

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA EPİKARDİYAL YAĞ
DOKUSU KALINLIĞI İLE METABOLİK PARAMETRELER
ARASINDAKİ İLİŞKİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. BUŞRA NİĞDELİOĞLU

TEZ DANIŞMANI

DOÇ DR. AYTEKİN ALÇELİK

BOLU 2013

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimimi artırmamda yardımcı olan Anabilim Dalı başkanı değerli hocam Prof. Dr. Haluk Şavlı'ya,

Tez çalışması boyuncadanışmanlığımı yürüten ve önemli tecrübeleri ile bana yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Aytekin Alçelik'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışmalarımın her aşamasında katkılarını esirgemeyen, öğrenim dönemime önemli katkıları olan ve her konuda bana destek olan değerli hocalarıma,

Asistanlık dönemim sırasında bana yardımları bulunan tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde yanımda olan ve her konuda destek olan aileme ve eşime

Teşekkür ve saygılarımla..

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	1
İÇİNDEKİLER.....	2
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	4
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	5
TABLolar DİZİNİ.....	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. TİP 2 DM.....	8
2.1.1. Tanım.....	8
2.1.2. Epidemiyoloji.....	8
2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez.....	9
2.1.4. Tanı Kriterleri.....	11
2.1.5. İnsülin Direnci.....	14
2.1.6. Tip 2 DM, İnsülin Direnci ve Artmış Kardiyovasküler Risk.....	18
2.2. ATEROSKLEROZ.....	19
2.2.1. Tanım ve Patogenez.....	19
2.2.2. Aterosklerotik Risk Faktörleri.....	20
2.2.3. Ateroskleroz ve Hipertansiyon.....	22
2.2.4. Ateroskleroz, Hiperlipidemi, Sigara, Yaş ve Cinsiyet, DM.....	23
2.2.5. Vücut Kitle İndeksi.....	24
2.3. EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU VE KALP.....	25
2.3.1 Epikardiyal Yağ Dokusunun İşlevleri.....	26
2.3.2. Obezite ile İlişkisi.....	27
2.3.3. Koroner Arter Hastalıkları ile İlişkisi.....	28
2.3.4. Kardiyak Fonksiyonlar ile İlişkisi.....	29
2.3.5. Görüntüleme Yöntemleri.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31

4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ.....	46
7. ÖZET.....	47
8. ABSTRACT.....	48
9. KAYNAKLAR.....	49
10. ÖZGEÇMİŞ.....	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADA	: American Diabetes Association
AF	: Atriyal fibrilasyon
ATP	: Adult treatment panel
ÇKBT	: Çok kesitli bilgisayarlı tomografi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DM	: Diyabetes mellitus
EYD	: Epikardiyal yağ doku
HDL	: High density lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
IDF	: International Diabetes Federation
JNC	: Joint National Committee
KAH	: Koroner arter hastalığı
LDL	: Low density lipoprotein
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NCEP	: National cholesterol education program
NDDG	: National diabetes data group
NHANES	: National health and nutrition examination survey
NO	: Nitrik oksit
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
RIA	: Radyoimmünoassay
SVH	: Serebrovasküler hastalık
TEKHARF	: Türk erişkinlerinde kalp hastalıkları ve risk faktörleri
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
VKİ	: Vücut kitle indeksi
mm	: milimetre
μ	: mikron
μm ²	: mikron metrekare

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Tip 2 DM patogenezi	10
Formül 2.1:Vücut Kitle İndeksi (kg/m^2) = $\text{ağırlık (kg)} / (\text{boy})^2 (\text{m}^2)$	24
Şekil 4.1: DM ve Kontrol Gruplarında EYD Kalınlıkları	37
Şekil 4.2: Obezite Varlığına Göre EYD Kalınlığı	38

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: 1997 ADA Diyabet Tanı Kriterleri	12
Tablo 2.2: 1999 DSÖ kriterlerine göre diyabet tanısı	12
Tablo 2.3: ADA 2003 Kriterlerine Göre Diyabet Tanısı ve BGT Derecelendirilmesi	12
Tablo 2.4: DM ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri	13
Tablo 2.5: İnsülin direnci sendromlarının klinik sınıflaması	15
Tablo 2.6: Ciddi insülin direnci sendromlarının sınıflaması	16
Tablo 2.7: Vücut kitle indeksi değerlerine göre DSÖ obezite sınıflaması	25
Tablo 4.1: Çalışma Gruplarının Demografik, Anamnez ve Fizik Muayene Bulguları	33
Tablo 4.2: Vakaların Bel Çevresi Ölçümüne Göre Gruplara Dağılımı	34
Tablo 4.3: Vakaların VKİ'ne Göre Gruplara Dağılımı	34
Tablo 4.4: Çalışma Gruplarının Laboratuvar Bulguları	35
Tablo 4.5: Cinsiyete Göre Grupların EYD Kalınlığı Ortalamaları	36
Tablo 4.6: Sigara İçimine Göre Grupların EYD Kalınlığı Ortalamaları	36
Tablo 4.7: HT Varlığına Göre Grupların EYD Kalınlığı Ortalamaları	37
Tablo 4.8: VKİ'ne Göre Grupların EYD Kalınlığı Ortalamaları	39
Tablo 4.9: EYD kalınlığı ile Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Düzeyleri ve Önemlilik Katsayıları	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan ciddi bir halk sağlığı problemidir. Tip 2 DM, diyabetin en yaygın formu olup diyabet vakalarının % 90'ını oluşturmaktadır. İnsülin rezistansı veya anormal insülin sekresyonu ile karakterize edilen tip 2 DM'de yüksek kan glukoz düzeyleri ve diyabetik dislipidemi, ateroskleroz, nefropati, retinopati ve nöropati gibi yaşam kalitesini bozan, hayatı tehdit eden komplikasyonlara sebep olur (1). DM, kardiyovasküler hastalıklar için majör risk faktörü olarak tanımlanmıştır. DM, koroner arter hastalığının mortalitesini 2 ila 4 kat arttırmaktadır (2).

Koroner arter hastalığı (KAH) dünyada ve ülkemizde ölümün en sık ve en önemli nedenidir (3). DM, hipertansiyon, sigara kullanımı ve aile öyküsü varlığının kardiyovasküler olayların ancak yarısını öngörebileceği tarama çalışmalarında gösterilmiştir (4). Bu amaçla yeni risk faktörleri belirlenip tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Bu risk faktörlerinden birisi olarak epikardiyal yağ dokusu (EYD) kalınlığı ve KAH ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Perikardiyal yağ dokusunun; vücut kitle indeksi, metabolik risk faktörleri ve viseral abdominal yağ dokusu ile korelasyonu gösterilmiştir (4).

EYD parakardiyal yağ dokusu ile beraber viseral torasik yağ dokusu olan perikardiyal yağ dokusunu oluşturmaktadır. EYD'nin, vücuttaki diğer yağ dokularından farklı özellikleri bulunmaktadır. EYD'de adipositler, daha küçük boyuttadır; farklı yağ asidi bileşenlerine sahiptir. Daha fazla protein içermekte, daha hızlı olarak yağ asidi depolamaktadır. İnsülinin indüklediği lipogenez daha hızlı olarak meydana gelmektedir. EYD kalınlığının vücut kitle indeksi ile zayıf bir korelasyonu bulunsa da genel vücut adipozitesi ile kuvvetli bir direkt ilişkisi bulunmaktadır (5).

EYD kalınlığının; visseral yağ dokusu kalınlığı, bel çevresi, diastolik kan basıncı, plazma insülin seviyesi, açlık plazma glukozu, HDL kolesterol seviyesi, LDL kolesterol seviyesi, adiponektin ve insülin rezistansı ile korele olduğu gösterilmiştir. Artmış EYD 'nin kardiyovasküler hastalık riskinin tahmin edilmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir (4).

Çalışmamızda Tip 2 DM hastalarında EYD kalınlığı ile metabolik parametrelerin ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tip 2 DM

2.1.1. Tanım

Diyabetes mellitus (DM), insülin salınımı, insülin etkisi ya da her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan, özellikle hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması bozuklukları ve hızlanmış aterosklerozla birlikte mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla seyreden kronik bir metabolizma hastalığıdır (6). Tip 2 DM, değişik derecelerde insülin direnci, bozulmuş insülin salınımı ve glukoz üretiminde artma ile karakterize heterojen bir hastalıktır (2).

2.1.2. Epidemiyoloji

Geçtiğimiz yirmi yılda dünyada DM prevalansı dramatik bir artış göstermiştir ve yakın gelecekte bu artışın devam edeceği öngörülmektedir. ABD’de 1976-1994 yılları arasında DM prevalansı %8.9’dan %12.3’e, bozulmuş açlık glukozu prevalansı %6.5’den %9.7’ye yükselmiştir. Tip 1 ve Tip 2 DM’ nin prevalansı bütün dünyada artmaktadır. Obezitenin artışı ve aktivitenin azalmasıyla birlikte Tip 2 DM daha hızlı artış göstereceği öngörülmektedir (2).

Tip 1 ve Tip 2 DM insidansı önemli coğrafi farklılıklar göstermektedir. Tip 1 DM insidansının en yüksek olduğu bölge İskandinavya’dır. Örneğin Finlandiya’da yıllık insidans 35/100.000’dir. Tip 1 DM insidansının en düşük olduğu bölge ise Pasifik kıyısı olarak saptanmıştır. Japonya ve Çin’in yıllık insidansı 3-5/100.000’dir. Kuzey Avrupa ve ABD’de ise Tip 1 DM yıllık insidansı 8-17/100.000 olarak saptanmıştır. Tip 1 DM insidansındaki bu farklılık farklı etnik gruplarındaki yüksek riskli HLA alellerinin sıklığına bağlanmaktadır (2).

Dünya’da Tip 2 DM ve öncüsü bozulmuş glikoz toleransı prevalansı, en yüksek bazı Pasifik adalarında, orta düzeyde Hindistan, ABD gibi ülkelerde saptanmış olup, Rusya ve Çin’de görece olarak düşüktür. Bu farklılık genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkisine bağlanmıştır (2).

Türkiye’de 2010 yılında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması’na (TURDEP-II) (7) göre, erişkin toplumda diyabet sıklığı % 13.7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada diyabet prevelansının kentlerde daha fazla olduğu ancak kentsel ve kırsal bölgelerde diyabet sıklığının önemli bir fark göstermediği anlaşılmıştır. Bölgesel olarak incelendiğinde prevalansın en fazla olduğu bölge % 18.2 ile

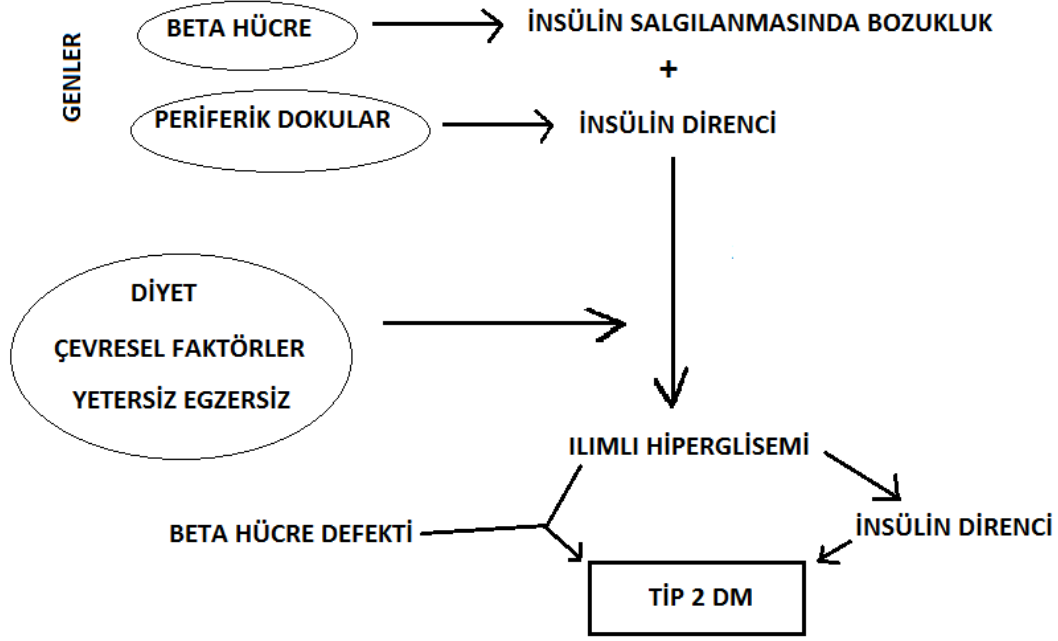
Doğu Anadolu iken, en az olduğu bölge ise %14.5 ile Kuzey Anadolu'dur. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde, diyabet sıklığının kadınlarda biraz daha fazla olduğu ancak aradaki farkın çok anlamlı olmadığı belirtilmiştir. TURDEP-I'de (8) 45-49 yaş aralığından itibaren nüfusun en az %10'u diyabetli iken TURDEP-II'de 40-44 yaş aralığından itibaren %10'un üzerindeki diyabet sıklığı başlamaktadır. 1998 yılına göre diyabetin başlama yaşı 5 yıl azalmıştır (7,8).

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

Tip 2 DM, etiyojisinde genetik ve çevresel faktörlerin bulunduğu heterojen bir hastalıktır. Hastalığın temel patolojisini oluşturan iki mekanizma; insülin direnci ve insülin sekresyonunda bozulmadır (2). Tip 2 DM, “obez” ve “non-obez” olarak iki alt gruba ayrılmaktadır. Hastalığın temelindeki iki mekanizma da bu alt tiplerin her birinde bulunmakla birlikte, obez alt grubunda glukoz intoleransında, insülinin etkisine doku rezistansı ön planda iken, non-obez alt grubunda insülin sekresyon bozukluğu daha belirgindir (9).

Kan glukozunun normal aralıkta tutulması, insüline karşı dokunun duyarlılığı ile insülin salınımı arasındaki dinamik ilişkinin dengelenmesine bağlıdır. Pankreas beta hücresi fonksiyonları normal iken, ciddi insülin direnci durumlarında bile, insülinin etkisindeki defektleri kapatmaya yetecek kadar insülin salgılanabilir. Bundan hareketle tip 2 DM gelişimi için, hem insülin salınımında hem de insülin etkisinde defekt olması şarttır. Primer bozukluğun hangisi olduğu tartışmalıdır (9-11). Ancak, çalışmaların çoğu insülin direncinin, insülin salınım bozukluğundan daha önce olduğunu ortaya koymaktadır (12).

Çoğunlukla ileri yaşlarda ortaya çıkan ve artan vücut ağırlığı ile ilişkili olan tip 2 DM'de normal glukoz toleransından tip 2 DM kliniğine geçişte genetik faktörlerin baskın rol oynadığı ileri sürülmüştür (13). Tip 2 DM patogenezi şekil 2.1'de özetlenmiştir.



Şekil 2.1: Tip 2 DM patogenezi (14).

