



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI

**OBEZ VE FAZLA TARTILI NONALKOLİK KARACİĞER
YAĞLANMASI OLAN ÇOCUKLARDA;
ADİPONEKTİN VE ADİPONEKTİN RESEPTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülşah KAYA AKSOY

Antalya, 2012



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

OBEZ VE FAZLA TARTILI NONALKOLİK KARACİĞER
YAĞLANMASI OLAN ÇOCUKLARDA;
ADİPONEKTİN VE ADİPONEKTİN RESEPTÖRLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülşah KAYA AKSOY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Reha ARTAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2012

“Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2010.04.0103.020 Proje No ile desteklenmiştir”

TEŐEKKÖR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tüm değerli hocalarıma,

Tezimin tüm aşamalarında ve asistanlık eğitimim süresinde her türlü desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. Reha ARTAN'a,

Tezimin yapımında yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr. Sebahat ÖZDEM'e, Yrd.Doę.Dr. K.Hakan GÖLKESEN'e, Arş.Gör.Dr. Gülbahar ETİZ'e,

Tezimin kurgusunu yapılandırmamda ve çalışmaya alınan tüm çocuklara farklı zamanlarda iki defa karaciğer ultrasonografisi yapan eşim Araş.Gör.Dr. Cihat AKSOY'a ve O'na bu imkanı sağlayan Akdeniz Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'na,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım kliniğimizden uzmanlığını almış ve halen çalışmakta olan tüm uzman doktor arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve hemşire arkadaşlarıma,

Her zaman desteğini, sevgisini esirgemeyen aileme ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Tarihçe ve Tanımlaması	2
2.2. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Epidemiyolojisi	3
2.3. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Etiyolojisi	5
2.4. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Histopatolojisi	6
2.5. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Patogenez	8
2.5.1. Nash gelişiminde ilk darbe:obezite,insülin direnci,hepatik steatoz	8
2.5.2. Nash gelişiminde insülin	10
2.5.2.1. İnsülin direnç mekanizmaları	10
2.5.2.2. Kas ve yağ dokuda insülin direnci	11
2.5.2.3. Karaciğerde insülin direnci	11
2.5.3. Nash gelişimindeki ikinci darbe	12
2.5.3.1. Oksidatif stres	12
2.5.3.2. Lipid peroksidasyonu ve NASH	13
2.5.3.3. Fibrozis patogenezi	14

2.5.4. Nash patogenezinin sorumlu diğerk faktörler	15
2.5.4.1. Genetik faktörler	15
2.5.4.2. Nash etyopatogenezinin sorumlu genler	15
2.5.4.3. Nash etyopatogenezinin aday genler	16
2.5.4.4. Çevresel faktörler	16
2.5.4.5. İntestinal bakteriyeminin rolü	16
2.5.4.6. Sitokinler	17
2.5.4.7. Leptin	18
2.6. Adiponektin	18
2.6.1. Adiponektinin yapısal özellikleri	19
2.6.2. Adiponektin reseptörleri ve adiponektin etki mekanizması	21
2.6.3. Adiponektin salgılanmasının kontrolü	23
2.6.4. Obezite ve adiponektin	24
2.6.5. Diyabet-insülin direnci ve adiponektin	26
2.6.6. Adiponektin ve NASH	29
2.7. Klinik Özellikler ve Tanı	30
2.8. NAYKH'da Tedavi	33
3. HASTALAR VE YÖNTEM	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	42
6. ÖZET	47

7. ABSTRACT	49
8. KAYNAKLAR	51



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

4-HNE	4-hidroksi-2,3-nonenal
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACRP30	Adipocyte complement related protein 30
AdipoR1	Adiponektin Reseptör-1
AdipoR2	Adiponektin Reseptör-2
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AMPK	AMP ile aktifleşen kinaz
ANA	Anti nükleer antikor
Anti-LKM	Anti liver kidney mikrozom
APM1	Adipose most abundant gene transcript
ASMA	Anti-smooth muscle antikor
ASP	Asparagin
AST	Aspartat transaminaz
ATP	Adenozin trifosfat
DHEA-S	Dehidroepiantrosteron sülfat
EGF	Epidermal büyüme faktörü
FGF	Fibroblastik büyüme faktörü
G6Paz	Glukoz-6-fosfataz
GBP 28	Gelatin binding protein 28 gene
GGT	Gama glutamil transferaz
GLUT	Glikoz transport edici protein
GSH	Glutatyon
HB-EGF	Heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü benzeri büyüme faktörü
HDL	Yüksel dansiteli lipoprotein
HMW	Yüksek moleküler ağırlıklı oligomer
HOMA-IR	Gelatin binding protein 28 gene
ICAM-1	İntersellüler adezyon molakül-1
IGF-1	İnsülin-like growth faktör-1
IL-6	İnterlökin-6

IRS-1	İnsulin reseptör substrate 1
İκK-β	İnhibitör kapa kinaz-beta
JNK	Jun N-terminal Kinaz
LMW	Düşük moleküler ağırlıklı trimer
LPS	Lipopolisakkarid
LPS	Lipopolisakkarid
MDA	Malondialdehit
MIF	Makrofaj inhibitör faktör
MMW	Orta moleküler ağırlıklı hekzamer
MTP	Mikrozomal trigliserid transfer protein
NAFLD	Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH	Nonalkolik steatohepatitis
NFκ-β	Nükleer faktör kappa-beta
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PCOS	Polikistik over sendromu
PEPCK	Fosfoenolpirüvat karboksikinaz
PPAR-α	Peroksizom proliferatör aktive reseptör-alfa
PTPaz	Fosfotirozin fosfataz
ROS	Reaktif oksijen ürünleri
SYA	Serbest yağ asidi
TGF-β	Transforming growth faktör-beta
TNF- α	Tümör nekrozis faktör- α
TZD	Tiazolidinedionlar
UCP-2	Mitokondial uncoupling protein-2
VCAM-1	Vasküler cell adezyon molekül-1
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük dansiteli kolesterol

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. NAYKH spektrumu	2
2.2. NAYKH histopatoloji	7
2.3. NASH’de iki vuruş hipotezi	14
2.4. Adiponektinin yapısı	20
2.5. Adiponektinin 3 farklı yapısı	21
2.6. Dolaşımdaki adiponektin formları ve etki ettikleri reseptörler	21
2.7. Thiazolidinedionun insülin duyarlılaştırıcı etkisi	28
4.1. Obez NAFLD ile obez sağlıklı çocuklarda adipoR2 karşılaştırılması	40

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Primer NAYKH nedenleri	5
2.2. Sekonder NAYKH nedenleri	5
2.3. Yağ dokusundan salgılanan hormon ve sitokinler	19
2.4. NAYKH ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken hastalıklar	31
4.1. Çalışmaya alınan olguların yaş ve antropometrik ölçümlerinin dağılımı	38
4.2. Steatohepatit gelişen ve gelişmeyen hastalarda insülin direnci ve lipit profillerinin karşılaştırılması	39
4.3. Hasta ve kontrol grubunda ortalama adiponektin ve adiponektin reseptör düzeyleri	39
4.4. Basit yağlanması olan grup ile steatohepatiti olan olguların adiponektin ve adiponektin reseptör düzeyleri	40
4.5. Adiponektin ve reseptör düzeylerinin ultrasonografideki yağlanma şiddetine göre düzeyleri	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nonalkolik karaciğer yağlanması alkol tüketmeyen kişilerde, alkolik benzeri karaciğer hastalığı ile karakterizedir. Etyopatogenezinde en önemli faktör obezite olmakla beraber; insülin direnci ve hipertrigliseridemi rol oynar. Obezite pediatrik popülasyonun yeni sağlık problemlerinden biridir ve son 3 dekatta çocuklarda obezite insidansı belirgin artmıştır. Obezite; insülin direnci ve buna sekonder gelişen metabolik hastalıklar için önemli risk faktörüdür.

Yağlı karaciğer hastalığında insülin direnci ile birinci vuruş gerçekleşir ve karaciğer yağlanması oluşur. İkinci aşamada yağlanma üzerine binen oksidatif stres ve lipit peroksidasyonu ile steatohepatit gelişir. Bu duruma çift vuruş hipotezi denir. İkinci aşamada proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , vs..) artıp lökosit göçü ve insülin direncini arttırırken, antiinflamatuvar sitokinler ki en önemlisi adiponektin azalır.

Adiponektin beyaz adipoz dokudan salınan bir adipokindir. Etkilerini iki farklı reseptör aracılığı ile gösterir. Reseptör-1 kas hücrelerinde olup kas içine glukoz alımını arttırır. Reseptör-2 karaciğer hücre yüzeyinde glukoneogenezi azaltıp, serbest yağ asidi oksidasyonunu arttırarak etki gösterir. Adiponektin tüm dokularda antiinflamatuvar, antiaterojenik ve antidiabetik etkilere sahiptir. Adiponektin azalması durumunda karaciğer yağlanması ve insülin direnci başta olmak üzere metabolik sendrom, Tip 2 DM, dislipidemi, PCOS, hipertansiyon, kardiovasküler hastalık, kolon, mide CA gibi hastalıkların görülme sıklığı artmıştır. Adiponektin ve obezite arasındaki ilişki şu ana kadar birçok çalışmada gösterilmiş olup ilişkili hastalıklarda ki gelecekte tedaviler için yol göstericidir.

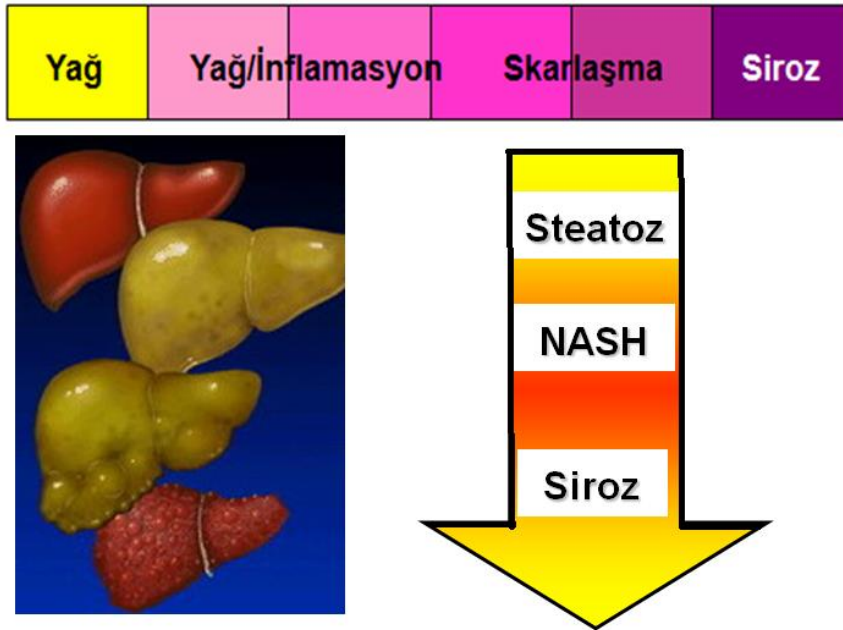
Son birkaç yıldır yapılan çalışmalarda obez olmayan insanlarda farklı hastalıklarda adiponektinin düşük olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda obezite olmaksızın glukoz intoleransı geliştiği; bu durumun da adiponektin ve reseptörlerinde düşüklüğe bağlı olduğu bulunmuştur.

Bu çalışma ile amacımız, obez veya nonobez karaciğer yağlanması olan çocuklarda adiponektin ve adiponektin reseptör düzeylerini belirleyip, adiponektin ve reseptör düzeylerinin obezite ve insülin direncine bağlı bir değişken olup olmadığının belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Tarihçe Ve Tanımlaması

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkolik kişilerde gelişen karaciğer hastalığı ve karaciğerde yağ artışına benzer durumun alkol tüketmeyen kişilerde de görülmesi ile karakterizedir (1). İlk kez 1962 yılında H. Thaler tarafından anlamlı miktarda alkol kullanmayan, fakat alkolik steatohepatit ile uyumlu histolojik özelliklere sahip bir vaka bildirilmiştir (2). Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması terimi, ilk kez 1980’de J. Ludwig ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (3). NAYKH, hepatositlerde inflamasyon olmaksızın gelişen steatozdan nonalkolik steatohepatite (NASH) kadar geniş bir spektruma sahiptir. Steatohepatit gelişen hastalar kontrol altına alınmaz ise siroz veya hepatosellüler karsinom gibi komplikasyonlar görülebilir (4).



Şekil 2.1. NAYKH spektrumu.

NASH; dünya genelinde sıklığı giderek artan, patogenezinde hayat tarzı ve genetik faktörlerin önemli rol oynadığı karmaşık bir metabolik durum olan NAYKH’nın en ciddi formudur. Kronik karaciğer hastalığı ve siroza ilerleyebilmesinin yanı sıra obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve

hiperlipidemiye kapsayan metabolik sorunlar ile, insülin rezistans sendromu ve kardiyovasküler hastalıklarla çok sıkı bir birliktelik göstermesi hastalığın önemini giderek arttırmaktadır (5).

2.2. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Epidemiyolojisi

NAYKH bütün dünyada yaygın olarak görülmekte ve prevalansında coğrafik değişiklikler olmakla beraber, çeşitli popülasyonlarda prevalansının %10 ila %24 arasında olduğu düşünülmektedir. Batı dünyasında en sık görülen karaciğer hastalığı olduğu ve sıklığının giderek arttığı gözlenmektedir (6). Diğer karaciğer hastalıkları dışlandığında, aminotransferazların asemptomatik arttığı vakaların %42-90'ında neden olarak NAYKH bulunmaktadır (7,8).

Tip 2 diyabetli hastaların %28-55'inde ve hiperlipidemililerin %20-92'sinde NAYKH mevcuttur (7,8). Diyabet ile obezitenin birlikteliği, ek bir risk daha oluşturmaktadır. Diyabeti olan şiddetli obez hastaların %100'ünde en azından hafif steatoz, %50'sinde steatohepatit, %19'unda siroz tespit edilmiştir (9).

Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer batılı ülkelerde son 10-15 yılda NAYKH prevalansındaki artış, tüm yaş gruplarında gözlenen obezite ve diyabetteki artış ile paralellik göstermektedir. ABD'de 30 milyondan fazla erişkinde NAYKH mevcut olduğu tahmin edilmekte ve bunların 8,6 milyonunun NASH'li olduğu düşünülmektedir (10).

Bunun yanı sıra, NAYKH'li hastaların birçoğu normal karaciğer testleri ve lipid profiline sahip olup non-obez ve non-diyabetiktir (11,12). Normal vücut kitle indeksli (VKİ) hastalarda trunkal obezite önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. NAYKH'nın zayıf vakalardaki prevalansının %2-3 olduğu tahmin edilmekte iken obez popülasyonda %19'lara kadar yükselmektedir (13,14).

Tüm ırk ve etnik grupları etkileyen NAYKH, aynı zamanda yaş ve cinsiyet ayrımı gözetmemektedir. Çocuk popülasyonunda %2,6 olan prevalans obez çocuk popülasyonunda %22,5 ile %52,8'lere kadar yükselmektedir (15,16).

308 obez çocuğun alındığı bir çalışmada çocukların %65,9'unda NAYKH, %20,5'inde ise NASH olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada hiperlipidemi ve insülin direncinin NAYKH gelişimindeki önemi vurgulanmıştır (17).

Obezite prevalansının da artmasıyla NASH toplumda giderek yaygınlaşan bir halk sağlığı sorunu olmaya başlamıştır. Son yıllarda yaşam biçimi değişikliği, sedanter yaşam ve aşırı yağlı gıdalarla beslenme neticesinde obezite prevalansı artmıştır (18).

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde popülasyonun %10'unun morbid obez, %15'inin obez, %25'inin fazla kilolu olduğu bilinmektedir. Obezitenin etkilemediği nüfus, dünya nüfusunun sadece %25'ini oluşturmaktadır (19). Çocukluk çağındaki obezitenin erişkin yaşlarda devam etmesi ve tedaviye dirençli olması, obezitenin erken tanımlanması ve tedavisini zorunlu kılmakta, bu nedenle birçok ülkede prevalans çalışmaları yapılmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan beslenme ve sağlık taramaları (NHANES) obezite prevalansı hakkında güvenilir bilgiler vermektedir. NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) 1988-1994 yılları arasında gerçekleştirilen taramadır ve sonuçları itibarı ile VKİ'i 95. Persentil üzerinde olan 6-11 yaş çocukların oranı %13.7 (erkeklerde %14.7, kızlarda %12.5) iken, 12-17 yaş çocuklarda bu oran %11.5 (erkeklerde %12.3, kızlarda %10.7) olarak belirlenmiştir (20).

Obezitenin global prevalansı %8.2 olarak hesaplanmaktadır. Çin ve Japonya'da prevalans %5 iken, Samoa'da %75'e kadar yükselmektedir (21).

Türkiye'de ise yapılan çeşitli araştırmalara göre çocuklarda obezite prevalansının %1.9 ile %30.7 arasında değiştiği bildirilmektedir (22). İstanbul Bakırköy ilçesinde Nisan-Haziran 2003 tarihleri arasında 6 ile 15 yaş arası 299 öğrenci taranmış. Yapılan değerlendirmede; fazla tartılı (overweight) çocuk oranı %27, obez çocuk oranı %8 bulunmuş (23).

2007 yılında İstanbul'un Şişli ilçesinde orta sosyoekonomik düzeyden 7-13 yaş arası 1411 çocukta yapılan bir çalışmada yüksek tartılı çocuk oranı ise %16,94, obez çocuk oranı %10,8 olarak bulunmuş ve toplamda çocukların %27,7'sinin çeşitli derecelerde şişman olduğu saptanmıştır (24).

2.3. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Etiyolojisi

NASH'in etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Primer ve sekonder NASH olarak bir ayırım yapılmış ise de NASH'in her iki tipi benzer özellikler sergilemektedir. Primer NASH; diabetes mellitus (DM) ve hiperlipidemi gibi metabolik sendrom ile ilişkili durumlarda ortaya çıkarken; sekonder NASH; zayıflamaya yönelik bağırsak cerrahisi sonrası, obezlerde hızlı kilo kayıplarında, total parenteral nutrisyonda, lipodistrofi ve Wilson hastalığı ile amiodaron, tamoksifen, östrojenler ve glukokortikoidler gibi ilaçların kullanıldığı durumlarda görülmektedir (25).

Tablo 2.1. Primer NAYKH nedenleri (26).

