

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
3. DAHİLİYE KLİNİĞİ

KLİNİK ŞEFİ: DOÇ.DR. GÜL GÜRSOY

OBEZ VE NONOBEZ HİPERTANSİF VE NORMOTANSİF KADIN HASTALARDA
PLAZMA OSTEOPONTİN SEVİYESİ VE ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. SELMA ALAGÖZ

ANKARA-2008

TEŞEKKÜRLER...

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük katkıları olan, gülüyüz, içtenlik ve hoşgörülerini hiç esirgemeyen, birlikte çalışmayı çok özleyeceğim değerli hocalarım; klinik şefimiz Sayın Doç. Dr. Gül Gürsoy'a, klinik şef yardımcımız Sayın Uz. Dr. Yaşar Acar'a, klinik şef yardımcımız Sayın Doç. Dr. Berrin Demirbaş'a;

Bilgilerinden istifade imkanı bulduğum diğer hocalarım Sayın Doç. Dr. Murat Duranay'a, Doç. Dr. Yalçın Aral'a, Doç. Dr. Rüştü Serter'e, Uz. Dr. Ömer Dönderici'ye ve Uz. Dr. Zafer Aydın Ecemiş'e;

Birlikte çalışma şansına sahip olduğum değerli uzmanlarım; Dr. Elvan Şerifoğlu'na, Dr. Oya Topaloğlu Yanık'a, Dr. Banu Öztürk'e;

İhtisas süresi boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve hemşirelerime;

Her zaman yanımda olan, desteklerini hiç esirgemeyen çok sevgili aileme ve canım eşime;

Varlığını hep yanımda hissedeceğim sevgili dostum Dr. Kadir Duman'a...

Dr. Selma Alagöz

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Ateroskleroz ve Aterotromboz.....	3
Ateroskleroz Risk Faktörleri.....	3
Aterosklerotik Sürecin Patofizyolojisi.....	12
Osteopontin.....	16
Tanıtım.....	16
İnflamasyon ve Osteopontin.....	17
Biyomineralizasyon ve Osteopontin.....	19
MATERYAL ve METOD.....	22
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	38
ÖZET.....	44
SUMMARY.....	46
KAYNAKLAR.....	47

KISALTMALAR

Aİ	: Açlık insülini
AKS	: Akut koroner sendrom
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AMI	: Akut myokard enfarktüsü
DKB	: Diastolik kan basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
Eta-1	: Early T lymphocyte activation 1
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
hsCRP	: Yüksek duyarlılık C-Reaktif protein
ICAM	: İntersellüler adezyon molekülü
IFN- γ	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
KAH	: Koroner arter hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
Lp a	: Lipoprotein a
MCP	: Monosit kemotaktik protein
MCSF	: Makrofaj koloni stimulan faktör
NCEP-ATP III	: National Cholesterol Education Programme-Adult Treatment Panel III
NO	: Nitrik oksit
OPN	: Osteopontin
PAİ-1	: Plazminojen aktivatör tip 1
PDAY	: Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
SKB	: Sistolik kan basıncı
SAP	: Stabil angina pectoris
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri
TG	: Trigliserid
Tİ	: Tokluk insülini
TKŞ	: Tokluk kan şekeri

T.KOL	: Total kolesterol
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü
UAP	: Unstabil angina pectoris
VCAM	: Vasküler hücre adezyon molekülü
VKI	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenlerinin başında iskemik hastalıklar gelmektedir. Bunların altında yatan neden ise ateroskleroz ve bunun üzerine yerleşen trombüstür. Aterosklerotik damar hastalığı yaşamın erken dönemlerinde başlar ve hayat boyu devam eder.

Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre, 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yaklaşık 3.400.000'e ulaşacaktır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına (KAH) bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir (1).

Sağlıklı kişiler üzerinde gerçekleştirilen gözleme dayalı epidemiyolojik çalışmalarda, daha sonra KAH'nın ortaya çıkışıyla ilgili olduğu saptanan bazı özellikler söz konusudur. Bu özellikleri tanımlamak için, sıklıkla kullanılan risk faktörü terimi, genel anlamda yaşam biçimi, biyokimyasal ve fizyolojik özellikler gibi değiştirilebilir nitelikteki etkenler ile yaş, cinsiyet ve kalıtım gibi değiştirilemeyen etkenleri kapsar (2).

KAH'nın, insan yaşamını tehdit eden en önemli sağlık sorunu olması ve bu hastalık için bilinen risk faktörlerinden herhangi birine sahip olmayan insanlarda bile sıkça ortaya çıkması, bilim adamlarını, aterosklerozun patogenezinde rol oynayan olası yeni risk etkenlerini veya erken tanı için asemptomatik dönemde hastalık markırlarını araştırmaya yönlendirmiştir. Bunlar arasında fibrinojen, intörlökinler (IL) ve yüksek duyarlılık C reaktif protein (hsCRP) gibi inflamatuvar belirteçler bulunmaktadır.

İnflamasyonun aterosklerozun tüm evrelerinde ve komplikasyonlarında önemli rol oynadığı bilinmektedir (3,4). Matriselüler protein özelliklerine sahip olan osteopontinin de, insan aterosklerotik plaklarından sentezlendiği ve aterosklerozisin ciddiyeti ile pozitif ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu bağlamda aterosklerozun dolayısıyla KAH'nın patogenezindeki inflamasyon ve kalsifikasyonda rol oynayan osteopontin, bilim

adamlarının oldukça ilgisini çekmektedir. Bu bilgilerin ışığı altında çalışmamızda; hipertansiyon ve obezite gibi, ateroskleroz için risk faktörü taşıyan kadın hastalarda plazma osteopontin düzeyi ile hastaların metabolik ve antropometrik parametreleri arasındaki olası ilişkileri araştırdık.

GENEL BİLGİLER

Ateroskleroz ve Aterotromboz

Ateroskleroz; orta ve büyük çaplı arterlerin, intima ve mediasında önce endotel fonksiyon bozuklukları ile başlayan, sonra aterosklerotik plak gelişimi ile süregelen, hayatın çok erken dönemlerinden itibaren kesintisiz devam eden yaygın yapısal hastalıktır (5). En sık koroner arterler, aort, iliofemoral arterler, karotis tutulurken daha düşük sıklıkla intrakraniyel arterler de tutulmaktadır.

Bozulmuş endotel yapısı ve inflamasyon aterosklerotik olayın başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoproteinlerin birikmesine karşı karmaşık inflamatuvar ve fibroproliferatif bir yanıt meydana gelir (6).

Aterotromboz, aterosklerotik zeminde gelişen tromboz olayı olarak tanımlanır (7,8). Tromboz, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu sonucu gelişen aterosklerozun en önemli komplikasyonudur. Plaktaki trombotik olaylar, damarlarda tıkalıcı lezyonların oluşmasına sebep olarak akut iskemik semptomlara yol açan klinik durumları oluşturur. Aterosklerotik ve tromboz olarak adlandırılan bu iki ayrı süreç birbiriyle sıkı bir etkileşim içindedir ve aterotromboz olarak tanımlanır.

Ateroskleroz Risk Faktörleri

Tablo 1: Ateroskleroz Risk Faktörleri

Geleneksel Faktörler		Yeni Risk Faktörleri
Sabit faktörler	Modifiye edilebilen	
Yaş	Sigara	C-Reaktif Protein
Aile hikayesi	Hipertansiyon	Homosistein
Etnik köken	Hiperlipidemi	Lipoprotein-a
Cinsiyet	Dişabet, insülin rezistansı	Fibrinojen
	Obesite	Fibrin
	Sedanter yaşam	D-Dimer
	Mental stres, depresyon	

Yaş: Yaş KAH için güçlü bir risk faktörüdür. Amerikan Kalp Birliği klavuzlarında erkeklerde 45 yaş ve üstü, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak önemli bir risk faktörüdür. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2003 Hipertansiyon Kılavuzu'nda ise risk faktörü olarak erkeklerde 55 yaş ve üstü, kadınlarda 65 yaş ve üstü alınmaktadır. Yaş her ne kadar güçlü ve bağımsız KAH risk faktörü olsa da yaşı KAH riskine bağımsız katkısı, kolesterole bağlıdır (2). Plazma osteopontin düzeyinin yaşla yükselebileceğini gösteren az sayıda yayın vardır.

Cinsiyet: Menapoz öncesi dönemde koroner arter hastalığı kadınlarda erkeklerden daha az rastlanmaktadır. Menapoz sonrası dönemde, 60 yaş ve üzerinde erkek ve kadın arasındaki risk eşitlenmektedir. Bunun nedeni reproduktif dönemde kadınlardaki östrojenin koruyuculuğudur. Östrojen üretiminin azaldığı menopoz sonrası dönemde serum LDL düzeyi artmakta ve HDL düzeyi azalmaktadır. Premenapozal kadınlarda eğer diyabet mevcutsa bu koruyuculuk ortadan kalkmaktadır (9). Erkek cinsiyet birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirlemektedir. Aterosklerotik damar hastalığı erkeklerde 10-20 yıl daha erken başlamakta olup sıklığı kadınlardan 3-6 kat fazladır. Cinsiyetin de KAH riski üzerindeki çarpıcı etkisi kolesterole bağlıdır. Total kolesterol 150 mg/dl üzerinde değilse, erkek ve kadınlarda KAH daha az gelişmektedir (10). Plazma osteopontin düzeyleri ile cinsiyet arasında ilişki olup olmadığını araştıran bir çalışma yoktur.

Aile hikayesi: Ailede veya 1.derece akrabalarından erkek olanlarda 55 yaşın, kadın olanlarda 65 yaşın altında koroner arter hastalığının bulunması major risk faktörü olarak kabul edilir. Ailesinde erken aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü olanlarda erken ateroskleroz riski 12 kat fazladır (11).

Sigara: En önemli düzeltilebilen risk faktörüdür. Endotel fonksiyonlarını bozar, HDL düzeylerini düşürür, kan fibrinojen düzeyini ve trombosit fonksiyonlarını artırır, sekonder polisitemiyi artırır. Bu etkilerle protrombotik bir etki oluşturur. Sigara içmeyenlerde dahi pasif içiciliğin koroner riski arttırdığı gösterilmiştir (12). Sigara, MI yanında ani ölüm, aort anevrizması, periferik damar hastalığı, iskemik inme riskini de artırır. Bu etkiler doz

bağımlıdır ve 1 ile 4 sigaradan başlayarak risk artmaktadır. Sigaranın bırakılmasıyla koroner risk 36% azalmaktadır (13). Sigara, patogenetik olarak kolesterole bağlı bir risk faktörüdür ve sinerjistik etki yapar (14). Kolesterol düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda sadece sigara içmenin koroner arter hastalığını belirgin arttırmadığı görülmüştür (10). Plazma osteopontin düzeylerinin sigara ile ilişkili olup olmadığı konusunda literatürde bilgi bulunmamaktadır.

Hipertansiyon: Sistemik arteriyel hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole bağlı risk hızlandırıcısı olmakla beraber, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. Epidemiyolojik çalışmaların çoğu, sistolik ve diastolik kan basıncının, koroner riski arttırdığını göstermiştir. Bilinen kardiyovasküler hastalığı (KVH) olanlarda mortalite ve inmeyi arttırıcı etkisi daha belirgindir (15). Framingham çalışmasında yüksek-normal (sistolik 130-139 mmHg, diastolik 85-89 mmHg veya her ikisi) kan basıncının riski iki kat arttırdığı gösterilmiştir (16). Diastolik kan basıncında (DKB) 11 mmHg, sistolik kan basıncında (SKB) 20 mmHg düşüşle inmede % 63, KAH riskinde % 46 düşüş izlenmektedir.

Çalışmalar hipertansiyonun, özellikle yaşlılarda damar sertliğini ve koroner arter kalsifikasyonunu hızlandığını göstermiştir. Hipertansiyonun, doğrudan ateroskleroza hızlandığı genel olarak kabul edilen görüştür. Ancak sistemik ve bölgesel renin-anjiotensin sistemleriyle üretilen, anjiotensin II gibi eşlik eden hormonal değişikliklerin de rolü olabileceği ileri sürülmektedir (17). Anjiotensin II'nin plazma osteopontin ekspresyonunu arttırdığına dair yayınlar vardır.

Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi koroner ateroskleroz oluşumunda güçlü şekilde etkileşirler (18). Total kolesterol düzeylerinin 150 mg/dl altında olduğu toplumlarda, hipertansiyonu olan kişilerde bile aterosklerotik olaylar seyrek (19). Kan basıncı ne kadar yüksekse; postmortem aorta, koroner ve serebral arterlerde ateroskleroz o kadar şiddetlidir (20). Yani hipertansiyon ve ateroskleroz arasında neden-sonuç ilişkisi vardır. Ayrıca PDAY (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth) çalışması da, hipertansiyon ile aterosklerotik lezyon arasındaki ilişkiye kanıt getirmiştir (21).

Kan basıncının temel bileşenleri arasında, kararlı bir bileşen(ortalama arter basıncı) ve pulsatil bir bileşen (nabız basıncı) bulunur. Orta ve ileri yaşlarda, büyük arterlerin katılığı arttığı için sistolik basınç yükselirken diastolik basınç düşer (izole sistolik hipertansiyon). Böylece nabız basıncı artar (22). Yaşla birlikte arterlerin kalınlaşması KAH riskinde önemli bir paya sahip olabilir (22). Framingham çalışmasının son veri analizine göre; KAH riskini öngörmede nabız basıncı, sistolik ve diastolik basınçtan daha değerlidir.

Hiperlipidemi: Yüksek serum T. KOL (total kolesterol), LDL (düşük dansiteli lipoprotein) ve düşük serum HDL (yüksek dansiteli lipoprotein), KAH için bağımsız major risk faktörleridir (23). Serum kolesterolü yüksekliği ile aterosklerotik damar hastalığı gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir (10). Kolesterol ne kadar düşüğe KAH riski o kadar düşüktür (24).