Tip 2 DM üç tane fizyopatolojik anormallikle karakterizedir. Bunlar: insülin salınımının bozulması, periferik dokularda insülin etkisine direnç oluşması ve hepatik glukoz üretiminin artmasıdır.

İnsülinin başta karaciğer ve kas dokuları olmak üzere periferik dokulardaki etkinliğinin azalması insülin direncinin nedenidir. İnsülin direnci hem periferik dokularda glukoz kullanımının bozulmasına hem de karaciğerden glukoz çıkışının arttırılmasına neden olur. İnsülin direncinin bu iki etkisi de hiperglisemiye neden olur (2). Tip 2 DM’de insülin direncinin mekanizması henüz bilinmemektedir. İskelet kasında insülin reseptör düzeylerinin ve tirozin kinaz aktivitesinin azaldığı bilinmektedir ancak bu durumun hiperinsülinemiye sekonder ortaya çıktığı, insülin direncinin primer nedeni olmadığı düşünülmektedir (2). İnsülin rezistansı ile seyreden sendromlarda bugüne kadar 35’ten fazla insülin reseptör mutasyonu tanımlanmıştır. Bu mutasyonların çoğu, tip A sendrom, Leprachaunizm ve Rabson Mendenhall sendromunda görülmektedir. İnsülin rezistansının bugüne kadar açık olarak tanımlanmış tek genetik sebebi insülin reseptör mutasyonları olmasına rağmen, tip 2 DM hastalarında insülin reseptör mutasyonları oldukça nadir görülmektedir (15).

Tip 2 DM’de başlangıç aşamasında normal glukoz toleransını devam ettirmek için, insülin direncine cevap olarak insülin salınımı artar. Daha sonra insülin salınımı azalır ve yetersiz insülin salınımı durumu ortaya çıkar. Tip 2 DM’de insülin salınımının azalmasının nedeni bilinmemektedir (2). Tip 2 DM gelişme riskine sahip toplumlarda hafif derecede hiperinsülinemi görülebilmektedir. Bu durum kan şekerindeki fizyolojik yükselmelere karşı beta hücre cevapsızlığıdır (16). Diyabetik kişilerde birinci ve bazen ikinci faz insülin salınımı azalmıştır. Önce ilk faz bozulmaktadır. Bozulmuş insülin sekresyonu, plazma glukoz konsantrasyonlarında aşırı ve uzun süren artışlara neden olmaktadır. Postprandiyal hiperglisemi, beta hücresi için persistan bir uyarı olduğundan, salınan total insülin miktarında artış olmakta ve postprandiyal hiperinsülinemi oluşmaktadır. Başlangıçta plazma glukoz konsantrasyonunu regüle etmek için yeterli olan bu hiperinsülinemi durumu, beta hücresindeki hasarın progresif karakteri nedeniyle yetersiz kalır ve açlık hiperglisemisi gelişir. Açlık hiperglisemisi, pankreastan gün boyu insülin salınımı için sürekli bir uyarıdır. Sonuçta açlık hiperinsülinemisi gelişmektedir. Açlık insülin konsantrasyonunun artışı, hedef dokulardaki insülin reseptörlerinin sayıca azalmasına ve insülinin periferik etkilerinin bozulmasına neden olur (17,18).

Karaciğerde glukoz üretiminde artış olmasının primer bozukluk olduğunu gösteren kanıt düzeyinde bulgu yoktur.

2.1.4. Tanı Kriterleri

Diyabetes Mellitus’un bireysel ve toplumsal boyutunun önemi, tanı koymada çabuk, zahmetsiz, ucuz ve güvenilir yöntemlerin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Yıllarca süren çalışmalar sonucunda 1979 yılında Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu-National Diabetes Data Group (NDDG) (19), 1980 ve 1985 yıllarında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (20), DM tanı kriterlerine dair düzenlemeler yapmışlardır. Bunların sonucunda oral glukoz tolerans testi (OGTT), standardize edilmiş, normal ve DM haricinde bozulmuş glukoz toleransını da kapsayan bir sınıflama ortaya çıkmıştır (21). Son yıllarda bu kriterlerin yeniden gözden geçirilmesi ihtiyacı doğmuş ve 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamıştır. Bu kriterlere göre, plazma açlık glukoz seviyesine bakılarak, bozulmuş açlık glukozu-impaired fasting glucose (IFG) ve diyabet şeklinde bir sınıflama yapılması öngörülmektedir (22) (Tablo 2.1). 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü, ADA’nın yayınladığı bu kriterleri bir takım küçük revizyonlarla kabul etmiştir (Tablo 2.2). 2003 yılında ADA, bozulmuş açlık glukozu için bir revizyon yapmıştır (Tablo 2.3). DSÖ ve

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2006 yılında yayınladığı raporda 1999 yılı kriterlerinin korunmasını benimsemiştir. ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD), 2007 yılında yayınladığı konsensüs raporlarında 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmuştur (23).

Tablo 2.1: 1997 ADA Diyabet Tanı Kriterleri

TANI	AÇLIK GLUKOZU
Diyabetes Mellitus	>126 mg/dL
Bozulmuş Açlık Glisemisi	110-125 mg/dL

Tablo 2.2: 1999 DSÖ kriterlerine göre diyabet tanısı

Tanı	Açlık glukozu	2. saat glukozu
Diyabetes Mellitus	>126 mg/dL	>200 mg/dL
Bozulmuş Glukoz Toleransı	<126 mg/dL	140-200 mg/dL
Bozulmuş Açlık Glisemisi	110-125 mg/dL	<140 mg/dL
Sağlıklı	<110 mg/dL	<140 mg/dL

Tablo 2.3: ADA 2003 Kriterlerine Göre Diyabet Tanısı ve Bozulmuş Glukoz Toleransının Derecelendirilmesi

Kategori	Açlık Plazma Glukozu	2. Saat Plazma Glukozu
Normal	<100 mg/dL	<140 mg/dL
Bozulmuş Açlık Glukozu	100-125 mg/dL	
Bozulmuş Glukoz Toleransı		140-199 mg/dL
Diyabet	≥126 mg/dL	≥200 mg/dL

2008 yılında ADA, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransını “prediyabet” olarak tanımlama eğilimine girmiştir. 2003 ve 2010 revizyonlarını da kapsayan

diyabet ve glukoz metabolizması bozukluklarının yeni tanı kriterleri tablo 2.4'te verilmiştir (23).

Tablo 2.4: Diyabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri

	Aşkar DM	İzole BAG**	İzole BGT***	BAG + BGT	Yüksek DM Riski
Açlık Plazma Glukozu*	≥126 mg/dL	100-125 mg/dL	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
75 g OGTT 2.saat plazma glukozu	≥200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
Rastgele Plazma Glukozu	≥200 mg/dL + Diyabet Semptomları	-	-	-	-
Hb A1c	≥%6.5	-	-	-	%5.7-6.4

*8 saat ve üzeri açlık sonrası, ** Bozulmuş Açlık Glukozu, *** Bozulmuş Glukoz Toleransı

Bu kriterlere göre diyabet tanısı dört yolla konabilir. Ciddi derecede diyabet semptomlarının varlığı durumları dışında, bir yöntemle konulan tanının daha sonra diğer bir yöntemle doğrulanması gerekmektedir. Bu kriterler venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır. Tam kan, kapiller kan ve serum glisemi değerleri biraz daha düşük olduğu için düzeltilmiş olarak hesaplanması gerekmektedir (23).

Tam kan, kapiller kan ve serum glukoz düzeylerinin plazma glukozuna göre standardize edilmesi:

$$\text{Plazma glukoz (mg/dL)} = 0.558 + (20.254 * \text{tam kan glukoz (mg/dL)} / 18)$$

$$\text{Plazma glukoz (mg/dL)} = 0.102 + (19.295 * \text{kapiller kan glukoz (mg/dL)} / 18)$$

$$\text{Plazma glukoz (mg/dL)} = -0.137 + (18.951 * \text{serum glukoz (mg/dL)} / 18)$$

Bu hesaplamalara göre, venöz plazmada 126 mg/dL ölçülen glukoz düzeyi, tam kanda 112 mg/dL (-%11), kapiller kanda 118 mg/dL (-%7), serumda ise 120 mg/dL (-%5) olarak ölçülür (23).

2.1.5. İnsülin Direnci

Endojen ve eksojen insülinin, hedef dokularda yeterli ve beklenen düzeyde etkili olmaması insülin direnci olarak tanımlanır (24). Benzer bir şekilde, invivo ortamda, belirli bir plazma glukoz düzeyine göre insülin düzeyinin bulunması beklenen konsantrasyonun çok üzerinde olması durumunda insülin direncinden söz edilir (25). Metabolik yönden, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması ya da insüline karşı hücre düzeyinde beklenen duyarlılığın azalması olarak tanımlanabilir (20).

İnsülin direncini ilk defa 1936 yılında Himsworth ve Kerr yaptıkları çalışmada “insülin insensitivitesi” olarak tanımlamışlardır (26). Çalışmada obez diyabetik vakalara oral glukoz verilmiş, sonrasında verilen eksojen insüline görece olarak zayıf glukoz cevabı elde edilmiş ve bu durum insülin insensitivitesine neden olmuştur (26). İlerleyen yıllarda radyoimmünoassay (RIA) yönteminin gelişimiyle kan insülin düzeyi ölçülmeye başlanmış ve tip 2 DM hastalarında kan insülin düzeyinin yüksek olduğu anlaşılmıştır.

1988 yılında Reaven obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının tesadüften öte bir sıklıkta birlikteliğini gözlemleyerek aynı metabolik kökenden kaynaklandıklarını ileri sürmüştür. İnsülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glukoz toleransı, hipertrigliseridemi, azalmış HDL kolesterol konsantrasyonu ve hipertansiyondan oluşan “insülin direnci sendromu” nu (sendrom X) tanımlamıştır (27). Ancak günümüzde bu patolojilerle insülin direnci arasındaki ilişki tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (28).

İnsülin direncinin prevalansı bilinmemektedir. Normal glukoz toleranslı ve görünürde sağlıklı olan birçok kişide dahi insüline duyarlılık geniş bir aralıkta dalgalanmaktadır (29). İnsülin duyarlılığının önemli bir belirleyicisi kabul edilen vücut yağ oranı, olguların ancak üçte birinde insülin direnciyle ilişkili bulunurken, intraabdominal yağ dokusu olguların çoğunda insülin direnciyle ilişkili bulunmuştur (26). İnsülin direncini belirleyen birçok genetik ve çevresel faktör bulunmaktadır. İnsülin reseptör genine ait mutasyonların, insülin direnci vakalarında anlamlı bir yerinin olmadığı yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur ve sınırlı sayıda hastada bu gene ait allelden birinde nokta mutasyonu saptanmıştır (30,31). Glukoz taşıyıcı molekülleri ifade eden genlerin mutasyonuna bağlı insülin direnci gelişebilmektedir ancak vakalar oldukça nadirdir. Kusari ve arkadaşlarının (32) çalışmasında 17.kromozom üzerinde bulunan insüline duyarlı glukoz taşıyıcısı olan GLUT-4’ ü kodlayan gende nokta mutasyonuna bağlı insülin direnci geliştiği bildirilmiş ancak yalnızca bir tane tip

2 DM olgusu ile bildirilmiştir. Waltson ve arkadaşları (33) Pima Kızılderilileri üzerinde yaptıkları çalışmada, lipoliz ve termogeneze görevli beta-3 adrenoreseptörünü şifreleyen gen üzerinde bir mutasyon varlığı gösterdiler ve buna bağlı olarak lipolizin engellendiğini, visseral yağ dokusunun enerji metabolizması dengesinin bozulduğunu ve bunlara bağlı olarak tip 2 DM ortaya çıkışının hızlandığını gösterdiler. Viden ve arkadaşları (34) metabolik sendrom özelliği taşıyan Batı Finlandiyalı hastalarda yaptıkları çalışmada, beta-3 adrenerjik reseptörüne ait benzer bir mutasyon bildirdiler ve söz konusu mutasyonun abdominal şişmanlık ve insülin direnci ile birlikte bulunduğunu, tip 2 DM'nin oluşumunu çabuklaştırdığını belirttiler. İnsülin direncine yol açtığı bilinen temel çevresel faktörler: sedanter yaşam, aşırı kalorili diyet, kilo alma, android tip obezite ve sigaradır (35). Bunların dışında, anne karnında iken annenin yetersiz beslenmesi, metabolik anormallikler, hayatın ilk dönemlerine malnütrisyon, çocukluk döneminde yüksek kalorili beslenme alışkanlıkları gibi nedenlerle de insülin direnci oluştuğu gösterilmiştir (36).

İnsülin direncinin sınıflaması, hafif-orta derecede insülin direnci olan ve normal fenotipe sahip olan hastalar (28) ve insüline cevabın ileri derecede azaldığı ciddi insülin direnci olan hastalar (28,37) olmak üzere iki ana başlık altında yapılmaktadır (Tablo 2.5, 2.6).

Tablo 2.5: Hafif-orta derecede ve normal fenotipte insülin direnci sendromlarının klinik sınıflaması

1. Primer

1. İnsüline bağımlı olmayan tip 2 DM
2. Obezite
3. Polikistik over sendromu
4. Hipertansiyon
5. Sendrom X
6. Proinsülin-insülin inkomplet konversiyonu
7. İnsülinin reseptör ve postreseptör düzeyinde bilinmeyen defektleri

2. Sekonder

1. Kalp yetmezliği
2. Böbrek yetmezliği
3. Siroz

4. Otoimmün insülin direnci
5. Tip 1 DM
6. Tip 2 DM
7. Fizyolojik durumlar (puberte, gebelik, yaşlılık)
8. Endokrinopatiler
 1. Cushing Sendromu
 2. Akromegali
 3. Feokromasitoma
 4. Tirotoksikoz)
9. İnsülin non-hormonal antagonistlerinin artışı
 1. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)
 2. Serbest yağ asitleri
 3. Anti-insülin antikor (Ab)
 4. Antireseptör Ab
 5. Amilin
 6. Leptin
 7. Rezistin
10. Diğer nedenler
 1. Sepsis
 2. Asidoz
 3. Üremi

Tablo 2.6: Ciddi insülin direnci sendromlarının sınıflaması

A) Kalıtsal

1. Tip A sendromu ve varyantları
2. Leprechaunism
3. Rabson-Mendenhall sendromu
4. Lipodistrofiler

- i. Yaygın lipodistrofi (Berardinelli-Seip; otozomal resesif)
- ii. Kısmi lipodistrofi
 - 1. Yüzü tutmayan (Kobberling-Dunnigan sendromu)
 - 2. Mandibulo-akral displazi

B) Kazanılmış

- 1. Lipodistrofiler
- 2. Yaygın distrofi (Lawrence sendromu)
- 3. Yaygın ve diensefalik tümörler ile ilişkili olanlar
- 4. Sefalotorasik lipodistrofi (C3 nefritik faktör ile ilişkili)
- 5. İmmünolojik (İnsülin reseptör antikorları)
 - i. Tip B sendromu
 - ii. Ataksi-telenjiektazi (Ig G antikoru)

İnsülin direncinin mekanizmasına bakıldığında temel olarak pre-reseptör, reseptör ve post-reseptör olmak üzere üç ana başlıkta incelenmektedir.

