

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

**DİYABETİK VE OBEZ HASTALARDA EPİKARDİYAL YAĞ
DOKUSU KALINLIĞI İLE OSTEOPONTİN DÜZEYLERİNİN
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Asiye Gülşah (TAŞÇIOĞLU) KARACAOĞLU

DANIŞMAN

Prof. Dr. Tefik SABUNCU

ŞANLIURFA

2016

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

**DİYABETİK VE OBEZ HASTALARDA EPİKARDİYAL YAĞ
DOKUSU KALINLIĞI İLE OSTEOPONTİN DÜZEYLERİNİN
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Asiye Gülşah (TAŞÇIOĞLU) KARACAOĞLU

DANIŞMAN

Prof. Dr. Tefik SABUNCU

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Kurulu Başkanlığı tarafından 15012 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca kendilerinden istifade ettiğim ve yardımlarını gördüğüm danışman hocam Prof. Dr. Tevfik SABUNCU ve saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Necati YENİCE, Doç. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU, Doç. Dr. Timuçin AYDOĞAN, Doç. Dr. M. Ali EREN, Doç. Dr. Fatih KURNAZ, Doç. Dr. Hakan BÜYÜKHATIPOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Emel KARAKAŐ ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Nuri TURAN'a,

Değerli mesai arkadaşlarım, Dr. Ayça GÜLER'e, Dr. Rabia ALTUNBAŐ'a, Dr. Gülcan YAVUZ'a, Dr. Hilal KARAKAŐ'a, Dr. Zehra CEVHERİ'ye, Dr. Canan DEMİR'e, Dr. Zehra KEKLİK'e, Dr. Füzuan KAYA'ya,

Klinikte birlikte görev aldığım birbirinden değerli arkadaşlarıma, personelimize, asistanlığa başlarken bizi karşılayan ve her türlü idari işimize koőturan başta Sayın Murat ALKAN ve Sayın Tevrat ZERAY olmak üzere tüm Dekanlık personeline,

Varlığından tarifsiz güç ve mutluluk duyduğum sevgili eşim Dr. Emre KARACAOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Asiye Gülşah (TAŞÇIOĞLU) KARACAOĞLU

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	III
TABLolar DİZİNİ	IV
GRAFİKLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. T2DM	4
2.2. Obezite	7
2.3. Osteopontin	8
2.3.1. Biomineralizasyonda OPN	9
2.3.2. Doku Yeniden Oluşum Sürecinde (Remodeling) OPN	10
2.3.3. İnflamasyonda OPN	10
2.3.4. Obezite ve Diyabette OPN	12
2.4. Epikardiyal Yağ Dokusu	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	19
3.1. Epikardiyal Yağ Dokusu	19
3.2. Osteopontin	20
3.3. İstatistiksel Analiz	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	27
KAYNAKLAR	29

Şekil-1: Aktive Olmuş Makrofajlar Ve T Lenfositler Tarafından Salgılanan OPN'nin İnflamasyon Ve Erken Hücreseİ İmmün Cevaptaki Rolü	12
Şekil-2: Kilo Alımı Sırasında Adipoz Dokuda Makrofaj İnfiltrasyonu Ve OPN	14
Şekil-3: Epikardiyal Yağ Dokusundan Adipokinlerin Salınımı	17
Şekil-4: EYD'de ANP Ve BNP Reseptörlerinin Eskpresyonu	18



Tablo-1: WHO Ve IDF'ye Göre DM Ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri	6
Tablo-2: Katılımcıların Demografik Özellikleri	21
Tablo-3: Katılımcıların Biyokimyasal Analiz Değerleri	22
Tablo 4: Katılımcıların OPN ve EYD Değerleri	23
Tablo-5: Katılımcıların gruplararası EYD Analizi	24



Grafik-1: Grupların EYD Kalınlığına Ait Minimum Ve Maksimum Değerlerinin Dağılımı	24
Grafik-2: EYD değerleri ile BKİ Değerleri Arasındaki Korelasyon Analizi	25
Grafik-3: EYD değerleri ile HbA _{1C} Değerleri Arasındaki Korelasyon Analizi	26



KISALTMALAR VE SİMGELER

APG	: Açlık Plazma Glukozu
ANP	: Atrial Natriüretik Peptid
BKİ	: Beden Kütle İndeksi
BNP	: Beyin Natriüretik Peptid
BSP	: Kemik sialoproteini
DM	: Diabetes Mellitus
DMP-1	: Dentin Matriks Protein-1
Eta-1	: Erken T Lenfosit Aktivasyon-1
EYD	: Epikardiyal Yağ Dokusu
GIP	: Glukoz Bağimli İnsülinotropik Peptid
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
JNK	: c-Jun NH2-Terminal Kinaz
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LPS	: Lipopolisakkarit
LXR	: Karaciğer Nükleer X-Reseptör
MacGHR	: Makrofaj Spesifik Büyüme Hormonu Reseptörü
MEPE	: Matriks Ekstrasellüler Fosfoligkoproteini
MI	: Myokard İnfarktüsü
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
NF-kB	: Nükleer Faktör Kappa B
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
OPN	: Osteopontin
OSAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PBMCs	: Periferik Kan Mononükleer Hücreler
PI3K	: Fosfoinozitol-3-Kinaz

SPP-1 : Sekrete Fosfoprotein-1
T2DM : Tip 2 Diabetes Mellitus
TG : Trigliserid
WHO : Dünya Sağlık Örgütü



ÖZET

Diyabetik Ve Obez Hastalarda Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı İle Osteopontin Düzeylerinin İlişkisi

Dr. Asiye Gülşah (TAŞÇIOĞLU) KARACAOĞLU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Obez ve diabetes mellitus (DM)'lu bireylerde epikardiyal yağ dokusu (EYD) kalınlığı, osteopontin (OPN) düzeyleri ve osteopontin ile epikardiyal yağ dokusu arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Mart 2015 ile Eylül 2015 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran bireyler üzerinde yürütüldü. Çalışmada toplam dört grup vardı. Grup 1: DM (-), Obezite (+); Grup 2: DM (+), Obezite (-); Grup 3: DM (+), Obezite (+); Grup 4: DM (-), Obezite (-). Her grupta 30 katılımcı vardı. Katılımcıların yaş, cinsiyet ve diğer sosyodemografik özellikleri homojen tutuldu. Katılımcıların EYD kalınlığı, plazma OPN düzeyleri, beden kütle indeksi (BKİ), HbA_{1C} düzeyleri ile kan lipitleri gibi parametreleri ölçüldü.

Bulgular: Grupların yaş ortalamaları sırasıyla 45,2±1,88, 49,5±1,46, 49,3±1,45 ve 44,5±1,70 olup istatistiksel olarak fark yoktu (p>0,05). Çalışmaya alınan toplam katılımcıların % 53'ü kadın; % 47'si erkek olup, kadın/erkek dağılımı gruplar arasında benzerdi (p>0,05). Gruplar arasında OPN değerleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Bununla birlikte, grup 3 EYD değeri diğer grupların EYD değerlerinden anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,001). EYD ile OPN değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı. EYD ile BKİ ve HbA_{1C} arasında anlamlı korelasyonlar saptandı (sırasıyla r= 0,315, p<0,001 ve r= 0,217, p<0,001).

Sonuç: Epikardiyal yağ dokusu kalınlığının sadece obez diyabetik hastalarda anlamlı şekilde artmış olduğu saptandı. Plazma OPN değerlerinin bu artışla bir korelasyonu yoktu. Bu sonuçlar gösteriyor ki diyabet ve obezite birlikte epikardiyal yağ dokusu kalınlığını arttırmakta, ancak plazma OPN değerlerinin bu artışta rolü bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Obezite, Epikardiyal yağ dokusu, Osteopontin, Beden Kütle İndeksi

ABSTRACT

Correlation of Epicardial Fat Tissue Thickness and Osteopontin Levels In Diabetic and Obese Patients

Asiye Gülşah (TAŞÇIOĞLU) KARACAOĞLU, MD.
Specialty Thesis, Department of Internal Medicine

Objective: It was aimed to show epicardial fat tissue (EFT) thickness and osteopontin (OPN) levels, and to research correlation between EFT and OPN in people with obesity and diabetes mellitus (DM).

Material and Method: This study was performed on patients admitted to Harran University Medical Faculty Endocrinology Polyclinic in March 2015 – September 2015. There were four groups. Group 1: DM (-), Obesity (+); Group 2: DM (+), Obesity (-); Group 3: DM (+), Obesity (+); Group 4: DM (-), Obesity (-). All groups had 30 participants. Age, gender and other sociodemographic features of participants were kept homogeneous. EFT, plasma OPN levels, BMI, HbA_{1C} and plasma lipids, etc. of participants were measured.

Results: The mean ages of all groups were 45.2±1.88, 49.5±1.46, 49.3±1.45 and 44.5±1.70, respectively. There was no statistical difference for mean age of all groups ($p>0.05$). Fifty-three percent of the participants were female, and forty-seven percent of the participants were male. Ratio of female/male was similar in all groups ($p>0.05$). There was no statistically difference between groups for plasma OPN levels. However, EFT value in group 3 was determined statistically higher than other groups ($p<0.001$). We couldn't find any statistically significant correlation between EFT and plasma OPN levels. It was determined significant correlations between EFT and BMI ($r=0.315$, $p<0.001$), and EFT and HbA_{1C} ($r=0.217$, $p<0.001$).

Conclusion: It was determined that increase of EFT was significant only in obese diabetics. Plasma OPN levels did not accompany increase of EFT. These results indicate that diabetes and obesity together increases the epicardial adipose tissue thickness. But plasma OPN levels have not a role in this increase.

Key Words: Diabetes, Obesity, Epicardial fat tissue, Osteopontin, Body Mass Index

1. GİRİŞ

Obezite ve diyabetin önemli bir sağlık sorunu haline geldiği görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2014 yılında ilan ettiği bilgilere göre, günümüzde dünya genelinde 1,9 milyar kişi fazla kiloluluk ile karşı karşıyadır ve bunlar içerisinde 600 milyon kişi ise klinik olarak obez tanısı almıştır (1). Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde yetişkin bireylerde obezite ve fazla kiloluluk görülme sıklığı % 60'lara ulaşmıştır. Üstelik 18 yaş altı bireylerde de giderek arttığından korkutucu sonuçlar doğurmasından endişe edilmektedir (2). Benzer şekilde, gelişmesinde obezitenin de bir risk faktörü olarak kabul edildiği diyabetin de yıllar içerisinde paralel bir artış gösterdiğine dikkat çekilmektedir. Öyle ki, diyabet prevalansının şu anda dünya popülasyonunda % 2,8 seviyelerinde iken, 2030 yılına gelindiğinde % 4,4 seviyelerine kadar yükseleceği öngörülmektedir (3).

Ülkemizde ise Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması raporuna göre, obezite sıklığının erkeklerde % 20,5, kadınlarda % 41 ve toplamda % 30,3 oranında olduğu bildirilmektedir (4). Türkiye genelinde bölgesel dağılım incelendiğinde; obezitenin dünya genelinde daha ziyade gelişmiş ülkelerde artış göstermesine benzer olarak, sanayileşme ve kentleşmenin yüksek olduğu Marmara ve İç Anadolu'da yüksek olduğu (% 30-33 arasında), buna karşılık olarak Güneydoğu ve Doğu Anadolu Bölgelerinde % 20,5-23,3 seviyelerinde olduğu görülmektedir.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi tarafından T.C. Sağlık Bakanlığı'nın sahada lojistik işbirliği ile gerçekleştirilen 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (Turdep-2) Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında yürütülen saha çalışması ülkemizin durumuyla ilgili değerli bilgiler sunmaktadır. Buna göre; ülkemizde obezite sıklığının %32, erişkin toplumda ise diyabet sıklığının % 13,7 olduğu, 1998 yılında aynı koşullarda yürütülen Turdep-1 çalışması ile karşılaştırıldığında erişkinlerde diyabet başlama yaşının 5 yıl erkene kaydığı, 12 yıl içerisinde (çalışmaların yapıldığı 1998 ile 2010 yılları boyunca) diyabet sıklığının %90 ve obezitenin ise % 44 oranında arttığı izlenmektedir (5).

Dünya ve ülkemizdeki sıklık oranları takip edildiğinde önüne geçilmesi gerekli olduğu anlaşılan obezite ve diyabetin patogenezi, tanı ve tedavisinde de bir takım gelişmeler yaşandığı görülmektedir. Bu bağlamda, özellikle son yıllarda regülatör bir protein olan osteopontin (OPN) üzerinde bazı çalışmalar yürütüldüğü görülmektedir. Plazma, serum, idrar dahil vücut sıvılarında ve pek çok dokuda bulunduğu anlaşılan OPN'nin, akut ve kronik inflamasyonda önemli bir role

sahip olduğu bildirilmektedir. Örnek olarak, yapılan çalışmalarda bazı tür kanserlerde (akciğer, meme, kolorektal, mide ve over vb.) salınımının bariz olarak arttığı, bazı patojenik süreçlerde (MI, romatoid artrit, aterosklerozis vb.) ise doku içindeki miktarında artış olduğu gösterilmiştir (6).