Aterosklerozda lipidlerin rolü hakkında bildiklerimiz diğer risk faktörleri hakkında bildiklerimizden bir hayli fazladır. Kolesterol hipoteziyle birlikte LDL'nin en aterojenik lipoprotein olduğu bilinmektedir. LDL'nin yüksek oluşunun önemi ve LDL'nin düşürülmesinin yalnızca KAH riskini azaltmadığı aynı zamanda KAH morbidite ve mortalitesini, bazı vakalarda, total mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı ortaya çıkarılmıştır. Ortalama kolesterol düzeylerinin yüksek olduğu toplumlarda düşük HDL, KAH'nı öngören güçlü bir parametredir. Ancak serum total ve LDL düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda bir prediktör olmayabilir (18). Düşük HDL ve lipid dışı faktörler, LDL'in etkisini artırırlar. Bu durum özellikle total kolesterol 187-243mg/dl veya LDL-K 112-168 mg/dl olduğu zaman geçerlidir (25).

2001'de yayınlanan NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Programme-Adult Treatment Panel III) kriterlerine göre total kolesterol <200 mg/dl olması normal, >240 mg/dl yüksek olarak benimsenmiştir. HDL kolesterolün erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl olması düşük, HDL kolesterolün >60 mg/dl olması yüksek olarak değerlendirilmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2003'te yayımladığı Avrupa Klavuz'undaki lipid değerleri ise biraz farklıdır: Total kolesterol<190 mg/dl ve LDL <115

mg/dl düşük olarak değerlendirilir. KKH ve diyabeti olanlarda; total kolesterol <175 mg/dl, LDL <100 mg/dl olması gerektiği belirtilmiştir. HDL'nin erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <46 mg/dl olması ve trigliseridlerin >150 mg/dl olması artmış KKH riskiyle ilişkilidir. TEKHARF çalışmasında Total kolesterol/HDL oranının 5'den yüksek olmasının gelecekteki koroner olayların en iyi öngördürücülerinden biri olduğu gösterilmiştir (26).

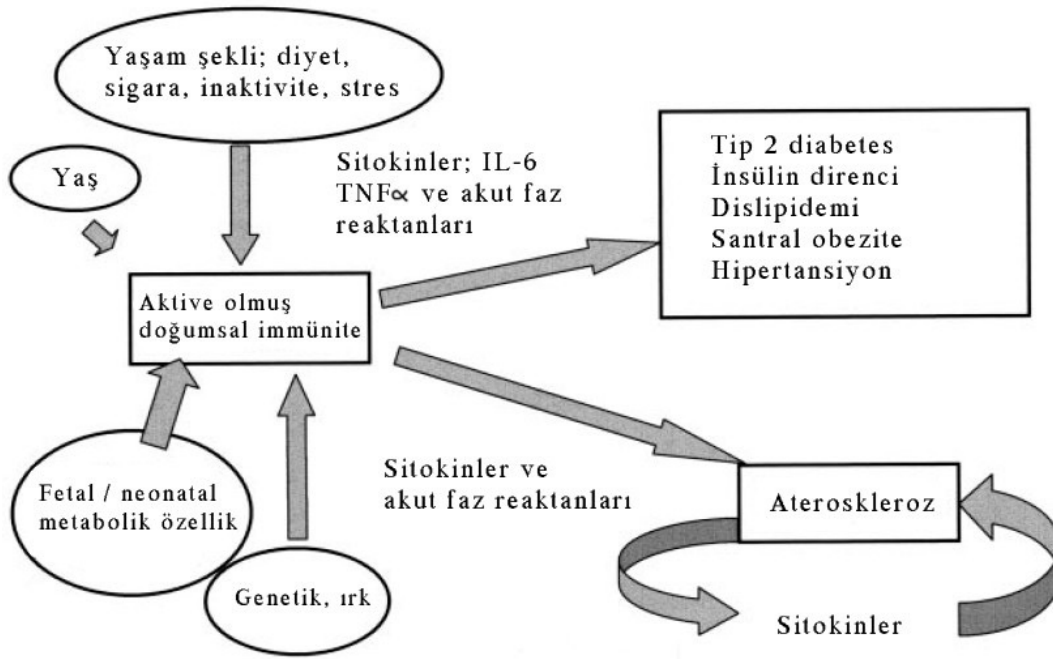
Plazma osteopontin düzeyinin lipitle ilişkisi ile ilgili bir çalışmada, lipidden zengin diyet ile beslenen farelerde plazma osteopontin düzeyinin daha yüksek bulunduğu görülmüştür (27). Statinlerin plazma osteopontin düzeyini düşürebileceği belirtilmektedir (28).

Diabetes Mellitus ve Metabolik Sendrom: Diyabet varlığı koroner kalp hastalığına eşdeğer olarak görülmektedir ve kardiyovasküler riski 2-8 kat arttırmaktadır (29,30). KVH riski klinik diyabet görülmeden önce başlamaktadır. İnsülin rezistansı KVH açısından major risk faktörüdür. NCEP ATP III klavuzuna göre glukoz intoleransı (>100 mg/dl), hipertrigliseridemi (>150 mg/dl), düşük HDL (kadınlarda <50 mg/dl, erkeklerde <40 mg/dl), yüksek kan basıncı (>130/85mmHg) ve santral obesite (kadınlarda bel çapı >88 cm, erkeklerde>102 cm) kriterlerinden üçünün olması metabolik sendrom olarak tanımlanmaktadır. Kuopio'nun İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörü çalışmasında metabolik sendromu olan hastalar, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı artmış mortalite göstermiştir (31).

Osteopontin diyabette damar düz kas hücrelerinin ve mezenşimal hücrelerin büyümesini ve migrasyonunu hızlandırır. Bu etki glukoz konsantrasyonuna bağlıdır. Ayrıca osteopontin, doku kalsifikasyonu ve diyabetik vasküler komplikasyonların gelişmesine doğrudan yardım eder. Hiroshi plazma osteopontin düzeylerinin diyabetik vasküler komplikasyonlarla birlikte artış gösterdiğini bildirmiştir. Hiroshi ayrıca osteopontinin aterosklerotik plakların progresyonunda multipl rol oynadığını belirtmiştir.

Obezite: Obezitede koroner arter hastalığı ve inme riski artmıştır (32). Bu risk artışında obezite derecesine ek olarak, vücut yağ dağılımının özel bir önemi vardır. Abdominal obezitesi olanlarda, koroner arter hastalığı için diğer risk faktörleri olan lipid anormallikleri, hipertansiyon ve glukoz intoleransı da genellikle bulunur (33). Obezitede, hipertansiyon ve dislipidemiye yol açan olaylar zincirini başlatan, insülin direnci ve hiperinsülinemidir (39). Epidemiyolojik çalışmalarda abdominal obezite indeksi olarak bel/kalça oranı kullanılmıştır. Ancak bel çevresinin ölçülmesinin obezite açısından yararlı ve yeterli bir indeks olduğu görülmüştür. Çünkü bel çevresi vücut kitle indeksi ile yakından ilgili ve risk faktörleri ile daha yakın ilişkidir. Bel çevresi, gelecekteki koroner kalp hastalığının diğer risk faktörlerinden bağımsız öngörüsüne katkı yapmaktadır ve bu katkı erkeklerimizde daha belirgindir. Bel çevresindeki 12 cm'lik genişleme bu riski %34 yükseltmektedir (34).

Santral obezite hiperinsülinemi, insülin direnci, diyabetik dislipidemi, hipertansiyon, albüminüri, proinflamatuvar ve protrombotik (yüksek fibrinojen, Plazminojen aktivatör tip 1 (PAI-1) ve faktör 7 seviyeleri) durumlarla birlikte (35). Obez kişilerdeki proinflamatuvar süreç akut koroner sendromların gelişimi için bir predispozan faktördür. Bu durum özellikle hs-CRP protein düzeylerinde artış ile karakterizedir. hs-CRP düzeylerindeki artış, aterosklerotik plakların rüptüre olmasını kolaylaştıran, yüksek sitokin düzeylerinin göstergesidir (36). Vücuttaki fazla miktardaki yağ dokusu IL-6 ve TNF- α (Tümör nekroz faktörü) gibi proinflamatuvar sitokinler salgılar (37). İnsülin direnci olan obezlerde TNF- α 'nın fazla miktarda salgılandığı hem hayvan hem de insan çalışmalarında gösterilmiştir. TNF- α ise akut faz cevabının en önemli düzenleyicisi olan IL-6'nın artışına neden olur. Serum CRP düzeyi hem nondiyabetiklerde, hem de tip 2 diyabetli hastalarda VKİ (Vücut kitle indeksi) ve bel-kalça oranı ile korelasyon gösterir.(38).



Şekil 1: Ateroskleroz patogenezindeki etkenler

Yeni Aterosklerotik Risk Faktörleri

Kan lipidlerinin önemine rağmen miyokard enfarktüslerinin yarısı belirgin hiperlipidemisi olmayanlarda görülmektedir. 120.000 hastanın dahil edildiği bir çalışmada erkeklerin %15'inde, kadınların %19'unda hiç bir klasik risk faktörü olmadığı görülmüştür (40). Vasküler risk belirlenmesinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır ve bu yüzden yeni risk faktörlerinin tanımlanabilmesi amacıyla birçok çalışma yürütülmektedir.

Homosistein: Metionin metabolizması ile ilgili kalıtsal hastalıklar, ciddi hiperhomosisteinemiye (plazma düzeyi $>100 \mu\text{mol/L}$) neden olarak erken aterotromboz ve venöz tromboemboli riskini ciddi olarak artırır. Homosistein endotel hücreleri üzerine toksiktir. Protrombotik özelliği bulunur, nitrik oksit salgılanmasını azaltırken, kollajen üretimini ve düz kas hücre proliferasyonunu artırır (41,4).

Yeni klavuzlar homositein düzeyinin rutin ölçümünü desteklenmemektedir. Daha önceki yapılan çalışmalarda plazma homosistein düzeyiyle koroner risk arası pozitif ilişki bildirilmiştir, ancak miyokard enfarktüsü (MI) sonrası riskle neden sonuç ilişkisinin bulunmadığı görülmüştür (43). Yakın zamanda yapılan ‘İnmeden Korunmada Vitamin Tedavisi’ çalışmasında folik asit tedavisi ile homosistein düzeyinde orta derecede azalmanın damarsal sonlamımlar üzerine etkisi bulunmamıştır (44). Homosistein düzeyinin tespiti; geleneksel risk faktörleri olmayan, böbrek yetmezliği, erken ateroskleroz, genç yaşta ailede MI öyküsü veya inme öyküsünün bulunduğu özgün hasta popülasyonlarında uygun olabilir. Sekonder koruma çalışmalarında yükselmiş homosistein düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (45).

Fibrinojen ve D-Dimer: Plazma fibrinojen düzeyi platelet agregasyonunu ve kan akışkanlığını etkiler, plazminojen bağlanmasıyla etkileşir ve trombinle beraber pıhtı oluşumunun son basamağını yönlendirir. Her ne kadar fibrinojen artışı; yaş, sigara, hipertansiyon ve obezite gibi diğer risk faktörleri ile birlikte görülse de fibrinojenin bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (46). Gothenburg ve Framingham kalp çalışmalarında fibrinojen düzeyi ile gelecek kardiyovasküler risk arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır (47,48).

Lipoprotein-a: Lipoprotein-a (Lp a), Apo(a) proteinine disülfid köprüsüyle bağlı LDL partikülü ve apo B-100 bileşimini içerir. Makrofajlara bağlanarak, köpük hücre oluşumuna ve aterosklerotik plakta kolesterol depolanmasına yol açar (49). Plazminojen ile arasındaki homoloji lipoproteininin endojen fibrinolizisi inhibe edebileceği olasılığını ortaya çıkarmıştır. Yeni çalışmalar Lp a’nın doku faktörü yoluna bağlanarak fibrinolizisi inhibe ettiğini ve PAI-1 sentezini arttırdığını göstermektedir (50). 27 prospektif çalışmanın metaanalizinde lipoprotein düzeyleri yüksek olan bireylerin 1,6 kat artmış riske sahip olduğu ortaya çıkmıştır (51).

Lp a'nın, hiperfibrinojenemi veya homosistein düzeyi artışının eşlik ettiği durumlar, bilinen koroner arter hastalığı veya renal yetmezliği olan hastalar, tip 2 diyabet veya hiperlipideminin bulunduğu yüksek riskli gruplarda kullanımının yararlı olduğuyla ilgili çalışmalar bulunmaktadır (52-53).

C-Reaktif Protein: Klasik akut faz proteini olan CRP, inflamasyon için ileri derecede duyarlı bir belirteçtir. Yarılanma ömrü 19 saat kadardır. Karaciğerde sentezlenir. Salınımı, diğer inflamasyon belirteçleri olan IL-1, TNF- α ve diğer sitokinler ile düzenlenir. CRP'nin aterotromboza katkıda bulunduğunu düşündüren çok sayıda kanıt vardır (54). Hasara uğramış hücrelerin plazma membranlarına bağlanan CRP plazmadaki LDL ve VLDL'i kendine bağlayarak onların aterojenik birikimine katkıda bulunur.

CRP'nin invitro ortamda, makrofajların doku faktörü üretimini güçlü bir biçimde uyardığı saptanmıştır. Doku faktörü, invivo pıhtılaşmanın başlıca tetikleyicisidir. CRP'nin arter duvarındaki yerel yoğunluğu, koroner trombotik olaylarla açık bir ilişki gösterir. Bu nedenle CRP'nin doku faktörünü güçlendirme yeteneği, yüksek CRP değerleri ile koroner olaylar arasındaki olası bir nedensellik ilişkisini düşündürür (55). KAH kronik inflamasyonun tüm özelliklerini gösterdiğinden, KAH'ın tüm şekillerinde (stabil angina pectoris (SAP), anstabil angina pectoris (UAP) ve AMI) CRP, yüksek olarak belirlenir. Bu artış, risk artışı ve olumsuz prognozla yakın ilişkilidir (56,57).