Pre-reseptör düzeyde insülin direnci: İnsülin sentezinden sorumlu gendeki yapısal mutasyon sonucunda anormal defektif insülin moleküllerinin oluşması ve proinsülin molekülündeki proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anomaliye bağlı olarak proinsülin-insülin dönüşümünün tam olarak gerçekleşememesi ve endojen insüline doku yanıtının azalarak insülin direncine neden olması pre-reseptör mekanizmalı insülin direncinin temel mekanizmasıdır. Bazı olgularda kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolaminler, serbest yağ asitleri, anti-insülin antikorlar, TNF- α , leptin, amilin, adiponektin ve rezistin gibi insülin antagonistlerine bağlı mevcut insülin etkinliği azalmaktadır (38-43).

İskelet kası kan akımının ve kapiller endotel hücrelerinin bozuklukları da insülin direncine sebep olabilmektedir. Kas dokusunun tip 1 fibrilleri yavaş seğirmeli oksidatif lifler olup insüline duyarlıdır, tip 2b fibriller ise hızlı seğirmeli glikolitik kas fibrilleri olup insüline duyarsızdır. Yapılan son çalışmalarda tip 1 fibrillere göre daha az kapillere sahip olan tip 2b kas fibrillerinin insülin duyarlılığı ile ilişkisinden dolayı tip 2 DM’de insülin direncine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (44).

Reseptör düzeyinde insülin direnci: Tip 2 DM’de reseptör afinitesinde bir değişme olmaksızın reseptör sayısında azalma söz konusudur. Ayrıca insülin reseptör internalizasyonunda ve işleyişinde de birçok defekt tanımlanmıştır (45,46).

Post-reseptör düzeyinde insülin direnci: Son çalışmalarda insülin direnci oluşumunda en önemli mekanizmanın post-reseptör düzeyindeki defektlerden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (47,48). Post-reseptör düzeyinde insülin direncine neden olan defektler, insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması, insülin reseptör sinyal ileti sistemindeki anormallikler, glukoz transportunda azalma, glikojen fosforilasyonunda azalma, glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma, glikolizis/glukoz oksidasyonunda defektler olmak üzere altı grupta incelenmektedir.

2.1.6. Tip 2 DM, İnsülin Direnci ve Artmış Kardiyovasküler Risk

Hiperinsülinemi kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörüdür. İnsülin direncinde, yükselen kan glukozuna karşı yeterli biyolojik cevap sağlayabilmek için daha fazla insülin üretilmekte ve hiperinsülinemi ortaya çıkmaktadır. Bunun dışında mevcut insülin direnci hiperinsülinemiyle sonuçlanmaktadır. Hipergliseminin endotel disfonksiyonunda önemli bir etken olduğu yaygın olarak kabul görmüştür. İnsülin direnci ve hiperinsülinemiye bağlı endotel disfonksiyonunda, vazodilatör sentezinde bozulmayla birlikte vazokonstrüktör ve prokoagülan salınımında artış olmaktadır (49). İnsülin, endotelden nitrik oksit (NO) salınımını uyarıcı etkiye sahiptir. İnsülin direnci durumunda endotel disfonksiyonunun temel sebebinin NO sentezinde azalma olduğu olduğu bilinmektedir (50). Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip, anjiyografik olarak koroner arterleri normal olan bireylerde insülin direnci varlığı, anormal endotel bağımlı koroner arter cevabı ile korelasyon göstermiştir (51).

Diyabetik vasküler hastalığın fizyopatolojisinde, inflamasyonu tetiklemesi, vasküler düz kas hücre kontraksiyonu ve büyümesine neden olması açısından önemli olan endotelin-1, insülin ve diğer agonistlere yanıt olarak endotelden salınan vazokonstrüktör bir peptittir. Hiperinsülinemi, endotelin-1 düzeyini arttırmakta, artan endotelin-1 düzeyi, insülin direncini ağırlaştırmakta ve endotel fonksiyonları bozulmaktadır (49).

Diyabetik hastalarda mortalite ve morbiditeye en sık yol açan komplikasyonlar koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalık (SVH) ve periferik damar hastalığı gibi aterosklerotik durumlardır. Ateroskleroz ile insülin arasındaki ilişki açık bir şekilde bilinmektedir. İnsülin direnci ateroskleroz dışında, fibrinojen düzeyinde artış, trombosit agregasyonunun tetiklenmesi, tromboksan üretiminde artış, protein ve lipoprotein glikolizasyonunda artış ile de ilişkilidir (49).

İnsülin direnci ile hipertansiyon (HT) arasında da önemli bir ilişkinin var olduğu düşünülmektedir. Yapılan prospektif çalışmalar (52,53) insülin direnci, hiperinsülinemi ve HT arasındaki bağlantıyı tam olarak açıklayamamaktadır. Ancak, dokuların insüline karşı duyarlılığını ölçen öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ile yapılan çalışmalar, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda insüline bağlı glukoz kullanımının %30-40 azaldığını ortaya koymuştur (52). Ferrannini ve arkadaşları (52) yaptıkları çalışmada, non-diyabetik ve ideal kilodaki esansiyel HT hastalarında %25 oranında insülin direnci saptamışlardır. Aynı çalışmada, hipertansif hastalarda, insülin aracılı glukoz alımının %40 oranında azaldığını ortaya koymuşlardır. Esansiyel HT hastalarının %50-60'ında insülin direnci olduğu düşünülmektedir.

Groop ve arkadaşları (54) yaptıkları çalışmada, tip 2 DM hastalarında 19.kromozomda bulunan glikojen sentaz genine ait iki polimorfik allelin bulunduğunu, bunlarda A2 allelini taşıyanların tip 2 DM'ye yatkınlık açısından genetik yüklü olduğu ve bu kişilerde glikojen sentezinin bozulduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada, diyabetik hastaların aynı alleli taşıyan sağlıklı akrabalarında arteriyel hipertansiyonun daha sık görüldüğü saptanmıştır.

2.2. Ateroskleroz

Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda en sık mortalite ve morbidite sebebidir. Yapılan tahminlere göre 2020 yılına kadar başta ateroskleroz olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar, toplam hastalık yükünün en önemli sebebi olmaya devam edecektir. Hastalığın ortaya çıkışında çok sayıda yaygın ve sistemik risk faktörü bulunmaktadır (55).

2.2.1. Tanım ve Patogenez

Değişik oranlarda lipid, fibroblast, makrofaj, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri içeren intimal plaklara bağlı olarak, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan ve ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara neden olan hastalığa

ateroskleroz denir. Ateroskleroz, multifaktöriyel, morbid ve mortal bir hastalık olup nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilir ya da geriletilebilir. Sadece koroner damarları değil, tüm arteryel yapıları etkileyebilen sistemik bir hastalıktır (56). Aterosklerozdan en çok etkilenen damarlar koroner arterler, internal karotis arterler ve abdominal aorta iken internal mammarian arter çok az etkilenmektedir. Bazı arterlerin hiç etkilenmediği bilinmektedir (57).

Aterosklerozun patogenezi, lokal vasküler hasar, inflamasyon ve oksidatif stresten oluşmaktadır. Ateroskleroz sürecinin ilk basamağı vasküler endotelial hasarlanmadır. Hasarlanan endotel bölgesinde lipid birikimi, trombosit ve lökosit adezyonu oluşmaktadır (58). Adeze olan hücrelerden başlatılan inflamatuvar süreç sonucu endotel hasarının şiddeti artar. Bu süreçte hasara uğrayan endotel hücreleri aktive olarak adezyon molekülleri eksprese ederler. Aktive olan endotel hücrelerinden salınan sitokinler, kemokinler ve endotel kaynaklı büyüme faktörleri, düz kas hücrelerinde proliferasyona ve inflamatuvar yanıtın artışına yol açarlar (54). Salgılanan kemotaktik maddeler, monositlerin hasarlı alana göçüne yol açarlar. Monositler, hasarlı alana göç ettikten sonra dokuya geçerek makrofajlara dönüşürler. Makrofajların salgıladığı interleukin-beta (IL- β) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi sitokinler, daha çok LDL'nin (Low Density Lipoprotein) endotele geçmesine ve daha çok platelet ve lökosit göçüne neden olurlar. Okside LDL'yi fagosit ederek köpük hücrelerine dönüşen makrofajlardan, sitokinler, büyüme faktörleri, hidrolitik enzimler ve prokoagülan maddeler salgılanır (56). Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ve enfeksiyonlar, endotel disfonksiyonuna yol açarlar. Endotelin bariyer özelliği, seçici geçirgenliği ve antitrombotik yapısı bozulur. Endotel disfonksiyonu sonucu gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Ayrıca endotelin gevşeme-kasılma, antitrombojenite-protrombojenite, antiproliferasyon-proproliferasyon dengeleri de bozulur (59). Ateroskleroz süreci, erken evrede yağlı çizgilenmeler ile başlar ve daha sonra fibröz plak gelişir. Fibröz plağa bağlı olarak, trombüs gelişimine yol açan fissür, ülserasyon, anevrizma gelişimi ve sekonder kalsifikasyon gelişimi gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonlar, damar cidarında daralma ile kronik ya da akut olarak uç organ perfüzyonunun bozulması ile sonuçlanabilir (56).

2.2.2. Aterosklerotik Risk Faktörleri

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2001 yılında yayınlanan National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel'e (ATP III) göre risk faktörleri yönünden koroner arter hastalığı aşağıda belirtilen şekilde sınıflandırılmıştır (60).

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III)

1.Lipid risk faktörleri (LDL ve trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü, atrojenik dislipidemi)

2.Lipid ilişkili olmayan risk faktörleri

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

a. Hipertansiyon (HT)

b. Sigara içimi

c. Diyabetes Mellitus

d. Obezite

e. Fiziksel inaktivite

f. Aterojenik diyet

g. Trombojenik/hemostatik durum

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

a. Yaş

b. Erkek cinsiyet

c. Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü

Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55)
2. Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü
3. Sigara içimi
4. Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ veya antihipertansif ilaç kullanımı, JNC 7 bildirgesinde 130/139 mmHg prehipertansif olarak değerlendirilmiştir)

5. Düşük HDL (High Density Lipoprotein) kolesterol düzeyi ($HDL < 40 \text{ mg/dL}$)
6. Yüksek LDL kolesterol düzeyi ($LDL \geq 130 \text{ mg/dL}$)

HDL $> 60 \text{ mg/dL}$ ise risk hesaplamalarında bir tane risk faktörü çıkarılır. Çünkü HDL kolesterol yüksekliği koroner arter hastalığı (KAH) riskini azaltır. DM varlığı KAH risk eşdeğeri olarak kabul edilir.

Kardiyovasküler hastalıkların, kontrol edilemeyen bir hızda artması nedeniyle önceden saptanıp koruma için zaman kazanılabilmesi gerekmektedir. Bu nedenle yeni biyokimyasal, görüntüleme ve analitik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde risk sınıflaması için alternatif olarak kullanılabilen belirteçler şunlardır (57);

- Homosistein düzeyi,
- Metabolik sendrom,
- Görüntüleme teknikleri (BT, MSBT, Karotis intima-mediya kalınlığı),
- Lipoprotein a seviyeleri,
- LDL partikül boyutu (aterojenik dislipidemi),
- CRP seviyesi.

2.2.3. Ateroskleroz ve Hipertansiyon

Hipertansiyon önemi giderek artan bir sağlık sorunudur. Prevalansı yaşla birlikte artmakta, 60-69 yaş arasında populasyonun yarısında, 70 yaş üstünde ise dörtte üçünde hipertansiyon bulunmaktadır (61). Dünya çapında yaklaşık olarak bir milyar kişide hipertansiyon olduğu ve yılda 7,1 milyon kişinin hipertansiyona bağlı olarak öldüğü tahmin edilmektedir (62). NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre ABD’de tedavi edilmesi gereken 50 milyon hipertansif hasta bulunmaktadır (63). Ülkemizde de TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri) çalışmasının verilerine göre 33 yaş üzeri erişkin popülasyonda hipertansiyon prevalansı erkeklerde %36.3, kadınlarda %49.1’dir (3). Hipertansiyon, sanayileşmiş toplumlarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri olan koroner arter hastalığı ve inme için majör

risk faktörlerinden biridir (64,65). JNC 7 (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) raporunda hipertansiyon sınıflandırılmıştır. 18 yaş ve üstündeki erişkinler için geçerli olan bu sınıflandırmaya göre sistolik kan basıncının 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg'nin üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (Tablo-1) (61).

Hipertansiyon, ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ya da nabız basıncına göre koroner arter hastalığı gelişiminde daha güçlü bir risk faktörüdür (66).

Hipertansiyon ile aterosklerotik risk arasında epidemiyolojik verilerin ortaya koyduğu bir bağlantı mevcuttur. Son 30-40 yıldır elde edilen klinik bulgular, farmakolojik hipertansiyon tedavisinin inme ve kalp yetmezliği riskini azalttığını ortaya koymaktadır. Antihipertansif tedaviye bağlı koroner arter hastalık riskinin azaldığını gösteren kanıtlar daha azdır ancak elde edilen klinik bulgular, antihipertansif tedavinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını doğrulamaktadır (67).

2.2.4. Ateroskleroz, Hiperlipidemi, Sigara, Yaş ve Cinsiyet, DM

LDL yüksekliği, ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. Yüksek LDL kolesterol seviyesi, ateroskleroz patogenezinin tüm evrelerini etkilemektedir. Plazmada LDL kolesterol seviyesinin yüksekliği, LDL partiküllerinin arter duvarında oksidasyonuna ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna yol açarak endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Ayrıca yüksek LDL genetik formuna sahip bireylerde aterosklerotik hastalık daha erken yaşlarda görülmektedir (60,68,69). HDL kolesterol düzeyi ile KAH arasında ise ters bir ilişki mevcuttur (70,71). HDL kolesterol düzeyinin ortalama 1 mg/dL azalması KAH riskini %2-3 arttırmaktadır. Genetik faktörler HDL düzeyinin azalmasında en önemli etkidir. Bunun dışında şişmanlık, sedanter yaşam, tip 2 DM, sigara kullanımı, karbonhidrat yoğunluklu diyet ve bazı ilaçlar HDL düzeyi düşüklüğüne yol açarak KAH riskini arttırmaktadır (72-75).

Sigara kullanımı, KAH için modifiye edilebilir bir risk faktörüdür. Sigara ile ilişkili ölümlerin %35-40'ı iskemik kalp hastalığı nedeniyle olmaktadır. Sigara içenlerde myokard infarktüsü ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2.7 kat, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur (68,76,77). Sigara kullanımı, trombosit aktivasyonu, kalp hızının ve kan basıncının yükselmesi gibi etkileriyle aterosklerotik plak hasarını hızlandırır. Sigara kullanımı ile KAH riski arasında güçlü bir doz-yanıt ilişkisinin varlığı ortaya konulmuştur (78).

