Vitamin D ile açlık kan şekeri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,032,r=-0,251$ )

PTH ile yapılan karşılaştırmalarda ise osteokalsin ile arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,007,r=+0,315$ ) PTH ile açlık kan şekeri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,003,r=+0,340$ ) PTH ile KİMTve bel çevresi karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde zayıf ilişki vardı.(KİMT için;  $p=0,018,r=+0,291$  bel çevresi için  $p=0,042,r=+0,241$ )

HOMA ile KİMT arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,044,r=+0,246$ ) HOMA ile PPF ve SCF arasında korelasyon yok iken VF ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,008,r=+0,321$ ) HOMA ile ALT ve trigliserid seviyesi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı.(ALT için,  $p=0,021,r=+0,270$ ; trigliserid için  $p=0,001,r=+0,376$ ) HOMA ile HDL kolesterol arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,002,r=-0,355$ ) HOMA ile CRP arasında ise yine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,010,r=+0,303$ ) HOMA ile ALP arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,040,r=+0,241$ )

CRP ile yapılan karşılaştırmalarda ise; CRP ile WBC sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,011, r=0,299$ ) CRP ile ALP arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,001, r=+0,398$ ) CRP ile PTX3 arasında ilişki saptanmadı.

KİMT, VF, PPF ve SCF karşılaştırıldığı zaman ise; KİMT ile vitamin D istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,028, r=-0,269$ ) KİMT ile VF arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde orta düzeyde ilişki vardı.( $p=0,000, r=+0,577$ ) KİMT ile EPF arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı zayıf ilişki vardı.( $p=0,000, r=+0,448$ ) AKŞ ile KİMT karşılaştırıldığında ise; istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,000, r=+0,442$ )

VF ile vitamin D arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,002, r=-0,366$ ) VF ile sistolik ve diyastolik tansiyon arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı.(sistolik tansiyon için;  $p=0,013, r=+0,302$ ; diyastolik tansiyon için;  $0,036, r=+0,257$ )

PPF ile sadece magnezyum arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,044, r=-0,247$ )

SCF ile insülin arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,026, r=+0,271$ )

EPF ile KİMT arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptandı.( $p=0,000, r=+0,448$ )

Yapılan regresyon analizlerinde; yaş, açlık kan şekeri, HOMA gibi diğer faktörler hariç tutulduğunda osteokalsinin epikardiyal yağ üzerinde arttırıcı etkisi görüldü. ( $p=0,065$ ;  $\beta=0,298$ ) Vitamin D'nin visseral yağ üzerinde negatif yönde etkisi vardı.( $p=0,55$ ,  $\beta=-0,236$ ) PTH'nin ise vitamin D'nin aksine visseral yağ dokusu üzerinde arttırıcı etkisi vardı. ( $p=0,21$ ,  $\beta=0,284$ ) Pentraksin 3'ün ciltaltı yağ dokusu üzerinde negatif prediktör etkisi vardı. ( $p=0,11$ ,  $\beta=-0,310$ ) Osteokalsin cilt altı yağ dokusu üzerinde pozitif prediktör etkisi gösterdi.( $p=0,35$ ,  $\beta=0,258$ ) PTH'nin etkisi KİMT üzerine arttırıcı yönde idi.( $p=0,070$ ,  $\beta=0,225$ )

## 5.TARTIŞMA

Obezite önemli bir mortalite ve morbidite etkenidir. Etyolojisinde kemik metabolizması önemli ölçüde yer almaktadır. Bir çok çalışma diyabet ve obezite üzerine yapılmış ve PTH, vitamin D, osteokalsin çalışılmıştır. Yine etyolojide inflamatuvar mediyatörler üzerine yapılmış bir çok çalışmada CRP ve CRP alt molekülü olan PTX3 düzeyleri ölçülmüştür. Biz çalışmamızda obezlerin bir çoğunu kapsayan premenapozal kadın grubumuzda hem kemik hem de inflamatuvar molekülleri detaylı vücut yağ dağılımı ile karşılaştırdık. Vücut yağ dağılımını poliklinikte bel çevresi ölçümü, tanita cihazı ile biyoelektrik impedans, VKİ, yağ dağılımı ve oranları ölçümü, ultrasonografi ile visseral yağ dokusu, subkutan yağ dokusu ve preperitoneal yağ dokusu ve ekokardiyografi ile altı yerden aldığımız epikardiyal yağ dokusu ortalamasını alarak detaylı bir biçimde ortaya koyduk.

Vitamin D eksikliği olan overweight, DM tanısı almamış 32 kişide D vitamini replasmanı yapan çalışmada, 2 haftalık 2 doz/gün 100.000IU kolekalsiferal verilmiş. Ortalama 25 (OH) D 39,9 nmol/l'den 90,3 nmol/l'ye yükselmiş( $p<0,0001$ ) ve PTH 6,7 pmol/l'den 4,5 pmol/l'ye düşmüş.( $p=0,055$ ) VKİ ortalaması ise 24,1 kg / m<sup>2</sup>iken tedavi sonrası 24,2 kg / m<sup>2</sup>imiş ve anlamlı fark saptanmamış. Glukoz toleransına 4 şekilde bakılmış; SIM(Avigran's insülin sensitivity index 0-120.dk), ISI0-120 (İnsülin Sensitivity index 0 ve 120.dk), QUICKİ (Quantitive İnsülin Sensitivity Index) ve HOMA-IR. Tedavi sonrası glukoz toleransında da anlamlı değişiklik olmamış.(131) Diğer bir çalışmada ise 126 glukoz intoleransı bulunan 68 normal kilolu ve 58 overweight çalışmaya dahil edilmiş. Hiperglisemik klemp kullanılarak ISI ve beta hücre fonksiyonu değerlendirilmiş olup over-weight grupta 25 (OH) D ile ISI arasında güçlü korelasyon bulunmuş. Non-lineer regresyonu da göstermiştir ki; serum 25 (OH) D konsantrasyonu>40ng/ml olduğunda insülin duyarlılığı ile plato çizmiştir.(132) Bizim çalışmamızda; obezlerde vitamin D konsantrasyonu ile HOMA arasında ilişki bulunmaz iken açlık kan şekeri ile negatif korelasyon vardı. Bizim çalışmamızda PTH ile AKŞ ve bel çevresi arasında pozitif korelasyon vardı. Ayrıca vitamin D de obez ve kontrolde anlamlı fark yok iken PTH da vardı. Aynı zamanda insülin direnci olan ve olmayan grupta D vitamini ve PTH karşılaştırması yaptık ve her ikisinde de anlamlı farklılık yoktu.

1958 İngilizin alındığı kohort çalışmasında VKİ artarken 25 (OH) D ve HbA1C de artma olduğunu göstermiştir. Obez olmayanlarda %68, obezlerde ise %80 25 (OH) D < 75nmol/l idi.(p<0,0001) Grafiker inceleme ve breakpoint analizi ise 25 (OH) D<65nmol/l olduğu zaman HbA1C artma olduğunu göstermiştir.(133) HbA1C ile 25 (OH) D arasında ters korelasyon vardır, nonlinear bir ilişkidir.(134)20 çalışma yapılan derleme ise 25 (OH) D < 20 ng/ml ise metabolik risk için artmış risk olduğunu göstermiştir.(133)Bizim çalışmamızda ise VKİ ile vitamin D arasında korelasyon bulunamadı. Vitamin D ile vücut ağırlığı ve bel çevresi arasında ise negatif korelasyon vardı. Ayrıca metabolik sendrom komponentleri arasından kan basıncı arasında negatif korelasyon vardı.

Tayland'da 2014'de yapılan bir çalışmada ise; %59 kadın(ortalama yaş42) 163 obezle yapılan çalışmada, çalışmaya alınanların %90,8'inde 25 (OH) D< 30 ng/mL iken %30'unda ise 20 ng/mL altında idi. Tüm kişiler içinde VKİ>35 kg / m<sup>2</sup> olanlarda 25 (OH) D ile vücut yağ oranı ile negatif koreleydi. Aynı zamanda 25 (OH) D konsantrasyonu iskelet kası kitlesi ile pozitif koreleydi. İlginç biçimde; yüzde yağ oranı en düşük grupta multipl lineer regresyonlar göstermiştir ki; iskelet kas kitlesi için pozitif belirleyiciler; vitamin D düzeyi ve erkek cinsiyet iken, negatif prediktörleri ise vücut kitle indeksiydi.(135) Bir çalışmada USA'da 3 ayrı merkezde yürütülmüş olup, 20 obez ve overweight kişinin 12 haftalık kilo verme periyodu sonrası gluteal subkutan yağ dokusu biyopsisi ile alınan örneklerden RiA ile bakılan 25(OH)D ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D bakılmıştır. Bu çalışmada vücut ağırlığının ortalama %6 azalma ve total yağ dokusunda %13 azalma olan grupta hem subkutan yağ dokusundaki hem de serum 25(OH)D anlamlı farklılık saptanmamıştır.(136) Bizim çalışmamızda ise yağ oranı, kol ve gövde yağ ağırlığı ile ilişki yokken bacak yağ oranı ile vitamin D arasında negatif korelasyon vardı, ek olarak vücut impedansı ile vitamin D arasında pozitif korelasyon vardı. Farklı çalışmalarda D vitamini ile vücut yağ dağılımı arasındaki ilişkinin farklı olmasının sebebi , etnisite , yaş ve çalışma gruplarının farklı olması olabilir. Bu açıdan bizim çalışmamızda Türk popülasyonda obezlerde premenopozal kadınlarda vitamin D ve vücut dağılımı arasındaki ilişkiyi yansıtması açısından önemlidir.

