TÜRKİYE DİYABET VAKFI

TÜRKİYE DİYABET VAKFI,
EKTOPİK YAĞLANMA ÇALIŞMA GRUBU

EKTOPİK YAĞLANMA VE METABOLİK ETKİLERİ ÇALIŞTAYI SONUÇ RAPORU • 2023

TÜRKİYE DİYABET VAKFI

EKTOPİK YAĞLANMA VE METABOLİK ETKİLERİ

ÇALIŞTAYI SONUÇ RAPORU

2023

TÜRKİYE DİYABET VAKFI,
EKTOPİK YAĞLANMA ÇALIŞMA GRUBU

TÜRKİYE DİYABET VAKFI

EKTOPİK YAĞLANMA VE METABOLİK ETKİLERİ

ÇALIŞTAYI SONUÇ RAPORU

2023

TÜRKİYE DİYABET VAKFI,
EKTOPİK YAĞLANMA ÇALIŞMA GRUBU

KÜNYE

ISBN: 978-605-69309-5-9

Tasarım Uygulama ve Yayına Hazırlık
AdrH Pozitif Reklam ve İletişim Hizmetleri
Tel: 0212 213 11 56
e-posta: info@adrhpozitif.com

Görsel Yönetmen
Halis Çalışkan

Baskı
Ekim 2023

Basım ve Çoğaltım Yeri
Elit Ofset İkitelli Organize Sanayii Bölgesi
İPKAS Sanayi Sitesi 19 B Blok No: 5

Telif Hakkı
Ektopik Yağlanma ve Metabolik Etkileri Çalıştay Raporu 2023, Türkiye Diyabet Vakfı'nın yayınıdır. Tüm hakları saklıdır. Türkiye'deki dağıtım hakkı ve yetkisi sadece Türkiye Diyabet Vakfı'na aittir. Önceden Türkiye Diyabet Vakfı'nın yazılı izni olmaksızın kopyalanamaz, çoğaltılamaz ve tanıtım amaçlı bile olsa alıntı yapılamaz.

© Türkiye Diyabet Vakfı
Merkez Mah. Abide-i Hürriyet Cad. No: 64/66 Şişli / İstanbul
Tel: 0212 296 05 04 Fax: 0212 296 85 50

Editör Kurulu

Dr. Okan Sefa Bakıner

Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü

Dr. Fırat Bayraktar

Dr. Tevfik Demir

Dr. Mustafa Kulaksızoğlu

Dr. Ayşe Kubat Üzüm

Soyadlar alfabetik olarak sıralanmıştır.

TÜRKİYE DİYABET VAKFI
EKTOPİK YAĞLANMA VE METABOLİK ETKİLERİ ÇALIŞTAYI SONUÇ RAPORU

Editör

Dr. Tevfik Demir

Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü

Soyadlar alfabetik olarak sıralanmıştır.

BİLİMSEL KURUL ve YAZARLAR

1. ORGAN YAĞLANMASI: PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR:

Dr. Özlem Turhan İyidir
Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü
Dr. Ramazan Sarı

2. KALP VE DAMAR YAĞLANMASI

Dr. Ayşegül Atmaca
Dr. Gülay Şimşek Bağır
Dr. Okan Sefa Bakıner
Dr. Emre Bozkırlı
Dr. Filiz Ekşi Haydardedeoğlu
Dr. İbrahim Şahin
Dr. Mustafa Yılmaz

3. YAĞLI BÖBREK HASTALIĞI

Dr. Mine Adaş
Dr. Mustafa Kemal Balcı
Dr. Ayşe Kubat Üzüm
Dr. Halil Yazıcı
Dr. Gülşah Yenidünya Yalın

Soyadlar alfabetik olarak sıralanmıştır.

BİLİMSEL KURUL ve YAZARLAR

4. YAĞLI PANKREAS

Dr. Göksel Bengi
Dr. Tevfik Demir
Dr. Ramazan Gen
Dr. Nusret Yılmaz
Dr. Temel Yılmaz
Dr. Banu Şarer Yürekli

5. KAS DOKUSU EKTOPİK YAĞ İNFİLTRASYONU (MİYOSTEATOZ)

Dr. Gülsüm Gönülalan
Dr. Süleyman Hilmi İpekçi
Dr. Ahmet Kaya
Dr. Levent Kebapçılar
Dr. Mustafa Kulaksızoğlu
Dr. Dilek Gogas Yavuz

6. YAĞLI KARACİĞER

Dr. Fırat Bayraktar
Dr. Selçuk Dağdelen
Dr. Hasan İlkova
Dr. Tamer Tetiker
Dr. Orhan Sezgin

Soyadlar alfabetik olarak sıralanmıştır.

GİRİŞ

Yağ dokusu, sayısız fizyolojik ve patolojik süreci etkileyen önemli bir endokrin organdır. Yağ dokusunun miktarı ve anatomik yerleşimi dokuların metabolik, işlevsel ve mekanik homeostazını etkilemektedir.

Günümüzde obezite ve diyabet prevalansının artışına paralel olarak bazı dokularda fizyolojik kapasitesitelerinin ötesinde yağ birikimi söz konusu olur. Normalde yağ depolama kapasitesi sınırlı olan karaciğer, pankreas, böbrek, kalp ve kas dokusu gibi organlarda aşırı yağlanma ve buna bağlı olarak yağlı organ hastalıkları giderek daha sık görülmektedir. Bu organ ve dokularda yağlanma, hem organ yetersizliklerine hem de kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olmaktadır.

Bu kitapta özellikle çağımızın en yaygın sorunu olan obezite, metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus, kalp damar hastalıkları, inme ve kanser gibi yaygın hastalıkların temel sebebi olan insülin direnci özelinde ektopik organ yağlanmasından bahsedilecektir.

1. ORGAN YAĞLANMASI: PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR:

Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü, Dr. Özlem Turhan İyidir
Dr. Ramazan Sarı

Vücudumuzun ana yağ kaynakları gıdalardan aldığımız ve adipoz dokuda depoladığımız yağlardır. Gıdalardan alınan kısa ve orta zincirli yağlar portal sisteme geçer. Hepatosit içinde karnitinden bağımsız olarak mitokondriye girerek okside edilir veya kompleks lipidlerin yapımında kullanılır. Gıdalar ile alınan uzun zincirli yağ asidleri ise intestinal hücrelerde şilomikronlar içinde depolanarak lenfatik sisteme geçer. Daha sonra torasik duktusa ve sonra subklavian vene dökülerek sistemik dolaşıma katılır. İnsülin direncinin olmadığı durumda şilomikronun içindeki uzun zincirli yağ asidleri lipoptotein lipazlar aracılığı ile adipositler içine girer ve orada depolanır. Şilomikron artıklarından karaciğere ulaşabilen yağlar, besinlerden aldığımız yağların yaklaşık %15'ini oluşturur.

Lipoprotein lipaz (LPL) enzimi en çok düz kas (kalp ve vasküler sistem) ve adipöz doku parankimal hücreleri tarafından sentezlenir. LPL, miyosit ve adipositte sentezlendikten sonra, komşu vasküler endotel hücrelerinin lüminal yüzeyine taşınır. Bu taşınma mekanizması sırasında lipoprotein lipaz enzimi heparan sülfat proteoglikanlar ve glikozilfosfotidil inositol-bağlı protein (GPIHBP1)'e bağlanır.

Dokularda LPL enziminin aktivasyonu farklıdır ve dokunun fizyolojik ihtiyacına cevap vermek üzere regüle edilir. Örneğin postabzorptif dönemde, beyaz adipöz dokuda LPL aktivitesi azalır; fakat kalp, düz kas ve iskelet kasında ise aktivasyonu artar. Postprandial dönemde ise beyaz adipöz dokuda eksprese olan LPL aktivasyonu artar ve enerji rezervimizin sağlanmasına katkıda bulunur. Bu regülasyon mekanizması da plazmada glukoz, insülin, Glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) ve hücre içinde PPAR-γ tarafından transkripsiyonu regüle edilen anjiopoietin benzeri protein-8 (ANGPTL-8) aracılığı ile gerçekleşir. Özetle, postprandiyal dönemde insülin bağımlı olarak subkutan

yağ dokusunda yağ birikirken, postabzorptif dönemde özellikle kalp, iskelet ve diğer düz kas hücrelerinde katekolamin ve diğer stres hormonları aracılığı ile yağların kullanılması sağlanır. Depolanmış subkutan ve viseral yağlar ise yine postprandiyal dönemde insülin aracılığı ile postabzorptif dönemde ise stres hormonları aracılığı ile ilgili dokular tarafından kullanılır.

İnsülin direnci ektopik organ yağlanmasının bilinen en sık sebebidir. Bunun dışında bazı genetik, epigenetik veya çevresel toksik etkiler sonucu oluşan patolojik organ yağlanmaları da vardır. Ayrıca, kişinin genetik ve epigenetik özellikleri dokuların yağlanmaya olan duyarlılığını belirlemekte ve her doku için farklı derecelerde olmak üzere ektopik yağlanmanın gelişimini ve ilerlemesini etkileyebilmektedir.

Bu kitapta özellikle çağımızın en yaygın sorunu olan obezite, metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus, kalp damar hastalıkları, inme ve kanser gibi en yaygın hastalıkların temel sebebi olan insülin direnci özelinde ektopik organ yağlanmasından bahsedilecektir.

İnsülin direnci söz konusu ise LPL ve ANGPTL-8 sentez ve sekresyonunda eksiklik meydana gelir. Bu durumda şilomikron ve düşük dansiteli lipoproteinler içindeki yağların beyaz subkütan adipositler içine alınması ve depolanması zorlaşır veya yavaşlar. Hücre içine giremeyen ve kullanılamayan şilomikron artıkları ve intermediate-dansite lipoproteinler (IDL) dolaşımda daha uzun süre kalırlar ve daha fazla şilomikron artığı karaciğere, kalp ve iskelet kasına, pankreasa, böbrek dokusuna, yani birçok ektopik dokuya ulaşır.

Adipöz dokudaki insülin direnci ise lipolizin artmasına sebep olur ve plazmada dolaşan serbest yağ asidi miktarının hem postabzorptif hem de postprandiyal dönemde artmasına neden olur. Böylece hepatosit ve diğer ektopik organlara aşırı yağ asidi ve kolesterol girişi olur.

1. ORGAN YAĞLANMASI: PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR:

KALP

Kalpte normalde perikardiyal ve epikardiyal adipöz doku mevcuttur. Perikardiyal adipöz doku nonkoroner arterlerden, epikardial adipöz doku ise koroner arterlerden beslenir.

Epikardiyal Yağ Dokusunun Özellikleri

Epikardiyal adipöz doku genellikle atriyoventriküler ve interventriküler oyukta bulunur. Miyokard içine de girebilir. Miyokard ile epikardiyal adipöz doku arasında fasya yoktur. Epikardiyal adipöz doku, myokard dokusunun arasında ve koroner arterlerin etrafındaki adventisya tabakasında da bulunabilir.

Epikardiyal adipositler kahverengi ve/veya bej adiposit metabolik fenotipine sahiptir. Yani bu hücrelerde UCP-1 ve PPAR GC1A ve PRDM16 (PR domain containing 16) adlı proteinlerin ekspresyonu fazladır. Epikardiyal yağ dokusu mitokondriden zengindir ve aktif termogenez yapma kabiliyetine sahiptir. Epikardiyal adipöz dokuda çapları küçük olan preadipositler fazladır. Epikardiyal yağ dokusunun bu özelliği miyokard üzerinde kontrolsüz yağ birikimini önleyen önemli bir mekanizmadır. Epikardiyal yağ dokusu termogenezi sağlayarak miyokard içindeki enzim sistemleri ve diğer proteinlerin vücut ısısından etkilenmeden optimal şartlarda çalışmasına olanak verir. Sağlıklı bir epikardiyal yağ dokusundan salgılanan vazoaktif sitokinler (adiponektin ve adrenomedüllin), komşu koroner arterler tarafından miyokardın doğru perfüzyonunun yapılabilmesi için gereklidir. Ayrıca epikardiyal yağ dokusu hem sinir ileti sistemi hem de koroner arterler etrafında mekanik destek de sağlar.

Kardiyomiyositin Özellikleri

Kardiyomiyosit çok yüksek miktarda enerji üretmesi gereken bir hücredir. Bazı kaynaklara göre günde ortalama 6 kg ATP üretmesi gerektiği belirtilmektedir. Bu enerjinin büyük bir kısmını (ortalama %70'ini) serbest yağ asidlerini metabolize ederek

sağlar. Ürettiği enerjini %95'ini mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ile oluşturur. Etkin mitokondriyal oksidatif fosoforilasyon çok önemli olduğu için miyokardiyal mitofaji de çok aktiftir. Bu mekanizmada GLP-1 gibi gastrointestinal hormonların da olumlu fizyolojik rolleri vardır.

Kardiyomiyosit ve epikardiyal adipositte plazmadan gelen yağların doğru zamanda okside olup doğru zamanda depolanabilmesi için PPAR-γ sistemi de kilit öneme sahiptir.

Kalpte Yağlanma

Miyositler her ne kadar enerji kaynağı olarak yağ asitlerini tercih etseler de insülin direnci varlığında, çok yüksek oranda maruz kaldıkları yağ asitlerinin metabolizması sonucu mitokondriyal disfonksiyon gelişebilmektedir. Mitokondiryal disfonksiyon serbest oksijen radikallerinin hücre içinde birikmesine ve hücre hasarına neden olur. Bunun gibi gereğinden fazla miktarda yağ asidi metabolizması sonucu, hücrede toksik yağ asidi ara metabolitlerinin (diasilgliserol ve seramid vb) birikmesi söz konusu olabilir. Bu metabolitler ise miyositlerin insülin direncini arttırır ve sonuçta miyosit fonksiyonlarının bozulması söz konusu olur. İnsülin direnci ve Tip 2 diyabette sıklıkla görülen kardiyomiyopatinin ana sebebi bu şekilde miyokard hücresindeki aşırı miktarda yağ asidinin oluşturduğu metabolik yüktür. Hipergliseminin eşlik ettiği durumlarda kardiyomiyopati daha da hızlanır ve ağırlaşır.

Epikardiyal yağ dokusu daha önce bahsedildiği gibi miyositlere yağ asidi kaynağı sağlayan çok önemli bir dokudur. Koroner perfüzyondan gelen yağ asitleri de hem epikardiyal yağ dokusuna hem de miyokarda direkt olarak substrat sağlar. FAB-4 koronerlerden gelen yağ asitlerini bağlayan ve komşu hücrelere aktarılmasında rol alan önemli bir proteindir. Sistemik dolaşımda artan yağ asidleri nedeni ile koroner arterler aracılığı ile epikardiyal yağ dokusu ve miyositlerin fazla miktarda yağ asidine maruz kalmaları hücresel fonksiyonları bozar.

1. ORGAN YAĞLANMASI: PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR:

Epikardiyal yağ dokusunda serbest yağ asidi toksisitesi, adipokinlerin karakterini değiştirir ve kardiyoproteksiyon özelliğini azaltarak aterojenik özellik kazandırır. Epikardiyal yağ dokusunun toksik miktarda serbest yağ asidi maruziyeti sonrası salgıladığı en önemli adipokinler MCP-1, TNF alfa, IL1 beta ve IL6'dır. Proinflamatuar ve proaterojen olan bu moleküller miyokard disfonksiyonunu ve koroner aterosklerozu tetikler. Ayrıca kardiyak aritmilerde de rol oynadığı gösterilmiştir

BÖBREK

Böbrekte Yağ Dokusunun Özellikleri

Sağlıklı bir böbrekte renal pelvis ve gerota fasyasının altında adipöz doku mevcuttur. Bunlara sırası ile renal sinüs yağı ve perinefritik (perirenal) yağ denilmektedir.

Renal kortekste hücrelerin filtrasyon, sekresyon ve abzorptif faaliyetleri yapabilmek için yüksek enerjiye ihtiyaçları vardır. Lipidler renal korteksin majör enerji kaynağıdır.

Yağ asitleri renal proksimal hücrelere iki yolla girebilir:

1. Bazolateral membrandaki yüksek afiniteli yağ asid traslokaz (FAT/CD36) yolu
2. Apikal membrandan endositoz yolu

Endositoz, albümin-bağlı yağ asitlerinin hücre içine alınması ile olur. Yağ asitleri, proksimal tübül hücrelerine girince hidroliz edilerek albumin ve yağ asidi olarak ayrılır. Serbest albümin de tekrar transitoz yolu ile dolaşıma atılır.

Yağ asitleri ise proksimal tübül hücresinde yağ asidi havuzuna katılır. Enerji açlığında AMP-kinaz yolağı ile hücre içindeki yağ asidi havuzundan yararlanılarak gerekli enerji sağlanması söz konusudur.

1. ORGAN YAĞLANMASI: PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR:

PPAR-γ sistemi enerji fazlalığında hücre içindeki yağ asidi havuzunun hücreye zarar vermeden fizyolojik bir şekilde depolanmasını sağlayan enzim sisteminin transkripsiyonunda rol oynar.

Böbrekte Yağlanma

Böbrek yağlanmasının, insanlarda yapılan çalışmalar daha az olmakla beraber, insan ve hayvan çalışmalarında yağlı karaciğer ile ortak patofizyolojik mekanizmaları paylaştıklarına dair bulgular giderek artmaktadır.

Serbest yağ asitleri tübüler hücreler için önemli bir enerji kaynağıdır. Dolaşımda artan yağ asitleri proksimal tübül ve glomerüler mezengiyal dokuda liptoksisiteye neden olur. Hücresel fonksiyonlar bozulur.

Lokal inflamatuvar süreç başlar, mezengiyal genişleme, podositlerde kayıp ve tübüler disfonksiyona neden olur.

Solubl bir lipid taşıyıcısı olan CD36, hücre içi lipid transportunda önemli rol oynar ve bütün renal hücrelerde bulunur. CD36 knock out farelerin böbreklerinin daha az yağlandığına dair veriler olmakla birlikte insan çalışması henüz mevcut değildir. Okside LDL-kolesterolün metabolitleri (9 hidroksioktadekanoik asit ve 13-oktadesenoik asit) PPARγ'nın da dahil olduğu adipogenez ilişkili transkripsiyon faktörlerini aktive eder ve bu durum CD36 ekspresyonunun artması için pozitif geri bildirime neden olur. CD36'nın sitoplazmadan plazma membranına artmış translokasyonu renal hücrelere artmış lipid girişine neden olur. Bu durum podositlerin ve renal tübül epitel hücrelerinin, oluşan reaktif oksijen radikalleri ve trombospondin-1 artışı nedeniyle apoptozuna sebep olur.

LDL-kolesterolün podositlere CXCL16 reseptörü ile artmış girişi, intraselüler LDL-kolesterol, trigliserid ve serbest yağ asitleri ile birlikte oksidatif ve endoplazmik retikulum stresine neden olur.

CD36 benzer şekilde serbest yağ asitlerinin de hücre içine alınmasından sorumludur. Serbest yağ asitleri çoğunlukla lipid damlacıklarında veya mitokondriyal matrikste birikir ve reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına ve lipid peroksidasyonuna neden olur.

Yüksek glukoz seviyeleri, sterol düzenleyici eleman bağlayıcı transkripsiyon faktörü 1 (SRESF1) gibi transkripsiyon faktörlerinin artmış ekspresyonuna bağlı olarak renal lipid birikimine neden olur.

Böbrekte yağ birikiminin nasıl böbrek hasarına neden olduğuna dair iki hipotez vardır. Bunlardan ilki; renal parankimal yağ birikiminin proinflamatuar sitokinlerle birlikte inflamasyon ve oksidatif strese neden olduğu ve bu tablonun vasküler doku, mezengiyal hücreler, proksimal tübül epiteli ve podositleri hasarladığı, böbrek ve diğer organlar arasındaki iletişimi bozduğu yönündedir. Diğer hipoteze göre ise renal sinüs ve hilustaki yağ birikiminin damarsal yapılara bası yaparak renin anjiyotensin aldosteron sistemini aktive ettiği düşünülmektedir. Ayrıca yağ hücreleri de dolaşımdaki anjiyotensin II'nin yaklaşık %30'unu sekrete ederek renin anjiyotensin aldosteron sistemine katkıda bulunurlar. Bu da proinflamatuar sitokinleri ve lipogenezi artırır.

PANKREAS

Pankresta Yağ Dokusunun Özellikleri

Pankreas dokusunda da az da olsa adipositler mevcuttur. Bu hücreler pankreas lobüllerinin arasında ve büyük damarların arasında (interlobüler yağ) ve daha az olarak da lobüllerin içinde dağınık bir şekilde (intralobüler) bulunurlar. Beta hücresi önemli oranda yağ depolamamakla birlikte son yıllarda bu hücrelerde de lipid damlacıkların olduğu ve hazır insülin granüllerinin mikrotübüller ve F-aktin üzerindeki mobilizasyonunda kritik role sahip oldukları gösterilmiştir.

1. ORGAN YAĞLANMASI: PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR:

Pankreasta lipidleri depolayan bir diğer önemli hücre pankreas stellat hücreleridir. Stellat hücreleri pankreasta tıpkı hepatositlerde olduğu gibi PPAR-γ sayesinde sağlıklı bir şekilde oluşturduğu yağ damlacıkları içinde A vitamini depolar. Stellat hücreleri normalde inaktif iken, dokuda hasar varsa, doku iyileşmesi için A vitamini kaynaklı retinoik asit esterleri salgılayarak iyileşme sürecinde ve gerektiğinde nedbe dokusu olarak fibrozis gelişimde rol alır.

Pankreasta Yağlanma

Pankreasta yağ infiltrasyonu interlobüler yağlanma ile karakterizedir. Terminolojik olarak pankreastaki yağ birikiminin anatomik lokalizasyonu net değildir. Lipid birikiminin asiner hücre, beta hücresi, intrapankreatik adipöz doku veya stellat hücrenin hangisinin genişlemesinden kaynaklandığı bilinmemektedir. Ayrıca pankreasta yağ birikiminin spesifik lokalizasyonu, kişiden kişiye değişmektedir.

Dolaşımdaki serbest yağ asidleri veya intrapankreatik komşu yağ dokusundan ulaşan yağ asidleri pankreas beta hücrelerine direkt olarak ulaşabilir. Yağ asidleri beta hücresi üzerinde kendi reseptörlerine bağlanarak (GPR40, GPR120 vb) veya yağ asidi taşıyıcıları (CD36) aracılığı ile hücre içine girerek beta hücresinde etki ederler. Aslında sağlıklı kişilerde fizyolojik koşullarda beta hücrelerinde lipidler, lipid damlacıkları içinde birikir ve insülin sekresyonunda görev alırlar. İnsülin direncinde olduğu gibi plazmada fazla miktarda serbest yağ asidi varlığında, beta hücrelerinin toksik yağ asidi maruziyeti sonucu hücre içi lipidlerin detoksifikasyon mekanizmalarının yetersiz kalmasına, endoplazmik retikulumda ve mitokondride organel stresinin gelişmesine neden olur. Bu süreçte kontrollü ve sağlıklı lipid damlacığı oluşumu bozulur. Sonuç olarak beta hücre disfonksiyonu ve ilerleyen süreçte beta hücre kaybı gerçekleşir.

Beta hücrelerinde olduğu gibi, hayvan çalışmalarında asiner hücrelerde de pankreasta yağlanmaya bağlı lipotoksisite tanım-

lanmıştır. Hatta bu durum ekzokrin pankreas disfonksiyonunun nedenleri arasında sayılmaktadır.

Stellat hücreleri aslında sessiz hücrelerdir, yağ asidi maruziyeti artınca PPAR-γ sayesinde oluşturduğu lipid damlacıkları içinde A vitamini depolama kabiliyeti yetersiz kalır ve sitoplazmada depolanamayan yağ asitleri birikir. Toksik yağ asidleri ve bunların ara metabolitleri bu hücrelerin aktive olmasına neden olur. Bu durumda miyofibroblast benzeri fenotipe bürünerek granüllerini kaybederler ve proliferatif, migratif özellikler kazanarak fibrozise neden olacak sitokin sekresyonunu başlatırlar.

İSKELET KASI

İskelet Kasında Yağ Dokusunun Özellikleri

İskelet kasında üç farklı bölgede adipöz doku bulunur; intramiyoselüler (miyosit sitoplazmasında), intramüsküler (kas fibrilleri arasındaki yağ) ve intermüsküler (kas fasyası altında).

İskelet kası tokluk döneminde glukoz tüketiminin %80'ine ulaşır. Açlıkta ve egzersiz sırasında ise kas dokusunun yağ asidi metabolizması %90'a ulaşabilmektedir.

İskelet Kasında Yağlanma

İskelet kas hücresi içinde substrat olarak serbest yağ asitlerinin artması Randle hipotezine göre glukoz kullanımını azaltır. Bu mekanizma yağ asitlerinin mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu sonucu asetil ko-A/ko-A ve NADH/NAD oranının artması sonucu gerçekleşir. Bu moleküllerin oransal olarak artması glikoliz yolağında pirüvat dehidrogenaz ve fosfofruktokinaz enzimlerini allosterik olarak inhibe eder. Bu durumda miyositler, glukozu değil serbest yağ asidlerini enerji kaynağı olarak kullanmaya başlar. Bu durum açlıkta ortaya çıkan fizyolojik bir mekanizmayken, bu sürecin uzamasıyla, yani dolaşımda veya kas dokusu

içinde yağ dokusu miktarının artması ile serbest yağ asitlerine uzun süreli maruziyet, miyositlerin glukozu kullanamamasına, glikojen depolarının azalmasına, glisemik regülasyonun bozulmasına ve uzun dönemde sarkopeniye neden olur.

Egzersiz ve insülin varlığında miyositlerden follistatin, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve irisin salgılanır. Bu faktörler kas kitlesinin gelişimi için pozitif regülatörlerdir.

İntermiyoselüler yağ dokusu ve intramiyoselüler yağ, miyostatin, CCL2, TNF-α, IL-1ß, IL-6 gibi miyokinlerin salgılanmasını arttırır. İskelet kasına makrofaj infiltrasyonu ve makrofajların M1 polarizasyonuna neden olarak kas dokusunda lipotoksik düşük dereceli inflamasyona neden olur.

Uzun süreli olarak yağ asidi maruziyeti ve ektopik yağlanmanın sonucu ile oluşan kronik düşük dereceli inflamasyon varlığında, kas kitlesi gelişimi için negatif regülatör olan myostatin, Aktivin A, Aktivin B ve TGFßGDF-15 gibi miyokinler salgılanır. Bu durumda sarkopeni gelişir.

Hayvan çalışmalarında, perimüsküler yağ dokusundaki artış ile de, Atrogin 1 ve MuRF1 gibi protein yıkımından sorumlu genlerin transkripsiyonunun arttığı gösterilmiştir.

KARACİĞER

Normal sağlıklı bir bireyde, karaciğerin yağ kaynakları yediğimiz gıdalardan gelen yağlar, adipositten lipoliz sonucu ortaya çıkan ve glukoz ile fruktozdan de novo lipogenez ile oluşan yağ asidleridir. Hepatositler, yağların bir kısmını mitokondriyal ß-oksidasyon yolu ile metabolize ederek, bir kısmını ise çok düşük-dansiteli lipoproteinler (VLDL) içinde paketleyip plazmaya salgılayarak kendisinden uzaklaştırır. Bu şekilde normal sağlıklı bir bireyde,

hepatositteki yağ detoksifikasyon mekanizmaları sayesinde, karaciğerdeki yağ miktarı karaciğerin kendi ağırlığının %5'ini geçmez.

Karaciğerde Yağlanma

İnsülin direnci nedeni ile adipöz dokudaki kontrolsüz lipoliz, plazmadaki serbest yağ asidi miktarını arttırır. Öyle ki, insulin direncinin şiddetine bağlı olarak değişmekle birlikte, genellikle insulin direnci varlığında plazmadaki toplam serbest yağ asidi havuzunun %80 kadarını, adiposit kaynaklı yağ asidleri oluşturur. Bu durumda da, karaciğere ulaşan yağ asidinin %60 kadarını adiposit kaynaklı yağ asidleri, kalan kısmını ise yaklaşık %25 oranında de novo lipogenez ve %15 oranında da gıdalardan gelen yağlar oluşturur. Sonuç olarak adipositte insulin direnci varlığı, plazma serbest yağ asidi havuzunu ve proinflamatuvar sitokinleri arttırması ve adiponektin salgısını azaltması sebebi ile alkolik-olmayan karaciğer yağlanması için önemli bir risk faktörüdür. Karaciğerin yağlanması, yani karaciğer ağırlığının %5'den fazlasının yağ olması, genellikle adipositten lipoliz sonucu açığa çıkan yağ asidi birikimi ile olsa da, gıda ile tüketilen yağ miktarının artması ve/veya aşırı fruktoz tüketimi ile hepatositte de novo lipogenezin artması gibi durumlar da karaciğerde yağ miktarının artmasına sebep olur.

De novo lipogenez de karaciğer yağlanmasına neden olan önemli bir mekanizmadır. Bu açıdan en önemli gıda fruktozdur. Çünkü fruktoz insülinden bağımsız olarak hepatositlerde çok hızlı metabolize edilir ve de novo lipogeneze sebep olur. Aşırı fruktoz tüketimi (fruktoz şurubu içeren gıdalar ve meyve suları gibi) nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına neden olan önemli bir faktördür. Hiperglisemi de hiperinsülinizm varlığında karaciğerde de novo lipogenez ile sonuçlanır.

Yukarıda bahsedilen detoksifikasyon mekanizmalarında herhangi bir sorun olması veya bu mekanizmaların yetersiz kalması

sonucunda hücre içinde serbest yağ asidi ve/veya kolesterolün birikimi söz konusu olur. Hücre içinde artan yağ asitleri, seramid ve diaçil gliserol gibi toksik yağ asidi metabolitleri ile kolesterolün birikmesine neden olur. Ayrıca mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ile metabolize edilmeye çalışırken biriken serbest oksijen radikalleri organellerin işlevlerinin bozulmasına yol açar. Sonuç olarak hücre içinde var olan metabolik stres daha da artarak bir kısır döngü ortaya çıkar. Organel stresi ile birlikte, hücre içinde biriken serbest oksijen radikalleri nekro/apoptozisi tetikler. Bu aşamada Kuppfer hücrelerinin de aktive olması söz konusu olur. Kuppfer hücrelerinin aktivasyonu ile karaciğerde inflamatuvar olaylar başlar ve steatohepatit gelişir. Süreç tedavi edilmez ise, hepatositlerde ve Kuppfer hücrelerinde lipotoksik ortam sonucunda artan sitokinler, bazı miRNA içeren ekstraselüler mikroveziküller ve özellikle Kuppfer hücrelerinden salgılanan TGF-ß, karaciğerde ‘stellat’ hücrelerin miyofibroblastik hücre fenotipine değişmesine ve proliferasyonuna yol açar. Sonuçta karaciğer yağlanması olan vakalarda, ilerleyen süreçte nekroz ve apopitoz sonucu hepatosit kaybı gelişir ve hasarlanan bölgeye stellat hücreleri aracılığı ile fibröz doku yerleşerek siroz geliştirir.

2. KALP VE DAMAR YAĞLANMASI

Dr. Ayşegül Atmaca, Dr. Gülay Şimşek Bağır, Dr. Okan Sefa Bakıner, Dr. Emre Bozkırlı, Dr. Filiz Ekşi Haydardedeoğlu, Dr. İbrahim Şahin, Dr. Mustafa Yılmaz

Obezite, insülin direnci (IR) ve metabolik sendrom gelişiminde temel problemler; artmış visseral yağ dokusu (VYD), hiperlipidemi ve endotelyal disfonksiyondur. Yapılan çalışmalar, visseral yağ dokusunda artışa paralel olarak epikardiyal yağ dokusunda (EYD) da artış izlendiğini göstermektedir. EYD'nin aterosklerotik plak gelişiminde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Özellikle aterom kalsifikasyonu ve inflamasyona katkıda bulunacak şekilde bir parakrin organ olarak EYD'nin rolü üzerinde durulmaktadır. Artmış EYD ile miyokard arasındaki vazokrin/parakrin etkilere bağlı olarak koroner arter hastalığı (KAH) gelişim riskinin arttığı belirtilmektedir.

ATEROSKLEROZ GELİŞİMİNDE EYD'NİN ROLÜ

Ateroskleroz sadece belirli arterleri etkilerken, VYD'ya bağlı inflamasyon ve metabolik anormallikler sistemiktir. Özellikle koroner arterler için perikardiyal yağ dokusu ve epikardiyal yağ dokusu olmak üzere iki yağ depolanma alanından bahsedilmektedir. Epikardiyal yağ dokusunun, lokalizasyon ve vaskularizasyon açısından daha kritik olduğu belirtilmektedir. Perikardiyal yağ dokusu, visseral perikardiyum dışında, parietal perikardiyum eksternal yüzündedir ve non-koroner alandan kanlanır. Epikardiyal yağ dokusu ise myokardiyum ve visseral perikardiyum arasında lokalizedir ve koroner arter dalları ile kanlanır. Bu nedenle de KAH ile ilişkili olduğu düşünülen asıl yağ dokusunun EYD olduğu belirtilmektedir.