Yaş, ateroskleroz ve ateroskleroza bağlı KAH için her iki cinste de hem insidansı hem de ciddiyeti arttıran bir faktördür. Yaş, KAH için bağımsız bir risk faktörü olmasına rağmen yaştan KAH riskine katkısı kolesterol düzeyine bağlıdır. Ortalama serum kolesterol düzeyinin 150 mg/dL olduğu toplumlarda aterosklerotik olaylar yaşlılarda dahi seyrek olarak görülmektedir. KAH, majör risklerin eşit olduğu durumlarda erkeklerde daha fazla görülmektedir. Kadınlar menopoza kadar aterosklerozun etkilerinden bir miktar korunurlar. Diyabet, ailesel hiperlipidemi, ciddi HT gibi predispozan faktörler olmadığı takdirde kadınlarda myokard infarktüsü oldukça nadir görülmektedir (79,80).

DM, koroner arter hastalıkları için bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabet, KAH riskini erkeklerde 2 kat, kadınlarda 4 kat arttırmaktadır. Diyabetik olgularda ateroskleroz daha erken yaşlarda görülmektedir. Diyabetin aterosklerozu arttırıcı etkisi temel olarak hiperlipidemiye olan etkisi nedeniyle olmaktadır. Diyabetin, HDL seviyesini düşürüp LDL ve trigliserid seviyesini yükseltmesi, lipoprotein-a'yı yükseltmesi ateroskleroz riskini arttırmaktadır. Bunun dışında diyabetin fibrinojeni ve trombosit agregasyonunu arttırması, plazminojen aktivatör inhibitörü-1'i yükseltmesi, endotel disfonksiyonuna yol açması ateroskleroz riskini arttıran faktörlerdir. Diyabette ortaya çıkan hiperinsülinemi de ateroskleroz riskini arttırmaktadır (81-83).

2.2.5. Vücut Kitle İndeksi

Obezite tanısı, vücuttaki yağ dokusu miktarının arttığına gösterilmesi temeline dayanır. Vücuttaki yağ dokusunun ölçümünde direk ve indirek yöntemler vardır. Direk ölçüm sağlayan yöntemler indirek yöntemlere göre zor ve pahalı olmakla birlikte bazıları invaziv yöntemlerdir. Bazı direk ölçüm yöntemleri, vücut dansitesinin hesaplanması, dual enerji absorpsiyon ölçümü, impedans ölçümü, nötron aktivasyonu ve görüntüleme yöntemleridir. Pratikte kullanılan yöntemler, antropometrik ölçümlere dayanan indirek yöntemlerdir. Bunlar arasında, rölatif ağırlık (boya göre ağırlık), vücut kitle indeksi, cilt kıvrım kalınlığı sayılabilir (84). Obezite tanısında tüm dünyada en sık kullanılan yöntem vücut kitle endeksidir (Quetelet indeksi) (84,85). Vücut ağırlığının kilogram cinsinden değerinin, boy uzunluğunun metre cinsinden değerinin karesine bölünmesiyle elde edilir (formül 2.1)

Formül 2.1:

$$\text{Vücut Kitle İndeksi (kg/m}^2\text{)} = \text{ağırlık (kg)} / (\text{boy})^2 (\text{m}^2)$$

Vücut kitle indeksi değerlerine göre DSÖ tarafından düşük kilolu, normal kilolu, aşırı kilolu, preobez, obez sınıf-I, obez sınıf-II, obez sınıf-III olarak tanımlamalar yapılmıştır (86) (Tablo 2.7).

Tablo 2.7: Vücut kitle indeksi değerlerine göre Dünya Sağlık Örgütü obezite sınıflaması.

SINIF	VKİ
Düşük Kilolu	<18.5 kg/m ²
Normal Kilolu	18.5-24.9 kg/m ²
Aşırı Kilolu	>25 kg/m ²
Preobez	25-29.9 kg/m ²
Obez Sınıf-I	30-34.9 kg/m ²
Obez Sınıf-II	35-39.9 kg/m ²
Obez Sınıf-III	>40 kg/m ²

2.3. Epikardiyal Yağ Dokusu ve Kalp

Kalbin ve özellikle koroner arterlerin etrafını saran, birçok biyoaktif molekül üreten ve salgılayan visseral yağ doku, perikardiyal yağ dokusu olarak isimlendirilmektedir. Perikardiyal yağ doku, epikardiyal ve parakardiyal yağ doku olmak üzere iki kısımdan oluşur. Parakardiyal yağ doku, mediastinal yağ doku olarak da bilinir ve fibröz perikardiyumun dış yüzünden başlayarak mediastende yer alır. Epikardiyal yağ doku (EYD) ise miyokard ile devamlılık halinde olup, perikoronar yağ dokusunu da oluşturur (87).

Bütün beyaz yağ dokuları gibi EYD, enerji fazlalığında yağ depolamaktadır. Ancak EYD'nin yapısında yer alan adipositler boyut olarak daha küçüktür ve yağ asidi kompozisyonu farklıdır. Kilo verme ile EYD miktarında azalma, diğer yağ dokularına göre daha yavaştır.

EYD'nin memeli hayvanlar gibi büyük hayvan türlerinde bulunurken, daha küçük boyutlu olan laboratuvar hayvanlarında bulunmaması veya çok az miktarda bulunması, kalbin mekanik işlevi açısından önemsiz olduğunu düşündürmektedir. EYD'nin künt travmalara karşı anatomik bariyer oluşturarak kalbi koruduğu iddia edilmektedir ancak bu görüşü destekleyecek veri yoktur (4).

2.3.1. Epikardiyal yağ dokusunun işlevleri

Epikardiyal yağ dokunun işlevi hakkında ortaya konan verilerin büyük kısmı hayvan çalışmalarına dayanmaktadır. Ancak kemirgen gibi küçük hayvanlarda EYD olmayışı bu konudaki çalışmaları sınırlandırmaktadır (88).

Epikardiyal yağ dokusunun, koroner damarları çevrelemesi nedeniyle koroner arterleri, kalbin hareketlerine bağlı ortaya çıkabilecek hasara karşı koruduğu öne sürülmektedir. Ayrıca koroner arterlerin içerisinden geçen kan akımı dalgasına bağlı koroner damar boyundaki hızlı değişimle oluşan torsiyon gibi aşırı hareketleri engelleyerek mekanik hasara karşı bir tampon oluşturduğu da öne sürülmektedir (89).

Hayvan çalışmaları, epikardiyal yağ dokusunda diğer yağ dokularına göre, sentez inkorporasyon ve lipogenez gibi yağ asidi metabolik aktivitelerinin çok daha hızlı olduğunu ortaya koymaktadır. Bu yolla, koroner sirkülasyondaki aşırı yüksek yağ asidi düzeyine bağlı oluşabilecek miyokard toksisitesinin önlenebileceği öne sürülmektedir (90,91). Epikardiyal yağ dokusunun koroner dolaşımdan beslendiği bilinmektedir. Koroner dolaşımda yağ asitlerinin düzeyinin yükselmesi durumunda EYD, yağ asitlerini depolamakta ve yoğun enerji gereksinimi durumunda lokal olarak hızla yağ asidi salarak miyokard hücreleri için enerji kaynağı sağlamaktadır (90). Miyokardla devamlılık halinde olduğu için, salınan yağ asitleri, difüzyonla miyokardiyal hücrelere ulaşmaktadır.

Ateroskleroza bağlı damarda oluşan daralma, aterosklerozun ilk evrelerinde, damar duvarının dışı doğru genişlemesi (pozitif yeniden şekillenme) ile dengelenmektedir. Pozitif yeniden şekillenme, çoğunlukla aterosklerotik lezyon epikardiyal yağ dokusu tarafından çevrelendiğinde ya da yağ dokusuna komşu olduğunda oluşmaktadır. Koroner arterin miyokard tarafında ancak arada yağ dokusunun varlığında pozitif yeniden şekillenme oluşmaktadır. EYD, koroner arterdeki aterosklerotik plağın genişlemesine ve pozitif yeniden şekillenmesine olanak sağlamaktadır (92,93).

Kalbin sinir gangliyonları ve gangliyon pleksusları, EYD'nin içinde yer almaktadır. Bu yönüyle EYD, koroner iskemiden kaynaklanan ağrının taşındığı yollara anatomik yataklık yapmakta ve mekanik koruma sağlamaktadır (94).

Epikardiyal yağ dokunun, iskelet kası ile yağ doku arasındaki etkileşimin (95) benzeri olarak hızlı yağ asidi salınımı ve adiposit faktörleri ile miyokard kasılmasını etkileyebileceği öne sürülmüştür (96). Bu etkinin kas kitlesinin ve duvar kalınlığının az olduğu sağ ventrikülde

daha belirgin olacağı öne sürülmüştür (96). Bu konudaki çalışmalar henüz yeterli güvenilirlikte değildir.

2.3.2. Obezite ile ilişkisi

1933 yılında yapılan bir otopsi çalışmasında (97), ideal vücut ağırlığının ortalama %43'ünden fazla ağırlıkta, 136 obez hastanın incelenmesi sonucu EYD ile genel obezite arasında kesin bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. EYD çok fazla olan kişilerde otopsi çalışmalarında, vücut ağırlığı ile belirgin korelasyon izlenmiştir (98). Vücut kitle endeksine göre düzeltme yapıldığında, iskemik ve normal kalplerde anlamlı ancak zayıf bir ilişki saptanmıştır. Otopsilerin ölüme neden olan yandaş hastalığı olanlarda yapılması ve bu kişilerde ölüm öncesi genellikle kilo kaybına ve vücut kitle endeksinde azalmaya neden olan bir hastalığın olması nedeniyle EYD ile obezite arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için otopsi çalışmalarının uygun olmadığını öne süren görüşler de mevcuttur (94). Ekokardiyografi kullanılarak yapılan bir çalışmada, sağ ventrikül serbest duvarı üzerinden ölçülen EYD kalınlığı ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (99).

EYD arttıkça daha fazla sağ ventrikül önünde olmakla birlikte sol ventrikül anterior duvar komşuluğunda apikal ve bazal arasında uzandığı görülmüştür (4). Koroner arterler, genişleyen EYD önünde yer değiştirerek EYD ile myokard arasına uzanır (97). Morbid obezlerde EYD kalınlığı 2 cm'ye kadar ulaşabilir ve bu artışa bağlı subepikardiyal bağ dokusu muskuler bantlar ve liflere kadar ilerler (97).

Obezite ile EYD adiposit boyutları arasında da ilişki bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda adiposit boyutlarının zayıf kişilerde ortalama 2016 μm^2 iken çok obezlerde 4339 μm^2 olduğu saptanmıştır.

Aşırı obezlerde bütün yağ dokularının dolması sonucu, dolaşıma serbest yağ asitleri salınmaktadır. Dolaşımdaki aşırı serbest yağ asitleri, sitoplazmasında normal olarak bir miktar yağ bulunduran hepatosit, kas hücreleri, pankreas beta hücreleri gibi hücrelerin yanı sıra kalp kası gibi ektopik dokular tarafından da tutulmakta ve trigliseride dönüştürülmektedir. Miyokard hücreleri içerisinde yağ birikmesi, öncelikle miyokardiyal steatoza ve daha sonra lipotoksik miyokardiyopatiye neden olmaktadır (100). Koroner dolaşıma ve doğrudan

miyokard içerisine yağ asiti salan EYD'nin lipotoksik kardiyomiyopatide rolü olabileceği düşünülmektedir.

2.3.3. Koroner arter hastalıkları ile ilişkisi

EYD'nin koroner arterlerle yakın ilişki içinde olması ve ateroskleroza etkileyebilecek bazı patofizyolojik mekanizmalara sahip olması nedeniyle koroner arter hastalığının patogenezinde önemli rolü olduğu öne sürülmektedir. EYD'de oluşan inflamasyonun parakrin ve vazokrin etkileriyle koroner ateroskleroza etki edebileceği öne sürülmüştür. Epikardiyal yağ dokudan çok sayıda sitokin salgılandığı bilinmektedir ve salgılanan adipokinlerin lokal difüzyonla koroner arterlere ulaştığı gösterilmiştir (101). Bu sitokinlerin, monositleri uyarak intimaya göçünü ve makrofaja dönüşmelerini sağlayarak ateroskleroza başlatabileceği öne sürülmektedir. Koroner arter hastalığı olan kişilerin epikardiyal yağ dokusunda inflamasyonla ilgili genlerin daha fazla eksprese olduğu ve IL-1 β , IL-6, monosit kemotaktik protein, TNF- α gibi çok sayıda inflamasyonla ilgili aracı molekül salgıladığı bilinmektedir (102,103). İnsan otopsisinde koroner arter segmentlerinin incelenmesi ile yapılan bir çalışmada, CD68 pozitif makrofajların, lipit çekirdeği bulunan aterosklerotik lezyonların üzerindeki EYD'de, fibrokalsifik veya ateroskleroz olmayan damarlara göre daha fazla sayıda ve daha sıkı olarak toplandıkları gösterilmiştir (104). Aterosklerozdan koruyucu özellikleri olduğu bilinen bir adipokin olan adiponektinin obezite ve metabolik sendrom durumunda EYD'de azaldığı, koroner arter hastalığı olan kişilerde olmayanlara göre daha düşük düzeylerde bulunduğu saptanmıştır (105,106). Koroner arter hastalığı olan kişilerde EYD'de, adiponektin mRNA düzeylerinin, gluteal ve abdominal yağ dokularından, visseral yağ doku olan omental yağ dokusundan daha düşük olduğu gösterilmiştir (107). Hiperkolesterolemik tavşanlarda, sol ön inen koroner arterin miyokard içerisinde yer alan kısmında lezyon görülmezken, yağ dokusu ile çevrili intraepikardiyal kısmında aterosklerotik lezyonlar görülmüştür (107). Sonuç olarak, EYD'den salınan sitokinlerin doğrudan inflamasyonu başlatarak, dolaylı olarak endotel disfonksiyonuna neden olarak, ateroskleroza başlattığı ve/veya hızlandırdığı söylenebilir (108).

Ateroskleroza bağlı damar duvarı kalınlaşması sonucu sitokinlerin parakrin yolla etki etmesi zamanla azalmaktadır. EYD ile koroner arterler arasında difüzyon dışında vazo

vazorum yolu ile olan vazokrin haberleşmenin varlığı, EYD'nin koroner ateroskleroz üzerine etkisinin devam etmesine neden olmaktadır. Vazokrin yolla, sitokinler ve salınan serbest yağ asitleri gibi moleküller, adventisya, mediya ve intimaya ulaşabilmektedir (109). EYD'nin koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (110). Ekokardiyografik olarak ölçülen EYD'nin konvansiyonel anjiyografi ile ortaya konan KAH ile korele olduğu çeşitli çalışmalarda öne sürülmüştür (111-113). Öte yandan EYD ile KAH arasında ilişki olmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (114).

