

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GERİATRİK HASTALARDA EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU
KALINLIĞININ METABOLİK SENDROM PARAMETRELERİ İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berna KAYA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Turgay ULAŞ

ŞANLIURFA

2014

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GERİATRİK HASTALARDA EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU
KALINLIĞININ METABOLİK SENDROM PARAMETRELERİ İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berna KAYA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Turgay ULAŞ

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından
..... tarih ve protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2014

TEŞEKKÜR

Sonuna yaklaştığım uzmanlık eğitimimin bir parçası olan tezimin bu ilk sayfasında eğitimimde ve hayatımda benim için önemli olan kişilere teşekkür etmek istedim.

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı esnasında desteğini her zaman gördüğüm ve araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre içerisinde bilgi ve tecrübelerinden her an istifade ettiğim saygı değer hocam Doç. Dr. Turgay ULAŞ'a

Çalışmamda emeği bulunan Prof. Dr. Nurten AKSOY ve Biyokimya A.D. personeline Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, değerli hocalarım Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Tevfik SABUNCU, Prof. Dr. Necati YENİCE, Prof. Dr. Mehmet HOROZ, Doç. Dr. Timuçin AYDOĞAN, Doç. Dr. Fatih KURNAZ, Doç. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Emel Karakaş, Uzm. Dr. Haşim NAR, Uzm. Dr. Vehbi ERÇOLAK 'a

Klinikte birlikte görev aldığım değerli asistan arkadaşlarıma, hayatım boyunca bana hep destek veren, yanımda olan, her zaman güven ve huzur içinde olmamı sağlayan aileme. Benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, hayatımı paylaştığım sevgili eşim Caner' e ve varlığı ile hayatımıza hayat katan kızımız Defne' ye en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Berna KAYA

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar	IV
ŞEKİLLER	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Metabolik Sendrom	3
2.1.1. Metabolik Sendrom Tanımı	3
2.1.2. Sınıflama	3
2.1.3. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi	8
2.1.4. Metabolik Sendrom Etyopatogenezi	9
2.1.4.1. Kas ve Yağ Dokusunda İnsülin Direnci	11
2.1.4.2. Karaciğerde İnsülin Direnci	13
2.1.4.3. Beta Hücresinde İnsülin Direnci	13
2.1.4.4. İnsülin Direnci, Yağ Asitleri ve Lipid Metabolizması	14
2.1.4.5. Endotel Disfonksiyonu	14
2.1.4.6. Proinflamatuvar ve Protrombotik Durum	15
2.1.4.7. Diğer Durumlar	15
2.2. Epikardiyal Yağ Doku	16
2.2.1. Tanım	16
2.2.2. Patofizyoloji	16
2.2.2.1. Yağ Dokusu ve Adipokin Patofizyolojisi	18
2.2.2.2. Epikardiyal Yağ Dokusu Ölçüm Metodları	19
2.2.2.3. Visceral Yağlanmayı Ölçmede Ekokardiyografik	
Değerlendirme	20
2.2.2.4. Metabolik Sendrom ve Epikardiyal Yağ Dokusu	21
3. MATERYAL METOD	22
3.1. Çalışma dizaynı ve hastalar	22

3.2. Kan Örneklerinin Değerlendirilmesi	23
3.3. Biyokimyasal parametrelerin ölçümü	23
3.4. Epikardiyal yağ doku kalınlığının ölçümü	23
3.5. İstatistiksel Analiz	23
4.BULGULAR	25
5.TARTIŞMA	31
KAYNAKLAR	34

TABLolar

Sayfa No

Tablo-1: Metabolik sendrom tanımlamaları	3
Tablo-2: WHO metabolik sendrom kriterleri	4
Tablo-3: NCEP ATP 3 metabolik sendrom kriterleri	5
Tablo-4: Amerika Klinik Endokrinologlar Birliği Metabolik Sendrom Tanımı	6
Tablo-5: Avrupa İnsulin Direnci Çalışma Grubu Metabolik Sendrom Tanımı	6
Tablo-6: Uluslararası Diyabet Fedarasyonu Metabolik Sendrom Tanımı	7
Tablo-7: TEMD Metabolik Sendrom Tanımı	7
Tablo-8: Metabolik Sendroma Katkıda Bulunan Faktörler	11
Tablo-9: Yağ Dokusundan Salgılanan Sitokin ve Hormonlar	12
Tablo-10: Çalışmaya alınan olguların genel demografik, klinik verileri, biyokimyasal bulguları	26
Tablo-11: Epikardiyal yağ doku kalınlığı korelasyon analizi	27

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil-1: METSAR verilerine göre ülkemizde MetS prevalansı	8
Şekil-2: Gruplar arası Epikardiyal yağ doku kalınlığı	28
Şekil-3: Epikardiyal yağ doku kalınlığı ve Tg arasında pearson korelasyon analizi	28
Şekil-4: Epikardiyal yağ doku kalınlığı ve Bel çevresi arasında pearson korelasyon analizi	29
Şekil-5: Epikardiyal yağ doku kalınlığı ve HbA1c arasında pearson korelasyon analizi	29
Şekil-6: Epikardiyal yağ doku kalınlığı ROC analizi grafiği	30

KISALTMALAR

AACE	: Amerika klinik endokrinoloji derneği
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ATP3	: Erişkin tedavi paneli 3
AMI	: Akut miyokard enfarktüsü
BÇ	: Bel çevresi
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
DM	: Diyabetes mellitus
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EGIR	: Avrupa insülin direnci çalışma grubu
EYD	: Epikardiyal yağ doku
GLUT	: Glukoz transporterleri
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
IDF	: Uluslar arası diyabet federasyonu
IRS	: İnsülin reseptör substrat
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKY	: Konjestif kalp yetersizliği
KKH	: Koroner kalp hastalığı
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı,
KY	: Kalp yetersizliği
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MCP	: Monosit kemoreaktan protein
MetS	: Metabolik sendrom
Mİ	: Miyokard enfarktüsü
NCEP	: Ulusal kolesterol eğitim prgramı
NO	: Nitrik oksit
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitör
PCOS	: Polikistik over sendromu
PPAR	: Peroksizom proliferatör reseptörü
RV	: Sağ ventrikül
SYA	: Serbest yağ asidi
TA	: Tansiyon arteryel
TEMĐ	: Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği
TNF	: Tümör nekrozis faktör
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya sağlık örgütü

ÖZET

GERİATRİK HASTALARDA EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU KALINLIĞININ METABOLİK SENDROM PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Berna KAYA

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Giriş ve Amaç: Epikardiyal yağ dokusu kalınlığının metabolik sendromlu hastalarda artmış olduğu gösterilmiştir fakat geriatric popülasyondaki metabolik sendromlu hastalarda epikardiyal yağ dokusu kalınlığının artıp artmadığı konusundaki bildiklerimiz sınırlıdır. Biz bu çalışmada geriatric hastalarda metabolik sendrom parametreleri ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Metod: Kesitsel çalışmaya geriatric metabolik sendromlu 30 hasta (Grup 1) ve 30 sağlıklı birey kontrol grubu (Grup 2) olarak alındı. Gruplar arası epikardiyal yağ dokusu kalınlığı istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Epikardiyal yağ doku kalınlığı Renkli Dopler görüntüleme yöntemiyle ölçüldü. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığının Metabolik Sendromlu hastalarda prediktivitesi için Lojistik regresyon ve klinik kullanılabilirliği ile ilgili ROC analizi yapıldı.

Bulgular: Her iki grupta yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi ($p>0,05$). Grup 1 de yer alan MetS lu hastalarda epikardiyal yağ doku kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0,05$). Logistik regeresyon analizinde epikardiyal yağ dokusu kalınlığının MetS'lu hastaların bağımsız değişkeni olduğu tespit edildi ($B= 17,35$, $S.E= 4,93$, $Wald= 12,36$, $p<0,001$). Yapılan Roc analizinde ise epikardiyal yağ dokusu kalınlığının 0,73 üzerindeki değerler MetS hastalığını %96,7 sensivite ile %86,7 spesifite ile gösterdiği tespit edildi (Eğri altındaki alan= 0,969; %95 güven aralığı= 0,928-1,00).

Sonuç: Bu çalışma geriatric metabolik sendromlu hastaların epikardiyal yağ dokusu kalınlığının artmış olduğunu ve bu hastaların bağımsız değişkeni olduğunu, ayrıca metabolik sendrom tanısında yeri olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Epikardiyal yağ doku kalınlığı, Metabolik Sendrom, Geriyatri

ABSTRAC

EVALUATION OF THE RELATION WITH EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE THICKNESS AND METABOLIC SYNDROME PARAMETERS IN GERIATRIC PATIENTS

Berna KAYA, MD

Specialty Thesis, Department of Internal Medicine

Introduction: Epicardial adipose tissue thickness has been shown to be increased in metabolic syndrome patients, but we have limited knowledge whether epicardial adipose tissue thickness is increased or not in geriatric patients with metabolic syndrome. In this study, we aimed to investigate the relationship between epicardial adipose tissue thickness and metabolic syndrome parameters in geriatric patients.

Methods: Thirty geriatric patients with metabolic syndrome and thirty healthy controls were included in the present study. Epicardial fat tissue thickness was statistically compared among groups. Epicardial fat tissue thickness were measured using Color Doppler imaging. Logistic regression analysis was used to find the predictors of the metabolic syndrome patients, and for clinical usefulness the ROC analysis was performed.

Results: Mean age and gender were similar between the groups ($p > 0,05$). Compared to control group; epicardial adipose tissue thickness was found to be statistically higher in Group 1 ($p < 0,05$). In logistic regression analysis, epicardial fat tissue thickness was found to be a predictor for MetS ($B = 17,35$, $S.E = 4,93$, $Wald = 12,36$, $p < 0,001$). In Roc analysis, epicardial adipose tissue measurements above 0,73 cm predicted the MetS with a %96,7 sensitivity and %86,7 specificity (area under the curve = 0,969; %95 confidence interval = 0,928-1,00).

Conclusions: This study showed that epicardial fat tissue thickness is increased, an independent predictor, and would be screening test for diagnosis of the geriatric patients with MetS.

Keywords: Epicardial adipose tissue thickness, metabolic syndrome, geriatric patients

1. GİRİŞ

Santral obezite, artmış sistemik kan basıncı, bozulmuş lipid ve glukoz metabolizması bileşenlerinden oluşan riskler kümesine metabolik sendrom (MetS) denilmektedir. MetS görülme sıklığının artmasının en önemli nedenleri obezite ve fiziksel inaktivitedir. Obezite; hipertansiyon (HT), dislipidemi, diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH), inme, respiratuar problemler, meme kanseri, prostat kanseri ve kolon kanseri gibi hastalıklarla birliktelikler göstermektedir (1, 2). Framingham kalp çalışması da dahil birkaç çalışmada konjestif kalp yetersizliği (KKY) gelişimi bakımından fazla kilo ve obezitenin önemli bir bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür (3, 4). MetS' ye sahip bireylerde normal bireylere göre miyokard infarktüsü (MI) ve inme riski 3 kat, bu hastalıklarla ilişkili ölüm riski 2 kat ve DM insidansı 5 kat artmıştır.

Bununla beraber koroner arter hastalığı gelişimi için birçok risk faktörü ortaya konmuş ve tedavi şekilleri geliştirilmiştir. Günümüzde hastalığın başlangıç evresine olan ilgi dikkat çekicidir. Temelde prematür ateroskleroz öncüsü sayılan endotel disfonksiyonunun tespiti koroner arter hastalığından korunmada yol gösterici olabilir. Lokalize yağlanmanın olumsuz metabolik ve kardiyovasküler risk profilinin oluşumunda önemli bir etkiye sahip olduğu görüşü, yapılan klinik çalışmalarla ortaya konmaktadır. Bu yüzden, visseral organlardaki yağlanma artışı, günümüzde metabolik sendrom parametreleri arasında yer edinmeye başlamıştır (5-6). Yağ dokusunun lokal ve sistemik etkilere sahip çok çeşitli moleküller üreten oldukça karmaşık bir endokrin organ olduğu bilinmektedir. Benzer özelliklere sahip olmasına rağmen ciltaltı ve visseral yağ dokuları arasında fonksiyon farklılıkları ortaya konmuştur. Genel ilgi visseral yağ dokusunda olmakla birlikte mediastinal ve ekstraabdominal yağ dokuları konusunda ki çalışmalar da dikkat çekmektedir (7-9). Günümüzde yapılan birçok çalışmada visceral yağlanma (epikardiyal yağ dokusu dahil olmak üzere) ile metabolik sendrom ve iskemik kalp hastalığı arasında bir paralellik olduğu gözlenmiştir.