Danesh ve arkadaşlarının KAH ile CRP ilişkisini incelediği 2557 hastayı içeren 14 çalışmanın metaanalizi; gelecekte koroner olayları belirlemede CRP'nin güçlü ve bağımsız bir gösterge olduğunu bildirmiştir (58). The Women's Health Study'de, CRP'nin yüksek değerleri ile düşük değerleri karşılaştırıldığında CRP'nin olası koroner olay riskini 4,4 kat arttırdığı gösterilmiştir (59).

Akut MI sonrası üretimi aşırı artan CRP'nin pik düzeyleri ile; erken ve geç klinik sonuçlar arasında önemli ilişki vardır (60). Geniş akut MI' larda CRP, küçük infarktlara göre 4 kat daha fazla saptanmıştır (61). Bir çalışmada akut koroner sendrom geçiren hastalarda CRP düzeyi ile paralel olarak plazma OPN düzeylerinin arttığı bildirilmiştir.

Aterosklerotik Sürecin Patofizyolojisi

Ateroskleroz elastik arterlerin ve büyük-orta çaplı musküler arterlerin hastalığıdır. Hastalığa, arter intimasında plazma kaynaklı aterojenik lipoproteinlerin birikmesi ve buna karşı gelişen inflamatuvar hücre aktivasyonu ve fibroproliferatif yanıt neden olmaktadır (62,63).

Ateroskleroz gelişimi ile travmaya vasküler yanıt arasındaki benzerlikler, Ross ve Glomset' in dikkatini çekmiştir ve 1976 yılında araştırmacılar, üzerlerinde bazı değişiklikler yapılmasına rağmen halen önemini yitirmeyen “hasara yanıt” hipotezini geliştirmişlerdir. Buna göre; okside olmuş lipoproteinlerin birikmesi arteri hasarı uğratmakta ve düz kas hücrelerinin intimaya migrasyonu, proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks üretmeleri ile sonuçlanan tamir süreci başlamaktadır. Hasar sonrası iyileşme reaksiyonlarında skar dokularının oluşmasına benzer şekilde intimada da plaklar meydana gelir. Tıpkı tekrarlayan travmalar sonucunda skar dokusunda büyüme meydana geldiği gibi, çeşitli içsel ve dışsal faktörlerin indüklediği inflamasyon da benzer etki ile aterom plaklarında kalınlaşma ve hemodinamik açıdan önem arz eden darlıklara neden olmaktadır (64).

Ateroskleroz yukarıda ifade edildiği gibi esas olarak intima hastalığıdır. İntimadan başlayan hastalık ilerledikçe arterin diğer tabakaları da etkilenmekte ve aktif olarak aterosklerotik süreçte rol oynamaktadır. Aterosklerotik süreçte en erken evre endotel disfonksiyonudur. Endotelyal hücreler, vasküler yatağın iç kısmını çevreleyerek, kan elemanları ile damar duvarı arasında bariyer görevi görür ve damar sistemi içerisinde kanın akışkanlığını sağlayan ve idame ettiren non-trombojenik / anti-koagulan özellikte düzgün bir

yüzey sağlarlar. Diyabetes mellitus, hipertansiyon, sigara içimi, ailesel faktörler, yaşlılık, hiperhomosisteinemi, hiperkolesterolemi, mikrobiyal etkenler ve hemodinamik faktörler endotel disfonksiyonunu; yani aterosklerozun en erken aşamasını başlatır (65, 66, 67). Endotel fonksiyonu bozulduğunda endotel hücreleri koruyucu özelliklerini kaybederler ve ateroskleroz fitilini ateşleyecek olan proinflamatuvar, vazokonstriktif, prokoagulan ve inflamatuvar maddeleri üretirler. Kanda yüksek miktarda bulunan LDL kolesterol, endotelial hücre yüzeylerinde bulunan reseptörlere bağlanarak hücre içerisine alınır ve endotel boyunca taşınır. İntimaya gelen LDL kolesterolün eliminasyonu kısıtlı olduğundan, hücre dışı matrikste birikmeye baslar ve LDL havuzu oluşur. Biriken LDL kolesterol bir seri modifikasyona uğrar ve (lizo)fosfotidilkolin gibi modifiye lipidler meydana gelir. Bu lipidlerin özelliği, aynı zamanda sinyal molekülü görevi görmeleridir, endotel hücrelerini aktive ederek hücre-hücre, hücre-damar adezyon moleküllerinin (VCAM; vasküler hücre adezyon molekülü, ICAM; intersellüler adezyon molekülü) ve kemotaktik sitokinlerin (MCP; monosit kemotaktik protein, MCSF; makrofaj koloni stimulan faktör) salınımına neden olurlar. Açığa çıkan sitokinler, monositlerin intimaya göçünü uyarırlar, intima ve subintimal alanda makrofajların birikimi ve çoğalması inflamasyon döngüsünü başlatır. Hücre dışı matrikste biriken LDL kolesterol oksidasyona uğrar. Oksidasyonda makrofajların inflamatuvar süreçte açığa çıkardıkları serbest radikallerinin rolü vardır. Okside LDL' nin fagositozu makrofajları içi lipid dolu klasik "köpük hücresi" haline getirir (68,69).

Aterosklerozun en erken bulgusu olarak kabul edilen ve embriyonik hayatta teşekkül ettiği bilinen yağlı çizgilenmeler; endoteliumda köpük hücrelerinin, T hücrelerinin ekstra-sellüler kolesterolle birlikte birikmeleriyle oluşur. Yağlı çizgilenme dönemine kadar, yukarıda bahsi geçen inflamatuvar aktivenin rolü bir yana, yağlı çizgilenme döneminden aterosklerotik plakların oluşumuna kadar geçen süreçte, yoğun inflamasyon /immünite yine baş rolü oynamaktadır.

Makrofajlar LDL kolesterolü fagositte ettikten ve köpük hücresi haline geldikten sonra aktive olurlar ve çeşitli sitokinleri salgırlar. İmmün hücrelerden başta Th 1 olmak üzere Th (yardımcı T) hücreleri okside LDL molekülünü antijenik olarak tanır ve aktive olarak makrofaj, endotel, düz kas hücreleri ve yine kendilerini etkileyecek olan sitokinleri ortama salırlar. IFN- γ (interferon gama) en kuvvetli makrofaj uyarıcı sitokindir, TNF- α ve IL-1 salınımlarını arttırır, fagositozu uyarır, proteolitik enzimlerin salınımına yol açarak büyük miktarda toksik oksijen metabolitlerini ve nitrik oksit (NO) radikallerini açığa çıkarır, endotel hücrelerini aktive eder ve prokoagulan aktiviteyi uyarır. Tüm bunların sonucu, ateroskleroz sürecinin sürekli aktive olması ve daha ileri, komplike plakların oluşumunun uyarılmasıdır (70,71).

Aterosklerotik lezyon ilerledikçe, hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Bu lipidlerin büyük oranda kaynağı, ölen köpük hücrelerinden açığa çıkan kolesterol esterleridir. İntima tabakasının bağ dokusu içerisinde kolesterol esterleri, hücre yıkım ürünleri ve bunları çevreleyen makrofaj kümeleri lipid çekirdeğini meydana getirir. Lezyonun yaşı ilerledikçe, düz kas hücrelerinin sayısı artar. Aterosklerotik süreçte yer alan tüm hücreler tarafından üretilen PDGF (platelet kaynaklı büyüme faktörü) ve FGF (fibroblast büyüme faktörü) düz kas hücrelerinin medya tabakasından göçünü ve çoğalmasını uyarır. Böylece atherom plağını endotelial yüzeyden ayıran fibröz şapka oluşturulur. Fibröz şapkada düz kas hücrelerinin, bahsi geçen uyarıcı faktörlerin etkisiyle sentezledikleri kollajen, fibröz şapkanın kalınlığını arttırırken; proteazlar bağ dokusunu yıkarak tersi yönde çalışırlar. Sonuçta aterom plağındaki fibröz şapkada sitokinlerle kontrol edilen dinamik bir yapım-yıkım süreci bulunmaktadır (72,73).

Aterom plağının yapısı, oluşturduğu klinik tablo ile ilişkilidir. Kararlı aterosklerotik plaklarda komplikasyon gelişme riski düşüktür. Bu tip plaklarda kalın bir fibröz başlık bulunmaktadır. Fibröz başlık, düz kas hücrelerinden zengindir ve içerdiği yoğun kollajen

miktarı mekanik olarak plağın travmalara dayanıklılığını arttırır (62). Plakta fibröz başlığın kalın olması, beraberinde lipid çekirdeğin oranının düşük olmasını da getirir. Ayrıca kararlı plaklarda inflamatuvar hücre sayısı da azdır (74). Bu aterom plakları arteryel lümende kan akımını ciddi anlamda bozacak kadar büyüdüğünde, klinik yansıması kararlı anjina pektorisidir. Burada kısaca değinilmesi gereken diğer bir konu, vasküler “yeniden şekillenme” dir. Burada damarın medya tabakası da zayıfladığından damar dışı doğru genişler ve lümen çapı kritik düzeyde etkilenmez. Bu “negatif yeniden şekillenme” kliniğe anjiyografik olarak ciddi lezyon saptanmaması şeklinde yansımaktadır (75).

Kararsız aterom plakları ise “hassas”, yani her an zedelenmeye yatkın plaklardır. Bu plaklarda kararlı plakların aksine, büyük bir lipid çekirdek, ince bir fibröz başlık ve yoğun inflamatuvar aktivite bulunmaktadır. Akut koroner sendromlar (AKS), büyük ölçüde bu tür plaklar üzerinde gelişmektedir. Plak yırtılması sonucunda intrakoroner trombüs oluşumu AKS’lerin ortak özelliğidir. Plak yırtılması riski, inflamatuvar hücrelerden salınan yoğun miktardaki çeşitli sitokinler ve fibröz başlıktaki kollajeni parçalayan proteazların düzeyi ile doğru orantılı artış gösterir. Plağın yüzeyel yırtılması (erozyon) veya derin yırtılması (ülserasyon) ile açığa çıkan kollajen ve lipid içerikli subendotelyal matrikse trombositlerin gösterdiği yoğun ilgi sonucunda trombotik süreç başlar. Koroner trombüsün koroner kan akımını kritik düzeyde azaltması durumunda akut koroner sendrom başlığı altındaki klinik tablolar meydana gelir (76,77).

Osteopontin

Osteopontin; ilk defa 1979 yılında extrasellüler bir matriks proteini olarak tanımlanmıştır (78). 60 kDa'luk salgılanabilen bir fosfoprotein olan osteopontin 4. kromozomunda lokalize multiallelik bir gen tarafından üretilmektedir. Eta-1 (early T lymphocyte activation 1) olarak da bilinir. Yapısında bulunan arg-gly-asp (RGD) sekansı birçok ekstrasellüler matriks proteininde de yaygın olarak bulunan bir integrin bağlayıcı motiftir. Bundan başka osteopontin, heparin ile homoloji gösteren korunmuş 2 tane N-terminal domaine sahiptir. Bu domainler osteopontinin ekstrasellüler matrikse bağlanmasını düzenler. Osteopontinin fibronektin, kollajen ve osteokalsine direkt bağlandığı gösterilmiştir(79,80). Osteopontin, insanda ve hayvanlarda sınırlı dağılıma sahiptir. Kemik ve böbrek en fazla içermekle beraber çoğu epitel yüzey; yapısal olarak osteopontine sahiptir. Osteopontin birçok vücut salgısında da bulunmaktadır (78). İdrar, süt, tükürük, safra bunlar arasında sayılabilir.

Osteopontin, transkripsiyon ve posttranskripsiyonel modifikasyonlar (fosforilasyon ve glikozilasyon) seviyesinde farklılıklardan kaynaklanan, fonksiyonel bakımdan farklı formlarda eksprese olmaktadır. Osteopontin ekspresyonu, kemik ve epitel yüzeylerde yapısal olmakla birlikte, patolojik cevap sırasında endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde ve inflamatuvar mononükleer hücrelerde upregüle olmaktadır (78). Osteopontinin inflamasyondaki rolü; belirli ekstrasellüler matriksle ilişkili proteinlerin immün cevabı düzenleyen pleiotropik sitokinler olarak fonksiyon görebilirler kuralını örneklemektedir.

Osteopontin kemikte ve hasarlanmış veya inflame olmuş dokulardaki kalsifikasyonda (distrofik kalsifikasyon) kalsiyum depozisyonunu düzenler. Bunun yanı sıra osteoporoz, ateroskleroz patogenezi, tümör büyümesi gibi bir çok olayda da görev alabileceği öne sürülmüştür (79,80). Osteopontin aspartik asitten zengindir ve serin,

threoninin birimleri üzerinden (bulunduğu dokuya göre) oldukça yüksek oranda fosforile edilebilen asidik karakterde bir proteindir. Bu özellikler osteopontinin neden büyük miktarlarda Ca^{2+} ($\sim 50 \text{ Ca}^{2+}/\text{mol}$) bağladığı ve hidroksiapatit kristallerine karşı yüksek afiniteye sahip olduğunu açıklar.

İnflamasyon ve Osteopontin

Osteopontin yapısal ve fonksiyonel olarak matrisellüler protein özelliklerine sahip sekrete edilebilen bir glikoproteindir (78). Osteopontin hücrelerel etkileşimlerde önemli olan bazı domain'lere sahiptir. Örneğin arginin-glycine-aspartat içeren domain hücre yüzey integrinleriyle etkileşir (80). CD44'ün de bir osteopontin reseptörü olduğu böylelikle hücre adezyon ve migrasyonunu kolaylaştırdığına dair modeller öne sürülmüştür (84).