2.3.4. Kardiyak fonksiyonlar ile ilişkisi

EYD'nin ateroskleroz ve dolayısıyla KAH üzerine etkileri ve obezlerde lipotoksik kardiyomyopatiye neden olabileceğinden önceki bölümlerde bahsetmiştik. EYD kalınlığının atriyal fibrilasyon (AF) ile ilişkisini araştıran bir çalışmada (115) AF olan hastalarda kontrol grubuna göre EYD'nin daha kalın olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, AF alt tiplerinin karşılaştırılmasında, EYD kalınlığının permanent AF hastalarında, paroksizmal ve persistant AF hastalarına göre daha kalın olduğu ve AF süresi ile EYD kalınlığının ilişkili olduğu saptanmıştır.

2.3.5. Görüntüleme yöntemleri

Epikardiyal yağ dokusunun ölçülmesi için, ekokardiyografi, çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri kullanılabilir. Ancak ÇKBT ve MRG'nin adipoz doku görüntülemede yaygın kullanılması pratik olmadığı için, EYD'nin doğrudan saptanması için ekokardiyografi önerilmektedir (116).

Ekokardiyografi ile yapılan çalışmalarda, çoğunlukla sağ ventrikül serbest duvarı üzerinde bulunan epikardiyal yağ dokunun parasternal uzun eksen ve kısa eksen görüntülemede yapılan ölçümleri kullanılmaktadır. Sağ ventrikül serbest duvarında EYD'nin en kalın bölümünün olması ve parasternal kıza ve uzun eksenin en doğru ölçümlerinin buradan yapılıyor olması ölçümün bu bölgeden yapılmasının nedeni olarak gösterilmektedir (99).

ÇKBT ile yapılan EYD ölçümü çalışmalarında ölçümlerin güvenilir ve yeniden üretilir olduğu ortaya konmuştur (117,118). ÇKBT ile yapılan bir çalışmada, en kalın yağ dokusu sağ atrioventriküler olukta (14.8 mm), daha sonra sırasıyla sol atrioventriküler oluk (12.7 mm), superior interventriküler oluk (11.2 mm), inferior interventriküler oluk (9.2 mm), akut marjin (9.2 mm), ön interventriküler oluk (7.7 mm), sağ ventrikül anterior duvar (6.8 mm), sağ

ventrikül superoanterior kısmı (6.5 mm), sağ ventrikül superior duvar (5.6 mm), sağ ventrikül apeksi (4.8 mm), sol ventrikül apeksi (2.8 mm), sağ ventrikül diyafram kısmı (1.4 mm), sol ventrikül üst laterali (1.0 mm) bulunmuştur (119).

MRG'nin EYD ölçümünde kullanımı kısıtlıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma AİBÜ Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar arasından 36 tip 2 DM tanılı hasta ve 36 tip 2 DM tanılı olmayan kontrol grubu seçilerek yapılmıştır. Seçilen hastaların fizik muayene bulguları, hemogram, glukoz, kreatinin, lipid parametreleri, açlık insülini ve HbA1c düzeyleri ve ekokardiyografiyle ölçülen EF ve EYD kalınlığı bulguları formlara kaydedildi. KBY saptanan, KC yetmezliği bulguları olan, 35 yaş altında olan ve 75 yaş üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınacak hastalarda yazılı onam formu imzalatılarak izin alındı. Çalışma AİBÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun izni alınarak yapıldı.

Formlarda yer alan veriler SPSS 15.0 programına girilerek istatistiksel analizleri yapıldı. Sürekli değişkenlerin normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) biçiminde nominal değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle değerlendirildi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle incelendi. Sürekli arasında anlamlı ilişki olup olmadığı ise Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı.

Tek değişkenli analizler sonucunda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı üzerinde etkili olan veya etkili olabileceği düşünülen olası tüm faktörlerin birlikte etkileri Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon analiziyle araştırıldı. Tek değişkenli analizler sonucunda $p < 0,10$ olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon modeline alındı. Her bir değişkene ait regresyon katsayısı ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümleri normale yakın dağılmadığından regresyon analizinde logaritmik dönüşüm yapıldı.

$P < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 35 ile 63 arasında değişen, 45'i kadın, 27'si erkek olmak üzere toplam 72 kişi alınmıştır. DM tanısı olan hastalar DM grubu, DM tanısı olmayanlar kontrol grubu olarak seçilmiştir. Çalışma gruplarının demografik bilgileri, anamnez ve fizik muayene bulguları Tablo 4.1'de verilmiştir.

Yaş ortalamalarına göre incelemede DM grubunun yaş ortalaması 53.2 ± 6.5 , kontrol grubunun yaş ortalaması 48.1 ± 8.2 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.005$). DM grubundakilerin 19'u (%58.2) kadın, 17'si (%47.2) erkek; kontrol grubundakilerin ise 26'sı (%72.2) kadın, 10'u (%27.8) erkek olup gruplar arasında cinsiyet dağılımı yönünden anlamlı fark yoktur ($p=0.091$). Vakaların sigara içimine göre dağılımında DM grubundakilerin 11'i (%30.6) sigara içmekte, 25'i (%69.4) sigara içmemektedir; kontrol grubundakilerin ise 3'ü (%8.3) sigara içmekte 33'ü (%91.7) sigara içmemektedir. Gruplar arasında sigara içme durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.017$). Vakaların HT varlığına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup DM grubundakilerin 20'sinde (%55.6) HT yok, 16'sında (%44.4) HT var iken; kontrol grubundakilerin 23'ünde (%63.9) HT yok, 13'ünde (%36.1) HT vardır. Sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümlerinde DM grubunda ortalama sistolik kan basıncı 133.1 ± 16.3 ve ortalama diyastolik kan basıncı 79.5 ± 8.9 ; kontrol grubunda ortalama sistolik kan basıncı 132.9 ± 17.8 ve ortalama diyastolik kan basıncı 82.9 ± 8.9 olarak hesaplanmış olup gruplar arasında bu ortalamalar yönünden anlamlı fark saptanmamıştır (sistolik kan basıncı için $p=0.967$, diastolik kan basıncı için $p=0.106$). Bel çevresi ölçümünün aritmetik ortalaması, DM grubunda 103.3 ± 11.5 ve kontrol grubunda 92.7 ± 9.9 olup gruplar arasından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). Cinsiyete göre bel çevresi değerleri baz alınarak yapılan sınıflamada DM grubundakilerin %16.7'sinin (6) bel çevresi normal sınırlarda, %83.3'ünün (30) bel çevresi ise normal sınırların üstünde; kontrol grubundakilerin %38.9'unun bel çevresi normal sınırlarda, %61.1'inin bel çevresi ise normal sınırların üstünde saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.035$). Bu değerler Tablo 4.2'de verilmiştir. Vakaların boy uzunluklarına göre değerlendirilmesinde DM grubunun boy uzunluklarının santimetre biriminden aritmetik ortalaması 163.7 ± 8.6 iken kontrol grubunda 165.1 ± 8.4 olarak saptanmıştır. Grupların boy ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.501$). Vakaların ağırlıklarının ortalamasına bakıldığında DM grubunun ortalaması 83.2 ± 13.0 iken kontrol grubunun ortalaması 77.6 ± 11.1 olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında ağırlık yönünden anlamlı fark bulunmamaktadır.

(p=0.052). Vücut Kitle İndeksi yönünden DM grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0.047). DM grubunun VKİ ortalaması 31.2±5.6; kontrol grubunun VKİ ortalaması 28.6±5.1'tir. VKİ değerlerine göre DSÖ'nün obezite sınıflaması baz alınarak yapılan değerlendirmede DM grubunda obez olanlar daha fazla bulunmuştur. DM grubundakilerin %58.3'ü obez, %41.7'si non-obez; kontrol grubundakilerin ise %27.8'i obez, %72.2'si non-obezdir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.009). Vakaların obezite sınıflamasına göre karşılaştırılması Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.1: Çalışma Gruplarının Demografik, Anamnez ve Fizik Muayene Bulguları

	DM Grubu (n=36) (ortalama ± SS)	Kontrol Grubu (n=36) (ortalama ± SS)	p
Yaş (yıl)	53.2±6.5	48.1±8.2	0.005
Cinsiyet (E/K)	Kadın:19 (%52.8) Erkek:17 (%47.2)	Kadın:26 (%72.2) Erkek:10 (%27.8)	0.091
Sigara İçimi	İçiyor:11 (%30.6) İçmiyor:25 (%69.4)	İçiyor:3 (%8.3) İçmiyor:33 (%91.7)	0.017
HT varlığı	Yok:20 (%55.6) Var:16 (%44.4)	Yok:23 (%63.9) Var:13 (%36.1)	0.471
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	133.1±16.3	132.9±17.8	0.967
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	79.5±8.9	82.9±8.9	0.106
Bel Çevresi (cm)	103.3±11.5	92.7±9.9	<0.001
Boy (cm)	163.7±8.6	165.1±8.4	0.501
Kilo (kg)	83.2±13.0	77.6±11.1	0.052
VKİ (kg/m²)	31.2±5.6	28.6±5.1	0.047

Tablo 4.2: Vakaların Bel Çevresi Ölçümüne Göre Gruplara Dağılımı

Gruplar	Bel Çevresi Risk Sınıflaması					
	Normal		Yüksek (Riskli)		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kontrol grubu	14	38.9	22	61.1	36	50.0
DM grubu	6	16.7	30	83.3	36	50.0
Toplam	20	27.8	52	72.2	72	100.0
$\chi^2=4.4$, $p=0.035$						

Tablo 4.3: Vakaların VKİ'ne Göre Gruplara Dağılımı

Gruplar	Normal		Preobez		Obez Sınıf 1		Obez Sınıf 2		Obez Sınıf 3		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kontrol grubu	7	19.4	19	52.8	8	22.2	1	2.8	1	2.8	36	50.0
DM grubu	5	13.9	10	27.8	12	33.3	7	19.4	2	5.6	36	50.0
Toplam	12	16.7	29	40.3	20	27.8	8	11.1	3	4.2	72	100.0
$\chi^2=8.8$, $p>0.05$												

Vakaların laboratuvar bulguları Tablo 4.4'te verilmiştir. Hemoglobin düzeyi açısından karşılaştırıldığında DM grubu (13.9 ± 1.5) ve kontrol grubu (13.9 ± 1.4) arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.858$). Platelet düzeyi yönünden karşılaştırıldığında DM grubu (280.2 ± 64.2) ve kontrol grubu (275.1 ± 50.9) arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.714$). MPV yönünden karşılaştırıldığında DM grubu (9.8 ± 0.9) ve kontrol grubu (9.7 ± 1.2) arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.718$). AKŞ DM grubunda (163.0 ± 63.2) kontrol grubuna (95.0 ± 16.7) göre daha yüksek bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). HbA1c, DM grubunda (7.8 ± 1.6) kontrol grubuna (5.7 ± 0.5) göre daha yüksek bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Kreatinin değerleri yönünden DM grubu (0.8 ± 0.1) ve kontrol grubu (0.7 ± 0.1) arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.129$). MDRD değerleri yönünden DM grubu (114.4 ± 27.3) ve kontrol grubu (114.6 ± 24.9) arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.967$). Total kolesterol değerleri yönünden DM grubu (191.6 ± 47.4) ve kontrol grubu (205.4 ± 35.1) arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.164$). LDL değerleri yönünden DM grubu (116.6 ± 38.1) ve kontrol grubu (132.4 ± 28.7) arasında anlamlı fark

saptanmadı ($p=0.050$). HDL değerleri yönünden DM grubu (41.3 ± 11.6) ve kontrol grubu (44.6 ± 10.5) arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.205$). TG değerleri yönünden DM grubu (163.4 ± 76.2) ve kontrol grubu (138.1 ± 53.8) arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.108$). EYD kalınlığı yönünden DM grubu (0.6 ± 0.2) ve kontrol grubu (0.5 ± 0.2) arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.472$). Ejeksiyon fraksiyonu ölçümünde DM grubu (61.1 ± 4.7) ve kontrol grubu (63.5 ± 3.2) arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.015$).

Tablo 4.4: Çalışma Gruplarının Laboratuvar Bulguları			
	DM Grubu (n=36) (ortalama $\pm$ SS)	Kontrol Grubu (n=36) (ortalama $\pm$ SS)	p
Hemoglobin	13.9 $\pm$ 1.5	13.9 $\pm$ 1.4	0.858
Platelet	280.2 $\pm$ 64.2	275.1 $\pm$ 50.9	0.714
MPV	9.8 $\pm$ 0.9	9.7 $\pm$ 1.2	0.718
AKŞ (mg/dL)	163.0 $\pm$ 63.2	95.0 $\pm$ 16.7	<0.001
HbA1c (%)	7.8 $\pm$ 1.6	5.7 $\pm$ 0.5	<0.001
Kreatinin	0.8 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.1	0.129
MDRD	114.4 $\pm$ 27.3	114.6 $\pm$ 24.9	0.967
Total Kolesterol (mg/dL)	191.6 $\pm$ 47.4	205.4 $\pm$ 35.1	0.164
LDL (mg/dL)	116.6 $\pm$ 38.1	132.4 $\pm$ 28.7	0.050
HDL (mg/dL)	41.3 $\pm$ 11.6	44.6 $\pm$ 10.5	0.205
TG (mg/dL)	163.4 $\pm$ 76.2	138.1 $\pm$ 53.8	0.108
EYD Kalınlığı	0.6 $\pm$ 0.2	0.5 $\pm$ 0.2	0.472
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	61.1 $\pm$ 4.7	63.5 $\pm$ 3.2	0.015

Cinsiyete göre EYD kalınlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Cinsiyete Göre Grupların EYD Kalınlığı Ortalamaları				
	Cinsiyet	Aritmetik Ortalama	Maksimum Değer	Minimum Değer
DM Grubu p=0.093	Kadın (n=19)	0,64±0.19	1,00	0,30
	Erkek (n=17)	0,54±0.14	0,90	0,39
Kontrol Grubu p=0.176	Kadın (n=26)	0,59±0.17	0,90	0,34
	Erkek (n=10)	0,50±0.14	0,80	0,36

EYD kalınlığı sigara içimine göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