Shanghai 2014'de yapılan bir çalışmada ise 567 normal glukoz toleransı olan kişi ile çalışılmıştır. Bu hastaların 163ünde VKİ  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$  üstündeydi. Bu çalışmada ise; biyoelektriksel impedans(tanita) ile total yağ miktarı ve MR ile SCF ve VF bakılmıştır. 25(OH)D; VKİ, bel çevresi, yağ%, yağ kitlesi, VF ve SCF ile negatif korele bulunmuştur. Yaş ve VKİ ayarlaması sonrası ise yağ kitlesi, yağ%, VF ve trigliserid ile 25(OH)D3 ters orantılı olmaya devam etmiştir. Regresyon analizinde ise bel çevresi ve VF ile 25(OH)D3 bağımsız ilişkilidir. (137) 2009'da Framingham'da 3890 nondiyabetik VKİ  $> 26.7 \text{ kg} / \text{m}^2$  olan obez hastada vitamin D bakılmış ve ayrıca 1882 kişide BT ile SCF ve VF bakılmış. Regresyon modellerinde 25(OH)D; kış sezonu, bel çevresi ve serum insülini ile negatif koreleydi. 25(OH)D aynı zamanda VF ve SCF ile de negatif koreleydi. VF ayarı sonrası, insülin direnci ile 25(OH)D arasında bağlantı yoktu.(138) Danimarka'da 2012'de yapılan bir çalışmaya ise 18-50 yaş arası 52 obez(VKİ  $> 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ ) alınmış ve 26 haftalık 7000IU /gün vitamin D verilmiş. Sonrasında DXA ile SCF ve VF, MR spectrometre ile intramyoselülerve intrahepatik lipidler değerlendirilmiş. Vitamin D tedavisi 25(OH)D arttırıp, PTH azalırken; yağ dokularının hiçbirinde değişim olmamış. Ayrıca bu tedavi sonucunda HOMA, kan basıncı, plazma lipidleri ve CRP değişim olmamıştır. (139) Biz aynı zamanda vitamin D ile AKŞ, bel çevresi ve VF arasında negatif korelasyon bulduk.D vitamini ile tüm vücut impedansı arasında da pozitif korelasyon vardı.

2012'de Amerika'da bir çalışmada ise 60 sağlıklı postmenapozal kadında DXA ve abdominal MR ile total, abdominal, visseral ve hepatik yağ dokusu ile leptin, leptin /adiponektin oranı, serbest estradiol, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve ALT bakılmış. Abdominal yağ dokusu; 25(OH)D3,insülin like growth faktör-1, ürik asit, solubl leptin reseptör ve coenzim Q10 için tahmin ettiricidir. Benzer şekilde visseral yağ dokusu da leptin, CRP, likopen ve vitaminD3 için tahmin ettirici güçtür.(140) 2009'da USA'da çok merkezli çalışmada; 58 obez alınmıştır ve BT ile visseral adipoz doku değerlendirilmiş, DXA ile total kemik dansitesi, toplam vücut yağ kitlesi ve kas kitlesi değerlendirilmiştir. 17 kişide D vitamin eksikliği tespit edilmiş fakat bu kişilerde PTH yüksekliği bulunamamış. Multivaryant analizlerde 25OHD  $0,46 \pm 0,22 \text{ ng} / \text{ml}$  azalma ile yağ kitlesinde %1 artma bulunmuştur. Aynı zamanda PTH  $0,78 \pm 0,29 \text{ pg} / \text{ml}$  azalma ile visseral yağ dokusunda %1 artmıştır.(141) Bizim çalışmamızda her iki grupta vitamin D aynı düzeyde düşük iken PTH obezlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.



İran'daki CASPAİN çalışmasında ise 10-18 yaş arası 1090 adölesan alınmış. Ortalama bel çevresi kızlarda, erkeklere göre yüksekti. Overweight ve obezite ise erkeklerde sıklı. Cinsiyet ve abdominal obezite arasında bağlantı yoktu. Yine abdominal obezite ve VKİ ile vitamin D düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır.(142) Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise 74 erkek ve 63 kadın olmak üzere 18-60 yaş arası VKİ> 25kg / m<sup>2</sup>olan kişilerde DXA ve MR ile total abdominal obezite, subkutan adipoz doku ve intraabdominal obezite bakılmış. Radyoimmünessay ile 25 (OH) D ölçülmüş. Obezlerde 25 (OH) D ile total abdominal yağ dokusu arasında lineer regresyonda bağlantı varken; subkutan ve intraabdominal yağ dokusu arasında yoktu.(143) Bizim çalışmamızda ise visseral yağ dokusu ile vitamin D arasında negatif korelasyon vardı.

İtalya'da 2006'da yapılan bir çalışmada ise; 390 tip2 dm tanılı hasta ve 390 kontrol karşılaştırılmış ve KİMT bizim çalışmamızdaki gibi ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Hipovitaminöz D(25(OH)D<37,5nmol/l) DM grubunda sıklıdır. Bu hastalarda belirgin biçimde daha fazla artmış CRP, HbA1C ve fibrinojen bulunmuştur. Sınıfsal risk faktörleri( diyabet süresi, HbA1C, kalsiyum gibi)eşitlendikten sonra; azalmış 25(OH)D regresyon analizi ile KİMT için öngörülü risk faktörüdür.(144) Avusturya'da yapılan bir çalışmada ise obez ve normal kilolu kişilerde HOMA, CRP, vitamin D ve KİMT değerlendirilmiş. Obezlerde vitamin D düşük çıkmış ve KİMT hem juvenil hem de obez ve overweight erişkinlerde artarken, arada korelasyon yoktur.(145) Bizim çalışmamızda her iki grupta da vitamin D düşüktü CRP değeri ise obez grupta belirgin yüksekti. Vitamin D ile KİMT negatif koreleydi.

Osteokalsin osteoblastlardan salgılanmanın yanında; lokal olarak adiposit ve megakaryositlerden de salgılanır.(93) ucOC direk  $\beta$  –hücre kitle ve proliferasyonun artırarak etki gösterir; bu da insülin sekresyonunu arttırır. Ayrıca insülin duyarlılığını arttıran adiponektinin sekresyonunu ve enerji harcaması için gerekli genlerin ekspresyonunu arttıran beyaz adipositleri etkiler.(92) Kesitsel çalışmalar metabolik sendrom kriterlerini gözlemlemeye başlayınca; osteokalsin ile başta kardiyovasküler risk olmak üzere bir çok metabolik sendrom kriteri arasında ters orantı olduğunu göstermiştir.(97,98) Önceki çalışmalarda TOC ile açlık kan şekeri(AKŞ) ve HbA1C arasında ters orantı gösterilmiştir.(99,100,101) Yine total osteokalsinin VKİ ile ters orantısı gösterilmiştir.(100)

2015’de Çinli postmenapozal kadınlarda yapılan bir çalışmaya ise 41-78 yaş arası 319 kadın alınmıştır. Bu kadınlarda CVH ve karotiste plak öyüsü yoktu. Kişilerin yarısından fazlasında osteokalsin 20.51 (16.71-24.98) ng/mL iken KİMT 0,60(0,55-0,65) mm idi. %31,5’ inde KİMT artış varken, bu grupta osteokalsin belirgin düşüktü. Bizim çalışmamız premenapoz obezlerdeydi ve bu korelasyon yoktu. (146)

King Saud üniversitesindeki bir çalışmada 134 metabolik sendrom grubu ile 69 kontrol grubu karşılaştırıldığında; iki grup arasında VKİ karşılaştırılması yapıldığında, bel çevresi, HDL kolesterol ve LDL kolesterol ile total ve unkarboksile osteokalsin arasında anlamlı fark varken, LDL kolesterol ile karboksile osteokalsin arasında fark yoktu. Serum total osteokalsin ile serum trigliserid negatif korele iken unkarboksile osteokalsin ile HDL kolesterol pozitif korele bulundu.(147)Göthenburg’da İsveçli erkeklerde yapılan bir çalışmada 857 diyabetik ile 153 non diyabetik karşılaştırılmış olup diyabetik bireylerde plazma osteokalsin düzeyleri nondiyabetiklere göre %21 daha düşük bulunmuştur. DXA ile total yağ-kas kitlesi, gövde yağ oranı ölçülmüş ve serum osteokalsin ile yağ kitlesi ve AKŞ negatif korele bulunmuştur. Bizim ölçümlerimiz tanita cihazı ile alındı, gövde yağ oranı ile osteokalsin arasında ilişki yokken, bacak yağ oranı ile negatif, kol impedansı ile pozitif korele bulundu. Aynı çalışmada iki grup arasında; insülin, glukoz, HOMA, leptin, trigliserid, HDL kolesterol ve LDL kolesterolda anlamlı fark vardı. Diyabetik olmayan kişilerde plazma osteokalsini VKİ, vücut ağırlığı, yağ kitlesi ve serum leptin ile negatif bağlantılıydı, boy ve kas kitlesi ile bağlantı bulunamadı. Bizim kontrol grubumuzda ise osteokalsin ile yağ ağırlığı, bel çevresi, gövde yağ oranı, AKŞ negatif korelasyon bulundu. Aynı çalışmada diyabetik grupta plazma osteokalsini ile total yağ ve gövde yağ oranı negatif bağlantılı bulunmuş. Tüm kişilerde serum osteokalsin ile trigliserid ve HDL ile korelasyon bulunmuş olup LDL ile korelasyon tespit edilmemiş. Biz iki grubumuzda da lipit profili ile osteokalsin arasında korelasyon bulamadık. (148)