İnsülin direnci ve diyabet için major risk faktörü olan obezitede adipoz dokuda düşük düzeyli kronik bir inflamasyon süreci tanımlanmıştır. İnflamasyonlu adipoz dokuda lökositlerin –özellikle de makrofajların- bölgeye hareketlenmesinin ve sitokin salınımlarının arttığı bilinmektedir. Bu sitokinler resistin, visfatin, apelin, omentin, chemerin, IL-6, MCP-1, PAI-1, OPN ve obezite ilişkili TNF-alfa'dır ve sistemik insülin direncinin ortaya çıkmasına neden olurlar. Bazı çalışmalarda OPN'nin adipoz doku inflamasyonu, insülin direnci ve diyabette kritik bir düzenleyici olduğu, plazma OPN değerlerinin normalden yüksek olduğu ve adipoz dokuda miktarının artmış olduğu saptanmıştır (7,8). Diyabetik nefropati patogenezi ile ilgili çalışmalarda ise, fare deneylerinde tübüler epitelde ve renal kortekste normalden yüksek miktarlarda OPN bulunduğu gösterilmiştir (9,10). İnsanlarda ise plazma OPN değerlerinin diyabetin şiddetinden bağımsız olarak yüksek bulunduğu dair bazı çalışmalar bulunmaktadır (11). OPN'nin, obezite ilişkili adipoz doku inflamasyonu ve insülin direncinde kendine has bir patofizyolojik görevi olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, diyabet ve komplikasyonlarının tedavisinde OPN inhibisyonu üzerinden bir tedavi yöntemi geliştirilebileceği konusunda çalışmalar yürütülmektedir.

Myokard ile visseral perikard arasında yer alan epikardiyal yağ dokusu (EYD) hakkında yapılan çalışmalarda diğer vücut yağlarından daha küçük ve çok sayıda adiposit içerdiği ve daha yoğun yağ asidi sentezi gerçekleştirdiği gösterilmiştir. EYD'nin çeşitli adipokin ve sitokinlerin salınımını gerçekleştirerek myokardium ve koroner arterler üzerinde etkili olduğuna, aterogeneziste de bu hormon salınımı ile rol oynadığına dikkat çeken çalışmalar vardır (12). EYD'nin organizmadaki bazı metabolik ve patojenik süreçlerde de rol aldığı bilinmektedir. EYD'nin bu yönüyle ilgili yapılan çalışmalarda, koroner arter hastalığı gibi patojenik bir sürecin devam ettiği bireylerde belirgin bir inflamatuvar yanıt meydana geldiği, sklerotik kalp hastalığı olan bireylerde normal bireylere göre EYD kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğu bildirilmektedir. EYD'nin bazı adipokinleri salgılayarak ve bazı reseptörleri hücrese düzeyde eksprese ederek etkili olduğu bilinmektedir (12,13). Ayrıca, EYD'nin plazma insülin değeri ve insülin direnci ile ilgisi araştırılmış ve EYD'nin insülin direnciyle ilişkili olduğu

anlaşılmasıdır (12). Bir çalışmada ise, EYD'nin diyabetik hastalarda ve bozulmuş açlık glukozu olanlarda koroner arter hastalığı açısından kullanılabilir bir parametre olduğuna dikkat çekilmiştir (12).

OPN'nin diyabet ve obezite ile ilişkisine dair bir takım çalışmalar yapılmıştır. Ancak OPN'nin hem diyabetik ve hem de obez olan bireylerdeki plazma seviyesi üzerinde herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ayrıca, OPN ile inflamatuvar süreçlerde arttığı gösterilen EYD ilişkisi gösterilmemiştir. Biz, bu çalışmada diyabetik ve obez bireylerde OPN plazma değerlerini tespit ederek OPN ile diyabet ve obezite arasındaki ilişkiyi araştırmayı ve OPN ile EYD arasında bir korelasyon olup olmadığını göstermeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

Çalışmamızda örneklemimiz içerisinde diyabetik ve obez bireylerin de yer alması nedeniyle T2DM ve obezite hakkında bilgi verilmiştir. İkisi de tıp literatüründe çok geniş olarak ele alınan ve haklarında kitaplar yazılan bu konulara dair, amacımızdan uzaklaşmamak için çalışmamızın bu bölümünde güncel bilgiler ışığında kısa bir genel bilgi verilmekle yetinilmiştir. Ayrıca daha önceki çalışmalarda OPN ve EYD ile ilgili olarak elde edilen bilgiler derlenerek sunulmuştur.

2.1. T2DM

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Dünyada sıklığı gittikçe artan bir hastalıktır. WHO 2025 yılında tüm diyabetiklerin sayısının 300 milyon olacağını tahmin etmektedir.

Diyabet tanısı, 1) rastgele bakılmış plazma glukoz ölçümü ile beraber diyabet semptom ve bulgularıyla, 2) açlık kan şekeri ölçümü ile, 3) oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile, 4) HbA_{1C} ile konulabilir. OGTT ile tanı koymak daha güvenlidir. Ama açlık kan şekeri ile tanı, kolay, uygulanabilirliği ve tolere edilebilirliği daha iyi olduğundan daha yaygın kullanılmaktadır (14).

İnsülin direnci ve insülin sekresyonunda azalma T2DM'lerin çoğunda görülen ikili bir defektir ve hem genetik, hem de çevresel faktörler nedeniyle oluşur. Hastalığın oluşumundan birden fazla gen polimorfizmi sorumlu tutulmaktadır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde kilo alımı ile sonuçlanan sedanter yaşam, artmış kalori alımı ve obezitenin gelişimi birlikte insülin direnci ve sonunda T2DM gelişiminde esas faktördür (15).

İnsülin direnci dokularda insülinin daha az yanıt oluşturması durumudur. İnsülinin karaciğer, kas ve yağ dokudaki direnci ön plandadır. Hepatik glukoz üretimi bozulur. Kas ve yağ dokudaki insülin aracılı glukoz tutulumu azalır. Bu durumda insüline karşı gelişen direnci karşılayacak ve normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgı artışı ile durum kompanse edilir. Böylece hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik çalışırlar (16).

İnsülinin etkisini gösterebilmesi için sekresyondan sonra hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir. Ardından insülinin etkisini sağlayacak bir dizi postreseptör olay gerçekleşir. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama sonuçta organizmanın insüline normalin altında yanıt vermesiyle sonuçlanacaktır. İnsülin direnci birçok durumda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite), metabolik hastalıklarda (obezite, T2DM, HT, dislipidemi, aterosklerotik kalp hastalığı, ovaryan fonksiyon bozukluğu) ve ilaç alımlarında görülebilen bir durumdur (17).

İnsülin direncinin oluşmasında yağ dokusu adeta bir endokrin organ gibi davranarak leptin, adiponektin, TNF-alfa, kompleman komponentleri, PAI-1, RAS proteinleri ve rezistin gibi maddelerin salınımına neden olur (17).

Genellikle en erken 30'lu yaşlarda ortaya çıktığı bilinen T2DM'nin, günümüzde obezite sıklığına paralel olarak çocukluk veya adölesan çağlarında da görülmeye başladığı bildirilmektedir. T2DM'nin genetik yatkınlığı olan bireylerde ortaya çıkma sıklığı arttığı gibi, ortaya çıkma yaşı da diğer bireylere göre daha erken yaşlardadır. T2DM'nin obezite ile ilişkisi bilinmektedir. Buna göre; Beden kütle indeksi (BKİ) $>25 \text{ kg/m}^2$ olan bireyler risk taşımaktadır (18,19).

Diyabet tanı kriterlerinin güncel hali TEMD kılavuzundan alınarak aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. (Tablo 1)

Tablo-1: WHO Ve IDF'ye Göre DM Ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri (*) (20)

	Aşikâr DM	İzole IFG(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dL	100-125 mg/dL	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
Rastgele PG	≥200 mg/dL + Diyabet Semptomları	-	-	-	-
A_{1C} (***)	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-46 mmol/mol)

(*) Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşikâr DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.

(**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

(***)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A_{1C}: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1C}, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Klinik açıdan aşikâr T2DM şu sırayla gelişen patofizyolojik mekanizmalar ile gerçekleşir.

- Genetik olarak birinci faz insülin sekresyon kusuru
- Hiperinsülinemi
- İnsülin duyarlığında azalma veya insülin direnci

d) Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta hücrelerinin fonksiyonlarında bozulma.

Klinikte sıklıkla görülen semptomlar poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri, daha az sıklıkla da bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar, tekrarlayan mantar enfeksiyonlarıdır.

Diyabet tanısını izleyen ilk yıllarda bile komplikasyonlar başlayabilir. Diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişmesinde hiperglisemi, obezite, dislipidemi, endotel ve intima değişiklikleri, hiperinsülinemi ve insülin direnci gibi faktörler rol oynamaktadır. Ancak bu komplikasyonların gelişimi ve prognozunda glisemik kontrol en önemli parametre olarak değerlendirilmektedir. HbA_{1C}'deki %1 oranında düşme diyabetle ilişkili tüm komplikasyonlarda %21, diyabetle ilişkili tüm ölümlerde %27, MI'da %14 ve mikrovasküler komplikasyonlarda %37 oranında azalma ile ilişkili bulunmuştur (21).

T2DM'nin akut komplikasyonları şunlardır: diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum, laktik asidoz, hipoglisemi. Kronik komplikasyonları ise ikiye ayrılır. Mikrovasküler kronik komplikasyonları diyabetik nöropati, diyabetik retinopati, diyabetik nefropatidir. Makrovasküler kronik komplikasyonları ise diyabetik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklardır (21).

2.2. Obezite

Obezite başlangıçta gelişmiş ülkelerin sorunu olarak kabul edilirken gelişmekte olan ülkelerde de gelir düzeylerinin artması, batı yaşam tarzının benimsenmesi, enerji alımı artarken enerji harcanmasının azalması ve nihayet kırsaldan kente göç olgusu ile birlikte kaçınılmaz olmuştur. Obezite prevalansı, dünyada genel bir dağılım göstermekte ve giderek artmaktadır. Günümüzde önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci önemli nedeni obezitedir. WHO 1998 Deklarasyonu'nda obezitenin küresel bir epidemi haline geldiğini, 2002 yılında ise 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunu olacağını beyan etmiştir (22).

WHO, fazla kiloluluk ve obezite tanımını $[BKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2)]$ dayanarak yapmaktadır. Buna göre; fazla kiloluluk: $BKİ = 25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$ ve Obezite: $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olarak kabul edilmektedir.

Obezite özellikle T2DM, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve hipertansiyon gibi pek çok sağlık sorununa yol açan epidemik bir hastalıktır. Obezitede, yağ kitlesindeki artışa bağlı meydana gelen sorunlar olduğu gibi yağ hücrelerinin salgısal işlevleri sonucu ortaya çıkan bir takım sorunlar da görülmektedir. Buna göre;

a) Yağ Dokusunun Artışına Bağlı Ortaya Çıkan Sorunlar: Bu başlık altında özellikle obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) ve artmış yağ dokusunun eklemlerde yırtıklara neden olması sonucu gelişen osteoartritler bulunmaktadır.

b) Yağ Hücrelerinin Metabolik Ve Salgısal İşlev Değişiklikleri Sonucu Ortaya Çıkan Sorunlar: Bu komplikasyonlara adipokinler neden olmaktadır. Bunlar içerisinde en önemlisi ve en yaygın olanı insülin direncidir. İnsülin direnci yağ dokusundan artmış serbest yağ asidi salınımı ve salınan bu yağ asitlerinin karaciğer ve çizgili kasta depolanması ile ilişkilidir. Yağ dokusundan artmış sitokin salınımı, özellikle IL-6, düşük dereceli inflamatuvar süreci başlatabilmektedir. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 salınımının artması da trombotik durumlara yatkınlık oluşturmaktadır. Ayrıca beraberinde gelişen endotel işlev bozukluğunun da kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon için zemin hazırladığı gösterilmiştir (22).

T2DM, kadın-erkek ayrımı olmaksızın tüm bireylerde obeziteye paralellik gösterdiği bilinmektedir. T2DM'nin ortaya çıkışını, obezitenin derecesi ve süresi etkilemektedir. Hemşire Sağlık Çalışması'nda BKİ artışı ile T2DM gelişme riskinin arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada, BKİ <22 kg/m² olanlarda diyabet riskinin en düşük olduğu, BKİ 35 kg/m²'ye çıktığında relatif olarak riskin 40 kat arttığı bulunmuştur (23).

2.3. Osteopontin

İlk kez 1985 yılında Heingard ve arkadaşları tarafından sığır kemik matriksinden elde edilmiştir. Aslında 44 kDa boyutunda bir sialoprotein olan OPN, pek çok dokuda bulunduğu halde ilk kez kemik matriksinden elde edildiği için osteopontin adını almış olup, "osteon" Grekçe kemik, "pons" ise biraraya getirici özellikteki köprü anlamındadır (24,25). Bununla birlikte, OPN için SPP 1 (secreted phosphoprotein 1), kemik fosfoproteini, sialoprotein 1, 2ar, üropontin, ve erken T-lenfosit aktivasyon-1 (Eta-1) şeklinde adlandırmalar da yapılmıştır. İnsan genomunda OPN'nin 4. kromozomun uzun kolunda q13 bölgesinde bulunduğu tespit edilmiştir.

Bu gen lokalizasyonu kemik sialoproteini (BSP), dentin matriks protein 1 (DMP1), dentin sialofosfoprotein ve matriks ekstrasellüler fosfoglikoproteini (MEPE) ile doğrudan ilişkili olduğu ve fonksiyonel açıdan benzedikleri için, OPN ile bu dört protein birlikte SIBLING (small integrin-binding ligand N-linked glycoprotein) proteinleri olarak anılmaktadır (26-28).

OPN esas olarak, birçok patolojik ve fizyolojik olayda rol alan, sekrete edilen bir protein olarak değerlendirilmektedir. Ancak, sekrete edilmiş OPN (sOPN) dışında güncel bulgular hücre içerisinde sitoplazma ve çekirdekte de OPN (intrasellüler OPN / iOPN) bulunduğu ve sOPN dışında farklı bit takım biyolojik fonksiyonlardan sorumlu olduğu yönündedir (29,30).