İnsülin rezistans sendromu olanlar	İlaçlar	Cerrahi nedenler
DM Obezite Hiperlipidemi Metabolik sendrom Leptin eksikliği veya direnci	Glukokortikoidler Sentetik östrojenlenler Fosfor Aspirin Amiodaron Perheksilin Kalsiyum kanal blokerleri Tetrasiklin Tamoksifen Methotreksat Antiviral ilaçlar Valproik asit Kokain alışkanlığı Nükleozid analogları Organik çözücüler	Gastropleksi Jejunoileal bypass İnce bağırsak rezeksiyonu Biliopankreatik diversiyon Bakterilerin aşırı çoğaldığı Jejunal divertiküller

Tablo 2.2. Sekonder NAYKH nedenleri (26).

Metabolik hastalıklar	Sistemik hastalıklar	Genetik nedenler	Besinsel
Galaktozemi Tirozinemi Fruktoz intoleransı Sistinüri Sandhoff hastalığı Sistemik karnitin eksikliği Wilson hastalığı	Kaşeksi Isı çarpması İnflamatuvar bağırsak hast. Weber-Christian hastalığı Kistik fibrozis HBV, HCV	Abetalipoproteinemi Ailesel hipobetalipoproteinemi Tip I glikojen depo hast	Total parenteral nutrisyon Protein kalori malnütrisyonu Schwachman sendromu Hızlı kilo kayıpları

2.4. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının histopatolojisi

NAYKH, patolojik olarak karaciğer hücrelerinde makroveziküler yağlanma ve ilerleyici nekroinflamatuvar karaciğer hastalığı (steatohepatitis) ile sonuçlanan geniş spektrumlu klinik durumları tanımlamada kullanılan bir terimdir. Mikroskopik değerlendirmede, steatohepatite ait özellikler tipik olarak zon 3'te belirgindir (27). Karakteristik bulguları, değişen düzeylerde hepatosteatoz, nekroinflamasyon, karaciğer hücre hasarı, ve/veya kendine özgü periselüler, perisinüzoidal fibrozis kombinasyonundan oluşmaktadır. NASH çalışmalarının %100'ünde steatozis bildirilmiştir ayrıca NAYKH'ında en erken ortaya çıkan patolojik bulgu olduğu görülmektedir. Hem yetişkin hem çocuklarda NAYKH'da tek, geniş ve nükleusun yerini değiştiren yağ damlacığının bulunduğu makroveziküler tip steatozis tipiktir (28).

Steatohepatitteki lobüler inflamasyonun göstergesi sinüzoidlerde ve balonlaşmış hepatositlerin yakınında az sayıda polimorfonükleer lökosit içeren karma inflamasyonun bulunmasıdır (29). Erişkin hastalarda steatohepatitin aktif olduğu veya düzelme dönemlerinde lobüllerde ve portal yollarda hafif mononükleer hücre infiltrasyonu gözlemlenebilir. Ancak aşırı mononükleer infiltrasyonu hepatit C gibi süperpoze kronik karaciğer hastalığı şüphesini artırmaktadır. İlginç bir şekilde, NASH'li çocukların karaciğer biyopsilerinde steatozis ve lobüler mononükleer hücre infiltrasyonu sık karşılaşılan bir bulgudur (30).

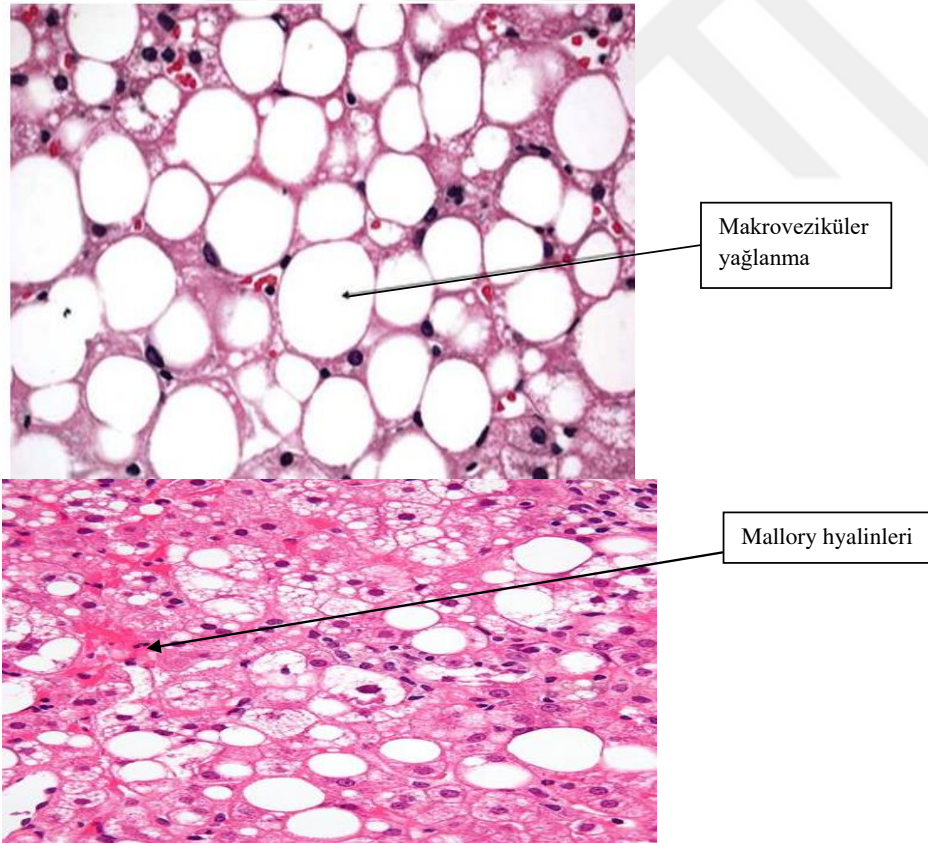
Balonlaşma dejenerasyonu şeklinde litik nekroz ve apoptotik cisimcikler içeren karaciğer hasarı steatohepatit teşhisi için yol gösterici bulgulardan biridir. Balonlaşmış karaciğer hücreleri sitoplazmanın şişmesi ve yoğunluğunun azalmasından kaynaklanır ve bu değişim özellikle zon 3'de gözlenir. Köprüleşme nekrozları NASH'de sık olarak gözlenmemektedir (30).

Mallory hiyalinleri; karaciğer hücrelerinde, perisinüzoidal yerleşimli ip benzeri, yoğun intrasitoplazmik inklüzyonlardır ve steatohepatit için karakteristik ancak tanı için mutlaka gerekli olmayan bir bulgudur. Sıklıkla perisinüzoidal fibroz alanlarında ve polimorflarla çevrelenmiş karaciğer hücrelerinde tespit edilmektedir. Megamitokondriler, intraselüler yuvarlak veya sigara şeklinde eozinofilik yapılar olarak tanımlanmıştır. Yapılan son çalışmalar NASH'de megamitokondrilerin daha

çok zon 1’de yer aldığını göstermekte ve mitokondri hasarı NASH ile ilgili çalışmalarda yeni bir saha oluşturmaktadır (31).

Steatohepatitte, fibrozisin karakteristik görünümü, “chicken-wire” fibrozis olarak adlandırılan Disse aralığında kollajen birikimine bağlı periselüler fibrozistir. Bu tip fibroz hem alkolik karaciğer hastalığında hem de NASH’de zon 3’te tespit edilmektedir. Karaciğerde en önemli kollajen üreten hücreler olan hepatik stellat hücrelerin aktivasyonu sinüzoidal kollajen formasyonundan sorumludur. Siroz aşamasında karakteristik perisinüzoidal fibrozis görünümü kaybolabilmektedir (32).

Steatohepatit tanısını histolojik olarak koymada çeşitli kriterler kullanılmaktadır ancak pratikte nekroinflamatuvar odaklar, özellikle balonlaşmış karaciğer hücreleri ve parankimal inflamatuvar hücre infiltrasyonu histopatolojik değerlendirmede önemli anahtar noktaları oluşturmaktadır. Steatozun şiddeti, etkilenen parankimin yaygınlığına bakarak derecelendirilebilir.



Şekil 2.2. NAYKH histopatoloji.

2.5. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında patogenezi

NASH'in patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da Day ve arkadaşlarının öne sürdüğü iki darbe teorisi günümüzde en çok kabul gören hipotezdir. Bu teoriye göre ilk darbede çeşitli faktörlere bağlı olarak karaciğerde yağ depolanması artmakta ve sağlıklı karaciğer steatotik hale gelmektedir. Bu yağlı değişim organın ikinci darbeye karşı duyarlılığını artırmaktadır. Ardından oksidatif stres ve sitokinler aracılığı ile hepatosit hasarı, inflamasyon ve sonuçta fibrozis gelişimi ile karakterize ikinci darbe gerçekleşmektedir (33).

Obezite, malnütrisyon, bağırsak malabsorbsiyonları, diyabet gibi metabolik ve endokrin hastalıklarda, hepatotoksik ilaçlar, alkol ve hepatit C enfeksiyonlarında da yağlı karaciğer dejenerasyonu görülmektedir (34,35). Ayrıca yağlanmanın şiddeti ile hepatik stellat hücre aktivasyonu korelasyon göstermektedir ki bu hücreler ekstraselüler matriks protein sentezinde en önemli hücrelerdir (36).

Yağ birikimi parenkimal karaciğer hücrelerindeki anormal yağ asidi metabolizmasının sonucu oluşmaktadır (37). Bu hücrelere; karaciğerin metabolize edebileceğinden fazla serbest yağ asidi (SYA) gelmekte, mitokondriyal serbest yağ asidi sentezi artmakta veya apolipoproteinlerin ve/veya trigliseridlerin sentez veya sekresyonundaki bozukluklar ile ortaya çıkmaktadır (38).

Hangi mekanizma ile olursa olsun, sonuçta karaciğerde artmış trigliserid birikimi mevcuttur. Trigliserid birikimi, SYA'nın karaciğere ulaşımındaki fazlalık, karaciğerde artmış yağ asidi sentezi, yağ asitlerinin azalmış β oksidasyonu ya da VLDL (çok düşük dansiteli kolesterol) sentezinin azalması veya karaciğer dışına salınımındaki azalmadan kaynaklanabilir (39). Aşırı karbonhidrat tüketimi de, karaciğerde yağ asitlerine çevrilerek, trigliserid olarak depolanma ile sonuçlanır (40). Sonuçta, yağ asidinin üretimi hepatik metabolizmanın hızını aşar ve özellikle trigliseridler birikir.

2.5.1. NASH gelişiminde ilk darbe: obezite, insülin direnci, hepatik steatoz

Obezite, başta dolaşım olmak üzere bütün organ sistemlerini etkilemektedir. Çocukluk çağında başlayan aşırı kilo alımı, erişkin obezitesinin hazırlayıcısıdır. Çocukluk çağı obezitesi ayrıca ileri yaşlarda kardiyovasküler hastalıklar açısından da önemli bir risk faktörüdür (41,42). Obezitenin neden olduğu hastalıklardan biri

diabettir ve patogenezi oluşan insülin direncine bağlıdır. İnsülin reseptörlerindeki azalma dolaşan insülinin bağlanma oranını ve intrasellüler seviyedeki insülin aktivitesinin başlamasını azaltır (43). Obezite, adipoz dokudan rezistin, leptin, TNF- α ve IL-6 gibi faktörlerin salınımına yol açarak ve insülin duyarlılığını arttıran adiponektin salınımını azaltarak insülinin etkilerinde azalmaya yol açmaktadır (44).

Hepatik steatoz, trigliseridlerin karaciğerde aşırı oranda birikmesi ile ortaya çıkar ve NASH gelişimi için ilk darbeyi oluşturur (45). Hepatik lipid metabolizmasının alım, sentez, yıkım ve salınım basamaklarındaki bozuklukta insülin direnci önemli rol oynar. İnsülin direncinin moleküler patogenezi multifaktöriyel gibi görünmekle birlikte, insülin etkisinin engellenmesinde rol oynayan birçok moleküler hedef belirlenmiştir. İnsülin direnci; hiperinsülinemi ve lipoliz ile hepatositlerde yağ birikimine neden olur. Yağ asitlerinin hepatositlere yüksek oranda girişiyle, mitokondriyal β -oksidasyon doygunluğa ulaşır ve sonuç olarak yağ asitleri hepatositlerde birikir. İnsülin direncinde hepatik yağ asidi serbestleşmesinin temel yolu olan VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) ve apoprotein B 100 (apo B) yıkımının arttığı, karaciğerde fazla olan yağ asitlerinin serbestleşmesinin azaldığı saptanmıştır (46). Ayrıca CYP2E1 ekspresyonu artarak prooksidanlar oluşur. Sonuçta yağ asitlerinin üretimi hepatik metabolizmanın hızını aşar ve özellikle trigliseridler birikmeye başlar.

NASH patogenezinde SYA toksisitesinin iki önemli mekanizması kabul görmektedir. SYA'nın hücre içi aşırı birikimlerine bağlı doğrudan sitotoksik etkileri yanında SYA'nın lipid peroksidasyonu ile dolaylı toksik etkileri mevcuttur. Her iki toksik etkiyi deneysel olarak birbirinden ayırmak oldukça zordur. Doğrudan olan toksik etkiler, yüksek konsantrasyonlarda (deterjan etkilerinden dolayı) membranda bozulma oluşturmaları, Na/K ATPaz inhibisyonu ve hücre içi Ca^{+2} homeostazının bozulmasıdır (47,48). SYA aynı zamanda mitokondriyal toksisiteye neden olarak hücreyi apoptoza veya nekroza götüren olayları başlatır (49).

Primer NAYKH gelişiminde en çok desteklenen teori, insülin rezistansının anahtar mekanizma olduğudur. İkinci darbeye geçişte ise oksidatif stres ve bu bağlı lipid peroksidasyonunun, proinflamatuvar sitokinlerin [özellikle tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α)] ve yağ dokusu kaynaklı hormonların (adipokinler) etkili olduğu kabul edilmektedir. Obezite, tip 2 diyabet, hiperlipidemi ve insülin rezistansı ile ilişkili durumlar NAYKH'li hastaların büyük bir kısmında mevcuttur (50,51).

2.5.2. NASH gelişiminde insülin

İnsülin, karaciğerde glikojen sentez ve depolanmasını artırıp, glikojenolizi inhibe ederek anabolik etki gösterirken, VLDL yapımı, protein ve trigliserid sentezini de artırır. Ayrıca glukoneogenezi ve hepatik ketogenezi inhibe edip, glikolizi uyarır. İnsülin, kas dokuda, ribozomal protein sentezi ve aminoasit transportunu artırarak protein sentezini uyarır. Kas içine glikoz girişini sağlayıp, glikojen sentazı aktive ve glikojen fosforilazı inhibe ederek glikojen sentezini artırır. İnsülin, yağ dokuda hormon sensitif lipazı inhibe ederek lipolizi engeller, lipoprotein lipazı aktive ederek dolaşımdaki lipoproteinlerden dokuya SYA transferini kolaylaştırır. Glikozun hücre içine geçişini sağlayan insülin, serbest yağ asitlerinin trigliseridlere esterifikasyonunda kullanılan α -gliserol fosfatın düzeyini arttırır. Böylece insülin, karaciğere ulaşan yağ asit miktarını azaltarak, hepatik glikoneogenez ve ketogenezi azaltmaktaki kilit rolü üstlenmiş olur (52).

İnsülin yağ metabolizmasını dolaylı yoldan da etkileyebilir. Düşük insülin düzeyinde, kas proteinleri ve yağ doku trigliseridlerinin yıkımı, alanin ve SYA gibi glikoneojenik substratları artırır. Lipolizin insülin ile inhibisyonuna subkütan yağ dokusundan daha az duyarlı olan visceral yağ doku, portal ven yoluyla karaciğere yüksek oranda SYA sağlar (53).

2.5.2.1. İnsülin direnç mekanizmaları

İnsülin rezistansına öncülük eden moleküler mekanizmalar komplekstir ve henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Çeşitli moleküller (TNF- α , leptin ve SYA) insülin sinyal yolağını etkiliyormuş gibi görünmektedir (10). İnsülin rezistansı ile ilişkili olarak lipid metabolizmasında ortaya çıkan değişimler arasında; artmış periferel lipoliz, SYA'nın karaciğer hücreleri tarafından alımında artış ve hepatositlerde trigliserid sentezinde artma sayılabilir. SYA'nın hepatositler içerisinde birikmesi ile insülin sinyalizasyonu bozulmakta ve Protein kinaz C-3, Jun N-terminal Kinaz (JNK), inhibitör kapa kinaz-beta (İkK- β) ve nükleer faktör kappa-beta (NF κ - β) aktivasyonu ile hepatik insülin rezistansı oluşmaktadır (54,55).

İnsülin direncine neden olan mekanizmalar başlıca dört grupta toplanabilir:

1. Prereseptör nedenler: Anormal insülin ve insülin antikorları, kan akım bozukluğu.
2. Reseptöre ait nedenler: Azalmış reseptör sayısı ve afinitesi.

3. Postreseptör nedenler: Anormal sinyal iletimi ve fosforilasyon. İnsülin sinyalizasyonu, postreseptör tirozin kinaz aktivitesi ile olur (46,56). İnsülin reseptör substrate 1 (IRS-1) postreseptör insulin rezistansından sorumlu temel mekanizmadır.
4. GLUT 4 (Glikoz transport edici protein)'un azalması (57).

2.5.2.2. Kas ve yağ dokusunda insülin direnci

Bozulmuş glikoz toleransı, tip 2 diyabet ve obezitede yağ hücresinde GLUT-4 ekspresyonu azalırken kas hücresinde ise GLUT-4 ekspresyonu azalmamış olup, GLUT-4'ü taşıyan veziküllerin plazma membranına translokasyonunda ve füzyonunda bozukluk oluşur (58). İnsan insülin reseptörünün, izoform B tipinin iskelet kasında artmış ekspresyonunun, hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile pozitif korelasyon gösterdiği böylece insülin direncine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. İzoform B, obez veya tip 2 diyabetiklerde, nonobezlerle karşılaştırıldığında, yağ doku ve iskelet kasında daha fazla bulunur. İzoform B'nin artmış ekspresyonu VKİ, açlık glisemisi ve açlık insülin düzeyleri ile koreledir (58).

İnsülin direncinde, kas ve yağ dokuda insülinin reseptörüne bağlanmasında, reseptör fosforilasyonunda, tirozin kinaz aktivitesi ve IRS fosforilasyonunda azalma olur (59). Fosfotirozin fosfataz (PTPaz), insülin reseptör ve substratlarının defosforilasyonu ile insülin sinyalini engeller. Kas dokuda PTPaz aktivitesi, tip 2 DM'li hastalarda artmış olup, insülin reseptörü ve IRS fosforilasyonunu negatif olarak düzenler (60,61).