Literatürde epikardiyal yağ dokusu kalınlığı metabolik sendromlu erişkin hastalarda, obez hastalarda, koroner arter hastalığı gibi çeşitli hastalığı olanlarda bakılmış olup geriatric metabolik sendromlu hastalarda bu yönde bir çalışma yapılmamıştır (1-3,5). Bizde bu çalışmada bir visseral yağ dokusu olan epikardiyal yağ dokusu kalınlığının metabolik

sendromlu geriatric hastalarda ne düzeyde olduğunu ve bu hastalığı belirlemede kullanılabilir bir belirteç olup olamayacağını göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

2.1.1. Tanım

MetS, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) veya DM, dislipidemi, HT ve koroner kalp hastalığı (KKH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (10). Bugün MetS olarak tanımlanan metabolik bozukluk ilk kez 1920'lerde Kylin tarafından HT, hiperglisemi ve gut bileşeni şeklinde tanımlanmıştır (11). Yaklaşık 20 yıl sonra Vague tarafından üst vücut yağlanmasını (android ya da erkek tipi obezite) kardiyovasküler hastalık ve diyabette görülen metabolik bozukluklarla ilişkilendirmiştir (12). 1988'de Reaven bu klinik antiteyi sendrom X olarak tanımlamış ve kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olduğunu bildirmiştir (13). Reaven ve Haffner genelize insülin direnci bozukluğu düşüncesini ilk ortaya atan yazarlar olmuşlardır (13, 14). Sendromun ana fizyopatolojik faktörü insülin direnci ve buna bağlı gelişen hiperinsülinemidir. Sendroma günümüze kadar farklı isimler verilmiştir (Tablo 1). İsimlendirmede insülin rezistans sendromu ve metabolik sendrom en yaygın kullanılanlardır. İnsülin rezistans sendromu patofizyolojik bir terimi ifade eder. Metabolik sendromdaki tüm bozuklukların tek nedeninin insülin rezistansı olduğu tartışmalıdır. Bu nedenle spesifik bir terim olan insülin rezistans sendromu yerine daha genel bir terim olan MetS daha çok tercih edilmektedir.

Tablo-1. Metabolik sendrom tanımlamaları

Athero-trombojenik sendrom	Metabolik kardiyovasküler sendrom
Metabolik sendrom	Ölümcül dördlü
Dismetabolik sendrom	Plurimetabolik sendrom
İnsülin rezistan sendromu	Reaven sendromu
Beer-bell sendromu (bira göbeği sendromu)	Sendrom X

2.1.2. Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği, Avrupa İnsülin Rezistansı Çalışma Grubu, Uluslararası Diyabet Federasyonu, ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği gibi çeşitli sağlık ve meslek

örgütleri MetS tanımları önermişlerdir (Tablo 2-7). Bu kriterler metabolik sendromu yaygın insülin direnci ile karakterize metabolik kökenli lipit ve non-lipit kardiyovasküler risk faktörlerinin bir kümesi olarak tanımlamaktadırlar. 1998’de WHO, diyabet, glukoz intoleransı, bozulmuş açlık glisemisi veya insülin direnci ile beraber, hipertansiyon, dislipidemi (hipertrigliseridemi ve/veya düşük HDL kolesterol), obezite veya mikroalbuminüriden en az 2’sinin bulunmasını MetS olarak tanımlamıştır (15). Obezite kriteri için, beden kitle indeksi (BKİ) veya bel/kalça oranı önerilmiştir. WHO tanımında insülin direncini değerlendirmede öglisemik klemp tekniği kullanılmıştır. Ancak WHO kriterleri klinik uygulama için basit ve pratik olmadığından Avrupa EGIR 1999’da insülin direncini temel unsur olarak alarak WHO tanımına benzer bir tanım yapmış ve insülin direnci için açlık insülin düzeyi ölçümünü yeterli kabul etmiştir (16). Sonrasında klinik pratikte açlık hiperinsülinemisi (15 mIU/L) veya HOMA indeksi Alternatif olarak kullanılmıştır (17).

Tablo-2. WHO metabolik sendrom kriterleri

Aşağıdakilerden birisine ilaveten	En az ilave iki kriter
Tip 2 DM	Antihipertansif tedavi veya TA \geq 140/90 mmHg
Bozulmuş açlık glukozu	Dislipidemi
Bozulmuş glukoz toleransı	Trigliserid \geq 150 mg/dl veya HDL-K erkekte $<$ 35 mg/dl, kadında 40 mg/dl
İnsülin direnci	VKİ \geq 30 kg/m veya BKO erkekte $>$ 0,9 kadında $>$ 0,85
	Üriner albumin atılımı \geq 20 mcg/dk veya Albumin/kreatinin oranı \geq 30 mg/g

2001’deki NCEP-ATP III’de ise, metabolik sendrom tanımında insülin direncine yer verilmemiştir (Tablo 3) (18). ATP III, oral glukoz tolerans testini (OGGT) gerekli görmemesi ve açlık kan şekerini temel alması nedeniyle daha pratiktir. Bu tanımda eksik görülen nokta ise, insülin direnci olan hastaları kapsamamasıdır. Framingham sonuçlarına göre tip 2 diyabetik erkeklerin çoğunluğunda ATP III’ün 10 yıllık mutlak koroner risk sınırı %20’yi geçerken, metabolik sendromlu erkeklerin çoğunluğu ise orta risk grubunda olup, 10 yıllık risk

%10-20 arasındadır (18). Metabolik sendromlu kadınların çoğunluğunda ise risk daha da düşüktür, ancak yaş ilerledikçe diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski artar.

Tablo-3. NCEP ATP 3 metabolik sendrom kriterleri (Herhangi üçünün olması)

Risk faktörü	Değer
Abdominal obezite(BÇ)	
Erkek	> 102 cm
Kadın	> 88 cm
Trigliserid düzeyi	≥ 150 mg/dl
HDL düzeyi	
Erkek	< 40 mg/dl
Kadın	< 50 mg/dl
Kan basıncı	> 130/85 mmHg
Açlık kan şekeri	≥110 mg/dl

AACE daha çok ATP III ve WHO kriterlerinin kombinasyonu şeklinde bir tanımlama yapmış ve MetS tanısı için gerekli kriterlerin sayısını vermeyip klinisyenin yorumuna bırakmıştır. AACE hipertrigliseridemi, düşük HDL-K, hipertansiyon ve açlık veya OGGT sonrası kan şekeri yüksekliğini ana faktörler olarak almış, ancak tanımda santral obeziteye yer vermemiştir (Tablo 4) (19). EGIR metabolik sendromu sadece diyabetik olmayan grupta tanımlamış ve ana kriter olarak diyabet olmaksızın hiperinsülinemi varlığını almıştır (Tablo 5) (20).

Santral obezite, birbiriyle etkileşen çok sayıda risk faktörünün birlikte bulunmasına neden olur ve bu nedenle obezite metabolik bozukluklara neden olan ana unsurdur. Tüm obezlerde kardiyovasküler risk artışı olmadığından önemli olan metabolik bozuklukları olan obezitenin tanınmasıdır. MetS patogenezindeki önemi nedeniyle IDF, 2005'te yaptığı MetS tanımında santral obeziteyi, tanımlamanın merkezine almıştır (Tablo 6) (21). Obezite kriterleri özellikle Asya halkında geçerli olmayacağından, IDF sınıflamasında obezite için etnik farklılıklar da göz önüne alınmıştır.

Tablo-4. AACE Metabolik Sendrom Tanımı

Risk Faktörü	Değer
Fazla kilo/obezite Trigliserid HDL Kan Basıncı OGTT 2. saat	VKİ ≥ 25 kg/m ² ≥ 150 mg/dl Erkek < 40 mg/dl kadın < 50 mg/dl $> 130/85$ mmHg ≥ 200 mg/dl
Diğer risk faktörleri	Ailede Tip 2 DM,HT.KAH öyküsü PCOS Sedanter yaşam İleri yaş Tip 2 DM ve Kardiyovasküler hastalık için yüksek riskli etnisite

Tablo 5. EGIR Metabolik Sendrom Tanımı

	İlave 2 kriter
Hiperinsülinemi	Kan basıncı 140/90 mmHg ve/veya antihipertansif tedavi
	Trigliserid ≥ 180 mg/dl ve/veya HDL-K < 40 mg/dl ve/veya dislipidemi tedavisi
	BÇ > 94 cm (erkek)
	BÇ > 80 cm (kadın)
	Açlık kan şekeri > 110 (venöz) veya 100 (kapiller) mg/dl

Tablo 6. IDF Metabolik Sendrom Tanımı

Santral obeziteye ek olarak	2 kriter
VKİ > 30 kg/m ² veya BÇ >94 cm (erkek) BÇ >80 cm (kadın)	Trigliserid ≥150 mg/dl HDL < 40 mg/dl (erkek) < 50 mg/dl (kadın) Kan basıncı >135/85 mmHg Açlık kan şekeri > 100 mg/dl veya Tip 2 DM tanısı

TEMĐ metabolik sendromu “insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopati” şeklinde tanımlanmış ve tip 2 diabetes mellitusu ana kriterlerden birisi olarak almıştır (Tablo 7) (22).

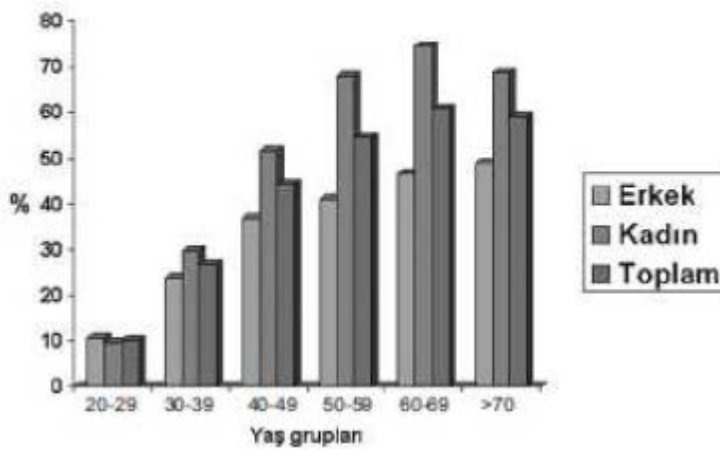
Tablo 7. TEMĐ Metabolik Sendrom Tanımı

Aşağıdakilerin birisine ilaveten	Aşağıdakilerden en az ikisi
Tip 2 DM bozulmuş glukoz toleransı İnsülin direnci	Hipertansiyon (>130/85 mmHg veya tedavi)
	Dislipidemi Trigliserid > 150 mg/dl HDL < 40 mg/dl (erkek); < 50 mg/dl (kadın)
	Obezite VKİ > 30 kg/m ² veya BÇ > 94 cm (erkek); > 80 cm (kadın)

2.1.3. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi

Modern çağın getirdiği sedanter yaşam şekli ve değişen beslenme alışkanlığı MetS' nin en önemli komponenti olan obezitenin sıklığına ve dolayısıyla MetS' de hızlı bir artışa neden olmuştur. Yapılan çalışmalar MetS ile obezite epidemiyolojisi arasında paralellik olduğunu göstermiştir (23). WHO' nun bir çalışmasına göre; normal glukoz toleransına sahip bireylerin % 10' nunda, BGT' li bireylerin % 50' sinde ve tip 2 DM' li hastaların % 80' ninde MetS görülmektedir (24). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' de 20 yaş ve üzeri kişilerde MetS sıklığı % 27 bulunmuş, MS sıklığının kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır (25). 2004 yılında yapılan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre 40-49 yaş grubu erkeklerde MetS sıklığı % 36.7 ve kadınlarda ise % 51.6' dır (Şekil 1) (26). Yaşla birlikte sıklık oranı artış göstermiş ve 60-69 yaş grubu erkeklerde % 46.6, kadınlarda ise % 74.6 olarak tespit edilmiştir. Türkiye Erişkin Kalp Hastalığı Risk Faktörleri Araştırması (TEKHARF) verilerinde 30 yaş ve üzeri erişkinlerde MetS sıklığı % 32.8 (erkeklerde % 27, kadınlarda % 38.6) bulunmuştur (27). MetS, Türk erkeklerinde % 44' lük zirve sıklığına 40-49 yaş grubunda ulaşmış ve daha sonra bir plato kaydetmiştir. Kadınlarımızda ise 30-39 yaş grubunda görülen % 24' lük prevalans, 60-69 yaş grubunda % 56' ya ulaşmıştır. Bu çalışmanın yapıldığı 1990 yılında % 24,4 olan MetS oranı 2000 yılında % 36,2' ye yükselmiştir (28).