Son çalışmalar OPN'nin proteoblast, osteoblast, osteosit, kondrosit, fibroblast, dendritik hücre, makrofaj, T-lenfosit, hepatosit, düz kas hücresi, iskelet kası hücresi, endotel, iç kulak hücresi, nöron, plasenta ve meme bezi hücreleri gibi pek çok çeşitli hücreden salgınlmaktada olduğunu göstermiştir (31,32). OPN'nin ekstrasellüler ortamda birden fazla hücre yüzey reseptörü olan integrinler (avb1, avb3, avb5, avb6, a4b1, a5b1, a8b1 a9b1) ve CD44 ile etkileşim gerçekleştirerek biomineralizasyon, doku yeniden şekillenmesi (remodeling) ve immün düzenleme gibi işlevlerini yerine getirdiği bilinmektedir (30,31,33-35). OPN'nin özellikle kronik inflamatuvar hastalıklarda (Crohn Hastalığı, multiple sklerozis ve diğer otoimmün hastalıklar, bazı kanser tipleri) ve kardiyovasküler hastalıklarda çok etkin bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Buna ilave olarak, adipoz doku inflamasyonunda ve insülin direnci gelişmesi sürecinde de rol oynadığı bilinmektedir (36-47).

2.3.1. Biomineralizasyonda OPN

SIBLING protein ailesi ile birlikte mineralizasyon aşamasında inhibitör rolü üstlenen OPN, mineralizasyonun normalden fazla devam etmesinin önüne geçmektedir. Aşırı mineralizasyonun kemik dokuda kırılabilirliği arttırdığı bilinmektedir. Bununla birlikte OPN'nin normal kemik mineralizasyonunda kilit rol üstlendiğini söylemek zordur. OPN sadece ektoptik bölgelerdeki mineralizasyon olaylarında veya patolojik kalsifikasyonda (valvular kalsifikasyon, mesane taşı oluşumu vb.) kritik bir öneme sahiptir (48-53).

2.3.2. Doku Yeniden Oluşum Sürecinde (Remodeling) OPN

Kemik dokunun normal oluşum ve gelişme sürecinde çok etkin olmayan OPN, özellikle mekanik uyarana bir cevap olarak kemik yeniden oluşum sürecinde normalden fazla salgılanmaktadır (54,55). Osteoklastların adhezyon, migrasyon ve kemik rezorpsiyonunu uyarmaktadır. Bu süreçte osteoklast yüzeyindeki CD44 ekspresyonunun arttığı ve OPN'nin bu reseptöre bağlandığı tespit edilmiştir (56). Kemik dokudaki işlevinin yanı sıra, yumuşak dokuda da patolojik uyarana yanıt olarak salgılanmakta ve yeniden oluşum sürecini düzenlemektedir. Örnek olarak, kalp krizi sonrası kardiyak dokuda salınan OPN, gerektiğinden fazla salınırsa fibrozis ve hipertrofiye, az salındığı takdirde ise ventriküler dilatasyona yol açabilmektedir (43).

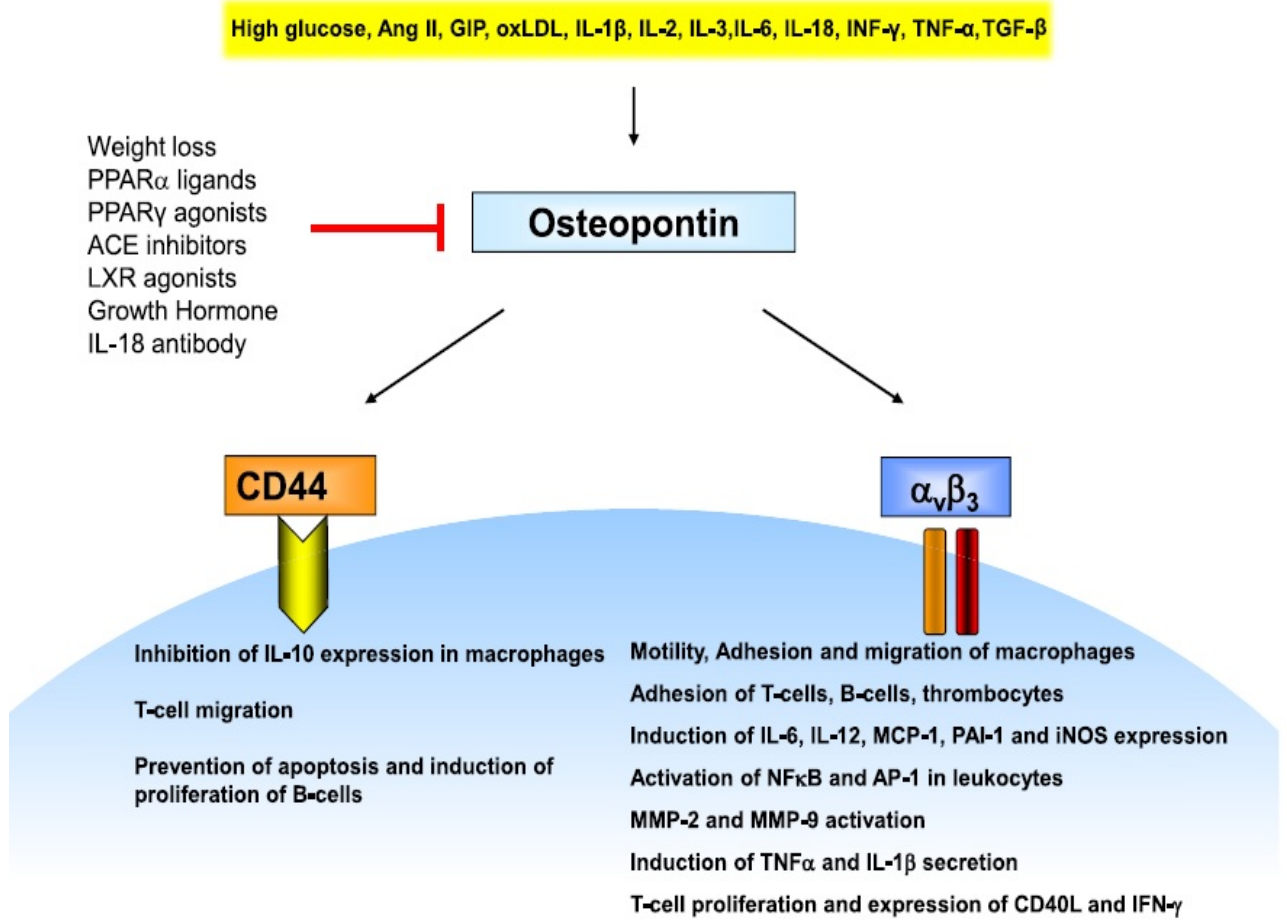
2.3.3. İnflamasyonda OPN

OPN'nin diğer süreçlerdeki rolünün yanı sıra, özellikle inflamasyonda oynadığı rol üzerine çok fazla çalışma yürütülmüştür. Makrofaj başta olmak üzere çeşitli inflamatuvar hücrelerden salındığı bilinen OPN'nin miktarı inflamasyonda belirgin bir artış göstermektedir (57). Ancak makrofaj yüzeyinde OPN ekspresyonunu düzenleyen mekanizma henüz net olarak anlaşılamamıştır. Çalışmalarda lipopolisakkarit (LPS) uyarılmış makrofajların yüzeyindeki OPN ekspresyonunun fosfoinozid-3-kinaz (PI3K), ekstrasellüler sinyalle düzenlenmiş kinaz (ERK), ve c-Jun NH₂-terminal kinaz (JNK) ile kontrol edildiği belirtilmektedir. Ayrıca, LXR (Karaciğer nükleer X-reseptör) ligandlı makrofajların uyarılması c-Jun/c-Fos DNA inhibisyonu sayesinde sitokinin indüklediği OPN'yi baskılamaktadır (58). NF-kB (nükleer faktör kappa B) de LPS'nin indüklediği OPN salınımı üzerinde makrofajlardaki distal OPN promotör bölgesinde CREs'ye (cis-regulatory elements) nt-1817 ile nt-1808 arasındaki GGAATTCCC bölgesinde bağlanarak etkilemektedir. Bu etkileşimler göstermektedir ki, LPS'nin indüklediği OPN salınımını kontrol eden yüksek dizilimli bir kromatin yapısı vardır (58,59).

OPN'nin monosit adhezyonu, migrasyonu, diferansiyasyonu ve fagositozis süreçleri dahil bağışıklık sistemi hücre fonksiyonlarını yönettiği net olarak bilinmektedir (60-63). Bu işlevini değişik hücre yüzey reseptörleriyle direk etkileşime geçerek gerçekleştirmektedir (64-66). Bu hücre yüzey reseptörleri RGD bölgesiyle (Arg-Gly-Asp) etkileştiği avb1, avb3, avb5, avb6, a8b1 ve a5b1 integrinleri ile SVVYGLR bölgesiyle etkileştiği a9b1, a4b1 ve a4b7 integrinleridir. Dahası, CD44 hyalüronik asit reseptörüyle de bağlanmaktadır (57).

OPN matriks metalloproteinazlarının (özellikle MMP-2 ve MMP-9) ekspresyonunu da indüklemektedir (45,61,67). Bu proteinazlar ise migrasyon sürecindeki hücreler için matriks degradasyonunda önemlidir. Bu da, OPN'nin migrasyon sürecinde, göçü bir başka alternatif yolak üzerinde hızlandırdığını göstermektedir (60).

Yapılan çalışmalarda OPN'den yoksun farelerde, inflamasyon bölgelerinde lökosit takviyesinin azalmış olduğu tespit edilmiştir. İnflamasyonda lökositlerin inflamasyon sahasına hareketlenmesinde OPN yeri doldurulamaz bir görevi üstlenmektedir. Ayrıca, OPN sadece makrofajların inflamasyon alanına hareketlenmesinde değil, hücrel immünitede sitokin salınımında da düzenleyici konumdadır (33). OPN, hücrel immüitenin önemli bir bileşeni olan T lenfositlerin fenotipleri arasındaki ilişkide de etkilidir. T1 lenfositlerin sitokin salgılamasını hızlandırırken, T2 lenfositleri inhibe etmektedir (68). OPN'nin indüklediği makrofajlar IL-12 salgılar ve T lenfositleri uyarır. Uyarılan T lenfositler INF-gama ve CD40 eksprese eder ki bu da monositlerin IL-12 ekspresyonunu indüklemektedir. Böylece, inflamasyon alanında OPN erken dönemde IL-12 salınımını sağlamaktadır (68,69). Bu sırada, anti-inflamatuar yolağı mümkün olduğunca yavaşlatabilmek için diğer taraftan makrofajlardaki IL-10 ekspresyonunu baskılamaktadır (45,68). (Şekil 1)



Şekil-1: Aktive Olmuş Makrofajlar Ve T Lenfositler Tarafından Salgılanan OPN'nin İnflamasyon Ve Erken Hücrese İmmün Cevaptaki Rolü (70)

2.3.4. Obezite ve Diyabette OPN

İnsülin direnci ve T2DM için major risk faktörü olan obezitede adipoz dokuda düşük düzeyli kronik bir inflamasyon süreci tanımlanmıştır (71,72). İnflamasyonlu adipoz dokuda lökositlerin –özellikle de makrofajların- bölgeye hareketlenmesinin ve sitokin salınımlarının arttığı bilinmektedir. Bu sitokinler resistin, visfatin, apelin, omentin, chemerin, IL-6, MCP-1, PAI-1 ve obezite ilişkili TNF-alfa'dır ve sistemik insülin direncinin ortaya çıkmasına neden olurlar (73). Bazı çalışmalar OPN'nin adipoz doku inflamasyonu, insülin direnci ve diyabette kritik bir düzenleyici olduğu yönündedir. Yapılan fare deneylerinde, OPN ekspresyonunun diyetle indüklenen obez farelerde 40 kat, genetik olarak obez farelerde ise 80 kat artmış olarak

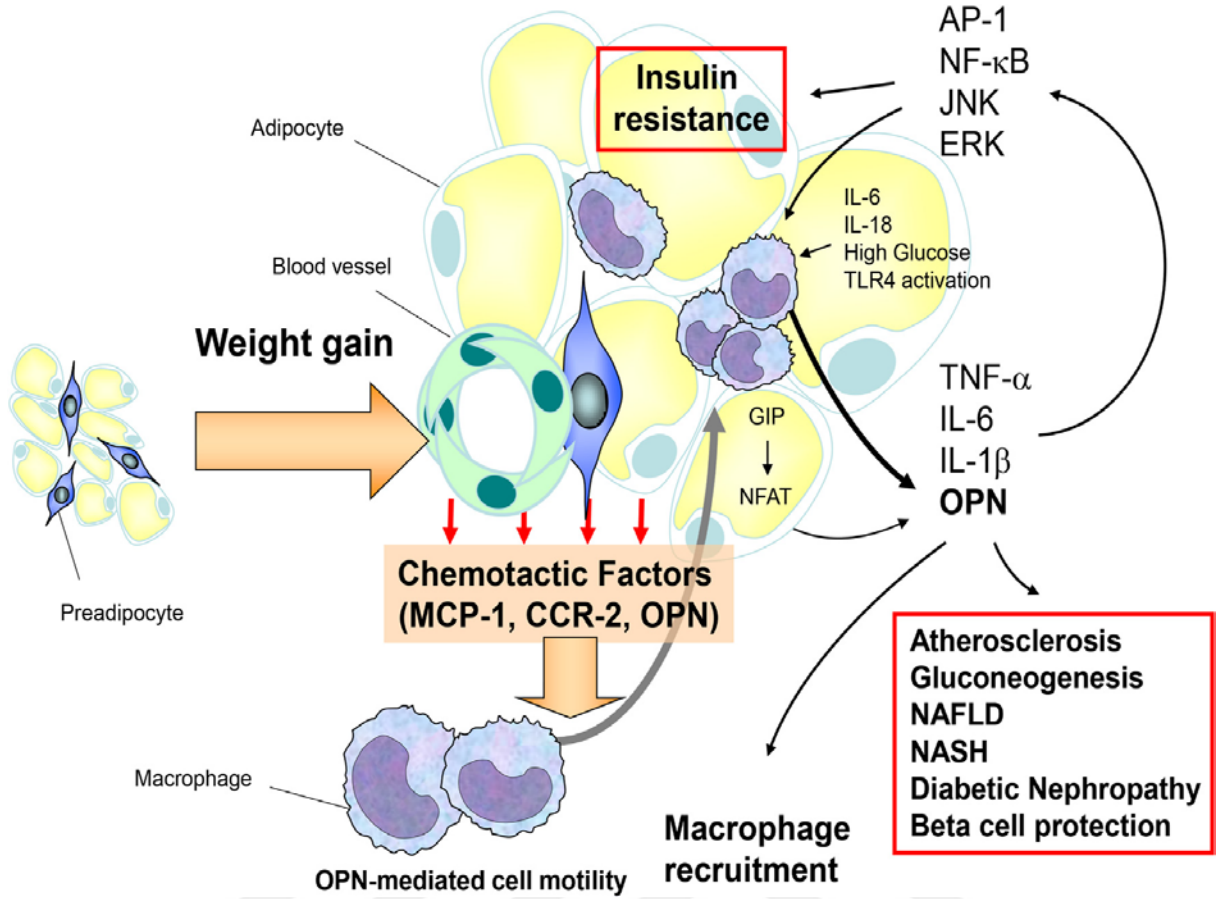
bulunmuştur (74). Ayrıca yüksek oranda yağlı diyetle beslenen farelerde adipoz dokuya hareketlenen makrofajların yüksek düzeyde OPN ekspresyonu yaptığına dikkat çekilmektedir (35).