Osteopontin sağlıklı insan ve hayvanlarda sınırlı bir dağılıma sahiptir. Kemik ve böbrek en yüksek içeriğe sahip olmasına rağmen, birçok sıralanmış epitel hücresi de yapısal olarak osteopontin ekspresyonu göstermektedir. Ayrıca osteopontin birçok salgıda da tespit edilmiştir (78). Sağlıklı dokulardaki bu sınırlı dağılımına karşılık, hastalık ve yaralanma durumlarında osteopontin ile yapılmış çalışmalarda, inflamasyon ve doku remodelingi (fibrozis) sırasında belirgin bir upregülasyonu olduğu ortaya konulmuştur (79). Denevo osteopontin ekspresyonuna eşlik eden patolojiler arasında ateroskleroz, arteriyel restenoz, miyokard infarktüsü, inme, renal tübulointerstisiyel fibrozis, nativ ve biyoprotez kapakların stenozları yer almaktadır (79,81,82). İlave olarak osteopontin ekspresyonu; yumuşak ve sert dokuların iyileşmesi sırasında makrofaj, anjiyogenik endotel hücreleri gibi hücrelerde artmaktadır (80). Monosit/makrofaj grubundaki aktive olmuş hücrelerdeki belirgin upregülasyon; osteopontinin makrofaj adezyonu, migrasyonu, reaktif oksijen türleri üretimi, sitokin salınımı ve fagositozunda modülatör bir görev aldığını düşündürmektedir (79,80,81). İnflamatuvar cevabın önemli bir fonksiyonu; hasar/infeksiyon bölgesine beyaz

kan hücrelerini getirmektir. Osteopontine karşı nötralizan antikorlarla hasarlı bölgeye makrofaj infiltrasyonunun engellendiği gösterilmiştir (83).

İn vitro çalışmalar, osteopontinin insan T hücreleri ve makrofajlara karşı kemoatraktan olduğu ve bunların adezyonunu güçlü şekilde desteklediği yönündedir (79,80,83). İn vivo olarak ise osteopontinin; deri altına enjeksiyon yapıldığı yerlerde makrofaj akümülyasyonunu gerçekleştirdiği gösterilmiştir (83). Bu nedenle osteopontin kemotaksisi indüklerken indirekt olarak da makrofajların diğer kemoatraktanlara karşılık migrasyonunu kolaylaştırıyor olabilir. İn vitro olarak osteopontinin migratuar ve adezif özellikleri RGD-bağımlı (integrin) ve RDG-bağımsız (CD44, v6-10) reseptörler aracılığıyla olmaktadır (85). Osteopontin Th1 sitokin ekspresyonunu artırırken Th2 sitokin ekspresyonunu inhibe eder (86). Fosforilasyon bağımlı olan bir etkisi doğrudan makrofajların IL-12 üretimini indüklemek iken, IL-10 ekspresyonunu inhibisyonu fosforilasyon bağımlı değildir. Bu resiprokal etki, osteopontinin erken Th1 sitokin cevabını polarize ettiğini düşündürmektedir. Osteopontin ayrıca, interferon gama ve CD40 ligandının CD3 aracılı T-hücre üretimini artırmaktadır (85). α gama β 3, osteopontinin RGD bölgesiyle etkileşen önemli bir makrofaj fagositik reseptördür, bu nedenle osteopontinin fagositozda da görev aldığı düşünülmektedir (80). Osteopontin makrofajlarca nitrik oksid sentezini de inhibe edebilmekte ve doku tamiri, fibrosiz (idiyopatik pulmoner fibrozis) ve immünolojik hasardan sonra gelişen, distrofik kalsifikasyonda (aterom plakları, kalp kapakçığı kalsifikasyonları) da görev almaktadır (80,84). Monosit/makrofajlar, natural killer hücreler gibi immünolojik hücrelerin yanında endotel, düz kas hücreleri, fibroblastlar gibi non immün hücrelerden de inflamasyon sürecinde TNF- α , IL1B, 1-25-dihidropridoksikolekalsiferol ve anjiyotensin II ile indüklenen osteopontin üretimi olmaktadır (79,80,83). Osteopontinin humoral immünite ve B-hücre fonksiyonlarıyla ilgili olarak in vitro ve in vivo çalışmaları ise daha az sayıda ve çelişkilidir (86).

Sonuç olarak inflamatuvar süreçte osteopontin, makrofaj adezyonu, migrasyonu, fagositozu, reaktif oksijen türlerinin üretimi, farklılaşma fazı (monosit-makrofaj veya dev hücre farklılaşması), T hücre sinyalizasyonu ve sitokin salınımı, doku tamiri (fibrojenik sitokin ekspresyonu, kalsifikasyon) gibi bir çok noktada devreye girerek inflamasyonun akut ve kronik döneminde önemli bir hedef oluşturmakta ve giderek daha çok araştırılmaktadır.

Biyomineralizasyon ve Osteopontin

Biyomineralizasyon, çok ince bir şekilde düzenlenmiş, normalde kemiklerde ve dişlerde sınırlanmış fizyolojik bir olaydır. Bununla beraber, bazı patolojik koşullar altında zarar verici bir şekilde kalsiyum tuzları yumuşak dokularda çökebilir. Osteopontin yumuşak dokuların patolojik kalsifikasyonunda hemen daima bulunmaktadır (79,87,88,89). Steitz ve arkadaşlarının sunduğu ektopik kalsifikasyon modelinde; stromal ve/veya bu bölgede bulunan inflamatuvar hücrelerce salınan osteopontin, minerali bağlamakta ve öncelikle fiziksel olarak kristal büyümesini inhibe etmektedir (84). Osteopontinin biyoapatit kristaline bağlanması; makrofaj veya dev hücrelerin bağlanması için bir tanıma merkezi veya konsantrasyon gradiyenti oluşturur. Bu durum lokalize akmlasyona ve hücre yüzey reseptörleriyle karbonik anhidraz II upregülasyonuna yol açar. Bu da artmış dışa doğru proton (H^+) akışına, dolayısıyla lokal mikroçevrenin asidifikasyonuna ve biyoapatitlerin çözünmesine yol açarak kalsifikasyonun rezorbsiyonuna sebep olur. İn vitro ve in vivo bulguların sonucunda kalsifiye dokularda osteopontinin en azından üç fonksiyonu ileri sürülmüştür (79). Bunlar kemik hücreleri adezyonunun, osteoklast fonksiyonunun ve matriks mineralizasyonun düzenlenmesidir. Ektopik kalsifikasyonun düzenlenmesi sırasında düz kas hücreleri ve kapak interstisiyel hücreleri, osteopontini adezyon için kullanırlar ve hastalık durumlarında bu hücreler mineralizasyona uyumlu matriks açığa çıkarırlar. Osteopontin ayrıca bu süreçte ektopik kalsifikasyonun fagositoz ve

rezorbsiyonunda önemli olan monosit kaynaklı hücrelerin mobilize olmasında iş görür. Giachelli ve arkadaşları; osteopontinin klinik aterosklerotik lezyonlarda, burada bulunan makrofajlar, düz kas hücreleri ve endotel hücreleri tarafından eksprese edildiğini göstermişlerdir (90,91). Plazma osteopontin düzeyi; koroner arter hastalığında aterosklerozun şiddeti ile orantılı ve konvansiyonel risk faktörlerinden bağımsız olarak artmaktadır (92).

Öte yandan osteopontin; hem sığır aort düz kas hücre kültüründeki, hem de in vivo olarak aort kapağındaki kalsifikasyonu doğrudan inhibe etmektedir (93,94). Muhtemelen bunu, özel amino asitler vasıtasıyla apatit kristallerine adezyonu ile gerçekleştirmektedir. Osteopontinin kristal büyümesini inhibe etme özelliği, fizyolojik ve patolojik sonuçları açısından oldukça önemlidir. Osteopontin; rezorbsiyonu stimüle ederek, kalsifikasyonu şu şekilde etkilemektedir: Osteoklast üzerinde b-3 integrin ve α -V reseptörlerine bağlanarak, sitozolde kalsiyum miktarını azaltır ve rezorbsiyona neden olarak, osteoklastı aktive eder (95). Daha önce değinildiği gibi Stietz ve arkadaşları; osteopontinin aynen yukarıda anılan moleküllere bağlanarak ve rezorbsiyon için gerekli olan asidik ortamı oluşturmak üzere karbonik anhidraz II enzimini aktive ederek, ektopik kalsifikasyonun rezorbe olabileceğini göstermişlerdir. Bir diğer çalışmada; wild farelerde osteopontin akümüasyonu ile eş zamanlı olarak, kalsifikasyonda regresyon tesbit edildiği belirtilmiştir (94). Rekombinant osteopontinin, kas dokusuna implante edilen ektopik kemikte rezorbsiyona neden olduğu ifade edilmektedir (96). Osteopontin yetersizliği olan farelerde osteopontin yetersizliği olmayanlara göre aortik kalsifikasyonda hızlanma izlenmiştir.

Kemik dışında ektopik kalsifikasyonda da osteopontin kalsiyum fosfat içeren hidroksiapatit mineralini sıkıca bağlar. Bu biyoapatit ve kalsiyum bağlayıcı özelliğini post-translasyonel fosforile olmuş amino asitlerin yanı sıra esas olarak, asidik poli-aspartat

domainleri vermektedir. Osteopontin aspartik asitten zengindir ve serin, threoninin birimleri üzerinden (bulunduğu dokuya göre) yüksek oranda fosforile edilebilen oldukça asidik karakterde bir proteindir (78). Bu özellikler, osteopontinin neden büyük miktarlarda Ca^{2+} ($\sim 50 \text{ Ca}^{2+} / \text{mol}$) bağladığı ve hidroksiapatit kristallerine yüksek afiniteye sahip olduğunu açıklar.

Ektopik kalsifikasyon ve artmış osteopontin düzeyleri ilerlemiş aterosklerotik lezyonlarda, tümörlerle birlikte görülen kalsifikasyonlarda, böbrek taşlarında ve son olarak da bozulmuş nativ ve biyoprotez kapaklarda rapor edilmiştir (97). Bu çalışmalarda; osteopontin akümüasyonu; hem düz kas hücreleri, kapak interstisiyel hücreleri, endotel hücreleri gibi yerli hücrelere hem de infiltre olmuş makrofajlara atfedilmiştir.

Görülüyor ki, osteopontin yumuşak ve sert dokulardaki inflamasyon, mineralizasyon ve remodeling (fibrozis) için önemli bir modülatördür. Osteopontin ekspresyonunun düzenlenmesi, inflamasyon ve/veya biyomineralizasyonun hem inhibe hem de artırılmasına yönelik terapötik ajanların geliştirilmesi ile ilişkili olarak, önemli bir hedef teşkil edebilecektir. Başka bir deyişle; esas patogenezinde inflamasyonun ve biyomineralizasyonun (kalsifikasyonun) oldukça önemli yeri olan aterosklerotik damar hastalığındaki osteopontinin gerçek mekanizması anlaşıldığı takdirde bu moleküle yönelik farklı antiaterojenik ve antiinflamatuvar ajanlarla koroner arter hastalığındaki inflamasyon ve kalsifikasyon süreci yavaşlatılarak, ateroskleroz progresyonu inhibe edilebilir ve inflamasyonun inhibisyonuyla aterosklerotik hassas plakların stabil hale getirilerek, akut koroner olayların gelişimini engelleyici yeni stratejiler geliştirilebilir.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Eylül 2007 ve Aralık 2007 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Dahiliye polikliniğine başvuran 40-50 yaşları arasında 23 obez-hipertansif; 22 obez-normotansif; 20 nonobez-hipertansif toplam 65 kadın hasta ve 22 nonobez-normotansif kadın kontrol grubu ile gerçekleştirilmiştir.

Erkek cinsiyet, diyabetik olanlar, bozulmuş glukoz toleransı olanlar, metabolik parametrelerini etkileyebilecek durumları olanlar (hikayesinde ve yapılan tetkik sonuçlarında tiroid bozuklukları v.b. tespit edilen hastalar), gebeler, hipertansiyon dışı kronik hastalığı olanlar, enfeksiyon hastalığı olanlar, koroner arter hastalığı olanlar ve antihipertansif dışı sürekli ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Toplam 87 olgunun anamnezleri, aile ve ilaç öyküsü alınıp, 12 derivasyonlu EKG'leri çekildi, fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların metabolik durumlarını incelemek amacıyla VKİ'leri, yüzde yağ oranı (%yağ), bel çevreleri hesaplandı. 12 saatlik açlığı takiben kan şekeri (AKŞ), insülin (Aİ), homosistein, hsCRP, lipoprotein a, fibrinojen, lipid profili, ürik asit ve osteopontin için kan örnekleri alındı. Tokluk kan şekeri (TKŞ) ve tokluk insülin (Tİ) için kan örneği yemek sonrası 2. saatte alındı.

Tüm olguların ağırlığı ve boyları ölçülerek; kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesi suretiyle (kg/m^2) VKİ hesaplandı. $\text{VKİ} < 25$ olanlar nonobez, $\text{VKİ} > 30$ olanlar obez olarak kabul edildi. Yine tüm olguların kan basınçları ölçüldü. Daha önceden hipertansiyonu olup ilaç kullanmakta olan hastalar ve KB ardışık ölçümlerde 140/90'ın üstünde olan hastalar hipertansif gruba, TA'i ardışık ölçümlerde 130/85'in altında olan hastalar nonhipertansif gruba dahil edildi.

Bel çevresi ölçümleri elastik olmayan bir mezura ile hastalar ayakta durur pozisyonda yapıldı. Ölçümler aç karnına ve normal ekspresyonun sonunda yapıldı.

Yüzde yağ oranı olgu yarım saat dinlendirildikten sonra Tanita Body Composition Analyzer TBF-300 cihazı ile yapıldı.

Glukoz, T-KOL, TG ve HDL serumda Roche/Hitachi moleküler PP otoanalizöründe enzimokolorimetrik metodla spektrofotometrik olarak ölçüldü. LDL ve VLDL Friedwald formülüne göre hesaplandı. ($VLDL = \text{Trigliserid} / 5$; $LDL = \text{Total kolesterol} - HDL - \text{trigliserid} / 5$)

İnsülin DRG Diagnostics (DRG Instruments GmbH, Germany) ELİSA kitleri ile ölçüldü.

İnsülin direnci indeksi olan homeostasis model assessment (HOMA) ise; açlık serum insülin (µnit/ml) x açlık plazma glukoz (mmol /l) / 22,5 formülüne göre hesaplandı. HOMA-IR değeri < 2,7 olanlar insülin direnci yok; > 2,7 olanlar ise insülin direnci var olarak kabul edildi.