Şekil 1. METSAR verilerine göre ülkemizde MS prevalansı



WHO, İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) ve ATP III kriterleri kullanılarak farklı MetS prevalansları ortaya konmuştur. Bu veriler AusDiab çalışmasında elde edilen veriler ile de gösterilmiştir (29). Avusturalya populasyonunda % 15-21 MetS görülmesine rağmen, sadece % 9.2 populasyon her üç tanımlamanın kriterlerini karşılamıştır. Benzer sonuçlar DECODE çalışmasında da saptanmıştır (30). WHO kriterlerine göre diyabeti olmayan MetS prevalansı erkeklerde % 15.7 ve kadınlarda % 14.2 olarak saptanmıştır. ATP III tanımlaması WHO' ya göre bazı kriterlerde (örn. HDL kolesterol ve HT) düşük tanı değerine sahip olmakla birlikte, diğer kriterlerde (örn. obezite) yüksek tanı değerine sahiptir. Fakat populasyonda MS' li kişi oranı WHO ve ATP III tanımlamalarına göre yaklaşık aynı olmakla birlikte, her iki kriterle tanımlanan kişi sayısı AusDiab çalışması ile tamamen uyumlu değildir. San Antonio çalışmasına göre kardiyovasküler mortaliteyi tahmin etmede, ATP III tanımlaması WHO tanımlamasına göre daha üstündür (31). Aynı populasyonda ATP III tanımlaması diyabet tahmininde yine daha üstündür (32). Ancak WHO tanımlaması Finlilerde daha üstündür (33). Hasta sağlığını geliştirme açısından, her iki tanımlamanın klinik sonlanımı tahmin noktasında yetersiz olduğu ve bu tanımlamaların geliştirilme ihtiyacı olduğunu göstermektedir. MetS'nin bireysel komponentlerinin prevalanslarının toplumlar arasında farklı olması gibi MetS prevalansı da farklılık göstermektedir. Genetik yatkınlık, diyet, fiziksel aktivite düzeyi, populasyon yaşı ve cinsiyetteki değişiklikler MetS ve prevalansını etkilemektedir (34). Epidemiyolojik verilerden elde edilen bilgiler MetS' nin yaygın ve her yerde artan bir problem olduğunu göstermektedir.

2.1.4. Metabolik Sendrom Etiyopatogenezi

MetS patogenezi ve her bileşeninin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır; fakat iki olası neden üzerinde durulmuştur: insülin direnci ve anormal yağ dağılımı (santral obezite). Diğer faktörler; genetik, proinflamatuvar durum, sedanter yaşam, hormonal dengesizlik ve yaşlanma gibi nedenler MetS gelişiminden sorumlu tutulmuştur (35). Bireylerin VKİ' sine yaklaşık % 30-40 oranında genetik faktörler katkıda bulunurken, % 70 oranına da yağ dağılımındaki farklılıklar etki etmektedir (36). MetS'nin gelişiminde adipoz doku bozuklukları, insülin direnci ve immünolojik etkenlerin rol aldığı düşünülmektedir. Vücutta yağ belli bölgelerde biriktiği zaman, metabolik olarak zarar verici olabilmektedir (37). Yağ dokusu sadece enerjinin düzenlenmesinde değil, aynı zamanda çeşitli peptidler ve sitokinler salgılayan aktif bir endokrin organ gibi çalışmaktadır. Yağ dokusundan salgılanan ve

adipositokinler olarak adlandırılan bu aktif moleküller arasında serbest yağ asitleri, sitokinler (tümör nekrozis faktör-K), rezistin, adiponektin, leptin ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 yer almaktadır. Adipositokinlerin üretiminde özellikle visseral adipoz doku aktiftir (38). Obez bireylerde, adipoz dokudan tümör nekrozis faktör-K (TNF-K) ve rezistin salınımı fazla iken adiponektin üretimi düşüktür. Yağ hücresinden salgılanan TNF-K, insülin reseptörlerinin fonksiyonunu bozarak insülin direncine neden olmaktadır. İnsülin direncinde önemli yeri olan rezistin ise, hücrelerin glukoz alımını ve insülin duyarlılığını azaltarak, insülin direnci gelişimine neden olur (39-40). Yağ dokusundan salgılanan adiponektin insülin duyarlılığını artırır. Adiponektinin bu etkisi, yağların oksidasyonunu artırması, glukoneogenezin inhibisyonu ve yağ dokusunda TNF-K sinyalini inhibe etmesi gibi özelliklerine bağlıdır (41). İnsülin duyarlılığında etkili olan pek çok faktör, obez bireylerde insülin duyarlılığının önemli derecede azalmasına neden olur (42). MetS'yi oluşturan hastalıkların (dislipidemi, hiperglisemi, HT, obezite) hepsinin temelinde insülin direncinin rolü bulunmaktadır. Bu hastalıklar ve insülin direnci, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz sürecini hızlandırarak klinikte KKH, inme ve periferik damar hastalığı gibi yüksek mortalite ile seyreden tablolara neden olmaktadır.

MetS bir takım ilişkisiz faktörlerin bir araya geldiği bir durum mu, yoksa ortak bir mekanizmaya bağlanabilen bir durum mu olduğu halen tartışma konusudur (43). MetS için risk faktörleri bilinmekle birlikte, etyoloji halen anlaşılmamıştır. MetS patogenezinde ana faktör olarak düşünülen insülin direnci ve obezitedir (13). Obezite metabolik sendromun etyopatogenezinin merkezinde yer almasına rağmen, tüm obezlerde metabolik komponent bozukluğu ve insülin direnci yoktur ve ayrıca normal kilolu kişilerde de insülin direnci olabilmektedir (44). Metabolik sendroma gelişmesine katkıda bulunan birçok yaşam tarzı, moleküler ve genetik faktörler tanımlanmıştır (Tablo 8). Hücrelere glukoz transportu, glukoz transporterleri (GLUT) aracılığıyla olmaktadır. En önemli glukoz transporterlerinden birisi, insülin tarafından regüle edilen GLUT4'tür. GLUT4 aracılığıyla glukoz internalizasyonu insülin aracılı glukoz alımında ve glikojen sentezinde en önemli hız kısıtlayıcı basamaktır. Obezlerde ve diyabetiklerde GLUT4 hücresel konsantrasyonu azalmamıştır, ancak disfonksiyoneldir (45).

Tablo-8 Metabolik Sendroma Katkıda Bulunan Faktörler

Fiziksel inaktivite	Yağ dokusu faktörleri
Diyet	Tnf – α
İnsülin reseptör ve sinyalizasyon anormallikleri	IL-6 adioponektin
Mitokandriyal disfonksiyon	Leptin
Endokanabinoid reseptörler	PAI-1
Nükleer reseptörler	Resistin
Hormonlar	Anjiyotensinojen
Poligenisite	
Etnisite	

Hücresele düzeyde insülin, insülin reseptörüne bağlanarak tirozin kinaz yolağını aktive eder. Sonrasında phosphatidylinositol 3-kinaz yolağı insülin etkilerinin majör kanalıdır. Peroksizom proliferatörleri tarafından aktive olan reseptörler (PPAR) glukoz ve lipid metabolizmasının regülasyonunda anahtar transkripsiyon faktörleridir. PPAR- γ insüline hassas dokularda bulunur ve insülin duyarlılığını artırır. PPAR- γ ' nın, yağ dokusunda insülin sinyal iletim yolağı üzerine direkt etkileri ile GLUT4 transporterlerini artırarak glukozun hücreye girişini ve kullanımını artırdığı düşünülmektedir (46).

2.1.4.1. Kas ve Yağ Dokusunda İnsülin Direnci

Kas ve yağ dokusu hücrelerinde insüline bağlı glukoz taşınmasında bozukluk vardır. Yağ hücresinde GLUT-4 ekspresyonu azalmıştır. Buna karşılık kas hücresindeki GLUT-4 ekspresyonu azalmamış, ancak GLUT-4'ü taşıyan veziküllerin plazma membranına translokasyonunda ve füzyonunda bozukluk oluşmuştur (47). İnsülinin reseptörüne bağlanması, intrinsek tirozin kinaz aktivasyonuna neden olur. Tip 2 diyabetik hastalarda tirozin kinaz aktivitesi %50 azalmıştır. İnsülin direnci patogenezinde, kas ve yağ dokusunda, insülinin reseptörüne bağlanması, reseptör fosforilasyonu, tirozin kinaz aktivitesi ve reseptör substrat fosforilasyonu azalmıştır. Fosfotirozin fosfataz, insülin reseptör ve substratlarının defosforilasyonu ile insülin sinyalizasyonunu engeller. Kas dokusunda fosfotirozin fosfataz

aktivitesi, tip 2 diyabetik hastalarda artmıştır ve insülin reseptörü ve reseptör fosforilasyonu negatif olarak düzenlenir (48-49). Metabolik bozukluk gelişmesinde yağ dokusu dağılımı önemlidir. İnsülin direnci ve metabolik sendrom riskindeki artışı toplam vücut yağ dokusu değil, viseral yağ dokusu belirlemektedir (50). Viseral adipositlerde belirgin insülin direnci vardır. Bu durum insülinin antilipolitik etkisinin azalmasına ve katekolamin ile ilişkili lipolizin artmasına ve sonuçta plazma serbest yağ asidi (SYA) düzeylerinin yükselmesine neden olur. Portal ven yoluyla, visseral dokudan karaciğere sunulan serbest yağ asidi miktarı arttığında, karaciğerde glukoz, trigliserid ve VLDL-K yapımı artar. Karaciğerdeki insülin direnci, hipertrigliseridemi ve düşük HDL-K ile karakterize dislipidemiye neden olur (51). Bugün için yağ dokusu, sadece lipidlerin depolanma ve metabolizmasından sorumlu bir organ değildir. Ayrıca endokrin fonksiyonları vardır (52). Özellikle viseral yağ dokusu, parakrin ve otokrin aktiviteleri olan adipokin denilen bazı maddeleri salgılar. Adipokinler, ateroskleroz ve metabolik sendrom ile yakından ilişkili olan insülin direnci, inflamasyon, dislipidemi, hiperkoagulabilite ve endotel disfonksiyonuna neden olabilirler. Visseral yağ dokusunun kendisi veya infiltre eden makrofajlar, TNF- α ve interlökin-6 gibi proinflamatuvar sitokinler salgırlar (52). Tablo 9’da yağ dokusundan salgılanan sitokin ve hormonlar özetlenmiştir. Kronik inflamasyonun insülin direnci patogeneğinde önemli rolü olduğuna dair bulgular gittikçe artmaktadır. Birçok çalışmada proinflamatuvar sitokinler ve akut faz reaktanları ile, insülin direnci, insülin düzeyi, beden kitle indeksi, bel çevresi, trigliserid ve HDL-K düzeyleri gibi metabolik sendrom komponentleri ile korelasyon saptanmıştır (48).

Tablo-9 Yağ Dokusundan Salgılanan Sitokin ve Hormonlar

TNF-alfa	Açımilasyon stimulasyon proteinleri
IL-6	Kolesteril ester protein
Leptin	Retinol binding protein-4
Resistin	Östrojenler
Adiponektin	İnsülin like growth faktör-1
Visfatin	Monobutyryn
Anjiyotensinojen	Lipoprotein lipaz

Viseral yağ dokusu; insülin direnci, düşük HDL düzeyleri, yüksek apolipoprotein B, retinol binding protein 4 ve trigliserid düzeyleri, küçük LDL-K partikülleri, aortik sertlik, koroner kalsifikasyon ve hipertansiyon ile bağımsız olarak ilişkilidir. Obezitenin insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve protrombotik faktör sentezi ile sonuçlanan nonesterifiye yağ asitlerini ve inflamatuvar sitokinleri arttırarak metabolik sendroma katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Nonesterifiye yağ asitleri, yağ dokusu trigliseridlerinden lipolizle türeyen yağ asitleridir ve kas dokusunda ve karaciğerde normal insülin sinyalizasyonunu inhibe ederek insülin direncine yol açar (51-52).

2.1.4.2. Karaciğerde İnsülin Direnci

İnsülinin karaciğer glukoz üretimi üzerindeki direk etkisine dair kanıtlar, kas ve yağ dokusunda insülin reseptörü bloke edilen ve karaciğerde normal insülin sinyalizasyonu olan fare modellerinden elde edilmiştir. Bu fare modellerinde bozulmuş glukoz toleransı ortaya çıkmış, ancak diyabet gelişmemiştir. Klinik diyabet gelişimi için hepatik insülin direncinin olması gerektiği ortaya konmuştur (53). İnsülin, glikoneojenik prekürsörleri, serbest yağ asitlerini ve glukagonu baskılamakta ve hepatik glukoz üretimini inhibe etmektedir. Tip 2 diyabetiklerde açlık hiperglisemisi, hepatik glukoz üretimindeki artışa bağlıdır. Karaciğerde insülin etkisi engellendiğinde karaciğerden glukoz çıkışı artmakta ve sonuçta glukoz intoleransı gelişmektedir. Kronik hiperinsülinemi ise, karaciğerde insülin reseptör substrat-2 (IRS-2) ekspresyonunda azalma sonucunda glikoneogenezde ve trigliserid sentezinde artışa neden olur (53).

2.1.4.3. Beta Hücrelerinde İnsülin Direnci

İnsülin direnci, tip 2 diyabette ilk ve ana sorun olmasına rağmen, hiperglisemiye beta-hücresinin yeterliliği belirler. Beta hücrelerinde bir anormallik yok ise, insülin direnci sonuçta hiperinsülinemi ile asılacak ve hiperglisemi gelişmeyecektir. Beta hücre fonksiyonunda yetersizlik başladığında, glukoz tolerans bozukluğu ortaya çıkar. Beta hücre insülin reseptör gen ablasyonu yapılan farelerde, hücre fonksiyonlarında ilerleyici bozulma ve tip 2 diyabete benzer şekilde insülin sekresyon bozukluğu gelişir. Bunun glukokinaz enzim ekspresyonundaki bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir (53).