2.5.2.3. Karaciğerde insülin direnci

İnsülinin karaciğer glikoz üretimi üzerindeki direkt etkisine dair kanıtlar, kas ve yağ dokusunda insülin reseptörü bloke edilmiş ve karaciğerde normal insülin sinyalizasyonu olan fare modellerinden elde edilmiştir. Bozulmuş glikoz toleransına rağmen bu modellerde diyabet gelişmemiş olup, aşikar diyabet için hepatik insülin direncinin gerekliliğine dikkat çekilmiştir (62). Karaciğerde, insülin direncinde, artmış glikojenez ve/veya baskılanmış glikojenoliz ile beraber, karaciğerin glikoz alımında bozukluk söz konusudur.

Kronik hiperinsülinemi, karaciğerde IRS-2 ekspresyonunda azalma sonucunda artmış glikoneogenez ve trigliserid üretimine neden olur (63).

2.5.3. NASH gelişimindeki ikinci darbe

- 1) Oksidatif stres sonucu lipid peroksidasyonu.
- 2) Endotoksin-sitokin bağlantılı hücre hasarı

2.5.3.1. Oksidatif stres

Oksidatif stres, reaktif oksijen ürünleri (ROS) ve bunların metabolitlerinin üretiminin artmasının, bunlara karşı olan savunma ve detoksifiye etme mekanizmalarının kapasitesini aşarak dengenin bozulması sonucu meydana gelir. Serbest radikaller genellikle serbest metallerle (Fe, Cu) ilgili enzimatik veya enzimatik olmayan oksido-redüksiyon reaksiyonları sırasında oluşabilir. En önemli radikaller süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve aktif hidroksil radikalidir. Yağ metabolizmasında kısa, orta ve uzun zincirli SYA'nın artan akımı sonucunda β -oksidasyon artmaktadır. Bu da NASH yolunda en önemli adım olan serbest radikal üretimi ile sonuçlanmaktadır (64). Sonuçta hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerine maruziyet lipidler, DNA ve proteinler gibi hücresel makromoleküllerde hasara neden olur. Oksidatif stres ile hücreler üzerinde farklı etkiler meydana gelir, belirgin bir etki olmayabilir veya hücre büyümesi, büyümenin durması, apoptozis ve nekrozun uyarılması gibi değişik etkiler ortaya çıkabilir (65). Reaktif oksijen türlerinin artışı, aynı zamanda antioksidan ajan olan alfa tokoferol (vitamin E) ve glutatyonun (GSH) azalması ile eş zamanlıdır. Endoplazmik retikülumdaki sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) sistemi serbest radikal üretimi için önemli bir enzim sistemidir. Bu sistem açlık, tip 2 diyabet, santral obezite ve insülin direnci gibi NASH patogeneğinde önem taşıyan faktörlere bağlı olarak artar. CYP2E1 enziminin uyarılması, yan ürünlerin salınımı ile ROS oluşumuna neden olur. NASH indüksiyonunda potansiyel bir faktor olarak suçlanmaktadır. Deneysel NASH' te, CYP2E1 ekspresyonunun yaygınlığı ve lobuler dağılımı steatoz ve inflamasyonun dağılımı ile yakından ilişkili bulunmuştur (66).

CYP2E1 sistemi dışında NASH induksiyonunda özellikle de mitokondrilerden gelen serbest radikallerin ve TNF- α sitokininin rolü de vardır. Eğer karaciğerde mitokondriye β -oksidasyon kapasitesini asacak kadar SYA'ı gelirse, peroksizomlar ve sitozol diğer potansiyel ROS üreticileri olarak rol alırlar (39).

Kronik oksidatif stres varlığında hepatosit mitokondrilerinde adaptasyonlar geliştiği gösterilmiştir. NASH'li hastalarda megamitokondriler, mitokondial uncoupling protein-2 (UCP-2) sentez artışı, mitokondrilerde inklüzyon kristal

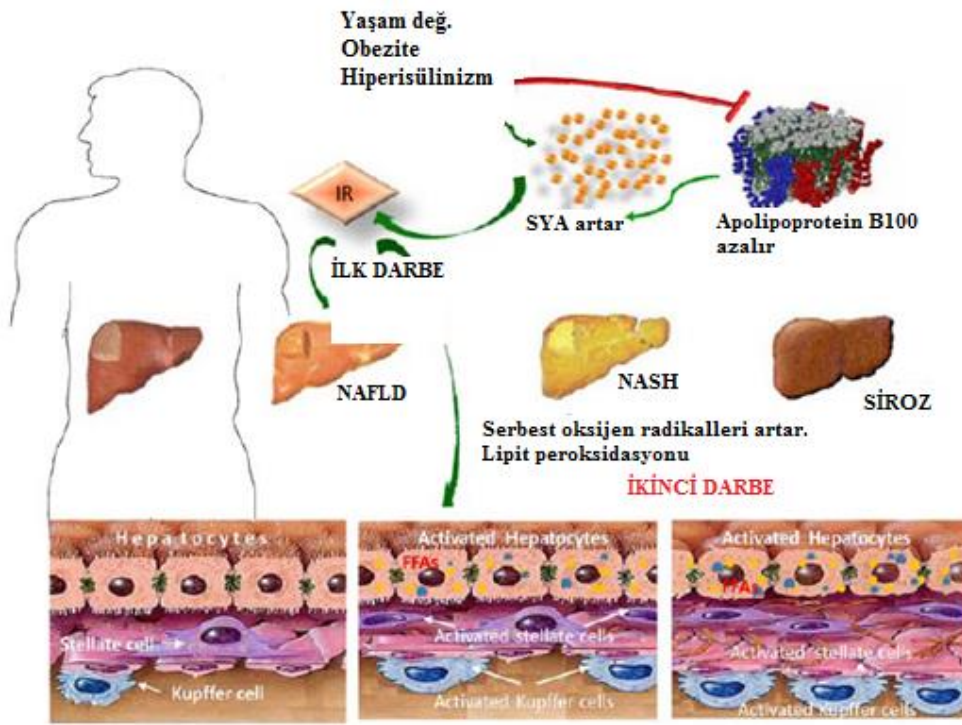
oluşumu ve ATP sentez defektleri saptanması bunun göstergesidir (67,68). NASH'te mitokondrial disfonksiyon ve mitokondrial DNA'da mutasyon gözlenmektedir (69). Mitokondrial disfonksiyonda yağ asitlerinin taşınması ve uzaklaştırılması aksar (70). Hepatositlerdeki oksidatif stres, nükleer faktör kappa beta (NFkB)'yi aktive ederek, steatotik karaciğerin belirgin şekilde duyarlı olduğu sitokinler de dahil proinflamatuvar genlerin ekspresyonuna neden olur (71).

NASH'te oksidatif stresin varlığına yönelik indirekt kanıtlar, NASH'in tedavisi için antioksidan ajanların kullanıldığı pilot çalışmalarda olumlu sonuçlardan elde edilmiştir (72,73). Bir diyet anketi ile yapılan çalışmada, NASH'li obez hastaların, NASH'li normal kilolu hastalara göre, antioksidanlardan fakir diyetle beslendikleri bildirilmiştir (74). NASH hastalarının karaciğer biyopsisinin mikroyarray ile incelemesinde, birçok antioksidan enzimi kodlayan mRNA'ların ekspresyonun, normal karaciğere göre veya diğer karaciğer hastalığı olanlara göre daha düşük olduğu rapor edilmiştir (75).

2.5.3.2. Lipid peroksidasyonu ve NASH

Serbest radikallerin oluşumu, hücrenin gereksinimi olan oksijenin %90'ının harcanmasına, çeşitli metabolik bozukluklara ve lipid peroksidasyonu olarak bilinen doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna yol açar. Serbest radikallerin etkisine maruz kalan doymamış yağ asitleri, lipid peroksidasyonunda zincirleme bir reaksiyon başlatır. Diyetle çoklu doymamış yağların eklenmesi bu lipid peroksidasyonunu artırır (65). Lipid peroksidasyonun sitotoksik ürünleri, nükleotidler ve protein sentezi gibi hücresel fonksiyonları bozar ve hepatik stellat hücrelerdeki kollajen gen ekspresyonunu etkileyerek karaciğer fibrogenezinde rol oynar (76). Pessayre ve arkadaşlarının derlemesinde belirtildiği gibi ROS ve lipid peroksidasyonu potansiyel olarak NASH'teki tüm tipik histolojik özellikleri açıklamaktadır (77). Plazma ve intrasellüler membranların peroksidasyonu hücre nekrozu/apoptozise ve megamitokondriye neden olur. Lipid peroksidasyonunun önemli yıkım ürünleri malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksi-2,3-nonenal (4-HNE) NASH'te yüksek konsantrasyonda izlenmiştir (78). 4-HNE ve MDA hepatik proteinleri kovalen olarak bağlayarak immün cevabı başlatan zararlı bileşenler oluştururlar. Ayrıca hepatosellüler stellat hücrelerinde ekstrasellüler matriks protein sentezi, Mallory cisimciklerinin oluşmasını ve nötrofil kemotaksisini uyarır. 4-HNE ve MDA;

mitokondri DNA'sına ve proteinlere zarar vererek solunum zincirlerinde aksamaya neden olur. Böylece yeniden açığa çıkan serbest radikaller Kupffer hücrelerinde, hepatositlerde ve yağ dokusunda TNF- α ekspresyonunu aktive eder. TNF- α mitokondrilere yapısal ve fonksiyonel olarak hasar verir (79). Bu durum; serbest radikallerin, lipid peroksidasyon ürünlerinin ve sitokinlerin elektron trasport zincirinin ve böylece tüm hücrelerin metabolizmasının aktivitelerinde azalmaya neden olmaları anlamına gelir. Lipid peroksidasyonunun derecesi serbest yağ asitlerinin varlığı ile bağlantılıdır ve steatotik karaciğerde ciddi zarar oluşturacağını göstermektedir (80).



Şekil 2.3. NASH'de iki vuruş hipotezi.

2.5.3.3. Fibrozis patogenezi

Hepatik stellat hücreler, Disse aralığında yerleşmiş sitokin ve büyüme faktörü sentezi ve sekresyonu yapabilen özelleşmiş hücrelerdir. Karaciğer fibrozisindeki hücre dışı matriks ve kollajen sentezinden sorumludur. Oksidatif stres, TGF- β , TNF- α ve IL-1 sekresyonu ile Kupffer hücreleri, hepatik stellat hücreleri aktive ederler (81). NASH'te hepatik stellat hücre aktivasyonu fibrozisin derecesi ile direkt ilişkilidir (82).

Kupffer hücreleri ve hepatik stellat hücreleri arasında sitokin aracılar ile kurulan bu ilişki fibrozis ile sonuçlanır.

2.5.4. NASH patogenezinin sorumlu diğer faktörler

2.5.4.1. Genetik faktörler

Willner ve ark. NASH'li 90 hastanın %18'inin birinci dereceden akrabalarının da etkilendiğini göstermiştir (83). Karaciğer lipid metabolizmasının sentez, depolanma ve trigliseridlerin karaciğerden çıkışını düzenleyen enzimleri kodlayan genlerde polimorfizm kişilerde steatoz gelişiminde önemli rol oynar (84). Bunlardan mikrozomal trigliserid transfer protein (MTP) geninde polimorfizm NASH'li hastalarda sıklıkla saptanmıştır. MTP, VLDL'in karaciğer ve barsaktan sentez ve sekresyonunda kritik role sahiptir (85). Mitokondriyel serbest yağ asidi oksidasyonunda, peroksizomal ve mikrozomal yağ asidi oksidasyonunda serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına yol açan enzimlerde genetik polimorfizm NASH'e yatkınlığı hazırlar (84).

Sonuç olarak genetik faktörler NASH gelişimine neden olan bazı mekanizmaları tetikleyebilir; birçok sitokinin ekspresyonunu, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun yaygınlığını etkileyebilir.

2.5.4.2. NASH etyopatogenezinin sorumlu genler (86)

- Obezite ile ilgili genler (11 beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1),
- İnsulin sensitivitesini belirleyen genler (PPAR-gamma),
- Hepatik lipid depolanmasını içeren genler (apolipoprotein E, mikrozomal trigliserid transfer protein),
- Yağ asidi oksidasyonunu içeren genler (CYPs, PPAR-alfa, acyl-CoA oksidase),
- Sitokin genleri (Interlokin-4, Transforming Growth Factor TGF-beta, IL-10, TNF α , IFN-gamma,)
- Oksidatif stresi etkileyen genler (HFE, ve TNF α) ve oksidatif stres cevabında protein kodlamasını içeren genler (manganaz superoksit dismutaz, uncoupling protein-2 (UCP-2))

2.5.4.3. NASH etyopatogenezinde aday genler (86)

- Apo E ekspresyonu geni,
- Fosfohidrolaz sentezi geni (trigliserid sentezi kilit enzimi)
- Hemokromatoz geni, HFE
- C282Y mutanıt
- H63D mutanıt
- CYP2E1 kodlayan gen
- CYP4A ailesini kodlayan gen
- Glutasyon S-transferaz M 10'u kodlayan gen
- UCP-2 yi kodlayan gen
- Asetil KoA oksidazı kodlayan gen
- Tip-1 kollajeni kodlayan gen

2.5.4.4. Çevresel faktörler

NASH'li hastaların sağlıklı bireylere göre doymuş yağlarla ve kolesterolden zengin beslendiğı, doymamış yağ asidlerinden, fiber, vitamin E ve C den ise daha düşük diyetle beslendiğı saptanmıştır (87). Diyetteki doymamış yağ düzeyleri ile düşük insülin düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle diyetle doymamış yağ asidleri ilavesi steatozisi azaltıp, insülin duyarlılığını arttırmaktadır (88).

2.5.4.5. İntestinal bakteriyeminin rolü

NASH patogenezinde endotoksine bağılı sitokin üretiminin rolü olduğunu destekleyen bulgular vardır. Bu hipoteze göre yapılan çalışmalarda NASH'li hastaların ince bağırsaklarında sağlıklı kontrol grubuna göre bakteriyel aşırı çoğalma olduğu bulunmuştur (89). Barsaklardaki floradan salgılanan endotoksine cevap olarak Kupffer hücrelerinden, artan serbest yağ asidlerine bağılı olarak hepatositlerden ve yağ dokusu makrofajlarından başta TNF- α olmak üzere birçok sitokin salgılanır (90). Kupffer hücre aktivasyonu ile ortaya çıkan TNF- α , hepatosit mitokondrisinde, peroksizom, ve mikrozomunda serbest yağ asidi oksidasyonunun artmasına ve böylece oksidatif stresin artmasına neden olur.

2.5.4.6. Sitokinler

TNF- α , IL-1 β ve IL-6 akut faz reaksiyonunu başlatan tetikçilerdir. Sinüzoidlerin endotel hücreleri kandaki sitokinleri önce Disse boşluğuna oradan da hepatositlere ulaştırırlar. Disse boşluğuna uzanımları olan diğer hücreler stellat hücreler (İto hücreleri) ve Kupffer hücreleridir. Her iki hücre tipi de hem proinflamatuvar sitokinler için reseptörlere hem de sitokinleri üretme yeteneğine sahiptir. Karaciğere özgü bu yapı sayesinde, sitokinler hepatositlere ulaşırken, eş zamanlı olarak Disse boşluğundaki diğer hücreler tarafından da fark edilir. Stellat ve Kupffer hücreleri kendilerine ulaşan akut faz reaksiyonu ile ilgili bilgileri çoğaltarak; ikinci proinflamatuvar sitokin yanıt olarak hepatositlere sunarlar (91).

Sitokinler içinde en büyük grup, immünmodülatuvar etkiye sahip olanlardır. Bu grupta önemli rol oynayan ve iyi tanınan TNF- α , oksidatif stres veya endotoksin gibi uyarılar sonrasında makrofajlar tarafından üretilir, lökositleri hasar bölgesine çekerek kemotaktik etki yapar. Ayrıca endotel hücrelerini uyararak, çeşitli adezyon moleküllerinin salgılanmasını sağlar. Böylece endotel üzerinde lökositlerin yapışmasına uygun bir yüzey oluşturulup, doku içerisine lökosit göçü kolaylaştırılır. İlave olarak TNF- α , hasarlı dokuya göç eden lökositleri uyararak, onların yeni sitokinler ve reaktif oksijen molekülleri salgılamalarına neden olup, akut faz yanıtının alevlenmesini sağlar. TNF- α nötrofil kemotaksisi, apoptotik süreç ve fibrojenizde de etkilidir (92,93,94).

TNF- α , endotoksin-sitokin bağlantılı hücre hasarı yapmak yoluyla, NASH patogenezinde önemli rol oynar. NASH hastalarının serumlarında, TNF- α düzeyinin kontrollere kıyasla artmış olduğu bilinmektedir (89). TNF- α , insülin reseptörüne bağlı tirozin kinaz aktivitesi ile etkileştiğinden, insülin direncinin gelişmesinde de sorumlu önemli bir sitokindir (95). TNF- α , TGF- β , IL- 8 ve IL-10 gibi çok sayıda sitokin ekspresyonu oksidatif stresin bir hücresel reaksiyonudur. IL-8'in steatohepatiti olanlarda basit yağlanma olanlara göre daha fazla olduğunun saptanması NASH'in patogenezinde inflamasyonun önemini vurgular (96).

Sitokinler, aynı zamanda karaciğerde fibrozis gelişiminde de önemli rol oynar. Özellikle bağ dokusu büyüme faktörünün (Connective tissue growth factor) önemli olduğu bilinmektedir (97,98)

2.5.4.7. Leptin

Leptin sistemik olarak adipoz dokuda, lokal olarak karaciğerde stellat hücrelerinde üretilir. Karaciğer parankiminde spesifik reseptörü ile etkileşir, TGF- β 'yı uyararak fibrozisi arttırır Leptin, besin alımını ve enerji dengesini kontrol eder. Enerji metabolizmasında santral (hipotalamik) uyarıda rol oynar. NASH'te açlık ile ilgili uyarılara direnç veya cevapsızlık vardır. Bunun üzerine yapılan çalışmalarda NASH'te leptin seviyesinin yüksek olduğu ve periferde de leptin direncinin varlığı gösterilmiştir (100).

2.6. Adiponektin Ve Adiponektin Reseptörleri

Yağ hücresi, pasif enerji deposu ve aktif metabolik endokrin bir organ olarak görev yapar. Yağ hücresine hormonlar ve sitokinler ile sinyalleri gelir. Aynı zamanda yağ hücresi hem çeşitli hormon ve sinyallere ait reseptörler bulundurur hem de bazı hormon ve sitokinleri salgılar. Yağ hücresinin üç ana görevi vardır: Metabolizma fazlası enerjiyi, trigliseridlere çevirerek depolamak; ihtiyaç durumunda depo trigliseridleri yağ asidine dönüştürerek kana vermek; sinirsel ve hormonal yolla metabolik kontrolü sağlamak (101).