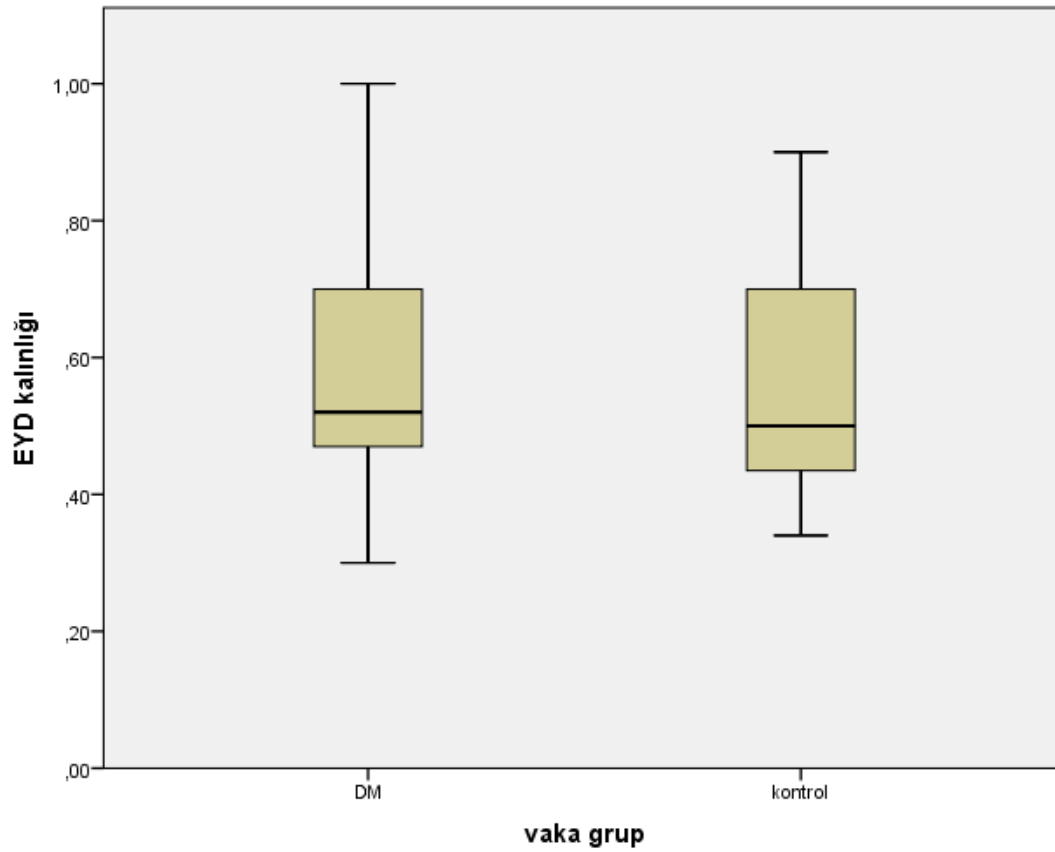
Tablo 4.6: Sigara İçimine Göre Grupların EYD Kalınlığı Ortalamaları				
	Sigara İçimi	Aritmetik Ortalama	Maksimum Değer	Minimum Değer
DM Grubu p=0.798	Sigara İçmiyor (n=25)	0,60	1.00	0,30
	Sigara İçiyor (n=11)	0,58	0.90	0,39
Kontrol Grubu p=0.463	Sigara İçmiyor (n=33)	0,57	0,90	0,36
	Sigara İçiyor (n=3)	0,49	0,70	0,34

Hipertansiyon varlığına göre EYD kalınlığı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

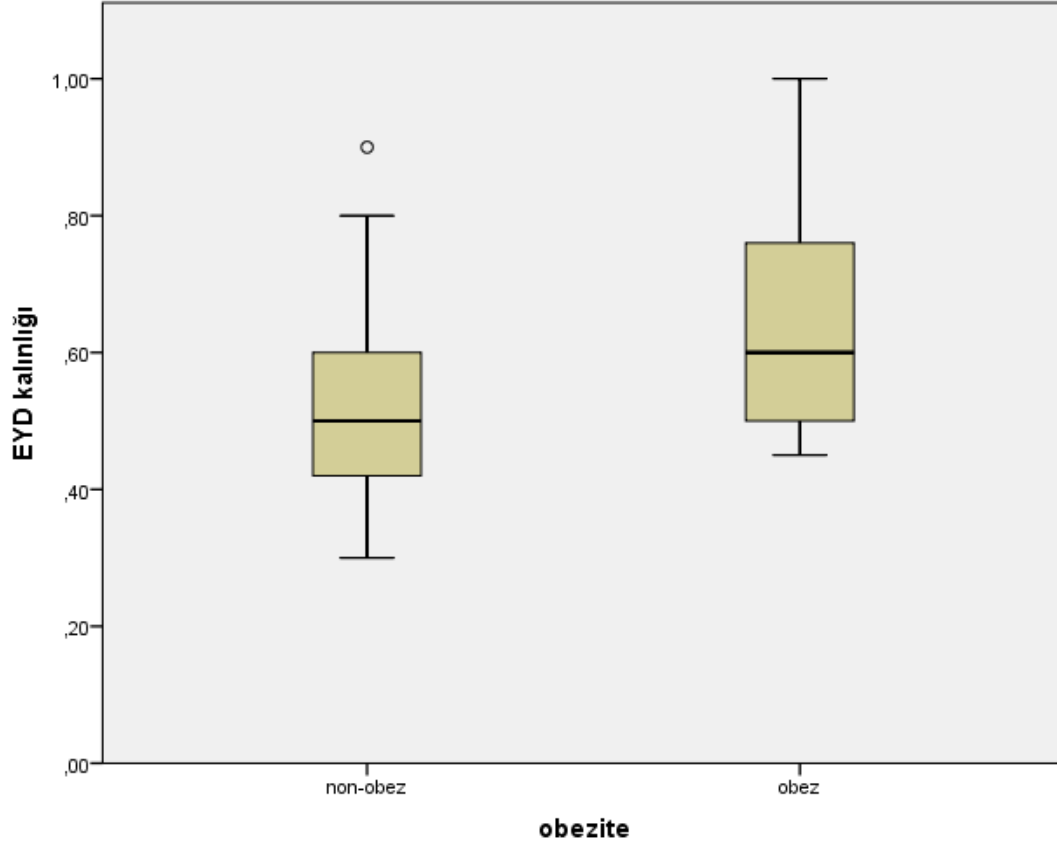
Tablo 4.7: HT Varlığına Göre Grupların EYD Kalınlığı Ortalamaları

	HT Varlığı	Aritmetik Ortalama	Maksimum Değer	Minimum Değer
DM Grubu p=0.155	HT yok(n=20)	0,55	1,00	0,30
	HT var(n=16)	0,64	1,00	0,46
Kontrol Grubu p=0.256	HT yok(n=23)	0,54	0,90	0,34
	HT var(n=13)	0,60	0,90	0,38

Kontrol ve DM grupları arasında epikardiyal yağ doku kalınlığı açısından anlamlı fark bulunamamıştır (p=0.328) (Şekil 4.1).

**Şekil 4.1: DM ve Kontrol Gruplarında EYD Kalınlıkları**

Obezite varlığına göre epikardiyal yağ doku kalınlığının artışı değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$) (Şekil 4.2). Obezite sınıflamasına göre gruplarda EYD kalınlıkları Tablo 4.8’de verilmiştir.



Şekil 4.2: Obezite Varlığına Göre EYD Kalınlığı

Tablo 4.8: VKİ'ne Göre Grupların EYD Kalınlığı Ortalamaları

	VKİ	Aritmetik Ortalama	Maksimum Değer	Minimum Değer
DM Grubu	Normal (n=5)	0,56±0.11	0,70	0,40
	Preobez (n=10)	0,47±0.09	0,60	0,30
	Obez Sınıf 1 (n=12)	0,64±0.18	1,00	0,45
	Obez Sınıf 2 (n=7)	0,71±0.19	1,00	0,50
	Obez Sınıf 3 (n=2)	0,58±0.17	0,70	0,46
Kontrol Grubu	Normal (n=7)	0,46±0.12	0,70	0,34
	Preobez (n=19)	0,56±0.16	0,90	0,38
	Obez Sınıf 1 (n=8)	0,64±0.17	0,90	0,47
	Obez Sınıf 2 (n=1)	0,47	0,47	0,47
	Obez Sınıf 3 (n=1)	0,80	0,80	0,80

Bel çevresi normal olanlarda ve yüksek olanlarda EYD kalınlığı açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Vakaların EYD kalınlığı ile diğer parametreleri arasındaki korelasyon düzeyleri ve önemlilik katsayıları Tablo 4.9'da verilmiştir.

Yaş ve EYD kalınlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($r=0.098$, $p=0.413$). Boy arttıkça EYD kalınlığının istatistiksel anlamlı olarak azaldığı saptandı ($r=-0.412$, $p<0.001$). Vücut ağırlığı ile EYD kalınlığı arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmadı ($r=0.180$, $p=0.131$). VKİ arttıkça EYD kalınlığının da arttığı ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($r=0.396$, $p<0.001$). Bel çevresi ile EYD kalınlığı arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmadı ($r=0.048$, $p=0.690$). Sistolik kan basıncı ($r=0.118$, $p=0.322$) ve diastolik kan basıncı ($r=-0.014$, $p=0.909$) düzeyleriyle EYD arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hemogloblin düzeyi arttıkça EYD kalınlığının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptandı ($r=-0.250$, $p=0.034$). Platelet düzeyi arttıkça EYD kalınlığının da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı saptandı ($r=0.274$, $p=0.02$). MPV ile EYD kalınlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=-0.126$, $p=0.292$). Açlık kan şekeri ($r=0.010$, $p=0.935$), HbA1c ($r=0.102$, $p=0.395$), kreatinin

($r=-0.135$, $p=0.258$), MDRD ($r=-0.053$, $p=0.661$), total kolesterol düzeyi ($r=-0.072$, $p=0.545$), LDL ($r=-0.058$, $p=0.630$), HDL ($r=-0.157$, $p=0.187$), TG ($r=0.072$, $p=0.550$), ejeksiyon fraksiyonu ($r=-0.196$, $p=0.098$) ile EYD kalınlığı arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmadı.

Tablo 4.9: EYD kalınlığı ile Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Düzeyleri ve Önemlilik Katsayıları

	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
Yaş	0.098	0.413
Boy	-0.412	<0.001
Kilo	0.180	0.131
VKİ	0.396	<0.001
Bel Çevresi	0.048	0.690
Sistolik Kan Basıncı	0.118	0.322
Diastolik Kan Basıncı	-0.014	0.909
Hemoglobin	-0.250	0.034
Platelet	0.274	0.020
MPV	-0.126	0.292
Açlık Kan Şekeri	0.010	0.935
HbA1c	0.102	0.395
Kreatinin	-0.135	0.258
MDRD	-0.053	0.661
Total Kolesterol	-0.072	0.545
LDL	-0.058	0.630
HDL	-0.157	0.187
TG	0.072	0.550
Ejeksiyon Fraksiyonu	-0.196	0.098

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda DM grubunun bel çevresi ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Cinsiyete göre belirlenmiş normal bel çevresi sınırlarına göre yapılan değerlendirmede, DM grubundakilerin %83.3'ünün bel çevresi yüksek olarak saptanmışken bu oran kontrol grubunda %61.1'dir. Bel çevresinin DM ile ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar vardır (120).

Çalışmamızda VKİ ortalamasının DM grubunda daha yüksek olduğu ve VKİ sınıflamasına göre obez olarak tanımlananların DM grubunda daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. DSÖ sınıflamasına (86) göre DM grubundakilerin %58.3'ü obez olarak tanımlanmışken, kontrol grubundakilerin ise %27.8'i obez olarak tanımlanmıştır. Tip 2 DM hastalarında obezitenin normal popülasyona göre sık olduğu bilinmektedir (2,35).

AKŞ ve HbA1c değerleri de DM grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. DM grubunda AKŞ ortalaması 163 ± 63.2 ve HbA1c 7.8 ± 1.6 iken kontrol grubunda AKŞ ortalaması 95.0 ± 16.7 ve HbA1c 5.7 ± 0.5 olarak saptanmıştır. DM, kan şekerinin regülasyonunun bozulmasıyla karakterize bir durum olduğu için gruplar arasındaki bu farklılık literatüre uyumludur.

Çalışmamızda ortalama EYD kalınlığı DM grubu için 0.6 ± 0.2 cm, kontrol grubu için 0.5 ± 0.2 cm olarak saptanmıştır. Uçkan'ın (121) çalışmasında EYD kalınlığı ortalaması 0.53 cm, Cömert'in (122) çalışmasında 3.46 ± 0.77 mm, Özkalaycı'nın (123) çalışmasında sistolik EYD kalınlığı ortalama 7.14 ± 1.87 mm diyastolik EYD kalınlığı ortalama 4.78 ± 1.61 mm, Akdeniz'in (124) çalışmasında ise sistolik EYD kalınlığı ortalama 1.18 ± 0.33 cm diyastolik EYD kalınlığı ortalama 0.84 ± 0.25 cm, maksimum EYD kalınlığı ortalama 1.41 ± 0.37 cm olarak bulunmuştur. Çalışmalardaki EYD kalınlıkları farklılık göstermektedir. Bunun nedeni epikariyal yağ dokusu kalınlığının ekokardiyografi ile kısıtlı pencerelerde ölçülebilmesi ve kalbin tamamını saran yağ kitlesinin tam olarak değerlendirilememesi olabilir.

Çalışmamızda yaşa göre EYD kalınlığında anlamlı bir değişme saptanmamıştır. Uçkan'ın (121) çalışmasında EYD kalınlığının gençlerde daha az olduğu ortaya konulmuştur.

Çalışmamızda cinsiyete göre EYD kalınlıkları açısından fark bulunamamıştır. Uçkan'ın (121) çalışmasında erkek cinsiyette EYD kalınlığının daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur ancak Özkalaycı'nın (123) çalışmasında çalışmamıza benzer olarak cinsiyetin EYD üzerine etkisinin olmadığı ortaya konmuştur.

Çalışmamızda EYD kalınlığının boy uzunluğu arttıkça azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca VKİ artışının EYD kalınlığını arttırdığı saptanmıştır. Boyun bu etkisinin, boy artışının VKİ'ni azaltmasıyla ilgili olabileceği düşünülmüştür. Uçkan'ın (121) çalışmasında EYD kalınlığının VKİ ile ilişkisinin olmadığı öne sürülmüştür. Çalışmamıza benzer şekilde Akdeniz'in (124) çalışmasında da VKİ arttıkça EYD kalınlığının arttığı öne sürülmüştür. VKİ değerine göre obez ve non-obez olarak değerlendirdiğimizde çalışmamızda obezite varlığının EYD kalınlığını arttırdığı gözlenmiştir. H.L. Smith ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde obezitenin EYD kalınlığı artışı ile ilişkili olduğu (97) ve yine Iacobellis G. ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada da VKİ artışı ile EYD kalınlığı arasında ilişki olduğunu gösterilmiştir (99).

Çalışmamızda bel çevresi artışının ve vücut ağırlığı artışının EYD kalınlığı ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Akdeniz'in (124) çalışmasında ise bel çevresi ile EYD kalınlığı arasında pozitif bir korelasyon olduğu öne sürülmüştür. Vücut ağırlığının EYD kalınlığı ile ilişkili olduğunu öne süren başka çalışmalar da mevcuttur (98).