2.1.4.4. İnsülin Direnci, Yağ Asitleri ve Lipid Metabolizması

İnsülin, yağ dokusunda lipolizi engelleyerek ve lipoproteinlerden dokuya SYA transferini sağlayarak anabolik etki gösterir. Plazmadaki serbest yağ asitleri temel olarak, hormon sensitif lipaz etkisi ile yağ dokusundan salınır. Ayrıca, lipoprotein lipaz dokudaki trigliseridlerden zengin lipoproteinleri lipolizi uğratar ve SYA'leri ortaya çıkarlar. İnsülin, hem antilipolitik etki gösterir, hem de lipoprotein lipazı stimule eder. İnsülinin lipid metabolizmasındaki etkisinde en duyarlı yolak, yağ dokusunda lipolizin engellenmesidir. İnsülin direncinde dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeyleri artar ve periferde yağ asidi temizlenmesi azalır. İnsülinin serbest yağ asitleri üzerindeki baskılayıcı etkisi insülin direnci olan obezlerde ve tip 2 diyabetiklerde bozulmuştur. Serbest yağ asitlerinin artışı da insülinin antilipolitik etkisini engelleyerek lipolize katkıda bulunur ve bu durum bir fasit daire şeklinde devam eder (54). Serbest yağ asidi düzeyindeki artış periferik dokularda, serbest yağ asitleri, glukoz uptake' i ve kullanımını engelleyerek hiperglisemiye neden olur. Karaciğere sunulan serbest yağ asitlerinde de artış olur. Serbest yağ asitleri karaciğerde okside edilerek glukoneogenez ve trigliserid yapımı için substrat olurlar (53). İnsülin direnci ile nedeniyle artan serbest yağ asitleri non-adipoz dokulara yönelir ve trigliserid sentezi ve ayrıca karaciğerden serbestlenen VLDL-K miktarı artar. VLDL-K iki ayrı metabolik olayda kullanılarak, HDL-K düzeyinin düşmesine ve küçük, yoğun LDL-K parçacıklarının oluşmasına neden olur. HDL-K içindeki kolesterol esterleri VLDL kolesterole, VLDL-K içindeki trigliseridler de HDL-K'e taşınır. Yapısındaki trigliserid artan HDL-K, hepatik lipaz ile parçalanır ve HDL-K'nin düzeyi düşer (55,56). İnsülin direncinde LDL-K düzeyleri genellikle artmaz. Ancak yapısında değişiklik olur. LDL-K içindeki kolesterol esterleri VLDL kolesterole, VLDL-K içindeki trigliseridler ise LDL kolesterole taşınır. Lipoprotein veya hepatik lipaz ile bu trigliseridler parçalanırlar ve ortaya küçük, yoğun LDL-K partikülleri çıkar. Küçük, yoğun LDL-K endotele daha toksik, oksidasyona daha duyarlıdır. Glikozaminoglikanlara daha kolay yapışır ve böylece endotel bazal membranından daha kolay geçtiği için daha aterojeniktir (55,56).

2.1.4.5. Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu, vazokonstriktör ile vazodilatör, büyümeyi uyanan ile engelleyen, pro-aterojenik ile anti-aterojenik ve pro-koagulan ile anti-koagulan faktörler

arasındaki dengenin kısmi veya tam kaybı olarak tanımlanabilir (57). Endotel disfonksiyonu kardiyovasküler olay patofizyolojisinde rol oynar. Endotel; endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları ile vücudun en aktif ve yaygın dokularından biridir. Dislipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara gibi risk faktörleri ile oluşan oksidatif stres, endotel disfonksiyonuna ve damarda inflamasyon yol açar. Vazodilatör bir madde olan nitrik oksid (NO) düzeyi düşer, oksidatif stres daha da artar (58). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, NO ve diğer vazodilatörlerin azalmasına neden olur. Yağ dokusundan ise SYA salınımı artar ve reaktif oksijen radikalleri ve TNF-alfa, IL-1 gibi inflamatuvar mediyatörlerde artış meydana gelmesi sonucu endotel fonksiyonu bozulur (58).

2.1.4.6. Proinflamatuvar ve Protrombotik Durum

Metabolik sendromda proinflamatuvar durumun göstergesi olarak akut faz reaktanlarında (CRP, fibrinojen) artış vardır. Epidemiyolojik çalışmalarda CRP düzeyleri ile metabolik sendromun diğer komponentleri arasında anlamlı ilişki bulunmuş ve kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (59). Yüksek PAI-1 düzeyleri ise protrombotik durum göstergesidir ve dislipidemi, hipertansiyon ve hiperinsülinemi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. PAI-1 düzeyindeki artış kardiyovasküler hastalık risk artışının da bir göstergesidir (60).

2.1.4.7. Diğer Durumlar

Metabolik sendrom gelişiminde üzerinde durulan diğer durumlar; kanabinoid sistem, glukokortikoidler, seks hormonları ve büyüme hormonudur (61). Kanabinoid reseptörlerden CB1'in aktivasyonu istah stimülasyonuna ve hepatik lipogenez artışına, kas glukoz alımında azalmaya yol açmaktadır. Adipositler 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD) eksprese ederler. 11 β -HSD inaktif kortizonu aktif kortizole dönüştürür ve sonuçta lokal hücrel glukokortikoid düzeyi artar. 11 β -HSD özellikle obezlerde yağ dokusunda artmıştır. Seks hormonları adiponektin ekspresyonu/sekresyonu ile ilişkilidir. Büyüme hormonu yetersizliği de metabolik sendrom riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (61).

2.2. Epikardiyal Yağ Doku

2.2.1. Tanım

Epikardiyal yağ doku (EYD), kalbin visseral yağ dokusudur (62-66). Embriyogenez sırasında kahverengi yağ dokudan köken alır. Erişkin kalbinde yoğun olarak atriyovenriküler ve interventriküler oluklarda yer almasına rağmen her iki atriyum serbest yüzeyleri ve appendiksler etrafında da görülür. Epikardiyal yağ doku visseral perikard ile myokardın arasında kalan bölgedir (62-63). Bazen yağ dokunun bir kısmı epikardial yüzeyden miyokarda koroner arter dallarının adventisiasına uzanım gösterir. Epikardiyal yağ doku ve myokardı birbirinden ayıran herhangi bir fasiya yoktur, dolayısıyla bu iki doku aynı mikrosirkülasyonu paylaşırlar (67). Epikardiyal yağ dokunun iki uçlu bir görev spektrumu olup hem protektif hemde inflamatuvar süreçlerde rol alır (68). Epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik ölçümü ilk kez Iacobellis ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Bu konuda çalışan araştırmacılar ekokardiyografi ile çalıştıklarında genelde uzun ve kısa eksen görüntüleri üzerinden ölçümler almışlardır. Ölçümler bazı araştırmacılarca sistolde bazılarınca diyastolde alınmış olup şu an için kardiyak siklusun hangi evresinde ölçüm yapılacağı konusunda ortak bir görüş oluşmamıştır.

2.2.2. Patofizyoloji

Epikardiyal yağ dokusunun fizyolojisi henüz tam anlamıyla aydınlatılabilmemiş değildir. Diğer visseral yağ depolarına göre epikardiyal yağ dokunun boyutu daha küçük olmasına rağmen serbest yağ asidi depo edebilme ve sekresyon özelliği daha fazladır. Fizyolojik koşullarda epikardiyal yağ dokusu; serbest yağ asitlerini absorbe ederek kalbi yüksek serbest yağ asidi düzeylerine maruziyetten koruyan bir tampon gibi davranır. Ayrıca miyokardın enerji ihtiyacı arttığında bir enerji deposu olarak da görev alabilir (69). Yine kahverengi yağ dokudan köken aldığı düşünülürse, hipotermiye karşı da kalbi koruyucu özelliğinden bahsedilmektedir (70). Epikardiyal yağ dokusu miyokardı dolaşımdaki yüksek yağ asidi düzeylerine karşı olası toksik etkilerden koruyabildiği gibi koroner arterlere ve miyokardiyal hücrelere zararlı olabilecek faktörler de üretebilir (68). Bu konuda yapılan çalışmalar epikardiyal yağ dokunun çeşitli adipokinler salgılama özelliği olan biyoaktif bir organ olduğunu göstermektedir. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), monosit kemoreaktan protein-1 (MCP-1), interlökin-6, nöronal büyüme faktörü (NGF), resistin, visfatin, omentin, leptin,

plazminojen aktivator inhibitör (PAI-1), anjotensinojen, gibi proinflamatuvar ve proaterojenik sitokinler salgıladığı gibi (71-76), adiponektin, adrenomedullin gibi anti-inflamatuvar ve antiaterojenik adipokinler de salgıladığı belirtilmektedir (77-80). Bütün bu verilere rağmen epikardiyal yağ dokusunun proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar etkileri arasındaki dengenin nasıl sağlandığı konusu yeterince açık değildir. Epikardiyal yağ dokusu, lokal olarak etki ederek proinflamatuvar adipokinlerin, parakrin ya da vasokrin sekresyonu yoluyla koroner arterde çeşitli değişikliklere neden olur (62). Plakların altında yatan aterosklerotik inflamasyon nedeni ile epikardiyal yağ dokusunun inflamatuvar resiprokal inflamatuvar sinyaller verdiği düşünülmektedir. Bölgesel iskemi komşu epikardiyal yağ dokusunu, oksidan sensitif inflamatuvar sinyallere karşı aktive edebilir. Epikardiyal yağ dokudaki inflamatuvar hücreler plak rüptürüne karşı gelişen cevabı yansıtabilir ve plak inflamasyonunun amplifikasyonuna ve plak instabilitesine neden oluyormuş olabilir (71). Periadventisiyal epikardiyal yağ dokudan parakrin yolla salgılanan sitokinler koronerlere difüzyon yolu ile geçerek koroner arterin tabakaları arasındaki hücrelerle etkileşirler. İnflamatuvar sitokinler epikardiyal yağ dokudan direkt olarak vasa vasorumlara da salgılanarak vasokrin sinyalizasyon mekanizmaları ile arter duvarıyla etkileşebilir (63). Ciddi ve stabil olmayan koroner arter hastalığında lokal olarak epikardiyal yağ dokudan sentezlenen proinflamatuvar medyatörler, adiponektin ve adrenomedullin gibi anti-inflamatuvar ve protektif etkili sitokin sentezini baskılayabilirler (77-80). Adiponektin insülin direncini azaltır, anti-inflamatuvar ve antiaterojenik etkileri mevcuttur. Adrenomedullin potent bir vazodilatator olup, anjiyojenik etkileri mevcuttur. Epikardiyal yağ doku adiponektin ve adrenomedullin aracılığı ile mekanik ve metabolik strese karşı koruyucu etki gösterebilir. Epikardiyal yağ dokusu biyoaktif moleküllerin kaynağı olmasına rağmen, hala aktivitesinin kalınlığı ile ilişkili olup olmadığı belli değildir. Epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik değerlendirilmesi ilk kez Iacobellis tarafından 2003 yılında tanımlanmıştır. Epikardiyal yağ doku visseral perikard ile myokardın arasında kalan bölgedir (62,63) Iacobellis ve ark. (81) epikardiyal yağ doku kalınlığını 1 mm- 23 mm arasında değiştiğini saptamışlardır. Yapılan ölçümlerde beyaz ırkta epikardiyal yağ doku ortalama kalınlığı erkeklerde 7 mm, kadınlarda 6,3 mm olarak saptamıştır (82). Visseral yağlanmayı; epikardiyal yağ doku kalınlığı, bel çevresi kalınlığına göre daha doğru olarak göstermektedir. Bunun nedeni epikardiyal yağ dokusunun bel çevresi ölçümünde olduğu gibi deri ve kas katmanlarından etkilenmemesidir. Epikardiyal yağ doku miktarı ile sol ventrikül kitlesi ve fonksiyonları, visseral obezite, metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı arasındaki olası ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile bu

parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Epikardiyal yağ dokusunun teşhisteki potansiyel kullanım alanları şu şekilde özetlenebilir; Aynı menşeyli olmaları da göz önünde bulundurulduğunda, visseral obezite göstergesi olarak kullanılabilen aşıkardır (81). Çeşitli çalışmalar metabolik sendromlu hastalarda ölçülen EYD kalınlığı, metabolik sendromu olmayanlara göre artmış olarak saptanmıştır (81-90). Bu veriye dayanarak; EYD kalınlığının, kardiyometabolik risk faktörleri ile korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür (81). Artmış sol ventrikül kitlesi koroner arter hastalığı için bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür ve çeşitli çalışmalarda artmış EYD kalınlığı ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (86-87). Epikardiyal yağ doku kalınlığının kadınlarda 7 mm üzerinde olması subklinik ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur (85-88). Yine kadınlarda epikardiyal yağ doku kalınlığının 4,5 mm üzerindeki değerleri düşük koroner akım rezervleri ile ilişkili olmakla beraber erkek hasta grubuyla ilgili yeterli veri yoktur (84). Koreli kadın ve erkek hastalardan oluşan bir örneklem üzerinde yapılan ölçümlerde epikardiyal yağ doku kalınlığının 3 mm ve üzerinde olması koroner arter hastalığı ile ilintili bulunmuştur. Bu veri; EYD kalınlığı ve KAH arasındaki ilişkinin, etnisiteden de etkilenebileceğini göstermektedir. Aynı çalışmada epikardiyal yağ doku kalınlığı koroner arter hastalığı olanlarda olmayanlara göre, unstabil anginası olanlarda stabil anginası olanlara göre daha kalın olarak ölçülmüştür (89).