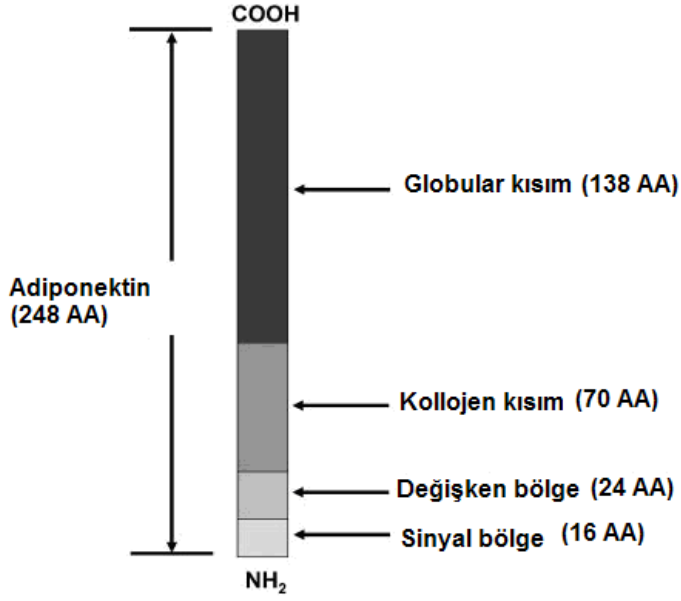
Adipositler trigliserid depolayan hücreler olmaları yanında; otokrin, parakrin ve endokrin fonksiyonlara sahip aktif hücrelerdir. Son yıllarda adipositlerden salınan ve birçok hastalıkta önemli olduğu gösterilen adiponektin üzerine yapılan çalışmaların sayısı artmıştır. Adiponektin, 1990'lı yılların ortalarında bağımsız dört grup tarafından farklı deneysel yaklaşımlar kullanılarak tanımlanmıştır. Saito ve ark. tarafından klonlanan ve GBP 28 (gelatin binding protein 28 gene) adı verilen adipoz doku spesifik genin daha önce Maeda ve ark. tarafından tanımlanan "adipose most abundant gene transcript (APM1)" ile aynı gen olduğu ve adiponektin adı verilen proteinin mRNA'sını kodladığı bildirilmiştir. Bu yüzden literatürde adiponektin, GBP28, "adipocyte complement related protein 30 (ACRP30)", AdipoQ, APM1 geni gibi değişik isimlendirmeler mevcuttur. En sık kullanılan isim adiponektin'dir (102-105).

Tablo 2.3. Yağ dokusundan salgılanan hormon ve sitokinler (101).

Leptin	Enerji homeostazisini düzenler ve vücut yağ dokusu hakkında hipotalamusa bilgi verir
Resistin	İnsülin direnci ve periferik doku insülin hassasiyeti ile ilgili
TNF- β	İnsülin reseptör sinyaline karışır ve obezlerde insülin direnci gelişimine neden olur
Adiponektin	Antiinflamatuvar, antiaterojenik ve antidiabetik
Adipsin	Yağ dokusu metabolizmasından sorumludur
IL-6	Vücut savunmasında ve glukoz, yağ metabolizmasında yer alır
PAI-1	Fibrinolitik sistemin en önemli inhibitörüdür
TGF- β	Proliferasyon, diferansiasyon ve apoptosis gibi biyolojik cevapları düzenler
Anjiotensinojen	Kan basıncı ve elektrolit homeostasisinde düzenleyici rol alan anjiyotensin-II 'nin öncü maddesidir
ASP	Trigliserit sentez hızını artırır
IGF-I	Hücrelerde proliferasyonu stimüle eder ve büyüme hormonunun etkisine aracılık eder
PGI 2 ve PGI α 2	İnflamasyon, pıhtılaşma, ovulasyon, menstruasyon ve asit sekresyonu gibi düzenleyici fonksiyonlarda yer alır
MIF	İnflamasyon öncesi süreçlerde ve immünitinin düzenlenmesinde yer alır.

2.6.1. Adiponektinin yapısal özellikleri

Adiponektin kollajen benzeri yapının hakim olduğu bir N-terminal kısım ile globüler yapının hakim olduğu bir C-terminal kısımdan oluşur. N-terminalinde sinyal peptidi ve kollajen benzeri alan bulunur. C-terminalinde bulunan globüler kısmın kompleman proteini C1q ile önemli oranda homoloji gösterdiği belirlenmiştir. Globüler kısmın üç boyutlu yapısı aynı zamanda TNF- α ile de benzerlik göstermektedir (106).



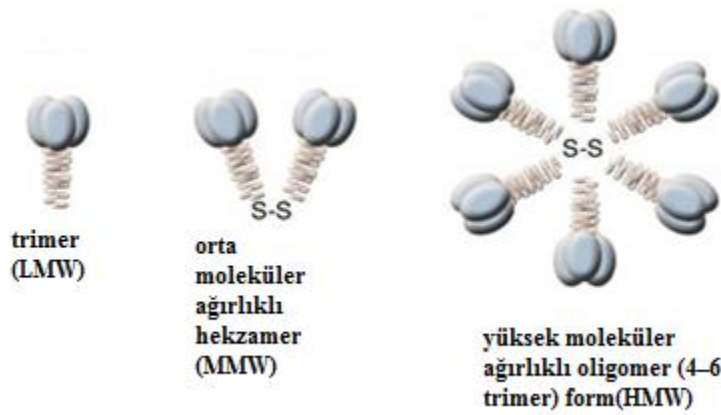
Şekil 2.4. Adiponektinin yapısı

Adipoz doku tarafından sentezlenen 247 aminoasitten oluşan ve 30 kDa büyüklüğünde olan adiponektin, kollagen VIII ve kompleman C1q benzeri bir plazma proteinidir. Salgılandıktan sonra plazmada kollagen I, III, V'e bağlanır. Adiponektin endotel adezyon moleküllerinin VCAM-I, ICAM-I ve E-Selektin ile olan ilişkilerini inhibe eder, inflamatuvar sitokinler (TNF α gibi) ile ilişkiyi tetikler (107,108).

Adiponektin globüler trimerinin yapısı 2,1A° rezolüsyonda (110-247) çözülmüştür. Bu yapı TNF- α yapısına önemli derecede benzerdir. TNF- α ile adiponektin arasındaki bu benzerliğin evrimsel bir bağ olduğunu düşündürmektedir (109).

Adiponektin, en fazla miktarda bulunan adipoz doku proteini olup, insan plazma proteinlerinin %0,01 'ini oluşturur. İnsan plazmasında konsantrasyonu 5-30 mg/ml arasında değişir. Bu değer plazmadaki diğer hormon konsantrasyonlarından 3 kat daha fazladır (110).

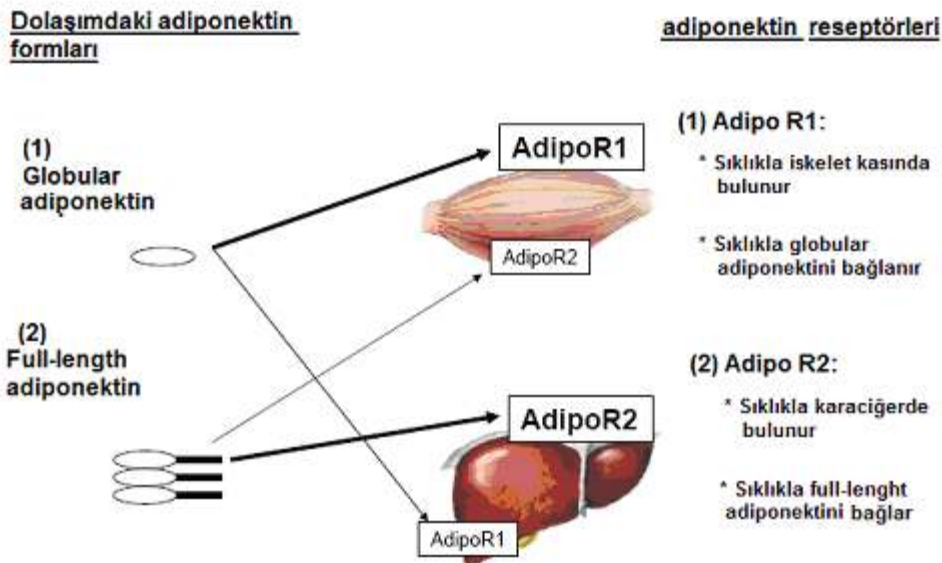
İnsan plazmasında adiponektin 3 formda bulunur. Bu formlar: düşük moleküler ağırlıklı trimer (LMW), orta moleküler ağırlıklı hekzamer (MMW) ve yüksek moleküler ağırlıklı oligomer (4–6 trimer) form(HMW). Son bulgular bu değişken formların dokularda farklı etkilere sahip olduğunu desteklemektedir. 1995 yılında adiponektini kodlayan mRNA tanımlandı. Embriyolojik olarak mRNA ekspresyonu gestasyonun 17. gününde ortaya çıkar (111).



Şekil 2.5. Adiponektinin 3 farklı yapısı.

2.6.2. Adiponektin reseptörleri ve adiponektin etki mekanizması

Adiponektinin iki farklı reseptörü tanımlanmıştır: AdipoR1 ve AdipoR2. Her ikisi de transmembran alanı içeren yüzey membran proteinidir ve N terminalleri internal, C terminalleri ise eksternaldir. Adiponektin, reseptörlerin C-terminal bölgesine bağlanır ve peroksizom proliferatör aktive reseptör-alfa (PPAR- α) ve AMP ile aktifleşen kinaz (AMPK) sinyal moleküllerini aktive etmek suretiyle etki gösterirler. İskelet kasında AdipoR1 reseptörü, karaciğerde ise AdipoR2 reseptörü yüksek oranda eksprese olur. AdipoR1 reseptörü globüler adiponektine yüksek afinite, AdipoR2 reseptörü ise full-length adiponektine yüksek afinite gösterir (112,113).



Şekil 2.6. Dolaşımdaki adiponektin formları ve etki ettikleri reseptörler.

Adiponektin AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörlerine bağlanarak AMPK, PPAR- α ve muhtemelen diğer bilinmeyen sinyal yollarını aktive eden güçlü insülin duyarlılaştırıcı etkisi bulunan bir adipokindir (112).

İskelet kasında reseptöre bağlanan adiponektin, PPAR- α aktivitesini artırarak yağ asidi oksidasyonunu uyarır. PPAR- α nükleer reseptörü, yağ asidi oksidasyon yolundaki enzimlerin transkripsiyonu için gereklidir ve adiponektin tarafından bu reseptörün aktivasyonu yağ asidi oksidasyonunu artırır. Adiponektinin iskelet kasındaki diğer etkisi AMPK'nın artmış fosforilasyonudur. AMPK, hücrede enerji azlığının bir göstergesi olan AMP/ATP oranı yüksekliğinde aktifleşen bir enzimdir. AMPK aktivasyonu kas hücrelerinde enerji dengesini düzenlemek için çeşitli metabolik değişiklikleri tetikler. AMPK glikojen ve yağ asidi sentezi gibi anabolik sistemleri baskılar. ATP oluşumunu sağlayan glikolizi ve yağ asidi oksidasyonunu aktive eder. Ayrıca, globüler adiponektinin GLUT 4 sentezini artırarak iskelet kası hücrelerine glukoz alımını arttırdığı belirlenmiştir. AMPK'nın aktivasyonu ile Asetil-KoA karboksilaz fosforile olur ve malonil-KoA miktarı azalır. Dolayısıyla malonil-KoA'nın karnitin palmitoil transferaz-1 enzimi üzerindeki inhibitör etkisi kalkar ve yağ asidi oksidasyonu hızlanır (113,114).

Adiponektin, AdipoR2 reseptörü ile karaciğere etki eder. Birçok çalışmada adiponektinin hepatik karbonhidrat ve lipid metabolizmasını düzenlediğini göstermektedir. Adiponektin glukoz-6-fosfataz (G6Paz) gen ekspresyonunu ve fosfoenolpirüvat karboksikinazın (PEPCK) aktivitesini azaltarak hepatik glukoz üretimini baskılar ve bu şekilde plazma glukoz düzeyini düşürür. Adiponektinin glukoneogenez üzerindeki baskılayıcı etkisinde AMPK fosforilasyonu aracılık eder (115).

Karaciğerde PEPCK ve G6Paz gen ekspresyonu ve glukoz üretiminin inhibisyonu için AMPK aktivasyonu gereklidir. Adiponektin karaciğerde PPAR- α üzerinden yağ asidi oksidasyonunu artırır. Adiponektinin iskelet kası ve karaciğere olan bu etkileri sonucu insülin duyarlılığı artar (116).

Adiponektinin miyokardda her iki reseptörü de bulunur. Adiponektin miyozitlerde AMPK aktivasyonunu artırarak glukoz ve yağ asidi alımını artırır (117).

Adiponektin transgenik farelerde, PEPCK ve G6Paz gibi glukoneogenik enzimlerin azalmış ekspresyonunun karaciğerde AMPK'nın artmış fosforilasyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür (115). Yamauchi ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları

çalışmada adipositlerden farklılaşan antidiyabetik hormon adiponektinin, in-vivo ve in-vitro glukoz metabolizmasında, insülin duyarlılığını doğrudan doğruya düzenlemek yerine AMPK'ı aktive ederek rol oynadığı sonucuna varmışlardır (113).

Adiponektin'in, makrofaj fonksiyonunun ve miyelomonositik progenitör hücre proliferasyonunun negatif regülatörü olduğu bilinmektedir. Adiponektin ile muamele edilmiş hücrelerde antiapoptik BCL 2 gen ekspresyonunun azaldığı ve adiponektin'in regülatör etkisini apoptik mekanizmalarla sağladığı gösterilmiştir. Adiponektin endotelial nükleer faktör-kappa beta (NF- κ B) sinyal iletimini adenilat siklazı ya da protein kinaz A'yı bloke ederek inhibe ettiği ve aterogenezis ile ilişkili olarak inflamatuvar cevaba katıldığı düşünülmektedir. Adiponektin makrofajlardan köpük hücre oluşumunu baskılamaktadır. Kültürdeki düz kas hücrelerinde adiponektin; trombosit türevi büyüme faktörü, heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü benzeri büyüme faktörü (HB-EGF), temel fibroblastik büyüme faktörü (FGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi çeşitli büyüme faktörleri ile sağlanan DNA sentezini yavaşlatmıştır. Tüm bu çalışmalar adiponektin'in hematopoezis ve inflamatuvar cevapta önemli bir düzenleyici protein olduğuna işaret etmektedir (110,118,119).

Adiponektin, vasküler hastalığın önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Hücre dışı matriks molekülleri ile etkileşir. Damar intimasında bol miktarda bulunan kollajen I, III ve V'e bağlanırken kollajen II, IV, laminin ve fibronektine bağlanmaz. Adiponektin, endotelial inflamatuvar yanıtta endojen bir düzenleyici olarak aterosklerozu önler. Koroner arter hastalığında plazma adiponektin düzeyinin azaldığı görülmüştür (120,121).

2.6.3. Adiponektin salgılanmasının kontrolü

Adiponektin ekspresyonu ve salınımı çeşitli hormonlar tarafından düzenlenir (119,122).

a) İnsülin: Kronik insülin tedavisinin doza ve zamana bağımlı olarak adiponektin ekspresyonunu azalttığı in vitro olarak gösterilmiştir. İn vitro ortamda 3T3-L1 adipositlerin kronik insüline maruz bırakılmaları, bu hücrelerde adiponektin mRNA ekspresyonunu azaltmaktadır (123). Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ile yapılan çalışmalar, gerek insanda gerekse ratlarda insülin infüzyonunun dolaşımdaki adiponektin düzeyini azalttığını göstermiştir (124).

b) TNF- α : Adiponektin ekspresyonunu doza ve zamana bağımlı olarak baskılar.

c) Glukokortikoidler: İn vivo olarak glukokortikoidler insülin direncine neden olur. Deksametazon, adiponektin geninin potansiyel baskılayıcısıdır. Adiponektin geni üzerindeki insülin, TNF- α ve deksametazonun negatif etkisi geri dönüşümlüdür.

d) Androjenler: Testosteron ve 5 α -hidroksi testesteron, plazma adiponektin seviyesini azaltır. Okul çocuklarında serum adiponektin düzeyinin erkek çocuklarda kız çocuklarından daha düşük çıkma eğiliminde olduğu ancak bunun istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı belirtilmiştir. Erkek çocuklarda pubertal evre ile serum adiponektin düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir. Aynı negatif korelasyon, serum testosteron ve dehidroepiantrosteron sülfat (DHEA-S) ile de tespit edilmiştir. Fakat kız çocuklarında böyle bir ilişki saptanmamıştır. Benzer ilişki serum estradiol ve adiponektin arasında saptanmamıştır (125). Yine adolesan dönemindeki çocuklarda yapılan bir araştırmada, serum adiponektin düzeyinin kızlarda erkek çocuklarından daha yüksek olduğu, yaş ve cinsiyetleri ayarlandıktan sonra yapılan değerlendirmede adiponektin düzeyi ile BMI, vücut yağ kitlesi, insülin rezistansı, insülin düzeyi, trigliserid düzeyi arasında negatif korelasyon, HDL-kolesterol ile pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (126). Androjene bağlı düşük plazma seviyesi erkeklerdeki yüksek ateroskleroz ve insülin direnci ile ilişkilendirilebilir.

e) Ghrelin: Adiponektin gen ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (127).

f) İlaçlar: Tiazolidinedionlar (TZD), adiponektin gen transkripsiyonunu ve salınımını doza ve zamana bağımlı olarak artırır. TZD'ler insülin duyarlılığını PPAR- α aracılığı ile düzeltirler. Normal glukoz toleranslı kişilerde rosiglitazon ile 14 günlük tedavi sonucunda plazma adiponektin seviyesi %30 artar.

g) Diğer: Adiponektin gen transkripsiyonu α -adrenerjik agonistler ve dibutiril-cAMP tarafından azaltılırken, IGF-1 uyarısı ile arttırılmaktadır. Beta agonist isoprenalinin hem subkutanöz hem de visseral fare veya insan adiposit kültürüne eklenmesinin adiponektin gen ekspresyonunu ve adiponektin sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (128).