Homosistein, Agilend 1100 cihazıyla HPLC yöntemi kullanılarak ölçüldü.

hsCRP, Beckman-Culter cihazı ile immünefolometrik yöntem kullanılarak ölçüldü.

Ürik asit ise kalorimetrik yöntem kullanılarak ölçüldü.

Osteopontin için hastalardan EDTA'lı tüplere 5 ml venöz kan örnekleri alındı. Bu kan örnekleri 30 dk içerisinde 4000 devir/dk'da 10 dk santrifüj edildi. Uygun şekilde ependorf tüplerine ayrıştırılan plazma örnekleri tetkik edilinceye kadar derin dondurucuda -80 derecede saklandı. Plazma osteopontin düzeyleri; Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay (ELİSA) yöntemiyle, ticari olarak elde edilebilir bir kit (Human Osteopontin Assay Kit, Biotec USA) kullanılarak ölçüldü.

Osteopontin ELİSA kiti; yakın zamanda Kon ve arkadaşları tarafından bildirilen metoda dayanılarak geliştirilmiştir (98). Kit insan osteopontinine karşı geliştirilmiş monoklonal antikor kullanarak plazmadaki fosforile edilmiş ve nonfosforile formdaki total osteopontin düzeylerini ölçmektedir.

İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS programı 11,5 (Customer ID 30000105930) kullanıldı. Değişkenlerle ilgili sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde tanımlandı. Student t Testi kullanıldı. Normal dağılış gösteren özellikle tek yönlü varyans analizi ANOVA ile değerlendirildikten sonra Tukey çoklu karşılaştırma ile gruplar arası farklılıklar belirlendi. p değeri $<0,05$ ise anlamlı kabul edildi. Korelasyon analizinde Pearson korelasyon katsayısı ($=r$ değeri) kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma Eylül 2007 ve Aralık 2007 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Dahiliye polikliniğine başvuran 40-50 yaşları arasında 23 obez-hipertansif; 22 obez-normotansif; 20 nonobez-hipertansif toplam 65 kadın hasta ve 22 nonobez-normotansif kadın kontrol grubu alınarak gerçekleştirilmiştir. Tüm grupların demografik ve labaratuvar verileri birbiri ile karşılaştırılmış ve Tablo 2-7’de özetlenmiştir.

Tablo 2’de obez-hipertansif grup ve obez-normotansif grup birbiri ile karşılaştırılmıştır. Beklenen şekilde hipertansif olguların SKB ve DKB’ları, normotansif olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. (sırasıyla $p<0,001$, $p<0.002$) (Tablo 2)

Hipertansif olguların T-Kol, LDL, HDL ve osteopontin değerleri normotansif olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. (sırasıyla $p<0,009$, $p<0.035$, $p<0,015$, $p<0,015$) (Tablo 2)

Hipertansif ve normotansif olguların yaşları, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, BKO, yağ yüzdesi, AKŞ, TKŞ, TG, VLDL, AI, TI, HOMA-IR, ürik asit, hsCRP, homosistein, fibrinojen, Lp a değerleri, benzer bulundu. (Tablo 2)

Tablo-2: Grup 1 ve Grup 2'nin demografik özellikleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	GRUP 1 (n=23)	GRUP 2 (n=22)	P değeri
Yaş (yıl)	42,78 ± 7,26	39,36 ± 6,64	İA
Boy (cm)	154,60 ± 4,99	155,00 ± 3,59	İA
Kilo (kg)	79,41 ± 7,99	87,02 ± 14,25	0,035
VKİ (kg/m²)	33,31 ± 3,19	36,31 ± 6,34	İA
Bel çevresi (cm)	95,26 ± 5,61	97,36 ± 8,94	İA
Kalça çevresi (cm)	114,00 ± 5,55	118,18 ± 10,25	İA
BKO	0,83 ± 0,03	0,82 ± 0,03	İA
Yağ yüzdesi (%)	31,51 ± 6,84	36,21 ± 9,59	İA
SKB(mmHg)	147,82 ± 21,09	119,54 ± 13,61	0,001
DKB(mmHg)	92,17 ± 16,22	78,86 ± 9,75	0,002
AKŞ (mg/dl)	99,04 ± 11,49	96,90 ± 11,94	İA
TKŞ (mg/dl)	117,04 ± 25,07	118,18 ± 22,10	İA
T-KOL (mg/dl)	223,00 ± 41,05	191,50 ± 35,54	0,009
TG (mg/dl)	148,08 ± 60,79	152,27 ± 73,86	İA
LDL (mg/dl)	136,43 ± 39,92	112,95 ± 31,71	0,035
VLDL (mg/dl)	29,61 ± 12,15	30,45 ± 14,77	İA
HDL (mg/dl)	56,78 ± 13,10	48,13 ± 9,28	0,015
Ürik Asid	4,89 ± 1,21	4,43 ± 1,03	İA
hsCRP (mg/dl)	4,54 ± 3,68	4,37 ± 3,60	İA
Homosistein	11,90 ± 6,86	11,98 ± 7,00	İA
Lp a (mg/dl)	269,14 ± 249,22	334,04 ± 276,76	İA
Fibrinojen	315,46 ± 51,72	313,15 ± 45,07	İA
Aİ (µü/ml)	13,46 ± 5,81	13,20 ± 5,50	İA
Tİ (µü/ml)	44,58 ± 20,90	49,58 ± 24,29	İA
HOMA-IR	3,35 ± 1,66	3,21 ± 1,54	İA
Mikroalbumin	1,56 ± 1,43	3,05 ± 5,81	İA
Osteopontin (ng/ml)	308,76 ± 113,56	237,31 ± 71,22	0,015

Sonuçlar ortalama ± SD olarak verildi. P<0,05 anlamlı kabul edildi. İA = İstatistiksel anlamsız. Grup1: Obez-hipertansif grup Grup 2: Obez-normotansif grup

Tablo 3'te obez-hipertansif grup ve nonobez-hipertansif grup karşılaştırılmıştır. Beklenen şekilde obez olguların VKI, bel çevresi, kalça çevresi, BKO, yağ yüzdesi nonobez olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo 3)

Obez olguların ürik asit ve osteopontin değerleri nonobez olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. (sırasıyla $p<0,012$, $p<0,001$) (Tablo 3)

Obez ve nonobez olguların yaşları, SKB, DKB, AKŞ, TKŞ, T.KOL, TG, VLDL, HDL, AI, TI, HOMA-IR, hsCRP, homosistein, fibrinojen, Lp a değerleri benzer bulundu. (Tablo 3)

Tablo-3: Grup 1 ve Grup 3'ün demografik özellikleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	GRUP 1 (n=23)	GRUP 3 (n=20)	P değeri
Yaş (yıl)	42,78 ± 7,26	43,65 ± 9,08	İA
Boy (cm)	154,60 ± 4,99	157,80 ± 5,91	İA
Kilo (kg)	79,41 ± 7,99	59,77 ± 6,68	0,001
VKİ (kg/m²)	33,31 ± 3,19	23,91 ± 1,77	0,001
Bel çevresi (cm)	95,26 ± 5,61	82,10 ± 8,74	0,001
Kalça çevresi (cm)	114,00 ± 5,55	103,35 ± 7,45	0,001
BKO	0,83 ± 0,03	0,79 ± 0,04	0,001
Fat Mass (%)	31,51 ± 6,84	18,09 ± 5,16	0,001
SKB (mmHg)	147,82 ± 21,09	144,50 ± 23,05	İA
DKB (mmHg)	92,17 ± 16,22	92,75 ± 11,63	İA
AKŞ (mg/dl)	99,04 ± 11,49	97,75 ± 10,84	İA
TKŞ (mg/dl)	117,04 ± 25,07	112,30 ± 23,32	İA
T. KOL (mg/dl)	223,00 ± 41,05	198,46 ± 38,79	İA
TG (mg/dl)	148,08 ± 60,79	154,75 ± 86,87	İA
LDL (mg/dl)	136,43 ± 39,92	117,65 ± 38,35	İA
VLDL (mg/dl)	29,61 ± 12,15	30,95 ± 17,37	İA
HDL (mg/dl)	56,78 ± 13,10	49,80 ± 10,82	İA
Ürik Asid	4,89 ± 1,21	4,08 ± 0,72	0,012
hsCRP (mg/dl)	4,54 ± 3,68	3,05 ± 2,61	İA
Homosistein	11,90 ± 6,86	12,21 ± 5,72	İA
Lp a (mg/dl)	269,14 ± 249,22	381,43 ± 450,22	İA
Fibrinojen	315,46 ± 51,72	312,36 ± 51,98	İA
Aİ (µü/ml)	13,46 ± 5,81	12,38 ± 6,57	İA
Tİ (µü/ml)	44,58 ± 20,90	34,57 ± 25,58	İA
HOMAIR	3,35 ± 1,66	3,03 ± 1,87	İA
Mikroalbumin	1,56 ± 1,43	9,12 ± 21,24	İA
Osteopontin (ng/ml)	308,76 ± 113,56	188,22 ± 59,37	0,001

Sonuçlar ortalama ± SD olarak verildi. P<0,05 anlamlı kabul edildi. İA = İstatistiksel anlamsız. Grup1: Obez, hipertansif grup Grup 3: Nonobez, hipertansif grup

Tablo 4'te obez-hipertansif ve nonobez-normotansif grup birbiri ile karşılaştırılmıştır. Beklenen şekilde obez-hipertansif olguların SKB, DKB, VKI, bel çevresi, kalça çevresi, BKO, yağ yüzdesi nonobez-normotansif olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo 4)

Obez-hipertansif olguların AKŞ, TKŞ, Aİ, Tİ, HOMA-IR, T.KOL, TG, LDL, VLDL, ürik asit, hsCRP ve osteopontin değerleri nonobez-normotansif olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. (sırasıyla $p<0,002$, $p<0,004$, $p<0,007$, $p<0,011$, $p<0,002$, $p<0,001$, $p<0,02$, $p<0,001$, $p<0,02$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo 4)

Obez-hipertansif ve nonobez-normotansif olguların yaşları, homosistein, fibrinojen, Lp a, HDL değerleri benzer bulunmuştur.

Tablo-4: Grup 1 ve Grup 4'ün demografik özellikleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	GRUP 1 (n=23)	GRUP 4 (n=22)	P değeri
Yaş (yıl)	42,78 ± 7,26	40,86 ± 6,25	İA
Boy (cm)	154,60 ± 4,99	157,72 ± 6,80	İA
Kilo (kg)	79,41 ± 7,99	55,26 ± 6,41	0,001
VKİ(kg/m²)	33,31 ± 3,19	22,28 ± 2,62	0,001
Bel (cm)	95,26 ± 5,61	72,86 ± 6,32	0,001
Kalça (cm)	114,00 ± 5,55	97,68 ± 5,52	0,001
BKO	0,83 ± 0,03	0,74 ± 0,04	0,001
Fat Mass (%)	31,51 ± 6,84	13,87 ± 5,31	0,001
SKB (mmHg)	147,82 ± 21,09	109,54 ± 11,74	0,001
DKB (mmHg)	92,17 ± 16,22	73,18 ± 8,38	0,001
AKŞ (mg/dl)	99,04 ± 11,49	88,27 ± 10,08	0,002
TKŞ (mg/dl)	117,04 ± 25,07	97,31 ± 17,58	0,004
T. KOL (mg/dl)	223,00 ± 41,05	174,59 ± 27,03	0,001
TG (mg/dl)	148,08 ± 60,79	103,86 ± 62,06	0,02
LDL (mg/dl)	136,43 ± 39,92	98,77 ± 21,32	0,001
VLDL (mg/dl)	29,61 ± 12,15	20,77 ± 12,41	0,02
HDL (mg/dl)	56,78 ± 13,10	55,18 ± 12,33	İA
Ürik Asid	4,89 ± 1,21	3,55 ± 0,65	0,001
hsCRP (mg/dl)	4,54 ± 3,68	1,46 ± 1,35	0,001
Homosistein	11,90 ± 6,86	9,89 ± 4,29	İA
Lp a (mg/dl)	269,14 ± 249,22	147,30 ± 171,59	İA
Fibrinojen	315,46 ± 51,72	291,39 ± 51,64	İA
Aİ (µü/ml)	13,46 ± 5,81	9,02 ± 4,72	0,007
Tİ (µü/ml)	44,58 ± 20,90	29,94 ± 15,28	0,011
HOMAIR	3,35 ± 1,66	1,99 ± 1,08	0,002
Mikroalbumin	1,56 ± 1,43	1,62 ± 2,50	İA
Osteopontin (ng/ml)	308,76 ± 113,56	143,40 ± 30,44	0,001

Sonuçlar ortalama ± SD olarak verildi. P<0,05 anlamlı kabul edildi. İA = İstatistiksel anlamsız. Grup1: Obez, hipertansif grup Grup 4: Nonobez, normotansif grup

Tablo 5’te obez-normotansif ve nonobez-hipertansif grup birbiri ile karşılaştırılmıştır. Beklenen şekilde obez-normotansif olguların VKI, bel çevresi, kalça çevresi, BKO, yağ yüzdesi non-obez hipertansif olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,021$, $p<0,001$) (Tablo 5)

Yine beklenen şekilde nonobez-hipertansif olguların SKB ve DKB, obez-normotansif olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo 4)

Obez-normotansif olguların osteopontin değerleri nonobez-hipertansif olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p<0,021$) (Tablo 5)

Obez-normotansif ve nonobez-hipertansif olguların yaşları, AKŞ, TKŞ, T.KOL, TG, LDL, VLDL, HDL, AI, TI, HOMA-IR, ürik asit, hsCRP, homosistein, fibrinojen, Lp a değerleri benzer bulundu. (Tablo 5)