Birçok çalışmada EYD volümü ile ateroskleroz varlığı arasında pozitif ilişki gösterilmiştir. Epikardiyal yağ dokusu volümü aynı zamanda koroner kalsiyum skoru ile de koreledir.

2. KALP VE DAMAR YAĞLANMASI

KLİNİK ÖNEMİ

Kalpte oluşan ektopik yağ dokusunda meydana gelen metabolik değişimlerin; koroner damarlar ve kardiyomiyositler gibi çevre dokularla etkileşimi, ateroskleroz ve miyokard hastalıklarındaki önemi giderek merak uyandırmaya başlamıştır. Epikardiyal yağ dokunun (EYD), aterosklerotik plak oluşumunu ve yatkınlığını artırdığına dair birçok veri bulunmaktadır. MikroRNA'lar (miRNA) kısa nükleotid dizelerinden ve kodlama özelliği olmayan RNA moleküllerinden oluşmaktadır. mRNA transkripsiyon ve translasyonunu, proteinlerin post-transkripsiyonel sentezini düzenleyerek etkilemektedir. miRNA'ların; adipositlerde adiposit diferansiyasyonu ve metabolik homestazı etkileyerek, birçok hedef dokuda etkisi olduğu gösterilmiştir. miRNA'ların, metabolik hastalık durumunda immün cevap aktivasyonunda ve inflamatuvar hücreler arası etkileşimde rolü vardır. EYD'nin artmış olduğu bireylerde miR-103-3p down regülasyonunun belirgin olduğu; bunun birçok metabolik yolağı etkileyerek en nihayetinde pro-inflamatuvar bir çevre yarattığı gösterilmiştir.

Deneysel verilerin ışığında, disfonksiyonel EYD ile koroner arter hastalığı derecesi ve ciddiyeti ile arasında yakın ilişki olduğu ortaya çıkmıştır. 2017 yılında yayınlanan iki meta-analiz, koroner arter hastalığı tanımlanmasından bağımsız olarak (obstrüktif, önemli koroner darlık, koroner arter kalsifikasyonu, miyokardiyal iskemi), EYD ile koroner arter hastalıkları arasındaki ilişkiyi net olarak ortaya koymuştur. Ayrıca, birçok çalışma EYD ile farklı plak özellikleri arasındaki ilişkiyi göstermiştir (nekroz fazlalığı, artmış endolüminal stenoz, kalsifikasyon varlığı vb). Elimizdeki veriler, disfonksiyonel EYD'nin majör advers kardiyovasküler olaylar (kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü, anstabil anjina, intrastent restenoz vb) açısından belirleyici olduğunu göstermiştir. EYD'nin hacminin yanında yayılımı da kardiyovasküler hastalıklar açısından iyi bir belirteçtir; bu da EYD'nin parakrin aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Özellikle perikoroner

yerleşimli yağ dokusu, hücre proliferasyonu ve sfingolipid metabolizmasında etkili genleri eksprese ettiği için aterogenezde oldukça önemlidir. Yine perikoroner yağ dokusu, granülopoezi ve fibrozisi regüle ederek miyokardiyal iyileşmeyi ve miyokard infarktüsü (MI) sonrası kardiyak fonksiyonları etkilemektedir.

Ekokardiyografik olarak gösterilen EYD, visseral adipozitenin bir göstergesidir. EYD kalınlığının abdominal yağ dokusu ile ilişkili olduğu ve özellikle obez bireylerde artmış olduğu gösterilmiştir. EYD kalınlığı kan basıncı yüksekliği, LDL-kolesterol yüksekliği ve insülin direnciyle koreledir. Çalışmalarda etnik köken ve cinsiyet farklılıklardan dolayı metabolik sendrom riskini gösteren spesifik EYD kalınlığı değeri henüz belirlenmemiştir.

EYD ve Tip 2 DM ilişkisi de araştırılmıştır. Diyabetli bireylerde EYD daha kalın olup vücut kitle indeksi (VKİ), visseral adipozite ve bel çevresi ile pozitif ilişkilidir. Diyabeti olmayan ancak koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği olan bireylerde EYD kalınlığında artış; glukoz alımı ve lipogenezde baskılanmaya ve SYA salınımında artışa neden olmaktadır. Bu bireylerde açlık kan şekeri ile EYD kalınlığı arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. EYD hacmi ve kalınlığı insülin direncinin bir göstergesi gibi kabul edilmekle birlikte bu konuda standart bir sınır değer tanımlanamamıştır. EYD kalınlığının, VKİ'den bağımsız olarak sol ventrikül kütlesi ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Epikardiyal yağ dokusunun miktarı, metabolik durum ya da kardiyovasküler hastalık mevcudiyetinden bağımsız olarak, miyokardiyal fibrozis ve sol ventrikül diastolik fonksiyonları ile ilişkilidir. Bu bulguyu desteklemeyen veriler de mevcuttur. Çalışmalar EYD'nin, kronik kalp yetmezliğindeki fibrotik transformasyonda yer aldığını ve niceliğinden çok niteliğinin önemli olduğu görüşüne doğru kaymaktadır.

İntramiyokardiyal yağ birikimi, mitokondriyal disfonksiyona yol açmakta ve enerji üretimini bozmaktadır. Sonuçta kardiyomiyosit etkinliği azalmaktadır. Ve diyabetik kardiyomiyopatisi olan

bireylerde ortaya çıkan kardiyak disfonksiyon kalpteki miyokardiyal yağ akümülasyonu ve bozulmuş SYA metabolizmasının neticesinde gelişmektedir.

Obezite ve diyabet, miyokardiyal yağ birikimini artırmaktadır. Hayvan çalışmaları sonuçlarına benzer şekilde, hem non-diyabetik obez hem de tip 2 diyabetli bireylerde, zayıf bireylere göre miyokardiyal yağ asidi alımı ve oksidasyonu artmıştır. Tip 2 diyabetik bireylerde miyokardiyal trigliserid birikiminin; yaş, VKİ, kalp hızı ve visseral yağ birikiminden bağımsız olarak bozulmuş sol ventrikül diastolik disfonksiyonuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle uzun süreli (6-16 haftalık) düşük kalorili beslenmenin miyokardiyal trigliserid birikimi ve sol ventrikül kütlesini azaltarak, VKİ'deki azalmanın ötesinde kardiyak diyastolik disfonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir.

EYD artışı, hem miyokardiyal yağlanmaya yol açarak hem de miyokardiyal dokuda yarattığı mekanik etkiyle, miyokardiyal disfonksiyona yol açabilmektedir. Yol açtığı ventriküler hipertrofi, diyastolik disfonksiyon ve değişen hemodinami ile kalp yetmezliği semptom ve bulguları presipite olmaktadır. Özellikle obez, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği olan olgularda obez olmayan olgulara göre EYD'nin arttığı gösterilmiştir.

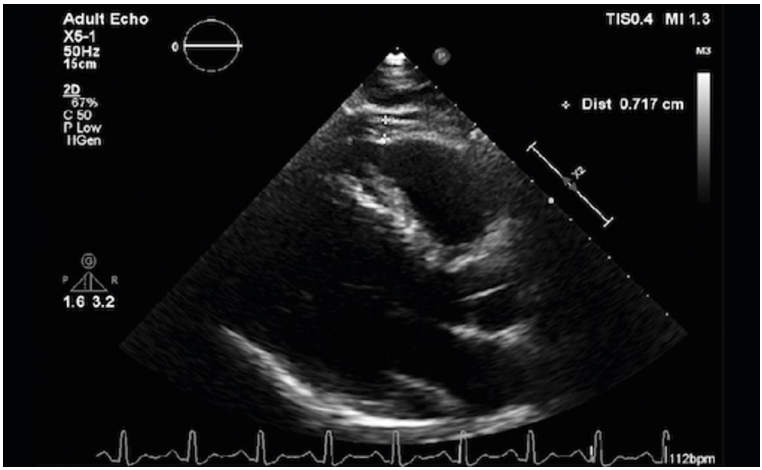
EYD; atriyal fibrilasyon (AF) oluşumu, ciddiyeti ve rekürrensi açısından da önemlidir. Bu durum total adiposite ya da sol ventrikül genişlemesinden bağımsız görünmektedir. Özellikle sol atriyum posteriorundaki adipoz dokunun, yapısal ve elektriksel yeniden düzenlenmeye yol açarak, AF'ye zemin hazırladığı gösterilmiştir. Atriyal kardiyomiyositlerdeki adiposit infiltrasyonu hücreler arası iletişimi bozarak sol atriyum posteriorundaki voltajı düşürmekte ve p dalga anormalliklerine yol açmaktadır.

EYD miktarı, gelecekteki kardiyovasküler hastalıklar ve koroner arter hastalıkları açısından güçlü bir belirteçtir.

TANI YÖNTEMLERİ

Miyokardın dış yüzeyi ile visseral perikard arasında kalan yağ tabakasına epikardiyal yağ tabakası adı verilir. Epikardiyal yağ, koroner arterler ve miyokardın kendisi ile direkt olarak ilişki içerisindedir. Yapılan çalışmalarda epikardiyal yağın kalp çevresinde homojen olmayan bir dağılımda olduğu gösterilmiştir. Bu yağ tabakası kalbin daha çok bazal ve apeks kısımlarında, atriyoventriküler olukta, koroner arterlerin çevrelerinde yoğunlaşır. Ayrıca sağ ventrikül çevresinde, sol ventriküle göre, daha kalın olduğu da gösterilmiştir. Kalbin dış yüzünde, pariyetal perikard dışında kalan ve tüm kalbi çevreleyen yağ dokusu perikardiyal yağ dokusu olarak tanımlanmakla beraber bazı kaynaklarda bu bölgenin tanımlaması için parakardiyal yağ tanımı kullanılır. Klinik olarak daha çok araştırılan yağ tabakası ise epikardiyal yağ tabakasıdır.

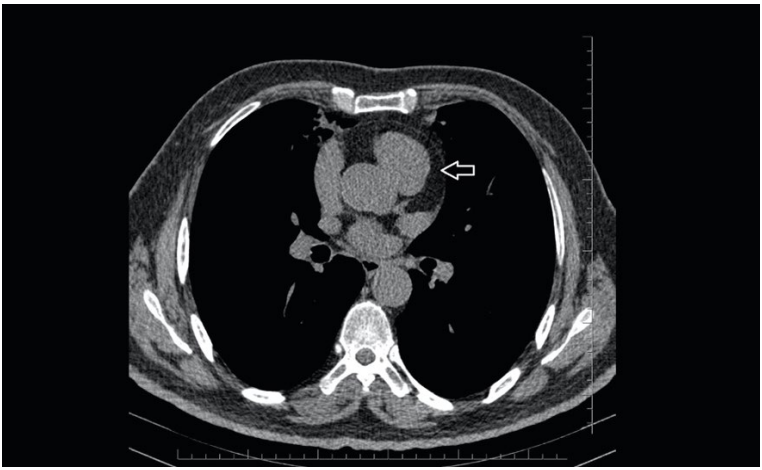
Epikardiyal yağ kalınlığını değerlendirmek için en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemedir. Bu yöntemler içerisinde ekokardiyografi genellikle ilk başvurulan yöntemdir. Parasternal



Şekil-1: Ekokardiyografik görüntüleme ile sağ ventrikül serbest duvarına dik şekilde parasternal uzun aks görüntüde epikardiyal yağ kalınlığının ölçülmesi.

uzun aks görüntüde sağ ventrikül serbest duvarına dik olarak ölçülmesi önerilir (şekil-1). Bu ölçüm tekniğinde normal değerin ne olduğu ise tartışmalıdır. Nelson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada asemptomatik bireylerde normal değer 4.7±1.5 mm olarak ölçülmüştür. Yapılan çalışmaların sonucunda genel yaklaşım ise 5 mm değerinin cut-off değer olarak kabul edilmesidir. Ucuz ve çabuk erişilebilir olması, radyasyon içermemesi ekokardiyografinin en büyük avantajlarıdır. Çok fazla operatör bağımlı olması (değerlendiren operatörün deneyimli olması çok önemlidir) ve tek bir kesitten epikardiyal yağ kalınlığını ölçmesi dezavantajlarıdır.

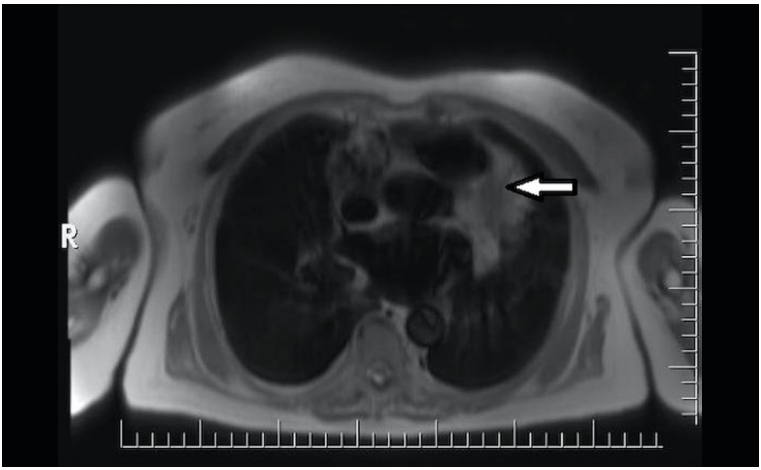
Ekokardiyografiye alternatif olarak önerilen diğer görüntüleme yöntemi kardiyak bilgisayarlı tomografidir (şekil-2). Hem kontrastlı hem kontrastsız görüntülemede epikardiyal yağ kalınlığı görüntülenebilir. Kontrastlı çekimlerde ek olarak koroner damarlarında da değerlendirilmesi mümkündür. Tomografik görüntülemede epikardiyal yağ tabakası miyokard ve perikard arasında hipodens bir alan olarak net olarak görüntülenebilir. Ekokardiyografik görüntülemeye göre bazı avantajları vardır: epikardiyal



Şekil-2: Kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografide aksiyel görüntüde epikardiyal yağ dokusunun görüntüsü

yağ tabakasının kuantifiye edilebilmesi (volumetrik olarak tüm yağ tabakasının hacmini hesaplayabilmesi), aynı görüntüleme yöntemi sırasında hem koroner kalsiyum skoru hesaplanabilmesi hem de koroner arterlerin görüntülenebilmesiyle kardiyovasküler risk hakkında direkt olarak bilgi vermesi ve tekrarlanabilir olması (farklı görüntüleme zamanları ve ölçümlerde benzer sonuçlar elde edilmesi) en büyük avantajlarıdır. Bununla beraber optimal volumetrik ölçüm elde edebilmek için çok ince aralıklarla kesit alınması gereklidir; bu da görüntüleme süresinde uzamaya ve alınan radyasyon miktarında artışa sebep olur. Bilgisayarlı tomografi ile ölçülen epikardiyal yağ kalınlığı değerinde normal ve patolojik aralık değerlerinin ne olması gerektiği ise hala tam olarak netleştirilememiştir. Spearman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 125 ml üstündeki değerlerin kardiyak patolojinin bir belirteci olarak kabul edilebileceği sonucuna varılmıştır. Görüntüleme sırasında hastanın radyasyon ve kontrasta maruz kalması en büyük dezavantajıdır. Ekokardiyografiye kıyasla daha pahalı ve ulaşılabilirliğinin daha zor olması da diğer dezavantajlarındandır.

Kardiyak manyetik rezonans seçilebilecek olan bir diğer görüntüleme yöntemidir (şekil-3). Tomografiye benzer olarak, toplam epikardiyal yağ dokusu miktarının kuantifiye edilebilmesi tekrarlanabilir olması manyetik rezonans görüntülemenin avantajlarıdır. Manyetik rezonans görüntülemede farklı sekanslarda epikardiyal yağ dokusu görüntülenebilmekle beraber çoğunlukla sine sekanslar kullanılır. Bu sekansta hiperintens açık gri bir bölge olarak kalp çevresinde miyokard ve visseral perikard arasında net olarak seçilebilir. Manyetik rezonans görüntüleme radyasyon içermez, epikardiyal yağ dokusunun görüntülenebilmesi ve kuantifiye edilebilimesi için Gadolinyum benzeri kontrast madde kullanımı gerektirmez. Pahalı olması, kolay erişilebilir olmaması, klostrofobisi olan hastalarda kullanılamaması, tetkik süresinin uzun olması ve morbid obez hastalardaki kullanım kısıtlılığı en büyük dezavantajlarıdır.



Şekil-3: Kardiyak manyetik rezonans görüntülemede T2 sekansında hiperintens görünümde olan epikardiyal yağ dokusu

Son yıllarda çokça tartışılan bir diğer konu damar çevresinde yağlanmadır. Net olarak bir tanımı olmamakla birlikte bir kan damarını çevreleyen herhangi bir yağ dokusuna perivasküler yağ dokusu denir. Klinik olarak ise bu tanımlama daha çok epikardiyal, perikardiyal ve perirenal arterler gibi ana arterlerin çevresindeki yağ dokusu için kullanılır. Biyolojik ve anatomik olarak yakın komşulukta olması nedeni ile çoğunlukla koroner arterler çevresindeki yağ dokusu araştırılmıştır. Perivasküler yağ dokusunu epikardiyal yağ dokusundan ayıracak ve sadece onu görüntüleyebilecek bir görüntüleme yöntemi veya algoritma yoktur. Bu sebeple koroner arterler çevresindeki yağlanma için kesin ayırım yapmak zor olabilir. Bu sebeple ekokardiyografi ile saf perivasküler yağ dokusunu değerlendirmek mümkün değildir. Epikardiyal yağ dokusuna benzer olarak bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans ile perivasküler yağlanma değerlendirilebilir ve kuantifiye edilebilir. Her iki görüntüleme yöntemi için yukarıda tartışılan avantaj ve dezavantajlar burada da geçerlidir.

Tartışılan bir diğer başlık ise intramiyokardiyal yağlanmadır. Bazı primer kalp hastalıklarına bağlı patolojik yağlanma gösteren

miyokardiyal hastalıklar dışında (aritmojenik sağ ventrikül displazisi, dilate kardiyomyopati, miyokart enfarktüsü sonrası lipomatöz metaplazi gibi) non-patolojik ektopik kardiyak yağlanmada da tanımlanmıştır. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans ektopik kardiyak yağlanmayı değerlendirmek için seçilebilecek görüntüleme yöntemleridir.

TEDAVİ

Tüm organ yağlanmalarında olduğu gibi kardiyak yağlanmanın tedavisinin temelini de sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz ve ideal kiloya gelme amacı ile kilo verme oluşturur. Hem tip 2 diyabetik hastalar hem de sağlıklı bireylerde lipolizin farmakolojik baskılanması ile serbest yağ asit asidi yükü engellenmediği sürece uygulanan kısa süreli kalori kısıtlamaları; serbest yağ asidi düzeylerinde artmaya, miyokardiyal trigliserid depolanmasına ve sol ventrikül fonksiyonlarında kötüleşmeye neden olur. Daha önce de bahsedildiği gibi obez veya tip 2 diyabetik hastalarda 6-16 hafta gibi uzun süreli çok düşük kalorili diyet; miyokardiyal trigliserid içeriğinde azalmaya, VKİ ve kan basıncında düzelmeye ve bunların ötesinde diastolik fonksiyonlarda önemli düzelmeye neden olmaktadır. Obez erkeklerde düşük kalorili diyet ve aerobik egzersiz ile epikardiyal yağ kalınlığı azalırken, sol ventrikül kitlesinde ve diastolik fonksiyonlarında düzelme izlenmiştir. Kilo verme ile epikardiyal yağ depolanması çok hızlı şekilde azalırken, intramiyosellüler yağ dokusunda aynı hızda azalma olmamaktadır. Benzer şekilde bariyatrik cerrahi sonrası sağlanan kilo kaybı ile epikardiyal ve karaciğerdeki yağlanma hızla azalırken intrakardiyak yağlanma değişmemektedir.

Perikardiyal ve epikardiyal yağlanma, esasen birbirinden çok farklı olduğu için, farmakolojik girişimlere farklı şekilde yanıt vermektedirler. Bu konuda yapılan çalışmalarda epikardiyal yağlanmanın; pioglitazon, GLP-1 agonistleri, SGLT-2 inhibitörle-

ri, DPP4 inhibitörleri ve statinlere yanıt verdiği buna karşılık metformine yanıt vermediği görülmüştür. Statinlerin etkisi ise, GLP-1 agonistleri ve SGLT-2 inhibitörlerine göre daha az bulunmuştur.

Yapılan küçük çaplı hayvan ve insan çalışmalarında, pioglitazonun epikardiyal yağlanmayı azaltarak, diastolik disfonksiyon başta olmak üzere kardiyak fonksiyonları düzelttiği gözlenmiştir. Ancak pioglitazon, su ve tuz tutucu etkileri nedeniyle, kalp yetmezliğinin hiçbir evresinde kullanılmamalıdır. GLP-1 agonistleri ve SGLT 2 inhibitörleri; glisemik düzelme, lipid düzeylerinde azalma ve kilo kaybı ile epikardiyal yağ dokusu hacmini azaltmaktadır.

Kardiyak yağlanmanın patogenezi düşünüldüğünde, termogenezi artıran ß3 agonistleri (mirabegron gibi) ve yağ asidi oksidasyonunu inhibe eden oxfenisin, etomoxir, trimetazidin gibi ajanlar ile yapılan küçük çaplı az sayıda çalışma mevcuttur. Bu ajanların olumlu etkileri gösterilmekle birlikte klinik kullanımları için daha fazla kanıta ihtiyaç duyulmaktadır.

Özetle; literatürdeki mevcut bulgular dahilinde kardiyak yağlanmaya yönelik klinik kullanım için onaylanmış farmakolojik ajan bulunmamaktadır. Günümüz için olumlu etkileri kanıtlanmış en geçerli tedavi yöntemi yaşam tarzı değişikliği ve kilo kaybıdır.

3. YAĞLI BÖBREK HASTALIĞI

Ayşe Kubat Üzüm, Mine Adaş, Gülşah Yenidünya,
Halil Yazıcı, Mustafa Kemal Balcı

TANIM

Yağlı böbrek hastalığı (YBH) tanım olarak böbrek interstisyumunda (böbreğin damar, sinir, lenfatik ve üriner toplayıcı yapılarını kaplayan) anormal miktarda yağ dokusu birikimidir.

EPİDEMİYOLOJİ

Literatürde yağlı böbrek hastalığından ilk kez 1883'de bahsedilmiştir. Kronik böbrek yetersizliği tüm dünya nüfusunun %15' ini ve yaşlı nüfusun yarısını oluşturmaktadır. Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Çalışmasında (CREDIT) Türkiye' deki kronik böbrek yetersizliği prevalansı % 15,7 olarak belirlenmiştir. Kronik böbrek hastalığı (KBH) olanlarda hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite ve metabolik sendrom prevalansı da KBH olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak bugünkü veriler ile yağlı böbrek hastalığı prevalansını belirlemek çok mümkün değildir.

Böbrekte ektopik yağ birikimi retroperitoneal bölge, pararenal (renal fasyanın üzerinde) ve perirenal (böbrek kapsülü ve fasya arasında) alanda, renal sinüs ve böbrek hilusunda ve renal parankimde olabilir. Perirenal yağ dokusu, böbrekleri çevreleyen retroperitoneal yağdır. Renal sinüs yağı, teknik olarak böbreğin içinde olmasına rağmen perirenal yağ dokusunun bir parçası olarak kabul edilir. Böbrekte ektopik yağ birikimleri radyolojik yöntemlerle saptanabilir.

3. YAĞLI BÖBREK HASTALIĞI

YAĞLI BÖBREK HASTALIĞINA EŞLİK EDEN KOMORBİDİTELER

Yağlı Böbrek Hastalığı ve Hiperglisemi

Normal renal glukoneogenez toplam vücut glukoneogenezinin %25 kadarını oluşturur. Postprandiyal durumda ise bu oran %50' lere ulaşır. Obezite varlığında ve tip 2 diyabette renal glukoneogenez artar ve karaciğerde gerçekleşen glukoneogenez miktarına ulaşır. Kronik hiperglisemi varlığında böbrekte ektopik yağ birikiminde iki önemli faktör vardır; renal glukoneogenezin artması (yaklaşık 3 kat kadar) ve yağ asitlerinin renal glukoz kullanımını önlemesi. Kronik hiperglisemi lipid sentezini, renal trigliserid birikimini artırır. Serbest yağ asitlerinin ve trigliseridlerin renal kortekste birikmesi, glukoneogenezin artması, artan renal insulin direnci ile yağ asitlerinin renal glukoz kullanımını önlemesi, hiperglisemi ve yağlı böbrek hastalığı arasındaki ilişkiyi açıklayabilir.

Yağlı Böbrek Hastalığı, Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Viseral obezite intraabdominal ve retroperitoneal basıncın 40 mm Hg kadar daha da artmasına sebep olmaktadır. Perirenal ve hiler yağ birikimi direkt olarak hipertansiyon ve KBH ile ilişkili bulunmuştur. Aslında hiler mesafede ektopik yağ birikimi klinik olarak fark edilenden çok daha sıktır.

Obezitede RAAS' nin aktive olduğu, kilo kaybı ile de RAAS komponentlerini oluşturan renin, anjiyotensinojen, aldosteron ve anjiyotensin dönüştürücü enzim konsantrasyonlarında sırası ile %43, %27, %31 ve % 20 azalma ve sistolik kan basıncında 7 mm Hg azalma saptanmıştır.

Framingham Kalp Çalışmasında 8-kesitli multidetektör BT görüntüleme ile hastaların %30' unda yağlı böbrek bildirilmiştir. Bu çalışmada beden kitle indeksi ve cinsiyete göre düzeltme

yapıldıktan sonra yağlı böbrek ile hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı ilişkili bulunmuştur.

Daha az sayıda hasta ile yapılan bir çalışmada ise tip 2 diyabetli 51 bireyde renal sinüslerde biriken yağ cinsiyet, viseral adipöz doku ve BKİ'ne göre düzeltildiğinde GFR ve efektif renal akım ile negatif ve efektif renal vasküler direnç ve ortalama arteryel kan basıncı ile pozitif korole olduğu bildirilmiştir.

Perirenal adipöz doku kardiyovasküler riski belirleyen karotis intima medya kalınlığı, viseral yağ dokusu, ateroskleroz, vasküler kalsifikasyon, kardiyovaskuler olaylar, mikroalbuminüri ve kronik böbrek hastalığının progresyonu için kullanılan ilaç sayısı gibi parametreler ile ilişkili bulunmuştur. Bir çok çalışmada perirenal yağ kalınlığı veya renal sinus yağı KBH gelişmesi için bir risk faktörü olarak gösterilememiştir, ancak bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan kilo fazlalığı olan ve obez bireylerde ulrasonografi ile ölçülen para- ve perirenal yağ ile epikardiyal yağ kalınlığı arasında direkt bağımsız bir ilişki gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada para- ve perirenal yağ insulin direnci, düşük HDL-kolesterol ile, epikardiyal yağ birikimi ise yüksek LDL-kolesterol ile ilişkili bulunmuştur.

Kilo fazlalığı olan ve obez bireylerde 24 saatlik kan basıncı takibi ile diyastolik kan basıncı ve pararenal ve perirenal ultrasonografi ile belirlenen yağ kalınlığı arasında pozitif, bağımsız bir ilişki gösterilmiştir.

Yağlı Böbrek Hastalığı ve Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir ve son dönemlerde kronik böbrek hastalığı gelişiminde de rolü olduğunu destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Hipertansiyon, obezite, dislipidemi ve insülin direnci gibi KBH gelişimi ve progresyonu için bilinen risk faktörleri ile NAYKH risk faktörlerinin benzer olması nedensel bir ilişki belirlemeyi zorlaştırmaktadır.

3. YAĞLI BÖBREK HASTALIĞI

Büyük, kesitsel çalışmalar ile NAYK saptanan hastalarda KBH prevalansı %4-40 olarak bildirilmiştir . Bu konudaki çalışmalarda genellikle ultrasonografinin (US) kullanılmış olması, renal fonksiyon değerlendirmesinde eGFR hesaplaması için obezite ve sirozda güvenilirliği azalmış olan MDRD ve CKD-EPI algoritimlerinin kullanılmış olması bir dezavantaj yaratmaktadır. Ayrıca renal biyopsinin olmaması da KBH etyolojisi ve sebep-sonuç ilişkisini belirlememizi önlemektedir.

Valpolicella Kalp Diyabet Çalışmasında renal fonksiyonları korunmuş olan 1760 tip 2 diyabetli hasta 6 yıl süre ile takip edildiklerinde KBH insidansı NAYK olan hastalarda yaş, cins, kan basıncı, diyabet süresi ve sigara kullanımından bağımsız olarak 1,49 kat fazla bulunmuştur .

Retrospektif bir çalışmada ise diyabeti ve hipertansiyonu olmayan 8329 hastadan oluşan bir çalışmada 3 yıllık takip sonunda KBH gelişme insidansı diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra 1,6 kat fazla bulunmuştur.

Yağlı Böbrek Hastalığı ve Kronik Böbrek Hastalığı

Son dönemde yapılan çalışmalar ile obezitenin mikroalbuminüriyi ve kronik böbrek hastalığının ilerlemesini artırdığı gösterilmiştir. Tip 2 diyabette pararenal ve perirenal yağ artışı renal disfonksiyon, artan renal arteryel rezistans, hiperürisemi, GFR' de azalmanın bağımsız prediktörü olarak gösterilmiştir. Yağlı böbrek hastalığında KBH yeni ortaya çıkabilir, son dönem böbrek yetersizliğine ilerleyebilir, obezite ilişkili glomerülopati gelişebilir.

Transplante Böbrek

Obez böbrek donörlerinde gecikmiş greft fonksiyonunun mekanizması çok iyi bilinmemektedir. Ektopik perivasküler yağ birikimi ve bu yağ dokusunun ortaya çıkardığı parakrin etki, oksidatif stresin ve inflamasyonun lokal olarak artması bu durumdan

sorumlu olabilir. Böbrek alıcısının obez olması durumunda greft fonksiyonunda gecikme, greft kaybında artış, greft ömründe ve hasta yaşam süresinde azalma ve post-transplant komplikasyonlarda artış bildirilmiştir.

KİMLER YAĞLI BÖBREK AÇISINDAN TARANMALI?

Bu konuda net öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur. Ancak tip 2 diyabet, metabolik sendrom, dislipidemi, obezite, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (yüksek FIB-4 skoru, fibrozis) varlığında yağlı böbrek hastalığı da eşlik edebilir. Bu hasta gruplarında mikroalbüminüri varlığı, proteinüride artış, kronik böbrek hastalığında progresyon saptanması durumunda akla getirilmelidir.

TARAMA YÖNTEMLERİ

Bu konuda da net bir öneri yoktur. Hikaye, fizik muayenede eşlik edebilecek komorbiditeler açısından hasta değerlendirilmelidir. Bugün için YBH' a işaret edecek bir laboratuvar yöntemi yoktur. Tam idrar tahlili, spot idrarda albumin/kreatinin oranı, eGFR tayini kullanılabilir. Ancak bunlar YBH için bilgi sunmaktan ziyade mikroalbuminüri ve renal fonksiyonun değerlendirilmesini sağlar.

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Spesifik bir tanının konulabilmesi için ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi yöntemlere başvurulması önerilmekle birlikte yalnızca YBH tanısı koymak amaçlı bir görüntüleme yönteminin kullanımı açısından henüz standart bir klinik uygulama bulunmamaktadır. Rutin olarak yapılan US, BT ve/veya MRG gibi radyolojik görün-

tülemeler sırasında böbreklerde ektopik yağlanma artışını tespit edebilmek çoğu zaman mümkün olsa da YBH varlığı nadiren rapor edilmektedir. Ayrıca literatür verilerine baktığımızda böbrekteki ektopik yağlanmaya özgü radyolojik değişikliklerin tanımlanması açısından spesifik tanı kriterleri halen mevcut değildir .