2.6.4. Obezite ve adiponektin

Plazma adiponektin konsantrasyonu, obezlerde düşük bulunmuştur. ELİSA yöntemi kullanarak Arita ve ark. Japon kadınlarda ve erkeklerde plazma adiponektin konsantrasyonu ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasındaki negatif ilişkiyi

göstermişlerdir. Bu çalışmada ortalama plazma konsantrasyonu obez olmayan kişilerde 8.9 ng/ml iken obezlerde 3.7 ng/ml olarak bulunmuştur. Benzer çalışmalar beyaz ırkta, Pima yerlilerinde ve Asyalılarda yapılmış ve VKİ ile adiponektin konsantrasyonu arasındaki negatif ilişki gösterilmiştir. Obez veya fazla kilolu Asyalılarda yapılan çalışmada plazma adiponektin seviyesinin VKİ, açlık plazma glukozu, insülin, trigliserid, ürik asit seviyesi, hiperinsülinemi ve oral glukoz tolerans testindeki glukoz intoleransı ile negatif, HDL ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu adipokinin lipit metabolizması üzerindeki etkisi açık olmamakla beraber, lipoprotein lipaz aktivitesi ile pozitif ilişkisinden kaynaklandığı öngörülmüştür (129). Toplam kolesterol ve kan basıncı ile adiponektin konsantrasyonu arasında bir ilişki bulunamamıştır (122,130).

Adiponektinin diyetle bağlı obezitenin erken safhasında henüz küçük adipozitler aktifken arttığı, adipozitlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve Tip 2 diyabette ise azaldığı bildirilmiştir (44,131). Adiponektin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazladır. Visseral yağlanması olan bireylerde plazma seviyelerinde meydana gelen düşüşün mekanizması tam olarak açıklık kazanmamıştır ancak visseral yağ ile kültüre edildiğinde subkutanöz adipositlerden adiponektin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu da visseral adipoz dokudan adiponektin sentez ve sekresyonunu inhibe edici faktör salınımının olduğunu düşündürmektedir (132,133).

TNF- α 'nın adiponektinin promotör aktivitesi üzerinde güçlü bir inhibitör etkisi olduğu bildirilmiştir. Vücutta visseral yağ birikimi arttıkça bu sitokin salınmasındaki artış, visseral adipozite ile adiponektin düzeyleri arasındaki negatif korelasyonu açıklayan mekanizmalardan biri olabilir. Obez, insülin dirençli rodent modellerinde TNF- α ve resistin ekspresyonu yükselirken, adiponektin ekspresyonu düşmektedir (104,122,134,135).

Obezitenin tersine, adiponektin seviyesi; kilo kaybı, kalori kısıtlaması ve soğukta artar. Kilo kaybını takiben diyabetik ve diyabetik olmayan Japonlarda plazma adiponektin seviyesi %42 ve %65 artmıştır (136). Benzer şekilde kalori alımı %60 kısıtlanarak zayıflatılan farelerde plazma adiponektin seviyesi artmıştır. Farelerde +4 °C' de plazma adiponektin seviyesinin 6-24 saatte arttığı ve daha sonra normale döndüğü görülmüştür. Cerrahi olarak zayıflatılan kişilerde de plazma adiponektin

seviyesi artmıştır (137). Kilo kaybı olmaksızın yapılan egzersiz insülin rezistansını düzeltmesine rağmen serum adiponektin düzeyinde değişiklik oluşturmaz (138).

2.6.5. Diyabet-insülin direnci ve adiponektin

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada NAYKH ile insülin direnci arasındaki ilişkisi gösterilmiştir. Wilner ve arkadaşları NAYKH'lı 90 hastayı incelediklerinde % 85'inde insülin rezistansı bulmuşlardır(83). Aynı zamanda Chitturi ve arkadaşları da insülin direnci olan birçok hastada NAYKH tespit etmişlerdir (50). Ülkemizde Sargın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bilinen diyabeti olmayan NAYKH vakalarında, NAYKH ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi göstermiş ve vakaların % 43'ünde OGTT ile bozulmuş glikoz toleransı olduğunu saptamışlardır. Venturi ve arkadaşları da normal glikoz toleranslı NAYKH'lı 86 obez hastayı incelemiş; VKİ, insülin ve HOMA-IR verileri değerlendirilmiştir. HOMA-IR ile VKİ arasında pozitif bir korelasyon saptamış; insülin düzeylerini ($p= 0,007$) ve HOMA-IR ($p= 0,02$) değerlerini anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır (139).

Obez olup normal glukoz toleranslı NAYKH olan olguların yanı sıra normal kilolu hastalarda da NAYKH görülebilir. Obez olmayan ve non-diyabetik erişkin popülasyonda yapılan bir çalışmada NAYKH prevalansı %23,4 olarak saptanmış. Bu hastaların kontrol grubuna göre daha fazla karbonhidrat ağırlıklı beslendikleri sonucuna varmışlar(140).

NAYKH'nın obezite ve glukoz intoleransı gelişmemişken bile ilerleyen dönemde metabolik sendrom gelişeceğinin bir işaretçisi olduğuna inanılmaktadır. Bu hastalarda glukozu normal tolerans geliştirilse bile insülin direncinin mevcut olduğu saptanmıştır. İnsülin direncinin gelişimindeki en önemli belirleyici santral obezite, bunun saptanmanın en iyi yöntemi ise bel çevresi ölçümüdür (28).

Diyabeti olmayan NASH'li hastalarda obez ve obez olmayan hasta gruplarının açlık insülin düzeyleri, aynı cins ve VKİ'ne sahip ancak yağlanması olmayan kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (141). Normoglisemik ve normal kilolu NASH'li olguların klinik ve laboratuvar verilerinin diyabetliler ve obezlerle benzer olduğu saptanmıştır (28). Bu bilgiler ışığında insülin direnci ve santral obezitenin VKİ'den bağımsız olarak, NASH riskini ve şiddetini anlamlı derecede yükseltmekte olduğu fikrine varılmıştır. Normal kilolu ve glukoz intoleransı gelişmeden NAYKH ortaya çıkan hastaların neredeyse tamamında pankreas β

hücresinin sekretuar fonksiyonlarında bozulma olduğu saptanmıştır. Bu patolojinin hipoadiponektinemiye bağlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (142).

Adiponektin, insülin duyarlılığını arttırıcı etkiye sahiptir. Birçok çalışma bu etkinin karaciğer ve kas dokusu üzerinden olduğunu göstermiştir. Adiponektin karaciğerde glukoneogenetik enzim üretimini ve endojen glukoz üretim hızını azaltır. Zayıf farelere globuler adiponektin uygulandığında fare iskelet kasındaki insülin reseptöründeki tirozin fosforilasyonu artar ve plazma glukoz seviyesi azalır. VKİ'nden bağımsız olarak tip II diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre plazma adiponektin konsantrasyonu azalır. Kronik insülin direnci tip II diyabette azalmış plazma adiponektin seviyesi ile ilgilidir (105,116,122,143).

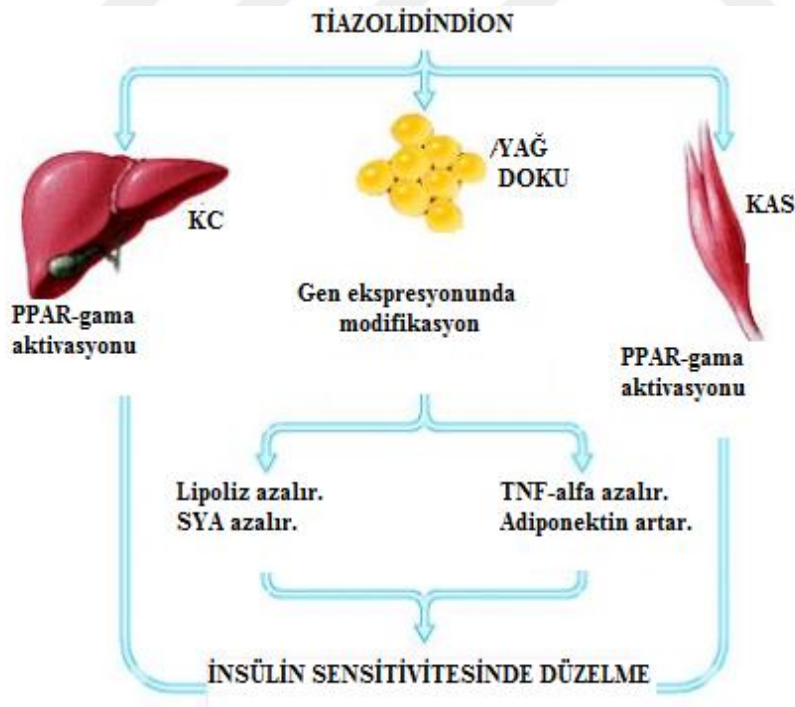
Pima yerlileri ve beyaz ırkta adiponektin konsantrasyonunun insülin sensitivitesi ile pozitif ilişkili olduğu ve kilo kaybı sonrası tekrar artmasına rağmen, bozulan glukoz toleransı ile azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca insülin rezistansı tavşan modellerinde, rekombinant adiponektin'in verilmesi ile insülin duyarlılığı normale dönmektedir. Bu durum adipositlerden salınan TNF- α , resistin gibi peptid hormonların tersine adiponektinin insülin rezistansı ve tip II diyabette koruyucu olduğunu düşündürmektedir. Düşük plazma adiponektin konsantrasyonunun Pima yerlilerinde obezite gelişiminde etyolojik bir rol oynamadığı, ancak tip II diyabet gelişiminde, obezlerde diğer faktörlerden daha çok etkili olduğu düşünülmüştür (130,137,144). Son zamanlarda yapılan prospektif çalışmalar, tip I diyabetli hastalarda insülin direnci varlığı ve insülin direncinin özellikle mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Fakat tüm bu çalışmalara rağmen tip I diyabetli hastalarda adiponektin düzeyleri düşük bulunmamış aksine şaşırtıcı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Imagawa ve arkadaşlarının tip I diyabetli hastalar ile benzer VKİ'ye sahip kontrol grubunda yaptıkları çalışmada adiponektin düzeyi, tip I diyabetli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Hadjadj ve arkadaşlarının 310 tip I diyabetli hasta ile yaptıkları çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında adiponektin düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Tip I diyabetli hastalarda adiponektinin yüksekliğinin nedeni henüz tam aydınlatılamamıştır (145,146).

Adiponektin TNF- α üretim ve aktivitesini azaltır. Endotoksin indüksiyonu yapılan farelerde, makrofaj kaynaklı TNF- α düzeyleri adiponektin ile düşürülmüştür. Aynı zamanda, IL-6'yı azaltması ve diğer antiinflamatuvar özelliğe sahip olan IL-10 indüklemesi ve IL-1 reseptör antagonisti olması adiponektinin antiinflamatuvar

etkisini göstermektedir. Adiponektin, endotelial adheziv molekülü olan ICAM-1 ve vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM)-1 aktivitelerini anlamlı derecede azaltır. Ayrıca adiponektin, resistin ve visfatin gibi insülin etkinliğini düzenleyen ve beyaz yağ dokusundan salgılanan çok önemli hormonların da salgılanmasını düzenler. Adiponektinin kollajen yapısındaki kısmı, kompleman faktör C1q, sürfaktan protein-A, sürfaktan protein-D, mannoz bağlayıcı protein ile aynı ailedendir. Bir lipopolisakkarid (LPS) olan endotoksine yüksek afinite ile bağlanır ve bu özelliğinden dolayı endotoksemideki etkinliği, antiinflamatuvar özelliğinden çok LPS olan ilişkisine bağlanmıştır (147).

Serum adiponektin düzeyindeki artış insülin sensivitesindeki artış ve glukoz toleransı ile birlikte. “Tiazolidindion”lar PPAR- γ ’ın sentetik spesifik ligand aktivatörüdür. Tiazolidindion uygulanması insülin rezistansı bulunan hastalarda ve tip 2 DM hastalarında adiponektin serum düzeyini artırır ve insülin direncini azaltır (134, 148,149).

Metformin ise insülin rezistansında etkin olmasına rağmen, plazma adiponektin düzeyi üzerinde etkisizdir (150).



Şekil 2.7. Tiazolidindionun insülin duyarlılaştırıcı etkisi.

(PPAR-gama: Peroksizom proliferatör aktive reseptör- gama, SYA: Serbest yağ asitleri)

2.6.6. Adiponektin ve NASH

80 NASH'li hastanın alındığı bir çalışmada hipoadiponektineminin steatoz, steatohepatit ve nekroinflamasyon gelişiminde en önemli faktör olduğu vurgulanmıştır (151). Koruyucu mekanizmayı anlamaya yönelik yapılan çalışmalarda; NASH'de oksidatif stresin artışı ve bu aşamada adiponektinin antioksidan etkisinin ön plana çıktığı saptanmıştır. Kupffer hücrelerini etkileyerek antiinflamatuvar etki gösterdiği kontrol grubuna göre inflamatuvar ajanların düzeylerinin düşük olduğunun gösterilmesi ile saptanmıştır (152).

Adiponektinin aynı zamanda insülin duyarlılaştırıcı ve lipid metabolizması üzerine düzenleyici etkisi de steatohepatit gelişiminde önemlidir. Karaciğerde adiponektin reseptörlerinin aktivasyonu PPAR- α ve AMPK'ı aktive etmektedir. Sonuç olarak adiponektin yağ asitlerinin β -oksidasyonunu artırır ve böylelikle hepatik trigliserid içeriğini ve hepatik insülin rezistansını azaltır. Obez deney modellerinde ve alkolik deney modellerinde adiponektin infüzyonu, hepatik steatoz, biyokimyasal markırlar, insülin, glikoz ve metabolik parametreleri düzeltir. Güncel çalışmalarda NASH'li hastaların karaciğer biyopsilerinde, adiponektin ve adiponektin reseptör-2'nin ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (151).

Sonuç olarak hipoadiponektinemi pankreas β -hücre fonksiyon bozukluğu, KC'de nekroinflamasyon ve fibrozisin en iyi göstergesidir (142).

NASH'de, obezite ve insülin direncinde Adipo R1/R2 ekspresyonu azalır (153). Adiponektin ile beraber adiponektin reseptörlerinin de azalmış olması adiponektin duyarsızlığı geliştiğini düşündürmektedir. Nisan 2009'da yapılan bir çalışma, Adipo R2'nin Kupffer hücresinde eksprese olduğunu, Adipo-R2 de "downregulation" geliştiğinde bunun hepatik inflamasyonun öncüsü kabul edilebileceği belirtilmiştir (154).

2.7. Klinik Özellikler ve Tanı

Birçok kronik karaciğer hastalığına benzer şekilde NAYKH'ların çoğu asemptomatiktir. Hastalık genellikle rutin laboratuvar tetkikleri sırasında hepatik panelde artmış ALT düzeyleri ile teşhis edilir (3). Hepatit C ve diğer kronik karaciğer hastalıkları hariç tutulduğunda NAYKH açıklanamayan ALT yüksekliğinin en sık nedenidir (155).

Hastalarda nonspesifik semptomlar görülebilir. Belirsiz sağ üst kadranda ağrısı, kırıklık ve yorgunluk en sık karşılaşılan semptomlardır. Hastalarda nadiren kaşıntı, iştahsızlık ve bulantı şikayetleri bulunabilir. Sarılık, abdominal distansiyon, gastrointestinal kanama ve konfüzyon ilerlemiş karaciğer hastalığının göstergesi olup geç dönemde ortaya çıkmaktadır NAYKH'a özgü bir fizik muayene bulgusu olamamakla birlikte muayenede, obezite hastaların %30-100'ünde gözlenen en sık anormalliktir. Hastaların %75'inde hepatomegali saptanabilir. Ultrasonografi ile hepatomegali prevalansı %95'e kadar yükselebilir (156).

Hafif veya orta düzeyde artmış serum transaminaz düzeyleri en sık, çoğunlukla da tek anormal laboratuvar bulgusudur (6). Aspartat transaminaz/ alanin transaminaz (AST/ALT) oranı genellikle <1'dir (3). AST/ALT oranında siroz gelişimi ile birlikte artma eğilimi gözlenebileceği için tanıdaki güvenilirliği azalır (12). Hepatik inflamasyon veya fibrozisin histolojik ciddiyeti ile serum transaminaz düzeylerinin artışı arasında anlamlı bir ilişki yoktur (12,157). Hastaların 1/3'ünde hafif düzeyde serum alkalik fosfataz veya gama glutamil transferaz düzeylerinde artış görülebilir (11). Hiperbilirubinemi, hipoalbüminemi ve uzamış protrombin zamanı genellikle karaciğer yetmezliği tablosu geliştiğinde gözlenir bunun dışında normaldir. Yükselmiş serum lipid profili ve glukoz konsantrasyonu NAYKH'lı hastalarda sık karşılan bir durum olup hastaların %25-75'inde bildirilmiştir. NAYKH'lı hastaların küçük bir yüzdesinde, düşük titrede antinükleer antikor pozitifliği tespit edilebilir (3). NAYKH hastalığının patogenezinde demirin rolü tartışmalıdır. Hastaların yaklaşık %50'sinde transferin saturasyonunda ve serum ferritin düzeylerinde yükselme tespit edilmiş çalışmalar mevcuttur (11,12). Ancak demirin NASH'deki fibrozis ile ilişkisi hala tartışmalıdır.

Primer NAYKH tanısını koyabilmek için karaciğer yağlanması neden olabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekir. Hepatit C'nin yüksek prevalansı

ve NAYKH'ya benzer histolojik değişikliklere yol açması nedeni ile NAYKH tanısı konulmadan önce mutlaka serolojik testlerle viral hepatitler dışlanmalıdır (157,158). Çocuklarda etyolojik nedenler arasında pek yer almamakla birlikte adolesan dönemdeki çocuklarda alkol alım hikayesi mutlaka sorgulanmalıdır.

Tablo 2.4. NAYKH ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken hastalıklar.