Tablo-5: Grup 2 ve Grup 3'ün demografik özellikleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	GRUP 2 (n=22)	GRUP 3 (n=20)	P değeri
Yaş (yıl)	39,36 ± 6,64	43,65 ± 9,08	İA
Boy (cm)	155,00 ± 3,59	157,80 ± 5,91	İA
Kilo (kg)	87,02 ± 14,25	59,77 ± 6,68	0,001
VKİ (kg/m²)	36,31 ± 6,34	23,91 ± 1,77	0,001
Bel (cm)	97,36 ± 8,94	82,10 ± 8,74	0,001
Kalça (cm)	118,18 ± 10,25	103,35 ± 7,45	0,001
BKO	0,82 ± 0,03	0,79 ± 0,04	0,021
Fat Mass (%)	36,21 ± 9,59	18,09 ± 5,16	0,001
SKB (mmHg)	119,54 ± 13,61	144,50 ± 23,05	0,001
DKB (mmHg)	78,86 ± 9,75	92,75 ± 11,63	0,001
AKŞ (mg/dl)	96,90 ± 11,94	97,75 ± 10,84	İA
TKŞ (mg/dl)	118,18 ± 22,10	112,30 ± 23,32	İA
T.KOL (mg/dl)	191,50 ± 35,54	198,46 ± 38,79	İA
TG (mg/dl)	152,27 ± 73,86	154,75 ± 86,87	İA
LDL (mg/dl)	112,95 ± 31,71	117,65 ± 38,35	İA
VLDL (mg/dl)	30,45 ± 14,77	30,95 ± 17,37	İA
HDL (mg/dl)	48,13 ± 9,28	49,80 ± 10,82	İA
Ürik Asid (mg/dl)	4,43 ± 1,03	4,08 ± 0,72	İA
hsCRP (mg/dl)	4,37 ± 3,60	3,05 ± 2,61	İA
Homosistein	11,98 ± 7,00	12,21 ± 5,72	İA
Lp a (mg/dl)	334,04 ± 276,76	381,43 ± 450,22	İA
Fibrinojen	313,15 ± 45,07	312,36 ± 51,98	İA
Aİ (µü/ml)	13,20 ± 5,50	12,38 ± 6,57	İA
Tİ (µü/ml)	49,58 ± 24,29	34,57 ± 25,58	İA
HOMAIR	3,21 ± 1,54	3,03 ± 1,87	İA
Mikroalbumin	3,05 ± 5,81	9,12 ± 21,24	İA
Osteopontin (ng/ml)	237,31 ± 71,22	188,22 ± 59,37	0,021

Sonuçlar ortalama ± SD olarak verildi. P<0,05 anlamlı kabul edildi. İA = İstatistiksel anlamsız. Grup 2: Obez, normotansif grup Grup 3: Nonobez, hipertansif grup

Tablo 6’da obez-normotansif ve nonobez-normotansif grup birbiri ile karşılaştırılmıştır. Beklenen şekilde obez-normotansif olguların VKI, bel çevresi, kalça çevresi, BKO, yağ yüzdesi nonobez-normotansif olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo 6)

Obez-normotansif olguların SKB, DKB, AKŞ, TKŞ, TG, VLDL, ürik asit, hsCRP, Lp a, AI, TI, HOMA-IR değerleri nonobez-normotansif olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. (sırasıyla $p<0,013$, $p<0,044$, $p<0,013$, $p<0,001$, $p<0,023$ $p<0,023$, $p<0,002$, $p<0,001$, $p<0,011$, $p<0,01$, $p<0,003$, $p<0,004$) (Tablo 6)

Obez-normotansif olguların plazma osteopontin değerleri nonobez-normotansif olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p<0,001$) (Tablo 6)

Nonobez-normotansif olguların HDL değerleri obez-normotansif olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p<0,038$) (Tablo 6)

Obez-normotansif ve nonobez-normotansif olguların yaşları, T-KOL, LDL, homosistein, fibrinojen değerleri benzerdi.

Tablo-6: Grup 2 ve Grup 4'ün demografik özellikleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	GRUP 2 (n=22)	GRUP 4 (n=22)	P değeri
Yaş (yıl)	39,36 ± 6,64	40,86 ± 6,25	İA
Boy (cm)	155,00 ± 3,59	157,72 ± 6,80	İA
Kilo (kg)	87,02 ± 14,25	55,26 ± 6,41	0,001
VKİ (kg/m²)	36,31 ± 6,34	22,28 ± 2,62	0,001
Bel (cm)	97,36 ± 8,94	72,86 ± 6,32	0,001
Kalça (cm)	118,18 ± 10,25	97,68 ± 5,52	0,001
BKO	0,82 ± 0,03	0,74 ± 0,04	0,001
Fat Mass (%)	36,21 ± 9,59	13,87 ± 5,31	0,001
STA (mmHg)	119,54 ± 13,61	109,54 ± 11,74	0,013
DTA (mmHg)	78,86 ± 9,75	73,18 ± 8,38	0,044
AKŞ (mg/dl)	96,90 ± 11,94	88,27 ± 10,08	0,013
TKŞ (mg/dl)	118,18 ± 22,10	97,31 ± 17,58	0,001
T. KOL (mg/dl)	191,50 ± 35,54	174,59 ± 27,03	İA
TG (mg/dl)	152,27 ± 73,86	103,86 ± 62,06	0,023
LDL (mg/dl)	112,95 ± 31,71	98,77 ± 21,32	İA
VLDL (mg/dl)	30,45 ± 14,77	20,77 ± 12,41	0,023
HDL (mg/dl)	48,13 ± 9,28	55,18 ± 12,33	0,038
Ürik Asid	4,43 ± 1,03	3,55 ± 0,65	0,002
hsCRP (mg/dl)	4,37 ± 3,60	1,46 ± 1,35	0,001
Homosistein	11,98 ± 7,00	9,89 ± 4,29	İA
Lp a (mg/dl)	334,04 ± 276,76	147,30 ± 171,59	0,011
Fibrinojen	313,15 ± 45,07	291,39 ± 51,64	İA
AI (µü/ml)	13,20 ± 5,50	9,02 ± 4,72	0,01
TI (µü/ml)	49,58 ± 24,29	29,94 ± 15,28	0,003
HOMAIR	3,21 ± 1,54	1,99 ± 1,08	0,004
Mikroalbumin	3,05 ± 5,81	1,62 ± 2,50	İA
Osteopontin (ng/ml)	237,31 ± 71,22	143,40 ± 30,44	0,001

Sonuçlar ortalama ± SD olarak verildi. P<0,05 anlamlı kabul edildi. IA = İstatistiksel anlamsız. Grup2: Obez, normotansif grup Grup 4: Nonobez, normotansif grup

Tablo 7’de nonobez-hipertansif ve nonobez-normotansif grup birbiri ile karşılaştırılmıştır. Nonobez-hipertansif olguların VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, BKO, yağ yüzdesi, SKB, DKB, AKŞ, TKŞ, T-KOL, TG, VLDL, ürik asit, hsCRP, Lp a, HOMA-IR değerleri nonobez-normotansif olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. (sırasıyla $p<0,025$, $p<0,001$, $p<0,007$, $p<0,002$, $p<0,013$ $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,005$, $p<0,023$, $p<0,025$, $p<0,034$, $p<0,017$, $p<0,022$, $p<0,039$, $p<0,032$) (Tablo 7)

Nonobez-hipertansif olguların plazma osteopontin değerleri nonobez-normotansif olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p<0,005$) (Tablo 7)

Nonobez-hipertansif ve nonobez-normotansif olguların yaşları, LDL, HDL, homosistein, fibrinojen, AI, TI değerleri benzerdi.

Tablo-7: Grup 3 ve Grup 4'ün demografik özellikleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	GRUP 3 (n=20)	GRUP 4 (n=22)	P değeri
Yaş (yıl)	43,65 ± 9,08	40,86 ± 6,25	İA
Boy (cm)	157,80 ± 5,91	157,72 ± 6,80	İA
Kilo (kg)	59,77 ± 6,68	55,26 ± 6,41	0,032
VKİ (kg/m²)	23,91 ± 1,77	22,28 ± 2,62	0,025
Bel (cm)	82,10 ± 8,74	72,86 ± 6,32	0,001
Kalça (cm)	103,35 ± 7,45	97,68 ± 5,52	0,007
BKO	0,79 ± 0,04	0,74 ± 0,04	0,002
Fat Mass (%)	18,09 ± 5,16	13,87 ± 5,31	0,013
SKB (mmHg)	144,50 ± 23,05	109,54 ± 11,74	0,001
DKB (mmHg)	92,75 ± 11,63	73,18 ± 8,38	0,001
AKŞ (mg/dl)	97,75 ± 10,84	88,27 ± 10,08	0,005
TKŞ (mg/dl)	112,30 ± 23,32	97,31 ± 17,58	0,023
T. KOL (mg/dl)	198,46 ± 38,79	174,59 ± 27,03	0,025
TG (mg/dl)	154,75 ± 86,87	103,86 ± 62,06	0,034
LDL (mg/dl)	117,65 ± 38,35	98,77 ± 21,32	İA
VLDL (mg/dl)	30,95 ± 17,37	20,77 ± 12,41	0,034
HDL (mg/dl)	49,80 ± 10,82	55,18 ± 12,33	İA
Ürik Asid (mg/dl)	4,08 ± 0,72	3,55 ± 0,65	0,017
hsCRP (mg/dl)	3,05 ± 2,61	1,46 ± 1,35	0,022
Homosistein	12,21 ± 5,72	9,89 ± 4,29	İA
Lp a (mg/dl)	381,43 ± 450,22	147,30 ± 171,59	0,039
Fibrinojen	312,36 ± 51,98	291,39 ± 51,64	İA
AI (µü/ml)	12,38 ± 6,57	9,02 ± 4,72	İA
TI (µü/ml)	34,57 ± 25,58	29,94 ± 15,28	İA
HOMAIR	3,03 ± 1,87	1,99 ± 1,08	0,032
Mikroalbumin	9,12 ± 21,24	1,62 ± 2,50	İA
Osteopontin (ng/ml)	188,22 ± 59,37	143,40 ± 30,44	0,005

Sonuçlar ortalama ± SD olarak verildi. P<0,05 anlamlı kabul edildi. İA = İstatistiksel anlamsız. Grup3: Nonobez, hipertansif grup Grup 4: Nonobez, normotansif grup

Tablo-8: Tüm gruplar arasındaki korelasyon analizlerinin karşılaştırılması

n = 87	SKB	DKB	BMI	BKO	CRP	OPN	HOMAIR
SKB	1	r= 0,848 p= 0,001		r = 0,302 p = 0,004		r = 0,402 p = 0,001	r = 0,284 p = 0,008
DKB	r = 0,848 p = 0,001	1		r = 0,250 p = 0,019		r = 0,245 p = 0,022	r = 0,351 p = 0,001
BMI			1	r = 0,565 p = 0,001	r = 0,509 p = 0,001	r = 0,476 p = 0,001	r = 0,395 p = 0,001
BKO	r = 0,302 p = 0,004	r = 0,250 p = 0,019	r=0,565 p=0,001	1	r = 0,302 p = 0,004	r = 0,447 p = 0,001	r = 0,284 p = 0,008
CRP			r= 0,509 p= 0,001	r = 0,302 p = 0,004	1	r = 0,275 p = 0,01	r=0,400 p = 0,001
OPN	r = 0,402 p = 0,001	r = 0,245 p= 0,022	r= 0,476 p= 0,001	r = 0,447 p = 0,001	r = 0,275 p = 0,01	1	
HOMAIR	r = 0,284 p = 0,008	r= 0,351 p= 0,001	r= 0,395 p= 0,001	r = 0,284 p = 0,008	r =0,400 p = 0,001		1

Tüm gruplar arasındaki korelasyon analizi tablo 8’de verilmiştir. Buna göre, DKB ile SKB arasında pozitif korelasyon ($r=0,848$ $p<0,001$), BKO ile SKB, DKB, BMI arasında pozitif korelasyon (sırasıyla $r=0,302$ $r=0,25$ $r=0,565$ $p<0,004$ $p<0,019$ $p<0,001$) CRP ile BMI, BKO arasında pozitif korelasyon (sırasıyla $r=0,509$ $r=0,302$ $p<0,001$ $p<0,004$), HOMA-IR ile SKB, DKB, BMI, BKO, CRP arasında pozitif korelasyon (sırasıyla $r=0,284$ $r=0,351$ $r=0,395$ $r=0,284$ $r=0,400$ $p<0,008$ $p<0,001$ $p<0,001$ $p<0,008$ $p<0,001$), osteopontin ile SKB, DKB, BMI, BKO, CRP arasında pozitif korelasyon (sırasıyla $r=0,402$ $r=0,245$ $r=0,476$ $r=0,447$ $r=0,275$ $p<0,001$ $p<0,022$ $p<0,001$ $p<0,001$ $p<0,01$) tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda obezite, hipertansiyon gibi aterosklerozis için risk faktörü taşıyan hastalarda plazma osteopontin düzeyi araştırılmıştır. Çalışma, yaşları benzer olan 23 obez-hipertansif, 22 obez-normotansif, 20 nonobez-hipertansif toplam 65 kadın hasta ve 22 nonobez-normotansif kadın kontrol grubu alınarak gerçekleştirilmiştir. Obez-hipertansif hastaların plazma osteopontin düzeyleri; obez-normotansif, nonobez-hipertansif ve nonobez-normotansif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Obez-normotansiflerin plazma osteopontin düzeyleri; nonobez-hipertansif ve nonobez-normotansiflere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca nonobez-hipertansiflerin plazma osteopontin düzeyleri nonobez-normotansiflere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Osteopontin ile SKB, DKB, VKİ, BKO ve hsCRP arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Osteopontin yapısal ve fonksiyonel olarak matrisellüler protein özelliklerine sahip birçok dokudan sekrete edilebilen; ateroskleroz, arteriyel restenoz, miyokard infarktüsü, inme, renal tübulointerstisiyel fibrozis, nativ ve biyoprotez kapakların stenozu gibi pek çok patolojik durumda ekspresyonu artan bir glikoproteindir (78,79,81,82).