Böbrek korteksindeki yağ miktarı normalde çok düşük, renal sinüsteki yağ oranı ise yüksektir ve belirgin bireysel farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle YBH tanısının konulmasında renal kortikal yağ birikiminin tespit edilmesi özellikle önem taşımaktadır. Yağlı böbrek hastalığı değerlendirilmesinde önerilen spesifik görüntüleme algoritmaları henüz bulunmamakla birlikte aşağıdaki görüntüleme yöntemleri YBH tespitinde faydalı olabilmektedir. Farklı görüntüleme yöntemlerine ait avantaj ve dezavantajlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Ultrasonografi (US): Non-invaziv ve ucuz bir yöntem olmasına rağmen batın içerisindeki yağ dokusu ses dalgalarının iletimi ve dolayısıyla da görüntü kalitesini olumsuz yönde etkilediğinden ne yazık ki YBH tespitinde etkili bir yöntem olarak kullanılamamaktadır. Obez bireylerde batın içi organların değerlendirilmesi zor olabilir ve teknik uzmanlık gerektirir. Derin dokulara penetrasyonu daha iyi olan düşük frekanslı transdüserler tercih edilebilir. İnceleme sırasında abdominal subkutan yağ dokusu kalınlığı (dermis ve batın içi kas dokusu arasındaki mesafe) ve viseral yağ kalınlığının (periton ile lomber vertebra transvers çıkıntısı arasındaki mesafe olarak tanımlanır) ölçümü yapılır. Yağ dokusu kompresyona uğrayan bir doku olduğundan görüntü kaltitesini artırmak için operatörün fazla basınç uyguladığı durumlarda, yağ tabakası kalınlığında 1-2 cm'ye varan değişiklikler görülebilmektedir. Bu nedenle pek çok klinik araştırmada kullanılmış olmasına rağmen renal sinüs ya da parankimal yağ birikiminin değerlendirilmesinde rutin US kullanımı, özellikle obez bireylerde böbrek görüntülemesinin zor olması, barsak gazlarının ve viseral yağlan-

manın görüntü kalitesini kıstlaması nedeni ile önerilmemektedir. Diğer yandan elastografik US'nin, böbrek dokusunun viskoelastik özelliklerinin değerlendirilerek renal yağ içeriği ölçümünde bir teknik olarak kullanılabilmesi ile ilgili araştırmalar gündeme gelmektedir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): İyonizan radyasyon aracılığı ile alınan kesitsel görüntülemeler ile batın içi subkutan ve viseral yağ katmanlarının yüksek sensitivite ve spesifite ile objektif olarak değerlendirilmesi sağlanır. Ancak radyasyon maruziyeti nedeni ile tarama amaçlı kullanımı kısıtlıdır. Yağ içeriğinin değerlendirilmesinde IV kontrast kullanımı mutlaka gerekli olmamakta ve tetkik edilen dokunun dansitesi Hounsfield ünitesi (HU) ile hesaplanabilmektedir. Yağ dokusunda HU ile ölçülen radyodansitenin negatif değerde olması beklenir. Ancak kontrast uygulanmadan intrarenal yağ dokusunun net olarak belirlenmesi zor olabilir. Bu bölgede papilla, toplayıcı sistem, damar ve sinüsler gibi kalabalık bir anatomik yapının olması rutin aksiyal, sagital, koronal planlardaki görüntülemeyi zorlaştırmaktadır. Diğer taraftan kontrast eklenmesinin kontrast nefropatisi riskini artırabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Kontrast uygulaması sırasında split faz tekniği kullanılarak nefrografik fazda kontrast tutan doku (nefronlar, damarlar, toplayıcı sistem), tutmayan sistemden volümetrik olarak çıkarıldığında yağ ve interstisyel doku tahmini olarak tespit edilebilir. Ayrıca BT sırasında manuel olarak perirenal yağ kalınlığının ölçülmesi renal sinüs bölgesindeki yağlı yüzey alanının ölçümüne göre daha tutarlı sonuçlar vermektedir. Ancak bu ölçüm yöntemlerinin zor olması ve net sonuçlar vermemesi nedeni ile genel olarak YBH değerlendirilmesinde BT kullanımı pratik bir yöntem olarak kabul edilmemektedir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Böbrekler gibi anatomik açıdan zengin yapılardan oluşan bir organın yağ içeriğinin belirlenmesinde en iyi yöntem MRG olarak kabul edilmektedir.

3. YAĞLI BÖBREK HASTALIĞI

Manyetik rezonans görüntüleme ile yağ dokusu içindeki protonlar görüntülenir ve yağ baskılı sekanslarda selektif olarak tespit edilebilir. Manyetik rezonans görüntüleme ve proton manyetik rezonans spektroskopi yöntemleri çeşitli çalışmalarda karaciğer ve pankreas yağlanmasının belirlenmesinde ve görüntülemede tespit edilen yağlanma derecesinin biyopsi materyallerindeki lipid içeriği ile karşılaştırılmasında kullanılmıştır. Ancak MRG ile YBH'nın tespiti için belirli bir protokol geliştirilmemiş olup bu konuda validasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır. Diğer taraftan obezite, klostrofobi nedeni ile hastanın MR için uygun olmaması, böbrek yetersizliğinde (özellikle GFR <30 ml/dak/1.73 m^2 olduğunda) gadolinyum kontrast ile kontrendikasyon olması, metalik implantların MR ile uyumlu olmaması, uyumlu olsa bile görüntü artefaktına neden olabilmesi gibi dezavantajları olabilmektedir.

Proton manyetik rezonans spektroskopi (PMRS): BT ve MR ile yalnızca perirenal, hiler ya da renal sinüs yağlanması ayırt edilebilmekte, renal kortikal yağlanmanın değerlendirilebilmesi için ise non-invaziv moleküler görüntüleme yöntemlerinin kullanımı araştırılmaktadır. Son yıllarda dokular içerisindeki lipid miktarı (trigliserid/yağ oranı), PMRS yöntemi ile ölçülebilmeye başlanmış ve elde edilen bu ölçümlerin klinik değerlendirmeler ile de anlamlı derecede uyumluluk gösterdiği izlenmiştir. Karaciğer biyopsisi ile kanıtlanmış olan hepatosteatozu mevcut olan bireylerde PMRS yöntemi ile tespit edilen hepatik trigliserid içeriğinin abdominal obezite ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiş olup kalp ve kas dokusunda da PMRS ile non-invaziv TG ölçümü ayrıca bildirilmektedir. Bu sonuçların ışığı altında renal yağlanmanın tespiti açısından da son yıllarda PMRS ile renal kortikal trigliserid ölçümü yapılmış ve elde edilen ölçümlerin biyopsilerdeki enzimatik olarak ölçülen yağ içeriği düzeyleri ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Renal kortikal yağ birikiminin ölçümünde güncel olarak en uygun yöntem PMRS olarak kabul edilmektedir. Ancak renal korteks ve medulladaki yağ birikiminin ayırt edilmesine olanak sağlayan ve PMRS sırasında kullanılan bu

Tablo-1. Yağlı böbreğin değerlendirilmesinde kullanılan görüntüleme yöntemlerinin başlıca avantaj ve dezavantajları[2]

Görüntüleme Yöntemi	Avantaj	Dezavantaj
US	• Kolay ulaşılabilir • Ucuz • Hızlı sonuç • Radyasyon maruziyeti yok • Gebeler için uygun	• Operatör bağımlı • Görüntü rezolusyonu kötü • Hava, kemik, yağ dokusu varlığında görüntü kalitesinin bozulması • Yüksek yanlış negatiflik riski • YBH değerlendirilmesine yönelik spesifik kriterlerin olmaması
BT	• Yağ dokusu için yüksek sensitivite ve spesifite • Yüksek görüntü rezolusyonu • Hızlı değerlendirme • Operatör bağımlı değil	• Radyasyon maruziyeti • Radyokontrast ajan gereksinimi • Yüksek maliyet • Gebelikte uygun değil • YBH değerlendirilmesine yönelik spesifik kriterlerin olmaması
MR	• Yağ dokusu için yüksek sensitivite ve spesifite • Radyasyon maruziyeti yok • Yüksek görüntü çözünürlüğü • Gebeler için uygun • Operatör bağımlı değil	• Radyokontrast ajan gereksinimi • Yüksek maliyet • Kolay ulaşılabilir bir yöntem değil • YBH değerlendirilmesine yönelik spesifik kriterlerin olmaması
PMRS	• Dokudaki yağ içeriğinin ölçülmesinde en sensitif ve spesifik yöntem • Yüksek görüntü çözünürlüğü Radyasyon maruziyeti yok Radyokontrast ajan kullanımı yok • Operatör bağımlı değil	• Yüksek maliyet • Kolay ulaşılabilir bir yöntem değil • YBH değerlendirilmesine yönelik spesifik kriterlerin olmaması

US: Ultrasonografi, **BT:** Bilgisayarlı tomografi, **MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme, **PMRS:** Proton manyetik rezonans spektroskopi

sekanslar voksel adı verilen üç boyutlu piksellerden oluşan grafiklerin kullanıldığı özel teknik yöntemler ve ek yazılım uygulamaları gerektirmektedir.

Rutin uygulanabilen görüntüleme yöntemlerinde renal kapsül ile perirenal ve intrarenal yağ içeriği ayırımının güç olması, korteks ve medulla yağlanması arasındaki ayrımın net yapılmasını zorlaştırmaktadır. Ancak diğer taraftan MRI, PMRS gibi daha net sonuç verebilecek olan yöntemlerin uygulanması sırasındaki teknik zorluklar ve ek yazılım programlarına ihtiyaç duyulması da bu yöntemlerin klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle klinik pratiğe katkı sağlaması açısından, hepatosteatoz tespit edilen hastalarda YBH'nın da klinik olarak sıklıkla eşlik ettiği bilindiğinden görüntüleme yöntemleri ile hepatosteatoz tespit edilen kişilerde ayrı spesifik görüntüleme yöntemlerine başvurulmadan eşlik eden YBH'den bahsetmenin mümkün olup olamayacağına dair klinik çalışmalar devam etmekte, YBH üzerindeki ilginin artmasıyla birlikte karaciğer ve diğer organ yağlanmalarının saptanmasında olduğu gibi (epikardiyal yağlanma vb.) YBH için de bir takım radyolojik tanı kriterlerinin oluşturulması ve geliştirilmesi ümit edilmektedir.

YAĞLI BÖBREK HASTALIĞINDA TEDAVİ

Metabolik sendrom; kardiyovasküler hastalıklar, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve polikistik over sendromundan böbrek fonksiyon bozukluğuna kadar değişen çok sayıda klinik komorbidite ile ilişkili, sıklığı gittikçe artan bir yirmi birinci yüzyıl pandemisidir. Metabolik sendromlu hastalarda kronik böbrek hastalığı prevalansı daha yüksek olarak bildirilmiş olmasına rağmen, bu iki antite arasındaki ilişki nedensel olmaktan çok çift yönlü görünmektedir. Ancak yağlı böbrek ile kronik böbrek hastalığı veya kardiyo-renal sonuçlar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bu ilişkinin nedenselliği ve tedavinin etkinliği konusunda

henüz kesin bir bilgi yoktur. Patofizyolojik mekanizmalar doğrultusunda yağlı böbrek hastalığında mevcut tedavi seçenekleri seçenekleri aşağıda verilmiştir.

Yaşam Tarzı Değişikliği

İnsanlarda yaşam tarzı değişikliklerinin etkisini gösteren sınırlı sayıda küçük heterojen çalışmalar vardır. Obezite, kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalığın ilerlemesi için proinflamatuar bir risk faktörüdür. Diyet ile %10-15'lik kalori kısıtlamasının, evre 3-4 kronik böbrek hastalığı olan hastalarda plazma adiponektin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Kilo verme ile ortaya çıkan böbrek sinüs ve parankimal yağdaki azalmanın böbrek fonksiyonunu veya kan basıncını etkilemeden, perikardiyal ve hepatik yağ azalmasına ve hepatik parametrelerdeki iyileşmeye paralel olduğu gösterilmiştir.

Bariyatrik Cerrahi

Bariyatrik cerrahi, obez hastalarda dramatik ve kalıcı kilo kaybı sağlayan etkili bir tedavi yöntemi olarak onaylanmıştır. Obezite cerrahisini takiben hipertansiyon, dislipidemi ve diyabetik komplikasyonlarda olumlu gelişmeler olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir. Bariyatrik cerrahi sonrası kilo kaybı, adipokinlerde ve proinflamatuar ve profibrotik parametrelerde azalmaya paralel olarak trigliseridlerde bir azalmaya neden olur . Bariyatrik cerrahi, böbrek fonksiyon bozukluğu olan obez hastalarda proteinüri ve albüminüriyi azaltarak ve glomerüler hiperfiltrasyonu iyileştirerek böbrek fonksiyonlarında daha fazla düşüşü önleyebilir .

PPAR Agonistleri

PPARα, ligand ile aktive olan transkripsiyon faktörü nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesidir ve esas olarak yağ asidi ß-oksidasyonu ve lipolizinde yer alır. Böbreklerde lipidlerin tübüler hücrelerde birikmesi lipotoksisitenin ana nedeni olarak tanımlanmıştır. PPARα, hem glomerül hem de tübüler hücrelerde eksprese edilir ve renal tübüler epitel ve podositlerde lipoliz ve

ß-oksidasyonunda yer alır. PPARα sinyal yolunun aktivasyonu, obezitenin neden olduğu böbrek değişikliklerine karşı koruyucu bir lipolitik mekanizmadır. Güçlü bir PPARα agonisti olan fenofibratın, yüksek yağlı beslenen farelerde sistemik trigliserid seviyelerini, renal oksidatif stresi, proteinüriyi ve glomerüler sklerozu azaltarak böbrek fonksiyonlarında genel bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Fibratlar, iskemi nedenli ve sisplatin ile oluşturulan akut böbrek hasarı ve yüksek yağlı diyet veya folik asit kaynaklı kronik böbrek hastalığı modellerinde tübüler hücre ölümü ve hücre içi lipid birikimini engellemiştir. Farelerde fenofibrat ile renal oksidatif stres, renal fonksiyon ve proteinüride önemli iyileşme kaydedilmiştir. ACCORD çalışmasında dört yıllık izlem süresinde fenofibrat kolunda plasebo ile karşılaştırıldığında kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği insidansında fark görülmemekle birlikte eGFR düşüş hızı, mikro ve makroalbüminüride azalma gözlenmiştir.

PPARγ agonistleri, tiazolidindion (TZD) ailesi, lipogenezi düzenler, adipositlerde ve bağışıklık hücrelerinde yüksek miktarda eksprese edilir. PPARγ agonistleri, sadece lipid metabolizmasını düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda böbreği inflamasyon, yaşlanma ve oksidatif stres gibi birçok zararlı süreçten korur. Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri ve eikosanoid türevleri gibi endojen ligandlar PPARγ'yı aktive edebildiğinden, PPARγ agonistlerinin kronik böbrek hastalığı olan obez hastalarda sistemik lipid seviyelerini ve renal lipid birikimini azaltmak için kullanılabileceği düşünülebilir. Wnt sinyal yolu aracılı fibrozisin inhibisyonu, PPARγ aktivasyonu ile oluşabilecek bir diğer böbrek koruma mekanizmasıdır. Ayrıca PPARγ, metabolik hastalıklar ve kronik böbrek hastalığının ilerlemesinde önemli rol oynayan süperoksit dismutaz 2 ve glutatyon peroksidaz 1 dahil olmak üzere antioksidan üretiminin düzenlenmesine de katılır.

CD36 Antagonistleri

CD36 ile böbrek dokularında lipid birikimi arasında güçlü bir

bağlantı vardır. Henüz CD36'nın insan çalışması olmamakla birlikte hayvan deneylerinde CD36'nın antagonize edilmesinin böbrekte inflamasyon ve fibrozis üzerine olumlu etkisi gözlenmiştir. CD36'yı hedefleyen 5A peptidinin uygulanması hücre içine serbest yağ asidi taşınmasını engelleyerek, subtotal nefrektomize fare böbreklerinde intrarenal lipid seviyesini düşürmüştür. CD36 antagonisti gibi, bir serbest yağ asidi sentez blokeri olan C75, folik asit kaynaklı böbrek fibrozu ilerlemesinin yavaşlatılmasında etkili bulunmuştur.

Statinler

Statinler, kolesterol sentezinin hız sınırlayıcı bir enzimi olan 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A'nın (HMG-CoA) inhibitörüdür. Kronik böbrek hastalarında hem kardiyovasküler hem de böbrek hastalıkları için koruyucu bir rol oynamaktadırlar. Statinlerin böbrek koruyucu etkisi ile ilişkili moleküler mekanizmalar, lipid birikiminin azalmasının sağladığı renal koruyucu etkilerin yanında renal parankimal hücreler üzerindeki doğrudan antiinflamatuar, antioksidan, proapoptotik ve antifibrotik etkilerini de içerir. Farklı statinler, lipid birikimini azaltan PI3K/AKT-sinyal yolunu aktive ederek podosit hasarını ve apoptozu inhibe edebilirler.

GLP-1 Reseptör Agonistleri

GLP-1 reseptör agonistleri, tip 2 diabetes mellitus tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve vücut ağırlığını azaltıcı etkiye sahiptir. GLP-1 reseptör agonisti olan eksenatid ve liraglutidin 3 ay kullanımı sonrası ultrasonografik incelemelerde vücut yağ dokusunun yeniden dağılımı ve yağlanmada azalma saptanmıştır. Ayrıca, GLP-1 reseptör agonistleri, lipolitik ve lipogenik yolaklar arasındaki dengeyi yeniden sağlayarak ve Sirt1/AMPK/PGC1α yolu aracılığıyla mitokondriyal fonksiyonlarda iyileşme sağlayarak trigliseridler, serbest yağ asitleri ve kolesterol dahil olmak üzere renal lipid birikimini azaltırlar. GLP-1 reseptör agonistlerinin insanlarda renal yağ dokusu üzerindeki etkilerini

araştıran bir çalışma henüz olmamakla birlikte, GLP-1 reseptör agonistleri ile tedavi edilen nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarda yapılan çalışmalar, GLP-1 reseptör agonistlerinin, fibrozis, hepatik steatoz ve inflamasyon üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermiştir.

SGLT2 İnhibitörleri

SGLT2 inhibitörleri, esas olarak proksimal tübüler epitelyal hücreler tarafından eksprese edilen SGLT2 proteinlerini hedefleyerek glukoz reabsorpsiyonunu inhibe ederler. SGLT2 inhibitörlerinin böbrek koruyucu etki mekanizmaları sadece glisemik kontrolden değil, aynı zamanda inflamasyon ve oksidatif stresi azaltmasından da kaynaklanmaktadır. SGLT-2 inhibitörleri tip 2 diabetes mellitus, diyabetik ve diyabetik olmayan kronik böbrek hastalığı veya kalp yetmezliği tedavisinde endikedir. Enerji kaynağı olarak lipid beta oksidasyonundan glukolize geçişten ve dolayısıyla lipid birikiminden sorumlu olan hipoksi ile indüklenebilir faktör alfa (HIF-1-α), in vitro olarak fare ve insan böbreğinde SGLT-2 inhibitörleri tarafından baskılanır. SGLT-2 inhibitörleri kiloyu ve vücut kitle indeksini de düşürür. Ayrıca, insülin-glukagon oranını azaltarak, lipoliz-lipogenez ve glikoliz-glukoneogenez oranlarında yağlı böbrekte olumlu bir etki sağlayabilecek durumu ortaya çıkarır. SGLT-2 inhibitörlerinin yağlı böbrek üzerindeki etkisi ile ilgili henüz insan çalışması olmasa da, genel olarak böbrek koruyucu ilaçlardır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarda yürütülen çalışmalar, ortak patofizyolojik mekanizmalar nedeniyle yağlı böbrek hastalığı için de umut verici olabilir.

Diğerleri

Adipogenez, sinyal iletimi ve lipid metabolizmasında yer alan hemen hemen tüm bileşenler yağlı böbrek ve kronik böbrek hastalığında tedavi hedefi olarak kullanılma potansiyeline sahiptir. Lipid biyosentezi ve fibroziste rol oynayan farnesoid X reseptör (FXR) aktivatörleri, antioksidanlar ve sterol düzenleyici

element bağlayıcı protein 1 (SREBP-1) gelecekteki çalışmalar için ana adaylar gibi görünmektedir.

Sirtuinler, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD+)-bağımlı deasetilazların bir ailesini oluşturur; aktiviteleri metabolik ve çevresel uyaranlar tarafından düzenlenir. Memelilerde, çeşitli fizyolojik işlevlere ve hücresel konumlara sahip yedi sirtuin (SIRT1–7) bulunur. SIRT1, böbrekte yüksek oranda eksprese edilen; gen ekspresyonunu, apoptozu, enerji homeostazını, otofajiyi, akut stres yanıtlarını ve mitokondriyal biyogenezi düzenleyen, NAD+'ya bağımlı bir sınıf III histon deasetilazdır . SIRT1 aktivitesi ve NAD+ metabolizmasındaki değişiklikler, obezite ve diyabet dahil olmak üzere farklı nedenlerden ortaya çıkan akut ve kronik böbrek hastalıklarında sıklıkla gözlenir. Bununla birlikte, in vitro, in vivo ve insanlarda yapılan klinik çalışmalar; resveratrol, kuersetin ve izoflavonlar dahil olmak üzere meyveler, sebzeler ve bitkilerde bulunan polifenoller gibi doğal kaynaklardan elde edilen SIRT1-aktive edici bileşiklerin hastalıkları önleyebileceğini ve çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir.

4. YAĞLI PANKREAS

Tevfik Demir, Ramazan Gen, Nusret Yılmaz, Göksel Bengi,
Temel Yılmaz, Banu Şarer Yürekli

GİRİŞ

Yağlı pankreas terimi pankreas dokusunda obezite ve metabolik hastalıklarla ilişkili yağ birikimini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Yağlı pankreas son yıllarda üzerinde daha fazla durulan ancak daha çok insidental saptanması nedeni ile bazı yönleriyle klinik önemi henüz tam olarak netleşmemiş olan bir patolojidir. 1926 yılında Schaefer pankreas ağırlığının total vücut ağırlığı ile korele olduğunu bildirmiştir. Yağlı pankreas ise ilk olarak 1933 yılında Ogilvie tarafından tanımlanmıştır. Yağlı pankreas için pankreatik steatoz, pankreasın yağlı infiltrasyonu, pankreatik lipomatozis, non-alkolik yağlı pankreas hastalığı gibi farklı adlandırmalar da kullanılmaktadır (Tablo 1).

Tablo-1. Pankreas yağ birikimi ile ilgili isimlendirmeler

Terim	Tanım
Pankreatik steatoz	Pankreas yağ birikimi için genel terim
Pankreatik lipomatozis Yağlı pankreas Lipomatöz pseudohipertrofi	Pankreasın tek tip veya fokal olarak büyüdüğü, ekzokrin sistemin yerini yağın aldığı ve obezite ile hiçbir ilişkinin bulunamayabildiği ekstrem bir pankreas yağ birikimi çeşidi
Yağlı replasman (Fattyreplacement)	Asiner hücrelerinin ölümü ve bunların adipositlerle yer değiştirmesi
Yağlı infiltrasyon (Fattyinfiltration)	Obeziteye bağlı gelişen adiposit infiltrasyonu
Non-alkolik yağlı pankreas hastalığı	Obezite ve metabolik sendrom ile ilişkili pankreas yağ birikimi.
Non-alkolik yağlı steatopankreatit	Pankreasta alkol dışı sebeplerle ortaya çıkan yağ birikimine bağlı pankreas dokusunda inflamasyon

4. YAĞLI PANKREAS

Yağlı pankreas; alkol tüketimi, viral enfeksiyonlar, toksinler veya konjenital metabolik sendromların dışında ortaya çıkan bir pankreatik steatoz fenotipi olarak tanımlanır. Bu klinik tablo insülin direnci, yetersiz beslenme, obezite, metabolik sendrom,non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, artan yaş, pankreas fibrozu ve pankreas kanseri ile ilişkilidi. Yağlı pankreas radyolojik görüntülemelerdei nsidental olarak son yıllarda daha sık tespit edilmekle birlikte henüz bu klinik tablonun yönetimiyle ilgili bir kılavuz bulunmamaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda obeziteyle ilişkili olan karaciğer, pankreas, kalp, kas, böbrek gibi organlardaki ektopik yağ depolanmasının neden olduğu genel solid organ yağlanmaları önem kazanmıştır. Bunların en önemlilerinden biri olan yağlı pankreas ön planda parankim dokuda yağ infiltrasyonu ile karakterizedir ve sıklığı çalışmaların yapıldığı topluma ve çalışmalarda kullanılan yönteme göre %2,7 ile %30 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Yapılan bir sistematik derleme ve meta-analizde yağlı pankreas prevelansı yaklaşık %33 olarak bulunmuştur.

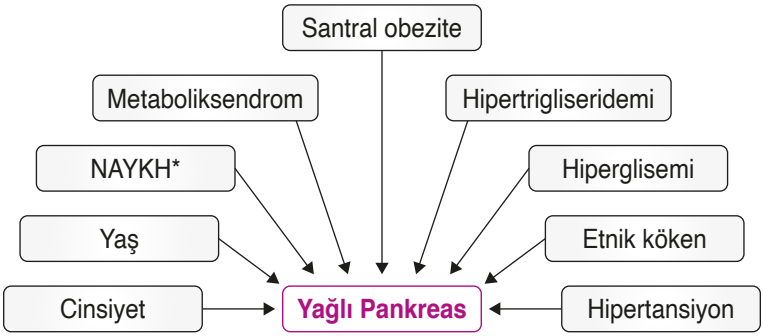
Obezite ve aşırı kalori alımına bağlı olarak artan serbest yağ asitlerinin yağ dokusunun depolama ve metabolik kapasitesini aşması durumunda yağ dokusu dışındaki organlarda progresif ve anormal lipid retansiyonu ortaya çıkmaktadır. Pankreas dokusunda yağ birikimini açıklayan iki temel mekanizma tanımlanmıştır. Yağlı replasman (Fatty replacement) pankreas asiner hücrelerinin ölümü ve bunların adipositlerle yer değiştirmesi ile karakterizedir. Yağlı infiltrasyonda (Fatty infiltration) ise obezite ve metabolik sendrom ile ilişkili risk faktörlerine bağlı olarak gelişenve non-alkolik yağlı pankreas hastalığı olarak tanımlanan,pankreasta yağ birikmesi söz konusudur. Pankreatik hücre ölümü;fibrozis, konjenital hastalıklar (kistikfibrozis, Shwachman-Diamond sendromu vb), aşırı alkol tüketimi, viral enfeksiyonlar, aşırı demir birikimi, ilaç kullanımı (kortikosteroidler, oktreotidvb) veyapankreatitgibi nedenlerden kaynaklanır. Yağlı infiltrasyonda ise pank-

reasta adiposit infiltrasyonu mevcuttur. Obezite yağlı pankreasa neden olan bu duruma yol açan temel faktördür. Yağlı infiltrasyon, başlangıçta pankreas hücrelerinin hipertrofisine ve hiperplazisine neden olmakta; insülin direnci, ß hücresi işlev bozukluğu ve tip 2 diyabet gibi klinik durumlarla sonuçlanabilmektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında trigliseritler ve yağ asitleri hepatositlerde birikirken, yağlı pankreasta ise adiposit infiltrasyonu ile asiner ve adacık hücrelerde intraselüler yağ depozisyonu mevcuttur. Yağlı pankreasta karaciğerdeki yağlanmadan farklı olarak adiposit sayısında artış vardır. Yağlı pankreasta yağ birikimi düzenli veya düzensiz bir şekilde olabilir.

RİSK FAKTÖRLERİ

Yapılan çalışmalarda yaş, erkek cinsiyet, obezite, insülin direnci,-hiperkolesterolemi,viseral yağ dokusu artışı, hipertansiyon, metabolik sendrom, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı mevcudiyeti ve diabetes mellitus yağlı pankreas için risk faktörleri olarak bildirilmiştir (Şekil 1).Yapılan bir sistematik derleme ve meta-analizde yağlı pankreas varlığının metabolik sendrom, hipertansiyon, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, diabetes mellitus ve santral obezite riskinde anlamlı artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Şekil-1. Yağlı pankreas gelişimi için risk faktörleri



* **NAYKH:** Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

4. YAĞLI PANKREAS

KLİNİK ÖNEMİ

Tip 2 Diabetes Mellitus

Yağlı pankreas ile Tip 2 diabetes mellitus arasındaki ilişki mekanizmaları tartışmalıdır. Pankreas yağlanması ile diyabet arasında ilişkinin varlığını sorgulayan çalışmalar olduğu gibi yağlı pankreasın beta hücre kütlesinde kayıp, beta hücre işlevlerinde bozulma, insülin salgılanmasında bozulma ve diyabet gelişimi ile ilişkili olduğunu destekleyen çalışmalar da mevcuttur.

Diyabetik olmayan kişilerde yapılan çalışmada pankreas dokusundaki yağ miktarının ß-hücre fonksiyon parametreleri ile negatif korelasyon gösterdiği raporlanmıştır. Bozulmuş glukoz metabolizması olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada da aynı ilişki saptanmış ve pankreas yağının, bozulmuş insülin sekresyonunun viseral yağdan daha güçlü bir belirleyicisi olduğu raporlanmıştır. Şiddetli yağlı pankreası olan hastalarda daha hafif yağlı pankreası olan hastalara oranla tip 2 diyabetin daha sık görüldüğü raporlanmıştır. Başka bir çalışmada tip 2 diyabet hastalarında kontrol grubuna göre pankreas yağ içeriğinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Prospektif bir çalışmada yağlı pankreası olan hastalarda diyabet gelişiminin olmayan hastalara oranla daha yüksek olduğu ve yağlı pankreas varlığının ilerleyen dönemlerdeki diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu raporlanmıştır. Yağlı pankreası olan kişilerde 10 yıl içinde diyabet gelişme riskinin 1.81 kat daha fazla olduğu ve pankreas yağ içeriğindeki her yüzdelik artışın diyabet gelişme riskinde %7'lik bir artışa neden olduğu bildirilmiştir. Yağlı pankreası olan hastalarda insülin direncinin, obezitenin ve lipid metabolizması bozukluklarının arttığı ve GLP-1 düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Kardiyovasküler Risk

Yağlı pankreas ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki benzerdir. Yağlı pankreas varlığında epikardiyal yağ dokusu ve aortik intima media kalınlığında artış saptanmıştır. Yağlı pankre-

asın obez olmayan Tip 2 diyabetli hastalarda karotiste ateroskleroz gelişimi için bağımsız bir risk faktörü göstergesi olabileceği bildirilmiştir.

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Pankreas ve karaciğer aynı embriyonik endodermden köken alır. Bu nedenle her iki organda görülen yağlanmanın birbiri ile ilişkili olup olmadığı üzerinde tartışılan konulardan biridir. Yağlı pankreas ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar olmakla beraber yağlı pankreasın non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansının yağlı pankreası olan hastalarda yağlı pankreası olmayan hastalara oranla daha yüksek olduğu raporlanmıştır. Başka bir çalışmada da şiddetli yağlı pankreası olan hastalarda hafif yağlı pankreası olan hastalara oranla non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Yağlı pankreası olan vakaların yaklaşık %68'inin aynı anda yağlı karaciğere sahip olduğu, yağlı karaciğeri olan vakaların %97'sinde yağlı pankreas olduğu, yağlı pankreasta karaciğer yağlanmasının pozitif prediktif değerinin %69,4 olmasına rağmen, normal pankreasta yağlı karaciğerin negatif prediktif değerinin %96,4 olduğu raporlanmıştır.

Pankreatit

Obezite ve metabolik sendromun hem yağlı pankreas hem de akut pankreatit için risk faktörleri olduğu bilinmektedir. Obez ve metabolik sendromlu hastalarda akut pankreatit daha şiddetli seyretmektedir. Bu durumun pankreatik mikrosirkülasyonun bozulmasının ve adipositlerden salgılanan IL-1ß ve TNF-α gibi sitokinlerle birlikte yağ asitlerinden salgılanan serbest radikallerin asiner hücrelerde hasar yaratmasının sonucu olduğu düşünülmektedir. Pankreas yağ birikiminin de etiyolojiden bağımsız olarak akut pankreatit için olumsuz bir prognostik faktör olabileceği bildirilmiştir.

4. YAĞLI PANKREAS

Pankreas Kanseri

Yağlı pankreas, pankreas kanseri için bağımsız bir risk faktörü olabilir. Yağlı pankreasın steatopankreatite ve fibrozise yol açarak pankreas kanseri riskiniarttırabileceği ileri sürülmüştür. Non-alkolik steatohepatit zemininde gelişen hepatoselüler kanser ile non alkolik yağlı pankreas hastalığındaki olası pankreas kanseri gelişim patofizyolojisinin benzer olduğu düşünülmektedir. Pankreatik steatozun tümör mikroçevresini değiştirerek pankreas kanserinin yayılmasını kolaylaştırdığı ve hastalığa bağlı ölüm riskini arttırdığı bildirilmiştir. Pankreas yağ miktarı ile pankreatik intraepitelyal neoplazi arasında da bir korelasyon olduğu raporlanmıştır.