Diğer bir çalışmada ise 2011 de Japonya’da Tip 2 dmtanı alan ve herhangi DM ve osteoporoz tedavisi almayan 101 postmenapozal kadın ve 152 erkek alınmış ve yaş, VKİ, ve serum kreatinin doğrulaması sonrası yapılan multipl regresyon göstermiştir ki; serum

osteokalsin; AKŞ, HBA1C, %gövde yağ oranı ve HOMA ile belirgin koreledir.(149) King Saud üniversitesinde ise 102 obez nondiyabetik erkek hastada 4 aylık kilo verme sonrası karşılaştırmada; VKİ, bel çevresi, AKŞ, Total kolesterol, LDL kolesterol, kemik spesifik ALP, adiponektin, rezistin, unkarboksile osteokalsin ve ucOC/total OC arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Bazal serum OC ile AKŞ leri negatif koreleydi. Serum osteokalsin ve unkarboksile osteokalsin/total osteokalsin ile LDL kolesterol pozitif korele bulunmuştu ve bu ilişkiler kilo kaybı ile kaybolmuştu. Kilo kaybı sonrası serum trigliserid ile unkarboksile osteokalsin negatif koreleydi. Kemiğe spesifik ALP ise hem bazal hem de kilo kaybı sonrası unkarboksile osteokalsin ile pozitif koreleydi. Biz de premenapoz bayanlarda aynı ilişkiler mevcut değildi.(150) Kalifornia'da 2011' de yapılan bir çalışmada 97 postmenapozal kadında yapılan çalışmada 64'üne PTH, 33'üne ise alendronat tedavisi verilerek 3. ve 12.aylarda kontrol için değerlendirilmiş. 3.ayda unkarboksile osteokalsin 12.ayda yağ kitlesi, adiponektin, leptin, insülin, glukoz değerlendirilmiş. PTH(1-84) ile tedavi edilen grupta unkarboksile osteokalsin artarken, vücut ağırlığı ve yağ kitlesi korele olarak azalmıştır, Alendronat ile tedavi edilen grupta ise eğilim yine aynı yönde idi ama istatistiksel olarak korelasyon yoktu.(151) Bangkok ve Tayland'da yapılan çalışmada ise; 63'er yaş, VKİ ve bel çevresi benzer hastalar karşılaştırıldığında; AKŞ ile osteokalsin arasında iki grup arasında anlamlı fark vardı. Unkarboksile osteokalsin ve unkarboksile osteokalsin/total osteokalsin benzerdi. Bu nedenle ne unkarboksile osteokalsin ne de unkarboksile osteokalsin/total osteokalsin ile AKŞ arasında korelasyon vardı. Uzun dönem kohort çalışmasında ise diyabet gelişiminde osteokalsin ve AKŞ risk faktörü olarak bulundu.(152) Bizim çalışmamızda diyabet gelişmiş hasta yoktu fakat; insülin direnci olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında insülin direnci olanlarda osteokalsin 18 ml/dk iken olmayanlarda ortalama 21 ml/dk idi ve anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca HOMA ve AKŞ ile ilişki saptanmadı.

2007'de ABD, Fransa, Kore ve Birleşik Krallık'ta enerji ve iskelet metabolizması karşılaştırılmış. Protein tirozin fosfataz(OST-PTP) yoksun fareler hipoglisemik görülmüş. Beta hücre proliferasyonu, insülin duyarlılığı ve insülin sekresyonunun artması ile obeziteden korundukları gösterilmiştir. Tersine osteoblast sekrete eden molekül olan osteokalsinden yoksun farelerde beta hücre proliferasyonu azalmış ve glukoz intoleransı gelişmiş ve insülin direnci oluşmuştur. Ex-vivo osteokalsin; beta hücre ve adiponektindeki siklin D1 ve insülin

ekspresyonunu artırır.(153) 2008'de Güney Kore ve Texas'da yapılan bir çalışmada ise 339 postmenapozal kadın çalışmaya alınmış ve bunların 259'u normal glukoz toleransına, 49'u bozulmuş açlık glukozuna sahip iken 31'i ise önceden tip 2 DM tanısı ile takipli imiş. Serum OC düzeylerinormal glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu grubunda benzer iken, tip 2 DM grubunda belirgin düşük bulunmuştur. Bu çalışmada serum osteokalsini; AKŞ, HbA1C, açlık insülini, HOMA ve VKİ ile negatif korele olarak bulunmuş. Aynı zamanda serum osteokalsini yaş ile pozitif koreleydi. Biz ise obez ve kontrol grubumuzda osteokalsin ile yaş negatif korele bulduk. Aynı çalışmada serum OC ile lipit profili arasında korelasyon yoktu.(total trigliserid, HDL, LDL kolesterol). Bizim çalışmamızda da lipit profili ile korelasyon bulunmadı. Bu çalışmada osteokalsin glisemik kontrol için bağımsız risk faktörü olarak görülmüştür. Glukoz bağımlı değişken olduğu için; osteokalsin ve HOMA-IR glukoz ile bağımsız olarak ilgilidir ve HbA1C bağımlı değişken olduğu için; serum OC, HOMA-IR ve yaşın HbA1C ile belirgin ilgili olduğu gösterilmiştir.(154)

2013'de Çin'de 46 'sı erkek ve 20'si kadın 66 tip 2 DM li hastada yapılan çalışmada (17'si postmenapozal dönemdeydi) hastalar tiazolinidion tedavisi altında idi. HOMA ortalaması kadınlarda daha yüksekti. Pearson korelasyon analizi göstermiştir ki; osteokalsin HbA1C ile negatif korele olarak bulundu. AKŞ, açlık insülini ve HOMA ile korelasyon bulunamadı. Unkarboksile osteokalsin ise AKŞ ile negatif korele iken; HbA1C, açlık insülini, HOMA-IR ve osteokalsin ile korelasyon bulunamadı.(155) 2009'da Kore'de yapılan bir çalışmada ise; 25-60 yaş arası 199 erkek ve hiç glukoz düşürücü tedavi almayan kişinin alındığı çalışmada; unkarboksile ve karboksile osteokalsin düşük, orta ve yüksek olmak üzere 3'e ayrılmıştır. Karboksile osteokalsin için ise yüksek düzeye sahip kişiler; belirgin yüksek VKİ'ne sahipti. Osteokalsin grupları ile tansiyon, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında bağlantı yoktu. Glukoz toleransı gelişimi açısından hem karboksile hem de unkarboksile osteokalsin ile bağlantılı bulundu, fakat karboksile osteokalsin ile lineer korelasyon da vardı. Her iki form artarken açlık ve OGTT ile bakılan glukoz düzeyleri azalmış bulundu. Buna karşın; unkarboksile osteokalsin yüksek düzeyleri daha yüksek HOMA-Beta% ile; karboksile osteokalsin yüksek düzeyleri de daha düşük HOMA-IR ile ilişkiliydi. Açlık insülini ile C-peptid ise osteokalsin ile ilişkili değildi. Biz de ise osteokalsin ile yaş arasında negatif korelasyon var iken;AKŞ, insülin ve HOMA ile korelasyon yoktu.(156)

2014'de Helsinki Üniversitesi'nde 15-25 yaş arasında ortalama 41 kg / m<sup>2</sup>VKİ'ne sahip hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmada ise 34'er kişi karşılaştırılmıştır. Hem total osteokalsin hem de karboksile osteokalsin arasında anlamlı fark vardı. Vitamin D benzer değerlerde bulundu. iPTH arasında anlamlı fark vardı. iPTH obezlerde yüksek iken, osteokalsin ve karboksile osteokalsin kontrol grubunda yüksekti. OGTT esnasında total osteokalsin ile karboksile osteokalsin bakılmış ve total osteokalsindeki azalma arasında anlamlı fark var iken karboksile osteokalsin arasında fark yoktu.(157) Bizim çalışmamızda da sonuçlar benzerdi. PTH ve osteokalsinde obez ve kontrol grubunda anlamlı fark varken, vitamin D her iki grupta da düşüktü.

2011'de Los Angeles, San Francisco, Boston ve Texas'da yapılan çalışmada; 13-18 yaş arası 58 obezde total yağ kitlesi Dual X-ray absorptometri(DXA) ile visseral adipoz doku ise bilgisayarlı axial tomografi(BT) ile değerlendirilmiş. 17 kişide 25 (OH) D<20 ng/ml iken hiç birinde PTH yüksek değildi. Osteokalsin daha düşük visseral adipoz doku ve VKİ ile bağlantılıydı. Total yağ kitlesi ile bağlantı yoktu. 25(OH)D eksikliği ve PTH; osteokalsin ve visseral asipoz doku arasındaki negatif korelasyon gücünü azaltmıştır. Osteokalsin ve 25(OH)D eksikliğinin; tüm yağ kitlesi ve VKİ ile daha çok leptin ile açıklanan belirgin bağlantısı vardır.(158) Bizim çalışmamız farklı olarak sadece premenapozal kadınları içermekte idi. Osteokalsin ile visseral adipoz doku arasında ilişki bulamaz iken bacak yağ oranı ile negatif korelasyon bulduk aynı zamanda biz osteokalsin ile PTH düzeylerini de pozitif ilişkili bulduk. Yine farklı olarak OC ile EPF arasındaki ilişkiyi de değerlendirdik ancak burada da bir ilişki tespit etmedik.

Kore'de 2012'de yapılan 214 postmenapozal kadındaki çalışmada bel/kalça oranı ve VF osteokalsin ile negatif korele iken, VKİ ile belirgin ilişki gösterilememiştir. Serum osteokalsini; açlık insülini ve HOMA ile negatif korele iken, AKŞ, lipit profili ve kan basıncı ile ilişki bulunamamıştır.(159) 39 normal kan şekerine sahip ve 24 bozulmuş açlık kan şekerine sahip 63 overweight ve obez hastanın alındığı Birmingham, Augusta, Baltimore'da yapılan çok merkezli bir çalışmada ise intraabdominal yağ dokusuna BT ile bakılmış. Multipl regresyon analizlerinde, intraabdominal yağ dokusu ve osteokalsini gösteren P1NP ile İVGTT

sonuçları ile pozitif koreledir. Osteokalsin ile insülin rezistansı bağlantılı bulunmuştur. Ama bozulmuş açlık kan şekeri olan grupta ucOC glukoz statik ve total beta hücre cevabı ile bağlantılıdır. Bu çalışmada insülin duyarlılığı; İVGTT ve OGTT ile değerlendirilmiş ve insülin rezistansı için beta hücre cevabına yani OGTTesnasında c peptid yanıtı değerlendirilmiştir.(160) Biz premenapoz obezlerdeki çalışmamızda ise osteokalsin ile bel çevresi, VKİ, VF ve HOMA arasında korelasyon bulamadık.