2.2.2.1. Yağ Dokusu ve Adipokin Patofizyolojisi

Epikardiyal yağ dokusundan inflamatuvar sitokin üretilmesini açıklayacak çeşitli mekanizmalar öne sürülebilir. Bölgesel iskemi ve azalmış miyokardiyal fonksiyona cevap olarak oksijen radikallerinin artmış üretimi, komşu yağ depolarındaki viseral yağ dokuları içinde oksidant-duyarlı inflamatuvar sinyalleri aktive edebilir. (91,92). Epikardiyal yağ dokusunda artmış inflamatuvar hücre varlığı; ilerlemiş aterosklerotik lezyonlara, komşu adventisya ve perivasküler bölgelerde bulunan inflamatuvar infiltratlara benzer bir cevabı yansıtır olabilir. (93,94). Mazurek ve arkadaşları insan epikardiyal koroner arterlerini çevreleyen dokularda TNF- α gibi inflamatuvar mediatörlerin bulunmasının vasküler inflamasyon artışına, apoptoz vasıtası ile plak instabilitesine ve neovaskülerizasyona yol açabileceğini öne sürmüşlerdir (71). Endotoksin, MCP-1, İL-1 β veya okside LDL'nin periadventisyal olarak uygulanması arter duvarına, koroner vazospazma veya intimal lezyonlara inflamatuvar hücre akımını başlatır. Bu hareket perikoronar dokulardaki biyoaktif moleküllerin arteriyel hemostazı değiştirdiğini akla getirir. (95,96). Perivasküler yağ

dokusunun vasküler fonksiyonları ve muhtemelen miyokardiyal fonksiyonları ciddi oranda yönlendirebilecek faktörler serbestleştirdiği gösterilmiştir. (97). Epikardiyal yağ dokusundan elde edilen inflamatuvar reaksiyonun diğer potansiyel sonuçları faydalı olabilir, örneğin obstrüktif koroner arter hastalığı olan hastalarda anjiyojenik cevabın uyarılmasını ve kollateral dolaşımın gelişmesini sağlayabilir (71). Yine de, epikardiyal yağ dokusunda inflamatuvar faktör artışı sadece koroner arter by-pass grefti uygulanmış hastalarda gözlemlendiği için, bu bulguların sağlıklı bireylerde de doğrulanması gerekmektedir. Epikardiyal yağ dokusunun adiponektin ve adrenomedullin gibi antiinflamatuvar adipokinlerin salgılayarak kalbi lokal veya sistemik metabolik ve mekanik etkenlere karşı koruyucu etkiye sahip olduğu kadar proaterojenik ve proinflamatuvar adipokinler salgılayarak koroner arter hastalığı ve metabolik sendrom sürecinde aktif olarak rol oynadığı saptanmıştır.

2.2.2.2. Epikardiyal Yağ Dokusu Ölçüm Metodları

EYD ölçümü transtorasik ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme metodları ile yapılabilmektedir. Çalışmalarda EYD ölçümü ekokardiyografi kullanılarak RV serbest duvar komşuluğundan, parasternal uzun ve kısa aksın yapılmıştır (90,98). EYD parasternal uzun ve kısa aks iki boyutlu ekokardiyografik görüntülerde diyastol sonunda RV serbest duvarı üzerinde düşük eko dansiteli alan olarak tarif edilmiştir (90,66,83). EYD ölçümü RV serbest duvarına dik olarak diyastol sonunda yapılmıştır. Epikardiyal yağ dokusu ekosuz veya çok büyükse hiperekoik alan olarak görünür. Epikardiyal yağın sağ ventrikülde ölçümünün tercih edilmesinin iki sebebi vardır: birincisi, bu noktada epikardiyal yağ dokusunun net kalınlığının en fazla olduğunun farkına varılması; ikincisi, tüm açılardan uygun ışık göstergesi (cursor beam) oryantasyonu ile parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinin en doğru epikardiyal yağ dokusu ölçümlerine imkan vermesidir (66). Eğer varsa; sağ ventrikül trabekulasının ve moderatör bantının hipertrofik olması epikardiyal yağ doku ölçümlerini etkilememektedir. Ekokardiyografinin tüm kardiyak segmentleri değerlendirmede yeterli olmaması, iki boyutlu görüntü sağlaması ve akustik pencereye bağımlılığı nedeniyle yetersiz bir görüntüleme metodu olduğu öne sürülse de EYD ölçümü için altın standart kabul edilen MR ile ekokardiyografi ölçümleri iyi korelasyon göstermektedir (90,99,100). Yine BT ile EYD ölçümü ayrıntılı olarak yapılabilmektedir (101). Sonuç olarak transtorasik ekokardiyografi yukarıda bahsedilen kısıtlamalara rağmen EYD ölçümü için yeterli, basit ve ucuz bir görüntüleme metodudur.

2.2.2.3. Visceral Yağlanmayı Ölçmede Ekokardiyografik Değerlendirme

Günümüzde, bel çevresi uzunluğu yaygın şekilde kullanılmaya başlanmış ve artışının kötü metabolik profil ile birlikte yüksek kardiyovasküler riskin işareti olduğu kabul edilmiştir (102). Az miktarda çalışma obezite ile intraabdominal yağ arasındaki ilişkiyi ölçmüş olmasına rağmen, bel çevresi bu ilişkiyi direkt olarak göstermemiştir (103-104). Bu çalışmalardan bazıları, özellikle obez erkeklerde bel çevresi uzunluğu ve intraabdominal yağ arasında zayıf ya da anlamsız ilişkiler bulmuşlardır. Üstelik, araştırmacılar arasında ve aynı araştırmacının değişik ölçümleri arasındaki değişkenlik, abdominal yağlanmadaki hafif varyasyonları saptamada bu özelliğin kullanılabilirliğini sınırlayabilir. Ayrıca, bel çevresi uzunluğunun subkutan yağ miktarını visceral yağ miktarından daha iyi ölçtüğü görülmektedir ve yaşlılarda genç bireylerden daha az güvenilir bir ölçüt olabilir (105,106) Visceral obesiteyi daha güvenilir ve kolay biçimde değerlendirecek ölçütler geliştirme isteği konuya olan ilgiyi artırmıştır (107-108). İacobellis ve arkadaşları artmış epikardiyal yağ miktarı ile metabolik sendromun bazı özellikleri, LDL kolesterol, açlık insülini, adiponektin ve arteriyel kan basıncıyla anlamlı ilişkiler göstermişlerdir. Bozulmuş insülin duyarlılığı ve düşük adiponektin seviyelerine sahip kişiler BMI'den bağımsız olarak en yüksek epikardiyal yağ kalınlığına sahiptirler (90). Bel çevresi ölçümlerinin visceral yağlanma ölçütü olarak düşük hassasiyete ve güvenilirliğe sahip olduğu anlaşıldığı için visceral yağ dokusunun ekokardiyografik ölçümü gerçek visceral yağ miktarını belirlemede daha hassas ve güvenilir bir ölçüt sağlayabilir. Bu metod artmış abdominal subkutan yağ kalınlığının akıl karıştırıcı etkisinden kaçınılmasını sağlayabilir (83). Koroner kalp hastalarında ekokardiyografinin rutin olarak yapıldığı gerçeği, bu objektif ölçümün kolayca ve maliyet artışı olmaksızın yapılabileceği anlamına gelmektedir. Epikardiyal visceral yağ dokusunun ekokardiyografik değerlendirilmesi MRI ve BT'den daha ucuz olacaktır ve metabolik sendromlu hastaların klinik kontrolleri açısından gerekli kardiyak parametrelerle ilgili bilgi sağlayacaktır. Yine de, epikardiyal yağ miktarındaki değişikliklerin ekokardiyografik ölçümlerinin intraabdominal yağ değişikliklerini tam olarak yansıttığını gösteren ve visceral yağlanmayı görüntülemeye bu ölçütü kullanmanın tüm potansiyel etkilerini irdelemek için daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Epikardiyal yağ dokusu ile artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.2.4. Metabolik Sendrom ve Epikardiyal Yağ Dokusu

Epikardiyal yağ dokusu, bilinen KAH risk faktörleri olan bel çevresi, diyastolik kan basıncı, plazma insulin düzeyi, açlık plazma glukozu, HDL, LDL, adiponektin ve insulin rezistansı gibi metabolik risk faktörleri ile korelasyon göstermektedir (91). Artmış visceral yağ dokusu artışı kardiyovasküler risk faktörü olarak son yıllarda ön plana çıkmaktadır. Visceral yağ dokularının içinde de kardiyak yağ dokusu yani EYD kardiyovasküler risk faktörü olarak önemli ve yeni bir rol üstlenmektedir. Metabolik sendrom; abdominal obezite, hipertansiyon, bozulmuş açlık glukozu, dislipidemi ve inflamasyon gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilendirilmiştir. Bu risk faktörleri arasında visceral yağ dokusu artışı anahtar bir rol oynamaktadır. Dolayısıyla asıl olarak bir visceral yağ dokusu olan EYD metabolik sendrom risk faktörleri ile yakından ilişkilidir. Metabolik sendrom risk faktörlerine sahip hastalarda EYD artmıştır (90,100-109). Aterosklerotik intimal lezyonlar koroner arterlerin EYD ile örtülü olduğu kısımlarda miyokardiyumun çevrelediği kısımlara göre daha fazla gözlenmiştir (110). EYD koroner arter hastalığı olan hastalarda olmayanlara göre ve stabil olmayan anjina pektorisli hastalarda da atipik göğüs ağrısı ve stabil anjina pektoris tarifleyen hastalara göre daha kalın olarak ölçülmüştür (89). KAH'da tutulan koroner arter sayısı ile doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır (111). EYD, KAH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmış ve KAH riskinin, yaygınlığının ve aktivitesinin değerlendirilmesinde değerli bilgiler verebileceği öne sürülmüştür (89).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Çalışma Dizayını ve Hastalar

Bu kesitsel olarak planlanan çalışmaya; Ocak 2011- Eylül 2013 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi dahiliye polikliniklerine başvuran 65 yaş üstü hastalar alındı. Bu çalışma için hastalardan yazılı onay ve hastanemizden 2. Helsinki deklarasyonunda belirtilen özelliklere uygun olarak etik kurul onayı alındı. Ardışık olarak ve dışlama kriterine sahip olmayan 60 geriatric hasta iki gruba ayrıldı. Grup 1 (n=30) MetS olan hastalardan ve Grup 2 (n=30) yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri benzer MetS olmayan hastalardan oluşturuldu. Mets tanısı ATP3 kılavuzu kriterlerinin önerdiği klinik parametreler esas alınarak konuldu (83,90,109-110). Buna göre; fizik muayene ve laboratuvar bulguları ayrıntılı değerlendirildi ve polikliniğe başvuru sırasında kardiyoloji kliniği tarafından epikardiyal yağ doku ölçümü yapıldı.

Dışlama kriterleri olarak; kronik inflamatuvar hastalığı olanlar; akut enfeksiyon kliniği olanlar; malignitesi olanlar; böbrek yetersizliği, kalp yetersizliği, karaciğer yetersizliği olanlar; antiinflamatuvar, immunsupresif tedavi olanlar; yetersiz ekokardiyografi görüntüsüne sahip olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Boy, kilo ve bel çevresi standardize edilmiş protokol esas alınarak ölçüldü. Vücut kitle indeksi kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölümünden elde edildi (kg/m^2). Bel çevresi ise karın rahat durumda iken belin en dar noktasından ölçüldü. Halen aktif sigara içiyor olanlar sigara içimi pozitif olarak kabul edildi. Antihiperlipidemik ilaç kullanım öyküsü, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolü >160 mg/dL veya trigliserit >200 mg/dL olması hiperlipidemi olarak tanımlandı. Diyabet tanısı Amerikan Diyabet Cemiyeti kriterlerine (89) göre konuldu. Kan basıncı sağ koldan standart manşon ve sfigmomanometre ile ölçüldü. Korotkoff'un birinci sesi sistolik ve beşinci sesi de diyastolik kan basıncı değerleri olarak alındı.