OPN'nin inflamatuvar süreçteki etkisini göstermesi bakımından ilginç bir sonuç da şudur ki: OPN geninden yoksun farelerde plazma IL-6, MCP-1 ve PAI-1 seviyelerinde olduğu kadar, adipoz dokudaki IL-6, TNF-alfa, MCP-1 ve iNOS seviyelerinde de düşüklük tespit edilmiştir. Fareler üzerinde OPN yokluğunun, adipoz doku inflamasyonundaki azalma dışında glukoz toleransını etkilediği ve insülin direncini azalttığı da gösterilmiştir (35,47). Adipoz dokudaki inflamasyonun tam olarak nasıl OPN tarafından düzenlendiği konusu henüz kısmen karanlıktadır.

İnsanda OPN'nin en belli başlı kaynağı olarak adipoz doku makrofajları gösterilmektedir (74). Bir çalışmada, kültürü yapılan mononükleer hücrelerdeki OPN miktarı değerlendirilmiş ve adipositlerle birlikte kültür yapılan mononükleer hücrelerde bariz bir oranda OPN ekspresyonu izlenmiştir. Bulgular değerlendirildiğinde, adipoz doku inflamasyonunda immün sistem hücrelerinden OPN salınımının adipositlerden salınan IL-6 aracılığıyla kontrol edildiği düşünülmektedir (75). (Şekil 2)

Lu ve ark. yürüttüğü bir çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen ve makrofaj spesifik büyüme hormonu reseptörü (MacGHR) bulunmayan farelerde glukoz ve insülin toleransında bozulma meydana geldiği, OPN ekspresyonu ile adipoz doku inflamasyonunun arttığı tespit edilmiştir. Buna dayanarak, büyüme hormonunun OPN ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır (76).

Adipoz doku inflamasyonunda immün hücrelerin dışında adipositlerde incretin hormon GIP (Glucose dependent insulinotropic peptide)'in de OPN ekspresyonuna yol açtığı bildirilmektedir. Hatta genetik olarak incretin hormon GIP düşüklüğü bulunan bireylerde, OPN değerlerinin düşük olduğu, insülin duyarlılığının artmış olduğu görülmüştür (72). Böylece inkretin hormon GIP ile OPN arasında adipoz dokuda bir bağ olduğu anlaşılmıştır.



Şekil-2: Kilo Alımı Sırasında Adipoz Dokuda Makrofaj İnfiltrasyonu Ve OPN (70)

Son çalışmalarda, yüksek oranda fosforile olmuş OPN izoformlarının avb3- integrin reseptör üzerinden hücresel adhezyon yeteneğini olumsuz yönde etkilediği bulunmuştur (77). Bununla birlikte, diyet bağımlı obezitede OPN izoformlarındaki fosforilasyon durumunun adipoz doku inflamasyonu sürecindeki OPN işlevini yönettiği düşünülse de henüz ispat edilememiştir.

OPN'nin obezite ile ilişkisini araştıran hem fare deneylerinde ve hem de insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, adipoz dokudaki OPN ekspresyonuna benzer şekilde plazmada OPN seviyelerinin de obez bireylerde zayıf bireylere oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, diyet düzenlemesiyle kilo verdirilen bireylerde de plazma OPN seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (7, 78-80).

Bir diğer araştırma serisinde ise, cerrahi yöntemlerle (Roux-en Y mide bypass ameliyatı ve kelepçe takma) zayıflatılan bireylerde BKİ azaldıkça, inflamasyon belirteçlerinin ve insülin

direncinin azaldığı tespit edilmiştir. Ancak ameliyat sonrası plazma OPN değerlerinde tedrici bir yükselme izlenmiştir (81-84). Bu durumun kemik metabolizmasındaki bir değişiklikten mi, yoksa kilo kaybına bağlı bir adaptasyon sürecinin sonucu olarak mı ortaya çıktığı konusunda kesin bir görüş yoktur.

İnsan makrofaj hücrelerindeki OPN ekspresyonunun, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarda yükseldiği bilinen, TNF-alfa, IL-6 ve okside LDL gibi bazı proinflamatuvar mediatörler tarafından kontrol edildiği bilinmektedir (85). Makrofajlardaki bu OPN indüksiyonu PPARa ligands bezafibrat ve WY14643 tarafından proksimal OPN promotor bölgesinin AP-1-bağımlı inhibisyonu sayesinde meydana gelen transaktivasyonu ile mümkün olmaktadır. Kısa süreli bezafibrat verilen diyabetik bireylerde plazma OPN seviyesinin azaldığı gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, obezlerde zayıflara nazaran periferik kan mononükleer hücrelerde (PBMCs) OPN ve IL-18'in eş zamanlı kontrol edildiği bildirilmektedir. IL-18 antikoru ile tedavi edilenlerde PBMCs'lerdeki OPN ekspresyonunun azaldığı görülmüş, dolayısıyla IL-18'in OPN'yi kontrol ettiği sonucuna varılmıştır (78,85). Bu bulgular ışığında OPN'nin, obezite ilişkili adipoz doku inflamasyonu ve insülin direncinde kendine has bir patofizyolojik görevi olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, diyabet ve komplikasyonlarının tedavisinde OPN inhibisyonu üzerinden bir tedavi yöntemi geliştirilebileceği konusunda çalışmalar yürütülmektedir.

Diyet bağımlı obezitede adipoz dokuda lokal OPN değerlerinin yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bir takım farklı sonuçlar elde edildiği de görülmektedir. Örnek olarak, yüksek yağlı diyet ile obezleştirilen farelerde sistemik OPN değerleri yüksek bulunurken (35,81), normal yağlı diyetle obezleştirilen farelerde sistemik OPN değerlerinde farklılık tespit edilmemiştir (74). İnsan araştırmalarında ise, obez bireylerde zayıflara nazaran plazma OPN seviyelerinin yüksek bulunduğu (7,78,81) ve kilo kaybı ile de OPN seviyesinin azaldığını gösteren (80) çalışmalar vardır. Bir çalışmada ise, obez bireylerde plazma OPN değeri ile adipoz dokudaki OPN değeri arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir (74).

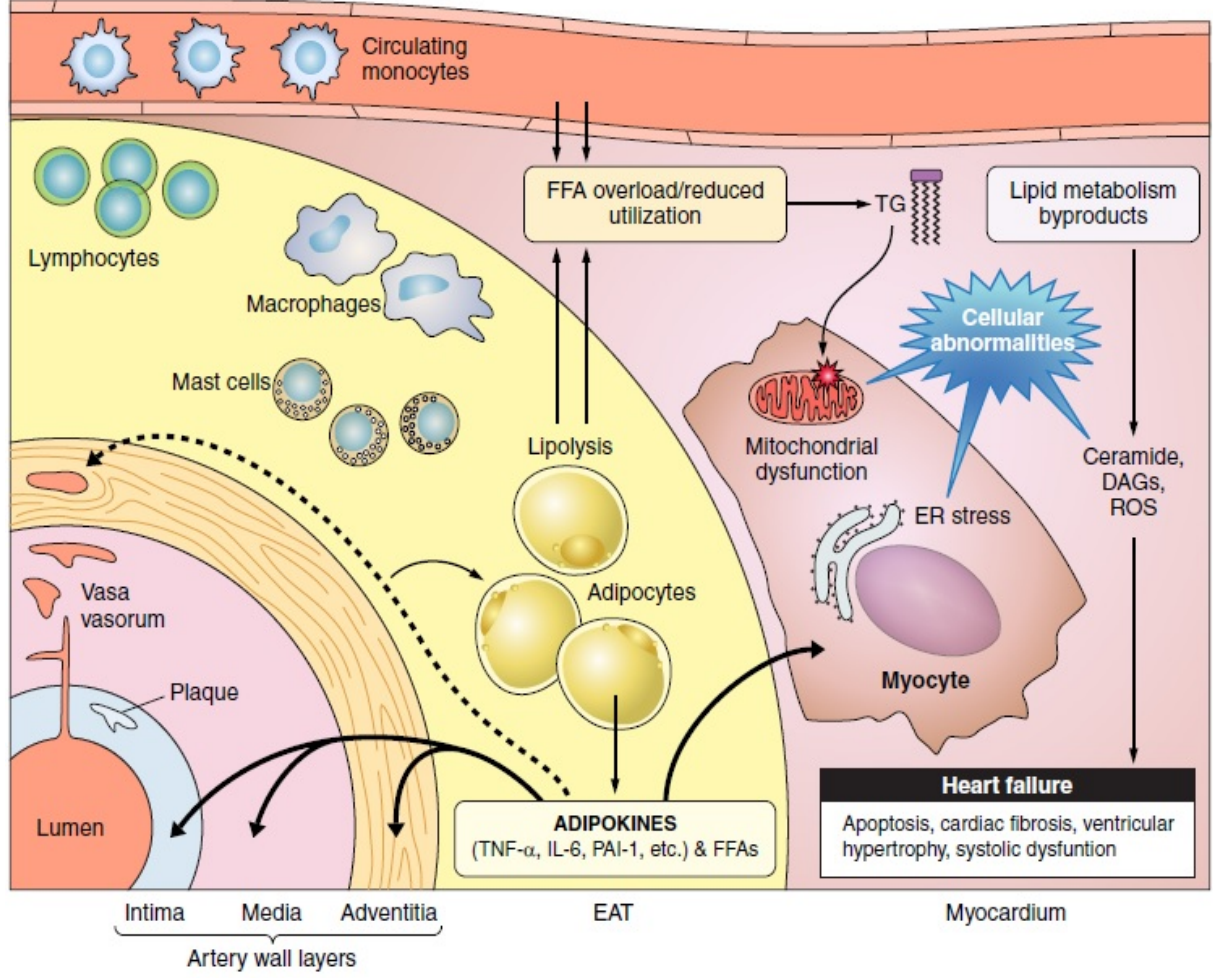
2.4. Epikardiyal Yağ Dokusu

İnsanda epikardiyal yağ dokusu, myorkard ile visseral perikard arasında kalbin yüzeyinde yer almaktadır. Özellikle sağ ventrikül serbest duvarı, sol ventrikül serbest duvarı ve atriumlar çevresi önemli yerleşim yerleridir. Bunun yanı sıra, kalbin yüzeyinin en az 3/4 'ünü kapladığı gösterilen EYD hakkında yapılan çalışmalarda diğer vücut yağlarından daha küçük ve çok sayıda adiposit içermesiyle, ayrıca daha yoğun yağ asidi sentezi gerçekleştirmesiyle ayrıldığı gösterilmiştir (13,86).

EYD miktarının tüm vücut yağ miktarıyla orantılı olduğuna dair az sayıda kanıt bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda değişik türde yabani ve evcil hayvanlarda EYD kütlesi ile vücutlarının diğer yağ depolarındaki yağ dokusu miktarı arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (87). İnsanlarda da buna benzer olarak, çalışmalarda değişik yöntemlerle (otopsi sırasında direkt, ekokardiyografi ile, manyetik rezonans görüntüleme ile) ölçülen EYD miktarının toplam yağ miktarından ziyade visseral yağlanmayla ilişkisi olduğuna işaret edilmiştir (88-90).