Birçok matriselüler protein gibi, osteopontin de embriyonik hayatta yoğun miktarda sentez edilmekle beraber doğumdan sonra düzeyi hızla azalır ve yetişkinlerde fizyolojik olarak, düşük düzeylerde sentezlenir (99). Fizyolojik durumlarda osteopontin ekstraselüler matriksi regüle eder (100), patolojik durumlarda ise embriyonik hayatta olduğu gibi yeniden sentezlenmeye başlar, özellikle inflamasyonda aktif rol alır ve inflamatuvar süreçte rol alan tüm hücrelerde (makrofaj, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblast) sentezlenir (101).

Aterosklerozisin inflamasyonla olan ilişkisinden yola çıkılarak, aterosklerozisle ilgili araştırmalarda osteopontin yoğun olarak incelenmiştir. İnsan aterosklerotik plaklarında osteopontin sentezinin olduğu ve aterosklerozisin ciddiyeti ve aterom plağının kalsifikasyon derecesi ile pozitif ilişki gösterdiği kanıtlanmıştır (102-103).

Ohmori ve arkadaşları, göğüs ağrısını değerlendirmek üzere koroner anjiyografi yapılan ardışık 178 hastayı değerlendirmiş ve ciddi koroner arter hastalığı tespit edilen (koroner arterlerin en az birinde %50 darlık) hastalarda, önemli koroner arter darlığı saptanmayanlara göre osteopontin düzeylerinde belirgin artış olduğunu ve damar tutulumuna göre osteopontin düzeylerinin kademeli olarak arttığını göstermiştir (92). Bu çalışmanın en dikkat çeken özelliklerinden biri, statin kullanımının osteopontin düzeylerini azaltabileceği belirtilerek bu hastaların dışlanmış olmasıdır. Bunu takiben, Golledge ve arkadaşları, end-arterektomi materyallerinde semptomatik (fokal nörolojik bulgu saptanan) karotis arter darlığında, asemptomatik olanlara göre 4 kat daha fazla osteopontin sentezlendiğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda da ateroskleroz için risk faktörü taşıyan obez ve hipertansif hastalarda plazma osteopontin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Yakın zamanda yapılmış büyük ölçekli bir çalışmada, stabil anjina pectoris nedeniyle koroner anjiyografi yapılan ve koroner arterlerin en az birinde >%50 darlık gösterilen 799 hasta ortalama 2.7 yıl süreyle izlenmiştir. Primer sonlanım noktaları olarak ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve kardiyovasküler nedeni ölüm kombinasyonunun belirlendiği çalışmanın sonuçlarına göre, çok değişkenli analizde osteopontin (risk oranı: 1.88) ve hsCRP (risk oranı: 1.47) düzeyleri ile hipertansiyon (risk oranı: 2.39) kötü kardiyovasküler sonlanımın bağımsız belirleyicileri olarak tespit edilmiştir (104).

Bu çalışmanın en önemli noktalarından biri, osteopontinin bir çok kardiyovasküler risk faktörü ve yaştan bağımsız bir belirleyici olarak ortaya konmasıdır. Ayrıca statin kullanan hastalarda osteopontin düzeylerinin daha düşük olduğu klinik olarak kanıtlanmıştır. Bizim çalışmamızda da kardiyovasküler risk faktörlerinden hsCRP ile osteopontin arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Hipertansiyon; DM, ateroskleroz, obezite ve kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili vasküler komplikasyonların gelişimine katkıda bulunan major bir risk faktörüdür. İnflamatuar sitokinler çeşitli kardiyovasküler patolojilerde oluşan vasküler hasarları tetiklemektedirler. Proinflamatuvar bir sitokin olan osteopontin birçok çalışmada ateroskleroz için risk faktörü olan hipertansiyon ile ilintili bulunmuştur. Bununla birlikte semptomatik kardiyovasküler hastalığı olmayan kişilerdeki aterosklerozis ile osteopontin arasındaki ilişki net değildir.

Kurata ve arkadaşları semptomatik kardiyovasküler hastalığı olmayan 76 esansiyel hipertansiyonlu hastada karotis ultrasonografi ile karotis intima-media kalınlığını, plazma aldosteron ve osteopontin düzeylerini, sistolik (Vs) ve diastolik (Vd) akım hızlarını ölçmüşler ve osteopontin düzeyi yüksek olanlarda; plazma aldosteron düzeyi ve intima-media kalınlığını daha yüksek, Vd/Vs oranını ise daha düşük bulmuşlardır (105-108). Ki bu oran Jiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, periferik arteriel direnç, hipertansiyonun yaptığı hedef organ hasarı ile ilintili bulunmuştur (106,107). Pek çok deneysel ve klinik çalışma, aldosteronun, vasküler inflamasyon, kardiyovasküler hasar ve fibroziste önemli bir rolü olduğunu ortaya koyarken, bu çalışmada da aldosteronun plazma osteopontin düzeylerinin bağımsız bir belirteci olduğu gösterilmiştir.

Kurata ve arkadaşlarının yaptığı çalışma bize osteopontinin, aterosklerozis gelişiminde rol oynadığını ve semptomatik kardiyovasküler hastalığı olmayan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda aterosklerozisin öngörülmesinde potansiyel bir klinik belirteç olabileceğini düşündürmektedir. İleride yapılacak daha büyük çaplı çalışmalarla osteopontin biosentezinin engellenmesinin belki de aterosklerozdan korunmada tedavi edici bir değeri olabileceği gösterilebilecektir. Bizim çalışmamızda da hipertansif gruplarda plazma osteopontin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Obezite miyokardial ve vasküler yapılarda ve onların fizyolojilerinde değişikliklere yol açarak kardiyovasküler hastalıklara neden olmaktadır. Ateroskleroz risk faktörlerinden olan obezite de plazma osteopontin düzeylerinin yüksekliği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Gomez ve arkadaşları, 26 zayıf ($VKİ < 25$), 14 aşırı kilolu ($VKİ = 25-29,9$), 37 obez ($VKİ > 30$) toplam 77 gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada plazma osteopontin düzeylerini ölçmüşler. Ayrıca 12 obez kadın hastada omental adipoz dokudaki osteopontin mRNA ekspresyonunu ve 12 obez erkek hastada da, diet programıyla kilo kaybından önce ve sonra plazma osteopontin konsantrasyonlarını değerlendirmişler (109). Obez ve aşırı kilolu hastalarda plazma osteopontin düzeyleri ve omental dokularındaki osteopontin mRNA

ekspresyonu (özellikle de diabetik obezlerde) daha yüksek bulunmuş. Yine diyetle indüklenmiş kilo kaybının osteopontin düzeylerini azalttığı ve vücut yağ yüzdesi ile osteopontin arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da obez hastalarda plazma osteopontin düzeyleri hipertansif ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Gomez ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışma bize; artmış vücut yağının, yüksek plazma osteopontin konsantrasyonları ve ilaveten yüksek plazma hsCRP, TNF-alfa ve fibrinojen düzeyleri ile beraber olduğunu göstermiştir. Bu da aşırı yağlanmanın obezite ile ilişkili düşük dereceli inflamasyona yardımcı olabileceği gözlemini destekler bir bulgudur.

Kardiyovasküler olaylarda hsCRP'nin inflamatuvar aktivitenin derecesini tayin eden bir belirteç ve prognostik değeri gösterilmiş bir risk belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Gomez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada osteopontin ve hsCRP arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Osteopontin ve hsCRP arasındaki proinflamatuvar ilişki daha önceki çalışmalarda da ortaya konmuştur (110-111). Bu ilişki, osteopontinin kardiyovasküler hastalıklarda bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da hsCRP ile osteopontin arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tüm bu ilişkiler, kardiyovasküler düzensizlikte rol oynayan, obezite ile ilişkili inflamatuvar durumu desteklemektedir. İleride yapılacak daha büyük çaplı çalışmalarla, obezite ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklarda alınacak klinik önlemlerin sonuçlarının değerlendirilmesinde, belki de osteopontin ölçümünün yararlı olabileceği kanıtlanabilecektir.

Kiefer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da obez hastaların plazma osteopontin düzeyleri zayıf hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (112). Bizim çalışmamızda da obez gruplardaki plazma osteopontin düzeyleri hipertansif ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca osteopontin ile hsCRP arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Obezitedeki insülin rezistansı ve tip 2 Diabetes Mellitusun altında yatan mekanizma adipoz dokudaki makrofaj infiltrasyonu ile karakterize kronik düşük dereceli inflamasyon olabilir. Bu nedenle obezitede saptanan yüksek osteopontin seviyeleri, hiperglisemi ve insülin rezistansının derecesi ile ilişkili olabilir.

Gomez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez tip 2 diabetes mellituslu kadınların omental adipoz dokularındaki osteopontin ekspresyonu, obez normoglisemik kadınlara kıyasla artmış bulunmuştur. Yine bu çalışmada osteopontin düzeyi, insülin ve HOMAIR ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur (109). Kiefer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da plazma osteopontin düzeyi serum insülin düzeyi ve HOMAIR ile pozitif korele bulunmuştur (112). Ancak bizim çalışmamızda osteopontin ile insülin ve HOMAIR arasında pozitif korelasyon saptanmadı. Bunun nedeni çalışmamıza alınan hastaların kan şekerlerinin normal değerlerde olması ve hasta sayısının yetersiz olması olabilir.

Osteopontin obezite, kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda artan, inflamatuvar hücreler tarafından sentezlenen multifonksiyonel bir moleküldür. İnflamasyonun aterosklerozun tüm evrelerinde ve komplikasyonlarında önemli rol oynadığı bilinmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda plazma osteopontin seviyelerinin, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıkların varlığı ve yaygınlığı ile ilintili olduğu gösterilmiştir. Tüm bu bilgiler bize, osteopontinin vasküler hastalıkların progresyonunda ve aterosklerozdaki plak formasyonunda rol oynadığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda da ateroskleroz için risk faktörü olan obezite ve hipertansiyonda plazma osteopontin seviyeleri yüksek tespit edilmiş ve yine koroner arter hastalığı risk faktörlerinden olan hsCRP ile osteopontin arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur.

Biz ileride yapılacak daha kapsamlı çalışmalarla osteopontin biosentezinin engellenmesinin, belki de aterosklerozdan korunmada tedavi edici bir değeri olabileceği ve kardiyovasküler hastalıklarda alınacak klinik önlemlerin sonuçlarının değerdendirilmesinde, osteopontin ölçümünün yararlı olabileceği kanısındayız. Ayrıca osteopontinin, kardiyovasküler hastalıkların asemptomatik döneminde belirteç olabileceği düşüncesindeyiz.

ÖZET

Amaç: Ateroskleroz, koroner arter hastalığı ve inme gibi iskemik hastalıklara yol açarak en sık ölüm sebepleri arasında yer almaktadır. Osteopontinin, insan aterosklerotik plaklarından sentezlendiği ve aterosklerozun ciddiyeti ile pozitif ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda, ateroskleroz için risk faktörü taşıyan kadın hastalarda plazma osteopontin düzeyi ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamıza yaşları benzer olan 23 obez-hipertansif, 22 obez-normotansif, 20 nonobez-hipertansif 65 kadın hasta ve 22 nonobez-normotansif kadın kontrol grubu aldık. Çalışmaya gebeler, antihipertansif dışı sürekli ilaç kullananlar, diyabeti ya da bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon dışı kronik hastalığı, enfeksiyon hastalığı, koroner arter hastalığı olanlar dahil edilmedi. Vücut kitle indeksleri, yüzde yağ oranları, bel çevreleri hesaplandı. Kan basıncı değerleri ölçüldü. Plazma açlık ve tokluk kan şekerleri, açlık ve tokluk insülinleri, lipid profilleri, homosistein, hsCRP, lipoprotein a, fibrinojen, ürik asit ve osteopontin düzeyleri belirlendi.

Bulgular: Obez-hipertansif hastaların plazma osteopontin düzeyleri; obez-normotansif, nonobez-hipertansif ve nonobez-normotansif gruba göre yüksek bulundu (sırasıyla $p<0,015$, $p<0,001$, $p<0,001$). Obez-normotansiflerin plazma osteopontin düzeyleri; nonobez-hipertansif ve nonobez-normotansiflere göre yüksek bulundu (sırasıyla $p<0,021$; $p<0,001$). Nonobez-hipertansiflerin plazma osteopontin düzeyleri nonobez-normotansiflere göre yüksek bulundu ($p<0,005$). Osteopontin ile sistolik ve diastolik kan basıncı, vücut kitle indeksi, bel kalça oranı ve hsCRP arasında pozitif korelasyon tespit.

Sonuç: Çalışmamız, osteopontin ile ateroskleroz arasında ilişki olabileceğini göstermektedir. Ateroskleroz risk faktörü olan hsCRP ile osteopontin arasındaki pozitif korelasyon da bu ilişkiyi kuvvetlendirmektedir. Biz osteopontin biyosentezinin engellenmesinin, aterosklerozdan korunmada etkili olabileceği ve osteopontinin,

kardiyovasküler hastalıkların asemptomatik döneminde belirteç olabileceği düşüncesindeyiz.

SUMMARY

Purpose: Atherosclerosis can cause ischemic diseases like coronary artery disease and stroke, and is one of the most common cause of death. It is believed that, osteopontin is synthesized from atherosclerotic plates and has positive relation with severity of atherosclerosis. We investigate the relationship between the osteopontin and atherosclerosis in female patients with risk of atherosclerosis.

Patients and Methods: We investigated 23 obese-hypertensive, 22 obese-normotensive, 20 nonobese-hypertensive and 22 nonobese-normotensive (control) patients with similar ages. Pregnants, continuous drug users except antihypertensives, patients with diabetes or impaired glucose tolerance, chronic diseases except hypertension, infection and coronary artery disease are excluded from study. Body mass indexes, fat percentages and waist circumferences are calculated. Blood pressures are measured. Fasting and postprandial blood glucose and insulin levels, lipid profiles, homocysteine, hsCRP, lipoprotein-a, fibrinogen, uric acid and osteopontin levels are determined.