3.2. Kan Örneklerinin Değerlendirilmesi

Çalışma gruplarındaki her bir bireyin ön kol venöz damarından alınan 5 cc kan örnekleri biyokimya tüplerine konuldu. Daha sonra serum örneği elde etmek için tüpler 10 dakika kadar 1500 r/dak devir hızında santrifuj edildi. Elde edilen tüm serum örnekleri etiketlendikten sonra analiz edilecekleri güne kadar biyokimya laboratuvarında derin dondurucuda -80°C’de saklandı.

3.3. Biyokimyasal parametrelerin ölçümü

Glukoz, Na (sodyum), K (potasyum), Üre, Kreatinin, AST, ALT, Trigliserit (TG), total kolesterol (TK), HDL-Kolesterol (HDL-K), LDL-Kolesterol (LDL, CRP, ST3, ST4, PTH gibi diğer biyokimyasal parametreler Roche marka ticari ölçüm kitler ile yine Roche Cobas İntegra 800 otoanalizör cihazında ölçülmüştür

3.4. Epikardiyal yağ doku kalınlığının ölçümü

Transtorastik ekokardiyografi görüntüleri, parasternal ve apikal pencerelerden 2,5-3,5 MHz transdüser ile GE Vivid S5 cihazı kullanılarak elde edildi.

Epikardiyal yağ doku kalınlığı ölçümünde; parasternal uzun aks ve parasternal kısa aks görüntülerinden 2-D ve M-Mode teknikleri kullanılarak sağ ventrikül serbest duvarına komşu, ventrikül bazaline yakın 1/3 lük kesitten ölçüm yapılmış ve tüm ölçümlerin ortalaması alınarak kaydedilmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 (Illinois, Chicago, USA) versiyon yazılımı kullanılarak yapıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu *tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi* ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama \pm standart sapma; normal dağılım göstermeyenler medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler ise sayı veya yüzde şeklinde ifade edildi. Cinsiyet, HT, KAH, sigara içimi, diyabetes mellitus gibi kategorik veriler *Ki-kare testi* kullanılarak karşılaştırıldı. Parametrik sayısal verilerin analizi için *Independent Sample-T test*, non-parametrik dağılım gösterenler için ise *Mann-Whitney U*

testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkiler için *Pearson ve Spearman korelasyon analizleri* yapıldı. Metabolik sendromlu hastaların bağımsız değişkenleri ve prediktörlerinin belirlenmesi için *Binary Logistic Regresyon analizi* ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığının bu hastalarda sensitivite ve spesifitesini göstermek için *Roc Curve analizi* yapıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastalara ait genel klinik, antropometrik, biyokimyasal bulguları Tablo-10 de gösterilmiştir. Gruplar arası yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). Grup 1 de yer alan MetS lu hastalarda epikardiyal yağ doku kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0,05$) (Şekil-2).

Yapılan pearson korelasyon analizinde epikardiyal yağ doku kalınlığı ile kreatinin, Tg ve HbA1c arasında güçlü bir korelasyon izlenirken bel çevresi ile zayıf bir korelasyon izlendi (sırası ile $r=0,550$, $p=0,002$; $r=0,478$) (Şekil 3-5) (Tablo 11).

Logistik regresyon analizinde epikardiyal yağ dokusu kalınlığının MetS'lu hastaların bağımsız değişkeni olduğu tespit edildi ($B= 17,35$, $S.E= 4,93$, $Wald= 12,36$, $p<0,001$). Yapılan Roc analizinde ise epikardiyal yağ dokusu kalınlığının 0,73 üzerindeki değerler MetS hastalığını %96,7 sensivite ile %86,7 spesifite ile gösterdiği tespit edildi (Eğri altındaki alan= 0,969; %95 güven aralığı= 0,928-1,00) (Şekil-6).

Tablo-10. Çalışmaya alınan olguların genel demografik, klinik verileri ve biyokimyasal bulguları

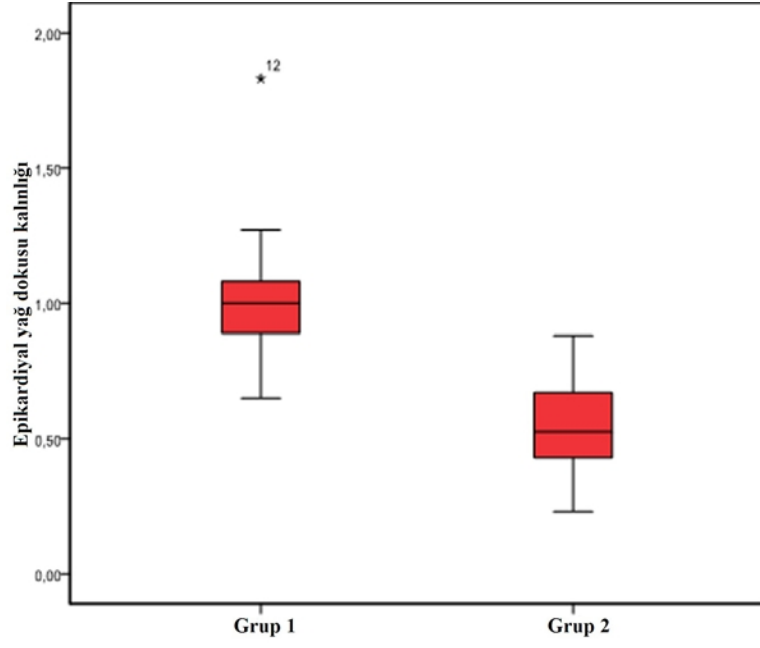
	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	p değeri
Yaş (yıl)	72,37±6,47	72,43±4,84	0,176
Cinsiyet (K/E)	20/10	22/8	0,617
Bel çevresi(cm)	103,16±0,63	95,36±0,05	0,607
Kalça çevresi(cm)	107,10±0,57	103,50±0,56	0,250
VKİ (kg/m ²)	29,88±2,84	28,31±3,85	0,138
Yağ oranı	35,49±6,28	34,95±7,23	0,708
Kas oranı	28,44±10,7	27,47±11,42	0,271
Viseral yağ	13,66±2,9	11,60±3,51	0,579
Sistolik tansiyon (mmHg)	148,30±18,1	125,50±19,1	0,397
Diastolik tansiyon (mmHg)	79,16±12,1	75,76±13,1	0,478
Glukoz (mg/dL)	151,9±14,22	92,8±17,64	0,821
Kreatinin (mg/dL)	0,84±0,16	0,71±0,17	0,367
Üre (mg/dL)	37,21±8,41	35,60±8,66	0,567
ALT (U/L)	19,82±7,42	19,90±7,63	0,345
AST (U/L)	20,83±6,22	21,90±7,55	0,206
LDL (mg/dL)	108,46±30,7	131,26±40,4	0,271
HDL (mg/dL)	46,06±10,9	49,05±13,51	0,574
T. kolesterol(mg/dL)	187,13±41,02	212,94±	0,282
TG (mg/dL)	159,70±90,4	139,31±80,52	0,765
TSH (mIU/L)	1,57±1,07	1,83±1,16	0,498
PTH (pg/mL)	53,48±48,1	62,66±19,2	0,004
Sedimentasyon (mm/saat)	18,86±6,80	11,86±4,04	0,395
CRP (mg/dL)	0,69±0,57	0,34±0,06	0,150
Hemoglobin (g/dL)	13,46±1,49	13,29±2,01	0,320
Wbc	8,90±1,79	7,22±1,23	0,234
Kortizol	11,54±1,20	10,02±1,24	0,127
Sigara	1,50±0,02	1,86±0,37	0,002
HbA1c	7,42±1,13	5,52±1,18	0,208
HOMA	5,00±48,1	1,28±0,2	0,213

HOMA: Homeostasis model assessment, **Tg:** Trigliserid, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **CRP:** C-Reaktif protein

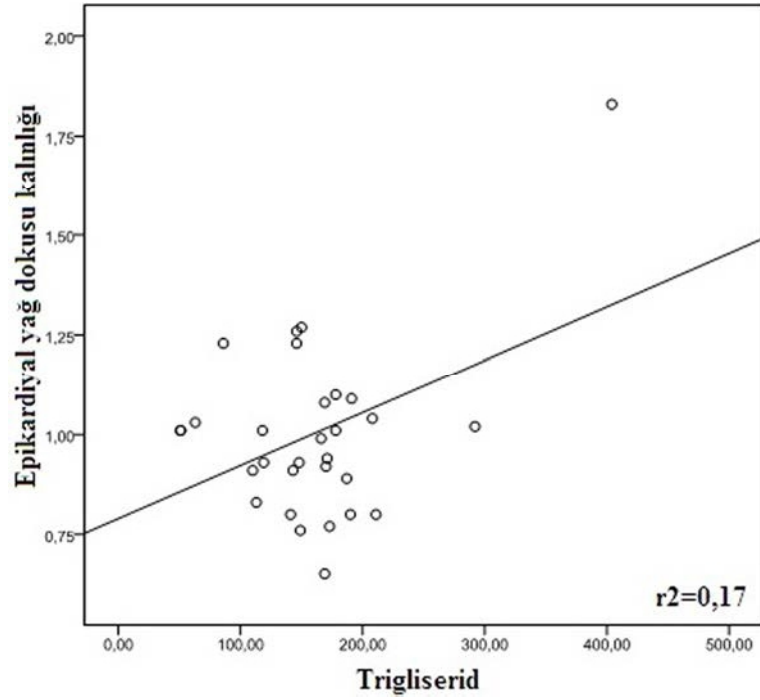
Tablo 11 EYD kalınlığı korelasyon analizi

	r	P
Yaş (yıl)	0,178	0,376
Bel çevresi (cm)	0,364	0,048
Kalça çevresi (cm)	0,028	0,884
VKI (kg/m ²)	0,162	0,392
Yağ oranı (%)	0,052	0,786
Kas oranı (%)	0,017	0,930
Sistolik basınç (mmHg)	0,256	0,171
Diyastolik basınç (mmHg)	0,024	0,901
OAD	0,058	0,760
Sigara	0,308	0,098
Gukoz (mg/dL)	0,275	0,142
Üre (mg/dL)	0,488	0,006
Kreatinin (mg/dL)	0,550	0,002
Alt (U/L)	0,139	0,463
Ast (U/L)	0,141	0,457
HbA1c (mg/dL)	0,478	0,008
LDL (mg/dL)	0,480	0,007
HDL (mg/dL)	0,096	0,614
T. Kolesterol (mg/dL)	0,307	0,099
TG (mg/dL)	0,412	0,024
Hb (g/dL)	0,129	0,496
Wbc (mg/dL)	0,164	0,386
TSH (mIU/L)	0,017	0,931
HOMA	0,127	0,503

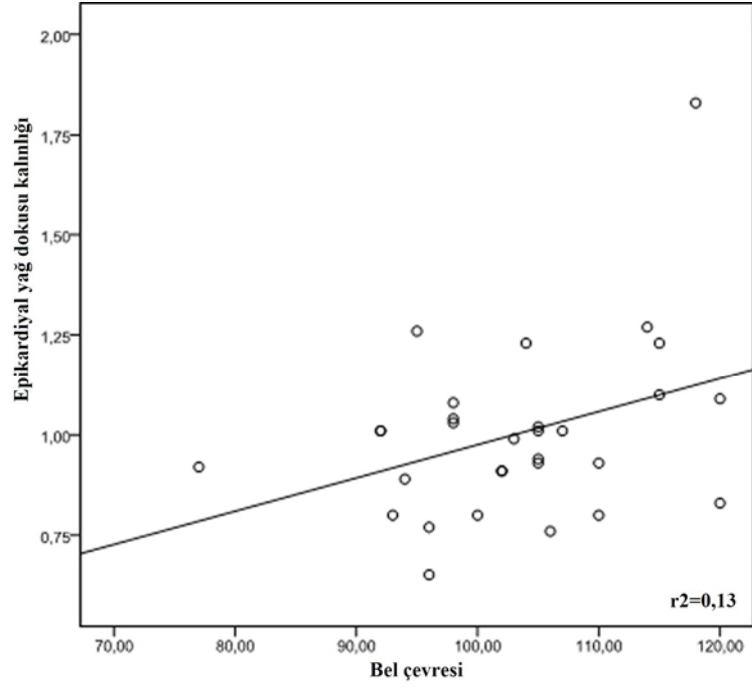
OAD: Oral anti diyabetik; **VKI:**Vücut kitle indeksi; **TG:**Trigliserid; **HOMA:** Homeostasis model assessment