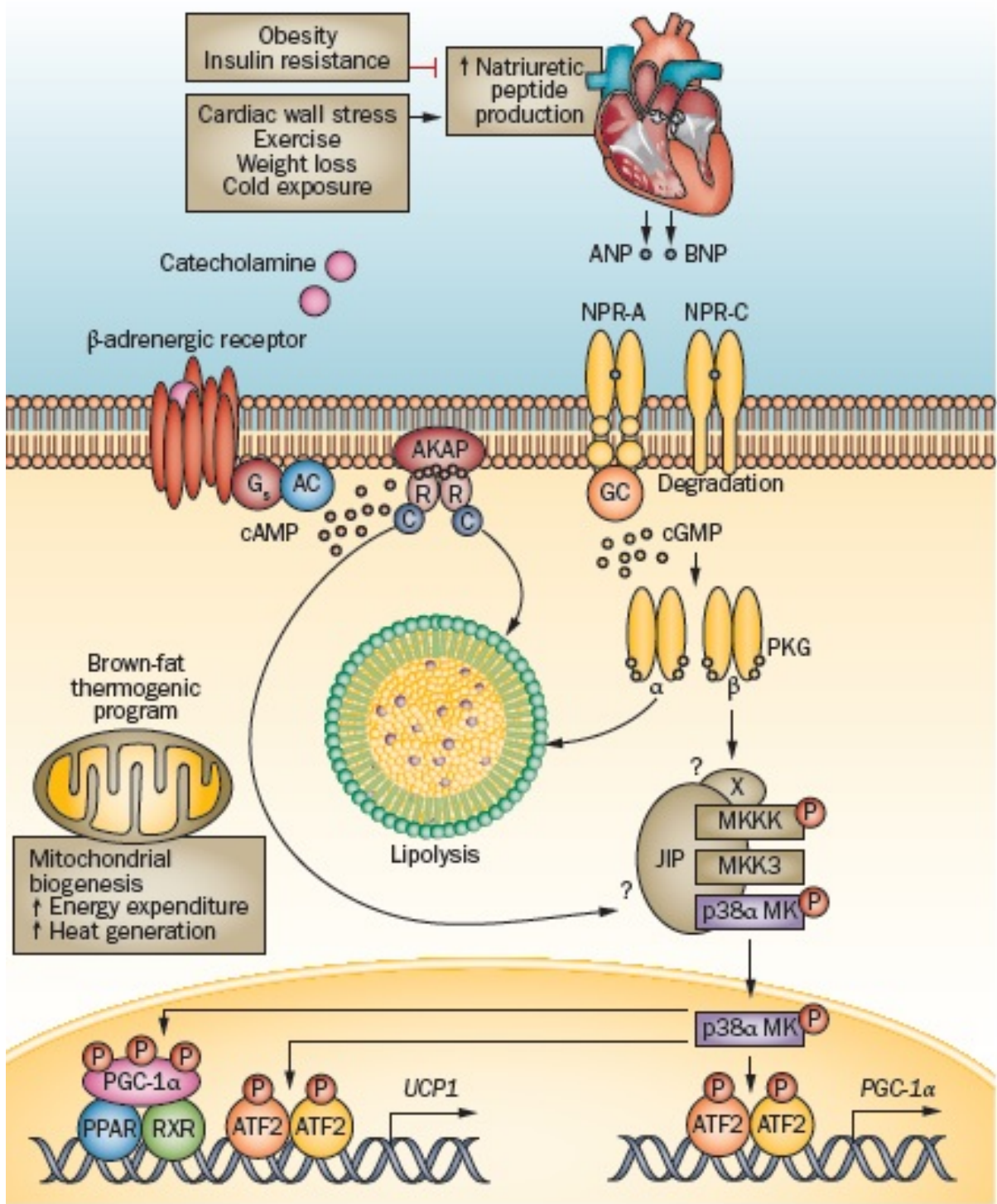
EYD'nin çeşitli adipokin ve sitokinlerin salınımını gerçekleştirerek myokardium ve koroner arterler üzerinde etkili olduğuna, aterogeneziste de bu hormon salınımı ile rol oynadığına dikkat çeken çalışmalar vardır (91,92). (Şekil 3) Ayrıca, EYD'nin obezitede ANP (atrial natriüretik peptid) ve BNP (beyin natriüretik peptid) reseptör ekspresyonu yaptığı bilinmektedir (93). (Şekil 4)

Yapılan çalışmalarda, en önemli bileşenleri insülin direnci ve abdominal obezite olan metabolik sendrom ile EYD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Gorter ve ark. BKİ artışı ile epikardiyal ve perikoronar yağ doku artışı arasında, Flüchter ve ark. ise magnetik rezonans görüntüleme tekniği ile ölçümünü gerçekleştirdikleri intraabdominal yağ dokusu ile EYD arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır (94,95).



Şekil-3: Epikardiyal Yağ Dokusundan Adipokinlerin Salınımı (96)

EYD'nin glukoz metabolizması ile ilişkisi ise Wang ve ark. tarafından araştırılarak, plazma açlık glukoz değerleri ile ekokardiyografi ve bilgisayarlı tomografi ile ölçülen EYD arasındaki ilişki ortaya konmuştur (97). Buna ilave olarak, EYD, plazma insülin değeri ve insülin direnciyle ilgili bir molekül olan resistin adlı proteinin mRNA ekspresyonu ile ilgisi araştırılmış ve EYD'nin insülin direnciyle ilişkili olduğu anlaşılmıştır (87). Versteylen ve ark. gerçekleştirdiği çalışmada EYD'nin diyabetik hastalarda, bozulmuş açlık glukozu olanlarda ve göğüs ağrısı olan diyabetik olmayan hastalarda koroner arter hastalığı açısından kullanılabilir bir parametre olduğuna işaret edilmiştir (98).



Şekil-4: EYD'de ANP Ve BNP Reseptörlerinin Ekspresyonu (93).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma vaka-kontrol çalışması tipinde olup, çalışma için her birinde 30 katılımcı bulunan dört örneklem grubu oluşturuldu. Bu gruplar sırasıyla, Grup 1: DM (-), Obezite (+); Grup 2: DM (+), Obezite (-); Grup 3: DM (+), Obezite (+); Grup 4: DM (-), Obezite (-). Tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı. Katılımcılar Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran hastalar arasından Mart 2015 ile Eylül 2015 tarihleri arasında seçildi.

Örnekleme aldığımız katılımcıların yaş, kilo ve cinsiyet gibi sosyodemografik özellikleri homojen tutuldu. Psikiyatrik hastalığı olanlar, gebeler, aktif infeksiyonu olanlar, kardiyak hastalığı olanlar, anti-inflamatuar ilaç kullananlar, madde bağımlılığı olanlar, 18 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar çalışma dışında tutuldu. Hastalara rutin takip ve tedavi programlarının dışında herhangi bir ilaç ya da ajan verilmedi. Hastaların genel biyokimya tetkikleri ile ekokardiyografi bulguları gözlemlendi, ayrıca boy, kilo, yaş, BKİ, kan basınçları ölçüldü ve sigara-alkol kullanımı, eşlik eden hastalıkları, kullandığı ilaçlar gibi parametreler sorgulandı.

Çalışmamız, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Kurulu Başkanlığı tarafından 15012 proje numarası ile desteklendi.

3.1. Epikardiyal Yağ Dokusu

Tüm katılımcıların EYD ölçümleri hastanemiz kardiyoloji polikliniğinde bulunan 2.5-3 MHz transdüser ile GE (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) Vivid 7 cihazı kullanılarak elde edildi.

EYD kalınlığı iki boyutlu ekokardiyografik yöntemle transtorasik bakı ile bakıldı. EYD kalınlığı parasternal uzun eksen görüntüde kalbin diyastol fazında ve en geniş olduğu yerden, aortik anulusun referans kabul edilerek çizilen dik doğrunun geçtiği sağ ventrikül serbest duvar ile perikard arasındaki kalan EYD dansitesi ile uyumlu hiperekojen alandan ölçüm yapıldı. Ölçüm değeri cm. olarak ifade edildi. Ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı.

3.2. Osteopontin

Katılımcılara ait numunelerde serum OPN düzeyleri Harran Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda RayBiotech RayBio® Human Osteopontin (OPN) ELİSA Kiti ile çalışıldı. Testin prensibi kantitatif sandviç ELİSA tekniğiydi. Mikropleyt plağın kuyucukları üzerine kaplanmış (pre-coated) OPN'e spesifik monoklonal antikorlar üzerine duplike şekilde standartlar ve serum örnekleri eklendi. İki buçuk saatlik inkübasyonu takiben DAS® marka ELİSA yıkama cihazında yıkama işlemi yapıldı. Daha sonra her bir kuyucuğun üzerine belirtilen miktarlarda biotin-antikor kompleksi eklendi ve bir saat inkübasyonu sağlandı. İkinci bir yıkama işleminden sonra kuyucuklar üzerine Streptavidin-HRP kompleksi eklendi ve 45 dakikalık inkübasyonu sağlandı. İnkübasyon sonrası yıkama işleminden sonra substrat solüsyonu eklenerek 30 dakika karanlık ortamda inkübe edildi. Daha sonra stop solüsyonunun eklenmesiyle birlikte BIO-TEK®, ELx800 marka ELISA Pleyt okuyucu'da 450 nm dalga boyunda optik dansiteler ölçüldü. Standart ve blank örneklerinin absorbanslarından kalibrasyon eğrisi oluşturularak test prensibinde de belirtildiği gibi sonuçlar hesaplandı. Sonuçlar pg/mL olarak ifade edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya ait tüm veriler SPSS 15.0 programı ile analiz edildi. Çalışma verilerinin tanımlayıcı istatistiksel sonuçları, parametrik veriler için aritmetik ortalama \pm standart sapma, nonparametrik veriler için minimum, maksimum ve medyan olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov test ile incelendi. Kategorik değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Parametrik dağılım gösteren veriler için One-Way ANOVA ve Post Hoc analizi için Bonferoni testi kullanıldı. Nonparametrik veriler için ise Kruskal-Wallis ve fark oluşturan grupların saptanması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. Tüm sonuçlar için iki yönlü p değerinin $<0,05$ ' in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız Harran Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Mart 2015 ile Eylül 2015 tarihleri arasında her birinde 30 katılımcı yer alan dört grup üzerinde yapıldı. Grupların yaş ortalamaları sırasıyla 45,2±1,88, 49,5±1,46, 49,3±1,45 ve 44,5±1,70 olup istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$). Çalışmaya alınan toplam katılımcıların % 53'ü kadın; % 47'si erkek olup, kadın/erkek dağılımı gruplar arasında benzerdi ($p>0,05$). Katılımcıların BKİ değerleri 23 kg/m² ile 37,5 kg/m² arasında değişmekte olup ortalama 29,4±3,61 kg/m² idi. Her bir grubun ortalama BKİ değerleri sırasıyla 32±0,25, 26,5±0,27, 33,3±0,36 ve 26±0,28 kg/m² idi. Tüm grupların ayrı ayrı ve birlikte cinsiyet dağılımları ve BKİ değerleri gibi tanımlayıcı özellikleri Tablo 2'de gösterildi.

Tablo-2: Katılımcıların Demografik Özellikleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Tümü
Obezite	+	-	+	-	
T2DM	-	+	+	-	
Cinsiyet					
<i>Kadın</i>	20	14	15	15	64 (%53,33)
<i>Erkek</i>	10	16	15	15	56 (%46,66)
Yaş					
<i>Min.- Max.</i>	23-63	31-64	33-64	25-62	23-64
<i>Ort.</i>	45,2±1,88	49,5±1,46	49,3±1,45	44,5±1,70	47,1±9,16
BKİ (kg/m²)					
<i>Min.- Max.</i>	30,1-36,1	24-29,7	30,4-37,5	23-29,7	23-37,5
<i>Ort.</i>	32±0,25 ^{a,b,c}	26,5±0,27 ^{a,d}	33,3±0,36 ^{b,d,e}	26±0,28 ^{c,e}	29,4±3,61

^a:Grup 1 ile grup 2 arasında $p<0,001$, ^b: Grup 1 ile grup 3 arasında $p<0,05$, ^c: Grup 1 ile grup 4 arasında $p<0,001$, ^d: Grup 2 ile grup 3 arasında $p<0,001$, ^e: Grup 3 ile grup 4 arasında $p<0,001$.

Çalışmada katılımcıların açlık plazma glukozu, kreatinin, ALT, HbA_{1C} ve kan lipit değerleri gibi biyokimyasal ölçümleri de yapıldı. Açlık plazma glukozu ortalama değerleri grup 1 için 91±1,5, grup 2 için 139,5±6,0, grup 3 için 159,7±14,4 ve grup 4 için 93,5±2,1 mg/dL olarak ölçüldü. Kreatinin ve ALT değerleri normal sınırlarda olup, gruplar arasında benzerdi (p>0,05). HbA_{1C} grup 3'te en yüksek seviyede bulunmuş olup, ortalama değeri 8,30±0,28 idi. Biyokimyasal parametrelere ait değerler Tablo 3'de ayrıntılı olarak gösterildi.