Ekzokrin Pankreas Yetmezliği

Yağlı pankreas,ekzokrin pankreas yetmezliği için bir risk faktörü olabilir. Yağlı pankreasın, teorik olarak,asiner hücrelerde lipotoksisite, adiposit aracılı negatif parakrin etki ve asiner hücrelerin doğrudan yok edilmesi gibi mekanizmalarla pankreas ekzokrin fonksiyonunu bozabileceği ileri sürülmüştür. Bir çalışmada yağlı pankreası olan hastaların olmayanlara oranla daha düşük fekal elastaz-1 seviyelerine sahip olduğu ve yağlı pankreasın ekzokrin pankreas yetmezliğine neden olabileceği raporlanmıştır. Yağlı replasman (Fatty replacement) olan hastalarda steatore, şişkinlik, karın ağrısı, kilo kaybı gibi malabsorbsiyon semptomlarının da olduğu izlenmiştir. Tomografide ciddi yağlanması olan bazı vakalarda kilo kaybı ve masif steatore görülmüş olup pankreatik enzim replasmanıyla bulguların gerilediği izlenmiştir.

Pankreatik Fistül

Yağlı pankreasın, pankreas cerrahisinden sonra pankreas fistülünün gelişimi için de bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Özellikle pankreatik yağ içeriği % 10’un üzerinde olan hastalarda fistül gelişim riski artmaktadır.

4. YAĞLI PANKREAS

TANI

Yağlı pankreasın tanısı için spesifik bir klinik bulgu veya biyobelirteç mevcut değildir. Hücre içi lipid birikimi, ekzokrin parankim ve adacık hücrelerinde immünohistokimya veya elektron mikroskobu ile gösterilebilir. Bununla birlikte, histolojik inceleme biyopsi gerektirdiğinden ve pankreas yağlanmasının düzensiz birikebilmesi nedeni ile yanlış negatiflikler söz konusu olabileceğinden pankreas yağlanması tanısı genellikle görüntüleme teknikleriyle konulmaktadır. Transabdominal ultrasonografi, endoskopik ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) gibi bazı görüntüleme teknikleri pankreas yağlanmasını saptamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yağlı pankreas, ultrasonografide hiperekojen olarak görünmekte ancak özellikle obez veya bağırsak gazı olan hastalarda pankreas her zaman kolayca görüntülenememektedir.Ultrasonografide yağlı pankreas tanısı pankreas ekojenitesinin karaciğer, böbrek , dalak veya retroperitoneal yağ dokusu ile karşılaştırılması ile konulmaktadır. Pankreastaki fibrozis de yağlı pankreas ile benzer ultrasonografik özelliklere sahip olup yağlı pankreas tanısında ultrasonografi kullanımını kısıtlamaktadır. Ultrasonografik olarak yağlı pankreasın derecelendirilmesi de günlük pratikte kolayca yapılabilen ve metabolik sendrom parametreleri ile korele olduğu gösterilmiş bir yöntemdir. Doku sertliğini değerlendiren USG elastografi ile pankreas yağlanmasının metabolik ve kardiyak risk faktörleri ile ilişkisi gösterilmiştir. Transabdominal ultrasonografinin ucuz, non-invaziv ve kolay ulaşılabilir olması gibi avantajları olmakla beraber operatör bağımlı olması önemli bir dezavantajıdır. Yağlı pankreas tanısı için kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) de kullanılabilir. Yağlı pankreas, dalağa oranla daha hipodens saptanmaktadır. Yağlı alanlar arasındaki normal pankreatik parankim kontrast artışı gösterebileceğinden ve fokal yağ replasmanı bir kitleyi taklit edebileceğinden kontrastsız BT tercih edilmelidir. Yağlı pankreas tanısı için MR spektroskopi ve MR elastografi gibi farklı MR

teknikleri kullanılabilir. MR spektroskopi biyokimyasal ve histolojik ölçümlere neredeyse eşdeğer düzeyde pankreas yağ içeriğini gösterebilen yöntemdir. Bununla beraber MR yöntemleri yüksek maliyet, uzun tarama süresi ve artefakta yatkınlık gibi bazı sınırlamalara sahiptir. Endoskopik USG yağlı pankreas tanısında kullanılabilecek bir yöntem olmakla beraber invaziv bir yöntem olması önemli dezavantajıdır. Pankreatik yağlanma tanısı için kullanılan görüntüleme yöntemlerinin endikasyonu, sensitivitesi, spesifitesi ve cut-off değerlerinin standardizasyonuna ihtiyaç vardır.

TEDAVİ

Yağlı pankreas için spesifik tedavi ya da onay alan bir ilaç yoktur. Altta yatan nedenin düzeltilmesi pankreatik yağ infiltrasyonunu azaltır. Çok düşük kalorili diyetin ardından kademeli gıda alımının bir yılın sonunda hastaların yaklaşık yarısında ve iki yılın sonunda yaklaşık hastaların %36'sında tip 2 diyabeti düzelttiği gösterilmiştir. Bu çalışmanın geriye dönük bir analizinde T2DM remisyonunu elde eden bireylerde pankreas hacminin arttığı, pankreas yağ içeriğinin önemli ölçüde azaldığı ve insülin sekresyonunun kontrol grubunda gözlenen seviyelere yükseldiği gösterilmiştir. Çok düşük kalorili diyetin diyabet hastalarında beta hücre fonksiyonlarını düzelttiği ve bunun da pankreas yağında azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bariatrik cerrahi geçiren normal glukoz toleransına sahip hastaları ve tip 2 diyabet hastalarını değerlendiren başka bir çalışmada, tip 2 diyabet hastalarında hem beta hücre fonksiyonlarının düzeldiği hem de pankreas yağının azaldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada pankreas yağındaki azalmanın tip 2 diyabet hastalarına özgü olduğu ve benzer bir kilo kaybına rağmen diyabetik olmayan bireylerde gözlenmediği raporlanmıştır. Bariatrik cerrahinin pankreas trigliserid içeriğinde belirgin bir azalmaya neden olduğu ve pankreas trigliserid içeriğinin, vücut kitle indeksi hala yüksek olmasına rağmen,zayıf kontrollerle benzer düzeylere geldiği gösterilmiştir.

4. YAĞLI PANKREAS

İki haftalık egzersiz eğitiminin diyabetik olmayan, prediyabetik ve tip 2 diyabetik katılımcılarda, özellikle yağlı pankreası olanlarda, pankreas yağını azalttığı ve ß-hücre fonksiyonunu bir miktar iyileştirdiği raporlanmıştır.

Metforminin glukolipotoksisite durumlarında ß hücreleri üzerine olumlu etkileri mevcuttur. Metformin yüksek kan şekeri ve yüksek serbest yağ asitlerinin neden olduğu insülin sekresyonundaki bozulmayı önlemektedir. Yeni tanı almış tip 2 diyabet hastalarında metformin tedavisi pankreas yağ içeriğini azaltmamıştır.

GLP-1 analogu olan eksendin-4, bazı mekanizmalarla lipotoksikß-hücre disfonksiyonuna karşı koruma sağlamaktadır. Referans tedavi ile karşılaştırıldığında 26 hafta boyunca eksenatid, oral antidiyabetik ilaçlarla kontrol edilemeyen tip 2 diyabetli obez hastalarda pankreas trigliserit içeriğini azaltmamıştır. Diğer bir GLP-1 analogu olan liraglutid yağ asitlerinin neden olduğu down regülasyonu engelleyerek ß hücre transkripsiyon faktörlerini arttırmaktadır. Liraglutidin farelerde yağlı pankreasın şiddetini azalttığı gösterilmiştir.

Tiazolidenidionların ß hücre glukolipotoksisitesine karşı koruyucu etkileri olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Pioglitazonun ß hücrelerinde oksidatif stresi, inflamasyonu ve endoplazmik retikulum stresini azalttığı bildirilmiştir.

SONUÇ

Günümüzde daha çok insidental olarak saptanan yağlı pankreas sık olmakla beraber öneminin yeni farkına varıldığı bir patolojidir. Etyopatogenetik olarak yaş, santral obezite, diyabet ve non alkolik yağlı karaciğer gibi risk faktörlerinin artışı ile bağlantılıdır. Tanı daha çok batın USG, BT, MR, EUS ile konulmaktadır. Pank-

reas karaciğerden önce yağlanmakta ve pankreatik yağlanma metabolik sendromun erken bulgusudur. Abdominal ultrasonografide yağlı pankreası olan olgular metabolik sendrom açısından değerlendirilmelidir. Yağlı pankreas klinik olarak diyabet, non-alkolik karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, şiddetli akut pankreatit, pankreatik ekzokrin yetmezlik ve pankreas kanseri ile ilişkilidir. Erken tanı ve pankreatik yağlanmaya sebep olan metabolik sendrom gibi altta yatan durumların tedavisi yaşam kalitesini arttırmakla birlikte komplikasyonların gelişimini de önler. Yağlı pankreas için şu ana kadar onay almış spesifik bir ilaç tedavisi yoktur.

5. KAS DOKUSU EKTOPİK YAĞ İNFİLTRASYONU (MİYOSTEATOZ)

Mustafa Kulaksızoğlu, Ahmet Kaya, Levent Kebapçılar, Süleyman Hilmi İpekçi, Gülsüm Gönülalan, Dilek Gogas Yavuz

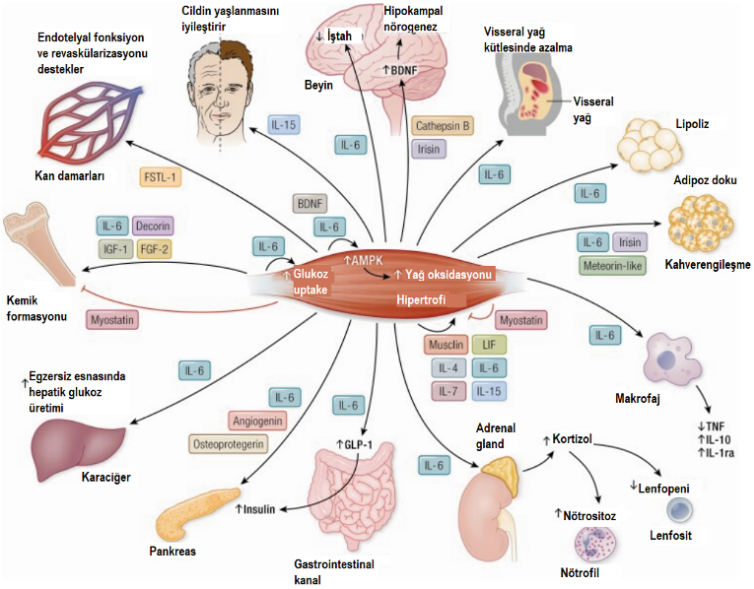
GİRİŞ

İskelet kas dokusu yetişkin insanda vücut ağırlığının %40'ını, çocuklarda %50'sini oluşturur; vücut şeklinin korunması, hareket ve termogenezden sorumlu olması yanında son zamanlarda endokrin işlevi de olan bir organ olarak kabul edilmektedir.

İskelet kası miyokin olarak bilinen pek çok aktif madde salgılar. Miyokinler, kas lifleri tarafından üretilen, eksprese edilen ve salınan ve otokrin, parakrin veya endokrin etkiler gösteren sitokin ve peptitlerdir. Beyin, yağ dokusu, kemik, karaciğer, bağırsak, pankreas, damar yatağı ve deri dahil olmak üzere diğer organlar ve ayrıca kasın kendisi arasındaki iletişime aracılık ederler. Egzersiz ile üç yüzün üzerinde miyokinin salgılandığı ve bu faktörlerin sadece enerji talebini düzenlemekle kalmadığı aynı zamanda egzersizin kardiyovasküler sistem, metabolik ve mental durum üzerine yararlı etkilerinin de olduğu düşünülmektedir. Kas miktarının artması ve egzersizin faydaları, beyin derive nörotrofik faktör (BDNF), fibroblast büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (FGF BP-1) gibi faktörlerin salınması ile beyin fonksiyonlarında iyileşme sağlar. BDNF nörogenezis, biliş ve belleğinin iyileşmesini düzenlerken kaslardan salgılanan IL-6, miyonektin glukoz metabolizmasını, serbest yağ asidi düzenlenmesini, aynı zamanda IL-6 pankreastan insülin salgılanmasını, pankreas dokusunun yaşam süresinin iyileşmesini destekler. Miyokin açısından kontrol ettiğimizde irisin, miyostatin, IL-15, FGF-21 ve IL-6 yağ dokusu lipolizi, obezitenin önlenmesi ve termogenezi aktive etmektedir. FSTL-1 (folistatin ile ilişkili protein 1), apelin, FGF-21 kardiyovasküler sistem üzerine vaskülarizasyonun artması, aterogenezin azalması, kardiyoprotektif etki ve kan basıncının azalmasını sağlamaktadır. Kasın bu etkileri haricinde kemik üzerinde kemiğin güçlenmesi, tamiri ve formasyonunu

arttırıcı özellikler de görülmektedir. Kastan salınan IL-6 immün sistemi etkileyerek tümör gelişimini azaltabilmektedir.

Şekil-1. Kas dokusundan salınan miyokinler ve fonksiyonları



(Kaynak: Severinsen et al. Endocr Rev. 2020 Aug; 41(4): 594–609.)

AMPK: 5′-AMP-aktive protein kinaz; **BDNF:** beyin derive nötrofilik faktör; **FGF-2:** Fibroblast growth faktör 2; **FGF-21:** Fibroblast growth faktör 21; **FSTL-1:** follistatin-ilişkili protein 1; **GLP-1:** glucagon- benzeri peptid 1; **IGF-1:** insulin-benzeri growth faktör I; **IL-1ra:** IL-1 reseptör antagonisti; **LIF:** lösemi inhibitör faktör; **TGF-ß:** transforming growth faktör ß; **TNF:** tumor necrosis faktör.

Kasta ektopik yağ infiltrasyonu (miyosteatoz) iskelet kasında bulunan üç farklı yağ deposunu tanımlamak için kullanılmıştır:

1. Kaslar arası yağ dokusu, fasyanın altında ve kas grupları arasında bulunan hücre dışı yağ dokusu
2. Kas içi yağ dokusu, tek tek kas fasiküllerinde bulunan hücre dışı yağ dokusu
3. İntramiyoselüler yağ dokusu

Kas yağlanması, sadece aşırı enerji alımı veya yağ dokusu satürasyonu nedeniyle ektopik enerji depolanmasının bir sonucu

değil, aynı zamanda başka faktörler de kas yağlanmasında etkili olmaktadır. Kas yaralanması veya artmış glukokortikoid seviyeleri dahil olmak üzere çeşitli durumların neden olduğu multipotent öncü kök hücrelerinin adipojenik dönüşümü, kas yağlanmasının nedenlerinden biridir. Endojen glukokortikoid seviyeleri yaşla birlikte artar ve bu yaşlılarda ektopik dokularda yağ artışının önemli bir nedenidir. Kas içindeki yağ birikmesi, yaşlanma, yüksek yağlı diyet ve obezitenin neden olduğu mitokondriyal işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Aşırı lipid mevcudiyeti sırasında subkutan dokuda yetersiz yağ depolanması, rezistin salgılanmasını da arttırır ve kasta depolanmasını destekler. Uzun süreli yatak istirahati, değiştirilmiş leptin sinyali, seks steroid hormonu (hem östrojen hem de androjen) eksikliği gibi kemik iliği adipogenezine neden olan çeşitli durumlar, ayrıca kas içindeki yağ birikimini de etkiler.

Kas içi yağ birikimi için, düşük bazal adenozin trifosfat gibi mitokondriyal disfonksiyona bağlı olarak azalmış yağ oksidasyonu, yağ asidi metabolizmasının bozulmasına yol açar, bu da daha sonra kas içi yağ içeriğinin artmasına neden olur.

Kas kütlesi çok fazla arttığı zaman erkek ve kadında tüm nedenlere bağlı mortalitede artış da görülebilmektedir. Bazı çalışmalarda erkeklerde kas kitlesi 30 kg, kadında 21 kg üzerinde mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir. Bunun olası mekanizmaları arasında, artan total kas kitlesi ile dolaşan kan volümünün artması, artan kardiyak output ile sistolik kan basıncında artış ve gelişebilecek kalp yetmezliği riski ile kardiyovasküler risk artışıdır.

Visseral yağlanma; adrenerjik uyarıya duyarlı olması, salınan sitokinler nedeniyle trigliserid artışı, kan basıncının yükselmesi nedeniyle kardiyovasküler hastalık riskini artırabilmektedir. Bu aynı zamanda hepatik VLDL ve trigliserid partiküllerinin artışına yol açmaktadır. Böylece karaciğer yağlanması ve yağ birikimini artırabilmektedir. Artan yağ birikimi ile visseral yağ ve karaciğe-

rin korunmasını sağlayabilmek için vücut, gluteofemoral yağ miktarını artırarak korunma mekanizması oluşturmaktadır. Gluteofemoral yağ depo miktarının artması visseral yağlanmaya göre kardiyovasküler riski azaltmaktadır. Gluteofemoral bölgede VLDL den trigliserite dönüşümün daha az olması, postabsorbtif dönemde daha az yağ asiti salınımı ve adrenerjik reseptör aktivitesinin visseral yağ dokusuna göre düşüklüğü nedeniyle koruyucu rol üstlendiği düşünülmektedir. Kas yağlandığı zaman kronik inflamasyona bağlı olarak kasın ektopik yağlanan bölgesinden salınan inflamatuar adipokinler kasın katabolik aktivitesini artırır. Kas kütlesinin azalmasını sağlar. Kas içerisinde birikmiş yağ, mitokondriyal disfonksiyona yol açarak kas içinde insülin rezistansını artırır. Bu durum içerisindeki kas kaybı ve kasın yağlanmasına bağlı olarak sarkopeni durumunun artmasına ve metabolik aktivite değişikliklerine neden olur. Ektopik kastaki yağlanmanın koroner arter kalsifikasyonunu artırdığı, kas yağ oranının azalmasının kardiyovasküler riski ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

Ektopik kas yağlanması, iskelet kasında insülin aracılı glukoz kullanımını anlamlı olarak azaltır. Kasta azalmış insülin aracılı glukoz uptake, insülin sinyalizasyonunda bozulma, glukoz transportu, glukoz fosforilasyonu, glukoz oksidasyonu ve glikojen sentezi gibi postreseptör intraselüler defektler ile ilişkilidir. İskelet kasında insülin direnci primer bozukluk olup beta hücre yetersizliği ve aşikar hiperglisemi gelişiminden yıllar önce gelişebilmektedir. Bu nedenden dolayı intramiyoselüler yağ içeriği ve yağ asit metabolizması kasta insülin direncinin gelişiminde çok önemlidir. Bu insülin direnci koşullarında iskelet kasında mitokondrial oksidatif fosforilasyonda defekt mevcudiyeti intramiyoselüler yağ içeriğinin artışından sorumlu olabilir.

5. KAS DOKUSU EKTOPİK YAĞ İNFİLTRASYONU (MİYOSTEATOZ)

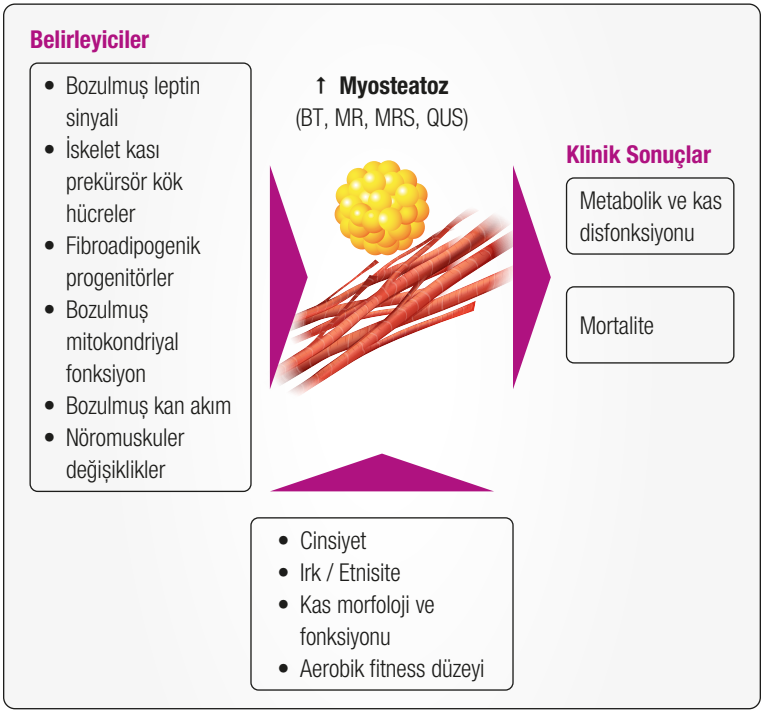
PREVELANS

Yaşlanma kas kütlesi ve kuvvet kaybına ek olarak yağ dokusunun yeniden dağılımına da yol açar, bu da deri altı yağ dokusunun ektopik yerlere (kas içi, kaslar arası, karaciğer) taşınmasına neden olur. Delmonico ve ark. 70-79 yaşları arasındaki Afrika ve Avrupa kökenli 1678 nispeten sağlıklı erkek ve kadınlarda beş yıl boyunca kaslar arası yağın BT ölçümlerindeki değişiklikleri inceledi. Kilo kaybı, kilo alımı veya katılımcıların kilosunun stabil olup olmadığına bakılmaksızın hem erkek hem kadınlarda yaşlanma ile orta uyluk kas içi yağlanmayı artmış buldu. İskelet kası yağ infiltrasyonu, obeziteden bağımsız olarak yaşlanmanın bir özelliği olarak görülmektedir. Kas yağlanmasında yaşa bağlı değişiklikler birkaç başka faktöre bağlı olabilir. VKİ veya toplam vücut yağındaki farklılıklardan bağımsız olarak kadınların erkeklerden daha fazla kas yağlanması olduğunu göstermektedir. Ama bazı çalışmalarda da yaş ve cinsiyet arasında hiçbir ilişki gösterilememiştir. Ayrıca kas yağlanmasında ırk ve etnik kökenin rolü tam anlaşılamamıştır. Afrika kökenli bireylerde daha yüksek düzeyde kas yağlanması vardır, ancak diğer visseral yağlanma gibi ektopik yağ depoları daha düşüktür. Miljkovic ve ark. Afrikalı-Karayipli ve yaşlı beyaz erkekleri karşılaştırdı ve Afrika kökenli erkeklerin, yaş ve toplam vücut yağı ile eşleştirildiğinde bile daha yüksek kaslar arası yağlanmaya sahip olduğunu gösterdi. Health ABC çalışması, çok daha yaşlı ve nispeten sağlıklı popülasyon çalışmasında yaşlanma ile kas yağlanması oranında önemli ırksal farklılıklar bulamamışlardır.

Kas yağlanmasında yaşa bağlı artış oranlarında hiçbir farklılık olmamasına rağmen kadınların erkeklerden daha yüksek kas yağlanma oranına sahip olma eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde Afrika kökenli bireyler, uyluktaki kaslar arası yağlanma dahil Hispanik olmayan beyazlardan daha yüksek kas yağlanma seviyelerine sahipti. Genel olarak diğer ırk /etnik gruplarda yetişkin bireylerde kas yağlanması hakkında çok az şey bilinmektedir.

5. KAS DOKUSU EKTOPİK YAĞ İNFİLTRASYONU (MİYOSTEATOZ)

Şekil-2. Yaşlanmayla birlikte miyosteatozdaki artışın potansiyel belirleyicileri ve klinik sonuçlarının şematik gösterimi



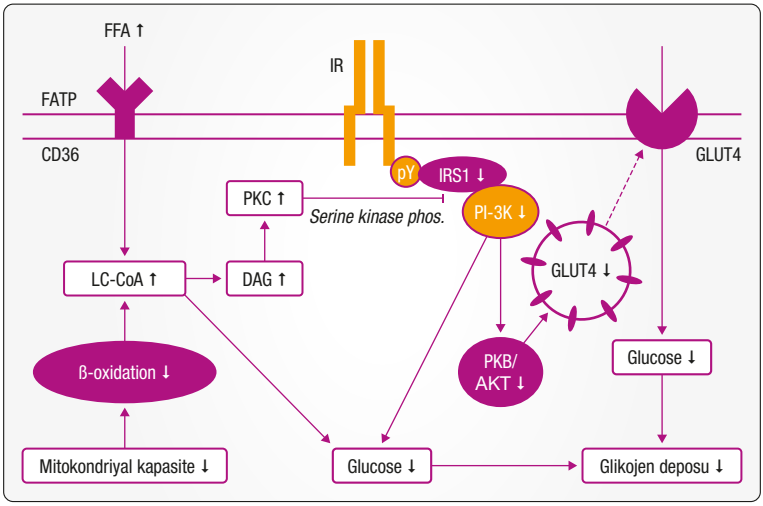
(Kaynak: Correa-de-Araujo et al. Front Physiol. 2020;11:963.)

KLİNİK

Kas yağlanması insülin direnci ve Tip 2 Diabetes Mellitus ilişkisi

İskelet kası postprandiyal glukozun %80'nini dolaşımdan temizler, iskelet kası yağ asidi oksidasyonu enerji gereksinimlerinin yaklaşık %90'nını sağlar. T2DM'li bireylerin %90'ından fazlasında gözlenen ana patofizyolojik durum miyositlerin insülin uyarısına yanıt vermemesi ve bunun sonucunda kas hücrelerine glukoz alımının bozulmasıdır. İskelet kası bu nedenle glukoz hemostazını sürdürmek için çok önemlidir.

Şekil-3. İskelet kası hücresinde insülin direncine yol açan hücresel süreçler



(Kaynak: Snel et al. Int J Endocrinol. 2012;2012:983814.)

Son on yılda çok sayıda çalışmada intramiyoselüler yağ ve insülin direnci arasında pozitif bir ilişki tanımladı. İnsülin direnci ve proinflamatuar faktörler (C-reaktif protein, interlökin-6, tümör nekroz faktör, leptin) ve tip 2 diyabet ile intermusküler yağın pozitif ilişkisi sadece birkaç küçük çalışmada gösterilmiştir.

İnsülinle uyarılan glukoz alımının önemli bir yeri olan iskelet kası, kan glukoz seviyelerinin kontrolünde ve T2DM riskinde anahtar bir rol oynar. Goodpaster ve ark. sağlıklı yaşlanma ve vücut kompozisyonu çalışmasının (Health ABC çalışması) 70 yaş ve üzeri 2.964 beyaz ve Afrikalı-Amerikan katılımcı arasında bilgisayarlı tomografi ile ölçülen uyluk kaslar arası yağ yoğunluğu ve T2DM arasında pozitif ilişki bildirmişlerdir. Tobago sağlık çalışması 6 yıl boyunca izlenen 40 yaş ve üzeri 1212 diyabetik olmayan Afrikalı-Karayip erkek arasında yürütülmüştür. Takip sırasında artan kaslar arası yağ genel ve santral yağlanmadan ve yaşam tarzı risk faktörlerinden bağımsız olarak T2DM riskini artırmıştır. Multi-ethnic study of ateroskleroz (MESA) ve Ameri-

ka'da yaşayan Güney Asyalılarda aterosklerozun aracıları (MASALA) 2615 kişinin olduğu çalışmada beyazlar ve Hispanik Amerikalılar arasında bozulmuş açlık glukozu ve T2DM ile abdominal kaslar arası yağ dokusu yağlanma ile ilişki bulmuş, ancak Güney Asyalı Amerikalılar, Çinli Amerikalılar ve Afrikalı Amerikalılar arasında bir ilişki bulamamışken, Afrikalı Amerikalılarda abdominal intermiyelositer yağlanma paradoksal olarak T2DM ile ters ilişkili bulunmuştur.

Bu anlamlı ilişkilere rağmen kas yağlanması ile hem insülin direnci hem de T2DM arasındaki nedensel ilişkilerin kurulması gerekmektedir. Kas yağlanmasının insülin direncinin bir belirteci mi veya aracısı mı olup olmadığı açıklığa kavuşturulamamıştır. Kas yağlanmasının metabolik sonuçlarının altında yatan potansiyel mekanizmalar şu şekilde gösterilmektedir:

1. Ektopik yağ esas olarak beyaz yağ dokusundan oluşur bu da kapillarizasyon ve selülaritede azalma gösterir. Artan kaslar arası yağ dokusu kaslara giden besleyici kan akışını bozabileceğini ve bozulmuş insülin difüzyon kapasitesi ve bozulmuş insülin direncine yol açabileceği varsayılır.
2. Yağ dokusunun artan birikimine bağlı olarak iskelet kası kan akışının azalmasının mekanizmaları tam olarak anlaşılmamış olsa da iskelet kası mikrovaskülaritesinde yapısal değişiklikleri içerebilir.
3. Kas lifine yakınlığı ile kaslar arası yağ dokusu miyokin salgılanmasının bozulması ve/veya proinflamatuar adipokinlerin üretiminin artması ve/veya anti-inflamatuar adipokinlerin üretiminin azalması yoluyla kas metabolizmasını ve insülin duyarlılığını etkileyebilir.

Son çalışmalarda kaslar arası yağ dokusunun miyostatin salınımı ile ilgili olduğu görülmüş. Daha yeni bulgular abdominal kaslar arası yağ dokusundan salgılanan faktörlerin muhtemelen inflamatuar adipokinlerin salgılanması ve artan makrofaj invaz-

yonu ve ayrıca artan lokal serbest yağ asitleri yoluyla kas insülin duyarlılığını doğrudan modüle edebileceğini göstermektedir. İskelet kası içindeki yağ birikimini insülin direnci ve tip 2 diyabet ile ilişkilendiren mekanizmalar hala belirsizdir ancak intramiyoselüler yağ birikiminin insülin reseptör substratı 1/fosfotidilinositol 3-kinaz yolunu ve büyüme faktörü tarafından düzenlenen yolu bozabileceğini öne sürmüştür. Miyositlerde artan yağ birikimine bağlı olarak lipid ara ürünlerinin (örn., diacilgliserol, oksitlenmiş lipid mediatörleri, seramidler) artan birikiminin insülin sinyallenmesinin bozulmasından sorumlu olabileceğini belirtilmiştir.

Artan kas arası yağ birikiminin, yağ hücrelerinden inflamatuar adipokinlerin lokal salgılanması yolu ile kas metabolizmasında ve insülin duyarlılığında değişikliklere neden olabileceği gösterilmiştir. Diğer bir teori kaslar arası yağın kasa giden besin kan akışını modüle edebileceği ve böylece insülin etkisini ve insülin difüzyon kapasitesini bozarak insülin direncine katkıda bulunabileceğidir.

Bu bulgular kas yağlanmasının iskelet kası insülin duyarlılığının önemli bir biyolojik düzenleyicisi olabileceği ve iskelet kasının insülin direnci için yeni bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir. Yine de kas yağlanmasını insülin direnci ve T2DM ile ilişkilendiren mekanizmaları anlamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kas yağlanması ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı dünyadaki en yaygın kronik karaciğer hastalığıdır. Çalışmalar kas yağ infiltrasyonunun nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı şiddeti ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Kas yağlanmasının nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında fibrozis şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte kas değişikliklerinin sadece ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğunun sonuçları olup olmadığı veya karaciğer hastalığının ilerlemesinden önce mi yoksa buna eşlik edip etmediği

bilinmemektedir. Kas yağlanması ve nonalkolik karaciğer yağlanması arasındaki ilişkinin iki potansiyel faktör olan insülin direnci ve visseral yağ alanından bağımsız olup olmadığının değerlendirildiği çalışmalarda; kas yoğunluğu nonalkolik karaciğer yağlanmasının tek anlamlı belirleyicisi idi.

Kas yağlanmasının alkolden bağımsız karaciğer yağlanmasının sonuçları olup olmadığı veya başlangıçlarının yağlı karaciğerden önce mi yoksa paralel mi olduğu büyük ölçüde bilinmemektedir. Sarkopeninin aksine hem erken hem de fibrozis döneminde nonalkolik yağlı karaciğerde kas yağlanması bulundu. Derecesi, karaciğer hastalığı aktivitesi ile güçlü bir şekilde ilişkiliydi ve ilişki visseral yağ veya insülin direncinden bağımsızdı.

Erken dönem nonalkolik yağlı karaciğerde sarkopeni olmadığı ve kas yağlanması ile nonalkolik karaciğer yağlanması arasındaki ilişkinin karaciğer hastalığının ciddiyeti ile ilişkili olduğu ve metabolik ortam tarafından açıklanamadığı belirtilmiştir.

Sirotik hastada miyosteatozun artışı da başlıca üç mekanizma üzerinden oluşur.

1. Kas kök hücreleri adipositlere diferansiye olur
2. Subkutan adipoz doku kapasitesinin taşması sonucu kas dokusunda biriken yağ dokusu artar, insülin direncinde artış olur, dolayısıyla miyosteatoz artar.
3. Serum amonyak miktarının artışı ile mitokondriyal disfonksiyon, insülin direnci ve kasta yağlanma artar.