<u>Sistemik hastalıklar</u>	<u>Metabolik hastalıklar</u>
▪ Akut sistemik hastalıklar ▪ Protein-enerji malnütrisiyonu ▪ Akut açlık ▪ Hızlı kilo verme ▪ Çölyak hastalığı ▪ İnflamatuvar bağırsak hastalığı ▪ Diyabetes mellitus ▪ Nefrotik sendrom ▪ Total parenteral beslenme ▪ Cerrahi (intestinal bypass)	▪ Wilson hastalığı ▪ Kistik fibrozis ▪ Alfa-1 antitripsin eksikliği ▪ Herediter fruktoz intoleransı ▪ Galaktozemi ▪ Glikojen depo hastalıkları (tip I ve VI) ▪ Familial hiperlipoproteinemiler ▪ Nötral yağ depo hastalığı ▪ Kolesterol ester depo hastalığı ▪ Sialidoz, mannozidoz, fukozidoz ▪ Herediter tirozinemi tip I ▪ Homosistinüri ▪ Abetalipoproteinemi ▪ Tangier hastalığı ▪ Sitrülinemi, argininemi ▪ Argininosüksinik asidüri ▪ Porfiria kutanea tarda
<u>Genetik hastalıklar</u>	<u>İlaçlar</u>
▪ Alström sendromu ▪ Bardet-Biedl sendromu ▪ Polikistik over sendromu ▪ Lipodistrofi sendromları ▪ Cohen sendromu ▪ Prader-Willi sendromu ▪ Carpenter sendromu	▪ Amiodaron ▪ Metotreksat ▪ Prednizolon ▪ L-asparaginaz ▪ A vitamini ▪ Valproat

Hepatosteatozun varlığı farklı görüntüleme yöntemleri kullanılarak belirlenebilirken, inflamasyon veya fibrozis tanısı için kullanılacak, doğruluğu güvenilir, noninvaziv bir metod mevcut değildir. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemi karaciğerde yağ

birikimini göstermek için kullanılabilir (30). Diffüz yağlanmanın ultrasonografik bulgusu yaygın hiperekojenitedir (parlak karaciğer). Ucuz, kolay uygulanabilir olmasının yanı sıra nodülleri ve portal hipertansiyonu göstererek siroz tanısını destekleyebilir. Ancak artmış ekojenite hepatik steatozu, fibrozisten ayırt etmede yeterli değildir. Ayrıca ultrasonografik incelemeyi yapan kişinin tecrübesi de önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (159). Tomografide yağlanmada düşük dansiteli parankim görünümü mevcuttur (160). Tomografi ile ultrasonografi karşılaştırıldığında yağlı değişimleri göstermede ultrasonografi daha sensitif bulunmuştur. Ancak yağlı değişim yama tarzında ya da fokal olduğunda MR veya BT daha üstündür (161). Bu görüntüleme yöntemleri karaciğerin yaygın yağlı değişimini tanımada yardımcı olsalar da hiçbirisi hepatik inflamasyonu, fibrozisi ya da sirozu tespit etmede yeterince sensitif değildir (162). Karaciğer biyopsisi NAYKH tanısında, sadece yağlı karaciğer ile steatohepatit ayırımının yapılmasında ve hepatik fibrozun evrelenmesinde altın standarttır. Ne yazık ki, invazif bir girişim olması, pahalılığı, henüz NASH'in spesifik farmakolojik tedavisinin olmaması faydalarını sınırlandırmaktadır. Biyopsi materyalinde hafif inflamasyon saptanması durumunda tanısal olarak anlamlı değildir ve ayırıcı tanıda yardımcı olmayacaktır. Karar verilmesi gereken; diyagnostik biyopsinin ne zaman faydalı olacağı ve patolog tarafından NASH'i diğer hastalıklardan ayırt etmede yeterli tecrübenin olup olmadığıdır.

369 hastayı kapsayan bir çalışmada karaciğer hastalığının progresyonunu belirlemede fibroze bakılmış ve 45 yaş altındaki NASH'li hastaların sadece %4'ünde bulunmasına rağmen yaşlı popülasyonda anlamlı olarak fazla olduğu görülmüş. Normal ağırlıklı ($VKİ < 25$) 45 yaş altı hastalarda hemen hemen hiç gözlenmemiştir. Bu bulgular ışığında, 40 yaş altı hastaların biyopsilerinin NASH tanısıyla ilgili bilgi vermesinin olası olmadığı sonucuna varılmıştır. Karaciğer biyopsileri, esas olarak 40-45 yaş üstü hastalarda evrelemede ve tedavinin düzenlenmesinde faydalıdır(12,163). Histolojik olarak NASH üç evreye ayrılır. İnaktif non-progresif formda sadece inflamasyon belirtileri vardır. Subakut veya subfulminan form çok seyrek görülür ve genelde kilo verme amacıyla yapılan operasyonlardan sonra veya şiddetli perhiz sonrası görülür. Bu formun mortalite riski çok yüksektir. Kronik yavaş yavaş gelişen form en yaygın görülen form olup tipik NASH kliniği ile başvururlar (3).

2.8. NAYKH'da Tedavi

Şu ana kadar yağlı karaciğer hastalığını kesin tedavi edebilecek bir ajan bulunmadı. Hastaların yarısından daha fazlasının obez olması nedeni ile en önemli yaklaşım kilo kaybının sağlanmasıdır. En etkin tedavi uzun zaman devam ettirilen düşük kalorili diyetdir. Düşük kalori yanında diyetle mutlaka çoklu doymamış yağ asitleri de eklenmelidir. İnsülin direnci veya diabeti olan hastaların beslenme programlarını planlamada daha dikkatli davranılmalı, diyetisyen desteği alınmalıdır.

Kilo kaybı uzun dönemde kontrollü bir şekilde yapılmalıdır. Çok hızlı ve aşırı kilo verme serbest yağ asitlerinin hızlıca dolaşıma salınmasına böylece inflamasyon ve portal fibrozise neden olabilir (164). Kilo vermenin yanında düzenli yapılan egzersizde karaciğer yağlanması düzeltmede önemlidir.

Diet ve egzersiz programına uyumun düşük olduğu hastalarda medikal tedavi seçenekleri kısmen faydalı olabilir. Medikal tedavi başlamadan önce mutlaka altta yatabilecek diğer hastalıklar açısından ayrıntılı olarak incelenmeli ve hastalığa yönelik spesifik tedavi uygulanmalıdır. İnsülin direncinin NASH patogenezindeki temel rolünden dolayı insülin direnci azaltmaya yönelik tedaviler uygulanabilir. Çocuklarda insülin direncini azaltmada güvenle kullanılabilecek tek ilaç metformindir. Anaerobik glikolizi hızlandırmak suretiyle glukoz kullanımını artırır, LDL ve VLDL'yi düşürüp, HDL'yi yükseltir. NASH'de nekroinflamatuvar aktiviteyi azalttığıda bildirilmiştir (165).

Marchesini ve ark. 20 steatozlu hastada metforminle karaciğer enzimlerinde ve karaciğer volümünde azalma sağlamışlardır. 14 hasta 4 ay metforminle tedavi edilmiş ve tedavi sonrasında ALT düzeyleri azalmış, insülin sensitivitesi artmış ve karaciğer volümü azalmıştır. Ancak bu ilaç laktik asidoz riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (166).

Tiazolidindion'lar PPAR- γ aktivasyonu üzerinden adipositlerde diferansiyasyon ve insülin sensitivitesini artırıcı etki gösterirler, TNF-alfa ve SYA'nin serbestleşmesini azaltırlar. Ancak çocuklarda kullanımları güvenilir olmadığı için kullanılmamaktadır.

Oksidatif stres, NASH patogenezinde önemli bir role sahiptir. Hücreleri serbest oksijen radikallerinden korumak için süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi savunma mekanizmaları gereklidir. Bu nedenle antioksidan özelliği olan maddelerin NASH tedavisinde kullanımı göz önüne gelmiştir. Besinlerle alınan

karoten, likopen, askorbik asit ve tokoferoller antioksidan özelliğe sahip bileşiklerdir. Vitamin E ise nonspesifik antioksidandır. 11 tane obez çocuğa 2-4 hafta boyunca 400-1200 IU vitamin E verilmiş. Serum ALT düzeylerinde düşme ve histolojilerinde düzelme saptanmıştır ancak tedavi kesimi ile aminotransferaz düzeyleri yeniden yükselmiştir (167).

S-adenozil-Metionin'in, antisteatotik, antiinflamatuvar, antioksidan ve antifibrotik özellikleri vardır. Metadoksin ise hepatik glutasyon konsantrasyonlarını artırmakta ve antifibrojenik etki göstermektedir.

Metil ksantin türevi olan pentoksifilin lipopolisakkaridin stimüle ettiği TNF- α yapımını azalttığı için çalışma bazında kullanılmış ajanlardandır.

Ursodeoksikolik asit sitoprotektif, kemoprotektif, antioksidan, immünomodülatör etkilerinden dolayı NASH'de araştırılmıştır. Çalışmalarda karaciğer enzimleri ve yağlanmada belirgin yarar sağlarken inflamasyon veya fibrozisin şiddetine yararları gösterilememiştir (168). Laurin ve ark 24 NASH'li hastaya 13-15 mg/kg/gün dozunda 1 yıl boyunca ursodeoksikolik tedavisi uygulamış, tedavi sonunda steatoz, ALT, ALP ve GGT düzeylerinde önemli oranda azalma saptanmıştır. Ursodeoksikolik asidin etkisi membran stabilizan ve sitoprotektif etkisine bağlıdır (169). Guma ve ark. siroz olmaksızın NASH tanısı almış 24 hastayı; karaciğer biopsisi, serum karaciğer testlerine bakarak rastgele iki gruba ayırmışlar. Grup 1'deki 13 hastaya altı ay süre ile az yağlı diet ile birlikte 10 mg/kg/gün ursodeoksikolik asit tedavisi, grup 2'deki 11 hastaya ise yalnızca az yağlı diyet uygulanmış. ALT, GGT ve pseudokolinesteraz değerleri normale dönme oranı grup 1'de %77, grup 2'de ise % 27 olarak saptanmış (170).

Ancak sonrasında yapılan çalışmalarda tedavi kesimi ile bulguların geri dönüşlü olması tedavide kullanımını son zamanlarda sınırlandırmıştır. Ursodeoksikolik asit ile plasebonun 2 yıllık karşılaştırmasında plasebodan daha etkili olmadığı gösterilmiştir (171).

NASH patogenezinde intestinal bakteri üremesinin rolü olduğunun bilinmesi, tedavide probiyotiklerin ileri sürülmesine yol açmıştır. Probiyotikler TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinleri azaltarak, sitokin sinyallerinde değişiklikler yapıp, intestinal bakterilerin patojenik türlerinin inflamatuvar etkilerini değiştirerek ve epitelin engel oluşturma işlevini güçlendirerek etki ederler. Bu şekilde karaciğerin bakteriyel lipopolisakkaridlerle ve bakteriyel etanolle aşırı temasını önlerler.

Karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda karaciğer transplantasyonu tedavi seçenekleri arasındadır. Posttransplant steatoz, NASH'e bağlı hastaların üçte ikisinde görülmekle birlikte, birinci yılsonunda tekrarlama riski bazı çalışmalarda üç olgunun birine çıkmaktadır. NASH'in tekrarlamasının nedeni bilinmemekle birlikte hipertrigliseridemi, obezite, diabetes mellitus ve kortikosteroidler gibi birçok etmenin rol aldığı düşünülmektedir (167).

Makrofaj aktivasyonunun baskılanması, antioksidan tedavide gelişmeler ve antisitokinlerle tedavi, gelecekteki yeni tedavi seçenekleri olacaktır.



3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Anabilim Dalı'na başvurup çeşitli nedenler ile batin ultrasonografisi yapılan ve ultrasonografide (USG) karaciğer yağlanması saptanan hastalar alındı. USG'de yağlanma saptanan 6-18 yaş arası çocuklar çocuk gastroenteroloji polikliniğine çağrılıp yeniden değerlendirildi. USG yapılma tarihi bir yıldan daha uzun olan hastaların USG'leri aynı radyolog tarafından Toshiba Aplio 80 marka cihazda tekrar yapıldı. Yağlanması düzelen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların öyküleri NASH semptomları açısından sorgulanıp, beslenme ve ilaç alım öyküleri değerlendirildi. Fizik muayenede antropometrik ölçümleri yapıp vücut kitle indeksleri hesaplandı. Hepatomegali ve sindirim sistemi bulguları varsa kaydedildi. Aile öyküsünde evde başka obez kişilerin olup olmadığı ve ailenin beslenme şekli sorgulandı.

Tüm hastaların karaciğer fonksiyonları ALT, AST ve GGT ile değerlendirildi. ALT değeri normalin iki katından fazla olanlar steatohepatit olarak değerlendirilip basit yağlanması olanlardan ayrı gruplandırıldı.

İnsülin direncini HOMA-IR ($\text{glukoz} \times \text{insülin} \times 0,05 / 22,5$) yöntemi ile hesaplamak için 12 saatlik açlığı izleyerek glukoz ve insülin değerleri bakıldı. HOMA-IR değeri puberte öncesi 2'nin, pubertede 3'ün altı normal kabul edildi. Hastalar obez olup olmamaları ve insülin direncinin varlığına göre gruplara ayrıldı. 12 saatlik açlığı izleyerek tüm hastaların lipid profilleri saptandı.

Karaciğer yağlanması yapabilecek diğer hastalıkları dışlamak amacı ile hastalardan viral seroloji (HBs Ag, HBs Ab ve HCV Ab), seruloplazmin, α 1-antitripsin, ürik asit, idrarda redüktan madde ile otoimmün hepatiti dışlamak için Ig G, ANA, ASMA ve Anti-LKM bakıldı. Karaciğer yağlanmasının altında yatan her hangi bir hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu, USG'de yağlanması olmayıp ALT ve diğer testleri normla olan obez ve fazla tartılı çocuk olgulardan oluştu.

Hasta ve kontrol grubundan ALT ve HOMA-IR hesaplamak için alınan örnek kan ile birlikte adiponektin ve adiponektin reseptörlerini çalışmak üzere santrifüj

edilerek ayrılan serum örneği Akdeniz Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda - 20°C'de saklandı.

Veriler SPSS (version 11.0) (SPSS Inc., Chicago, USA) kullanılarak analiz edildi. Örnekleme tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı “Student t testi”, bağımlı iki grup ortalamalarının farkı “iki eş arası fark testi”, ikiden fazla grup arası fark ise “varyans analizi” ile araştırıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testlerin parametrik olmayan alternatifleri, “Mann-Whitney U”, “Wilcoxon işaretli sıra” ve “Kruskall Wallis” testleri kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki durumu da Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak analiz edildi. Kategorik veriler ise “ki-kare anlamlılık testi” ile incelendi. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için % 95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması karaciğer yağlanması olan grupta 12,92 ($\pm 2,78$) iken, kontrol grubunda 12,50 ($\pm 3,01$) olarak bulundu ve istatistiksel olarak fark saptanmadı. Olguların antropometrik ölçümleri aynı kişi tarafından ve aynı tartı ve boy ölçer ile yapıldıktan sonra vücut kitle indeksleri hesaplandı. 6-18 yaş arası olup karaciğerinde yağlanma saptanan 51 olgu çalışmaya alındı. Bu hastalar vücut kitle indekslerine göre obez ve obez olmayanlar (normal kilolu ve fazla tartılı) olarak iki gruba ayrıştırıldı. 51 hastanın 37'si obez, obez olmayan hasta grubundaki 14 hastanın da 13 tanesi fazla kilolu idi.

VKİ, NAYKH olan grupta ortalama 28,32 ($\pm 5,42$), kontrol grubunda ise 27,45 ($\pm 5,48$) olarak hesaplandı. Yaş, boy, kilo ve VKİ açısından bakıldığında hasta ve çalışma grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum hasta ve kontrol grubunun eş özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan olguların yaş ve antropometrik ölçümlerinin dağılımı.

	Karaciğer yağlanması olan grup (n: 51)	Kontrol grubu (n: 20)	p
Yaş	12,92	12,50	0,579
Boy (cm)	158.40	155.90	0,522
Kilo (kg)	72.58	69.75	0,649
VKİ	28.32	27.45	0,558

Yağlanma olan grupta ortalama glukoz değeri 83,17 mg/dL ($\pm 8,51$), insülin 16,98 U/L ($\pm 8,88$), HOMA-IR ortalaması 3,5 olarak hesaplandı. Bu değer hem prepubertal hem de pubertal dönemdeki çocuklar için insülin direnci lehine yorumlandı. Yine yağlanması olan grupta total kolesterol düzeyi 151,10 mg/dL ($\pm 37,40$) iken trigliserid düzeyi 97,64 mg/dL ($\pm 44,38$) saptandı.

Yağlanması olan grupta ALT için ortalama değer 57,86 ($\pm 33,33$) iken ALT düzeyi > 80 U/L üzerinde olan 11 olgu vardı. ALT > 80 U/L olan olgular steatohepatit olarak kabul edildi. Steatohepatit gelişimine neden olabilecek faktörler açısından değerlendirildiğinde, insülin direnci pozitif olan 31 hastanın 6'sında steatohepatit var olmasına karşın insülin direnci negatif olan 20 hastanın 5'inde steatohepatit vardı

($p=0,73$). Total kolesterolü 170 mg/dL üzerinde veya trigliserit düzeyi 90 mg/dL üzerinde olan 32 hastanın 6'sında steatohepatit gelişmiş iken total kolesterol ve trigliseridi normal olan 20 hastanın 5'inde steatohepatit gelişmişti ($p=0,47$). (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Steatohepatit gelişen ve gelişmeyen hastalarda insülin direnci ve lipid profillerinin karşılaştırılması.

	Steatohepatit gelişmeyen ALT < 80 U/L	Steatohepatit gelişen ALT > 80 U/L	p
IR pozitif / IR negatif	25 / 15	6 / 5	0,73
Total kol > 170 mg/dL Trigliserid > 90 mg/dL	26	6	0,47
Total kol < 170 mg/dL Trigliserid < 90 mg/dL	14	5	

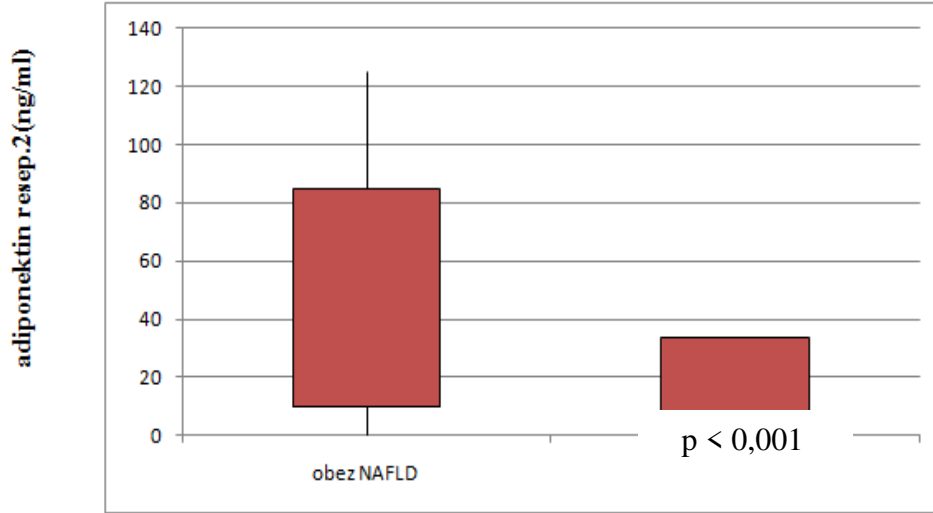
Tüm gruplarda adiponektin düzeyi birbirine yakın olmakla beraber normal laboratuvar sınırının altında bulundu. Ancak NAYKH ile kontrol hastaları arasında istatistiksel fark bulunamadı. Adiponektin reseptör 1 düzeyleri açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunda ortalama adiponektin ve adiponektin reseptör düzeyleri.