Çalışmamızda HT varlığının ve sistolik/diyastolik kan basıncı değerlerinin EYD kalınlığı ile ilişkisinin olmadığı saptanmıştır. Özkalaycı'nın (123) çalışmasında HT varlığının sistolik EYD kalınlığı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Yine Francesco ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada hem sistolik hem diastolik kan basıncının EYD kalınlığı fazla olan grupta artmış olduğu bulunmuştur (125).

Yapılan bir çalışmada ekokardiyografi ile ölçülen epikardiyal yağ dokusunun çok değişkenli analizde bel çevresi, diyastolik kan basıncı ve açlık insülin düzeyi gibi metabolik sendromun pek çok komponenti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (99).

Çalışmamızda Hb düzeyinin ile EYD kalınlığı arasında negatif yönde bir korelasyon ilişkisinin olduğu gözlenmiştir. Platelet düzeyinin ise EYD kalınlığı ile pozitif düzeyde bir korelasyon ilişkisinin olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda HbA1c ve AKŞ düzeylerinin EYD kalınlığı ile doğrudan ilişkisinin olmadığı gözlemlendi.

Çalışmamızda total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit gibi koroner arter hastalığı için risk faktörü sayılan parametrelerin EYD kalınlığı ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür. Akdeniz'in (124) çalışmasında da aterosklerotik risk faktörleri ile EYD kalınlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Jeong JW ve arkadaşlarının çalışmasında EYD kalınlığı ile

koroner arter hastalığı arasında ilişki olduğu görülmüştür (111). Benzer ilişki Eroğlu S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da gösterilmiştir (113). Ancak Ahn SG ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi EYD ile koroner arter hastalığı arasında ilişki olmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (114).

Çalışmamızda DM ve kontrol grupları arasında EYD kalınlığı açısından fark bulunamamıştır. Özkalaycı'nın (123) çalışmasında da benzer olarak DM varlığının EYD kalınlığı ile ilişkisinin olmadığı saptanmıştır. DM varlığı ile EYD kalınlığı arasında doğrudan bir ilişkinin olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

EYD kalınlığı ve KAH ile ilişkisi bir çok çalışmada araştırılmış olmasına rağmen DM hastalarında EYD kalınlığı ölçümü oldukça az çalışmada bakılmıştır. Kim ve arkadaşlarının yakın zamanda yapmış olduğu çalışmada sadece tip 2 DM hastaları dahil edilmiş ve EYD ile KAH arasındaki ilişkiyi araştırılmıştır. Sonuç olarak EYD ile KAH ilişkili bulunmuştur (126) KAH olan grupta EYD 13.0 ± 2.6 mm iken, KAH olmayan grupta 11.5 ± 2.1 mm saptanmıştır. Bununla birlikte EYD ile VKİ, bel-kalça oranı, postprandial glukoz arasında da pozitif korrelasyon saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda EYD kalınlığı hem DM grubunda hem de kontrol grubunda daha düşük saptanmıştır. Kim ve arkadaşları EYD ölçümünde Kardiyak Magnetik Rezonans kullanırken, bizim çalışmamızda Ekokardiyografi kullanılmıştır. Wang ve arkadaşları Tip 2 DM hastalarında EYD kalınlığı ve bunun KAH ile ilişkisine bakmışlar (127). Tip 2 DM'lu 49, non-diabetik 79 kontrol grubunun alındığı çalışmada EYD kalınlığı Kardiyak Multislice Bilgisayarlı Tomografi ile bakılmış. Tip 2 DM grubunda EYD kalınlığı istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş.

Türkiye'den Tip 1 DM hastalarında yapılan bir diğer çalışmada da, Tip 1 DM hastalarında ekokardiyografi ile bakılan EYD kalınlığı istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş (128). Diyabetik ve non-diyabetik hastaların karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılmış (129). Bu çalışmada da DM olan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında EYD daha yüksek oranda bulunmuş. Bu çalışmada da Kardiyak Multislice Bilgisayarlı Tomografi kullanılmış. Son zamanlarda 2013'te yine Çetin ve arkadaşlarının yayınladığı bir diğer makalede Tip 2 DM hastalarında EYD kalınlığı artmış olarak bulunmuştur (130). Bu çalışmada da ekokardiyografi kullanılmıştır. Yine bu çalışmada EYD kalınlığı ile DM süresi arasında pozitif korrelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda EYD kalınlığı Tip 2 DM ve kontrol grubu arasında farklılık göstermedi. Bunun nedeni seçtiğimiz diabetik grubun diabet sürelerinin kısa olması ile ilişkili olabilir. Bir

diğer neden ekokardiyografinin bu konuda deneyimsiz kişiler tarafından yapılmış olması olabilir, belki de diğer çalışmalarda olduğu gibi tomografi ya da magnetik rezonans görüntüleme yapılsaydı, farklı sonuçlar elde edilebilirdi.

EYD kalınlığı ile koroner arter hastalığı gibi parametrelerle karşılaştıran bir çok çalışma bulunmasına rağmen özellikle bizim çalışmamızda olduğu gibi diyabetik ve non-diyabetik kontrol grubunu alan çalışma sayısı çok azdır. Hem DM hem non-diyabetik kontrol grubu alan Wang (126) ve Çetin'in (130) çalışmalarında kullanılmıştır. Bu konuda çalışma sayısı az olduğundan DM ve non-diyabetik hastaların karşılaştırıldığı daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu konudaki yapılacak diğer çalışmalar KAH açısından oldukça riskli olan Tip 2 DM'li hastalarda EYD kalınlığı ve KAH riskini belirlemede faydalı olacak, belki de bir cutt-off değeri belirlenmesini sağlayacak. Böylece EYD kalınlığı belirli bir değerin üzerindeki hastalar yüksek risk grubuna alınacak. Bunun sonucunda sessiz iskemi ve ani kardiyak hadiselerle ile gidebilen Tip 2 DM'li hastalarda KAH erken tespit edilebilecek. Bu konudaki çalışmaların artması ile tüm bu soruların cevabı alınabilecektir.

6. SONUÇLAR

DM'si olan hastalardaki EYD kalınlığı ile kontrol grubunun EYD kalınlığı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Çalışma grubumuzdaki vaka sayıları nispeten az olmakla birlikte, DM grubu ile kontrol grubundaki EYD kalınlığı arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamasının altında yatan nedenin, diyabetik grubun diyabet sürelerinin kısa olması ya da görüntüleme tekniği olarak MR ya da MSBT yerine EKO kullanılması olabilir.

Çalışmamızda EYD kalınlığı ile yaş, bel çevresi, vücut ağırlığı, kolesterol, açlık kan şekeri, HbA1c, kreatinin, HT, MDRD, LDL, HDL, TG ve EF arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda obezite varlığının EYD kalınlığını artırdığı gözlemlenmiştir.

7. ÖZET

Niğdelioğlu Buşra. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile metabolik parametreler arasındaki ilişki, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bolu, 2013.

Giriş: EYD, parakardiyal yağ dokusu ile beraber viseral torasik yağ dokusu olan perikardiyal yağ dokusunu oluşturmaktadır. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığının; visseral yağ dokusu kalınlığı, bel çevresi, diastolik kan basıncı, plazma insülin seviyesi, açlık plazma glukozu, HDL kolesterol seviyesi, LDL kolesterol seviyesi, adiponektin ve insülin rezistansı ile korele olduğu gösterilmiştir. Artmış epikardiyal yağ dokusunun artmış kardiyovasküler hastalık riskinin tahmin edilmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda Tip 2 DM hastalarında EYD kalınlığı ile metabolik parametrelerin ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniveristesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar arasından 36 tip 2 DM tanılı hasta ve 36 tip 2 DM tanılı olmayan kontrol grubu seçilerek yapılmıştır. Seçilen hastaların fizik muayene bulguları, hemogram, glukoz, kreatinin, lipid parametreleri, HbA1c düzeyleri, ekokardiyografiyle ölçülen EF ve EYD kalınlığı bulguları formlara kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda ortalama EYD kalınlığı DM grubu için 0.6 ± 0.2 cm, kontrol grubu için 0.5 ± 0.2 cm olarak saptanmıştır. Çalışmamızda DM ve kontrol grupları arasında EYD kalınlığı açısından fark bulunamamıştır. VKİ değerine göre obez ve non-obez olarak değerlendirdiğimizde çalışmamızda obezite varlığının EYD kalınlığını arttırdığı gözlenmiştir. Çalışmamızda total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit gibi KAH için risk faktörü sayılan parametrelerin EYD kalınlığı ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda aterosklerotik risk faktörü olan obezitenin, EYD kalınlığı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: Tip 2 DM hastalarında EYD, EYD kalınlığı, EYD kalınlığı üzerine etkili metabolik parametreler

8. ABSTRACT

Niğdelioğlu Buşra. The relationship between metabolic parameters and Epicardial adipose tissue thickness in patients with type 2 DM, Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Internal Medicine Department, Speciality Thesis, Bolu, 2013.

Introduction: Pericardial adipose tissue is a visceral thoracic adipose tissue which is composed of epicardial and paracardial adipose tissue. The thickness of epicardial adipose tissue was shown to be correlated with visceral adipose tissue thickness, waist circumference, diastolic blood pressure, plasma insulin levels, fasting plasma glucose, HDL cholesterol level, LDL cholesterol level, adiponectin and insulin resistance. Increased epicardial adipose tissue could be used to predict an increased risk of cardiovascular disease. In our study we aimed to investigate the relationship between metabolic parameters and EAT thickness in patients with type 2 DM.

Materiels-Methods: In this study, 72 patients are used, which includes 36 type 2 DM patients and 36 non-diabetic patients as a control group. These patiens were selected from Abant İzzet Baysal Univercity Healthcare Research and Application Hospital Internal Medicine outpatients.

For the selected patients, physical examination findings, complete blood count, glucose, creatinine, lipid parameters, HbA1c levels, Ejection fraction and EAT thickness measured by echocardiography were recorded.

Findings: Average thickness of EAT for DM group was 0.6 ± 0.2 cm, as for the control group was 0.5 ± 0.2 cm. According to our study, there was not a considerable difference between the EAT thickness of the DM and control groups. According to BMI in obese and non-obese patients, it is evaluated that the the thickness of EAT has been increased by the presence of obesity. In our study, risk factors for coronary arterial disease such as total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides, were not related with the thickness of EAT.

Conclusion: In our study, it is presented that obesity, which is known as atherosclerotic risk factor, is associated with the thickness of EAT.

Key words: EAT in patients with type 2 DM, EAT thickness, metabolic parameters that effect the thickness of EAT.

9. KAYNAKLAR

1. Garber A.J. Diabetes Mellitus. InternalMedicine. Editor: Stein J. H., Mosby Year Book, St.Louis. 1994; p: 1391 – 1392.
2. Powers AC. Diabetes Mellitus. Braunwald E(Ed), Fauci AS(Ed), Kasper DL(Ed), Hauser SL(Ed), Longo DL(Ed), Jameson JL(Ed). Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. (M. Araz, Çev.). Nobel Tıp Kitabevi, 2004, İstanbul, 15.baskı. s.2109-2113.
3. Hernandez-Hernandez R, Armas-Padilla MC, Velasco M, Carvajal AR, de Hernandez MJA, Guerrero-Pajuelo J, Pacheco B. Effects of amlodipin and enalapril on platelet function in patients with mild to moderate hypertension. Int J Clin Pharmacol Ther. 1999;37(7):323-331.
4. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2005;2:536-43.
5. Chaldakov GN, Tunçel N, Beltowski J, et al. Adipoparacrinology: an Emerging Field in Biomedical Research, Balkan Med J 2012; 29: 2-9.
6. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001;51-61, 63-7, 69-81, 215-17, 237-43.
7. T.C. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II, İstanbul, 2010.
8. Satman İ, Yılmaz T, Şengül A, et Al. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care, Volume 25, Number 9, September 2002, İstanbul.
9. Keen H, Barnes DJ. The diagnosis and classification of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. In: Textbook of Diabetes . Volume 1. Second Edition Pickup JC., WilliamsG., eds. Oxford: Blackwell Science LTD.,2.1-2.10,1997.
10. DeFronzo Ra. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann.Intern Med.131:281-303,1999.

11. Polonsky KS: Lilly Lecture 1994. The β cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. Diabetes. 44:705-717,1995.
12. Yki-Jarvinen H. Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. Lancet. 343:91-95,1994
13. Müller-Wieland D, Kotzka J, Goldstein BJ. Pathogenesis of type 2 diabetes, Textbook of type 2 diabetes, B.J. Goldstein (Ed), D. Müller-Wieland (Ed), 2003, London, p.13-20.
14. Flier JS. Syndrome of insulin resistance: from patient to gene and back again. Diabetes, 1992, 41:1207-19
15. Taylor SI, Moller DE; Mutations of the insulin receptor gene in insulin resistance, 1993: 83-111.
16. Robbins SL, Kumar V, Cotran SL. Robbins and cotran pathologic basis of disease. 8th Edition. Copyright © 2010 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. Philadelphia, 2010, p:1136-37
17. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM; A balanced overview. Diabetes Care.15(3):318-368,1997.
18. Gedik O. Diabetes Mellitusun Patogenezi. In: Endokrinoloji. 1.baskı. Koloğlu S. (ed.), Medikal Network, 395-408,1996.
19. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose tolerance. Diabetes 1979; 28:1039-57.
20. World Health Organization: Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization,(Tech.Rep.Ser.,no.727) 1985.
21. Salman S, Salman F, Gedik S, ve ark. Diyabet ve bozulmuş glukoz metabolizması tanısında Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan diyabet birliği tanı kriterlerinin karşılaştırılması. Türkiye Klinik Tıp Bilimleri, 2001, 21, s.63-68.

22. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20:1183-97.
23. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 5.Baskı, 2011, Ankara.
24. American Diabetes Association. Diabetes care. 1998;21;310-314.
25. Siddle K. The insulin receptor. Insulin: Molecular biology to pathology, FM Ashcroft, SJH Ashcroft, chapter 6, sayfa 191-234, Oxford University Press, Oxford, 1992.
26. Araz M. İnsülin duyarsızlığı, tanım ve sınıflaması. Türk Diabet yayı. Türk Diabet Vakfı ve Türk Diabet Cemiyeti, 2000-2001, İstanbul:25-28.
27. Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human diseases. Diabetes 1988;37:1595-1607.
28. Bell PM. Clinical significance of insulin resistance. Diabetic Med 1996; 13: 504-509.
29. Kahn R. Insulin resistance insensitivity and insulin Unresponsiveness. A necessary distinction. Metabolism 1987; 27 (suppl 2):1893-1902.
30. Seino S, Seino M, Nishi S, et al. : structure of the human insulin receptor gene and characterization of its promoter. Proc Natl Acad Sci USA 86;114:1989.
31. O' Rahilly S, Moller DE. Mutant insulin receptors in syndromes of insulin resistance. Clin. Endocrinology 36;121:1992.
32. Kusari J, Verma US, Buse JB, et al. Analysis of the gene sequences of the insulin receptor and the insulin-sensitive glucose transporter (GLUT-4) in patient with common-type non-insulin-dependent diabetes mellitus. J. Clin. Invest 88:1323,1991.