2010'da Kore'de yapılan çalışmada ise; 20-76 arası obezite kliniğine başvuran 86 erkekte yapılan çalışmada BT ile VF ve SCF doku değerlendirildi. Osteokalsin; yaş, VF ve visseral/subkutan yağ dokusu oranı ile negatif koreleydi. Multipl regresyonlar osteokalsinin obez erkeklerde visseral adipoz doku ile ilişkisini göstermiştir.(161) 2010'da Japonya'da yapılan çalışmada ise 180 erkek ve 109 postmenapozal tip2 DM hastasında DXA ve BT ile yağ kitleleri değerlendirilmiş. Erkeklerde unkarboksile osteokalsin; AKŞ, HbA1C, gövde yağ oranı ve visseral/subkutan yağ dokusu ile negatif korelasyon bulunmuş. Multipl regresyonlar göstermiştir ki; yaş, diyabet süresi, renal fonksiyonlar düzeltildikten sonra bu ilişki devam etmiş. Diğer tarafta; unkarboksile osteokalsin ile postmenapozda da %yağ ve gövde yağ oranı, HbA1C ile negatif korele iken, regresyon analizinde ilişkisiz çıkmıştır.(162) Bizim çalışmamızda premenapoz dönem obez kadınlarda osteokalsin yaş ile negatif korele iken ayrıca bacak yağ oranı ile negatif koreleydi.

2014'de İran'da yapılan bir çalışmada ise postmenapozal kadınlarda yapılan bir çalışmada ise tip 2 DM ve metabolik sendrom çalışmasında; kemik mineral dansitesi, CRP ve osteokalsin yer almaktadır. Multipl regresyonlarda ise; düşük osteokalsin, tip 2 DM sahibi olmada yüksek orana sahiptir. Aynı zamanda ALP düşük olması tip 2 DM riskini azaltmıştır. Osteokalsin düzeyleri ile metabolik sendrom belirgin bağlantı bulunamamıştır. Metabolik sendrom hastalarında düşük osteokalsin ile yüksek AKŞ arasında belirgin bağlantı vardı. Serum osteokalsin; metabolik sendrom ve tip 2DM'de glukoz toleransı ve abdominal obezite (bel çevresi) ile bağlantılıdır.(163) Biz de multipl regresyon analizi ile osteokalsin ile bel çevresi arasında negatif korelasyon bulduk. Ancak inflamatuvar belirteç olarak değerlendirdiğimiz CRP, PTX3 VE NLR ile bir ilişki bulmadık.

2015'de Çinli postmenapozal kadınlarda yapılan bir çalışmaya ise 41-78 yaş arası 319 kadın alınmıştır. Bu kadınlarda CVH ve karotiste plak öyüsü yoktu. Kişilerin yarısından fazlasında osteokalsin 20.51(16.71-24.98) ng/mL iken KİMT 0,60(0,55-0,65)mm idi. %31,5 inde KİMT artış varken, bu grupta osteokalsin belirgin düşüktü. Bizim çalışmamamız premenapoz obezlerdeydi ve bu korelasyon yoktu. (146)

PTX3 ile ilgili Japonya' da yapılan bir kardiyovasküler hastalık çalışmasında; Peri ve ark. 37 akut MI hastasında ve pikini ortalama 7.5 saat sonra yapmış, 3 gün sonunda normal seviyesine dönmüş. 17 USAP hastasında da yüksek bulunması PTX3'ün iskemik kalp hastaları için gösterge olabileceğini göstermiştir.(164)655 günlük 196 tane EF<%50 olan hastalarda yapılan çalışmalarda ise PTX3 klinik sonuçlar açısından tahmin ettirici çıkmıştır.(165) Kasai ve ark. yaptığı çalışmada 50 obstrüktif uyku apnesi üzerinde tedavi cevabı belirlemede PTX3 ün iyi bir marker olduğu gösterilmiştir.(166) Kalp kapak hastalıkları içinde ise aort stenozu ve aort regürjitasyonunda belirgin yüksek bulunmuştur.(167,168) Çin'de 2014'de yapılan bir çalışmada ise; ilaçlı acil olmayan DES(drug eliting stent) implantasyonu sonrası stabil koroner arter hastalığında; prognostik değer amaçlı bakılan bir çalışmada 596 kişide işlem öncesi ve işlemden 24 saat sonraki PTX3 değerleri karşılaştırılmış. PTX3 obezite ve HbA1C ile negatif korele bulunurken; total kolesterol, HDL kolesterol ve KİMT ile ilişki bulunmamıştır. (169) Biz çalışmamızda PTX3 değerinin her iki karşılaştırmamızda benzer bulduk ve lipid paneli ve KİMT ile korele bulamadık.

Japonya'da 2009 yapılan bir çalışmada ise; 226 sağlıklı bireyin ortalama VKİ 25,2±3.8kg / m<sup>2</sup>idi. Bu çalışmada CRP, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, AKŞ ve IL6 ile pozitif korele iken; PTX3 ise adiponektin ile pozitif, VKİ, bel çevresi ve trigliserid ile negatif korele bulundu.(170) Bizim çalışmamızda da CRP, yağ ağırlığı, VKİ, vücut ağırlığı, gövde-kol ve bacak yağ oranı, HOMA ile pozitif korele bulduk. Ancak PTX3 ile ilişkileri yoktu.

Harvard'da 2014'de yapılan bir çalışmada; PTX3 –metabolik sendrom ve koroner olay karşılaştırılması yapılmış ve görülmüş ki; daha yüksek PTX3 konstantrasyonları, metabolik sendrom açısından daha düşük prevelansa sahiptir. Metabolik sendromun diğer parametreleri arasında da yüksek PTX3 değeri; düşük VKİ, bel çevresi, trigliserid, apoCIII ve tPA ve yüksek HDL kolesterol ile koreleydi. Yüksek PTX3 inflamatuvar markerlerden yüksek

serum amiloid-A ile uyumlu iken CRP de bu uyum yoktu. Yüksek PTX3 ile AKŞ, insülin ve HOMA arasında bağlantı yoktu. (171) 2012’de San Francisco ve California’da yapılan bir kardiyovasküler ve kalp yetmezliği çalışmada ise 986 kişi ile çalışılmış. PTX3 de her 1Ü artış tüm nedenlerle ölümlerde %80 artışa neden olmaktadır. Sistolik kan basıncı, AKŞ, VKİ, LDL ve HDL kolesterol ile korelasyon yokken, trigliserid ile negatif, CRP ile ise pozitif korelasyon vardı.(172) Tokyo’da 2013’de yapılan bir çalışmada ise; 83 normal kilolu, 132 overweight, 67 obezin katıldığı çalışmada ise VKİ, sistolik–diyastolik tansiyon obezlerde yüksek bulunurken, PTX3 de obezlerde düşük bulundu, yaş ve cinsiyet ile ilişki bulunamadı. Ayrıca bu çalışmada PTX3 konsantrasyonu brakial nabız hızı, kilo, VKİ ve total kolesterol ile negatif koreledir. Regresyon analizlerde ise PTX3 ile VKİ, total kolesterol ve AKŞ ile ilişkilidir.(173) Biz PTX3 değerini obez ve kontrol grubunda benzer bulurken, yaş ve AKŞ ile ilişki bulamadık. Biz obez premenapoz bayanlarda PTX3 ile ALT arasında pozitif korelasyon bulduk. Bizim yaptığımız lineer regreyon analizlerinde ise PTX3 ile bel çevresi ve cilt altı yağ dokusu arasında bağlantı vardı. Biz de AKŞ, HOMA ile bağlantı bulamadık. PTX3 ile VF arasında bir ilişki tespit etmedik ancak bel çevresi ile ilişkili çıkması PTX3 ün obezlerde vücut dağılımı ile ilişkili olabileceğini gösterebilir ancak bunu ortaya koymak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

2013’de toparlanan; Bruneck ve Plick çalışmalarında ise; genel populasyonda PTX3 ile KIMT üzerine çalışılmıştır. Bruneck çalışmasında; 1990’dan başlayarak 40-79 yaş arası 125 kadın ve 125 erkek alınmış ve son ölçümler 2005-2010 arasında 562 kişi ile yapılmıştır. Plick çalışması kohort çalışması olarak dizayn edilmiş ve 1738 kişi prospektif analiz için alınmış ve 6 yıl takip edilmiş. Bruneck çalışmasında median PTX3 2,13ng/ml iken, Plick çalışmasında 3.53 ng/ml idi. Bruneck çalışmasında KIMT ile PTX3 benzer seyrederken, Plick çalışmasında multivaryant regresyon analizleri yapıldı. KIMT ve plaklar ile PTX3 düzeyleri benzer seyretmiştir. Bel/kalça oranı ve plazma trigliserid düzeyleri ile PTX3 düzeyleri negatif korele iken, HT, DM ve dislipidemi ile PTX3 arasında bağlantı yoktu. Yapılan lineer regresyonlarda ise KIMT progresyonu için PTX3 düzeyleri prognositik markerdi.(174) İtalya’da 2008’de yapılan bir çalışmada 21 obez ve 10 normal kilolu kişide gastrik bant cerrahisi ve noninflamatuvar cerrahi esnasında subkutan adipoz doku ve visseral adipoz doku örnekleri alınmış. PTX3 ekspresyonu ve sekresyonları değerlendirilmiş. Subkutan adipoz dokudaki ekspresyonu benzerken, yaş ve cinsiyet düzeltimi sonrası visseral adipoz doku–PTX3 ile visseral adipoz doku-TNF alfa ve LDL/HDL kolesterol ile korele bulunmuş. Aynı zamanda



visseral adipoz doku-PTX3; VKİ, trigliserid, CRP, fibrinojen ve adiponektin ile koreledir. (175) 2012'de Stockholm 'da 3 kohort çalışmasının toplamında PTX3, VKİ, bel çevresi ve MR ve DXA ile yağ depoları değerlendirilmiş. Obez ve nonobez kişilerdePTX3 ile VKİ, bel çevresi, visseral ve total yağ dokusu ile ters ilişkiliydi. NORDİET çalışmasında 5 yıllık VKİ azalma sonrası serum PTX3 düzeyleti artmıştı. ULSAM çalışmasının hepsi erkekti. PIVUS çalışmasında ise kadın /erkek oranı 1di.(176) Bizim çalışmamızda PTX3 ile multipl regresyon analizinde bel çevresi ile pozitif ilişkili, cilt altı yağ dokusu ile negatif ilişkili idi.