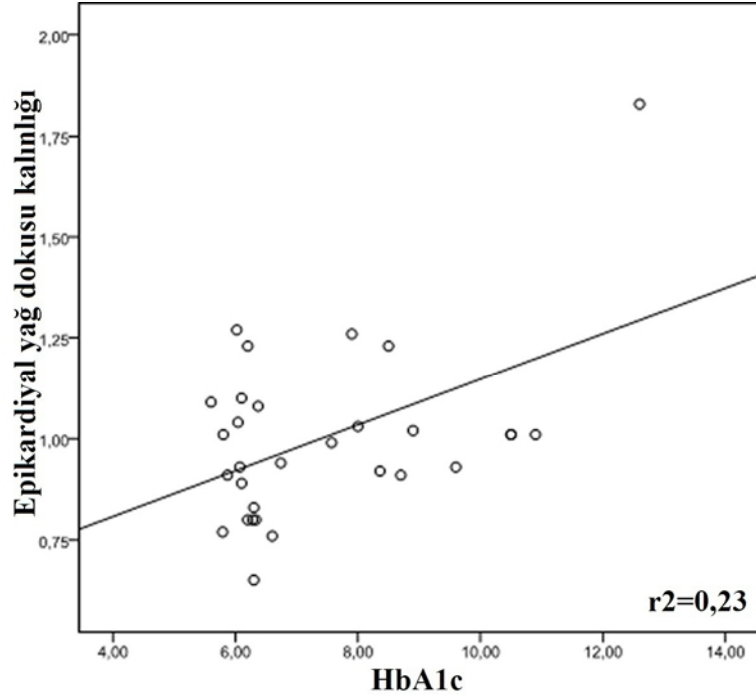
Şekil-2. Gruplar arası Epikardiyal yağ doku kalınlığı



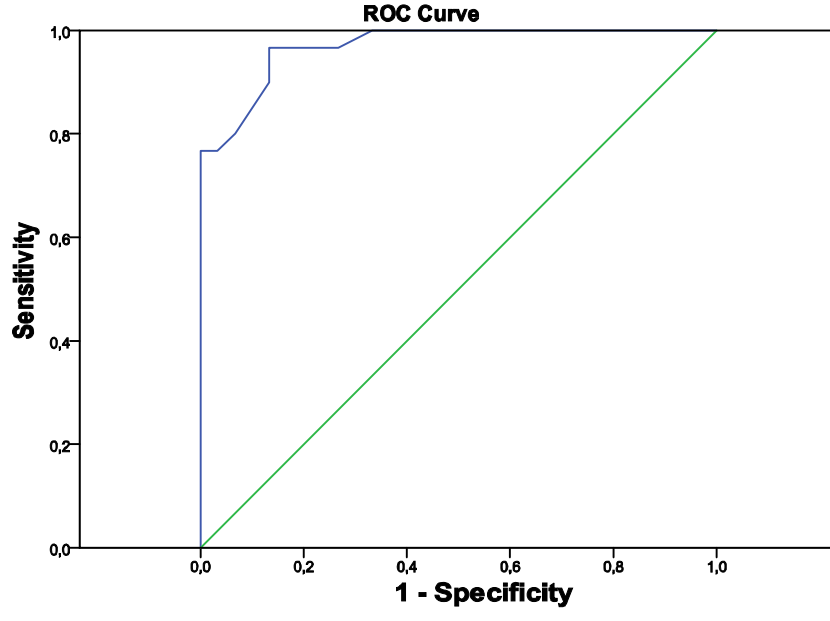
Şekil-3. Epikardiyal yağ doku kalınlığı ve Tg arasında pearson korelasyon analizi



Şekil 4: Epikardiyal yağ doku kalınlığı ve Bel çevresi arasında pearson korelasyon analizi



Şekil 5: Epikardiyal yağ doku kalınlığı ve HbA1c arasında pearson korelasyon analizi



Şekil-6 Epikardiyal yağ doku kalınlığı ROC analizi grafiği

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma geriatric hastalarda metabolik sendrom parametreleri ile epikardiyal yağ doku kalınlığını araştıran ilk çalışma olup ana sonuçları şu şekildedir: (i) epikardiyal yağ doku kalınlığı metabolik sendromlu hastalarda yüksek bulunmuştur, (ii) epikardiyal yağ doku kalınlığı geriatric metabolik sendromlu hastaları tespit etmede yüksek derecede etkin bir yöntemdir.

Epikardiyal yağ dokusu hakkında çeşitli çalışmalar ve şimdiye kadar yayınlanmış olan kanıtlar; epikardiyal yağ dokusunun anatomik ve klinik olarak kalp morfoloji ve fonksiyonuyla bağlantılı olduğunu düşündürmektedir. Epikardiyal yağ dokusu, kardiyak fonksiyonları anlamlı derecede etkileyebilecek pek çok biyoaktif molekül üreten metabolik olarak aktif bir organdır. Komşu miyokardiyum ile epikardiyal yağ dokusu arasındaki yakın anatomik ilişki sistemik kontrolü göz ardı etmemizi sağlayamasa da bu küçük yağ deposunun parakrin kontrol varlığını akla getirebilir (62). Epikardiyal yağ dokusunun biyokimyasal aktif bir organ olmasının kalp üzerine etkileri araştırılmış ve görülmüştür ki; koroner arter hastalığı olan bireylerin epikardiyal yağ dokusunda belirgin bir inflamatuvar yanıt olduğu ve bu inflamatuvar yanıtın, VKİ ve DM'den bağımsız olduğu, ayrıca bu lokal inflamatuvar yanıtın, ne plazma inflamatuvar yanıtla korelasyonu izlenmiş, ne de konvansiyonel antiiskemik tedavi ile bu yanıtın lokal olarak azaltıldığı gösterilebilmiştir (71). Lima bu bağlamda bir endokrin organ olarak tasvir edilen epikardiyal yağ dokusunun, kardiyovasküler komplikasyon gelişiminde oluşturduğu inflamatuvar mediatörler aracılığıyla aktif bir role sahip olduğunu savunmuştur (71).

Epikardiyal yağ doku kalınlığı son zamanlarda çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda araştırılmaya başlanmıştır. Tok ve arkadaşlarının yapmış olduğu 46 metabolik sendromlu hastanın alındığı bir çalışmada ortalama epikardiyal yağ doku kalınlığını anlamlı yüksek bulmuşlar (112). Yine Atakan A. ve arkadaşlarının yaptığı 71 hemodiyaliz tedavisi alan hasta popülasyonu ile eşit sayı ve cinsiyet dağılımının olduğu sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığı çalışmada epikardiyal yağ doku kalınlığı ile azalmış koroner akım rezervi karşılaştırılmış ve Epikardiyal yağ doku kalınlığı anlamlı yüksek bulunmuş olup koroner rezerv akım ile epikardiyal yağ doku arasında anlamlı bir ters ilişki bulunmuş (113). Şengül C. ve

arkadaşlarının yapmış olduğu MetS’lu hastalarda karotis intima media kalınlığı ile epikardiyal yağ doku kalınlığının karşılaştırıldığı 40 hastanın alındığı bir çalışmada EYD ve CIMT arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve EYD nin MetS lu hastalarda yüksek olduğu tespit edilmiştir (114). Bizim çalışmamızda ise MetS ve EYD arasında anlamlı bir ilişki saptanmakla beraber bel çevresi, kreatinin düzeyi, Tg düzeyi, HbA1c düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon gözlemledik.

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığının çeşitli klinik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Simon ve arkadaşlarının yaptığı 38 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde ise epikardiyal yağ doku kalınlığı ile visseral yağ doku, BMI ve bel çevresi arasında güçlü bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir (115). Bizim çalışmamızda geriatric hastalarda epikardiyal yağ doku kalınlığı ile TG, LDL ve HbA1c arasında güçlü bir ilişki gözlemledik yine çalışmaya alınan hastalarda kreatinin değerleri ile EYD ile arasında güçlü bir korelasyon olduğu izlendi.

Günümüzde kardiyovasküler bir risk faktörü olarak kabul edilen ‘Metabolik Sendromun tanı kriterlerinden olan, abdominal yağlanmanın pratik bir ölçümü sayılan bel çevresi değerlerinin aslında her zaman gerçeği yansıtmadığı, bize subkutan yağ dokusu ile visseral yağlanmanın ayırımı yapmamıza yardımcı olmadığı ortaya çıkmış ve bu durum araştırmacıları bel çevresi ölçümü yerine kullanılabilir ve kantitatif bir marker bulmaya yönlendirmiştir. Günümüzde, epikardiyal yağ dokusunun biyokimyasal lokal ve sistemik etkileri ile kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonlar arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bununla birlikte epikardiyal yağ dokusunun tedaviye katkısından çok, belirli kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonların bir prediktörü olup olamayacağı kanıtlanmaya çalışılmıştır (90,116-117). Ayrıca epikardiyal yağ dokusunun, yüksek-hızlı BT ve MRI ile kolaylıkla görüntülenmesi mümkün olmasına rağmen, bu metodların epikardiyal yağ doku kalınlığını görüntüleme yaygın olarak kullanımı pratik değildir. Iacobellis ve arkadaşları epikardiyal yağ dokusunun direk olarak saptanması için ekokardiyografi kullanılmasını önermişlerdir (83,90).

Yapılan bir çok geriatric yaş grubunun dışındaki hasta gruplarında ki çalışmalarda; epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik ölçümü ile metabolik sendromun klinik ve antropometrik parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (62). Bu nedenle;

epikardiyal yağ kütlesi intraabdominal viseral yağ miktarını yansıttığı için, bu dokunun ekokardiyografik olarak değerlendirilmesinin viseral yağlanma için güvenilir bir 'marker' olarak işe yarayabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda Pierdomenico SD ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada epikardiyal yağ doku kalınlığı ile normal kilo ve bel çevresi 102 cm altında olan hipertansif hastalarda MetS ile arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (118). Yine Martinez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada epikardiyal yağ doku kalınlığı >5mm olanlarda MetS tahmini iyi bir spesivite ve sensiviteye sahip olup yeni bir parametre olarak kullanılabilirliğini öngörmektedir (119). Bizim çalışmamızda Epikardiyal yağ doku kalınlığının metabolik sendrom hastalarının bağımsız prediktörü olduğu ve 7,3 mm üzerindeki değerlerin yüksek sensivite ve spesifite ile bu hastalığı gösterebileceği tespit edilmiştir.

Çalışmamızın çeşitli sınırlılıkları gözönünde bulundurulmalıdır. İlk olarak hasta sayımızın azlığı ve çalışmanın kesitsel özellikte olması ana kısıtlılıklardır. Ayrıca metabolik sendromlu hastaların tedavi sonrası parametreleri bakılıp tedavi öncesi ile karşılaştırılrsa idi epikardiyal yağ dokusu kalınlığının bu hastalardaki önemi daha iyi anlaşılabilir idi ve yazımızın değeri daha da artabilirdi.

Sonuç olarak, bu çalışma göstermiştir ki geriatric metabolik sendromlu hastaların epikardiyal yağ dokusu kalınlığı artmıştır ve bu hastaların bağımsız değişkeni olduğu, ayrıca metabolik sendrom tanısında yeri olabileceği görülmüştür. Yinede çok merkezli prospektif randomize çalışmalara bu konu ile ilgili ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, Imperatore G, Williams DE, Flegal KM, Narayan KM, Williamson DF. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA*. 2005; 293(15):1868-74.
2. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, Ernst ND, Horan M. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res*. 2000;8(9):605-19
3. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968-77.
4. Cubillos-Garzón LA, Casas JP, Morillo CA, Bautista LE. Congestive heart failure in Latin America: the next epidemic. *Am Heart J*. 2004;147(3):412-7.
5. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433-8
6. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, Shofer JB, Fish BE, Knopp RH, Kahn SE. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53(8):2087-94.
7. Dusserre E, Moulin P, Vidal H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1500(1):88-96
8. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21(6):697-738
9. Sharma AM. Mediastinal fat, insulin resistance, and hypertension. *Hypertension*. 2004;44(2):117-8
10. Metin Arslan, Ayşegül Atmaca, Göksun Ayvaz, Nilgün Başkal, Zeynel Beyhan ve ark. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; Metabolik sendrom klavuzu 2009.
11. Kylin E. *Zentralblatt Fuer Innere Med* 1923; 44: 105–27.