Results: Plasma osteopontin levels of obese-hypertensive patients was higher according to obese-normotensive, nonobese-hypertensive and nonobese-normotensive groups ($p<0,015$, $p<0,001$, $p<0,001$ respectively). Plasma osteopontin levels of obese-normotensives was higher than nonobese-hypertensives and nonobese-normotensives ($p<0,021$; $p<0,001$ respectively).). Plasma osteopontin levels of nonobese-hypertensives was higher than nonobese-normotensives ($p<0,005$). A positive correlation was found between the osteopontin and, systolic and diastolic blood pressure, body mass index, waist-hip ratio and hsCRP.

Conclusion: This study shows a possible relation between the atherosclerosis and osteopontin. Positive correlation between osteopontin and hsCRP strengthens this relationship. We think that inhibition of the biosynthesis of osteopontin can be effective in prevention of atherosclerosis, and osteopontin can be a marker of cardiovascular diseases in asymptomatic period.

KAYNAKLAR

1. TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. Onat A (Editör). Ohan Matb. Ltd Şti. İstanbul, 2000.
2. Hakan Kultursay Koroner kalp hastalığı primer ve sekonder koruma İnan Soydan Risk Faktörleri 2001; 13:111-2
3. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a prospective for the 1990s. Nature 1993;362:802-809.
4. Hansson CK. Immune and inflammatory mechanisms in the development of atherosclerosis. Br Heart J 1993; 69:S38-42.
5. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992;326:242-250.
6. Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of Atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP (eds): Cardiology. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.
7. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi. Tokgözoğlu L (ed). Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2002:22-27.
8. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Kültürsay H (ed). Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2001:31-66.
9. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for health care professionals from the American Heart Association. Circulation 1999; 100: 1134-1146.
10. Roberts WC, Preventing and arresting coronary atherosclerosis Am Heart J 1995;130:580-600
11. Dörtlemmez Ö.: Akut miyokard infarktüsü risk faktörleri, etyopatogenezi, epidemiyoloji Kardiyoloji günleri 5. Eğitim toplantısı der. 1997; 4-18.

12. He J, Vupputuri S, Allen K, et al: Acute effects of passive smoking and the risk of coronary heart disease: A meta analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 340:920, 1999.
13. Critchly JA, Capewell S: Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *JAMA* 290:86, 2003
14. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease and stroke. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997; 96: 3243-3247.
15. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta analysis of outcome trials. *Lancet* 355:865,2000.
16. Vassan RS, Larson MG, Leip EP, et al: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N J Med* 345:1291,2001.
17. Ross R. Atherosclerosis: An Inflammatory disease. *NEnglJMed*1999;340:1152646.
Roberts WC Frequency of sistemic hypertension in various cardiovascular Am J Cardiol.1987;60:1E-8E
18. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary Heart Disease in high risk populations: lessons From Finland. *Eur Heart J* 1990;11:462-71
19. Roberts WC, Preventing and arresting coronary atherosclerosis *Am Heart J*1995;130:580-600
20. Reed D Marcus E. Hayashi T. Sm oking as apredictor of atherosclerosis in the Honolulu program. *Adv Exp Med Biol.* 1990;273:17-25
21. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1995;15:2222-8
22. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100:354-60

23. Grundy SM, Posternak R, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations. *Circulation* 1999; 100: 1481-1492 .
24. Chen Z, Peto R, Collins R, et al. Serum Cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations *BMJ* 1991;303:276-82
25. Ornstein DI, Zacharski LR. Coronary artery disease in men and women. *N Engl J Med* 1999;341:1933-34
26. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women *Circulation* 1998;97:2110-16
27. Jono S. Matrix Gla Protein is associated with coronary artery calcification as assessed by electron beam computed tomography. *National Library of Medicine Thromb. Haemst.* 2004 Apr;91(4):790-79
28. Nalini M. Rajamannan, Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia induced cellular proliferation in the rabbit aortic valve *Circulation* May 15 2002;105:2660
29. Mosca L, Grundy SM, Judelson D et al. Guide to Preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel statement. *Circulation* 1999;99:2480-84
30. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and Cardiovascular Disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association *Circulation* 1999;100:1134-46
31. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 288:2709; 2002.
32. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. *Circulation* 1998; 97: 2099
33. Alpert JS, Flinn RS, Flinn IP. So what's wrong with being fat? *Eur Heart J* 2001; 22:10-1.

34. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. LaleTokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.
35. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.
36. Morrow DA, Ridker PM. C-reactive protein, inflammation and coronary risk. *Med Clin North Am* 2000; 84: 149-161.
37. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892: 146-154.
38. Festa A, d'Agostino R Jr, Williams K, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1407-1415.
39. Reaven GM. İnsulin resistance and its consequences: Non- insulin dependent-diabetes mellitus and coronary heart disease. In: LeFoith, Taylor SI, Olefsky JM, eds. *Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lippincott-Reaven; 1996:509
40. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al: Prevalance of conventional risk factor in patients with coronary heart disease. *JAMA* 290:898, 2003.
41. Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: A model fort he study of vascular injury. *Thromb Res*. 1980;18:113-21
42. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: A link to atherosclerosis *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:6369-73
43. Walds DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease:Evidence on causality from a meta-analysis, *BMJ* 325:1202, 2002.

44. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE et al: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction and death. JAMA 291:565, 2004.
45. Al-Obaidi MK, Stubbs PJ, Collinson P, et al: Elevated homocysteine levels are associated with ischemic myocardial injury in acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 36:1217, 2000.
46. Ernst E. Plasma fibrinogen an independent cardiovascular risk factor. J Intern Med 1990;227:365
47. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, et al: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. N Engl J Med 311:501, 1984.
48. Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ: A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study, J Am Coll Cardiol 33:1347, 1999.
49. Zionscheck Tf, Powell LM, Rice GC, Eaton DL, Lawn RM. Interaction of recombinant apolipoprotein (a) and lipoprotein(a) with macrophages. J Clin Invest 1991;87:767-71
50. Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, et al: Lipoprotein(a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: A novel link between lipoproteins and thrombosis. Blood 98:2980, 2001
51. Danesh J, Collins R, Peto R: Lipoprotein(a) and coronary heart disease: Metaanalysis of prospective studies. Circulation 102:1082, 2000.
52. Koschinsky MI, Marcovina SM: The relationship between lipoprotein(a) and the complications of diabetes mellitus. Acta Diabetol 40:65, 2003.

53. Cantin B, Despres JP, Lamarche B, et al: Association of fibrinogen and lipoprotein (a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study), *Am J Cardiol* 89:662, 2002.
54. Ridker PM Cusman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men *N Engl J Med* 1997;336:973-9
55. Ridker PM, Buring JF, Shin J et al. Prospective study of C Reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women *Circulation* 1998;98:731-3
56. C reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:778-84
57. Ridker PM C reactive protein and risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke *Eur Heart J* 1998;19:1-3
58. Low Grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and update meta-analyses. *BMJ* 2000;321:99-204
59. C reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of the cardiovascular disease in women *N Engl J Med* 2000;342:836-43
60. By M Griselli, J Herbert, WL Hutchinson et al. *J Exp Med The Rockefeller University Press* 1999;190:1733-39
61. Kushner I, control of acute phase response. Serum C reactive protein kinetics after acute myocardial infarction *J Clin. Invest* 1978;61:235-42
62. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126
63. Williams KJ, Tabas I. The response to retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:471-474
64. Ross R. Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976;295:420-425

65. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-2155
66. Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW, Brownlee M, Bones C, Newcombe RG, Lewis MJ. Hyperhomocystinemia after an oral methionin load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation* 1998;98:1848-1852
67. Tousolis D, Davies G, Stefanidis C, Toutouzas P, Ambrosa JA. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart* 2003;89:993-997
68. Stary HC. Evaluation and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989;9(suppl)I:19-32
69. Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:421-430
70. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, Hansson GK. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999;145:33-43
71. Hansson GK. Cell mediated immunity in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:301-311
72. Ball RY, Stower EC, Burton JH, Cary NR. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core at atheroma. *Atherosclerosis*. 1995;115:44-54
73. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *BJH* 1993;69:30-37

74. Weisberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease-from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis* 1999;147(suppl I):s3-s10
75. Kaski JC. Atheromatous plaques location and arterial remodeling. *Eur Heart J* 2003;24:291-293
76. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophages and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377-381
77. Kristensen SD, Ravn HB, Falk E. Insights into the pathology of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1997;80:5E-9E
78. Senger DR and ark. Transformed mammalian cells secrete specific proteins and phosphoproteins. *Cell* 1979;16:885-889
79. Thompson GR. Electron beam CT scanning for detection of coronary calcification and prediction of coronary heart disease. *QJM.* 1996, Aug; 89(8):565-70
80. Giachelli CM, Schwartz SM, Liaw L. Molecular and cellular biology of osteopontin. *Trends Cardiovasc Med* 1995;3:88-95
81. Nau GJ, Guilfoile P, Chupp GL. A chemoattractant cytokine associated with granulomas in tuberculosis and silicosis. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1997;94:6414-6419
82. Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT. Diffuse calcification in human coronary arteries: association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1994;94:1597-1604
83. O'Reagan AW, Nau GJ, Chupp LG, Berman SJ. Osteopontin in cell mediated immunity:teaching an old dog new tricks. *Trends Immunology Today* 2000;2110:475-478

84. Weber GF, Ashkar S, Glimcher MJ, Cantor H. Receptor ligand interactions CD44 and osteopontin (eta-1). *Sci* 1996;271:509-512
85. O'Reagan AW, ve ark. Osteopontin augments CD3-mediated interferon gama and CD40 ligand expression by T-cells which results in IL-12 production from peripheral blood mononuclear cells. *J Leukocyte Biol.* 2000;21(10):475-78.
86. Lampe MA, Patarca R, Iregui, MV, Cantor H. Polyclonal B cell activation by the eta-1 cytokine and the development of systemic autoimmune disease. *J Immunol.* 1991;47:2902-2906.
87. Hirota S, Imakita M, Kohri K, ito A, Morii E, Adachi S, Kim H. Expression of osteopontin messenger RNA by macrofages in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol.* 1993;91:143:1003-1008.
88. Boskey AL, Maresca M, Ullrich W, Doty SB, Butler WT, Prince CW. Osteopontin-hydroxyapatite interactions in vitro: inhibition of hydroxyapatite formation and growth in a gelatin-gel. *Bone Miner.* 1993;22:147-159.
89. Jono S, Peinado C, Giachelli CM. Phosphorylation of osteopontin is required for inhibition of vascular smooth muscle cell calcification. *J Biol Chem.* 2000;275:20197-20203.
90. Giachelli M. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques *J. Clin invest.* 1993, 92: 1686-1696
91. O'Brien ER osteopontin is synthesized by macrophge .smooht muscle and endothelial cells in primary and restenotic human coronary atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb .* 1994, 14;1648-1654

92. Ohmori R, Momiyama Y, Taniguchi H, Takahashi R, Kusuhara M, Nakamura H, Ohsuzu F. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2003; 170:333-337
93. Kaden JJ. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *J Mol cell Cardiol.* 2004, 36; 57-66
94. Steitz SA. Osteopontin inhibits mineral deposition and promote regression of ectopic calcification *Am J Pathol.* 2002;161: 2035-2046
95. Miyauchi A. Recognition of osteopontin and related peptides by an alpha v B integrin stimulates immediate cell signal in osteoclasts *J Biol. Chem.* 1991;266:20369-20374
96. Asou Y. Osteopontin facilitates angiogenesis, accumulation of osteoclasts, and resorption in ectopic bone. *Endocrinology* 2001;142:1325-1332
97. Schoen FJ, Levy RJ, Piehler HR. Pathological considerations in replacement of cardiac valves. *Cardiovasc Pathol.* 1992; 1:29-52
98. Kon S, Maeda M, Segawa T, Hagiwara Y, Horikoshi Y, Chikuma S, et al. Antibodies to different peptides in osteopontin reveal complexities in the various secreted forms. *J Cell Biochem.* 2000;77:487-98
99. Denhart DT, Guo X. Osteopontin: a protein with diverse functions. *FASEB J* 1993;7:1475-1482
100. Liaw L, Birk DE, Ballas CB, Whitsitt JS, Davidson JM, Hogan BL. Altered wound healing in mice lacking a functional osteopontin gene (sppl). *J Clin Invest* 1998;101:1468-1478
101. Giachelli CM, Steitz S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Matrix Biol* 2000;19:615-622

102. Giachelli CM, Bae N, Almeida M, Denhardt DT, Alpers CE, Schwartz SM. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1993;92:1686-1696
103. Wada T, McKee MD, Steitz S, Giachelli CM. Calcification of vascular smooth muscle cell cultures: inhibition by osteopontin. *Circ Res*. 1999;84:166-178
104. Minerotti P, Falcone C, Calcagnino M, Emanuele E, Buzzzi MP, Coen E, Geroldi D. Prognostic significance of plasma osteopontin levels in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2006;27:802-807
105. Kurata M, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J. Osteopontin and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Clinical science* 2006;III:319-324
106. Jiang YN, Kohara K, Hiwada K. Alteration of carotid circulation in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. 1998;12:173-179
107. Kurata M, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J. Association between carotid hemodynamics and symptomatic white and grey matter lesions in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2005; 28:797-803
108. Irita J, Okura T, Manabe S, Kurata M, Miyoshi K. Plasma osteopontin levels are higher in patients with primary aldosteronism than in patients with essential hypertension. *AJH* 2006;19:293-297
109. Gomez J, Catalan V, Ramirez B, Rodriguez A. Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(9):3719-3727
110. Suezawa C, Kusachi S, Murakami T. Time-dependent changes plasma osteopontin levels in patients with anterior-wall acute myocardial infarction after successful

- reperfusion: correlation with left ventricular volume and function. *J Lab Clin Med.*2005;145:33-40
111. Tanaka N, Momiyama Y, Ohmori R, Yonemura A. Effects of atorvastatin on plasma osteopontin levels in patients with hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:e129-e130
112. Kiefer F, Zeyda M, Todoric J, Huber J, Geyeregger R. Osteopontin expression in human and murine obesity: Extensive local up-regulation in adipose tissue but minimal systemic alterations. *Endocrinology* 2008;149(3):1350-1357