Kas yağlanması lipid ve lipoprotein düzeyleri

Obezite ile serum lipidleri ve lipoproteinler arasındaki ilişkiler iyi kurulmuş olmasına rağmen ektopik yağ dokusunun lipidler üzerine etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Birkaç çalışma BT ile ölçülen kas yağlanması ile hem lipid hem de lipoprotein seviyeleri arasındaki ilişkileri araştırmıştır. Miljkovic ve ark. Tobago sağlık çalışmasından 1821 erkek hastada uyluk kas

yoğunluğu ile düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) arasında yaş, DXA ile ölçülen toplam vücut yağı, HOMA-IR ve yaşam tarzından bağımsız pozitif bir ilişki bildirdi. Ayrıca yaşa göre ayarlanmış uyluk kas yoğunluğunun yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-kolesterol) ile orantılı olduğunu bildirdiler, ancak bu ilişki diğer değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra zayıfladı. Trigliserid ile hiç ilişki bulunamadı.

Vella ve ark. MESA'da 1868 erkek ve kadından oluşan biraz daha yaşlı bir kohortu inceledi ve abdominal kas yoğunluğu ile total kolesterol arasında güçlü pozitif ve bağımsız bir ilişki bildirdi ancak LDL-K, HDL-kolesterol ve Trigliserid ile bu ilişki gözlenmedi.

İskelet kasının yağ dokusu infiltrasyonunun lipid ve lipoprotein seviyelerine üzerine etkisinin kas tipine, morfolojisine ve/veya işlevine göre değişebileceğini düşündürmektedir. Kas yağlanmasının lipid ve lipoprotein seviyeleri üzerindeki rolünü daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kas yağlanması ve inflamasyon

Araştırmalar iskelet kası yoğunluğunun orta yaşlı ve yaşlı erişkinlerde inflamasyonun biyobelirteçleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Miljkovic ve ark Afrika kökenli 471 erkek ve kadından oluşan bir kohortta uyluk kas yoğunluğunun C-reaktif protein (CRP) ile ters orantılı olduğunu, ancak IL-6 veya tümör nekroz faktör alfa (TNF alfa) ile ilişkili olmadığını bildirdi. Health ABC çalışmasında uyluk kaslar arası yağ dokusu 2651 yaşlı erişkinde IL-6, CRP, TNF-alfa ile anlamlı ve pozitif ilişki olduğunu bildirdi ancak ilişkiler cinsiyet ve ırka göre farklılıklar gösterdi.

Bu sonuçlar iskelet kasının yağ dokusu infiltrasyonunun obezite ile ilişkili kronik inflamasyona ve artmış kardiyometabolik hastalık riskine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

5. KAS DOKUSU EKTOPİK YAĞ İNFİLTRASYONU (MİYOSTEATOZ)

Kasta Gelişen Fizyolojik Değişiklikler

Aerobik metabolik özelliği yüksek liflere tip 1, anaerobik metabolik özelliği yüksek liflere tip 2, bunlara da beyaz hızlı kasılan kas lifleri denir. Kas yağlanması tip 2 kas liflerinin tip 1 liflere dönüşmesine yol açar, bu da kas kasılmasının kuvvetini ve hızını bozabilir. Kas gücünü etkileyen önemli bir faktör kas yağlanmasıdır. Hareketlilik ve fiziksel işlevdeki bozulma, düşme ve kırılma riskini artırabilir ve sonunda kırılganlık ve ölüme yol açabilir.

Gövde kaslarında artan kas zayıflaması bel ağrısı, yürüme ve ayakta durma dengesi gibi fiziksel performansta azalma ve hiperkifoz ile ilişkilidir.

Kas yağlanması pek çok onkolojik çalışmada çeşitli kanser türlerine sahip hastalar arasında benzer gövde kas kütlesine sahip ancak daha çok intermüsküler yağ infiltrasyonu olanlarda, daha yüksek derecelerde kemoterapi toksisitesi, tümör progresyonu görüldüğü bildirilmiştir. Kas yağlanması mortalite ile ilişkilidir.

Şekil-4. Miyosteatozun etkilerinin altında yatan potansiyel mekanizmalar

(Kaynak: Correa-de-Araujo et al. Front Physiol. 2017;8:87.)

5. KAS DOKUSU EKTOPİK YAĞ İNFİLTRASYONU (MİYOSTEATOZ)

TANI

İskelet kası yağ deposu miktarı, iskelet kası biyopsi örnekleri gibi invaziv analizler kullanılarak veya bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MR), magnetik rezonans spektroskopisi (MRS), periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi (pQTC), kalitatif ultrason gibi invaziv olmayan radyolojik teknikler kullanılarak belirlenir.

Kas biyopsisi

Kas yağlanmasının değerlendirilmesi için standart bir yöntem olarak kabul edilse de invaziv olması pratik olmasını engeller. Bu nedenle bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme teknikleri uygulama ve tekrarlanabilir olması açısından avantajlıdır.

Bilgisayarlı Tomografi

Kastaki ektopik yağ infiltrasyonunu ölçmek için belirlenmiş bir altın standart olmamasına rağmen bilgisayarlı tomografi özellikle büyük popülasyona dayalı çalışmalarda yağ deposunu araştırmak için en çok kullanılan görüntüleme yöntemi olmuştur. Kas yağlanmasının BT ile değerlendirilmesi esas olarak kas radyo-dansitesine dayanır (Hounsfield birimlerinde (HU) ölçülür). Kas yağlanması tanısı için ortalama HU kullanılmasının ana nedeni, kas yağ birikimi arttıkça kas radyo dansitesinin azalmasıdır. HU lipid içeriğinin doğrudan bir ölçüsü olup, biyopsi ile kas lipid içeriğinin doğrudan ölçümleri ile yüksek bir korelasyon gösterir. Şimdiye kadar yapılan büyük çalışmaların çoğu analiz kolaylığı ve kas biyopsileri ile doğrulanması nedeniyle uyluk kasları kullanılmıştır. Bununla birlikte, uyluk kaslarının vücuttaki tüm kasları temsil etmeyebileceği ve kas yağlanmasının değerlendirilmesi için pelvik kuşak ve karın diğer bölgeleri düşünülmüştür. Bununla birlikte toplam karın kas alanının kas radyo dansitesinin ölçümü kas ve yağın anatomik bilgilerini yansıtmaz.

Bu nedenle, yakın zamanda kas yağlanmasının değerlendirilmek için kaslar arası yağ dokusu alanının segmentasyonu önerildi. Ayrıca yakın tarihli bir çalışma kaslar arası yağ dokusunun bölümlere ayrılmış alanlarını, düşük dansite kas alanı ve normal dansite kas alanını gösteren bir kas kalite haritasının kullanılmasını önerdi. Önceden belirlenmiş eşiklere dayanarak, kas kalitesi segment bileşenlerine dayanarak normal dansite kas alanı (+30 ila +150 HU), düşük dansite kas alanın (-29 ila +29 HU) ve kaslar arası yağ dokusu (-190 ila -30 HU) olarak haritalar. Genel olarak normal dansite kas alanı kaliteli kasları yansıtır, düşük dansite kas alanı kas içi yağ dokusu ve hücre içi lipid içeren düşük kaliteli kasları yansıtır ve kaslar arası yağ dokusu kaslar arası yağ dokuyu ve kas çevresi yağ dokusu dahil olmak üzere yağlı dokuyu yansıtır.

Kas ölçümleri için kullanılan tercih edilen anatomik seviyeler konusunda karın kaslarının ölçümü için en sık L3 vertebra seviyesi, uyluk kasları için en sık uyluk ortası seviyesi kullanılmaktadır. Bunu L4 seviyesi ve göbek seviyesi izlemiştir.

Kas yağlanması için standartlaştırılmış tanısal eşik değeri yoktur. En yaygın kullanılan tanısal eşik değer Vücut kitle indeksi (VKİ) <25 olan hastalar için <41 HU; VKİ >25 olan hastalar için <33HU kesim değerleri, Martin ve ark. kanserli bir batılı hasta popülasyonunun ortalama radyo dansitelerine dayanır.

D3-kreatin seyreltme yöntemi

Kreatin kas enerjisinin doğrudan bir bileşenidir ve adenozin bifosfattan (ADP) adenozin trifosfatın (ATP) oluşmasına etki eder ve %95 ‘i yalnızca kaslarda bulunur. Tüm vücut yağsız dokuyu ölçmek için yeni bir yöntem olarak ortaya çıkıyor. Tüm vücut kitlesinin MR tahmini ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu gösterdi. Gelecekte klinik popülasyonlarda toplam yağsız kitleyi tahmin etmek için kullanılabilecek kolay erişimli basit bir yaklaşımdır. Kas kütlesi artık D3-kreatin kullanılarak doğrudan ölçülebilir.

Büyük prospektif yaşlı erkek kohortlarında D3 Cr kas kütlesi ölçümü ile fizik performans hareket kısıtlılığı ve yaralanmalı düşmeler arasındaki güçlü ilişkiler tanımlanmıştır. Düşük D3 kreatin kas kütlesi azalmış performans ve artmış olumsuz sonuç riski ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.

Magnetik rezonans görüntüleme

MR kas yağlanmasını ölçmek için BT cihazlarına göre radyasyon olmaması açısından avantajlıdır. Bir kas içindeki yağ miktarı ölçülebilir, ancak şu anda MR ile kas yoğunluğunun nicel bir değerlendirmesi mevcut değildir. MR tekrarlanabilirlik ve güvenirlilik ile kas gruplarının ve yağ depolarının (kas içi ve kaslar arası) ayırt edilmesini ve görselleştirilmesini sağlayan yüksek kaliteli bir görüntü sağlar. Magnetik rezonans spektroskopisi (MRS), adipositlerde depolanan ekstramiyoselüler lipid metilen ve metil gruplarının ve miyoplazmada küresel damlacıklarda depolanan intamiyelositer lipidlerin proton rezonanslarını tanımlayan spektroskopik bit tekniktir. MRS intramiyoleselüler ve ekstramiyoselüler arasında ayrım yaptığı ve radyasyon tehlikesi içermediği için BT'ye göre avantajlıdır. Son MRS çalışmaları ekstramiyoselüler lipid depolarından ziyade intramiyoselüler lipid depolarının insülin direncini etkilediğini öne sürdüğü için yağ depolanmasını ayırt etme yeteneği avantajlı olabilir. MR tüm kaslara veya metal implantlara olan kişilere uygulanamaz ayrıca pahalı ve zaman alıcı olabilir.

Periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi

Birkaç popülasyon çalışmasında kullanılmış ve daha düşük maliyet, daha düşük radyasyon dozu ve taşınabilirlik gibi yararlar göstermiştir. pQTC'nin alt bacak veya kol gibi ölçüm alanı açısından sınırlamaları vardır ve bireysel kas gruplarını net olarak ayırt edemez. Kas içi ve kaslar arası yağ dokusu arasındaki fark net olarak ayırt edilemez. Standart bir analiz protokolü yoktur ve kasların manuel olarak segmentasyonu gerekli olabilir.

Kantitatif ultrason (QUS)

Sadece kas kütlesini değil aynı zamanda doku bileşimini de tahmin edebilen düşük maliyetli ve taşınabilir bir görüntüleme olarak ortaya çıkmaktadır. Kas yağlanmasını yansıtan kas kalınlığını ve ekojeniteyi ölçebilir. Düşük maliyet, radyasyon tehlikesi olmaması, taşınabilirlik gibi pekçok avantajı vardır, ancak cihazlar arası ve kişisel değişkenlik, kas yağlanmasını değerlendirmek için standart bir yaklaşım olmasını engeller.

DXA

Yağ kütlesi DXA ile doğru ve hassas bir şekilde ölçülebilirken kas kütlesi ölçümü için daha az güvenilirdir. Bazı yöntemler (toplam vücut suyu, biyoelektrik empedans, DXA) sadece kas kütlesini değil aynı zamanda vasküler, fibrotik ve bağ dokusu gibi yumu-

Tablo-1. Miyosteatoz Değerlendirme Modaliteleri

	Bilgisayarlı Tomografi (BT)	MR spektroskopi (MRS)	Periferik Kantitatif BT	Kalitatif USG Kas kalınlığı ve ekojenitesi
Kas ölçümü	Dansite (HU), NAMA, LAMA, IMAT	IMCL, EMCL	Dansite (HU), IMAT	Taşınabilir
Ulaşılabilirlik	Düşük	Çok sınırlı	Taşınabilir	-
İyonizan Radyasyon	++	-	+	
Tekrarlanabilirlik	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Düşük
Maliyet	Yüksek	Çok Yüksek	Düşük	Düşük
Ek avantajlar	Başka nedenle çekilmiş BT'den elde edilebilir	Hücre içi lipidi ölçebilir	Aksiyal bölgeyi ölçemez	Epidemiyolojik çalışmalarda faydalı
Ek dezavantajlar		Sadece çalışma için kullanılabilir		Ölçümler standardize değil

HU: Hounsfield birimi; **NAMA:** Normal atenüasyon kas alanı; **LAMA:** Düşük atenüasyon kas alanı; **IMAT:** Kas lifleri arası ve kas içi yağ dokusu alanı; **IMCL:** İntramiyoselüler lipid; **EMCL:** Ekstramiyoselüler lipid.

şak dokuları ve ayrıca organ ağırlığını ve suyu içeren yağsız kütleyi değerlendirir. DXA ile apendiküler yağsız kütle (ALM) veya kollar ve bacaklardaki yağsız kütlenin ölçümü, total vücut yağsız kütlesinden çok yaklaşık kas kütlesini daha iyi gösterdiği için sıklıkla boya göre standardize edilir.

TEDAVİ

Kilo kaybı

Hipokalorik diyet ile ortalama (3-11 kg) kilo kaybı ile kas içeresindeki intramiyoselüler lipid düzeyindeki azalmalar maalesef insülin sensitivitesini iyileştirmek için yeterli değildir. İntramiyoselüler lipid düzeyini azaltmak için en az 8 kg kayıpla normal diyetten 500 kalori azaltılması açlık kan şekerini ve glukoz toleransında iyileşme gösterebilmektedir.

Yapılan çalışmada obez, insülin kullanan T2DM'li hastalarda ortalama 20 kg kaybı ile periferal insülin sensitivitesi haricinde kas içi yağ oranlarının azaldığı gösterilmiştir.

Egzersiz

Egzersiz kas içi yağlanma ve akümülasyonunu azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Egzersiz ile beraber meydana getirilen kilo kaybı ile intramusküler seramid oluşumu ve DAG azalması sağlandığı gösterilmiştir. Bu durum hasta 3 kg kaybetse bile görülebilmektedir. Sonuç olarak hafif kilo kaybı intramiyoselüler yağ azalması üzerine etkisi bulunamamıştır fakat insülin sensitivitesini egzersiz ve kilo kaybı iyileştirir. Ama yüksek miktarda kilo kayıpları hem sensitivitesini iyileştirmekte hem de intramiyoselüler lipid birikimini azaltabilmektedir. Sedanter yaşayan saf insülin rezistansı olan kişilerde intramiyoselüler yağ birikimi, oksidatif stres kapasitenin azalması, insülin sinyal yolağı bozulmasını sağlamaktadır. Sonuç

olarak egzersiz ile kilo kaybı, insülin sizyalizasyonu, mitokondri sağlığı ve kapiller kan basıncını arttırarak hipoksinin neden olduğu AMP kinaz azalmasına böylece GLUT-4 miktarının ve translokasyonunu insülinden bağımsız olarak artmasına neden olmaktadır.

Pioglitazon

Nükleer Reseptör PPAR gamma ilişkili olarak adipoz doku, kas ve karaciğerde insülin direncini azaltır. İnsülin duyarlılığını iyileştirir. Hepatik glukoz yapımını azaltır ve periferik dokularda glukoz uptake artar. Glukoz metabolizmasının bu etkisinin ötesinde Pioglitazon lipid metabolizması, kan basıncı, endotel fonksiyonları, adiponektin ve CRP üzerinde olumlu etki yapar. Hayvan çalışmalarında tiazolidinedion (TZD) tedavisi ile iskelet kasında AMPK aktivitesi artırdığı ve böylece insülin duyarlılığının ve mitokondrial oksidatif metabolizmasının iyileştiği gösterilmiştir. Pioglitazon kullanımı ile lipotoksisite engellenip kas lipid metabolizmasında etkili birçok gen ekspresyonunu regüle edilerek insülin duyarlılığı artırılır. Böylece iskelet kası ve adipoz dokuda glukoz uptake artar ve hepatik glukoz yapımı azalır. Pioglitazon iskelet kasında insülin uyarılı otofosforilizasyonu; tirozin kinaz aktiviteyi potansiyelize eder. İnsülin direnci olan kas hücrelerinde Pioglitazon ile tirozin fosforilasyonu IRS IP-3 sistemi glukoz uptakenin artması yanında MAPK yolak inhibisyonu gösterilmiştir. Glut 5 fruktoz transportu ile ilişkili olup deneysel çalışmalarda diyabetik hastalarda arttığı bulunmuştur. Kasta sadece GLUT-4 değil, GLUT-5 ve 12 mevcut olup Pioglitazon diyabetlilerde artmış olan GLUT-5 protein ekpresyonunu azaltarak mitokondrial oksidatif enzim sisteminde iyileşmeler meydana getirebilmektedir.

Pioglitazon preadiposit diferansiyasyonu yağ asit sentezini transport ve depolanmayı regüle eder. Lipidlerin iskelet kasında adipoz dokuda yeniden dağılımını sağlar. Pioglitazon kas lipid düzeylerini azaltarak lipidleri ektopik bölgeden subkutan bölgeye taşıyarak insülin duyarlılığını artırır. Böylece lipotoksisteyi azaltır.

DAG protein kinaz C'yi aktive eder. Böylece mitokondrial disfonksiyonunu düzeltir. Bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde Pioglitazon tedavisi ile insülin duyarlılığının %65'e yakın artırılabileceği, intramiyoselüler yağ birikiminin ise %35 azaltılabileceği gösterilmiştir. TZD adipoz dokuda adiponektin yapımını artırarak kasta lipid metabolizmasını iyileştirir. Bu durum AMPK aktivasyonunayol açar. TZD ile artmış olan adiponektin düzeyleri insülin duyarlılığını artırırken, iskelet kasındaki yağ asidi beta oksidasyonunu da azaltabilmektedir. PIO ile yapılmış çalışmalarda plazmadaki adiponektin düzeyi 3 kata kadar artış gösterebilmektedir. PIO ayrıca yağ dokusundan salgılanabilecek olan IL-6, rezistin, TNF-alfa gibi zararlı sitokinleri azaltabilmektedir. Böylece kasın yağlanması ile meydana gelecek oksidatif stresin de azalmasına yol açar. Pioglitazon insülin direncini azaltırken sempatik aktivite üzerine ek yararları olduğu bilinmektedir. Pioglitazon ek olarak bu etkileri ile kasın içindeki mitokondriyal kapasiteyi artırabildiği için egzersiz kapasitesini de artırabilir. Ek olarak pioglitazon kas içindeki trigliserid içeriğinin normalleşmesine de katkıda bulunabilir.

Metformin

Rasouli ve ark. bozulmuş glukoz toleransı olan hastaları 45 mg/gün pioglitazon veya 2 gr/ gün metformin almak üzere 2 gruba randomize etmişlerdir. Pioglitazon alan hasta grubunda intramiyoselüler yağ depolanmasında azalma görülürken metformin grubunda hiçbir etki olmamıştır. Teranishi ve ark diyabetik hastalarda metformin ve pioglitazonun karaciğer ve iskelet kası intraselüler lipid içeriği üzerine etkisini karşılaştırmışlar, pioglitazon serum adipokinin konsantrasyonunu etkileyerek ve intraselüler trigliserid içeriğini hem karaciğer hem de kas içinde azaltarak insülin duyarlılığını iyileştirirken metforminin anlamlı etkisi olmamıştır.

Bunlar dışında miyostatin inhibitörleri ve testosteron ile ilgili az sayıda çalışma vardır, ancak henüz anlamlı etkileri olduğunu gösteren çalışma yoktur.

6. YAĞLI KARACİĞER

Fırat Bayraktar, Selçuk Dağdelen, Tamer Tetiker, Hasan İlkova, Orhan Sezgin

TANIM

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) aşırı alkol alımı veya ilaç kullanımı gibi hepatik steatozun diğer nedenlerinin yokluğunda görüntüleme veya histolojik incelemelerde hepatositlerin >%5'inde hücre içi yağ birikmesi ile tanımlanır. NAYKH, basit steatozdan, nonalkolik steatohepatit (NASH), fibrozis, siroz ve/veya hepatoselüler karsinoma ilerleyebilen klinikopatolojik bir sendromdur.

EPİDEMİYOLOJİ

NAYKH obezite ve metabolik sendromun artışına paralel olarak tüm dünyada en sık karşımıza çıkan kronik karaciğer hastalığıdır. NAYKH günümüzde karaciğer transplantasyonunun 2. sırada en önemli nedenidir. NASH prevalansı arttıkça, NASH'ın karaciğer transplantasyonu için ilk sırayı alması beklenmektedir. Çocukluk çağı dahil her yaş grubunda, ancak en sık 40'lı yaşlardan sonra karşımıza çıkar.

Obezite ve metabolik sendromun yaygınlık oranlarındaki artışla uyumlu olarak, NAYKH prevalansı son 20-30 yılda yaklaşık 2 kat artarak dünya nüfusunun %25'inden fazlasına ulaşmıştır. Prevalans yaşla birlikte artar ve erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Tip 2 diabetes mellituslu (T2DM) hastalar gibi yüksek riskli popülasyonlarda prevalans %60-70'in üzerinde tahmin edilmektedir.

İnsülin direnci, metabolik sendrom, obezite, hipertansiyon (HT), dislipidemi ve diyabet saptanan olgularda NAYKH gözlenme olasılığı genel popülasyona göre anlamlı olarak yüksektir. Özellikle T2DM ile NAYKH arasında karşılıklı sıkı bir ilişki vardır. Diyabe-

tin kronik komplikasyonları gibi NAYKH'nın da prediyabetli bireylerde var olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle diyabet tanısı alan kişilerde NAYKH araştırılmalı ya da NAYKH saptanan hastalar diyabet yönünden incelenmelidir. Tip 2 diyabetik bireylerde NAYKH insidansının artışı yanında, hastalığın ağır formlarına dönüşümünde de artış (NASH sıklığı >%30, orta ileri fibrozis sıklığı >%15) söz konusudur. Epidemiyolojik veriler diyabetli bireylerde siroz ve primer hepatosellüler karsinom (HCC) prevalansının 2-4 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir. NAYKH, kardiyovasküler hastalık (KVH) risk öngördürücüsüdür ve basit yağlanma dahil KVH riski artmıştır. NAYKH'nın karotid arter intima-media kalınlığında artış, akım aracılı vazodilatasyonda bozukluk, artan arteriyel sertlik veya artan koroner arter kalsifikasyonu gibi çeşitli subklinik ateroskleroz belirteçleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yakın tarihli ve 34.000 hastalık bir meta-analizde, NAYKH'lı hastalarda ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olayların gelişme riski %65 oranında artmıştır.

GENETİK ÖZELLİKLER

Genetik faktörlerin, beyazlarda yaklaşık %27'lik bir kalıtım yüzdesi ile NAYKH'nın hem gelişiminde hem de şiddetinde önemli bir rol oynadığı saptanmıştır. PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7 ve HSD17B1 gen varyasyonların, NAYKH gelişiminde rol oynayan karmaşık patofizyolojik mekanizmalar üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir.

TANI-TARAMA

Genel popülasyonun NAYKH açısından taranması önerilmez. Metabolik risk faktörleri varlığında ve insülin direnci durumunda birey araştırılmalıdır. Tip 2 diyabetliler; iki veya daha fazla metabolik risk faktörü olanlar (santral obezite, trigliserid ≥ 150 mg/dl

veya trigliserid düşürücü tedavi alınıyor olması, HDL-kolesterol erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl, sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg veya antihipertansif tedavi alınıyor olması ve bozulmuş açlık glukoz glukozu (100-125 mg/dL, prediyabet) ve tesadüfen saptanan karaciğer steatozu ve yükselmiş aminotransferaz düzeyleri olanlarda fibrozis gelişim riski yüksektir. Bu grup hastaların NAYKH açısından değerlendirilmesi ile gelişebilecek KVH, siroz, HCC ve diğer kanserler gibi komplikasyonların önlenmesi olası olabilecektir.

Noninvaziv tanı yöntemleri: Detaylı öykü, tıbbi hikaye ve fizik muayene, karaciğer enzim yüksekliği ya da USG bulguları ile hepatosteatozdan şüphelenilir. Hastaların çoğu asemptomatiktir; semptom varsa da genelde nonspesifiktir. NAYKH'den kuşkulanılan bireylerde alkol tüketimi (kadınlarda haftada 14 birim alkolden fazla veya erkeklerde haftada 21 birim alkolden fazla), kronik hepatit C, otoimmün karaciğer hastalığı, Wilson hastalığı ve hemokromatoz varlığı da sorgulanmalıdır. Ayrıca iyi bir ilaç kullanımı anamnezi alınmalıdır. Metabolik sendromun özelliklerinin yanısıra NAYKH ile ilişkili olabilecek hipotiroidi, hipogonadizm, polikistik over sendromu (PCOS), hipopituitarizm olasılığı da araştırılmalıdır. Fizik muayenede ileri karaciğer hastalığı/siroz bulguları olup olmadığı incelenmelidir. NAYKH olan hastalarda yaklaşık %25 vakada hepatomegali ve bazen eşlik eden komplikasyonlara ait bulgu ve belirtiler de saptanabilir.

NAYKH Değerlendirmesi ve Tanıda Kullanılan Testler

Başlangıç

- DM, HT, KVH özgeçmiş ve soy geçmiş, hikaye
- BKİ, bel çevresi, ağırlık değişimi
- Hepatit B ve C infeksiyonu
- Steatoz ilişkili ilaç kullanımı
- ALT, AST, GGT (AST/ALT oranı <1'dir. Ancak ileri fibrozis ve siroz varlığında oran 1'in üzerine çıkabilir)
- AKŞ, gerekliyse HbA1c, OGTT

- Hemogram
- Lipid paneli, ürik asid
- Ultrasonografi (USG)

Genişletilmiş (Öncelikli olasılık ve klinik değerlendirmeye göre)

- Ferritin, transferrin
- Çölyak, tiroid hormon düzeyleri, gonadal hormonlar, hipofiz hormonları ve PCOS yönünden araştırma
- Diğer karaciğer hastalıkları için testler (ANA, AMA, ASMA, immünglobulinler Wilson, otoimmünite, alfa-1antitripsin)

Fibrozis skorlama yöntemleri

NAYKH olgularında fibrozis riskinin ortaya konması için geliştirilen bazı skorlama sistemleri bulunmaktadır. Orta ve şiddetli fibrozis (Evre 3-4 fibrozis) tanısı için en sık kullanılan ve geçerliliği onaylanmış skorlama sistemleri NAYKH fibrozis skorlaması (NFS) ve fibrozis-4'dür (FIB-4). NFS'de kullanılan parametreler, yaş, BKİ, bozulmuş açlık glukozu veya diyabet varlığı, ALT, AST, trombosit sayısıdır (www.nafldscore.com). Olgular, ileri evre fibrozis açısından yüksek (>0.676), orta (-1.455-0.676) ve düşük (<-1.455) riskli olarak sınıflandırılır. FIB-4 skorlamasında yaş, ALT, AST ve trombosit sayısı kullanılır. (www. gihep.com). FIB-4 skorunun 65 yaşta < 2) olmasının ileri fibrozis açısından negatif prediktif değeri %90'dır, >2,67 olması durumunda ise fibrozis saptanması açısından özgünlük %97, pozitif prediktif değer %60-80'dir. Bu nedenle FIB-4 skorlaması birinci basamakta karaciğer fibrozisinin ilk değerlendirilmesinde basit, kullanışlı, ucuz bir testtir. FIB-4 skorlamasında fibrozis riski düşük[2,67] saptanan hastalar görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilir.

Fibrozis riskini belirlemede **biyokimyasal parametrelerin** kullanımı için bazı çalışmalar yapılmış ve halen yapılmaktadır. Bunlar içinde valide edilmiş olanı **ELF skorlaması**dır. Bu, 3'lü bir marker setinden oluşur: TIMP-1 (Tissue inhibitor of metalloproteinases 1), PIIINP (Amino terminal propeptide of type III procol-

lagen) ve HA (Hyaluronic acid) kronik karaciğer hastalığındaki fibrozis dönemleriyle iyi korelasyon göstermektedir. AACE 2022 klavuzunda fibrozis riski değerlendirmesinde önerilen yöntemlerdendir. ELF değeri <7.7 ise düşük riskli, 7.7-9.8 orta risk>9.8 yüksek risk kabul edilmektedir.

Tablo-2. Fibrozis Değerlendirilmesinde Kullanılan İnvazif Olmayan Yöntemler

Test ismi/yöntem	**İleri fibrozis için sınır değerler**
İnvazif olmayan biyobelirteç saptama metodları	
NAYKH fibrozis skoru	≤–1,455 >0,676
FIB-4 indeks	<1,3 >2,67
Artmış karaciğer fibrozis testi	≥9,8
FibroTest (FibroSure)	>0,30 >0,70
İnvazif olmayan görüntüleme	
FibroScan (VCTE temelli)	< 8 >12
MRE	>3,64

FIB-4: Fibrozis-4, **VCTE:** Vibrasyon-kontrollü transiyen elastografi, **MRE:** Manyetik rezonans elastografi

Görüntüleme Yöntemleri

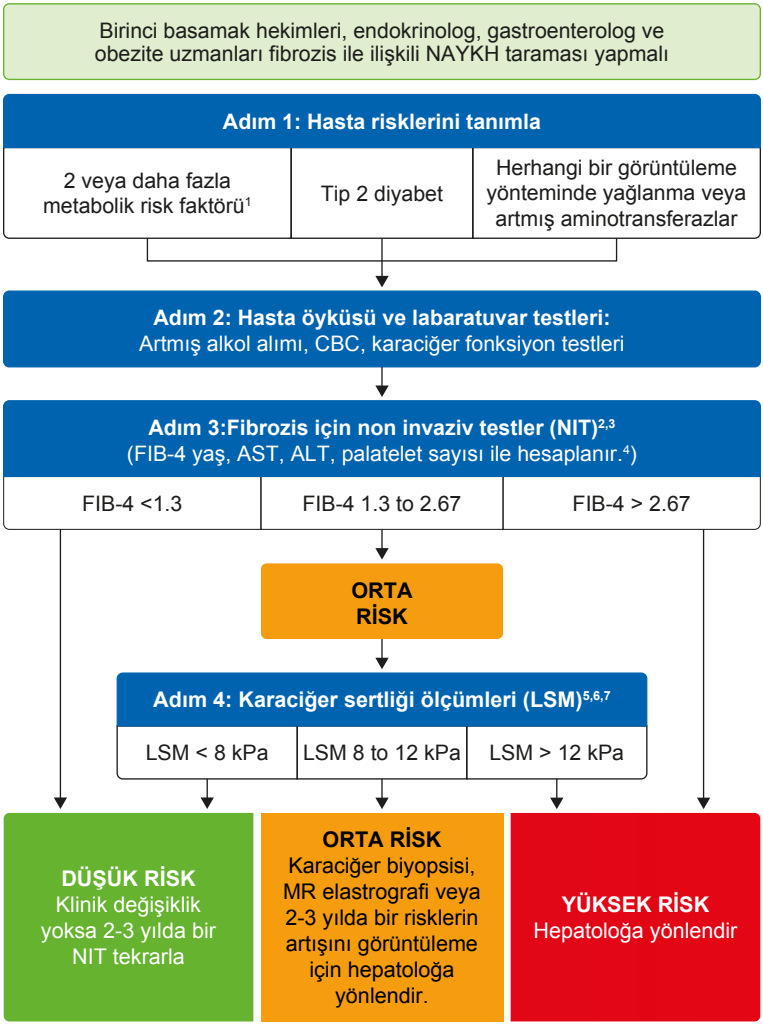
USG, NAYKH taranmasında ilk kullanılması gereken yöntemdir. MR spektroskopi yağlanmanın saptanmasında, MR elastografi fibrozisin tanınmasında en güvenilir yöntemlerdir. Ancak bu yöntemlerin araştırma amaçlı kullanılması önerilir. Transient elastografi (FibroScan™) NAYKH hastalarında yağlanma ve fibrozis düzeyinin saptanmasında kullanılabilmektedir. FIB 4 skorlamasında risk tanımlanan hastalara Vibrasyon kontrollü transient elastografi (VCTE) temelli FibroScan™ veya MRE ile karaciğer sertlik ölçümü (liver stiffness measurement, LSM) yapılmalıdır.FibroScan daha ucuz olduğu için tercih edilmekte-

dir. FIB-4 skoru 1,3 ila 2,67 arasında olan orta riskli hastalarda da LSM yapılmalıdır. FibroScan skorları kilopaskal (kPa) şeklinde bildirilir. Sınır değer olarak 8,2 kPa alındığında evre 2 fibrozisi ön gördürmede negatif prediktif değer, hasta gruplarının farklılığına göre, % 61 ila 97 arasındadır. Skor < 8,2 kPa ise ileri evre fibrozis > % 80 negatif prediktif değer ile dışlanabilmektedir. Sınır-değer 8 kPa olarak kabul edildiğinde de klinik önemli fibrozisi dışlamada yüksek duyarlılık görülmektedir. FibroScan değeri < 8 kPa ise klinik olarak önemli fibrozis dışlanabilir ve bu hastalar 2-3 yılda bir invazif olmayan testlerle takip edilebilirler. Skor > 12 ise hasta klinik olarak önemli fibrozis için yüksek riskli gruba girer. FIB-4 skoru >2,67 ve FibroScan skoru ≥12 olan hastalarda ileri karaciğer hastalığı düşünülür ve genellikle biopsi yapılır. FibroScan skoru ≥ 20 ise siroz düşünülmelidir. Skor 8-12 kPa arasında saptanmışsa hastalar tanısal değerlendirme için yine KC biyopsisi veya MR elastografi yapılması açısından değerlendirilebilir ama hasta istemezse takip de planlanabilir. MRE ile fibrozis yaygınlığı araştırılmalıdır. Bu imkan yoksa KC biyopsisi planlanabilir.