New York'da 2015'de yapılan bir çalışmada; tip 2 DM tanılı 26 hasta 24 haftalık sitagliptin tedavisi verilmiş. EFT, VF ve total yağ kitlesi ekokardiyografi ve biyoelektriksel impedans ile değerlendirilmiş.Tüm yağ dokularında istatistiksel anlamlı düşme görülürken, 6 ay sonra EFT ile VF ile korele iken VKİ ile korelasyon bulunamamış (177) 2015' de İstanbul'da yapılan bir çalışmada, 84 metabolik sendrom ile 64 sağlıklı kontrol grubu çalışılmış. EFT metabolik sendrom grupta belirgin yüksek bulunmuştur. İki grup arasında anlamlı 25(OH) D farkı yoktu. Ayrıca bu çalışmada vitamin D ile EFT arasında korelasyon bulunamamış.(178) Bizim çalışmamızda da obez ve kontrol grubu arasındaki EFT arasında istatistiksel anlamlı fark varken vitamin D ile korelasyon yoktu. Ayrıca EPF ile SCF, VF ve PPF arasında bağlantı yok iken KİMT ile pozitif korelasyon vardı.

2015'de USA'da yapılan bir çalışmada ise 342 kişide koroner CT, anjiyografi ile perikoronar, epikardiyal, periaortik ve ekstrakardiyak adipoz dokular ölçülmüş ve 169 plaklı hastada aynı VKİ sahip hastalarla karşılaştırıldığında tüm adipoz dokular istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek çıkmış. CRP, tümör nekroz faktör alfa, plazminojen aktivatör inhibitör-1, monosit kemoatraktan protein-1 ve adiponektin bakıldığı çalışmada; tüm inflamatuvar markerler ekstrakardiyak adipoz doku ile pozitif korele bulunurken adiponektin tüm yağ dokuları ile negatif korelasyon içinde çıkmıştır.(179) Biz çalışmamızda epikardiyal adipoz doku ile CRP, PTX3 ve NLRarasında korelasyon bulamadık. Ayrıca literatürde obezlerde, osteokalsin ve epikardiyal yağ dokusunu ve inflamatuvar belirteçleri birlikte değerlendiren çalışma yoktur.

## 6. SONUÇLAR

1. Vitamin D düzeyi obez ve normal grupta benzer olarak düşük çıkarken, PTH obezlerde yüksek bulundu ve osteokalsin obezlerde düşük bulundu.(PTH için  $p=0,049$  ve osteokalsin için  $p=0,000$ ) İnsülin direnci olan ve olmayan grupta osteokalsin,CRP ve PTH değerleri benzerdi.
2. Obezlerde vitamin D ile KİMT ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,028,r=-0,269$ ) Obezlerde vitamin D ile VF arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,002,r=-0,366$ ) Obezlerde vitamin D ile vücut ağırlığı ve bel çevresi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ilişki vardı.(vücut ağırlığı için;  $p=0,042,r=-0,238$ , bel çevresi için  $p=0,025,r=-0,263$ )
3. Obezlerde PTH ile KİMT ve bel çevresi karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde zayıf ilişki vardı.(KİMT için;  $p=0,018,r=+0,291$  bel çevresi için  $p=0,042,r=+0,241$ )
4. Bizim çalışmamızda osteokalsin ile ultrasonografik olarak değerlendirdiğimiz EPF, VF, SCF, PPF arasında korelasyon yoktu. Bu çalışmamızda unkarboksile osteokalsin değerlendirmesi yapmadığımız veya MR ve DXA gibi diğer yöntemler ile yağ dağılımı değerlendirmesi yapmadığımızdan kaynaklanabilir. Bu nedenle ileri çalışmalara gereksinim vardır.
5. Obezlerde inflamatuvar belirteçlerden nötrofil/lenfosit oranı normal kilolu grup ile benzer değerlerde idi. CRP değeri obezlerde normal kilolu gruba göre yüksek bulunurken ( $p=0,000$ ), PTX3 değerleri benzer bulundu. CRP insülin direnci olan alt grupta olmayanlara göre belirgin yüksekken ( $p=0,000$ ), PTX3 değerleri benzerdi. Obezlerde yağ ağırlığı ile CRP korele edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki bulundu.( $p=0,005,r=+0,330$ ) Obezlerde PTX 3 ile ALT arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,033,r=+0,250$ ) PTX3 ile diğer parametreler arasında korelasyon yoktu.

Obezlerde CRP ile ALP arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardı.( $p=0,001, r=+0,398$ ) CRP ile PTX3 arasında ilişki saptanmadı

6. EPF, KİMT, PPF, VF ve SCF hem obezlerde normal kilolulara göre hem de insülin direnci olanlarda olmayanlara göre yüksekti.(obez-normal kilolularda EPF, VF, PPF, KİMT ve SCF için  $p=0,000$ , insülin direnci olanlar olmayanlar arasında ise PPF ve EPF için  $p=0,001$ , VF, KİMT ve SCF için  $p=0,000$ )KİMT ile EPF arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı zayıf ilişki vardı.( $p=0,000, r=+0,448$ )
7. Multipl regresyon analizi yaptığımız zaman; osteokalsin ile bacak yağ oranı arasında pozitif yönde istatistiksel anlam vardı.( $p=0,024, \text{Beta}=+0,280$ ) Osteokalsin ile bacak impedansı arasında negatif yönde lineer regresyon vardı.( $p=0,017, \text{beta}=-.448$ ) Osteokalsin ile kol impedansı arasında pozitif yönde lineer ilişki vardı.( $p=0,016, \text{beta}=+0,420$ )
8. Yapılan regresyon analizlerinde; yaş, açlık kan şekeri, HOMA gibi diğer faktörler hariç tutulduğunda osteokalsinin epikardiyal yağ üzerinde arttırıcı etkisi görüldü. ( $p=0,065; \text{beta}=0,298$ ) Vitamin D'nin visseral yağ üzerinde negatif yönde etkisi vardı.( $p=0,55, \text{beta}=-0,236$ ) PTH'in ise vitamin D'nin aksine visseral yağ dokusu üzerinde arttırıcı etkisi vardı. ( $p=0,21, \text{beta}=0,284$ ) Pentraksin 3'ün ciltaltı yağ dokusu üzerinde negatif prediktör etkisi vardı. ( $p=0,11, \text{beta}=-0,310$ ) Osteokalsin cilt altı yağ dokusu üzerinde pozitif prediktör etkisi gösterdi.( $p=0,35, \text{beta}=0,258$ ) PTH'in etkisi KİMT üzerine arttırıcı yönde idi.( $p=0,070, \text{beta}=0,225$ )

## KAYNAKLAR

1. P. Björntorp , International Textbook of obesity , İngiltere: John Wiley & Sons ,Ltd,2001; pp. 3-21
2. D.W. Haslam ve W.P. James , <<obesity>>Lancet ,cilt 366, pp1197-1209,2005
3. Bray GA., The Battle of The Bulge : A history of obesity research, Dornance,Pittsburgh ,2007
4. Taşan E. Obezitenin Tanımı, Değerlendirilme Yöntemleri ve Epidemiyolojisi Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1(37): 1-4
5. Tüzün M. Obezite,Tanım, sıklık,Tanı ,Sınıflandırma, tipleri,dereceleri ve komplikasyonları .İçinde : Yılmaz C. Ed. Obezite, İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti. ,1995 1-20
6. Serter R. Obezite atlası, 1. Baskı,Ankara, Karakter color,2004
7. Centers for Disease control and Prevention, Overweight and Obesity.http://www.cdc.gov/obesity/data/adult /html ( Accessed on September 09,2013)
8. Flegal KM, Carroll MD,Kit BK,Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in distribution of body mass index among US adults 1999-2010 ,JAMA 2012;307-491
9. Ogden CL,Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in United States 2011-2012. JAMA 2014;311:806
10. Katzmarzyk PT. The Canadian obesity epidemic, 1985-1998. CMAJ 2002; 166-1039
11. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C et al  
Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic Analysis 59 of the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2011; 378:804
12. International Association for The Study of obesity http:// [www.jaso.org/resources/world-map-obesity/](http://www.jaso.org/resources/world-map-obesity/)(accessed on february 06,2014)
13. Satman İ, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Population Based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. Diabetes Care 2002;25(9):1551-1556.
14. Yumuk VD. Prevalence of obesity in Turkey. Obesity Reviews 2005; 6:9-10
15. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları(TOHTA). Endokrinolojide Yönelişler Dergisi 2002;11(Ek 1):1-16