Tablo-3: Katılımcıların Biyokimyasal Analiz Değerleri

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Tümü
Glukoz (mg/dL)	<i>Min.- Max.</i>	77-106	88-209	64-410	73-121	64-410
	<i>Ort.</i>	91±1,5 ^{a,b}	139,5±6,0 ^{a,c}	159,7±14,4 ^{b,d}	93,5±2,1 ^{c,d}	120,9±52,2
Cr (mg/dL)	<i>Min.- Max.</i>	0,50-0,90	0,40-1,03	0,50-1,08	0,17-0,94	0,17-1,08
	<i>Ort.</i>	0,68±0,01	0,70±0,02	0,75±0,02	0,70±0,02	0,71±0,13
ALT (U/L)	<i>Min.- Max.</i>	7-44	9-48	8-51	7-38	7-51
	<i>Ort.</i>	23,03±1,98	22,80±2,03	22,76±2,08	20,36±1,67	22,2±10,6
HbA_{1C} (mmol/mol)	<i>Min.- Max.</i>	5,00-6,08	6,50-10,00	6,50-12,40	4,70-6,30	4,7-12,4
	<i>Ort.</i>	5,62±0,05 ^{i,ii}	7,48±0,19 ^{i,iii,iv}	8,30±0,28 ^{ii,iii,v}	5,66±0,06 ^{iv,v}	6,7±1,5
LDL (mg/dL)	<i>Min.- Max.</i>	56-185	65-172	63-188	62-176	56-188
	<i>Ort.</i>	128,5±6,8	120,0±5,83	117,3±6,5	117,9±5,9	121±34,3

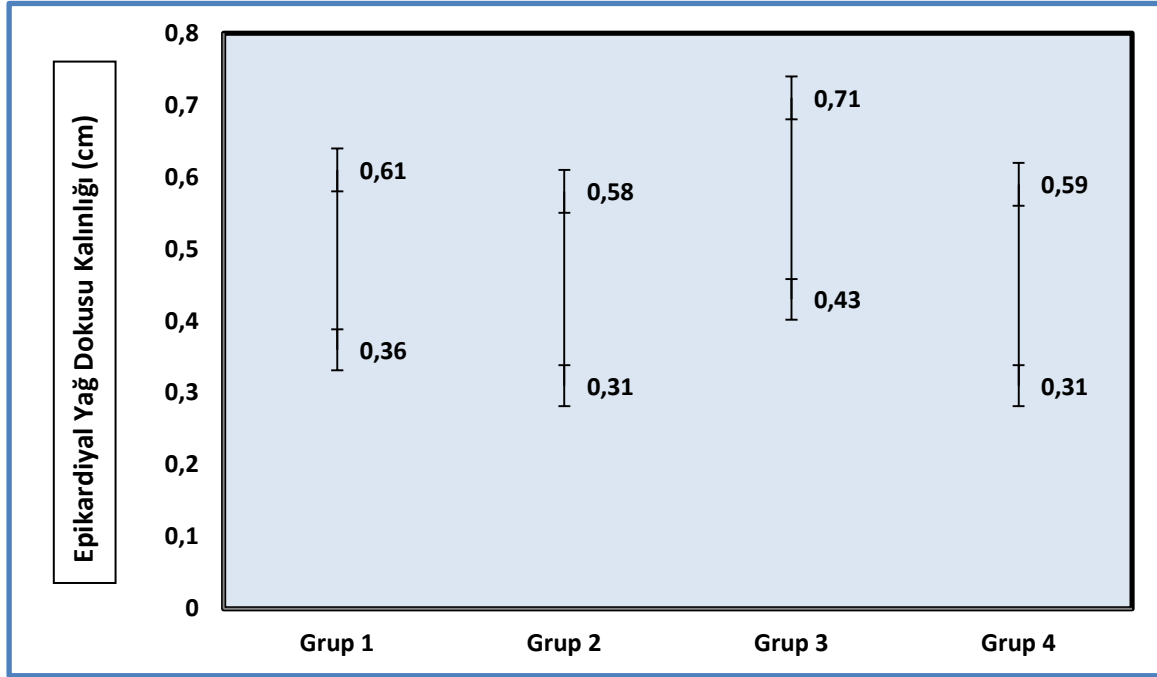
HDL (mg/dL)	<i>Min.-Max.</i>	19-59	20-63	22-74	21-73	19-74
	<i>Ort.</i>	41,5±1,82	40,9±2,01	39,2±2,3	41,7±1,9	40,8±11
TG (mg/dL)	<i>Min.-Max.</i>	39-573	72-385	47-483	40-372	39-573
	<i>Ort.</i>	159,5±19,9	181,5±17,3	209,3±22,7	150,4±14,4	175,2±104,6

^a:Grup 1 ile grup 2 arasında p<0,001, ^b: Grup 1 ile grup 3 arasında p<0,001, ^c: Grup 2 ile grup 4 arasında p<0,001, ^d: Grup 3 ile grup 4 arasında p<0,001. ⁱ:Grup 1 ile grup 2 arasında p<0,001, ⁱⁱ: Grup 1 ile grup 3 arasında p<0,001, ⁱⁱⁱ: Grup 2 ile grup 3 arasında p<0,01, ^{iv}: Grup 2 ile grup 4 arasında p<0,001, ^v: Grup 3 ile grup 4 arasında p<0,001.

Çalışmada her grup için ortalama plazma OPN değerleri sırasıyla 2333,8±121,8, 2206±125,3, 1872,7±91,8 ve 2418,4±121,8 pg/mL olarak bulunmuş olup, tüm katılımcılar birlikte değerlendirildiğinde plazma OPN değerleri 1025,7 ile 3978,6 pg/mL arasında tespit edildi. OPN değerleri açısından gruplar arasında oneway ANOVA ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. (p>0,05) Her bir katılımcı için ölçülen ortalama EYD kalınlığı değerleri ise grup 1 için 0,46±0,01, grup 2 için 0,43±0,01, grup 3 için 0,54±0,01 ve grup 4 için 0,43±0,01 cm olarak bulundu. (Tablo 4, Grafik 1) EYD değerleri açısından gruplar arasında oneway ANOVA ile yapılan karşılaştırmada 3. grupta EYD değeri istatistiksel olarak tüm diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu. (tüm p<0,001) (Tablo 5)

Tablo 4: Katılımcıların OPN ve EYD değerleri

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Tümü
OPN (pg/mL)	<i>Min.</i>	1121,6	1025,7	1130,2	1213,4	1025,7
	<i>Max.</i>	3978,6	3438,04	3276,3	3759,2	3978,6
	<i>Ort.</i>	2333,8±121,8	2206±125,3	1872,7±91,8	2418,4±121,8	2207,7±661
EYD (cm)	<i>Min.-Max.</i>	0,36-0,61	0,31-0,58	0,43-0,71	0,31-0,59	0,31-0,71
	<i>Ort.</i>	0,46±0,01	0,43±0,01	0,54±0,01	0,43±0,01	0,46±0,08



Grafik-1: Grupların EYD Kalınlığına Ait Minimum Ve Maksimum Değerlerinin Dağılımı

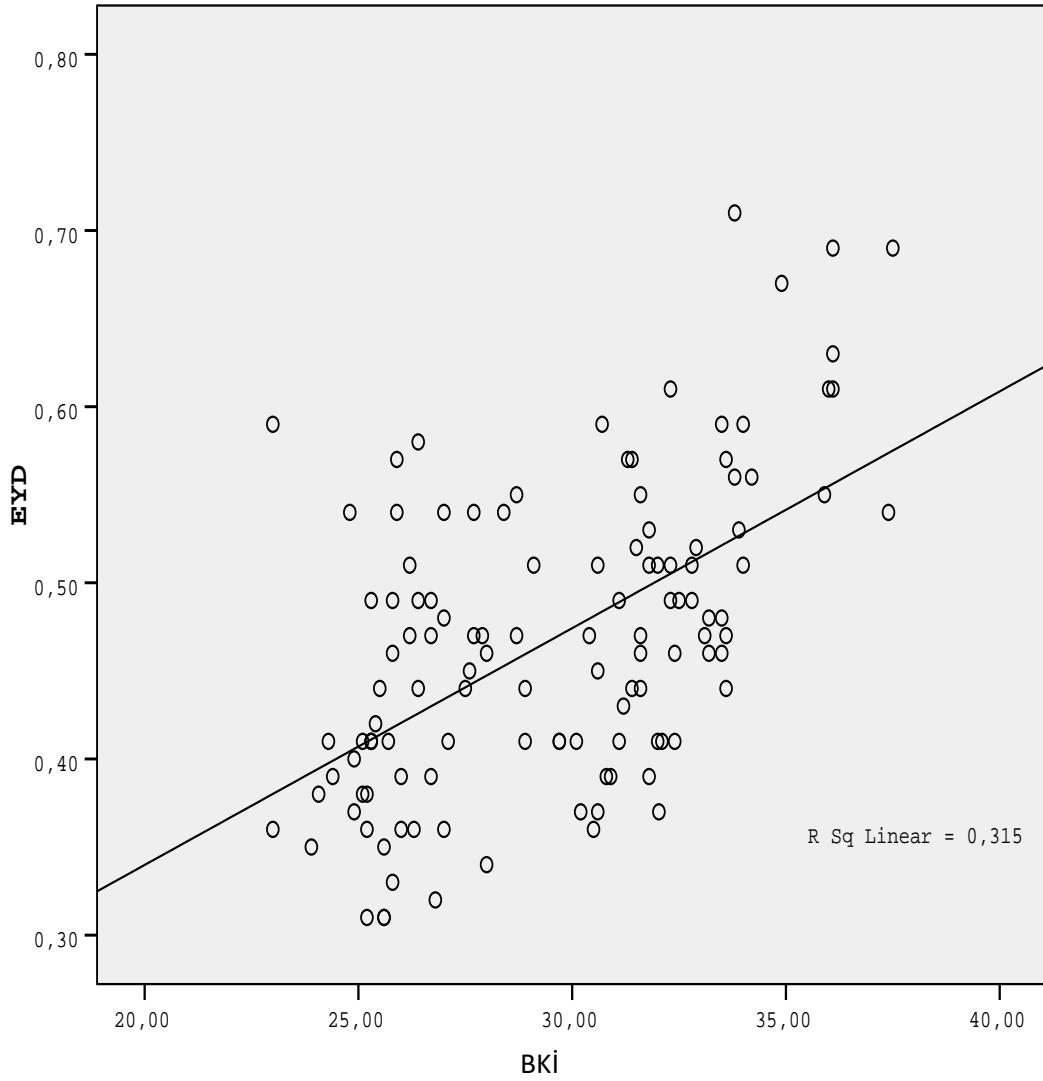
Tablo-5: Katılımcıların gruplararası EYD Analizi

(I) grubu	(J) grubu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	,02933	,01920	,775	-,0222	,0809
	3	-,08300*	,01920	,000	-,1345	-,0315
	4	,02767	,01920	,913	-,0239	,0792
2	1	-,02933	,01920	,775	-,0809	,0222
	3	-,11233*	,01920	,000	-,1639	-,0608
	4	-,00167	,01920	1,000	-,0532	,0499
3	1	,08300*	,01920	,000	,0315	,1345
	2	,11233*	,01920	,000	,0608	,1639
	4	,11067*	,01920	,000	,0591	,1622
4	1	-,02767	,01920	,913	-,0792	,0239
	2	,00167	,01920	1,000	-,0499	,0532
	3	-,11067*	,01920	,000	-,1622	-,0591

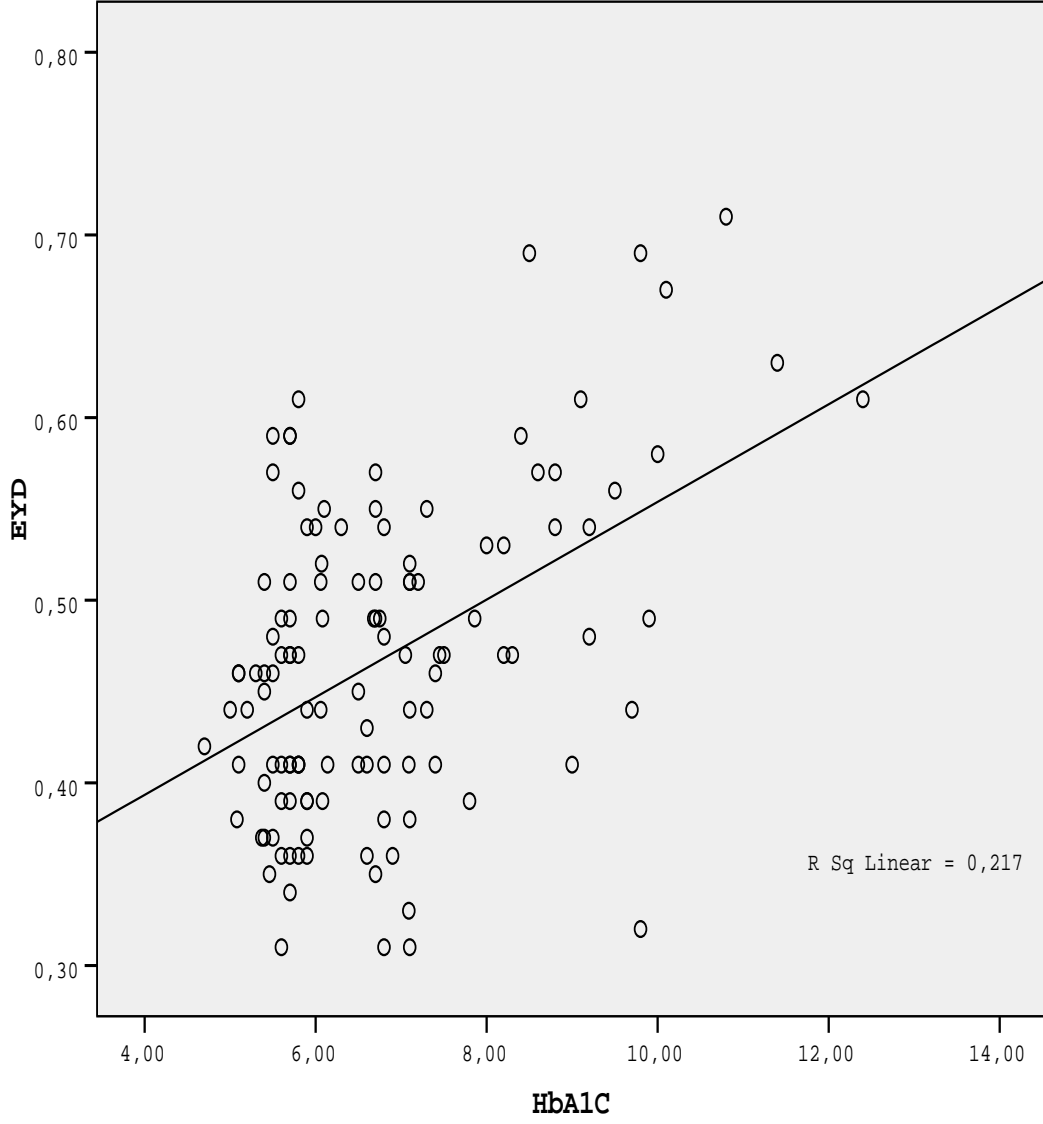
* Anlamlı farklılık değeri 0,05 kabul edilmiştir..