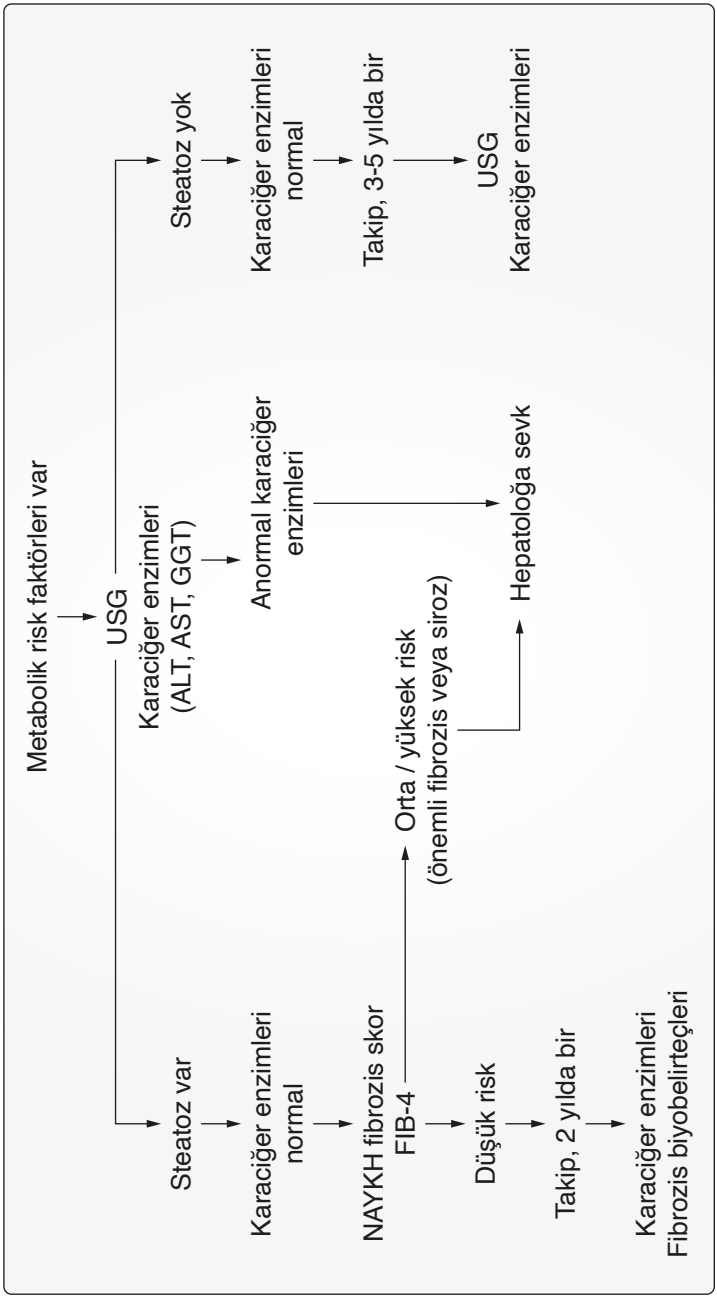
Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisinin morbidite ve nadir de olsa mortalite riski nedeniyle, öncelikli olarak noninvazif yöntemlerle fibrozis riski yüksek olan hastalar belirlenmeli ve biyopsi gerekmeyen hastalar ayırt edilmelidir. NASH histolojik bir tanıdır. Karaciğer biyopsisi NAYKH tanısında altın standart tanı yöntemidir. Fakat AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) tarafından tanımlandığı şekliyle ideal karaciğer biyopsi materyalinin en az 20 mm uzunluğunda olması ve en az 11 portal alan içermesi gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda örneklem yetersizliği %30'a varabilmektedir.

Şekil 1. NAYKH/NASH ile İlişkili Fibrozis İçin Tarama



1. Metabolik risk faktörleri: bel çevresi obezitesi, yüksek trigliseritler, düşük HDL kolesterol,hipertansiyon, prediyabet veya insülin direnci. **2.** 65+ hastalarda FIB-4<2.0 düşük cuttoff olarak kullanılır, yüksek cutoff değişmez. **3.** Diğer NIT değerleri rutin labaratuvar teslerinde FIB-4 testinden türetilmiştir. **4.** Birçok online FIB-4 hesaplayıcısı kullanılabilir: https://www.mdcalc.com/fibrosis-4-fib-4index-liverfibrosis gibi. **5.** Eğer Vibrasyon kontrollü transient elastrografi (VTE, FibroScan) kullanılamıyorsa ultrason kabul edilebilir. **6.** VCTE (FibroScan) için LSM değerleri. Bidimensional shear wawe elastrgrafi veya point share wawe elastrografi gibi teknikler de LSM hesaplamasında kullanılabilir. FIB-4 veya APRI'ye dayalı olarak veya LSM'nin kullanılamadığı durumlarda kanıtlanmış belirsiz veya yüksek riskli kabul edilen hastalar için ticari olarak mevcut kan NIT'leri düşünülebilir. **7.** Eddowes et al.38 VCTE'de LSM için 8.2 and 12.1 kPa cutoff olarak kullanır. Validation of simple (rounded) cutofları, Papatheodoridi et al. çalışmasında raporlanmıştır.



Şekil-2. Tanı ve Takip Algoritmi

TEDAVİ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkole bağlı ve sekonder karaciğer yağlanması yapan sebeplerin dışında, genellikle insülin direncine bağlı olarak gelişen hepatik yağ içeriğinin arttığı klinikopatolojik bir durumdur. Kardiyovasküler hastalık riskinde artış yapması, karaciğer yetmezliğine ilerleyebilmesi ve hepatosellüler karsinom riskinde artış yapabilmesi NAYKH'yi önemli kılmaktadır.

NAYKH tedavi hedefleri:

- Karaciğer hastalığının ilerleyişini durdurmak ve/veya geriletmek
- Metabolik riski yönetmek
- Kardiyovasküler riski yönetmek

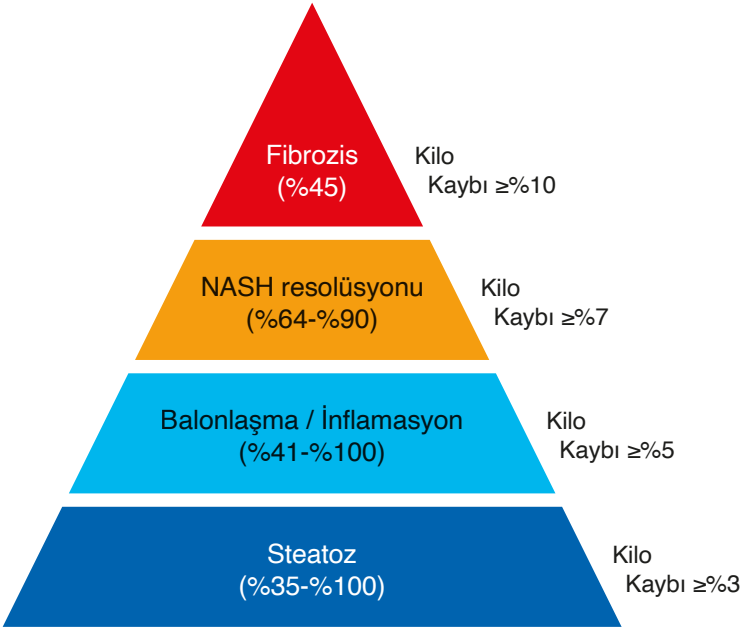
NAYKH tedavisi üç ana başlık altında toplanmıştır:

1. Nonfarmakolojik tedavi (Yaşam tarzı değişiklikleri)
2. Farmakolojik tedavi
3. Bariatrik cerrahi.

NONFARMAKOLOJİK TEDAVİ (YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİ)

Yaşam tarzı değişikliği bütün hastalara ve hastalığın her evresinde önerilmelidir. Alkol tüketimi varsa sonlandırılmalı ya da olabildiğince azaltılmalıdır. Erkeklerde 21 birim, kadınlarda 14 birim/-hafta'nın altına indirilmeli, ileri dönem hastalarda ise hiç alınmaması önerilmelidir. Sigaranın, kardiyovasküler riski azaltmak açısından yasaklanması uygundur. Kilo fazlalığı olan hastaları, kilo kaybetmeleri yönünde motive etmek gerekir. Bu hastalarda günlük kalori alımı 500-1000 Kcal azaltılmalıdır. Her hastanın bedensel, sosyal, sağlık özelliklerine uygun ve hastanın azami uyum sağlayabileceği bir tıbbi beslenme tedavisi önerilmelidir. Kişiselleştirilmiş beslenme tedavisinde, hastanın durumuna göre zaman zaman değişiklik yapılması gerekebilir. Hastayı güçsüz bırakmamak ve protein yıkımını engellemek için çok hızlı kilo

kaybından kaçınılmalı ve haftalık kilo kaybı 0.5-1 kg olarak belirlenmelidir. Kilo kaybı arttıkça karaciğer yağlanmasında azalma kaydedilir. Sağlanan kilo kaybı %3 düzeyinde olsa bile steatoz yönünden yararlı etkiler gösterilmiştir. Kayıp %7 olduğunda, inflamasyonda histolojik düzelme kaydedilirken, %10'u bulduğunda fibrozisin geriletilmesi ve fibrozisteki ilerlemenin durdurulması sağlanabilmektedir. Şekil 'de kilo kaybı ile sağlanan yararlar şematik olarak gösterilmektedir.



Şekil-3. Kilo kaybının NAYKH üzerine etkileri

Fruktozun fazla tüketiminden kaçınılmalıdır. Bu nedenle yüksek miktarda fruktoz içeren yiyecek ve içecekler sınırlandırılmalıdır. Önerilen günlük maksimum miktar 100 g'lık meyve porsiyonundan günde 1-2 porsiyon/gün olmalıdır. Diyet içecekler ve işlenmiş gıdaların tüketiminden kaçınılmalıdır. Günlük lif alımının 20-40 g/gün olacak şekilde arttırılması önerilir. Bunun 5-15 gramı çözünebilir liflerden oluşmalıdır. Total yağ, günlük kalori

ihtiyacının %20-35'ini oluşturmalıdır. Doymuş yağlar günlük kalori ihtiyacının %7-10'unu geçmemeli, %5-10 oranında poliansatüre yağ asidi ve %15-20 oranında monoansatüre yağ asidi ihtiva etmelidir. Trans yağ asidleri alınmamaya çalışılmalı ve mutlaka günlük kalori ihtiyacının %1'ini geçmemelidir. Günlük kalori ihtiyacının yaklaşık %20'si proteinlerden karşılanmalıdır. Akdeniz diyetinin faydası gösterilmiştir. Hayvansal protein alımında et kaynağı olarak balık tüketimin artırılması önerilir. Herhangi bir makronutrientin tamamen kesildiği diyetler yerine kişinin sosyokültürel alışkanlıkları ve diyet uyumu göz önüne alınarak, dengeli ve sürekli uygulanabilir diyetler (%45-50 KH, <%35 yağ, kalanı protein) önerilmelidir. Karbonhidrat alımında, temel enerji kaynağının karbonhidrat olduğu unutulmamalı, bunu karşılamak için kompleks karbonhidratlara ağırlık verilmeli ve rafine şekerden uzak durulmalıdır. Kahvenin NAYKH üzerine koruyucu etkisi gösterilmiştir. Günde 3 fincan, şekersiz çekirdek kahve tüketilebilir. Antioksidan özellikli olduğu düşünülen mikronutrientler olarak tarçın, enginar gibi gıdaların NAYKH hastalarında yararlı olduğunu veya progresyonu önleyip gerilettiğini gösteren ciddi kanıt çalışmaları (İnsanlarda iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışma ya da A kanıt düzeyi oluşturabilecek prospektif randomize kontrollü çalışma metaanalizi gibi) yoktur.

Fiziksel inaktivite NAYKH'de hastalık progresyonu ve komorbit riskleri artırmaktadır. Hareketsiz geçen zamanların azaltılması; fiziksel aktivitenin artırılması (günlük ≥10.000 adım) önerilir. Haftada minimum 150 dakika aerobik egzersiz, 2-3 kez 20'şer dakikalık direnç egzersizi (itme, çekme, kaldırma) uygulanmalıdır. Egzersiz, günde en az yarım saat olmalı ve iki egzersiz arası 48 saati geçmeyecek şekilde planlanmalıdır. Kilo kaybı öneriliyorsa günlük aerobik egzersiz 40-45 dakikanın üzerine çıkarılmalıdır. Egzersiz tercihen yemeklerden 1-2 saat sonra yapılmalıdır. Kontrolsüz hipertansiyonu, diyabeti ve kardiyovasküler hastalığı olanların veya daha önce tamamen sedanter yaşayan-

ların, egzersiz programı düzenlenmeden önce doktor kontrolünden geçmesi gereklidir. Toplum bilinçlendirme çabaları önemsenmeli ve devlet tarafından bu bilinçlendirmenin sağlanabileceği bir toplumsal sağlık yönetimi politikası oluşturulmalıdır. Bu yönde gerek hekim meslek kuruluşları, gerekse medya ve ilgili kuruluşlar ile ortak hareket edilerek toplumsal farkındalık yaratılması gereklidir. Yaşam tarzı değişikliklerinin uygulanmasını kolaylaştıracak koşulların (Sağlıklı besine ulaşılmasını kolaylaştıracak tarım, besin işleme ve dağıtımının denetimiyle ilgili politikalar, ücretsiz egzersiz alanlarının oluşturulması, ulaşım politikaları v.s.) devlet tarafından sağlanması, toplumsal sağlık düzeyi artışı (düzelmesi) ve kronik hastalıkların önlenmesi için önemlidir. Halka açık alanlarda (parklar, meydanlar) eğiticiler önderliğinde toplu egzersiz programları uygulanması, hem maliyet etkin bir uygulamadır, hem de toplum eğitimi ve farkındalığın artırılması açısından önemlidir. Benzer şekilde, özel işyerleri veya devlet dairelerinde, öğle aralarında kısa süreli toplu egzersiz programları uygulanması, ana sınıflarından itibaren tüm eğitim kademelerinde beden eğitimi derslerinin tatmin edici düzeyde artırılması da toplumsal düzeyde uygulanabilecek yöntemler arasında sayılabilir.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

NAYKH-NASH üzerinde %100 etkili ve tabloyu bütünüyle düzeltebilecek ilaç tedavisi henüz yoktur. Fakat, bu alanda çalışması yapılmış ve NAYKH-NASH sürecinin çeşitli aşamalarında yararlar sağlamış bazı ilaçlar vardır. Şu anda NASH hastalarında faz 2 veya 3 çalışmaları sürdürülen çok sayıda ilaç vardır. İnsülin direnci, diyabet tedavisi ve/veya lipid metabolizmasını etkileyen ilaçlar bu alanda en yaygın olarak araştırılan ve bazıları birçok kılavuzda tedavi için önerilmekte olan ilaçlardır. Bu ilaçların ve diğer mekanizmalarla bu alanda kullanılma potansiyeli olması nedeniyle araştırılmakta olan diğer ilaçların, NAYKH tedavisindeki yerleri ve durumları aşağıda kısaca özetlenmiştir.

Pioglitazon: İnsülin direncini tedavi eden bir ilaçtır. NAYKH-NASH alanında en çok çalışılmış ve en fazla bilimsel data üretilmiş ilaçtır. Nondiyabetiklerde 30 mg/gün dozda 96 haftaya kadar kullanıldığı PIVENS çalışmasında aminotransferazları, hepatik steatozu ve lobüler inflamasyonu anlamlı şekilde azaltmıştır, fakat bu çalışmada fibrozis skorlarında düzelme yapmamıştır. 2016 yılında yayınlanan, prediyabetli / diyabetli hastalarda yapılan, primer sonlanım noktası, fibrozisi kötüleştirmeden NAYKH Aktivite Skorunda (NAS) en az 2 puanlık azalma sağlanması olarak belirlenen 101 hastalık çalışmada, tedavi öncesi ve sonrası karaciğer biyopsileri değerlendirilmiş (Cusi K, Ann Int Med, 2016) ve pioglitazon kullanan hastalarda primer son noktaya %58 oranında erişildiği gözlenmiştir. Bu çalışmada NASH rezolüsyonunda ($p < 0.001$), histolojik skorlarda ve fibrozis skorlarında ($p < 0.039$) anlamlı düzelmeler kaydedilmiştir. Pioglitazonun NASH'deki kullanımı ile ilgili olarak 2017 yılında iki önemli metaanaliz yayınlanmıştır. İlki, tiazolidinedion grubu ilaçların NASH'deki kullanımı ile ilgilidir ve 8 randomize kontrollü çalışmada 6-24 ay izlenen 516 hastanın karaciğer biyopsisi ile histolojik verilerinin elde edildiği bir metaanalizdir. Bu analizde, pioglitazon ve rosiglitazonun etkileri kıyaslanmıştır. Sonuçta, pioglitazon kullanımının hastalar diyabetik olmasalar bile, NASH'li hastalardaki fibrozisi düzelttiği gösterilmiştir. İkinci metaanaliz ise, diyabetli NAYKH'li hastalarda o zamana kadar bir miktar yararı gösterilmiş olan elafibranor 80 ve 120 mg, obetikolik asid, liraglutide, vitamin E ve pioglitazon 30 ve 45 mg gibi ilaçların, steatoz, NAYKH aktivite skoru, NASH rezolüsyonu, lobüler inflamasyon, balonlaşma ve fibrozis gibi parametreler üzerindeki etkilerinin sonuçları kıyaslanmıştır. Bu analizlerde fibrozis dışındaki diğer parametrelerde birçok ilaç etkili bulunmasına karşın, fibrozisde sadece pioglitazonun 45 mg'lık dozu etkin bulunmuştur. Elde edilen bu sonuçlar dolayısıyla bu makalenin yazarları T2DM'li NAYKH hastalarında pioglitazon tedavisinin önerilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Bu meta-analizde yer alan ilaçların, diğer parametrelere ve fibrozise etkileri tablo-6'da gösterilmektedir.

İnkretin bazlı tedaviler (GLP-1-RA): İnsülini salgılatan, glukagonu baskılayan ve iştahı azaltan ilaçlardır. NAYKH hastalarında en çok Liraglutide ve Semaglutide araştırılmıştır. LEAN, LEAD, LEAD2 çalışmaları, faz 2 çalışmaları ve meta-analizleri vardır. Liraglutide, NASH rezolüsyonu, hepatik steatoz düzelmesi, ve balonlaşmada bazı etkileri görülmüş, fakat fibrozisi düzeltmemiştir. Liraglutid ile yapılan plasebo kontrollü 48 haftalık prospektif bir çalışmada liraglutidin 1.8 mg/gün dozunda NASH steatoz ve inflamasyon histolojik bulgularında düzelme yaptığı gözlemlenmiş olup fibrozis üzerine bir etki gösterilmemiştir. Diyabetli NASH hastalarında da kilo kaybı ile orantılı olarak hepatik yağlanma üzerine olumlu etkileri gözlemlenmiştir. Bu grupta yapılmış ve en iyi sonucu veren çalışma Semaglutide'ın 0.1 - 0.2 - 0.4 mg/gün dozlarıyla yapılan ve 320 hastanın karaciğer biyopsi ile değerlendirildiği faz 2 çalışmasıdır. Çalışmada fibrozis skorları da dahil olmak üzere ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Semaglutid'in faz 3 çalışması ise ilacın uzun etkili formu ile yürütülecektir ve çıkacak sonuçlar, ilacın bu alandaki kullanımını yönlendirecektir. Bugüne kadar biriken faz 3 çalışma verileri semaglutide dışında bu gruptaki ilaçların NASH tedavisinde kullanımını önermek için henüz güçlü değildir. Semaglutide faz 3 çalışması beklenmektedir. Ancak, diyabetlilerde kardiyo-renal yararlarını gösteren randomize kontrollü çalışmaları nedeniyle T2DM'li hastalarda diyabet tedavisi için zaten kullanımı önerilen ilaçlardır. Pahalı bir tedavi olduğundan, günümüzdeki eğilim, pioglitazon yeterli gelmediğinde bu ilaçların eklenmesi şeklindedir. Optimal tedavi süresi bilinmemekle birlikte; başlangıçta ALT düzeyleri artmış olanlarda 6 ay sonra aminotransferazlarda düşme gözlenmiyorsa farmakolojik ajan kesilmelidir.

Metformin: AMPK bağımlı olarak hücresel enerji sistemine etki eder ve hücre redoks durumunu modüle eder. Glukoneogenezi etkiler. Yapılan çalışmalarda hepatik steatoz ve inflamasyon üzerine bazı yararlı etkileri gözlenmiş olsa da NASH rezolüsyonu ve karaciğer fibrozisi üzerinde bir etkisi bulunmamıştır. NAYKH tedavisi için direkt olarak önerilmez. Ancak T2DM'li hastaların

tedavisinde zaten başlangıç tedavisi olarak yer almaktadır. Diyabet dışı NAYKH hastalarda önerilmez.

Obetikolik Asid: FXR (farnesoid X reseptör) ligandı üzerinde agonistik etkisi olan sentetik safra asitleridir. REGENERATE ve FLINT çalışmaları vardır. Bu çalışmalarda, hastaların yaklaşık %25'inde NASH rezolüsyonunu sağlamış ve fibrozisi kötüleştirmemiştir. Histolojik olarak NASH özelliklerini düzelmesine rağmen, ilacın uzun süreli yararları ve güvenliği henüz net değildir. Kaşıntı ve LDL artışına yol açar ve çok pahalıdır. İlacın kullanım endikasyonu primer bilyer kolanjittir ve NAYKH'da kullanım endikasyonu yoktur. Nonsirotik NASH hastalarında fibrozis dahil tüm evrelerde düzelme yaptığı faz 2 b çalışmalarında gösterilmiş olup bu konuda halen faz 3 çalışmalar devam etmektedir. FDA'ya endikasyon için başvurulmuş, ancak etki düşüklüğü nedeniyle daha büyük hasta gruplu çalışma talep edilerek başvuru reddedilmiştir.

Elafibranor: PPAR-alfa/delta agonistidir. RESOLVE-IT çalışmasında etkisi araştırılmıştır. Fibrozis kötüleşmeden NASH resolüsyonu sağlamada yetersiz bulunmuştur. Bu nedenle çalışma durdurulmuştur.

SGLT2 İnhibitörleri: Böbrekte proksimal kıvrımlı tübüllerin S1 segmentindeki SGLT2 taşıyıcılarını inhibe eden ilaçlardır. Grupta çok sayıda ilaç bulunmaktadır. Karaciğer enzimlerinde (ALT) düzelme ve karaciğer yağ içeriğinde azalma yapıcı etkileri bazı çalışmalarda gözlenmiştir. Ancak NASH tedavisinde kullanımlarını önermek için henüz erkendir. Histolojik son nokta çalışmaları henüz yoktur. T2D'li hastalardaki kardiyo-renal yararlı etkileri ve kalp yetmezliği tedavisindeki yararları nedeniyle T2D'li hastaların glisemik tedavisinde kullanımları zaten önerilmektedir. Diyabet dışı hastalarda NAYKH yönünden araştırılmamıştır. Diyabetli hastalarda pioglitazon ve GLP-1-RA kullanımına yeterli yanıt alınamayan vakalarda, tedaviye eklenmesi, hem kilo kontrolüne yardım hem de grubun diğer kardiovasküler yararları nedeniyle

mantıklı görünmektedir.

DGAT2 (Diacylglycerol-O-acyltransferase 2): Faz 2 çalışması vardır. T2D'li NAYKH hastalarında MR-PDFF ile karaciğer yağ içeriğini azaltmıştır. Datalar preliminerdir.

Resmetirom: Tiroid hormon reseptörü-beta selektif agonistidir. MAESTRO-NASH çalışmasında MR-PDFF ile karaciğer yağ içeriğini azalttığı bildirilmiştir. Kanıtlar preliminer olup, öneri düzeyinde değildir.

Lipotoksisite ve oksidatif strese etkili ilaçlar

Vitamin E: Antioksidan etkisi nedeniyle çok araştırılmıştır. Bazı kılavuzlarda, non-diyabetik NASH vakalarında biyopsiyle kanıtlanmış yararları dolayısıyla önerilmektedir. PIVENS çalışmasında, E vitamini 800 ünite günlük dozlarda 96 haftaya kadar kullanıldığında NASH'de hepatosteatozu, lobüler inflamasyonu, serum ALT ve AST düzeylerini anlamlı olarak azaltmış, ancak fibrozis skorlarını düzeltememiştir. Ancak, son yayınlanan bir araştırmada NASH tedavisinde, 400 İÜ/gün dozunda kullanıldığında histolojik düzelme sağlamadığı gösterilmiştir. Günlük olağan E vitamini gereksinimi 30 ünitedir ve uzun süreli bu denli yüksek dozlarda (800 Ü) kullanımında, tüm nedenlere bağlı mortalitede artış; hemorajik inmede ve 50 yaş üstü erkeklerde prostat kanserinde artış yapabildiğine dair bazı analizler mevcuttur. Diyabet, koroner arter hastalığı ve karaciğer sirozu olan hastalarda ise kullanımı önerilmemektedir. Bazı kılavuzlarda, biopsiyle kanıtlanmış non-diyabetik NASH vakalarında kullanılabileceği belirtilmekteyse de, biz insanların iyi tolere edebildiği dozlarda bir yararı gösterilemediği için E vitamini kullanımını önermemekteyiz.

İnflamasyon ve immün aktivasyonu etkileyen ilaçlar

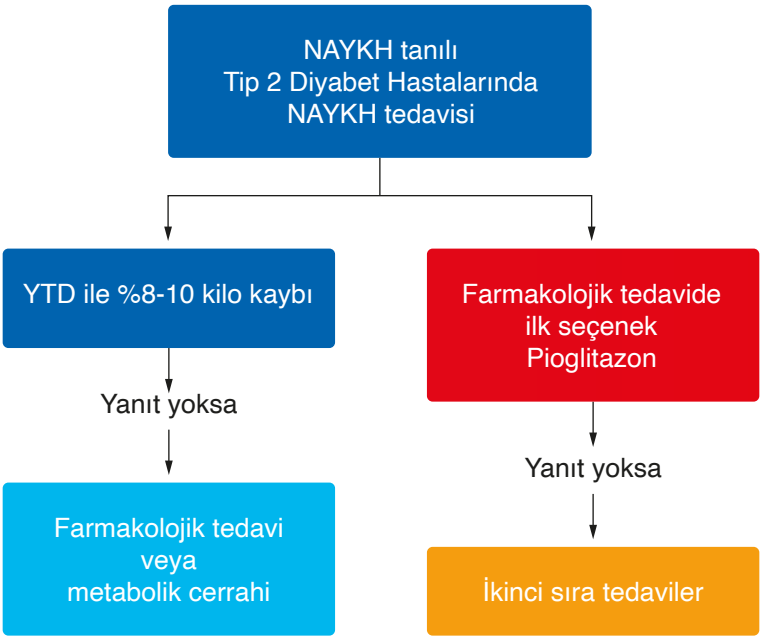
Cenicriviroc: CCR2/5 inhibitörüdür. AURORA ve CENTAUR çalışmaları vardır. NASH'i kötüleştirmeden fibrozisde hafif düzelme yaratmıştır. NASH hastalarında kullanımı için henüz erkendir.

Hücre ölümü (Apoptoz ve nekroz) sürecini etkileyen ilaçlar

Emircasan: Pan-caspase inhibitörüdür. ENCORE-NF, ENCORE-PH, ENCORE-LF çalışmaları vardır fakat fibrozis üzerine etkisiz bulunmuştur. Fibrogenez ve kollajen döngüsünü etkileyen ilaçlar

Simtuzumab: LOXL-2 (lysyl oxidase-like 2) 'ye karşı monoklonal antikordur. İki tane faz 2b çalışması vardır. Karaciğer kollajen içeriğini azaltmakta yetersiz bulunmuştur.

Selonsertib: ASK-1 (Apoptosis signal-regulating kinase-1) inhibitörüdür. STELLAR 3 ve STELLAR 4 çalışmalarında, karaciğerde fibrozisi önlemede yetersiz bulunmuştur. Faz 2 kombinasyon çalışmaları sürmektedir.



Şekil-4. NAYKH'de tedavi algoritması

NAYKH TEDAVİSİNDE YARARI GÖSTERİLEMEMİŞ İLAÇLAR

Ursodeoksikolik Asid: Yapılan çalışmalar sonucunda NASH progresyonu üzerine etkinliği gösterilmemiştir. Omega-3: Yapılan bazı çalışmalarda hepatik yağlanmayı azaltabileceği gösterilmekle beraber, NASH progresyonunda histolojik düzelme yapmamıştır. Hipertrigliseridemisi olan NAYKH hastalarında hipertrigliseridemi tedavisi için düşünülebilir.

Statinler: LDL- kolesterolü azaltarak kardiyovasküler riski azaltmakla birlikte NAYKH'de fayda ya da zararı gösterilememiştir. NAYKH'de saptanabilen transaminaz yüksekliği dislipidemik hastalarda statin başlanması için bir kontrendikasyon teşkil etmez. Statinler, yaşam süresini uzatan, kardiovasküler riski azaltan ilaçlar olduğu için T2DM'ta kullanımı bir çok vakada kuvvetle önerilen ilaçlardır. NAYKH varlığı, kullanımlarına engel değildir.

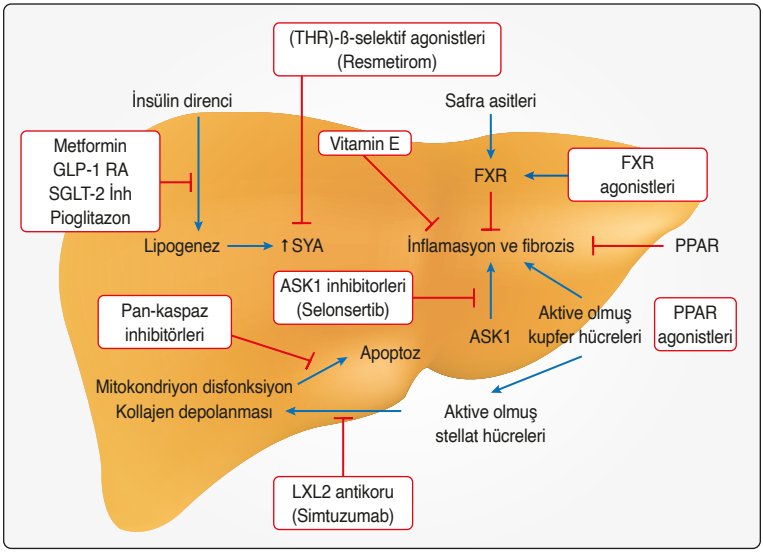
Fibratlar: NASH progresyonuna etkilerine ilişkin olumlu herhangi bir data bulunmamaktadır. Trigliserid yüksekliği kontrolü için kullanıldığı takdirde, NAYKH varlığı, kullanımlarına engel değildir.

Ezetimib: Ezetimible ilgili yapılan küçük çaplı araştırmalar olmakla beraber, NAYKH'de faydası olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Endikasyon dahilinde kullanan hastalarda, kullanımına devam edilmelidir.