	Adiponektin (ng/mL)	Adiponektin resep.1 (ng/mL)	Adiponektin resep.2 (ng/mL)
Obez NAYKH	13,15 ($\pm 5,33$)	106,82 ($\pm 44,34$)	47,58 ($\pm 37,58$)
Obez olmayan NAYKH	13,61 ($\pm 8,56$)	100,19 ($\pm 61,67$)	41,96 ($\pm 32,09$)
p	0,32	0,86	0,68
	Adiponektin (ng/mL)	Adiponektin resep.1 (ng/mL)	Adiponektin resep.2 (ng/mL)
Obez sağlıklı	10,37 ($\pm 4,65$)	79,91 ($\pm 33,40$)	10,57 ($\pm 11,32$)
Obez olmayan sağlıklı	11,83 ($\pm 4,18$)	105,74 ($\pm 55,21$)	6,80 ($\pm 4,34$)
p	0,40	0,25	0,79

Obez olup karaciğer yağlanması olmayan olgularda AdipoR2 10,57 ng/mL ($\pm 11,32$) iken obez karaciğer yağlanması olan olgularda 47,58 ($\pm 37,58$) ng/mL saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 4.3). Yine karaciğer yağlanması olmayan obez ve obez

olmayan çocuklar karşılaştırıldığında adipoR2 düzeyleri sırası ile 10,57 ($\pm 11,32$) ve 6,80 ($\pm 4,34$) bulundu ($p=0,79$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da obez olanlarda olmayanlara göre daha fazla adipoR2 düzeyi olduğu görülmektedir (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Obez NAYKH ile obez sağlıklı çocuklarda adipoR2 karşılaştırılması.

Tablo 4.4. Basit yağlanması olan grup ile steatohepatiti olan olguların adiponektin ve adiponektin reseptör düzeyleri.

	Adiponektin (ng/mL)	Adiponektin reseptör 1 (ng/mL)	Adiponektin reseptör 2 (ng/mL)
Steatohepatit gelişen olgular	12.64 (± 5.54)	118.39 (± 43.95)	37.13 (± 25.67)
Basit yağlanma olanlar	13.44 (± 6.45)	101.46 (± 49.88)	48.63 (± 38.29)
p	0,60	0,26	0,46

Steatohepatit gelişen grupta ortalama adipoR2 37.13 (± 25.67) ng/mL iken basit yağlanması olanlarda 48.63 (± 38.29) ng/mL bulundu ($p=0,46$) (Tablo 4.4). Bu ilişki her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da steatohepatit gelişenlerde adipoR2 düzeylerindeki düşme göz ardı edilmemelidir.

Ultrasonografide karaciğer yağlanması derecesine göre adiponektin ve reseptör düzeyleri karşılaştırıldığında karaciğer yağlanması her derecesinde adiponektin değerleri yaklaşık benzer bulunmuştur ($p=0,28$). Bununla birlikte, adiponektin reseptör 2 düzeyleri yağlanmanın derecesi arttıkça azalmaktadır, ancak değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,15$). AdipoR2, evre 1

yağlanmada en yüksek iken evre arttıkça değeri azalmaktaydı, ancak evre 3'teki değeri bile yağlanması olmayan sağlıklı hastalardan daha fazlaydı. Yağlanma ile beraber adipo R2 düzeylerinin arttığı ancak yağlanmanın derecesi arttıkça giderek azaldığı dikkati çekti.

Tablo 4.5. Adiponektin ve reseptörlerinin ultrasonografideki yağlanma şiddetine göre düzeyleri.

	USG Evre 1 (n=18)	USG Evre 2 (n=24)	USG Evre 3 (n=9)	p
Adiponektin (ng/mL)	14.51 (±7.26)	12.47 (±5.91)	12.91 (±4.87)	0,28
Adiponektin resep.1 (ng/mL)	105,00 (±50.44)	110.02 (±40.18)	92.26 (±67.41)	0,64
Adiponektin resep.2 (ng/mL)	56.47 (±37.22)	44.18 (±33.13)	30.75 (±38.69)	0,15

5. TARTIŞMA

NAYKH; dünya genelinde sıklığı giderek artan, patogeneğinde hayat tarzı ve genetik faktörlerin önemli rol oynadığı karmaşık bir metabolik durumdur. Kronik karaciğer hastalığı ve siroza ilerleyebilmesinin yanı sıra obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve hiperlipidemiye kapsayan metabolik sorunlar ile, insülin rezistans sendromu ve kardiyovasküler hastalıklarla çok sıkı bir birliktelik göstermesi hastalığın önemini giderek arttırmaktadır. Bizim çalışmamızda yağlanması olan hastaların çoğunluğunda HOMA-IR değerleri yüksekti ve insülin direnci olarak yorumlandı. Bu veri daha önce yapılan çalışmalar ışığında “İnsülin direnci hepatosteatoz gelişimindeki en önemli basamaklardan biridir” tezini doğrulamaktadır.

NASH'in patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da Day ve arkadaşlarının öne sürdüğü iki darbe teorisi günümüzde en çok kabul gören hipotezdir. Bu teoriye göre ilk darbede karaciğerde yağ depolanması artmakta ve sağlıklı karaciğer steatotik hale gelmektedir. Ardından oksidatif stres ve sitokinler aracılığı ile hepatosit hasarı, inflamasyon ve sonuçta fibrozis gelişimi ile karakterize ikinci darbe gerçekleşmektedir (33). İnsülin direnci yanında ilk vuruşta diğer önemli basamak, kan lipidlerinin yüksekliğidir. Total kolesterol ve trigliserid yüksekliğinin önemini vurgulamak için insülin direnci ile arasındaki ilişkiye baktığımızda; kolesterol değeri yüksek olan hastaların yaklaşık %70'inde insülin direncini pozitif bulduk.

NAYKH sürecinde basit yağlanmanın ardından steatohepatit gelişmektedir. Bu ayrımı pratik uygulamamızda karaciğer enzimlerine, özellikle ALT düzeyine göre yapmaktayız. Bizim çalışmamızda 51 hastanın 11'i steatohepatit evresine ilerlemişti. Steatohepatiti olan hastalar ile basit yağlanması olanlar, insülin direnci ve lipid düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak her iki grupta da yüksek oranda insülin direnci ve lipid yüksekliği vardı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasının nedeni, steatohepatit gelişen gruptaki hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Adiponektin, adipoz doku tarafından sentezlenen 247 aminoasitten oluşan ve 30 kDa büyüklüğünde olan, kollagen VIII ve kompleman C1q benzeri bir plazma proteindir. Birçok çalışma adiponektinin hepatik karbonhidrat ve lipid metabolizmasını düzenlediğini göstermektedir. Adiponektinin yapılan tüm

çalışmalarda insülin direncine ve obezite ile ilişkili karaciğer hastalığına karşı koruyucu olduğu saptanmıştır (173). Shimada ve ark. karaciğer yağlanması henüz yeni başlamış hastaların %90'ında adiponektin düzeylerini düşük bulmuş, böylece adiponektinin NAYKH'nin erken dönem belirteci olduğunu göstermişlerdir(174). Benzer çalışmalar adiponektinin vücutta daha kilo alımındaki dengesizlik aşamasında düşmeye başladığını, bu nedenle ileride gelişecek metabolik sendromun erken dönem belirteci olduğunu düşündürmektedir. Bizim verilerimizde tüm NAYKH gelişen çocuklarda adiponektin düzeyi düşük saptandı. Kontrol grubuna alınan karaciğer yağlanması başlamamış obez ve fazla tartılı çocuklarda da adiponektin düzeyi düşük bulundu. Literatürün desteklediği şekilde adiponektin erken dönem belirteci olup karaciğer yağlanması başlamadan düzeyleri azalmaya başlamaktadır kanısındayız. Bizim çalışmamızda NAYKH ile kontrol grubu arasında adiponektin açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamasını NAYKH tanısının ultrasonografi görüntüsüne dayandırılmasına, patoloji tanıların olmamasına bağlıyoruz. Kontrol grubu olarak aldığımız çocuklarda henüz radyolojik görüntülere yansımaya da, bu çocuklardan örnekleme alınabilseydi mikroskopik incelemelerde NAYKH'nin başlamış olduğunu görebilebilirdik. Bu nedenle aslında kontrol grubu olarak alınan çocukların basit yağlanmanın bir evre öncesinde olabileceğini düşünmekteyiz.

Adiponektin reseptör 2, özellikle karaciğerde eksprese edilen, obezite ile ilişkili karaciğer yağlanmasını göstermede önemli bir belirteçtir. Adipo R2 düzeyleri, obez olup NAYKH gelişenlerde, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Yine NAYKH gelişen grupta, obez olanlarda, obez olmayan çocuklara göre adipoR2 düzeyleri daha yüksek bulundu. Bununla birlikte basit yağlanması olanlar ile steatohepatit gelişenler kıyaslandığında basit yağlanması olanlarda daha yüksek idi. Ultrasonografide yağlanmanın evrelerine göre bakıldığında, evre arttıkça adipoR2 düzeyleri düşmekle birlikte grupların tamamında normal laboratuvar değerinin üzerindeydi. Bu çalışmada çocuklarda obezite gelişimi ile beraber adipoR2 düzeylerinin artmaya başladığını, özellikle yağlanması olanlarda sağlıklı çocuklara göre yaklaşık 8 kat arttığını saptadık ($p<0,001$). Yağlanması olan grubu karşılaştırdığımızda basit yağlanması olan grupta steatohepatit gelişenlere göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da daha yüksek bulundu. Yine ultrasonografide yağlanma evresi arttıkça adipoR2 düzeylerinin azaldığı ancak her evrede kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptandı. Yani kilo alımının artmaya başlaması

ile birlikte adipoR2 düzeyleri karaciğer yağlanması gelişinceye dek kat kat artmakta, ancak yağlanma ilerleyip karaciğerde inflamasyonun başlaması ile azalmaya başlamaktadır. Bu durum adiponektin düzeyleri ile beraber değerlendirildiğinde, erken dönemde düşmüş olan adiponektine karşın adiponektin duyarlılığını arttırmak için bir kompensasyon mekanizması ile açıklanabilir.

Güncel çalışmalarda NASH'li hastaların karaciğer biyopsilerinde, adiponektin ve adiponektin reseptör-2'nin ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (142,151). Bu çalışmalar sonuç olarak hipoadiponektineminin KC'de nekroinflamasyon ve fibrozisin en iyi göstergesi olduğunu vurgulamıştır. Literatürdeki çalışmalarda NASH, obezite ve insülin direncinde Adipo R1/R2 ekspresyonun azaldığı bildirilmiştir. Adiponektin ile beraber adiponektin reseptörlerinin de azalmış olmasının adiponektin duyarsızlığının gelişmesine bağlı olduğunu belirtilmiştir (153,154). Nisan 2009'da yayınlanan bir çalışmada, Adipo R2'nin Kupffer hücresinde eksprese olduğu, Adipo-R2 de “downregulation” geliştiğinde bunun hepatik inflamasyonun öncüsü kabul edilebileceği kaydedilmiştir(154). Bu bilgilerin aksine Hadjadj ve arkadaşlarının 310 tip I diyabetli hasta ile yaptıkları çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında adiponektin düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada Tip1 diyabetli hastalarda adiponektin yüksekliği tam olarak aydınlatılamamıştır (146). Bu çalışmaların ardından Nannipieri ve arkadaşları NASH gelişen insanların karaciğer biyopsi örneklerinde adiponektin reseptör mRNA düzeylerinin artmış olduğunu bildirdiler (174). Bu çalışma, daha önce yapılan yayınların aksine, azalan adiponektin ile beraber adiponektin reseptörünün arttığını göstermiştir (174). Ancak 2008 yılında Tomita ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, dışarıdan tedavi almaksızın karaciğer yağlanmasının düzelmeye başladığı aşamada, adiponektin reseptör 2 düzeyinin artmaya başladığını saptamıştır. Adiponektin reseptör 2'nin özellikle adiponektin duyarlılığını sağlamadan sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir (172).

Bizim çalışmamızda, karaciğer yağlanmasının başlaması ile birlikte adiponektin azalırken, adiponektin R2 düzeyinin kademeli olarak artmış olduğu dikkat çekti. Bu bulgu çocuk yaş grubunda biyopsi yapılmaksızın serum adiponektin ve reseptör düzeyleri ölçülerek adiponektin reseptör 2 düzeyinin yükseldiğini gösteren ilk çalışmadır. Nannipieri ve Tomita'nın çalışmaları ile birleştirdiğimizde bu durumu kendini düzeltme çabasında olan karaciğerin otokontrol mekanizması olarak değerlendirebiliriz. Bu çalışmadaki hastaların tamamının çocuk olması, hiçbirinde

karaciğer yetmezliği bulgusu saptanmamış olması, steatozun erken evrelerinde olduklarını düşündürmektedir. Yapılan erişkin çalışmalarında adiponektin reseptör 2 düzeylerinde düşme olması, yağlanma sürecinin daha uzun süreli olduğunu göstermektedir (175). Bu çalışmalarda NAYKH'nın ilerlemesi ile birlikte karaciğer infiltrasyonu ve fibroze gidiş sürecinde adiponektin reseptör 2 düzeylerinin azalacağı sonucu çıkmıştır (142,151).

Çalışmamızdaki çocukları daha uzun süreli ve biyopsi örnekleri ile birlikte değerlendirme olanağımız olsaydı steatohepatit gelişimi ile beraber adiponektin reseptör 2 düzeylerinin düşmeye başlayacağını, özellikle karaciğer infiltrasyonu ve fibroze ilerleme ile beraber normal düzeylerinin bile altına ineceğini beklerdik. Öyleyse adiponektin reseptör 2'nin yağlanmanın erken evresinde azalan adiponektin düzeylerini kompanse etmek için artarken, ileri dönemde özellikle fibrozis gelişmeye başlayınca hem karaciğer hücre hasarına bağlı hem de duyarsızlık gelişeceği için azalacağını söyleyebiliriz. Bu bilgi, bize solübl adiponektin reseptör düzeyinin gelecekte yağlanması olan hastaların izleminde biyopsi yapılmaksızın, hastaların fibrozis ve son dönem karaciğer yetmezliğine gidişatı belirlemede kullanılacak bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

Şu anda NAYKH'ında en güncel tedavi yaklaşımı, tiazolidindionların kullanımıdır. Thiazolidinedione'lar PPAR- γ aktivasyonu üzerinden adipositlerde diferansiyasyon ve insülin duyarlılığını artırıcı etki gösterirler. Ancak çocukluk yaş grubunda yan etkileri nedeni ile kullanımının sınırlı olması, araştırmacıları bu yaş grubu için yeni tedavi ajanları aramaya yönlendirmiştir. Mevcut veriler NAYKH'da en etkili tedavinin adiponektin duyarlılığını veya adiponektin reseptör 2 düzeylerini arttırmaya yönelik olması gerektiğini düşündürmektedir. Adiponektin ve reseptörlerinin yağlanma patogenezi ve takibindeki rolü net olarak aydınlatılırsa, tedavinin hangi aşamasında ve ne şekilde kullanılabileceğinin de bulunabileceğini ümit etmekteyiz.

Karaciğer yağlanmasından korunma, en önemli tedavi basamağı olup çocuklarımızı özellikle dengesiz beslenmeden ve sedanter yaşam şeklinden korumalıyız. Biliyoruz ki obezite, insülin direnci ve hiperlipidemi triadı ile bilinen metabolik sendrom, önüne geçilmez ise hipertansiyon, diyabet, koroner kalp hastalığı ve NAYKH başta olmak üzere birçok hastalığın öncülüdür.

NAYKH, patogenezinin aydınlatılmasında ve tedavisinde hala ilerlemelere gereksinim duyulan bir hastalıktır. Adiponektin ve adiponektin reseptör düzeylerinin NAYKH patogenezinde rol oynadığı açıktır, ancak etki mekanizmasını aydınlatmak için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışmalar sayesinde ileride NAYKH tedavisinin adiponektin duyarlılığını artırma yolu ile sağlanacağını düşünmekteyiz.



6. ÖZET

OBEZ VE FAZLA TARTILI NONALKOLİK KARACİĞER YAĞLANMASI OLAN ÇOCUKLARDA; ADİPONEKTİN VE ADİPONEKTİN RESEPTÖRLERİ

Obezite ve yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ülkemizin sıklığı giderek artan önemli sağlık sorunlarından biridir. Obezite, insülin direnci ve NAYKH patogenezinde adiponektin ve adiponektin reseptörlerinin rolünü anlamaya yönelik çalışmalar yayınlanmıştır. Solübl adiponektin reseptör düzeyinin durumunu açıklayan çalışma bulunmamaktadır. Bu araştırma, NAYKH olan çocuklarda adiponektin ve adiponektin reseptörlerini incelemeyi amaçlamaktadır.

Hastanemiz çocuk sağlığı polikliniğine başvuran batın ultrasonografisinde karaciğer yağlanması saptanan çocuklar, boy ve kilo ölçümleri ile insülin direnci, lipid profili ve karaciğer enzimleri açısından yeniden değerlendirildi. Bu çocuklar, obez olup olmamalarına ve karaciğer enzimlerine göre gruplara ayrıştırıldı. Karaciğer enzim düzeyleri yüksek olanlar steatohepatit (NASH) olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda toplam 51 hastanın ultrasonografisinde yağlanma saptandı. Kontrol grubu olarak, sağlıklı, yağlanması olmayan 10 obez çocuk ile sağlıklı yağlanması olmayan fazla kilolu 10 çocuk alındı.

Yaş ve antropometrik ölçümler açısından hasta grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. Hem basit yağlanması (15/25) hem steatohepatiti (5/6) olan hastalara bakıldığında çoğunda insülin direnci pozitif bulundu. Daha önceki bilgiler ışığında insülin direnci yağlanma patogenezinde en önemli basamaktır.

Yağlanması olan hastalar ile kontrol grubu adiponektin düzeyi için karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak her iki grupta da normal değer in altında bulundu. Gruplar arasında fark olmamasının nedeni adiponektinin henüz karaciğer yağlanmasının çok erken evresinde, hatta yağlanma olmadan kilo alımının başladığı evrede düşmeye başlamasıdır. Kontrol grubu olarak aldığımız hastalarda her ne kadar ultrasonografide yağlanması saptanmasa da obez ve aşırı kilolu olduklarından doku düzeyinde yağlanma başlamış olabilir.

Adiponektin reseptör 2, özellikle karaciğerde eksprese edilen ve yağlanmada önemli olan bir moleküldür. Obez olup karaciğer yağlanması olmayan olgular ile obez karaciğer yağlanması olan olguların adiponR2 düzeyleri karşılaştırıldığında yağlanması

olan grupta anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Yağlanmanın erken evrelerinde adipoR2, azalan adiponektin düzeyini kompanse etmek üzere artmaktadır. Literatür eşliğinde değerlendirildiğinde karaciğer infiltrasyonu ve fibrozis gelişen erişkin çalışmalarında, doku adiponektin reseptör 2 düzeyi normalden az saptanmıştır. Öyleyse adipoR2 yağlanmanın erken evresinde azalan adiponektini kompanse etmek için artarken, ileri evrelerde fibrozis ile duyarsızlaşma gelişir ve adiponektin ile beraber adipoR2 düzeyi de azalır.