33. Waltson J, Silver K, Bogardus C, et al. : Time of onset non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3 adrenergic-receptor gene. N. Eng. J. Med 333: 343, 1995.
34. Widen E, Lehto M, Kanninen T et al. : Association of a polimorphism in the beta 3 adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. N. Eng. J. Med. 333: 348, 1995.
35. Bağrıaçık N. İnsülin Resistansı ve Tedavisi. Diyabet ve Metabolizma Hastalıkları, Bağrıaçık N. Türk Diyabet ve Obezite Vakfı yayınları; 1999, İstanbul: 133-143.
36. Stern MP. The insulin resistance syndrome. In: International Textbook of Diabetes Mellitus, Second Edition. Edited by: KGMM Alberti, P Zimmet, RA DeFronzo, H Keen. Chichester: John Wiley and Sons, Ltd, 1997, 255-283.
37. Braimon JC, Moller DE. Hereditary and acquired syndromes of severe insulin resistance. In: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of Diabets. Blackwell Science Ltd. Osney Mead, Oxford, UK, 1997;26:1-13.
38. Altuntaş Y. İnsülin direnci ve ölçüm metodları. Her yönü ile diabetes mellitus. Yenigün M. Nobel Tıp Kitabevi; 2001, İstanbul;839-853.
39. Uysal KT, Wiesbrock SM and Hotamışlıgil GS. Functional Analysis of Tumor Necrosis factor (TNF) receptors in TNF- α mediated Insulin Resistance in Genetic Obesity. Endocrinology 1999; 139(12):4832-4837.
40. Friedman JM, Halas JL. Leptin and regulation of body weight in mammals. Nature 1998; 395: 763-769.
41. Lee GH, et al.: Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. Nature 1996; 379:632-635.
42. Ayvaz G. İnsülin resistansı sahasına yeni girenler. Türk diabet yılığı 1999-2000, Türk Diabet vakfı ve Türk Diabet Cemiyeti, 2000, İstanbul:75-80.

43. Pellme F, Smith U, Funashashi T,: Circulating adiponectin Levels are Reduced in Nonobese Insulin Resistant first-degree Relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2003;52:1182-1186.
44. Krotkiewski M, Siedel JB, Bjorntop P, Glucose tolerance and hyperinsulinemia in obese woman: Role of adipose distribution, muscle fiber characteristics and androgens. *J Intern. Med.* 1990;228:385-392.
45. Olefsky JM. Insulin resistance and action. An in vitro and in vivo perspective. *Diabetes* 1981;30:990-995.
46. Thies R, Molina JM, Ciavaldi TP, Friedenbergr GR, Olefsky JM. Insulin Receptor Autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylation in human adipocytes from control, obese and type 2 DM subjects. *Diabetes* 1990;39:250-258.
47. Friedenbergr GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RP. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J. Clin. Invest.* 1988;82:1398-1406.
48. DeFronzo RA, Bonadonna D, Ferrannini E. Pathogenesis of type II DM In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H (eds.). *International Textbook of Diabetes Mellitus*. John Wiley & Sons Ltd. 1997;31:635-689.
49. Madak N. İnsülin direncinin sol ventrikül diyastolik fonksiyonu üzerine etkisi. *Tıpta Uzmanlık Tezi*, Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 2007, Manisa, s20-22.
50. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J et al. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000;130:963-973.
51. Inoue T, Matsunaga R, Sakai Y, et al. Insulin resistance affects endothelium-dependent acetyl choline-induced coronary artery response. *Eur Heart J* 2000;21:895-900.
52. Ferrannini GM, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N. England J. Med.* 1987;317:350-357.

53. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic features of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990;39:167-174.
54. Groop LC, Kankuri M, Schalin-Jantti C, et al.: Association between polymorphism of the glycogen synthase gene and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J. Med.* 328:10;1993.
55. Libby P. Damar hastalığı. Braunwald E(Ed), Fauci AS(Ed), Kasper DL(Ed), Hauser SL(Ed), Longo DL(Ed), Jameson JL(Ed). *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri.* (M. Kanadaşı, Çev.). Nobel Tıp Kitabevi, 2004, İstanbul, 15.baskı. s.1377-1381).
56. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis. *Am J. Pathol*, 1999; 155: 1- 5.
57. Mayo clinic Cardiology Concise Textbook, Joseph G. Murphy, MD; Margarer A. Lloyd, MD. 3thEdition. 2005; 687-781.
58. Mayo clinic Cardiology review Joseph G. Murphy, MD. *The Endothelium Second Edition.*2001; 99-106.
59. Koing W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur Heart J.* 1999; (supp T): T19-T26.
60. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
61. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206-1252.
62. Guilbert JJ. *World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life.* Educ Health (Abingdon). 2003;16(2):230.

63. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995;25(3):305-313.
64. Hernandez-Hernandez R, Armas-Padilla MC, Velasco M, Carvajal AR, de Hernandez MJA, Guerrero-Pajuelo J, Pacheco B. Effects of amlodipin and enalapril on platelet function in patients with mild to moderate hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999;37(7):323-331.
65. Nadar S, Blann AD, Lip GY. Platelet morphology and plasma indices of platelet activation in essential hypertension: effects of amlodipine-based antihypertensive therapy. *Ann Med*. 2004;36(7):552-557.
66. Özkalaycı F. Epikardiyal yağ doku kalınlığının koroner arter hastalığı yaygınlığı ve lezyon tipi ile ilişkisi. *Tıpta Uzmanlık Tezi*, Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 2012, Edirne, s.5.
67. Libby P. Aterosklerozun önlenmesi ve tedavisi. Braunwald E(Ed), Fauci AS(Ed), Kasper DL(Ed), Hauser SL(Ed), Longo DL(Ed), Jameson JL(Ed). *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. (Ç. Karasu, Çev.). Nobel Tıp Kitabevi, 2004, İstanbul, 15.baskı. s.1384).
68. Goldstein JL, Kita T, Brown MS. Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis: lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 1983; 309: 288-296.
69. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation* 1992; 85: 1927-1938.
70. Sytkowsky PA, D'Agostino RB, Belanger A, Kannel WB. Sex and time trends in cardiovascular disease incidence and mortality: the Framingham Heart Study, 1950-1989. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 338-350.
71. Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN, Mittleman MA, Goldman PA, Williams LW, et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease 1980-1990: the effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 1997; 227: 535-542.

72. Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Tenkanen L, Frick MH. Relationships between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol* 1989; 63: 42-47.
73. Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. Concentrations of high density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and total cholesterol in ischaemic heart disease. *BMJ* 1989; 298: 998-1002.
74. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
75. Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2025-33.
76. Fielding JE, Phenov KJ. Health effects of involuntary smoking. *N Eng J Med* 1988; 319: 1452-1460.
77. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975; 1: 415-420.
78. Grasso AW, Lipid dışı kardiyovasküler risk faktörleri (çeviri: C. Şabanoc). Atalar E. Üçüncü basım, Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı'nda. Ankara: Güneş Kitabevleri;2010.s. 578-96.
79. Witztum JL, Palinski W. Are immunological mechanisms relevant for the development of atherosclerosis. *Clin Immunol* 1999; 90: 153-156.
80. Yokota T, Hansson GK. Immunological mechanisms in atherosclerosis. *J Intern Med* 1995; 238: 479-489.
81. Kannel WB: Lipids, diabetes and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1985; 110: 1100-1107.

82. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-1146.
83. Haffner SM, Lehto S, Rönnekaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229-234.
84. Alikaşifoğlu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2000; 21: 475-481.
85. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The Epidemiology of Obesity. *Gastroenterology*. 2007; 132: 2087-2102.
86. World Health Organization Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: World Health Organization, 1998.
87. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension* 2004;44:127-33.
88. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B* 1989;94:225-32.
89. Keegan J, Gatehouse PD, Yang GZ, Firmin DN. Spiral phase velocity mapping of left and right coronary artery blood flow: correction for through-plane motion using selective fat-only excitation. *J Magn Reson Imaging* 2004;20:953-60.
90. 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;14:1013-22.
91. Kong JY, Rabkin SW. Palmitate-induced cardiac apoptosis is mediated through CPT-1 but not influenced by glucose and insulin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H717-25.

92. Ward MR, Jeremias A, Hibi K, et al. The influence of plaque orientation (pericardial or myocardial) on coronaryarterial remodeling. *Atherosclerosis* 2001;154:179-83.
93. Prati F, Arbustini E, Labellarte A, et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardialdistribution: a permissive role of epicardial fat? A three-dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions. *Eur Heart J* 2003;24:329-36.
94. Tülümen E. Epikardiyal ve perikoronar yağdokusu kalınlığı ile koroner arter hastalığı ciddiyeti ve yaygınlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 2009, Ankara.
95. Dietze D, Koenen M, Rohrig K, Horikoshi H, Hauner H, Eckel J. Impairment of insulin signaling in human skeletal muscle cells by co-culture with human adipocytes. *Diabetes* 2002;51:2369-76.
96. House AA, Walley VM. Right heart failure due to ventricular adiposity: 'adipositas cordis'--an old diagnosis revisited. *Can J Cardiol* 1996;12:485-9.
97. H.L. Smith and F. A. Willius, Adiposity of the heart: A clinical study of one hundred and thirtysix obese patients, *Ann Intern Med* 52 (1933), pp. 911–931.
98. Shirani J, Berezowski K, Roberts WC. Quantitative measurement of normal and excessive (cor adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic QRS voltage. *Am J Cardiol* 1995;76:414-8.
99. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicatorof cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5163-8.
100. McGavock JM, Victor RG, Unger RH, Szczepaniak LS. Adiposity of the heart, revisited. *Ann Intern Med* 2006;144:517-24.
101. Lohn M, Dubrovska G, Lauterbach B, Luft FC, Gollasch M, Sharma AM. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *Faseb J* 2002;16:1057-63.

- 102.Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003;108:2460-6.
- 103.Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:1.
- 104.Vela D, Buja LM, Madjid M, et al. The role of periadventitial fat in atherosclerosis. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:481-7.
- 105.Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1978-85.
- 106.Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005;29:251-5.
- 107.Y. Ishikawa, T. Ishii and N. Asuwa et al ., Absence of atherosclerosis evolution in the coronary arterial segments covered by myocardial tissue in cholesterol-fed rabbits, *Virchows Arch* 430 (1997), pp. 163–171.
- 108.Kougias P, Chai H, Lin PH, Yao Q, Lumsden AB, Chen C. Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implication of vascular disease. *J Surg Res* 2005;126:121-9.
- 109.Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2054-61.
- 110.Taguchi R, Takasu J, Itani Y, et al. Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001;157:203-9.
- 111.Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 2007;71:536-9.

112.Ahn SG, Lim HS, Joe DY, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. Heart 2008;94:e7.

113.Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008.

114.Chaowalit N, Somers VK, Pellikka PA, Rihal CS, Lopez-Jimenez F. Subepicardial adipose tissue and the presence and severity of coronary artery disease. Atherosclerosis 2006;186:354-9.

115.Kurt M, Tanboğa Hİ, Aksakal E, Karakoyun S. Epikardiyal yağ doku ve atriyal fibrilasyon arasındaki ilişki, Journal of Clinical and Experimental Investigations - 2012;3(1):13-17

116.Iacobellis G et al . (2003) Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction Obes Res 11: 304–310.

117.Gorter PM, van Lindert AS, de Vos AM, et al. Quantification of epicardial and pericoronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease. Atherosclerosis 2008;197:896-903.

118.Dey D, Suzuki Y, Suzuki S, et al. Automated quantitation of pericardiac fat from noncontrast CT. Invest Radiol 2008;43:145-53.

119.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;57:417-22.

120.Despres JP, Prudhomme D, et al: Estimation of deep abdominal adipose tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. AmJ Clin Nutr 54: 471-477,1991.

121.Uçkan A. Koroner Arter Hastalığı (Ateroskleroz) Belirteci Olarak Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığı İle Karotis İntima Mediya Kalınlığının Birlikte Değerlendirilmesi Tıpta

Uzmanlık Tezi T. C. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 2008, Malatya.

122.Cömert N. Koroner Yavaş Akım İle Epikardiyal Yağ Dokusu Arasındaki İlişkinin Araştırılması. Dr.Siyami Ersek Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Merkezi, Kardiyoloji Uzmanlık Tezi, 2009, İstanbul.

123.Özkalaycı F. Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığının Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığı ve Lezyon Tipi İle İlişkisi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2012,Edirne.

124.Akdeniz S. Ateroskleroz Belirteci Olarak Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı İle Dejeneratif (Kalsifik) Aort Kapak Hastalığı Arasındaki İlişki. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2011, İzmir.

125. H. M. Kim, K. J. Kim, H. J. Lee, et al., “Epicardial adipose tissue thickness is an indicator for coronary artery stenosis in asymptomatic type 2 diabetic patients: its assessment by cardiacmagnetic resonance,” Cardiovascular Diabetology, vol. 11, p. 83, 2012.

126.F. Natale, M. A. Tedesco, R. Mocerino et al., “Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives,” European Journal of Echocardiography, vol. 10, no. 4, pp. 549–555, 2009.

127. C. P. Wang, H. L. Hsu, W. C. Hung, et al., “Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis,” Clinical Endocrinology, vol. 70, no. 6, pp. 876–882, 2009.

128. D. Yazıcı, B. Özben, D. Yavuz, et al., “Epicardialadipose tissue thickness in type 1 diabetic patients,” Endocrine, vol. 40, pp. 250–255, 2011.

129.H.Z. Tonbul, K. Turkmen, H. Kayıkcıoğlu, O. Özbek, M. kayrak, Z. Biyik. Epicardial Adipose Tissue and Coronary Artery Calcification in Diabetic and Nondiabetic End-Stage Renal Disease Patients. Renal Failure, 2011, Vol. 33, No. 8 : Pages 770-775

130.M.Çetin, M.Çakici, M.Polat, A.Suner, C.Zencir, I. Ardic. Relation of Epicardial Fat Thickness with Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, Internal Journal of Endocrinology, vol.2013, Article ID 769175, 6 pages, 2013.

10. ÖZGEÇMİŞ

Buşra Niğdelioğlu, 9 Eylül 1981 Sivas doğumlu, ilk, orta ve lise öğrenimini Kırıkkale'de tamamladı. Yeditepe üniversitesi tıp fakültesini (%100 burslu) bitirdikten sonra Hakkari Yüksekova'da bir yıl mecburi hizmet yaptı. 2009 Nisan TUS sınavında Abant İzzet Baysal Üniversitesi İç hastalıkları bölümünü kazandı. Şu anda aynı hastanede eğitim ve öğrenimine devam etmektedir. Adil Niğdelioğlu ile evlidir.