Orlistat: NASH progresyonunu kilo kaybından bağımsız olarak önlediğine dair kanıt bulunmamaktadır. Kilo kaybı amaçlı orlistat kullanımı söz konusuysa, ilaca devam edilmesi uygun olacaktır. NAYHK-NASH tedavisinde kullanılmakta olan ya da bu alanda çalışmaları sürdürülen ilaçların etki mekanizmaları Şekil.de gösterilmiştir.

BARİATRİK CERRAHİ

Vücut kütle indeksi >40 kg/m^2 olan NAYKH hastaları, VKİ >35 kg/m^2 olan NASH'li hastalarda, yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakoterapiye yanıt vermemiş ve postoperatif dönemde yeterli motivasyonla süreci yönetebileceğine inanılan hastalarda bariatrik cerrahi, kilo azaltmak ve metabolik komplikasyonları



Şekil-5. NAYKH-NASH Tedavisinde Kullanılan - Bu Alanda Çalışması Sürdürülen İlaçların Etki Yerleri

önlemede iyi bir tedavi seçeneği olabilir. Bir yıllık bir çalışmada bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybının hastaların %85'inde NASH bulgularını düzelttiği, %34'ünde fibrozisde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bariatrik cerrahi ile ya da başka yöntemle sağlanan hızlı kilo kayıplarının (ayda 4 kg'dan fazla) NASH progresyonunda hızlanmaya ve daha kötü prognoza yol açabileceği gerçeği göz ardı edilmemelidir.

DİĞER KLAVUZLARDA NAYKH-NASH

Dünyadaki bazı kuruluşlar bu alandaki tedavi önerileriyle ilgili kılavuzlar yayınlamışlardır. ADA kılavuzu da İlk kez 2022'de bu yönde bir tablo ile bu alandaki önerilerini yapmıştır.

Tablo-7. EASL/EASO/EASD Kılavuzu, AASLD ve NICE Kılavuzları

	Beslenme	Fiziksel Aktivite	İlaçlar
EASL-EASD-EASO rehberleri	Kilo vermek için (%7-10 toplam kilo verme hedefi) 500-1000 kcal/gün açığı olan diyetler (yani kişinin aynı kiloda kalması için gerekli olandan 500-1000 kcal daha azını içeren diyetler) önerilir; alkol tüketimi kısıtlanır; kahve içilmesinde sınırlama yoktur; Akdeniz diyeti tercih edilmelidir	3-5 seans halinde orta yoğunlukta aerobik veya egzersiz 150-200 dk/hafta)	Pioglitazon tercih edilmelidir; çoğu ülkede T2DM olmasa da off-label kullanılır
AASLD rehberleri	Günlük 500-1000 kcal azaltılmış hipokalorik diyet tercih edilmelidir; tercih edilecek özel bir diyet yoktur; alkol tüketimi kısıtlanmalıdır	Orta yoğunlukta egzersiz (≥ 150 dk/hafta)	T2DM hastalarında Pioglitazon ; T2DM olmayan hastalarda E vitamini tercih edilir
NICE rehberleri	Sürdürülebilir kilo kaybı için 600 kcal/gün açığı olan diyetler (yani kişinin aynı kiloda kalması için gerekli olandan 600 kcal daha düşük diyetler) önerilir; alkol tüketimi kısıtlanmalıdır; omega 3 yağ asitleri desteği önerilmez	Günde en az 45-60 dk orta yoğunlukta aktivite (obezite açısından spesifik NICE rehberine de bakınız)	T2DM hastalarında pioglitazon tercih edilir; ileri fibrozisi olan ve diyabetli olmayan hastalarda E vitamini tercih edilir

Tablo-8. ADA 2022 Kılavuzunda NAYKH-NASH Tedavi Yaklaşımı Önerileri

Değişken	**Yaşam tarzı değişimi** [a]	**Karaciğere hedeflenen farmakoterapi**	**Diyabet tedavisi**	**Kardiyovasküler riskin azaltılması** (diyabetli bireylerde)
NAYKH	Evet	Hayır	Standart tedavi	Evet
NASH, fibrozis evresi 0 veya 1 (F0, F1)	Evet	Hayır	Standart tedavi	Evet
NASH, fibrozis evresi 2 veya 3 (F2, F3)	Evet	Evet	Pioglitazon, GLP-1 reseptör agonisti[b]	Evet
NASH, siroz (F4)	Evet	Evet	Bireyselleştirilmiş[c]	Evet

NAYKH'de Kilo Yönetimi

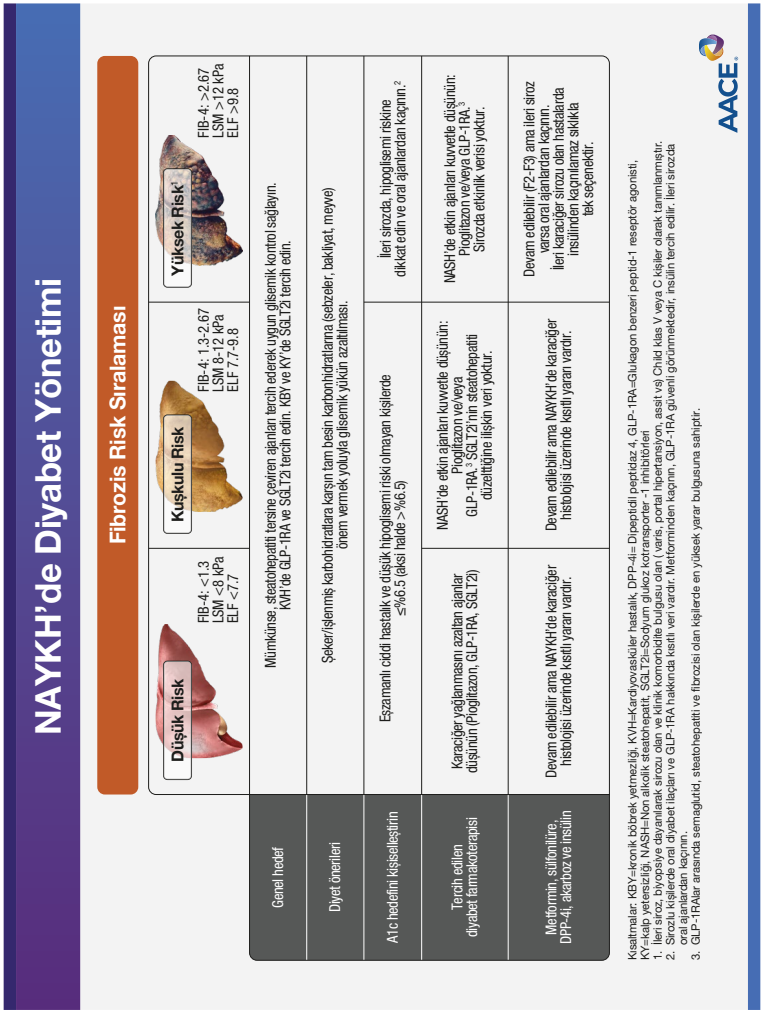
NAYKH'de Kilo Yönetimi

	Düşük Risk FIB-4: <1.3 LSM <8 kPa ELF <7.7	Kuşkulu Risk FIB-4: 1.3-2.67 LSM 8-12 kPa ELF 7.7-9.8	Yüksek Risk FIB-4: >2.67 LSM >12 kPa ELF >9.8
Genel yaşam tarzı değişiklikleri	Hareketsiz geçen süreyi azaltın ve günlük hareketleri artırın. Egzersiz ve diğer yöntemlerle stresin azaltılması.		
Diyet önerileri	Satüre yağ, nişasta ve eklenmiş şekerlerin azaltılması ile birlikte enerji açığı yaratmak önceliklidir. Sirozlu kişiler kişiselleştirilmiş beslenme değerlendirmesi ve tedavi planına ihtiyaç duyarlar.		
Egzersiz	Kardiyometabolik sağlığın artırılması için kilo kaybını destekleyin ve sarkopeniyi azaltın. 30-60 dak (haftada 3-5 gün) aerobik egzersiz +20-30 dak (haftada 2-3 kez) direnç egzersizi.		
Alkol alımı	Azaltın	Azaltın	F3 ya da siroz (F4) varsa kaçının[1]
NAYKH'yi tedavi etmek için kilo kaybı hedefi (aşırı kilolu veya obez ise)[2]	Daha fazla kilo kaybı daha yüksek karaciğer veya kardiyometabolik yararla ilişkilidir.		
Kilo kaybı araçları	Davranış modifikasyonu danışmanlığı. Yüzyüze veya uzaktan programlar.	Steatohepatit ve fibrozisin geriye döndürülmesi için kilo kaybına daha fazla önem vermek.	Yapılandırılmış program, anti-obezite ilaçları, bariyatrik cerrahi ile birlikte özelleştirilmiş obezite yönetimi.
Obezite için medikal tedavi	Fentermin, fentermin/topiramat ER, naltrekson/bupropion, orlistat, liraglutid 3 mg/g, semaglutid 24 mg/hafta	NASH'de GLP-1RA tercih edilir.[3,4]	NASH'de GLP-1RA tercih edilir.[3,4]
Bariyatrik cerrahi	Obezite ve komorbiditeler tedavi edilmelidir.	Steatohepatit ve fibrozis tedavisi ciddiyetle düşünülür.	Steatohepatit ve fibrozis tedavisi daha ciddiyetle düşünülür. Dekompanse sirozda kaçının.

Kısaltmalar: GLP-1RA=glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri, HCC=hepatosellüler karsinom, NASH=Nonalkolik steatohepatit

1. Biyopsiye dayanılarak doğrulanmış sirozu olan veya vibrasyon kontrollü geçici elastografi ile (FibroScan) ELF≥9.8 veya MRE'de >5.0kPa) LSM>13.6kPa'ya dayanarak yüksek olasılığa sahip kişilerde HCC takibi yapılmalıdır. LSM>20kPa veya platelet sayısı <150000/mm^3 ise varis taraması önerilir.
2. Bu öneriler sadece geniş bir rehber olarak alınmalıdır. NAYKH/NASH, kilo kaybı sağlayan makronütrient içeriğindeki değişiklikler, egzersiz ve diğer faktörler ile de düzelebilir. Eldeki tüm yüksek kaliteli çalışmalar maksimum 12 ay süreldir.
3. NASH sirozu olan kişilerde farmakoterapiye ilişkin kaliteli çalışma bulgusu yoktur. Tedavi kişiselleştirilmelidir ve sadece karaciğer uzmanları tarafından dikkatle kullanılmalıdır.
4. GLP-1RA'lar arasında semaglutid, steatohepatiti ve fibrozisi olan kişilerde en iyi kanıt yararına sahiptir.

AACE


NAYKH'de Diyabet Yönetimi
Fibrozis Risk Sıralaması
Düşük Risk
FIB-4: <1.3
LSM <8 kPa
ELF <7.7
Kuşkulu Risk
FIB-4: 1.3-2.67
LSM 8-12 kPa
ELF 7.7-9.8
Yüksek Risk[1]
FIB-4: >2.67
LSM >12 kPa
ELF >9.8
Genel hedef
Mümkünse, steatohepatiti tersine çeviren ajanları tercih ederek uygun glisemik kontrol sağlayın.
KVH'de GLP-1RA ve SGLT2 tercih edin. KBY ve KY'de SGLT2 tercih edin.
Diyet önerileri
Şeker/işlenmiş karbohidratlara karşın tam besin karbonhidratlarına (sebzeler, baklıyat, meyve) önem vermek yoluyla glisemik yükün azaltılması.
A1c hedefini kişiselleştirin
Egzamanlı ciddi hastalık ve düşük hipoglisemi riski olmayan kişilerde ≤%6.5 (aksi halde >%6.5)
İleri sirozda, hipoglisemi riskine dikkat edin ve oral ajanlardan kaçının.[2]
Tercih edilen diyabet farmakoterapisi
Karaciğer yağlanmasını azaltan ajanlar düşünün (Pioglitazon, GLP-1RA, SGLT2)
NASH'de etkin ajanları kuvvetle düşünün: Pioglitazon ve/veya GLP-1RA.[3] SGLT2'nin steatohepatiti düzelttiğine ilişkin veri yoktur.
NASH'de etkin ajanları kuvvetle düşünün: Pioglitazon ve/veya GLP-1RA.[3] Sirozda etkinlik verisi yoktur.
Metformin, sülfonilüre, DPP-4i, akarboz ve insülin
Devam edilebilir ama NAYKH'de karaciğer histolojisi üzerinde kısıtlı yararı vardır.
Devam edilebilir ama NAYKH'de karaciğer histolojisi üzerinde kısıtlı yararı vardır.
Devam edilebilir (F2-F3) ama ileri siroz varsa oral ajanlardan kaçının.
İleri karaciğer sirozu olan hastalarda insülinden kaçınılamaz sıklıkla tek seçenektir.
Kısaltmalar: KBY=kronik böbrek yetmezliği, KVH=Kardiyovasküler hastalık, DPP-4i= Dipeptidil peptidaz 4, GLP-1RA=Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti,
KY=kalp yetersizliği, NASH=Non alkolik steatohepatit, SGLT2i=Sodyum glukoz kotransporter -1 inhibitörleri
1. İleri siroz, biyopsiye dayanılarak sirozu olan ve klinik komorbidite bulgusu olan (varis, portal hipertansiyon, asset vs) Child klas V veya C kişiler olarak tanımlanmıştır.
2. Sirozlu kişilerde oral diyabet ilaçları ve GLP-1RA hakkında kısıtlı veri vardır. Metformin kaçının, GLP-1RA güvenli görünmektedir, insülin tercih edilir. İleri sirozda
3. GLP-1RAlar arasında semaglutid, steatohepatiti ve fibrozisi olan kişilerde en yüksek yarar bulgusuna sahiptir.
AACE

KAYNAKLAR

ORGAN YAĞLANMASI: PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR

1. Yonghua Wang, Dongxiao Sun-Waterhouse, in Encyclopedia of Food Chemistry, 2019
2. Paragh G, Németh Á, Harangi M, Banach M, Fülöp P. Causes, clinical findings and therapeutic options in chylomicronemia syndrome, a special form of hypertriglyceridemia. Lipids Health Dis. 2022;21(1):21.
3. Bini S, d'Erasmo L, Costanzo AN, Minicocci I, Pecce V, Arca M. The Interplay between Angiopoietin-Like Proteins and Adipose Tissue: Another Piece of the Relationship between Adiposopathy and Cardiometabolic Diseases? Int J M ol Sci 2021;22(2):742.
4. Chen YQ, Pottanat TG, Siegel RW, Ehsani M, Qian YW, Zhen EY, Regmi A, Roell WC, Guo H, Luo MJ, Gimeno RE, Hooft FV, Konrad RJ. Angiopoietin-like protein 8 differentially regulates ANGPTL3 and ANGPTL4 during postprandial partitioning of fatty acids. J Lipid Res 2020;61(8):1203-1220.
5. Abu-Farha M, Ghosh A, Al-Khairi I, Madiraju M SR, Abubakker J, Prentki M. The multi-faces of Angptl8 in health and disease: Novel functions beyond lipoprotein lipase modulation. Prog Lipid Res 2020; 80:101067.
6. Guo C, Zhao Z, Deng X, Yuan G. Regulation of angiopoietin-like protein 8 expression under different nutiritonal and metabolic status. Endocr J 2019;66(12):1039-1046.
7. Snel M, Jonker JT, Schoones J, Lamb H, Roos A de, Pijl H, Smit JWA, Meinders AE, Jazet IM. Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions. Int J Endocrinol 2012; 2012: 983814.
8. Batran AR, Almutairi M, Ussher JR. Glucagon-like peptide-1 receptor mediated control of cardiac energy metabolism. Peptides, 2018;100: 94-10.
9. Oikonomou EK, Antoniades C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. Nat Rev Cardiol 2019; 16:83–99.
10. Lacobellis G. Local and systemic effects of the multifacet epicardial adipose tissue. Nature Rev Endocrinol 2015; 11:363-371.
11. Boudina S, Abel ED. Diabetic Cardiomyopathy Revisited. Circulation 2007; 115:3213-3223.
12. Meijborg V, Ernault A, Coronel R. Modulation of Cardiac Arrhythmogenesis by Epicardial Adipose Tissue: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2021;78(17): 1730-1745.
13. Mancio J, Oikonomou EK, Antoniades C. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis. Heart 2017; 104(20):1654-1662.
14. Thongnak L, Pongchaidecha A, Lungkaphin A. Renal lipid metabolism and lipotoxicity in diabetes. Am J Med Sci. 2020;359(2):84-99.
15. Opazo-Ríos L, Mas S, Marín-Royo G, Mezzano S, Gómez-Guerrero C, Moreno JA, Egido J. Lipotoxicity and diabetic nephropathy. Novel Mechanistic Insights and therapeutic oppurtunities. Int J Mol Sci 2020;10;21(7):2632.

16. Gai Z, Wang T, Visentin M, Kullak-Ublick, GA, Fu X, Wang Z. Lipid accumulation and chronic kidney disease. Nutrients 2019;11(4):722.

17. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, Evans RM. PPARγ promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. Cell. 1998;93(2):241-52.

18. Tao Z, Li Y, Cheng B, Zhou T, Gao Y. Influence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on the Occurrence and Severity of Chronic Kidney Disease. J Clin Transl Hepatol 2022;10(1):164-173.

19. Marks WM, Filly RA, Callen PW. Ultrasonic evaluation of normal pancreatic echogenicity and its relationship to fat deposition. Radiology 1980; 137:475-9.

20. Nghiem DD, Olson PR, Ormond D. The "fatty pancreas allograft":anatomopathologic findings and clinical experience. Transplant Proc 2004; 36:1045-7.

21. Tham RT, Heyerman HG, Falke TH, Zwinderman AH, Bloem JL, Bakker W, Lamers CB. Cystic fibrosis:MR imaging of the pancreas. Radiology 1991; 179:183-6.

22. Walters MN. Adipose atrophy of the exocrine pancreas. J Pathol Bacteriol 1966; 92:547-57.

23. Zhang M, Yang C, Zhu M, Qian L, Luo Y, Cheng H, Geng R, Xu X, Qian C, Liu Y. Saturated fatty acids entrap PDX1 in stress granules and impede beta cell function. Diabetologia 2021; 64:1144-1157.

24. Jin G, Hong W, Guo Y, Bai Y, Chen B. Molecular mechanism of pancreatic stellate cells activation in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. J Cancer 2020;11(6):1505-1515.

25. Sarpar M, Cortes E, Lieberthal TJ, Hernandez A Del Rio. ATRA modulates mechanical activation of TGF-ß by pancreatic stellate cells. Sci Rep 2016; 6:27639.

26. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. Physiol Rev. 2018;98(4):2133-2223.

27. Snel M, Jonker JT, Schoones J, Lamb H, de Roos A, Pijl H, Smit JW, Meinders AE, Jazet IM. Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions. Int J Endocrinol. 2012;2012:983814

28. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenia-The research for emerging biomarkers. Ageing Res Rev 2015;22:58-71.

29. Stefan N, Häring HU. The Metabolically Benign and Malignant Fatty Liver Diabetes 2011;60(8):2011-2017.

30. Schuppan D, Schattenberg JM. Non-alcoholic steatohepatitis: pathogenesis and novel therapeutic approaches. J Gastroenterol Hepatol 2013;Suppl 1:68-76.

31. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sentürk H. From fatty liver to fibro- sis: a tale of "secondhit". World J Gastroenterol 2013;19(8):1158-65.

32. Baumgardner JN, Shankar K, Hennings L, Badger TM, Ronis MJ. A new model for non alcoholic steatohepatitis in the ratutilizing total enteral nutrition to over feed a high-polyunsaturated fat diet. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2008;294(1):G27-38.

33. Bessone F, Razori MV, Roma MG. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. Cell Mol Life Sci 2019; 76:99-128.

34. Carmona R, Barrena S, Chapuli-Munoz R. Retinoids in Stellate cells: Development, Repair, and Regeneration. J Dev Biol 2019;7(2):10.

35. Choudhury J, Sanyal AJ. Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis 2004;8(3):575-94.

KAYNAKLAR

KALP VE DAMAR YAĞLANMASI

1. Luna M, et al. Adipose Tissue in Metabolic Syndrome: Onset and Progression of Atherosclerosis. Archives of Medical Research, 2015.

2- Cherian S, et al. Cellular cross-talk between epicardial adipose tissue and myocardium in relation to the pathogenesis of cardiovascular disease. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012.

3- Ansaldo A, et al. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases. International Journal of Cardiology, 2019.

4- Nakamura M, et al. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. J Physiol 598.14, 2020.

5- Cerf M. Cardiac Glucolipotoxicity and Cardiovascular Outcomes, Medicina 2018.

6- Lopaschuk et al. Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. Circ Res. 2021.

7- Huang X, et al.The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. Int. J. Biol. Sci. 2018.

8- A.M Ansaldo, F. Montecucco, A. Sahebkar, F. Dallegri, F.Carbone. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases. International Journal of Cardiology 278 (2019) 254–260.

9- N. Nerlekar, A.J. Brown, R.G. Muthalaly, A. Talman, T. Hettige, J.D. Cameron, et al., Association of epicardial adipose tissue and high-risk plaque characteristics: a systematic review and meta-analysis, J. Am. Heart Assoc. 6 (2017) https://doi.org/ 10.1161/JAHA.117.006379.

10- J. Mancio, D. Azevedo, F. Saraiva, A.I. Azevedo, G. Pires-Morais, A. Leite-Moreira, et al., Epicardial adipose tissue volume assessed by computed tomography and

11- A.A. Mahabadi, B. Balcer, I. Dykun, M. Forsting, T. Schlosser, G. Heusch, et al., Cardiac computed tomography-derived epicardial fat volume and attenuation indepen- dently distinguish patients with and without myocardial infarction, PLoS One 12 (2017), e0183514.

12- M. Goeller, S. Achenbach, M. Marwan, M.K. Doris, S. Cadet, F. Commandeur, et al., Epicardial adipose tissue density and volume are related to subclinical atherosclero- sis, inflammation and major adverse cardiac events in asymptomatic subjects, J. Cardiovasc. Comput. Tomogr. 12 (2018) 67–73.

13- S. Baldasseroni, A. Pratesi, F. Orso, C. Di Serio, A. Foschini, A.G. Marella, et al., Epicardial adipose tissue and insulin resistance in patients with coronary artery disease with or without left ventricular dysfunction, Monaldi Arch. Chest Dis. 80 (2013) 170–176.

14- C.H. Lau, S. Muniandy, Novel adiponectin-resistin (AR) and insulin resistance (IRAR) indexes are useful integrated diagnostic biomarkers for insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome: a case control study, Cardiovasc. Diabetol. 10 (2011) 8.

15- T.D. Wang, W.J. Lee, F.Y. Shih, C.H. Huang, Y.C. Chang, W.J. Chen, et al., Relations of epicardial adipose tissue measured by multidetector computed tomography to components of the metabolic syndrome are region-specific and independent of anthropometric indexes and intraabdominal visceral fat, J. Clin. Endocrinol. Metab. 94 (2009) 662–669.

16- M.J. Bakkum, I. Danad, M.A. Romijn, W.J. Stuijfzand, R.M. Leonora, I.I. Tulevski, et al., The impact of obesity on the relationship between epicardial adipose tissue, left ventricular mass and coronary microvascular function, Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 42 (2015) 1562–1573.

17- Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, Bax JJ, Hammer S, Romijn JA, de Roos A, Lamb HJ. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 2008. 52(22):1793-1799.

18- Hammer S, Snel M, Lamb HJ, Jazet IM, van der Meer RW, Pijl H, Meinders EA, Romijn JA, de Roos A, Smit JW. Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases myocardial triglyceride content and improves myocardial function. J Am Coll Cardiol 2008. 52(12):1006-1012.

19- Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2017;136:6–19.

20- T. Zghaib, E.G. Ipek, S. Zahid, M.A. Balouch, S. Misra, H. Ashikaga, et al., Association of left atrial epicardial adipose tissue with electrogram bipolar voltage and fraction- ation: electrophysiologic substrates for atrial fibrillation, Heart Rhythm. 13 (2016) 2333–2339.

21- Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. Am Heart J 2007; 153: 907–17

22- Eroğlu S. How do we measure epicardial adipose tissue thickness by transthoracic echocardiography? Anatol J Cardiol 2015; 15: 416–9

23- Nelson MR, Mookadam F, Thota V, Emani U, Al Harthi M, Lester SJ, et al. Epicardial fat: an additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification? J Am Soc Echocardiogr 2011; 24: 339–45.

24- Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. Arq Bras Cardiol 2013; 101: e18–28.

25- Lima-Martínez MM, Paoli M, Donis JH, Odreman R, Torres C, Iacobellis G, et al. Cut-Off point of epicardial adipose tissue thickness for predicting metabolic syndrome in Venezuelan population. Endocrinología y Nutrición 2013; 60: 570–6.

26- Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. Obes Res 2003; 11: 304–10.

27- La Grutta L, Toia P, Farruggia A, Albano D, Grassedonio E, Palmeri A, et al. Quantification of epicardial adipose tissue in coronary calcium score and CT coronary angiography image data sets: comparison of attenuation values, thickness and volumes. Br J Radiol 2016; 89: 20150773

28- Nagayama Y, Nakamura N, Itatani R, Oda S, Kusunoki S, Takahashi H, et al. Epicardial fat volume measured on nongated chest CT is a predictor of coronary artery disease. Eur Radiol 2019; 29: 3638–46

29- Spearman JV, Renker M, Schoepf UJ, Krazinski AW, Herbert TL, De Cecco CN, et al. Prognostic value of epicardial fat volume measurements by computed tomography: a systematic review of the literature. Eur Radiol. 2015; 25: 3372–81.

30- Fraum TJ, Ludwig DR, Bashir MR, Fowler KJ. Gadolinium-Based contrast agents: a comprehensive risk assessment. J Magn Reson Imaging 2017; 46: 338–53.

31- Mancio J, Oikonomou EK, Antoniades C. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis. Heart. 2018;104:1654-62.

32- Hammer S, van der Meer RW, Lamb HJ, de Boer HH, Bax JJ, de Roos A, Romijn JA, Smit JW. Short- term flexibility of myocardial triglycerides and diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008. 295(3):E714-E718.

33- Hammer S, Snel M, Lamb HJ, Jazet IM, van der Meer RW, Pijl H, Meinders EA, Romijn JA, de Roos A, Smit JW. Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases myocardial triglyceridecontent and improves myocardial function. J Am Coll Cardiol 2008. 52(12):1006-1012.

34- Kim MK, Tomita T, Kim MJ, Sasai H, Maeda S, Ta- naka K. Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. J Appl Physiol 2009. 106(1):5-11.

35- Iacobellis G, Singh N, Wharton S, et al. Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects. Obesity 2008;16:1693-1697.

36- Gaborit B, Jacquier A, Kober F, et al. Effects of bariatric surgery on cardiac ectopic fat: lesser decrease in epicardial fat compared to visceral fat loss and no change in myocardial triglyceride content J Am Coll Cardiol 2012;60:1381-1389.

37- Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. Nat Rev Cardiol. 2022 Mar 16:1-14. doi: 10.1038/s41569-022-00679-9.

38- van der Meer RW, Rijzewijk LJ, de Jong HW, et al. Pioglitazone improves cardiac function and alters myocardial substrate metabolism without affecting cardiac triglyceride accumulation and high-energy phosphate metabolism in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. Circulation 2009;19:2069-2077.

39- Sacks HS, Fain JN, Cheema P, et al. Inflammatory genes in epicardial fat contiguous with coronary atherosclerosis in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: changes associated with pioglitazone. Diabetes Care 2011;34:730-733.

40- Masson W, Lavalle-Cobo A, Nogueira JP. Effect of SGLT2-Inhibitors on Epicardial Adipose Tissue: A Meta-Analysis. Cells. 2021 Aug 20;10(8):2150. doi: 10.3390/cells10082150.

41- Lopaschuk GD, Spafford MA, Davies NJ, Wall SR. Glucose and palmitate oxidation in isolated working rat heartsreperfused after a period of transient global ischemia. Circ Res 1990. 66(2):546-553.

KAYNAKLAR

YAĞLI BÖBREK HASTALIĞI

1. de Vries APJ, Ruggenenti P, Ruan XZ, et al. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:417-426.
2. Kanbay M, Copur S, Demiray A, Sag AA, et al. Fatty kidney: A possible future for chronic kidney disease research. Eur J Clin Invest. 2022 ;52:e13748.
3. Rickards E. Remarks on fatty transformation of the kidney. Br Med J. 1883;2:2-3.
4. Jha, V, Garcia-Garcia, G, Iseki K, Li Z, Naicker S, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. Lancet 2013, 382, 260–272.
5. Shiels P, McGuinness P.G.S.D, Eriksson M, et al. The role of epigenetics in renal ageing. Nat. Rev. Nephrol. 2017, 13, 471–482.
6. Süleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, et al. A population-based survey of chronic renal disease in Turkey. Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 1862-1871.
7. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. Lancet 1982;2:1309–1311.
8. Mende C, Einhorn D. Fatty kidney disease: The importance of ectopic fat deposition and the potential value of imaging. J Diabetes. 2022;14:73-78.
9. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, et al. Obesity, hypertension and chronic kidney disease. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2014;18:75-88.
10. Ruan XZ, Varghese Z, Moorhead JF. An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis. Nat Rev Nephrol. 2009;5:713–21.
11. Jang HS, Noh MR, Kim J, Padanilam BJ. Defective mitochondrial fatty acid oxidation and lipotoxicity in kidney diseases. Front Med (Lausanne). 2020; 7:65.
12. Murea M, Freedman BI, Parks JS, Antinozzi PA, et al. Lipotoxicity in diabetic nephropathy: the potential role of fatty acid oxidation. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:2373-2379.
13. Opazo-Rios L, Mas S, Mari-Royo G, et al. Lipotoxicity and diabetic nephropathy: a novel mechanistic insight and therapeutic opportunities. Int J Mol Sci. 2020;21:2632-2662.
14. Herman-Edelstein M, Scherzer P, Tobar A, et al. Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic kidneys. J Lipid Res. 2014;55(3):561-572.
15. Gai Z, Wang T, Visentin M, Kullak-Ublick GA, et al. Lipid accumulation and chronic kidney disease. Nutrients. 2019;11:722-743.
16. Pepino MY, Kuda O, Samovski D, et al. Structure-function of CD36 and importance of fatty acid signal transduction in fat metabolism. Annu Rev Nutr. 2014;34:281-303.

17. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, et al. PPARγ promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. Cell. 1998;93:241-252.

18. Gutwein P, Abdel-Bakky MS, Schramme A, et al. CXCL16 is expressed in podocytes and acts as a scavenger receptor for oxidized low-density lipoprotein. Am J Pathol. 2009;174:2061-2072.

19. Forbes JM, Thorburn DR. Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2018;14:291-312.

20. Madhavan SM, O'Toole JF, Konieczkowski M, Ganesan S, et al. APOL1 localization in normal kidney and nondiabetic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2011;22:2119-2128.

21. Sun L, Halaihel N, Zhang W, Rogers T, Levi M. Role of sterol regulatory element-binding protein 1 in regulation of renal lipid metabolism and glomerulosclerosis in diabetes mellitus. J Biol Chem. 2002;277:18919-18927.

22. Fang Y, Xu Y, Yang Y, Liu C, et al. The relationship between perirenal fat thickness and reduced glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. J Diabetes Res. 2020;2020:1-7.

23. Yang P, Xiao Y, Luo X, et al. Inflammatory stress promotes the development of obesity-related chronic kidney disease via CD36 in mice. J Lipid Res. 2017;58:1417-1427.

24. Montani J-P, Carroll JF, Dwyer TM, et al. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Int J Obesity. 2004;28:S58-S65.

25. Kang HM, Ahn SH, Choi P, et al. Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development. Nat Med. 2015;21:37-46.

26. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in hyperglycemia of diabetes mellitus: therapeutic implication. Diabet Med. 2010;27:136-142.

27. Keane WF. The role of lipids in renal disease: future challenges. Kidney Int Suppl. 2000;75:S27-S31.

28. Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Fatty kidney, hypertension, and chronic kid- ney disease: the Framingham Heart Study. Hypertension. 2011;58:784-790.

29. Spit KA, Muskiet MHA, Tonneijck L, et al. Renal sinus fat and renal hemodynamics: a cross-sectional analysis. Magma. 2020;33:73-80.

30. Manno C, Campobasso N, Nardecchia A, Triggiani V, Zupo R, Gesualdo L, et al. Relationship of para- and perirenal fat and epicardial fat with metabolic parameters in overweight and obese subjects Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity (2019) 24:67-72.