12. VAGUE J. Presse Med. 1947;55(30):339-40.
13. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37(12):1595-607.
14. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). Diabetes. 1992;41(6):715-22
15. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998;15(7):539-53.
16. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med. 1999;16(5):442-3.
17. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV; Strong Heart Study. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic american indians: the Strong Heart Study. Diabetes Care. 2003;26(3):861-7.
18. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285(19):2486-97.
19. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. Endocr Pract. 2003;9(3):237-52
20. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, Morris R, Zavaroni I, van Dam R, Feskens E, Gabriel R, Diet M, Nilsson P, Hedblad B; European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabetes Metab. 2002;28(5):364-76.
21. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. Lancet. 2005;366(9491):1059-62
22. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği Obezite, Lipid ve Metabolik Sendrom çalışma grubu. Metabolik Sendrom Tanı Klavuzu, 2009.
23. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature. 2001;414(6865):782-7

24. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683-9
25. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2444-9
26. Kozan Ö, Oğuz A, Erol Ç, Şenocak M, Öngen Z, Çelik Ş ve ark. Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması (Metsar): Amaç ve Protokol. *MN Kardiyoloji Dergisi* 2003; 10: 251-8.
27. Onat A. Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusunu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyoloji Dergisi* 2002; 30: 8-15.
28. Onat A, Senocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factor and interrelation with other risk factors. *Int J Angiol* 1995; 4: 94-8.
29. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, De Courten MP, Cameron AJ, Sicree RA, Dwyer T, Colagiuri S, Jolley D, Knuiman M, Atkins R, Shaw JE. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care*. 2002;25(5):829-34
30. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004 24;164(10):1066-76.
31. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP; San Antonio Heart Study. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*. 2004;110(10):1251-7.
32. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM; San Antonio Heart Study. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3153-9.
33. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2002;156(11):1070-7

34. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33(2):351-75
35. Anderson PJ, Critchley JA, Chan JC, Cockram CS, Lee ZS, Thomas GN, Tomlinson B. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(12):1782-8.
36. Han TS, Lean MEJ. Metabolic syndrome. *Medicine* 2006; 536-42.
37. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(2):19-24
38. Raitakari OT, Porkka KV, Rönnemaa T, Knip M, Uhari M, Akerblom HK, Viikari JS. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Diabetologia.* 1995;38(9):1042-50
39. Proietto J. Mechanisms of insulin resistance caused by nutrient toxicity. *Hepatol Res.* 2005;33(2):87-91
40. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(1):18-23.
41. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(4):677-85.
42. Minehira K, Tappy L. Dietary and lifestyle interventions in the management of the metabolic syndrome: present status and future perspective. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(12):7 following 1262.
43. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(9):2289-304.
44. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJ, Fortmann SP, Haffner SM, Wagenknecht L; Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care.* 2004;27(3):788-93.
45. Larance M, Ramm G, James DE. The GLUT4 code. *Mol Endocrinol.* 2008;22(2):226-33.

46. Armoni M, Kritz N, Harel C, Bar-Yoseph F, Chen H, Quon MJ, Karnieli E. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma represses GLUT4 promoter activity in primary adipocytes, and rosiglitazone alleviates this effect. *J Biol Chem*. 2003;278(33):30614-23.
47. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999;341(4):248-57.
48. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(4):665-79.
49. White MF, Kahn CR. The insulin signaling system. *J Biol Chem*. 1994;269(1):1-4.
50. Després JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med*. 2006;38(1):52-63.
51. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-7.
52. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*. 2005;330(6):280-9.
53. Kahn CR. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes*. 1994;43(8):1066-84.
54. Boden G. Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111(3):121-4.
55. Murakami T, Michelagnoli S, Longhi R, Gianfranceschi G, Pazzucconi F, Calabresi L, Sirtori CR, Franceschini G. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification/transfer and HDL remodeling in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15(11):1819-28.
56. Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL. Increased apo A-I and apo A-II fractional catabolic rate in patients with low high density lipoprotein-cholesterol levels with or without hypertriglyceridemia. *J Clin Invest*. 1991;87(2):536-44.
57. Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, Kearney MT. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabet Med*. 2003;20(4):255-68.
58. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes Res*. 2003;11(11):1278-89.
59. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004;110(4):380-5.

60. Anand SS, Yi Q, Gerstein H, Lonn E, Jacobs R, Vuksan V, Teo K, Davis B, Montague P, Yusuf S; Study of Health Assessment and Risk in Ethnic Groups; Study of Health Assessment and Risk Evaluation in Aboriginal Peoples Investigators. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;108(4):420-5.
61. Gallagher EJ, Leroith D, Karnieli E. The metabolic syndrome from insulin resistance to obesity and diabetes. *Med Clin North Am*. 2011;95(5):855-73.
62. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2(10):536-43.
63. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J*. 2007;153(6):907-17.
64. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev*. 2007;8(3):253-61.
65. Reiner L, Mazzoleni A, Rodriguez FL. Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *AMA Arch Pathol*. 1955;60(4):369-73.
66. Schejbal V. [Epicardial fatty tissue of the right ventricle morphology, morphometry and functional significance]. *Pneumologie*. 1989;43(9):490-9.(102 nolu kaynak)
67. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(12):1311-9.
68. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res*. 2008;40(7):442-5.
69. Marchington JM, Pond CM. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vitro. *Int J Obes*. 1990;14(12):1013-22.
70. Sacks HS, Fain JN, Holman B, Cheema P, Chary A, Parks F, Karas J, Optican R, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY, Carter RA, Robbins T, Wolford D, Samaha J. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3611-5.
71. 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.
72. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser RS, Kumar S, McTernan PG. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:1.

73. Chaldakov GN, Fiore M, Stankulov IS, Manni L, Hristova MG, Antonelli A, Ghenev PI, Aloe L. Neurotrophin presence in human coronary atherosclerosis and metabolic syndrome: a role for NGF and BDNF in cardiovascular disease? *Prog Brain Res.* 2004;146:279-89.
74. Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J, Blaha J, Anderlova K, Lacinova Z, Haluzikova D, Bosanska L, Vokurka M, Svacina S, Haluzik M. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4620-7.
75. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC, Voon WC, Sheu SH, Lai WT. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(2):268-74.
76. Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY, Carter RA, Tichansky DS, Madan AK. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(5):810-5.
77. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, Gallo P, di Gioia CR. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine.* 2005;29(6):251-5.
78. Iacobellis G, di Gioia CR, Cotesta D, Petramala L, Travaglini C, De Santis V, Vitale D, Tritapepe L, Letizia C. Epicardial adipose tissue adiponectin expression is related to intracoronary adiponectin levels. *Horm Metab Res.* 2009;41(3):227-31.
79. Silaghi A, Achard V, Paulmyer-Lacroix O, Scridon T, Tassistro V, Duncea I, Clément K, Dutour A, Grino M. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293(5): 1443-50.
80. Iacobellis G, di Gioia CR, Di Vito M, Petramala L, Cotesta D, De Santis V, Vitale D, Tritapepe L, Letizia C. Epicardial adipose tissue and intracoronary adrenomedullin levels in coronary artery disease. *Horm Metab Res.* 2009;41(12):855-60.
81. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(4):887-92.
82. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK, Rhee SJ, Lee EM, Lee J, Yoo NJ, Kim NH, Park JC. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J.* 2007;71(4):536-9.

83. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, Leonetti F. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res.* 2003;11(2):304-10.
84. Sade LE, Eroglu S, Bozbaş H, Ozbiçer S, Hayran M, Haberal A, Müderrisoğlu H. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis.* 2009;204(2):580-5.
85. Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, Di Marco GM, Aronne L, Credendino M, Siniscalchi C, Calabrò P, Cotrufo M, Calabrò R. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(4):549-55.
86. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol.* 2004;94(8):1084-7.
87. Iacobellis G, Pond CM, Sharma AM. Different "weight" of cardiac and general adiposity in predicting left ventricle morphology. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(10):1679-84.
88. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbiccer S, Ozgul AS, Bozbas H, Aydinalp A, Muderrisoglu H. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(3):211-7.
89. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY, Yoon MH, Hwang GS, Tahk SJ, Shin JH. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart.* 2008;94(3):7-8.
90. Iacobellis G, Ribaudo 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):5163-8.
91. Heymes C, Bendall JK, Ratajczak P, Cave AC, Samuel JL, Hasenfuss G, Shah AM. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(12):2164-71.
92. Kalra DK, Zhu X, Ramchandani MK, Lawrie G, Reardon MJ, Lee-Jackson D, Winters WL, Sivasubramanian N, Mann DL, Zoghbi WA. Increased myocardial gene expression of tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide synthase-2: a potential mechanism for depressed

- myocardial function in hibernating myocardium in humans. *Circulation*. 2002;105(13):1537-40.
93. Laine P, Kaartinen M, Penttilä A, Panula P, Paavonen T, Kovanen PT. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation*. 1999;99(3):361-9.
94. Zhang L, Zalewski A, Liu Y, Mazurek T, Cowan S, Martin JL, Hofmann SM, Vlassara H, Shi Y. Diabetes-induced oxidative stress and low-grade inflammation in porcine coronary arteries. *Circulation*. 2003;108(4):472-8.
95. Miyata K, Shimokawa H, Kandabashi T, Higo T, Morishige K, Eto Y, Egashira K, Kaibuchi K, Takeshita A. Rho-kinase is involved in macrophage-mediated formation of coronary vascular lesions in pigs in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(11):2351-8.
96. Shimokawa H, Ito A, Fukumoto Y, Kadokami T, Nakaike R, Sakata M, Takayanagi T, Egashira K, Takeshita A. Chronic treatment with interleukin-1 beta induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo. The role of platelet-derived growth factor. *J Clin Invest*. 1996;97(3):769-76.
97. Löhn M, Dubrovskaja G, Lauterbach B, Luft FC, Gollasch M, Sharma AM. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *FASEB J*. 2002;16(9):1057-63.
98. Malavazos AE, Ermetici F, Coman C, Corsi MM, Morricone L, Ambrosi B. Influence of epicardial adipose tissue and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. *Int J Cardiol*. 2007;121(1):132-4.
99. Kessels K, Cramer MJ, Velthuis B. Epicardial adipose tissue imaged by magnetic resonance imaging: an important risk marker of cardiovascular disease. *Heart*. 2006;92(7):962.
100. Iacobellis G. Imaging of visceral adipose tissue: an emerging diagnostic tool and therapeutic target. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*. 2005;5(4):345-53.
101. Abbara S, Desai JC, Cury RC, Butler J, Nieman K, Reddy V. Mapping epicardial fat with multi-detector computed tomography to facilitate percutaneous transepical arrhythmia ablation. *Eur J Radiol*. 2006;57(3):417-22.
102. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Waist circumference as the best predictor of noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) compared to body mass index, waist/hip ratio and other anthropometric measurements in Mexican Americans--a 7-year prospective study. *Obes Res*. 1997;5(1):16-23.

103. Ross R, Shaw KD, Rissanen J, Martel Y, de Guise J, Avruch L. Sex differences in lean and adipose tissue distribution by magnetic resonance imaging: anthropometric relationships. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(6):1277-85.
104. Kamel EG, McNeill G, Van Wijk MC. Usefulness of anthropometry and DXA in predicting intra-abdominal fat in obese men and women. *Obes Res.* 2000;8(1):36-42.
105. Bonora E, Micciolo R, Ghiatas AA, Lancaster JL, Alyassin A, Muggeo M, DeFronzo RA. Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements? *Metabolism.* 1995;44(12):1617-25.
106. Iwao S, Iwao N, Muller DC, Elahi D, Shimokata H, Andres R. Does waist circumference add to the predictive power of the body mass index for coronary risk? *Obes Res.* 2001;9(11):685-95.
107. Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Azjen S, Zanella MT, Ferreira SR. Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. *Obes Res.* 2003;11(12):1488-94.
108. Pontiroli AE, Pizzocri P, Giacomelli M, Marchi M, Vedani P, Cucchi E, Orena C, Folli F, Paganelli M, Ferla G. Ultrasound measurement of visceral and subcutaneous fat in morbidly obese patients before and after laparoscopic adjustable gastric banding: comparison with computerized tomography and with anthropometric measurements. *Obes Surg.* 2002;12(5):648-51.
109. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6300-2.
110. Ishii T, Asuwa N, Masuda S, Ishikawa Y. The effects of a myocardial bridge on coronary atherosclerosis and ischaemia. *J Pathol.* 1998;185(1):4-9.
111. Eiras S, Teijeira-Fernández E, Shamagian LG, Fernandez AL, Vazquez-Boquete A, Gonzalez-Juanatey JR. Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue. *Cytokine.* 2008;43(2):174-80.
112. Tok D, Çağlı K, Kadife I, Turak O, Özcan F, Başar FN, Gölbaşı Z, Aydoğdu S. Impaired coronary flow reserve is associated with increased echocardiographic epicardial fat thickness in metabolic syndrome patients. *Coron Artery Dis.* 2013;24(3):191-5.
113. Atakan A, Macunluoglu B, Kaya Y, Ari E, Demir H, Asicioglu E, Kaspar C. Epicardial fat thickness is associated with impaired coronary flow reserve in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2014;18(1):62-9.

114. Sengul C, Cevik C, Ozveren O, Oduncu V, Sunbul A, Akgun T, Can MM, Semiz E, Dindar I. Echocardiographic epicardial fat thickness is associated with carotid intima-media thickness in patients with metabolic syndrome. *Echocardiography*. 2011;28(8):853-8.
115. 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(1):31-42.
116. Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP, Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(4):683-8.
117. Nguyen-Duy TB, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(6):1065-71.
118. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Neri M, Cuccurullo F. Epicardial adipose tissue and metabolic syndrome in hypertensive patients with normal body weight and waist circumference. *Am J Hypertens*. 2011;24(11):1245-9.
119. Lima-Martínez MM, Paoli M, Donis JH, Odreman R, Torres C, Iacobellis G. [Cut-off point of epicardial adipose tissue thickness for predicting metabolic syndrome in Venezuelan population]. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(10):570-6.