OPN ile BKİ ve HbA_{1C} değerleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile karşılaştırıldı. Bu değerler arasında bakılan korelasyon analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemedi. ($p>0,05$)

Yapılan istatistiksel analizlerde EYD ile BKİ arasında ve EYD ile HbA_{1C} değerleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edildi. (sırasıyla $r=0,315$, $p<0,001$, $r=0,217$, $p<0,001$) (Grafik 2 ve 3) Ancak EYD ile LDL değeri arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi. ($p>0,05$)



Grafik-2: EYD değerleri ile BKİ Değerleri Arasındaki Korelasyon Analizi



Grafik-3: EYD değerleri ile HbA_{1C} Değerleri Arasındaki Korelasyon Analizi

Her bir grup için EYD ve OPN değerleri normal dağılıma uymadığı için Spearman korelasyon testi ile karşılaştırıldı. Ancak hiç bir grupta EYD ve OPN değerleri arasında korelasyon tespit edilemedi. ($p > 0,05$)

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Son yıllarda yapılan diyabet ve obezite araştırmalarında üzerinde durulan maddelerden birisi de çalışmamızın konusu olan osteopontindir. Önceki çalışmalarda, özellikle fare deneylerinde, farklı şekilde düzenlenmiş (ok yağlı, normal yağlı, yüksek protein içerikli vb.) diyet programlarıyla obezleştirilen farelerde adipoz dokuda OPN bakıldığı ve bu bağlamda inflamasyon sürecindeki rolünün aydınlatılmaya çalışıldığı anlaşılmaktadır (52,71). Ayrıca, OPN'nin immün sistemdeki işlevi ile ilgili de çok sayıda araştırma yürütüldüğü bilinmektedir (45,47,68,99-101). Ancak, bu çalışmalarda obezite ve diyabet durumları ayrı ayrı ele alınmiş, hem obez ve hem de diyabetik olan bireylerde plazma OPN değerı ile obezite ve diyabette bakılan önemli parametreler (kan lipitleri, HbA_{1C}, BKİ, EYD vb.) birlikte değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda esas olarak elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır: a) EYD değerleri ile BKİ ve HbA_{1C} arasında anlamlı bir ilişki bulundu, b) obez diyabetiklerde EYD değerı diğer gruplara göre istatistiksel olarak yüksek bulundu, ancak EYD ile OPN değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı, c) yine gruplar arasında OPN değerleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Pek çok çeşitli hücreden sekrete edilen OPN'nin kronik patojenik süreçlerde (kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar, maligniteler vb.) önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (102). OPN obezite ilişkisini araştıran çalışmaların hemen tamamı, adipoz dokuda kronik bir inflamasyon sürecinin olduğu ve adipoz dokudaki OPN miktarının obezitede arttığı yönündedir (35,47). Gomez-Ambrosi ve ark. birlikte yürüttükleri araştırmada vücut yağ oranı arttıça OPN değerinin yükseldiğine dair bilgiler sunmuşlardır (7). Çalışmaların pek çoğunda BKİ ile adipoz dokudaki OPN değerleri arasında bir ilişkiden bahsedilmektedir. Gualillo ve ark. gerçekleştirdikleri çalışmada ise obez bireylerde plazma OPN değerı ile adipoz dokudaki OPN değerı arasında korelasyon olmadığı gösterilerek, adipoz dokunun sisteme OPN katkısında bulunmadığı kanısına varmıştır (73).

Bununla birlikte, tersi durumu araştıran bazı çalışmalarda ise, çeşitli cerrahi yöntemlerle zayıflatılan obez bireylerde zayıflama sonrasında BKİ ve insülin direnci azaldığı halde, plazma OPN değerlerinin yükseldiğine dikkat çekilmiştir (81-84). Fare deneylerinde ise, OPN ekspresyonu diyetle indüklenen obez farelerde 40 kat, genetik olarak obez farelerde

ise 80 kat artmış olarak bulunmuştur (74). Ayrıca yüksek oranda yağlı diyetle beslenen farelerde adipoz dokuya hareketlenen makrofajların yüksek düzeyde OPN ekspresyonu yaptığına dikkat çekilmiştir (35). Ancak, yüksek yağlı diyet ile obezleştirilen farelerde sistemik OPN değerleri yüksek bulunurken (35,81), normal yağlı diyetle obezleştirilen farelerde sistemik OPN değerlerinde farklılık tespit edilmemiştir (74). Bizim çalışmamızda da, diyabet ve obezite olmak üzere iki değişken bulunmaktadır. Plazma OPN değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde obezitede adipoz dokuda OPN artışının belirgin olduğu, ancak adipoz dokunun plazmaya katkısının oldukça düşük bulunduğu görülmektedir. Bu durum OPN'nin sistemik bir sitokin olmaktan ziyade, lokal (dokuda) etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda insülin direnci değerlendirilmiş ancak diyabetin süresi, kullanılan ilaçlar, ek hastalıklar gibi parametreler üzerinde durulmamıştır. Pek çok beslenme ve yaşamsal faktöre (obezitenin şekli, diyet içeriği, yaşam şekli vb.), inflamasyon sürecini etkileyen sayısız etkene bağlı olduğu anlaşılan OPN hakkında daha fazla ve ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürdeki çalışmaların pek çoğunda toplam vücut yağ oranından bağımsız olarak EYD'nin, visseral yağlanma ile ilişkisi olduğuna dikkat çekilmektedir (87-90). Bazı çalışmalarda da EYD ile abdominal obezite ve insülin direncinin ortaya çıkışı arasında korelasyon olduğu bildirilmektedir (93,95). Özellikle Gorter ve ark. gerçekleştirdiği çalışmada BKİ ile EYD arasında pozitif ilişki ortaya konmuştur (94). Ayrıca Çelik ve ark. EYD ile BKİ arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu, EYD kalınlığının HbA_{1C} değerleri yüksek olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunduğunu bildirmiştir (103). Wang ve ark. ise diyabetik hastalarda normal bireylere göre anlamlı düzeyde EYD artışı olduğunu göstermiştir (104). Bu literatür bilgilerine benzer olarak, bizim çalışmamızda da EYD ile BKİ ve HbA_{1C} arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.

Sonuç olarak, obez diyabetik bireylerde anlamlı düzeyde epikardiyal yağ dokusu artışı olmaktadır. EYD artışı, BKİ ve HbA_{1C} düzeyleriyle koreledir. Buna dayanarak, EYD kalınlığının obez diyabetik hastaların takibinde önemli bir parametre olarak kullanılabilir. Ancak çalışmamızda, plazma OPN değerlerinin EYD artışı ile anlamlı bir korelasyonu tespit edilemedi. Bununla birlikte, diyabetin ve obezitenin plazma OPN değerleri ile ilişkisini net olarak ortaya koymak amacıyla doku OPN düzeylerini de dikkate alan geniş kapsamlı çalışmalara gerek duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Obesity and Overweight. World Health Organization. Fact sheet No 311. Updated January 2015. Erişim Tarihi: 20.01.2016. Erişim Adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Am J Med Sci* 2006; 331: 166–74.
3. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–53.
4. Türkiye’de Obezitenin Görülme Sıklığı. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Erişim Tarihi 20.01.2016. Erişim Adresi: <http://beslenme.gov.tr/index.php?lang=tr&page=40>
5. Diyabet İstatistikleri: Turdep-2 Sonuçlarının Özeti. Türk Diyabet Cemiyeti Erişim Tarihi: 20.01.2016. Erişim Adresi: <http://www.diabetcemiyeti.org/c/turdep-2-sonuclarinin-ozeti>
6. Sudhir PS, Jayashree VG, Nagane N. Osteopontin: A Novel Protein Molecule. *Indian Medical Gazette* 2012 February; 62-6.
7. Gomez-Ambrosi J, Catalan V, Romirez B, Rodriguez A, Colina I, Silva C, et.al. Plasma Osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007 Sep; 92(9):3719-27.
8. Todoric J, Loffler M, Bilban M, Reimers M, Kakl A, et. al. Adipose tissue inflammation induced by high-fat in obese diabetic mice is prevented by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Diabetologia*. 2006 Sep; 49(9): 2109-19.
9. Fischer J.W, Tschöpe C, Reinecke A, Giachelli CM, Unger T, Upregulation of osteopontin expression in renal cortex of streptozotocin-induced diabetic rats is mediated by bradykinin. *Diabetes* 1998; 47: 1512-8.
10. Kelly DJ, Wilkinson-Berka JL, Ricardo SD, Cox AJ, Gilbert RE. Progression of tubulointerstitial injury by osteopontin-induced macrophage recruitment in advanced diabetic nephropathy of transgenic (mRen-2)27 rats. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association e European Renal Association* 2002; 17: 985-91.
11. Yan X, Sano M, Lu L, Wang W, Zhang Q, Zhang R, et al. Plasma concentrations of osteopontin, but not thrombin-cleaved osteopontin, are associated with the presence

- and severity of nephropathy and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology* 2010; 9: 70-1.
12. Fındıkçioğlu U. Epikardiyal Yağ Dokusu ile Sklerotik Kalp Arasındaki İlişkinin Araştırılması. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi. Tıpta Uzmanlık Tezi İstanbul, 2008;1- 49.
 13. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, Sarov-Blat L, O'Brien S, Keiper EA, Johnson AG, Martin J, Goldstein BJ, Shi Y. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108(20): 2460-6.
 14. Standards of medical care in diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2010; 11-61.
 15. Kaku K. Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. *JMAJ* 2010; 53(1): 41-6.
 16. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. Obesity and Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin Nord Am* 2003; 32: 805-22.
 17. Crebs M, Roden M. Molecular mechanisms of lipid-induced insulin resistance in muscle, liver and vasculature. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 621-32.
 18. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013; 29: 1-31.
 19. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327-34.
 20. Diyabet Tanı Tedavi Kılavuzu. TEMD. 2015; 15-33.
 21. Altun BU. Endokrinolojide Temel ve Klinik Bilgiler. Nobel Tıp Kitabevleri, 2011; 101-55.
 22. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. TEMD. 2015; 2: 11-31.
 23. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Türkiye Obezite ile Mücadele ve Kontrol Programı (2010-2014). Sağlık Bakanlığı Yayınları, No.773, Ankara; Kuban Matbaası. 2010; 15-29.
 24. Franzen A, Heinegard D. Isolation and characterization of two sialoproteins present only in bone calcified matrix. *Biochemical Journal* 1985; 232: 715-24.

25. Reinholt FP, Hulthén K, Oldberg A, Heinegård D. Osteopontin - a possible anchor of osteoclasts to bone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1990; 87: 4473-5.
26. Crosby AH, Edwards SJ, Murray JC, Dixon MJ. Genomic organization of the human osteopontin gene: exclusion of the locus from a causative role in the pathogenesis of dentinogenesis imperfecta type II. *Genomics* 1995; 27: 155-60.
27. Fedarko NS, Jain A, Karadag A, Fisher LW. Three small integrin binding ligand N-linked glycoproteins (siblings) bind and activate specific matrix metalloproteinases. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2004; 18: 734-6.
28. Bellahcene A, Castronovo V, Ogbureke KU, Fisher LW, Fedarko NS. Small integrin-binding ligand N-linked glycoproteins (siblings): multifunctional proteins in cancer. *Nature Reviews. Cancer*. 2008; 8: 212-26.
29. Junaid A, Moon MC, Harding GE, Zahradka P. Osteopontin localizes to the nucleus of 293 cells and associates with polo-like kinase-1. *American Journal of Physiology. Cell physiology*. 2007; 292: 919-26.
30. Inoue M, Shinohara ML. Intracellular osteopontin (iOPN) and immunity. *Immunologic Research*. 2011; 49: 160-172.
31. Chen Q, Shou P, Zhang L, Xu C, Zheng C, Han Y, et al. An osteopontin-integrin interaction plays a critical role in directing adipogenesis and osteogenesis by mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2014 Feb; 32(2): 327-37.
32. Nemir M, Bhattacharyya D, Li X, Singh K, Mukherjee AB, Mukherjee BB. Targeted inhibition of osteopontin expression in the mammary gland causes abnormal morphogenesis and lactation deficiency. *Journal of Biological Chemistry*. 2000; 275: 969-76.
33. Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007; 27: 2302-9.
34. Collins AR, Schnee J, Wang W, Kim S, Fishbein MC, Brummer D, et al. Osteopontin modulates angiotensin II-induced fibrosis in the intact murine heart. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 43:1698-705.

35. Nomiya T, Perez-Tilve D, Ogawa D, Gizard F, Zhao Y, Heywood EB, et al. Osteopontin mediates obesity-induced adipose tissue macrophage infiltration and insulin resistance in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2007; 117: 2877-88.
36. Sato W, Tomita A, Ichikawa D, Lin Y, Kishida H, Miyake S, et al. CCR2(+)CCR5(+) T cells produce matrix metalloproteinase-9 and osteopontin in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of Immunology*. 2012; 189: 5057-65.
37. Agnholt J, Kelsen J, Schack L, Hvas CL, Dahlerup JF, Sorensen ES. Osteopontin, a protein with cytokine-like properties, is associated with inflammation in Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2007; 65: 453-60.
38. Wong CK, Lit LC, Tam LS, Li EK, Lam CW. Elevation of plasma osteopontin concentration is correlated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2004; 44: 602-6.
39. Xu L, Ma X, Wang Y, Li X, Qi Y, Cui B, et al. The expression and pathophysiological role of osteopontin in Graves' disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011; 96: 1866-70.
40. Raja R, Kale S, Thorat D, Soundararajan G, Lohite K, Mane A, et al. Hypoxia-driven osteopontin contributes to breast tumor growth through modulation of hypoxia-mediated VEGF-dependent angiogenesis. *Oncogene*. 2014; 33(16): 203-206.
41. Tilli TM, Franco VF, Robbs BK, Wanderley JL, da Silva FR, de Mello KD, et al. Osteopontin-c splicing isoform contributes to ovarian cancer progression. *Molecular Cancer Research: MCR*. 2011; 9: 280-93.
42. Takafuji V, Forgues M, Unsworth E, Goldsmith P, Wang X. An osteopontin fragment is essential for tumor cell invasion in hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2007; 26: 6361-71.
43. Waller AH, Sanchez-Ross M, Kaluski E, Klapholz M. Osteopontin in cardiovascular disease: a potential therapeutic target. *Cardiology in Review*. 2010; 18: 125-31.
44. Liaw L, Lombardi DM, Almeida MM, Schwartz SM, deBlois D, Giachelli CM. Neutralizing antibodies directed against osteopontin inhibit rat carotid neointimal thickening after endothelial denudation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1997; 17: 188-93.
45. Bruemmer D, Collins AR, Noh G, Wang W, Territo M, Arias-Magallona S, et al. Angiotensin II-accelerated atherosclerosis and aneurysm formation is attenuated in osteopontin-deficient mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2003; 112: 1318-31.