31. De Pergola G, Campobasso N, Nardecchia A, Triggiani V, Caccavo D, Gesualdo L, et al. Para- and perirenal ultrasonographic fat thickness is associated with 24-hours mean diastolic blood pressure levels in overweight and obese subjects. BMC Cardiovascular Disorders (2015) 15:108

32. Morgan Marcuccilli M, Chonchol M. NAFLD and Chronic Kidney Disease. Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 562

33. Chang, Y.; Ryu, S.; Sung, E.; Woo, H.Y.; Oh E, Cha K, Jung E, Kim WS. Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. Metabolism 2008, 57, 569-576.

34. Sirota, JC, McFann K, Targher G, Chonchol M, Jalal DI. Association between nonalcoholic liver disease and chronic kidney disease: An ultrasound analysis from NHANES 1988-1994. Am J Nephrol 2012, 36, 466-471.

35. Targher, G.; Chonchol, M.; Bertolini, L.; Rodella, S.; Zenari, L.; Ciovica, R.; Tiwari, U.; Ferrel, L.; Pabst, M.; Bass, N.M.; et al. Increased risk of CKD among type 2 diabetics with nonalcoholic fatty liver disease. J. Am. Soc. Nephrol. 2008, 19, 1564–1570.

36. Garofalo C, Borrelli S, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L, Conte G. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. Kidney Int. 2017;91:1224-1235.

37. Lamacchia O, Nicastro V, Camarchio D, et al. Para- and peri- renal fat thickness is an independent predictor of chronic kidney disease, increased renal resistance index and hyperuricaemia in type-2 diabetic patients. Nephrol Dial Transplant. 2011;26: 892-898.

38. Panwar B, MD, Hanks LJ, Tanner RM, et al. Obesity, metabolic health, and the risk of end-stage renal disease. Kidney Int. 2015;87:1216-1222.

39. Thieme F, Janousek L, Fronek J, A. Kralova, Cejkova S, Lesna IK, et al. The Effect of Ectopic Fat on Graft Function After Living Kidney Transplantation.

40. Mende CW, Einhorn D. Fatty kidney disease: a new renal and endocrine clinical entity? Describing the role of the kidney in obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. Endocr Pract. 2019 Aug;25(8):854-858. doi: 10.4158/EP-2018-0568. Epub 2019 Apr 23. PMID: 31013163.

41. Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. Hypertension. 2011;55(8): 784-790.

42. Kim JJ, Sydney S, Fornoni A. Podocyte lipotoxicity in chronic kidney disease. Kidney360. 2021;2(4):755-762. doi:10.34067/KID.0006152020

43. Gong W, Ren H, Tong H, et al. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging to assess visceral fat in the metabolic syndrome. Asia Pac J Clin Nutr. 2007;16:339-345.

44. Armellini F, Zamboni M, Robbi R, et al. Total and intra-abdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. Int J Obes Relat Metab Disord. 1993;17:209-214.

45. von Volkmann HL, Havre RF, Løberg EM, et al. Quantitative measurement of ultrasound attenuation and hepato-renal index in non-alcoholic fatty liver disease. Med Ultrason. 2013;15:16-22.

46. Urban MW, Rule AD, Atwell TD, Chen S. Novel uses of ultrasound to asses kidney mechanical properties. Kidney360. 2021; 2(9):1531-1539. doi:10.34067/KID.0002942021

47. Favre G, Grangeon-Chapon C, Raffaelli C, François-Chalmin F, Iannelli A, Esnault V. Perirenal fat thickness measured with computed tomography is a reliable estimate of perirenal fat mass. PLoS One. 2017;12:e0175561.

48. Idilman IS, Tuzun A, Savas B, et al. Quantification of liver, pancreas, kidney, and vertebral body MRI-PDFF in non-alcoholic fatty liver disease. Abdom Imaging. 2015;40:1512-1519.

49. Notohamiprodjo M, Goepfert M, Will S, et al. Renal and renal sinus fat volumes as quantified by magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes, and normal glucose tolerance. PLoS One. 2020;15:e0216635.

50. Noureddin M, Lam J, Peterson MR, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. Hepatology. 2013;58:1930-1940.

51. Semelka RC, Ascher S. MR imaging of the pancreas. Radiology. 1993;188:593-602.

52. Klinkhammer BM, Lammers T, Mottaghy FM, Kiessling F, Floege J, Boor P. Non-invasive molecular imaging of kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2021;17(10):688-703. 46.

53. Jonker JT, De Heer P, Engelse MA, et al. Metabolic imaging of fatty kidney in diabesity: validation and dietary intervention. Nephrol Dial Transplant. 2018;33(2):224-230.

54. Kamba M, Meshitsuka S, Iriguchi N, Koda M, Kimura K, Ogawa T. Measurement of relative fat content by proton magnetic resonance spectroscopy using a clinical imager. J Magn Reson Imaging. 2000;11:330-335.

55. Thomas EL, Hamilton G, Patel N, et al. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. Gut. 2005;54:122-127

56. van der Meer RW, Lamb HJ, Smit JW, de Roos A. MR imaging evaluation of cardiovascular risk in metabolic syndrome. Radiology. 2012;264:21-37.

57. Boesch C, Machann J, Vermathen P, Schick F. Role of proton MR for the study of muscle lipid metabolism. NMR Biomed. 2006;19:968-988.

58. Ix JH, Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. J Am Soc Nephrol. 2010;21:406-412.

59. Musso G, Cassader M, Cohney S. Fatty liver disease and chronic kidney disease: novel mechanistic insights and therapeutic opportunities. Diabetes Care. 2016;39(10):1830-1845.

60. Aydemir N, Pike MM, Alsouqi A, Headley SAE, Tuttle K, Evans EE, et al. Effects of diet and exercise on adipocytokine levels in patients with moderate to severe chronic kidney disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2020, 24;30(8):1375-1381.

61. Zelicha H, Schwarzfuchs D, Shelef I, Gepner Y, Tsaban G, Tene L, et al. Changes of renal sinus fat and renal parenchymal fat during an 18-month randomized weight loss trial. Clin Nutr. 2018 Aug;37(4):1145-1153.

62. Morales E, Porrini E, Martin-Taboada M, Luis-Lima S, Vila-Bedmar R, González de Pablos I, et al. Renoprotective role of bariatric surgery in patients with established chronic kidney disease. Clin Kidney J. 2020 Dec 23;14(9):2037-2046. doi: 10.1093/ckj/sfaa266. PMID: 34476090; PMCID: PMC8406062.

63. Li K, Zou J, Ye Z, Di J, Han X, Zhang H, et al. (2016) Effects of Bariatric Surgery on Renal Function in Obese Patients: A Systematic Review and Meta Analysis. PLoS ONE 11(10): e0163907.doi:10.1371/journal.pone.0163907

64. Castro BBA, Foresto-Neto O, Saraiva-Camara NO, Sanders-Pinheiro H. Renal lipotoxicity: Insights from experimental models. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2021 Dec;48(12):1579-1588. doi: 10.1111/1440-1681.13556. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34314523.

65. Tanaka Y, Kume S, Araki S, Isshiki K, Chin-Kanasaki M, Sakaguchi M, et al. Fenofibrate, a PPARα agonist, has renoprotective effects in mice by enhancing renal lipolysis. Kidney Int. 2011 Apr;79(8):871-82. doi: 10.1038/-ki.2010.530. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21270762.

66. Frazier R, Mehta R, Cai X, Lee J, Napoli S, Craven T, et al. Associations of Fenofibrate Therapy With Incidence and Progression of CKD in Patients With Type 2 Diabetes. Kidney Int Rep. 2018 Sep 18;4(1):94-102. doi: 10.1016/j.ekir.2018.09.006. PMID: 30596172; PMCID: PMC6308372

67. Yuan Q, Tang B, Zhang C. Signaling pathways of chronic kidney diseases, implications for therapeutics. Signal Transduct Target Ther. 2022 Jun 9;7(1):182. doi: 10.1038/s41392-022-01036-5. PMID: 35680856; PMCID: PMC9184651

68. Tovar-Palacio C, Noriega LG, Mercado A. Potential of Polyphenols to Restore SIRT1 and NAD+ Metabolism in Renal Disease. Nutrients. 2022 Feb 3;14(3):653. doi: 10.3390/nu14030653. PMID: 35277012; PMCID: PMC8837945.

KAYNAKLAR

YAĞLI PANKREAS

1. Schaefer, J.H., The normal weight of the pancreas in the adult human being: A biometric study. . Anatomic Record 1926(32): p. 119-132.
2. Ogilvie, R.F., The islands of langerhans in 19 cases of obesity. . J Pathol Bacteriol 1933. 37: p. 473-481.
3. Catanzaro, R., et al., Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. World J Gastroenterol, 2016. 22(34): p. 7660-75.
4. Smits, M.M. and E.J. van Geenen, The clinical significance of pancreatic steatosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011. 8(3): p. 169-77.
5. Romana, B.S., et al., Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD): A Silent Spectator or the Fifth Component of Metabolic Syndrome? A Literature Review. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2018. 18(6): p. 547-554.
6. Stolzenberg-Solomon, R.Z., et al., Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Cohort. Am J Epidemiol, 2008. 167(5): p. 586-97.
7. Wang, C.Y., et al., Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population. J Am Heart Assoc, 2014. 3(1): p. e000297.
8. Berger, Z., et al., Pancreatic steatosis: A frequent finding in a Chilean population. Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed), 2021.
9. Zhou, J., et al., The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. Pancreatology, 2016. 16(4): p. 578-83.
10. Wang, D., et al., Prevalence and clinical characteristics of fatty pancreas in Yangzhou, China: A cross-sectional study. Pancreatology, 2018. 18(3): p. 263-268.
11. Sotoudehmanesh, R., et al., The Prevalence of Nonalcoholic Fatty Pancreas by Endoscopic Ultrasonography. Pancreas, 2019. 48(9): p. 1220-1224.
12. Singh, R.G., et al., Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Metabolism, 2017. 69: p. 1-13.
13. Silva, L., et al., Fatty Pancreas: Disease or Finding? Clinics (Sao Paulo), 2021. 76: p. e2439.
14. Dite, P., et al., Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease: Clinical Consequences. Dig Dis, 2020. 38(2): p. 143-149.
15. Sepe, P.S., et al., A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. Gastrointest Endosc, 2011. 73(5): p. 987-93.
16. Pinte, L., et al., Non-alcoholic fatty pancreas disease - practices for clinicians. Rom J Intern Med, 2019. 57(3): p. 209-219.
17. Guglielmi, V. and P. Sbraccia, Type 2 diabetes: Does pancreatic fat really matter? Diabetes Metab Res Rev, 2018. 34(2).

18. Takahashi, M., et al., Fatty pancreas: A possible risk factor for pancreatic cancer in animals and humans. Cancer Sci, 2018. 109(10): p. 3013-3023.

19. Matsumoto, S., et al., Uneven fatty replacement of the pancreas: evaluation with CT. Radiology, 1995. 194(2): p. 453-8.

20. Lytrivi, M., et al., Recent Insights Into Mechanisms of beta-Cell Lipo- and Glucolipotoxicity in Type 2 Diabetes. J Mol Biol, 2020. 432(5): p. 1514-1534.

21. Prentki, M. and B.E. Corkey, Are the beta-cell signaling molecules malonyl-CoA and cystolic long-chain acyl-CoA implicated in multiple tissue defects of obesity and NIDDM? Diabetes, 1996. 45(3): p. 273-83.

22. Yu, T.Y. and C.Y. Wang, Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. J Diabetes Investig, 2017. 8(6): p. 735-747.

23. Carpentier, A., et al., Acute enhancement of insulin secretion by FFA in humans is lost with prolonged FFA elevation. Am J Physiol, 1999. 276(6): p. E1055-66.

24. Leung, N., et al., Prolonged increase of plasma non-esterified fatty acids fully abolishes the stimulatory effect of 24 hours of moderate hyperglycaemia on insulin sensitivity and pancreatic beta-cell function in obese men. Diabetologia, 2004. 47(2): p. 204-13.

25. Rebelos, E., et al., Influence of endogenous NEFA on beta cell function in humans. Diabetologia, 2015. 58(10): p. 2344-51.

26. Choi, C.W., et al., Associated factors for a hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound. World J Gastroenterol, 2010. 16(34): p. 4329-34.

27. Kuhn, J.P., et al., Pancreatic Steatosis Demonstrated at MR Imaging in the General Population: Clinical Relevance. Radiology, 2015. 276(1): p. 129-36.

28. Bi, Y., et al., The association between pancreas steatosis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev, 2019. 35(5): p. e3142.

29. Filippatos, T.D., et al., Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease: Role in Metabolic Syndrome, "Prediabetes," Diabetes and Atherosclerosis. Dig Dis Sci, 2022. 67(1): p. 26-41.

30. van Raalte, D.H., N.J. van der Zijl, and M. Diamant, Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2010. 13(4): p. 478-85.

31. Kharroubi, I., et al., Free fatty acids and cytokines induce pancreatic beta-cell apoptosis by different mechanisms: role of nuclear factor-kappaB and endoplasmic reticulum stress. Endocrinology, 2004. 145(11): p. 5087-96.

32. Shimabukuro, M., et al., Lipoapoptosis in beta-cells of obese prediabetic fa/fa rats. Role of serine palmitoyltransferase overexpression. J Biol Chem, 1998. 273(49): p. 32487-90.

33. Heni, M., et al., Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. Diabetes Metab Res Rev, 2010. 26(3): p. 200-5.

34. Tushuizen, M.E., et al., Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes. Diabetes Care, 2007. 30(11): p. 2916-21.

35. van der Zijl, N.J., et al., Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on beta-cell function in individuals with impaired glucose metabolism. J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96(2): p. 459-67.

36. Chen, D.L., et al., Phenotypic Characterization of Insulin-Resistant and Insulin-Sensitive Obesity. J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100(11): p. 4082-91.

37. Weng, S., et al., Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. Medicine (Baltimore), 2018. 97(26): p. e11293.

38. Chan, T.T., et al., Fatty Pancreas Is Independently Associated With Subsequent Diabetes Mellitus Development: A 10-Year Prospective Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021.

39. Kim, M.K., et al., The association between ectopic fat in the pancreas and subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract, 2014. 106(3): p. 590-6.

40. Schwenzer, N.F., et al., Quantification of pancreatic lipomatosis and liver steatosis by MRI: comparison of in/opposed-phase and spectral-spatial excitation techniques. Invest Radiol, 2008. 43(5): p. 330-7.

41. van Geenen, E.J., et al., Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. Pancreas, 2010. 39(8): p. 1185-90.

42. Lee, J.S., et al., Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. World J Gastroenterol, 2009. 15(15): p. 1869-75.

43. Acharya, C., S. Navina, and V.P. Singh, Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. Pancreatology, 2014. 14(5): p. 403-8.

44. Tariq, H., et al., Non-Alcoholic Fatty Pancreatic Disease: A Review of Literature. Gastroenterology Res, 2016. 9(6): p. 87-91.

45. Mathur, A., et al., Pancreatic steatosis promotes dissemination and lethality of pancreatic cancer. J Am Coll Surg, 2009. 208(5): p. 989-94; discussion 994-6.

46. Hori, M., et al., Association of pancreatic Fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma. Clin Transl Gastroenterol, 2014. 5: p. e53.

47. Rebours, V., et al., Obesity and Fatty Pancreatic Infiltration Are Risk Factors for Pancreatic Precancerous Lesions (PanIN). Clin Cancer Res, 2015. 21(15): p. 3522-8.

48. Tahtaci, M., et al., Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas? Turk J Gastroenterol, 2018. 29(5): p. 588-594.

49. Boga, S., et al., Liver and pancreas: 'Castor and Pollux' regarding the relationship between hepatic steatosis and pancreas exocrine insufficiency. Pancreatology, 2020. 20(5): p. 880-886.

50. Hellara, O., et al., [Diffuse primary fat replacement of the pancreas: an unusual cause of steatorrhea]. Tunis Med, 2013. 91(5): p. 359-60.

51. Mathur, A., et al., Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula. Ann Surg, 2007. 246(6): p. 1058-64.

52. Honka, H., et al., The effects of bariatric surgery on pancreatic lipid metabolism and blood flow. J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100(5): p. 2015-23.

53. Pinnick, K.E., et al., Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. Obesity (Silver Spring), 2008. 16(3): p. 522-30.

54. Schneider, K., K. Harms, and H. Fendel, The increased echogenicity of the pancreas in infants and children: the white pancreas. Eur J Pediatr, 1987. 146(5): p. 508-11.

55. Kim, S.Y., et al., Quantitative assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: pathologic correlation and clinical implications. Radiology, 2014. 271(1): p. 104-12.

56. Kim, H.J., et al., Focal fatty replacement of the pancreas: usefulness of chemical shift MRI. AJR Am J Roentgenol, 2007. 188(2): p. 429-32.

57. Al-Mrabeh, A., et al., Quantification of intrapancreatic fat in type 2 diabetes by MRI. PLoS One, 2017. 12(4): p. e0174660.

58. Lean, M.E., et al., Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet, 2018. 391(10120): p. 541-551.

59. Lean, M.E.J., et al., Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019. 7(5): p. 344-355.

60. Taylor R, A.-M.A., Hollingsworth K, Lean M, Sattar N, Shaw J., Remission of type 2 diabetes with return of insulin secretory function restores normal pancreas morphology, in EASD virtual meeting. 2020.

61. Lim, E.L., et al., Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. Diabetologia, 2011. 54(10): p. 2506-14.

62. Steven, S., et al., Weight Loss Decreases Excess Pancreatic Triacylglycerol Specifically in Type 2 Diabetes. Diabetes Care, 2016. 39(1): p. 158-65.

63. Gaborit, B., et al., Ectopic fat storage in the pancreas using 1H-MRS: importance of diabetic status and modulation with bariatric surgery-induced weight loss. Int J Obes (Lond), 2015. 39(3): p. 480-7.

64. Heiskanen, M.A., et al., Exercise training decreases pancreatic fat content and improves beta cell function regardless of baseline glucose tolerance: a randomised controlled trial. Diabetologia, 2018. 61(8): p. 1817-1828.

65. Patane, G., et al., Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells. Diabetes, 2000. 49(5): p. 735-40.

66. Simon-Szabo, L., et al., Metformin attenuates palmitate-induced endoplasmic reticulum stress, serine phosphorylation of IRS-1 and apoptosis in rat insulinoma cells. PLoS One, 2014. 9(6): p. e97868.

67. Zsori, G., et al., In New-Onset Diabetes Mellitus, Metformin Reduces Fat Accumulation in the Liver, But Not in the Pancreas or Pericardium. Metab Syndr Relat Disord, 2019. 17(5): p. 289-295.

68. Cunha, D.A., et al., Glucagon-like peptide-1 agonists protect pancreatic beta-cells from lipotoxic endoplasmic reticulum stress through upregulation of BiP and JunB. Diabetes, 2009. 58(12): p. 2851-62.

69. Dutour, A., et al., Exenatide decreases liver fat content and epicardial adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective randomized clinical trial using magnetic resonance imaging and spectroscopy. Diabetes Obes Metab, 2016. 18(9): p. 882-91.

70. Shao, S., et al., Protective action of liraglutide in beta cells under lipotoxic stress via PI3K/Akt/FoxO1 pathway. J Cell Biochem, 2014. 115(6): p. 1166-75.

71. Fang, T., et al., Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonists Alter Pancreatic and Hepatic Histology and Regulation of Endoplasmic Reticulum Stress in High-fat Diet Mouse Model. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2021. 129(9): p. 625-633.

72. Saitoh, Y., et al., Pioglitazone attenuates fatty acid-induced oxidative stress and apoptosis in pancreatic beta-cells. Diabetes Obes Metab, 2008. 10(7): p. 564-73.

73. Hong, S.W., et al., Pioglitazone Attenuates Palmitate-Induced Inflammation and Endoplasmic Reticulum Stress in Pancreatic beta-Cells. Endocrinol Metab (Seoul), 2018. 33(1): p. 105-113.

KAYNAKLAR

KAS DOKUSU EKTOPİK YAĞ İNFİLTRASYONU (MİYOSTEATOZ)

1. Knowles R, Carter J, Jebb SA, Bennett D, Lewington S, Piernas C. Associations of Skeletal Muscle Mass and Fat Mass With Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Prospective Cohort Study of UK Biobank Participants. J Am Heart Assoc. 2021 May 4;10(9):e019337. doi: 10.1161/JAHA.120.019337.

2. Snel M, Jonker JT, Schoones J, Lamb H, de Roos A, Pijl H, Smit JW, Meinders AE, Jazet IM. Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions. Int J Endocrinol. 2012;2012:983814. doi: 10.1155/2012/983814.

3. Eun Y, Lee SN, Song SW, Kim HN, Kim SH, Lee YA, Kang SG, Rho JS, Yoo KD. Fat-to-muscle Ratio: A New Indicator for Coronary Artery Disease in Healthy Adults. Int J Med Sci. 2021 Oct 2;18(16):3738-3743. doi: 10.7150/ijms.62871.

4. Correa-de-Araujo R, Harris-Love MO, Miljkovic I, Fragala MS, Anthony BW, Manini TM. The Need for Standardized Assessment of Muscle Quality in Skeletal Muscle Function Deficit and Other Aging-Related Muscle Dysfunctions: A Symposium Report. Front Physiol. 2017 Feb 15;8:87. doi: 10.3389/fphys.2017.00087.

5. da Silva Rosa SC, Nayak N, Caymo AM, Gordon JW. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. Physiol Rep. 2020 Oct;8(19):e14607. doi: 10.14814/phy2.14607.

6. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. Endocr Rev. 2020 Aug 1;41(4):594–609. doi: 10.1210/endrev/bnaa016. Erratum in: Endocr Rev. 2021 Jan 28;42(1):97-99.

7. Orwoll ES, Peters KE, Hellerstein M, Cummings SR, Evans WJ, Cawthon PM. The Importance of Muscle Versus Fat Mass in Sarcopenic Obesity: A Re-evaluation Using D3-Creatine Muscle Mass Versus DXA Lean Mass Measurements. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020 Jun 18;75(7):1362-1368. doi: 10.1093/gerona/glaa064.

8. Ebadi M, Tsien C, Bhanji RA, Dunichand-Hoedl AR, Rider E, Motamedrad M, Mazurak VC, Baracos V, Montano-Loza AJ. Myosteatosis in Cirrhosis: A Review of Diagnosis, Pathophysiological Mechanisms and Potential Interventions. Cells. 2022 Apr 4;11(7):1216. doi: 10.3390/cells11071216.

9. Piché ME, Vasan SK, Hodson L, Karpe F. Relevance of human fat distribution on lipid and lipoprotein metabolism and cardiovascular disease risk. Curr Opin Lipidol. 2018 Aug;29(4):285-292. doi: 10.1097/MOL.0000000000000522.

10. Ebadi M, Tsien C, Bhanji RA, Dunichand-Hoedl AR, Rider E, Motamedrad M, Mazurak VC, Baracos V, Montano-Loza AJ. Skeletal Muscle Pathological Fat Infiltration (Myosteatosis) Is Associated with Higher Mortality in Patients with Cirrhosis. Cells. 2022 Apr 14;11(8):1345. doi: 10.3390/cells11081345.

11. Merz KE, Thurmond DC. Role of Skeletal Muscle in Insulin Resistance and Glucose Uptake. Compr Physiol. 2020 Jul 8;10(3):785-809. doi: 10.1002/cphy.c190029.

12. Rasouli N, Raue U, Miles LM, Lu T, Di Gregorio GB, Elbein SC, Kern PA. Pioglitazone improves insulin sensitivity through reduction in muscle lipid and redistribution of lipid into adipose tissue. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005 May;288(5):E930-4. doi: 10.1152/ajpendo.00522.2004.

13. Miljkovic I, Vella CA, Allison M. Computed Tomography-Derived Myosteatosis and Metabolic Disorders. Diabetes Metab J. 2021 Jul;45(4):482-491. doi: 10.4093/dmj.2020.0277.

14. Miljkovic I, Zmuda JM. Epidemiology of myosteatosis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010 May;13(3):260-4. doi: 10.1097/MCO.0b013e328337d826.

15. Cespiati A, Meroni M, Lombardi R, Oberti G, Dongiovanni P, Fracanzani AL. Impact of Sarcopenia and Myosteatosis in Non-Cirrhotic Stages of Liver Diseases: Similarities and Differences across Aetiologies and Possible Therapeutic Strategies. Biomedicines. 2022 Jan 16;10(1):182. doi: 10.3390/biomedicines10010182.

16. Nachit M, Kwanten WJ, Thissen JP, Op De Beeck B, Van Gaal L, Vonghia L, Verrijken A, Driessen A, Horsmans Y, Francque S, Leclercq IA. Muscle fat content is strongly associated with NASH: A longitudinal study in patients with morbid obesity. J Hepatol. 2021 Aug;75(2):292-301. doi: 10.1016/j.jhep.2021.02.037.

17. Aleixo GFP, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB, Malpica L, Williams GR. Myosteatosis and prognosis in cancer: Systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2020 Jan;145:102839. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.102839.

18. De Munck TJI, Verhaegh P, Lodewick T, Bakers F, Jonkers D, Masclee AAM, Verbeek J, Koek GH. Myosteatosis in nonalcoholic fatty liver disease: An exploratory study. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2021 May;45(3):101500. doi: 10.1016/j.clinre.2020.06.021.

19. Correa-de-Araujo R, Addison O, Miljkovic I, Goodpaster BH, Bergman BC, Clark RV, Elena JW, Esser KA, Ferrucci L, Harris-Love MO, Kritchevsky SB, Lorbergs A, Shepherd JA, Shulman GI, Rosen CJ. Myosteatosis in the Context of Skeletal Muscle Function Deficit: An Interdisciplinary Workshop at the National Institute on Aging. Front Physiol. 2020 Aug 7;11:963. doi: 10.3389/fphys.2020.00963.

20. Amini B, Boyle SP, Boutin RD, Lenchik L. Approaches to Assessment of Muscle Mass and Myosteatosis on Computed Tomography: A Systematic Review. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2019 Sep 15;74(10):1671-1678. doi: 10.1093/gerona/glz034.

21. Nachit M, De Rudder M, Thissen JP, Schakman O, Bouzin C, Horsmans Y, Vande Velde G, Leclercq IA. Myosteatosis rather than sarcopenia associates with non-alcoholic steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver disease preclinical models. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2021 Feb;12(1):144-158. doi: 10.1002/jcsm.12646.

22. Kim HK, Kim CH. Quality Matters as Much as Quantity of Skeletal Muscle: Clinical Implications of Myosteatosis in Cardiometabolic Health. Endocrinol Metab (Seoul). 2021;36(6):1161-1174. doi: 10.3803/EnM.2021.1348.

23. Ahn H, Kim DW, Ko Y, Ha J, Shin YB, Lee J, Sung YS, Kim KW. Updated systematic review and meta-analysis on diagnostic issues and the prognostic impact of myosteatosis: A new paradigm beyond sarcopenia. Ageing Res Rev. 2021 Sep;70:101398. doi: 10.1016/j.arr.2021.101398.

24. Zamboni M, Gattazzo S, Rossi AP. Myosteatosis: a relevant, yet poorly explored element of sarcopenia. Eur Geriatr Med. 2019 Feb;10(1):5-6. doi: 10.1007/s41999-018-0134-3.

25. Teranishi T, Ohara T, Maeda K, Zenibayashi M, Kouyama K, Hirota Y, Kawamitsu H, Fujii M, Sugimura K, Kasuga M. Effects of pioglitazone and metformin on intracellular lipid content in liver and skeletal muscle of individuals with type 2 diabetes mellitus. Metabolism. 2007 Oct;56(10):1418-24. doi: 10.1016/j.metabol.2007.06.005.

KAYNAKLAR

YAĞLI KARACİĞER

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroentero- logical Association. Hepatology 55 (6);2005-2023, 2012.

2. Bril F, Cusi K. Management of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a call to action. Diabetes Care 2017; 40: 419-30.

3. Bril F, Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: the new complication of type 2 diabetes mellitus. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Colle- ge of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology. 2012 Jun;55(6):2005-23.

4. Alwis NM, Anstee QM, Day CP. How to Diagnose Nonalcoho- lic Fatty Liver Disease. Dig Dis. 2016;34Suppl 1:19-26. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease, J Hepatol. 2016 Jun;64(6):1388-402

5. European Association for the Study of the Liver (EASL), Europe- an Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alco- holic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402.

6. LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL, Hamid SS, Isakov V, Lizarzabal M, Peñaranda MM, Ramos JF, Sarin S, Stimac D, Thomson AB, Umar M, Krabshuis J, LeMair A; World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. June 2012. http://www.world- gastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/nafld-nash/nafldnash-english

7. National Guideline Centre (UK). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management. nice.org.uk/guidance/ng49 Neuman MG, Voiculescu M, Nanau RM, Maor Y, Melzer E, Cohen LB, Opris M, Malnick S. Non-Alcoholic Steatohepatitis: Clinical and Translational Research. J Pharm Pharm Sci. 2016;19(1):8-24.

8. Norbert Stefan, Hans-Ulrich Häring, Kenneth Cusi. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, ardiometabolic consequences, and treatment strategies; Lancet Diabetes Endocrinol 2019 Apr;7(4):313-324.

9. Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, Uto H, Ono M, Sumida Y, Seike M, Takei Y, Takehara T, Tokushige K, Nakajima A, Yoneda M, Saibara T, Shiota G, Sakaida I, Nakamuta M, Mizuta T, Tsubouchi H, Sugano K, Shimosegawa T; Japanese Society of Gastroenterology; Japan Society of Hepatology. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. Hepatol Res. 2015;45(4):363-77.

10. Ahmad H. Ali, Elizabeth J. Carey, Keith D. Lindor. Recent advances in the development of farnesoid X receptor agonists. Ann Transl Med. 2015 Jan; 3(1): 5.

11. Kallwitz ER, McLachlan A, Cotler SJ.Role of peroxisome proliferators-activated receptors in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2008 Jan 7;14(1):22-8.

12. Kawasaki T, Igarashi K, Koeda T, Sugimoto K, Nakagawa K, Hayashi S, Yamaji R, Inui H, Fukusato T, Yamanouchi T. Rats fed fructose-enriched diets have characteristics of nonalcoholic hepatic steatosis. J Nutr. 2009 Nov;139(11):2067-71.

13. Nakanishi C, Ido A, Hasuike S, Kusumoto K, Abe H, Numata M, Nagata K, Hayashi K, Tsubouchi H.The peroxisome proliferator-activatedreceptor-gamma agonist, pioglitazone, inhibits fat accumulation and fibrosis in the livers of rats fed a choli- ne-deficient, l-amino acid-defined diet. Hepatol Res. 2005 Aug;32(4): 235-42.

14. Yuan L, Bambha K.Bile acid receptorss and nonalcoholic fatty liver disease. World J Hepatol. 2015 Dec 8;7(28):2811-8.

15. Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL, et al: Effects of n-3 fishoil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Hepatol 2015;62:190-197.

16. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al: Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlledphase 2 study. Lancet 2015; doi: 10.1016/ S0140-6736(15)00803-X

17. Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, et al: Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). Hepatology 2013;58: 1287-1295.

18. Barrera F, George J: The role of diet and nutrition al intervention for the management of patients with NAFLD. Clin Liver Dis 2014;18:91-112.

19. Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty-Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. Diabetes Care 2017;40:419-430.

20. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, MargheritaMancina R, Pipitone R, Karja V, et al: Statin use and nonalcoholic steatohepatitis in at risk individuals. J Hepatol 2015; doi: 10.1016/j.jhep. 2015.05.006

21. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the manage- ment of non-alcoholic fatty liver disease, J Hepatol. 2016 Jun;64(6):1388-402

22. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Associa- tion for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Obes Facts. 2016;9(2):65-90.

23. Fernando Bril et all, Role of Vitamin E for Nonalcoholic Steatohe- patitis in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial.Diabetes Care 2019 May; dc190167

24. Hameed B, Terrault N. EmergingTherapies for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Liver Dis. 2016 May;20(2):365-85.

25. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB, vonVolkmann HL, Raschpichler G, Bjoro K, et al: Metformin in patients with non-alco- holic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. Scand J Gastroenterol 2009;44:853-860.

26. Keating SE, HackettDA, George J, Johnson NA: Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2012; 57:157-166.

27. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al: Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steato- hepatitis in morbidly obese patients. Gastroenterology 2015; 149:377-388.

28. Liangpunsakul S, Chalasani N: What should were commend to our patients with NAFLD regarding alcohol use? Am J Gastroente- rol 2012;107:976-978. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo

29. Kenneth Cusi, Scott Isaacs, Diana Barb, Rita Basu, Sonia Caprio, W. Timothy Garvey, Sangeeta Kashyap, Jeffrey I. Mechanick, Marialena Mouzaki, Karl Nadolsky, Mary E. Rinella, Miriam B. Vos, Zobair Younossi, AASLD Representative 13ocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Endocrine Practice 28 (2022) 528-562.

NOTLAR

NOTLAR

NOTLAR

NOTLAR

NOTLAR

NOTLAR