16. Sansoy V, Onat A. Türk erişkinlerde obezite, abdominal obezite,belirleyicilerive sonuçları.TEKHARF 2007. <http://tekharf.org/images/bolum8.pdf> (erişimtarihi:02.01.2008)
17. Başkal N. Obezite.İçinde:Erdoğan G. Ed. Klinik Endokrinoloji, Ankara: Antıp AŞ, 2003 :325-353
18. Özata M. Obezite tanı ve tedavisi. <http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/iç hastalıkları/files/kitaplar/126.pdf>(erişim: 24.07.2007)
19. Özbey N. Enerji metabolizması vepatogenezi. Türkiye Klinikleri J.İnt.Med Sci 2005,1(37):5-8
20. Baim S, Miller PD. Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of the jaw. J Bone Miner Res 2009;24:561
21. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM.Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. Endock Rev 1996;17:333
22. Scheven BA, Visser JW, Nijweide PJ.In vitro osteoclast generation from different bone marrow fractions,including a highly enriched haematopoietic steam cell population. Nature 1986 ;321:79
23. Taylor AK,Lueken SA, Libanati C,Baylink DJ.Biochemical markers of bone turnover 60ort he clinical assessment of bone metabolism.Rheum Dis Clin North Am 1994;20:589
24. Garnero P, Gineyts E, Arbault P,Christiansen C, Delmas PD.Different effects of bisphosphonate and estrogen therapy on free and peptide-bound bone cross-links excretion .J Bone Miner Res 1995;10:641
25. Gomez B Jr, Ardakani S, Ju J, Jenkins D, Cerelli MJ, Daniloff GY, Kung VT. Monoclonal antibody assay for measuring bone-specific alkaline phosphatase activity in serum.Clin Clem 1995;41;1560
26. Eyre DR, Koob TJ, Van Ness KP. Quantition of hydrokxypyridinumcrosslinks in collogenby highperformance liquid chromatography.Anal Biochem 1984;137:380
27. Eyre DR,Dickson IR, Van Ness K. Collogen crosslinks in human bone and articular cartilage. Age-related changes in the content of mature hydroksypyridinium residues.Biochem J 1988;252:495
28. Christgau S, Rosenquist C, Alexandersen P, Bjarnason NH, Ravn P, Fledelius C Et al.Clinical evaluation of the serum Cross Laps One Step Elisa,a new assay measuring the serum

concentration of bone-derived degradation products of type 1 collagen C-telopeptides. *Clin Chem* 1998;44:2290

29. Szulc P, Delmas PD, Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. In: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, Rosen CJ (Ed) ,ASBMR ,2008 .p.174

30. Garnero P, Delmas PD Assessments of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1046

31. Hill CS, Wolfert RL. The preparation of monoclonal antibodies which react preferentially with human bone alkaline phosphatase and not liver alkaline phosphatase. *Clin Chim Acta* 1990;186:315

32. Hannon R, Blumsohn A, Naylor K, Eastell R. Response of biochemical markers of bone turnover to hormone replacement therapy: impact of biochemical activity. *J Bone turnover to hormone replacement therapy: impact of biological variability. J Bone Miner Res* 1998;13:1124

33. Eyre D, New biomarkers of bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:470 A

34. Rosen HN, Dresner-Pollak R, Moses AC, Rosenblatt M, Zeind AJ, Clemens JD, Greenspan SL. Specificity of urinary excretion of cross-linked N-telopeptides of type 1 collagen as a marker of bone turnover. *Calcif Tissue Int* 1994;54:26

35. Fink E, Cormier C, Steinmetz P, Kindermans C, Le Bouc Y, Souberbielle JC. Differences in the capacity of several biochemical bone markers to assess high bone turnover in early menopause and response to alendronate therapy. *Osteoporos Int* 2000;11:295

36. Viljakainen H, Ivaska K, Paldanius P, Lipsanen-Nyman M, Saukkonen T, Pietiläinen K., Andersson S et al. Suppressed Bone Turnover in Obesity: A Link to Energy Metabolism? A Case-Control Study *The Journal of Clinical Endocrinology and metabolism* June 2014, 99(6):2155–2163

37. Fukumoto S, Martin TJ. Bone as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20(5):230–236.

38. Wei J, Ducky P. Co-dependence of bone and energy metabolisms. *Arch Biochem Biophys.* 2010;503(1): 35–40.

39. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(13):5266–5270
40. Hinoi E, Gao N, Jung DY, Yadav V, Yoshizawa T, Myers M, et al. The sympathetic tone mediates leptin's inhibition of insulin secretion by modulating osteocalcin bioactivity. *J Cell Biol*. 2008;183(7):1235–1242
41. Kindblom JM, Ohlsson C, Ljunggren O, Karlsson MK, Tivesten A, Smith U, Mellström D. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J Bone Miner Res*. 2009;24(5):785–791.
42. Pittas AG, Harris SS, Eliades M, Stark P, Dawson-Hughes B. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):827–832.
43. Paldanius PM, Ivaska KK, Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Väänänen K, et al. Total and carboxylated osteocalcin associate with insulin levels in young adults born with normal or very low birth weight. *PloS One*. 2013;8(5):e63036.
44. Lucey AJ, Paschos GK, Thorsdottir I, Martinez JA, Cashman KD, Kiely M. Young overweight and obese women with lower circulating osteocalcin concentrations exhibit higher insulin resistance and concentrations of C-reactive protein. *Nutr Res*. 2013;33(1):67–75.
45. Hwang YC, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY. Circulating osteocalcin level is associated with improved glucose tolerance, insulin secretion and sensitivity independent of the plasma adiponectin level. *Osteoporos Int*. 2012;23(4):1337–1342.
46. Lu C, Ivaska KK, Alen M, Wang Q, Törmäkangas T, Xu L, et al. Serum osteocalcin is not associated with glucose but is inversely associated with leptin across generations of nondiabetic women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):4106–4114.
47. Shea MK, Gundberg CM, Meigs JB, Dallal GE, Saltzman E, Yoshida M, et al. Gamma-Carboxylation of osteocalcin and insulin resistance in older men and women. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(5):1230–1235
48. Schwartz AV, Schafer AL, Grey A, Vittinghoff E, Palermo L, Lui LY, et al. Effects of antiresorptive therapies on glucose metabolism: results from the FIT, HORIZON-PFT, and FREEDOM trials. *J Bone Miner Res*. 2013;28(6):1348–1354
49. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(1):35–43

50. Meunier P, Aaron J, Edouard C, Vignon G. Osteoporosis and the replacement of cell populations of the marrow by adipose tissue. A quantitative study of 84 iliac bone biopsies. *Clin Orthop Relat Res.* 1971; 80:147–54.
51. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: Is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006; 2:35–43.
52. Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPAR $\gamma$ . *Annu Rev Biochem.* 2008; 77:289–312.
53. Parhami F, Jackson SM, Tintut Y, Le V, Balucan JP, Demer LL. Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoprotein inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cells. *J Bone Miner Res.* 1999; 14:2067–78.
54. Ahdjoudj S, Lasmoles F, Holy X, Zerath E, Marie PJ. Transforming growth factor  $\beta$ 2 inhibits adipocyte differentiation induced by skeletal unloading in rat bone marrow stroma. *J Bone Miner Res.* 2002; 17:668–77.
55. Papakitsou EF, Margioris AN, Dretakis KE, Trovas G, Zoras U, Lyritis G et al. Body mass index (BMI) and parameters of bone formation and resorption in postmenopausal women. *Maturitas.* 2004; 47:185–93.
56. Shapses SA, Riedt CS. Bone, body weight, and weight reduction: What are the concerns? *J Nutr.* 2006; 136:1453–56.
57. Frost HM. Obesity, and bone strength and “mass”: a tutorial based on insights from a new paradigm. *Bone.* 1997; 21:211–14.
58. Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, Hamilton J, Recker RR, Deng HW. Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:1640–46.
59. Dimitri P, Wales JK, Bishop N. Adipokines, bone-derived factors and bone turnover in obese children; evidence for altered fat-bone signalling resulting in reduced bone mass. *Bone.* 2011; 48:189–96.
60. Zhao LJ, Jiang H, Papasian CJ, Maulik D, Drees B, Hamilton J, Deng HW. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2008; 23:17–29.
61. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S, Jorde R. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr.* 2008; 47:87–91.
62. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72:690–93.



63. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Horne AM, Gamble GD, Reid IR. Fat mass is an important predictor of parathyroid hormone levels in postmenopausal women. *Bone*. 2006; 38:317–21.
64. Pitroda AP, Harris SS, Dawson-Hughes B. The association of adiposity with parathyroid hormone in healthy older adults. *Endocrine*. 2009; 36:218–23.
65. Grey A, Mitnick MA, Shapses S, Ellison A, Gundberg C, Insogna K. Circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  are elevated in primary hyperparathyroidism and correlate with markers of bone resorption—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:3450–54.
66. Sukumar D, Partridge NC, Wang X, Shapses SA. The high serum monocyte chemoattractant protein-1 in obesity is influenced by high parathyroid hormone and not adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:1852–58.
67. Karra E, Batterham RL. The role of gut hormones in the regulation of body weight and energy homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 316:120–28.
68. Bronsky J, Prusa R, Nevoral J. The role of amylin and related peptides in osteoporosis. *Clin Chim Acta*. 2006; 373:9–16.
69. Clowes JA, Khosla S, Eastell R. Potential role of pancreatic and enteric hormones in regulating bone turnover. *J Bone Miner Res*. 2005; 20:1497–506.
70. Cornish J, Callon KE, Bava U, Watson M, Xu X, Lin JM et al. Preptin, another peptide product of the pancreatic  $\beta$ -cell, is osteogenic in vitro and in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 292:E117–22.
71. Guri AJ, Bassaganya-Riera J. Systemic effects of white adipose tissue dysregulation and obesity-related inflammation. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19:689–700.
72. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature*. 1986; 319:516–18.
73. Silverman NE, Nicklas BJ, Ryan AS. Addition of aerobic exercise to a weight loss program increases BMD, with an associated reduction in inflammation in overweight postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*. 2009; 84:257–65.
74. Tsai KS, Wahner HW, Offord KP, Melton LJ 3rd, Kumar R, Riggs BL. Effect of aging on vitamin D stores and bone density in women. *Calcif Tissue Int* 1987; 40:241.

75. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985; 76:1536
76. [http://books.nap.edu/openbook.php?record\\_id=13050](http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=13050) (Accessed on December 08, 2010).
77. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911.
78. 2013 Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis <http://nof.org/files/nof/public/content/resource/913/files/580.pdf> (Accessed on January 23, 2014).
79. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:558S
80. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:1519.
81. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338:777.
82. Van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJ, Lips P, Middelkoop BJ, Verhoeven I, Wuister JD. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:350.
83. Yu CK, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70:685.
84. Compher CW, Badellino KO, Boullata JI. Vitamin D and the bariatric surgical patient: a review. *Obes Surg* 2008; 18:220.
85. Gallagher JC, Peacock M, Yalamanchili V, Smith LM. Effects of vitamin D supplementation in older African American women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1137.
86. Garg MK, Tandon N, Marwaha RK, Menon AS, Mahalle N The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D, parathormone and bone mineral density in Indian population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80:41
87. Cauley JA, Parimi N, Ensrud KE, Bauer DC, Cawthon PM, Cummings SR et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men. *J Bone Miner Res* 2010; 25:545.

89. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999; 281:1505.
90. A. J. Lee, S. Hodges, and R. Eastell, "Measurement of osteocalcin," *Annals of Clinical Biochemistry*, vol. 37, pp. 432–446, 2000.
91. N. K. Lee, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C et al. "Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton," *Cell*, vol. 130, no. 3, pp. 456–469, 2007
92. M. Ferron, E. Hinoi, G. Karsenty, P. Ducy "Osteocalcin differentially regulates  $\beta$  cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 105, no. 13, pp. 5266–5270, 2008.
93. D. Benayahu, A. Shamay, and S. Wientroub, "Osteocalcin(BGP), gene expression, and protein production by marrow stromal adipocytes," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 231, no. 2, pp. 442–446, 1997.
94. M. A. Thiede, S. L. Smock, D. N. Petersen, W. A. Grasser, D. D. Thompson, S. K. Nishimoto, "Presence of Messenger ribonucleic acid encoding osteocalcin, a marker of bone turnover, in bone marrow megakaryocytes and peripheral blood platelets," *Endocrinology*, vol. 135, no. 3, pp. 929–937, 1994.
95. S. H. Kim, J. W. Lee, J. A. Im, H. J. Hwang, "Serum osteocalcin is related to abdominal obesity in Korean obese and overweight men," *Clinica Chimica Acta*, vol. 411, no. 23-24, pp. 2054–2057, 2010.
96. J. M. Kindblom, C. Ohlsson, O. Ljunggren et al., "Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 24, no. 5, pp. 785–791, 2009.
97. Tan A, Gao Y, Yang X, Zhang H, Qin X, Mo Lal., "Low serum osteocalcin level is a potential marker for metabolic syndrome: results from a Chinese female population survey," *Metabolism*, vol. 60, no. 8, pp. 1186–1192, 2011.
98. U. Saleem, T. H. Mosley Jr, I. J. Kullo, "Serum osteocalcin is associated with measures of insulin resistance, adipokine levels, and the presence of metabolic syndrome," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 30, no. 7, pp. 1474–1478, 2010
99. J. M. Kindblom, Ohlsson C, Ljunggren O, Karlsson MK, Tivesten A, Smith U, Mellström D. "Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 24, no. 5, pp. 785–791, 2009

100. I. Kanazawa, T. Yamaguchi, Y. Tada, M. Yamauchi, S. Yano, T. Sugimoto, "Serum osteocalcin level is positively associated with insulin sensitivity and secretion in patients with type 2 diabetes," *Bone*, vol. 48, no. 4, pp. 720–725, 2011.
101. AG Pittas, SS Harris, M Eliades, P Stark, PDawson-Hughes "Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype," *Journal of Clinical Endocrinology*
102. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2002;9:87–98.
103. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690–3.
104. Horng-Yih Ou, Rudruidee Karnchanasorn, Lauren Z. Lee, Ken C. Chiu Interaction of BMI with vitamin D and insulin sensitivity *European Journal of Clinical Investigation* 2011 ;Volume 41, Issue 11, 1195–1201
105. Reis JP, von M€uhlen D, Miller ER III. Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults. *Eur J Endocrinol* 2008;159:41–8.
106. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131–2135.
107. Lee GW, Lee TH, Vilcek J. TSG-14, a tumor necrosis factor- and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins. *J Immunol* 1993;150:1804–1812.
108. Klouche M, Peri G, Knabbe C, Eckstein HH, Schmid FX, Schmitz Get al. Modified atherogenic lipoproteins induce expression of pentraxin-3 by human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2004;175:221–22
109. Jaillon S, Peri G, Delneste Y, Fréaux I, Doni A, Moalli Fet al. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. *J Exp Med* 2007;204:793–804.
110. Abderrahim-Ferkoune A, Bezy O, Chiellini C, Maffei M, Grimaldi P, Bonino Fal. Characterization of the long pentraxin PTX3 as a TNF $\alpha$ -induced secreted protein of adipose cells. *J Lipid Res* 2003;44:994–1000.
111. Norata GD, Marchesi P, Pirillo A, Uboldi P, Chiesa G, Maina Vet al. Long pentraxin 3, a key component of innate immunity, is modulated by high-density lipoproteins in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:925–931

112. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1752–1761.
113. T. M. Wallace, J. C. Levy ve D. R. Matthews, «Use and Abuse of HOMA Modeling,» *Diabetes Care*, cilt 27, pp. 1487-1495, 2004.
114. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002; 162:1867–72.
115. Song Y, Manson JE, Meigs JB, Ridker PM, Buring JE, Liu S Comparison of usefulness of body mass index versus metabolic risk factors in predicting 10-year risk of cardiovascular events in women. *American Journal of Cardiology*. 2007; 100:1654–8.
116. Marini MA, Succurro E, Frontoni S, Hribal ML, Andreozzi F, Lauro R et al. Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy nonobese women and obese insulinresistant women. *Diabetes Care*. 2007; 30:2145–7.
117. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med*. 2008; 168:1617–24.
118. Nichols JH, Samy B, Nasir K, Fox CS, Schulze PC, Bamberg F, et al. Volumetric measurement of pericardial adipose tissue from contrast-enhanced coronary computed tomography angiography: a reproducibility study. *J Cardiovascular Computed Tomography* 2008;2:288-295.
119. Ding J, Hsu FC, Harris TB, Liu Y, Kritchevsky SB, Szklo M, et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2009;90:499-504.
120. Gorter PM, de Vos AM, van der Graaf Y, Stella PR, Doevendans PA, Meijs MF et al. Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography *Am J Cardiol* 2008;102:380-385.
121. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am College Cardiol* 2009; 54:2129-2138.

122. Djaberi R, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Nucifora G, Jukema JW, Bax JJ. Relation of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis *Am J Cardiol* 2008;102:1602-1607.
123. Fox CS, Massaro JM, Schlett CL, Lehman SJ, Meigs JB, O'Donnell CJ et al. Periaortic fat deposition is associated with peripheral arterial disease: the Framingham heart study. *Circulation Cardiovasc Imaging* 2010;3:515-519.
124. Mahabadi AA, Reinsch N, Lehmann N, Altenbernd J, Kalsch H, Seibel RM, et al. Association of pericoronary fat volume with atherosclerotic plaque burden in the underlying coronary artery: a segment analysis. *Atherosclerosis* 2010;211:195-199.
125. Iacobellis G, Lonn E, Lamy A, Singh N, Sharma AM Epicardial fat thickness and coronary artery disease correlate independently of obesity *Int J Cardiol* 2011;146:452-454.
126. Silver M and Silver M. Examination of the Heart and of Cardiovascular Specimens in Surgical Pathology. *Cardiovascular Pathology*. 3rd edition. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2001. pp. 8-9.
127. Iozzo P. Myocardial, perivascular, and epicardial fat. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 2: S371-379.
128. Rabkin SW. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Metab Syndr Relat Disord* 2014; 12: 31-42.
129. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cuccu-rullo F and Iacobellis G. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2013; 111: 73-78.
130. Balta Ş, Demirkol S, Kurt Ö, Şarlak H, Akhan M Epicardial adipose tissue measurement: inexpensive, easy accessible and rapid practical method *Anadolu Kardiyoloji Derg* 2013; 13: 261-5
131. Tai K, Allan G. Need, Horowitz M, Ian M. Chapman Glucose tolerance and vitamin D: Effects of treating vitamin D deficiency *Nutrition*. 2008 Oct;24(10):950-6
132. Horng-Yih Ou, Rudruidee Karnchanasorn, Lauren Z. Lee, Ken C. Chi Interaction of BMI with vitamin D and insulin sensitivity *Eur J Clin Invest*. 2011 Nov;41(11):1195-201
133. Andre M.N, Renzaho Ph.D, Jennifer A, Halliday B.H.Sci, Caryl Nowson Vitamin D, obesity, and obesity-related chronic disease among ethnic minorities: A systematic review *Nutrition*. 2011 Sep;27(9):868-79

134. Hyppönen E, Power C. Vitamin D Status and Glucose Homeostasis in the 1958 British Birth Cohort: The role of obesity. *Diabetes Care*. 2006 Oct;29(10):2244-6.
135. Shantavasinkul PC, Phanachet P, Puchaiwattananon O, Chailurkit LO, Lapananon T, Chanprasertyotin et al. Vitamin D status is a determinant of skeletal muscle mass in obesity according to body fat percentage. *Nutrition*. 2015 Jun;31(6):801-6
136. Piccolo BD, Dolnikowski G, Seyoum E, Thomas AP, Gertz ER, Souza EC et al. Association between Subcutaneous White Adipose Tissue and Serum 25-Hydroxyvitamin D in Overweight and Obese Adults. *Nutrients*. 2013 Aug 26;5(9):3352-66
137. Hao Y, Ma X, Shen Y, Ni J, Luo Y, Xiao Y et al. Associations of Serum 25-Hydroxyvitamin D3 Levels with Visceral Adipose Tissue in Chinese Men with Normal Glucose Tolerance. *PLoS One*. 2014 Jan 22;9(1)
138. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL. Adiposity, Cardiometabolic Risk, and Vitamin D Status: The Framingham Heart Study. *Diabetes*. 2010 Jan;59(1):242-8
139. Wamberg L, Kampmann U, Stødkilde-Jørgensen H, Rejnmark L, Pedersen SB, Richelsen B. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels — Results from a randomized trial. *Eur J Intern Med*. 2013 Oct;24(7):644-9
140. Lim U, Turner SD, Franke AA, Cooney RV, Wilkens LR, Ernst T et al. Predicting Total, Abdominal, Visceral and Hepatic Adiposity with Circulating Biomarkers in Caucasian and Japanese American Women. *PLoS One*. 2012;7(8):e43502
141. Lenders CM, Feldman HA, Von Scheven E, Merewood A, Sweeney C, Wilson DM. Relation of body fat index to vitamin D status and deficiency among obese adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2009 Sep;90(3):459-67.
142. Jari M, Qorbani M, Moafi M, Motlagh ME, Keikha M, Ardalan G, Kelishadi R. Association of 25-hydroxy Vitamin D levels with indexes of general and abdominal obesity in Iranian adolescents: The CASPIAN-III study. *Mohsen Jari J Res Med Sci*. 2015 Feb;20(2):122-6.
143. Bhatt SP, Misra A, Sharma M, Guleria R, Pandey RM, Luthra K et al. Vitamin D Insufficiency Is Associated with Abdominal Obesity in Urban Asian Indians Without Diabetes in North India. *Diabetes Technol Ther*. 2014 Jun;16(6):392-7.

144. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Scala L, Cigolini M, Arcaro G Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Nov;65(5):593-7.
145. Mangge H, Zelzer S, Meinitzer A, Stelzer I, Schnedl WJ, Weghuber D et al 25OH-Vitamin D3 Levels in Obesity and Metabolic Syndrome—Unaltered in Young and not Correlated to Carotid IMT in All Ages *Curr Pharm Des*. 2015;21(17):2243-9.
146. Yang R, Ma X, Dou J, Wang F, Luo Y, Li D Relationship between serum osteocalcin levels and carotid intima-media thickness in Chinese postmenopausal women *Menopause*. 2013 Nov;20(11):1194-9.
147. Assim A, Alfadda, Afshan Masood, Shaffi Ahamed Shaik, Hafedh Dekhil, Michael Goran Association between Osteocalcin, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk Factors: Role of Total and Undercarboxylated Osteocalcin in Patients with Type 2 Diabetes *Int J Endocrinol*. 2013;2013:197519
148. Kindblom JM, Ohlsson C, Ljunggren O, Karlsson MK, Tivesten A, Smith U, Mellström D Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men *J Bone Miner Res*. 2009 May;24(5):785-91
149. Kanazawa I, Yamaguchi T, Tada Y, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T Serum osteocalcin level is positively associated with insulin sensitivity and secretion in patients with type 2 diabetes *Bone*. 2011 Apr 1;48(4):720-5
150. Albadah MS, Dekhil H, Shaik SA, Alsaif MA, Shogair M, Nawaz S, Alfadda AA Effect of Weight Loss on Serum Osteocalcin and Its Association with Serum *Int J Endocrinol*. 2015;2015:508532
151. Schafer AL, Sellmeyer DE, Schwartz AV, Rosen CJ, Vittinghoff E, Palermo L Change in Undercarboxylated Osteocalcin Is Associated with Changes in Body Weight, Fat Mass, and Adiponectin: Parathyroid Hormone (1-84) or Alendronate Therapy in Postmenopausal Women with Osteoporosis (the PaTH Study) *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;96(12):E1982-9
152. Ngarmukos C, Chailurkit LO, Chanprasertyothin S, Hengprasith B, Sritara P, Ongphiphadhanakul BA reduced serum level of total osteocalcin in men predicts the development of diabetes in a long-term follow-up cohort *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jul;77(1):42-6



153. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C et al Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton *Cell*. 2007 Aug 10;130(3):456-69.4
154. Im JA, Yu BP, Jeon JY, Kim SH Relationship between osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women *Clin Chim Acta*. 2008 Oct;396(1-2):66-9.
155. Wang Q, Zhang B, Xu Y, Xu H, Zhang N The Relationship between Serum Osteocalcin Concentration and Glucose Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus *Int J Endocrinol*. 2013;2013:842598
156. Hwang YC, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY The uncarboxylated form of osteocalcin is associated with improved glucose tolerance and enhanced beta-cell function in middle-aged male subjects *Diabetes Metab Res Rev*. 2009 Nov;25(8):768-72
157. Viljakainen H, Ivaska KK, Paldanius P, Lipsanen-Nyman M, Saukkonen T, Pietiläinen KH et al Suppressed Bone Turnover in Obesity: A Link to Energy Metabolism? A Case-Control Study *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jun;99(6):2155-63.
158. Lenders CM, Lee PD, Feldman HA, Wilson DM, Abrams SH, Gitelman SE A Cross-sectional Study of Osteocalcin and Body Fat Measures Among Obese Adolescents *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Apr;21(4):808-14
159. Lee SW, Jo HH, Kim MR, You YO, Kim JH Association between obesity, metabolic risks and serum osteocalcin level in postmenopausal women *Gynecol Endocrinol*. 2012 Jun;28(6):472-7
160. Gower BA, Pollock NK, Casazza K, Clemens TL, Goree LL, Granger WM Associations of Total and Undercarboxylated Osteocalcin With Peripheral and Hepatic Insulin Sensitivity and  $\beta$ -Cell Function in Overweight Adults *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):E1173-80
161. Kim SH, Lee JW, Im JA, Hwang HJ Serum osteocalcin is related to abdominal obesity in Korean obese and overweight men *Clin Chim Acta*. 2010 Dec 14;411(23-24):2054-7
162. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yamamoto M, Kurioka S, Yano S, Sugimoto T Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus *Osteoporos Int*. 2011 Jan;22(1):187-94
163. Movahed A, Larijani B, Nabipour I, Kalantarhormozi M, Asadipooya K, Vahdat K et al Reduced serum osteocalcin concentrations are associated with type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome components in postmenopausal women: the crosstalk between bone and energy metabolism *J Bone Miner Metab*. 2012 Nov;30(6):683-91

164. Latini R, Maggioni AP, Peri G, Gonzini L, Lucci D, Mocarelli P Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction," *Circulation* *Circulation*. 2004 Oct 19;110(16):2349-54
165. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, Sugamura K, Konishi M, Ohba K et al Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction, *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 15;57(7):861-9
166. Kasai T, Inoue K, Kumagai T, Kato M, Kawana F, Sagara M et al Plasma pentraxin3 and arterial stiffness in men with obstructive sleep apnea *Am J Hypertens*. 2011 Apr;24(4):401-7
167. Naito Y, Tsujino T, Akahori H, Ohyanagi M, Mitsuno M, Miyamoto Y et al Increase in tissue and circulating pentraxin3 levels in patients with aortic valve stenosis *Am Heart J*. 2010 Oct;160(4):685-91
168. Inoue K, Kodama T, Daida H Pentraxin 3: A Novel Biomarker for Inflammatory Cardiovascular Disease *Int J Vasc Med*. 2012;2012:657025
169. Haibo L, Xiaofang G, Chunming W, Jie Y, Guozhong C, Limei Z Prognostic Value of Plasma Pentraxin-3 Levels in Patients with Stable Coronary Artery Disease after Drug-Eluting Stent Implantation *Mediators Inflamm*. 2014;2014:963096.
170. Ogawa T, Kawano Y, Imamura T, Kawakita K, Sagara M, Matsuo T et al Reciprocal Contribution of Pentraxin 3 and C-Reactive Protein to Obesity and Metabolic Syndrome *Obesity (Silver Spring)*. 2010 Sep;18(9):1871-4
171. Tetsuro Miyazaki, Stephanie Chiuve, Frank M. Sacks, Paul M. Ridker, Peter Libby, Masanori Aikawa Plasma Pentraxin 3 Levels Do Not Predict Coronary Events but Reflect Metabolic Disorders in Patients with Coronary Artery Disease in the CARE Trial *PLoS One*. 2014; 9(4):e94073
172. Dubin R, Li Y, Ix JH, Shlipak MG, Whooley M, Peralta CA Associations of pentraxin-3 with cardiovascular events, incident heart failure, and mortality among persons with coronary heart disease: Data from the Heart and Soul Study *Am Heart J*. 2012 Feb;163(2):274-9
173. Miyaki A, Maeda S, Choi Y, Akazawa N, Eto M, Tanaka K, Ajisaka R Association of Plasma Pentraxin 3 With Arterial Stiffness in Overweight and Obese Individuals *Am J Hypertens*. 2013 Oct;26(10):1250-5.
174. Baragetti A, Knoflach M, Cuccovillo I, Grigore L, Casula M, Garlaschelli K Pentraxin 3 (PTX3) plasma levels and carotid intima media thickness progression in the general population *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 May;24(5):518-23

175. Alberti L, Gilardini L, Zulian A, Micheletto G, Peri G, Doni A et al . Expression of long pentraxin PTX3 in human adipose tissue and its relation with cardiovascular risk factors Atherosclerosis. 2009 Feb;202(2):455-60
176. Witasp A, Carrero JJ, Michaëlsson K, Ahlström H, Kullberg J, Adamsson V et al . Inflammatory Biomarker Pentraxin 3 (PTX3) in Relation to Obesity, Body Fat Depots and Weight Loss Obesity (Silver Spring). 2014 May;22(5):1373-9
177. Lima-Martínez MM, Paoli M, Rodney M, Balladares N, Contreras M, D'Marco L, Iacobellis G Effect of sitagliptin on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity: a pilot study Endocrine. 2015 Aug 2.
178. Kirac Utku I, Okuturlar Y, Demir E, Harmankaya O, Aciksari G, Uygun T et al Relationship between epicardial adipose tissue thickness and vitamin D in patients with metabolic syndrome Int J Clin Exp Med 2015;(4):5707-5714
179. Maurovich-Horvat P, Kallianos K, Engel LC, Szymonifka J, Schlett CL, Koenig W et al. Relationship of Thoracic Fat Depots with Coronary Atherosclerosis and Circulating Inflammatory Biomarkers Obesity (Silver Spring). 2015 Jun;23(6):1178-84