46. Psarras S, Mavroidis M, Sanoudou D, Davos CH, Xanthou G, Varela AE, et al. Regulation of adverse remodelling by osteopontin in a genetic heart failure model. *European Heart Journal*. 2012; 33: 1954-63.
47. Kiefer FW, Zeyda M, Gollinger K, Pfau B, Neuhofer A, Weichhart T, et al. Neutralization of osteopontin inhibits obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Diabetes*. 2010; 59: 935-46.
48. Hunter GK, Hauschka PV, Poole AR, Rosenberg LC, Goldberg HA. Nucleation and inhibition of hydroxyapatite formation by mineralized tissue proteins. *Biochemical Journal*. 1996; 317(Pt 1):59-64.
49. Boskey AL, Spevak L, Paschalis E, Doty SB, McKee MD. Osteopontin deficiency increases mineral content and mineral crystallinity in mouse bone. *Calcified Tissue International*. 2002; 71: 145-54.
50. Berezin AE, Kremzer AA. Circulating osteopontin as a marker of early coronary vascular calcification in type two diabetes mellitus patients with known asymptomatic coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2013; 229: 475-81.
51. Grau JB, Poggio P, Sainger R, Vernick WJ, Seefried WF, Branchetti E, et al. Analysis of osteopontin levels for the identification of asymptomatic patients with calcific aortic valve disease. *Annals of Thoracic Surgery*. 2012; 93: 79-86.
52. Hirose M, Tozawa K, Okada A, Hamamoto S, Higashibata Y, Gao B, et al. Role of osteopontin in early phase of renal crystal formation: immunohistochemical and microstructural comparisons with osteopontin knock-out mice. *Urological Research*. 2012; 40: 121-9.
53. Imano M, Satou T, Itoh T, Takeyama Y, Yasuda A, Peng YF, et al. An immunohistochemical study of osteopontin in pigment gallstone formation. *American Surgeon*. 2010; 76: 91-5.
54. Choi ST, Kim JH, Kang EJ, Lee SW, Park MC, Park YB, et al. Osteopontin might be involved in bone remodelling rather than in inflammation in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47: 1775-9.
55. Klein-Nulend J, Roelofsen J, Semeins CM, Bronckers AL, Burger EH. Mechanical stimulation of osteopontin mRNA expression and synthesis in bone cell cultures. *Journal of Cellular Physiology*. 1997; 170: 174-81.

56. Chellaiah MA, Kizer N, Biswas R, Alvarez U, Strauss-Schoenberger J, Rifas L, et al. Osteopontin deficiency produces osteoclast dysfunction due to reduced CD44 surface expression. *Molecular Biology of the Cell*. 2003; 14: 173-89.
57. Lund SA, Wilson CL, Raines EW, Tang J, Giachelli CM, Scatena M. Osteopontin mediates macrophage chemotaxis via alpha4 and alpha9 integrins and survival via the alpha4 integrin. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2013; 114: 1194-202.
58. Ogawa D, Stone JF, Takata Y, Blaschke F, Chu VH, Towler DA, et al. Liver X receptor agonists inhibit cytokine-induced osteopontin expression in macrophages through interference with activator protein-1 signaling pathways. *Circulation Research*. 2005; 96: 59-67.
59. Zhao W, Wang L, Zhang M, Wang P, Zhang L, Yuan C, et al. NF-kappaB- and AP-1-mediated DNA looping regulates osteopontin transcription in endotoxin-stimulated murine macrophages. *Journal of Immunology*. 2011; 186: 3173-9.
60. Giachelli CM, Lombardi D, Johnson RJ, Murry CE, Almeida M. Evidence for a role of osteopontin in macrophage infiltration in response to pathological stimuli in vivo. *American Journal of Pathology*. 1998; 152: 353-8.
61. Weber GF, Zawaideh S, Hikita S, Kumar VA, Cantor H, Ashkar S. Phosphorylation-dependent interaction of osteopontin with its receptors regulates macrophage migration and activation. *Journal of Leukocyte Biology*. 2002; 72: 752-61.
62. Crawford HC, Matrisian LM, Liaw L. Distinct roles of osteopontin in host defense activity and tumor survival during squamous cell carcinoma progression in vivo. *Cancer Research*. 1998; 58: 5206-15.
63. McKee MD, Nanci A. Secretion of osteopontin by macrophages and its accumulation at tissue surfaces during wound healing in mineralized tissues: a potential requirement for macrophage adhesion and phagocytosis. *Anatomical Record*. 1996; 245: 394-409.
64. O'Regan AW, Chupp GL, Lowry JA, Goetschkes M, Mulligan N, Berman JS. Osteopontin is associated with T cells in sarcoid granulomas and has T cell adhesive and cytokine-like properties in vitro. *Journal of Immunology*. 1999; 162: 1024-31.
65. Zhu B, Suzuki K, Goldberg HA, Rittling SR, Denhardt DT, McCulloch CA, et al. Osteopontin modulates CD44-dependent chemotaxis of peritoneal macrophages through G-protein-coupled receptors: evidence of a role for an intracellular form of osteopontin. *Journal of Cellular Physiology*. 2004; 198: 155-67.

66. Suzuki K, Zhu B, Rittling SR, Denhardt DT, Goldberg HA, McCulloch CAG, et al. Colocalization of intracellular osteopontin with CD44 is associated with migration, cell fusion, and resorption in osteoclasts. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002; 17: 1486-97.
67. Philip S, Bulbule A, Kundu GC. Osteopontin stimulates tumor growth and activation of promatrix metalloproteinase-2 through nuclear factor-kappa B-mediated induction of membrane type 1 matrix metalloproteinase in murine melanoma cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2001; 276: 44926-35.
68. Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Jansson M, Zawaideh S, et al. Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science* 2000; 287: 860-4.
69. O'Regan AW, Hayden JM, Berman JS. Osteopontin augments CD3-mediated interferon- γ and CD40 ligand expression by T cells, which results in IL-12 production from peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Leukocyte Biology*. 2000; 68: 495-502.
70. Kahles F, Findeisen HM, Bruemmer D. Osteopontin- A novel regulator at the cross roads diabetes obesity. *Molecular Metabolism* 2014; 3: 384-93.
71. Roszger K, Charpin-El-Hamri G, Fussenegger M. A closed-loop synthetic gene circuit for the treatment of diet-induced obesity in mice. *Nature Communications* 2013;4: 2825.
72. Ahlqvist E, Osmark P, Kuulasmaa T, Pilgaard K, Omar B, Brons C, et al. Link between GIP and osteopontin in adipose tissue and insulin resistance. *Diabetes*. 2013; 62: 2088-94.
73. Gualillo O, Gonzalez-Juanatey JR, Lago F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2007; 17: 275-83.
74. Kiefer FW, Zeyda M, Todoric J, Huber J, Geyeregger R, Weichhart T, et al. Osteopontin expression in human and murine obesity: extensive local up-regulation in adipose tissue but minimal systemic alterations. *Endocrinology*. 2008; 149: 1350-7.
75. Samuvel DJ, Sundararaj KP, Li Y, Lopes-Virella MF, Huang Y. Adipocyte-mononuclear cell interaction, toll-like receptor 4 activation, and high glucose synergistically up-regulate osteopontin expression via an interleukin 6-mediated mechanism. *Journal of Biological Chemistry*. 2010; 285: 3916-27.

76. Lu C, Kumar PA, Sun J, Aggarwal A, Fan Y, Sperling MA, et al. Targeted deletion of growth hormone (GH) receptor in macrophage reveals novel osteopontin-mediated effects of GH on glucose homeostasis and insulin sensitivity in diet-induced obesity. *Journal of Biological Chemistry*. 2013; 288: 15725-35.
77. Christensen B, Klaning E, Nielsen MS, Andersen MH, Sorensen ES. C-terminal modification of osteopontin inhibits interaction with the alphaVbeta3-integrin. *Journal of Biological Chemistry*. 2012; 287: 3788-97.
78. Ahmad R, Al-Mass A, Al-Ghawas D, Shareif N, Zghoul N, Melhem M, et al. Interaction of osteopontin with il-18 in obese individuals: implications for insulin resistance. *PLoS One*. 2013; 8(5):63944-5.
79. Sarac F, Basoglu OK, Gunduz C, Bayrak H, Avci BC, Akcicek F. Association of osteopontin and tumor necrosis factor-alpha levels with insulin resistance in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2011; 34: 528-33.
80. You JS, Ji HI, Chang KJ, Yoo MC, Yang HI, Jeong IK, et al. Serum osteopontin concentration is decreased by exercise-induced fat loss but is not correlated with body fat percentage in obese humans. *Molecular Medicine Reports*. 2013; 8: 579-84.
81. Bertola A, Deveaux V, Bonnafous S, Rousseau D, Anty R, Wakkach A, et al. Elevated expression of osteopontin may be related to adipose tissue macrophage accumulation and liver steatosis in morbid obesity. *Diabetes*. 2009; 58: 125-33.
82. Schaller G, Aso Y, Schernthaner GH, Kopp HP, Inukai T, Kriwanek S, et al. Increase of osteopontin plasma concentrations after bariatric surgery independent from inflammation and insulin resistance. *Obesity Surgery*. 2009; 19: 351-6.
83. Komorowski J, Jankiewicz-Wika J, Kolomecki K, Cywinski J, Piestrzeniewicz K, Swietoslowski J, et al. Systemic blood osteopontin, endostatin, and E-selectin concentrations after vertical banding surgery in severely obese adults. *Cytokine*. 2011; 55: 56-61.
84. Riedl M, Vila G, Maier C, Handisurya A, Shakeri-Manesch S, Prager G, et al. Plasma osteopontin increases after bariatric surgery and correlates with markers of bone turnover but not with insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008; 93: 2307-12.

85. Nakamachi T, Nomiya T, Gizard F, Heywood EB, Jones KL, Zhao Y, et al. PPAR α agonists suppress osteopontin expression in macrophages and decrease plasma levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2007; 56: 1662-70.
86. Roy PE. Lipid droplets in the heart interstitium: concentration and distribution. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab*. 1975; 10: 17-27.
87. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B*. 1989; 94(2): 225-32.
88. Corradi D, Maestri R, Callegari S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV, Bordi C. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol*. 2004; 13(6): 313-6.
89. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, Di Mario U, Leonetti F. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(11): 5163-68.
90. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, Ciociaro D, Positano V, Buzzigoli E, Ghione S, Turchi S, Lombardi M, Ferrannini E. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and β -cell function. *Hypertension*. 2004; 44(2):127-33.
91. Kwon HM, Sangiorgi G, Ritman EL, McKenna C, Holmes DR Jr, Schwartz RS, et al. Enhanced coronary vasa vasorum neovascularisation in experimental hypercholesterolemia. *J Clin Invest*. 1998; 101: 1551-6.
92. Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CD. Vasocrine signaling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet*. 2005; 365: 1817-20.
93. Collins S. A heart–adipose tissue connection in the regulation of energy metabolism. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2014; 10: 157-63.
94. Gorter PM, van Lindert AS, de Vos AM, Meijs MF, van der Graaf Y, Doevendans PA. Quantification of epicardial and pericoronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008; 197: 896-903.
95. Fluchter S, Haghi D, Dinter D, Heberlein W, Kuhl HP, Neff W, et al. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Obesity*. 2007; 15: 870-8.

96. Cherian S, Lopaschuk GD, Carvalho E. Cellular cross-talk between epicardial adipose tissue and myocardium in relation to the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012; 303: 937–49.
97. Wang TD, Lee WJ, Shih FY, Huang CH, Chang YC, Chen WJ, et al. Relations of epicardial adipose tissue measured by multidetector computed tomography to components of the metabolic syndrome are region-specific and independent of anthropometric indexes and intraabdominal visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 662-9.
98. Versteyslen MO, Takx RA, Joosen IA, Nelemans PJ, Das M, Crijns HJ, et al. Epicardial adipose tissue volume as a predictor for coronary artery disease in diabetic, impaired fasting glucose, and non-diabetic patients presenting with chest pain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012; 13: 517-23.
99. Matsui Y, Rittling SR, Okamoto H, Inobe M, Jia N, Shimizu T, et al. Osteopontin deficiency attenuates atherosclerosis in female apolipoprotein E-deficient mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2003; 23: 1029-34.
100. Ophascharoensuk V, Giachelli CM, Gordon K, Hughes J, Pichler R, Brown P, et al. Obstructive uropathy in the mouse: role of osteopontin in interstitial fibrosis and apoptosis. *Kidney International.* 1999; 56: 571-80.
101. Liaw L, Birk DE, Ballas CB, Whitsitt JS, Davidson JM, Hogan BLM. Altered wound healing in mice lacking a functional osteopontin gene (*spp1*). *Journal of Clinical Investigation.* 1998; 101: 1468-78.
102. Chabas D, Baranzini SE, Mitchell D, Bernard CCA, Rittling SR, Denhardt DT, et al. The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science.* 2001; 294: 1731-5.
103. Çelik A, Topuz M, Gözükara Y, Gündeş A, Yeşil E, Ovla D, Türkay İ. ÖzcanTip 2 diyabetli hastalarda epikart yağ yastıkçığı ile endotel fonksiyon bozukluğunun ilişkisi. *Arch Turk Soc Cardiol.* 2014; 42(5): 450-5.
104. Wang CP, Hsu HL, Hung WC, Yu TH, Chen YH, Chiu CA, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 70: 876-82.