Sonuç olarak; çocuklarda adiponektin reseptör 2 düzeyinin karaciğer yağlanmasında inflamasyon ve fibrozise gidişi belirlemede, biyopsiye alternatif, noninvaziv bir parametre olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Gelecekte NAYKH tedavi seçeneklerinden biri adiponektin düzeylerini veya adiponektin reseptör 2 aracılığıyla duyarlılığını arttırmak olacaktır.

Anahtar kelimeler: Yağlı karaciğer hastalığı, adiponektin ve adiponektin reseptör 2

7. ABSTRACT

ADIPONECTIN AND ADIPONECTIN RECEPTORS IN OBESE AND OVERWEIGHT CHILDREN WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER

Obesity and fatty liver disease are one of the important increasing the frequency of healthy problem in our country. Studies have been carried out for many years to understand the role of adiponectin and adiponectin receptors in the patogenesis of obesity, insulin resistance and nonalcoholic liver disease. There aren't any studies about soluble adiponectin receptor level. This studies, aim to investigate of adiponectin and adiponectin receptors in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) to child.

Children admitted to pediatric department in our hospital or had been determined liver steatosis in liver ultrasonography in any reason were re-evaluated with weight and height measurement, insulin resistance, lipid profile and liver enzymes. Children were divided into groups according to liver enzymes and whether they were obese or not. Children who had increased level of liver enzymes were evaluated as steatohepatitis (NASH).

In our study, 51 patient had fatty liver in ultrasonography. As a control group, 10 healthy obese children who had no fatty liver and 10 healthy overweight children who had no fatty liver were included.

No significant difference in ages and antropometric measurement were detected between patient and control group. Insulin resistance were detected as positive in almost all children who had either simple fatty liver (15/25) or steatohepatitis (5/6). Insulin resistance is the most important step in the patogenesis of fatty liver as emphasized before.

There were no significant difference in adiponectin levels between patient with fatty liver and control group, but adiponectin levels were found under the normal level in two groups. The reason of no difference in two groups is that adiponectin starts to fall at early stages of steatosis evenmore as a early stage of gaining weight without steatosis. Another reason might be that whatever no fatty liver had been detected in

ultrasonography in children included to control group, perhaps fatty liver would be found under microscopy.

Adiponectin receptor 2 is an important molecule in steatosis and expressed especially in liver. In comparison of adipoR2 levels in obese children with fatty liver and without fatty liver, adipoR2 was significantly higher in the fatty liver group ($p < 0,001$). In early stages of steatosis, adipoR2 increases to compensate decreasing level of adiponectin. Tissue adipoR2 levels detected less than normal level research of adult with liver inflammation and fibrosis. For this reason, at early stages of steatosis, adipoR2 increases to compensate to reducing level of adiponectin, in later stages with fibrosis, adipoR2 becomes desensitized and then adipoR2 level decreases with adiponectin.

In conclusion, the child adipoR2 levels use identification of liver inflammation and fibrosis. This technique is alternative of biopsy and noninvasive procedure. In the future NAFLD treatment will be increased adiponectin levels or adiponectin receptor 2 sensitivity.

Key words: fatty liver disease, adiponectin and adiponectin receptor 2

8. KAYNAKLAR

1. Lavine JE, Schwimmer JB. Clin Liver Dis 2004; 8:549-58.
2. Thaler H. The fatty liver and its pathogenetic relation to liver cirrhosis. Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med 1962; 335: 180-21.
3. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980; 55: 434-8.
4. Eve A. Roberts pediatric nonalcoholic fatty liver disease: A growing problem? Journal of Hepatology 2007; 46: 1133-42.
5. Anne B, Michael RL. Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. American Journal of Transplantation 2004; 4: 686-93.
6. Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: 186-90.
7. Diehl AM, Goodman Z, Ishak G. Alcohol like liver disease in nonalcoholics. A clinical and histological comparison with alcohol induced liver injury. Gastroenterology 1988; 95: 1056-62.
8. Teli MR, James OF, Burt AD. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. Hepatology 1995; 22: 1714-9.
9. Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological and biochemical considerations. Pathol Annu 1989; 24: 275-302.
10. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002; 346: 1221-31.
11. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology 1994; 107: 1103-9.
12. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Hepatology 1999; 30: 1356-62.
13. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology 1990; 12: 1106-10.
14. Silverman JF, O'Brien KF, Long S. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. Am J Gastroenterol 1990; 85: 1349-55.
15. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. Dig Dis Sci 1995; 40: 2002-9.

16. Franzese A, Vajro P, Argenziano A. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1428-32.
17. Shi HB, Fu JF, Liang L Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in obese children. Department of Endocrinology, the Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003. *World J Gastroenterol* 2011; 14: 735-42.
18. Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004; 116: 337-50.
19. Korugan Ü. Obezite bir hastalıktır. Obezite Çalışma Grubu Bülteni Mayıs 1999: 67-78.
20. Update: prevalence of overweight among children, adolescents, and adults-United States, 1988-1994. *Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46: 198-202.
21. Seidell JC, Deerenberg I. Obesity in Europe: Prevalence and consequences for use of medical care. *Pharmacoeconomics* 1994; 5 (Suppl 1): 38-44.
22. Esmailzadeh, 1994, Karakaş ve ark, 2002, Özçırpıcı ve ark, 2004.
23. Öztora S, İlköğretim çağındaki çocuklarda obezite prevalansının belirlenmesi ve risk faktörlerinin araştırılması Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi 2005.
24. Yüce Hİ. Okul Çocuklarında Metabolik Sendrom Risk Faktörü Olarak Obezite ve Hipertansiyon Taraması. Yayınlanmış Uzmanlık Tezi 2007.
25. Jesus M, Luis IF, Luisa GB, Ricardo MO. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care* 2004; 27: 2057-65.
26. Angulo P, Lindor K. Treatment of nonalcoholic fatty liver: present and emerging therapies. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 81-8.
27. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: tightening the morphologic screws on a hepatic ramber. *Hepatology* 1995; 21: 1742-3.
28. Falk-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Seminers in Liver Disease* 2001; 21: 17-26.
29. Takahashi T, Kamaimura T, Ichida H. Ultrastructural findings on polymorphonuclear leucocyte infiltration and acute hepatocellular damage in alcoholic hepatitis. *Liver* 1987; 7: 347-58.
30. Baldridge AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J of Pediatrics* 1995; 127: 700-4.
31. Le TH, Redick JA, Sheppard BL. The distribution of mitochondria containing crystalline inclusions within the hepatic lobule in NASH. *Hepatology* 2001; 34: 455-61.

32. Lefkowitch JH. Liver biopsy assessment in chronic hepatitis. *Arch Med Res* 2007; 38: 634-43.
33. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-5.
34. James OF, Day CP. Nonalcoholic steatohepatitis: a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998; 29: 495-501.
35. Vigano M, Vergani A, Trombini P. Insulin resistance influences iron metabolism and hepatic steatosis in type 2 diabetes. *Gastroenterology* 2000; 118: 986-7.
36. Reeves HL, Burt AD, Wood S. Hepatic stellate cell activation occurs in the absence of hepatitis in alcoholic liver disease and correlates with severity of steatosis. *J of Hepatology* 1996; 25: 677-83.
37. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M. Prognostic significance diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 119-25.
38. Alpers DH, Sabesin SM, White HM. Fatty liver; biochemical and clinical aspects. In: *Diseases of the liver*, Lippincott, Philadelphia 1993; 825-55.
39. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun, J, Baldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Investigation* 2005; 1150: 343.
40. Scherlock S, Dooley S. Nutritional and metabolic liver diseases. In: Scherlock S, Dooley S (eds). *Diseases of the Liver and Biliary System*. Eleventh edition, Milan, Blackwell Publishing 2002; 423-31.
41. Burns TL, Moll PP, Lauer RM. The relation between ponderosity and coronary risk factors in children and their relatives. The Muscatine Ponderosity Family Study. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 973-87.
42. Levy D, Garrison RJ, Savage DD. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
43. Neinstein LS, Kaufman FR. Normal Physical Growth and Development. İnde Neinstein LS, editör. *Adolescent Health Care: A Practical Guide*. Baltimore: Williams & Wilkins 1996; 3-39.
44. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res* 2004; 12(6): 962-71.
45. James O, Day C. Nonalcoholic Steatohepatitis: Another Disease of Affluence. *Lancet*. 1999 15; 353(9165): 1634-6.

46. Neuschwander-Tetri Ba. A resistance movement in NASH. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2813-4.
47. Bass NM, Raghupathy E, Rhoads DE. Partial purification of molecular weight 12 000 fatty acid binding proteins from rat brain and their effect on synaptosomal Na⁺-dependent amino acid uptake *Biochemistry* 1984; 23: 6539-44.
48. Nguyen N, Glanz D, Glaesser D. Fatty acid cytotoxicity to bovine lens epithelial cells: investigations on cell viability, ecto-ATPase, Na⁺/K⁺-ATPase and intracellular sodium concentrations. *Exp Eye Res* 2000; 71: 405-13.
49. Ockner RK. Apoptosis and liver diseases: recent concepts of mechanism and significance. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 248-60.
50. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 373-9.
51. Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, Lim SK, et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2169-75.
52. Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and Clinical Endocrinology*. 7th ed, New York, Mc Graw Hill 2004; 660-6.
53. Kahn CR, Saltiel AR. *The Molecular Mechanism of Insulin Action and the Regulation of Glucose and Lipid metabolism*. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Diabetes Mellitus*. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins 2005; 145-64.
54. Samuel VT, Liu ZX, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem* 2004; 279: 32345-53.
55. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med* 2005; 11: 183-90.
56. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis treatment of type 2 diabetes. *Cell* 2001; 104: 517-29.
57. Hsiao PJ, Kuo KK, Shin SJ. Significant correlations between severe fatty liver and risk factors for metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(12): 2118-23.
58. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 20: 665-79.

59. Yumuk V. Yağ ve kas dokuda insülin direnci. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya 2004; 79-80.
60. Hawkins M, Rosetti L. Insulin Resistance and Its Role in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes.
61. Kahn CR, Weir GC, King GL. Diabetes Mellitus. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 425-41
62. Lauro D, Kido Y, Castle AL. Impaired glucose tolerance in mice with a targeted impairment of insulin action in muscle and adipose tissue. Nature Genetics 1998; 20: 294-8.
63. Karşıdağ K. Karaciğer ve Beta Hücrelerinde İnsülin Direnci.1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya 2004; 75-7
64. Day CP, Saksena S. Non-alcoholic steatohepatitis: Definitions and pathogenesis. J Gastro Hepatol 2002; 17 (3): 377-84.
65. Cortez-Pinto H. Oxidative Stres in Alcoholic and Nonalcoholic Liver Disease. In: Steatohepatitis (NASH and ASH). Eds: Leuschner U, James OFW, Dancygier H Dodrecht, Kluwert Academic Publishers 2001; 5461.
66. Weltman Md, Farrell Gc, Liddle C, Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. Gastroenterology 1996; 111: 1645-53.
67. Brunt EM. Nonalcoholic Fatty Liver in Histopathology of the Liver; 5. Edition; Churchill Livigstone Oxford 2008; 367-97.
68. Cortez-Pinto H, Chatham J, Chacko V. Alteration in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis-a pilot study. JAMA 1999; 282: 1659-64.
69. Hiromu K, Masayuki F, Mutsumi T. Mutation of Mitokonrial DNA in Livers From Patients Wits Alcoholic Hepatitis and Nonalcoholic Steatohepatitis. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2007; 31: 54-60.
70. Serviddio G, Sastre J, Bellanti F, Vina J, Vendemiale G, Altomare E. Mitochondrial involvement in non-alcoholic steatohepatitis Molecular Aspects of Medicine 2008; 29: 22-35.
71. Garcia-Ruiz C, Colell M, Morales A. Role of oxidative stres generated from the mitochondrial electron transport chain and mitochondrial glutathione status in loss of mitochondrial function and activation of transcription factor nuclear factor-kappa B: studies with isolated mitochondria and rat hepatocytes. Mol Pharmacol 1995; 48: 825-34.
72. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR. Probucol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study. J Hepatol 2003; 38: 414-8.

73. Lavine JE. Vitamin E treatment of non-alcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734-8.
74. Harrison Sa, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2485-90.
75. Sreekumar R, Rosado B, Rasmussen D, Charlton M. Hepatic gene expression in histologically progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 38: 244-51.
76. Poli G, Albano E, Dianzani MU. The role of lipid peroxidation in liver damage. *Chem Phys Lipids* 1987; 45: 117-43.
77. Pessayre D, Berson A, Fromenty B. Mitochondria in steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease* 2001; 21: 57-69.
78. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner LI. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malondialdehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991; 11: 81.
79. Lancaster JR, Laster SM, Gooding LR. Inhibition of target cell mitochondrial electron transfer by tumor necrosis factor. *FEBS Lett* 1989; 8: 248(1-2): 169-74.
80. Benzie IF. Lipid peroxidation: a review of causes, consequences, measurement and dietary influences. *Int J Food Sci Nutr* 1996; 47: 233-61.
81. Wu J, Meng Z, Jiang M. *Hepatology* 2008; 19.
82. Washington K, Wright K, Shyr Y. Hepatic stellate cell activation in nonalcoholic steatohepatitis and fatty liver. *Hum Pathol* 2000; 31: 822-8.
83. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2957-61.
84. Day CP. Genes or environment to determine alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2006; 26: 1021-8.
85. Bernard S, Touzet S, Personne I. Association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and the biological features of liver steatosis in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 995-9.
86. Wedemeyer H, Michael P, Manns MD. Fatty liver disease-it's more than alcohol and obesity. *Study of the liver (EASL)* 2003; July 3-6, Geneva, Switzerland.
87. Ito L, Hiroyuki M, Kosugi L. Alteration in Fc receptor activity in sinusoidal endothelial cells and Kupffer cells during D-Galactosamine (GalN)- induced liver injury in rats. *Virchows Arch B Cell Pathology* 1990; 58: 417.

88. Azri S, Renton KW. Depression of murine hepatic mixed function oxidase during infection with *listeria monocytogenes*. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 243: 1089-91.
89. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; 48: 206-11.
90. Musso G, Gambino R, Biroli G. Hypoadiponectinemia predicts the severity of hepatic fibrosis and pancreatic Beta-cell dysfunction in nondiabetic nonobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2438-46.
91. Ramadori G, Christ B. Cytokines and hepatic acute phase response. *Semin Liv Dis* 1999; 19(2): 141-55.
92. Maher JJ. Cytokines: Overview. *Semin Liv Dis* 1999; 19(2): 109-15.
93. Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P. Gene expression of TNF- α and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 2001; 34: 1158-63.
94. Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology* 2004; 39: 273-8.
95. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A. IRS- 1 mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 371: 665-8.
96. Torer N, Ozenirler S, Yucel A. Importance of cytokines, oxidative stress and expression of BCL-2 in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2007; 42; 1095-101.
97. Leuschner U. Pathogenesis of NASH. In: Leuschner U. Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Revised Edition. 2004. Dr. Freiburg, Falk Pharma GmbH 2004; 14-9.
98. Paradis V, Dargere D, Vidaud M, De Gouville AC, Huet S, Martinez V Gauthier JM. Expression of connective tissue growth factor in experimental and human liver fibrosis. *Hepatology* 1999; 30: 968-76.
99. Cayon A, Crespo J, Mayorga M. Increased expression of Ob-Rb and its relationship with the overexpression of TGF- β 1 and the stage of fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver International* 2006; 26; 1065-107.

100. Chitturi S, Farrell G, Forst L. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: A manifestation of lipotoxicity. *Hepatology* 2002; 36: 403-9.
101. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology& Metabolism* 2002; 13(1): 18-23.
102. Maeda K, Nishida M, Kihara S. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor APM1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 286-9.
103. Saito K, Tobe T, Minoshima S. Organization of the gene for gelatin-binding protein. *Gene* 1999; 229: 67-73.
104. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271: 10697-703.
105. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2005-10.
106. Lihn AS, Pederson SB, Richelson B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obesity* 2005; 6(1): 13-21.
107. Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adarniczak M. The adipose tissue a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nefrot Dial Transplant* 2002; 17: 191-5.
108. Frühbeck G, J Gomez-Ambrosi, FJ Muruzabal, MABurrell. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physical Endocrine Metal* 2001; 280: E827-E47.
109. Nakono, Y, Tobe, T, Choi-Miura N. Isolation And Characterization of Gbp 28, A Novel Gelatin-Binding Protein Purified From Human Plasma. *Journal Of Biochemistry* 1996; 120: 803-12.
110. Yokota T, Oritani K, Takahashi I. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96: 1723-32.
111. Scherer PE, Williams S, Fogliano M. A Novel Serum Protein Similar to C1q; Produced Exclusively in Adipocytes. *J of Biol Chemistry* 1996; 270: 26746-9.
112. Fang X, Sweeney G. Mechanisms regulating energy metabolism by adiponectin in obesity and diabetes. *BioScience* 2006; 34(5): 798-801.
113. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423(6941): 762-9.

114. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Med* 2002; 8(11): 1288-95.
115. Berg AH, Combs TP, Du X. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7(8): 947-53.
116. Combs TP, Berg AH, Obici S. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001; 108(12): 1875-81.
117. Pineiro R, Iglesias MJ, Gallego R. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett* 2005; 579(23): 5163-9.
118. Yokota T, Meka CSR, Medina KL. Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins. *J Clin Invest* 2002; 109: 1303-10.
119. Ouchi N, Kihara S, Arita Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa-B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-301.
120. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002; 277(40): 37487-91.
121. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Murag. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000; 32(2): 47-50.
122. Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin-its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res* 2002; 34: 469-74.
123. Fasshauer M, Klein J, Neumann S. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290(3): 1084-9.
124. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002; 51(10): 2968-74.
125. Bottner A, Kratzsch J, Muller G. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8): 4053-61.
126. Huang KC, Lue BH, Yen RF, Shen CG, Ho SR, Tai TY, et al. Plasma adiponectin levels and metabolic factors in nondiabetic adolescents. *Obes Res* 2004; 12(1): 119-24.

127. Ott V, Fasshauer M, Dalski A, Meier B, Perwitz N, Klein HH, et al. Direct peripheral effects of ghrelin include suppression of adiponectin expression. *Horm Metab Res* 2002; 34(11-12): 640-5.
128. Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M, Matsuzawa Y, Brichard SM. Pre- and post-translational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *Biochem J* 2002; 367(Pt 3): 677-85.
129. Winer JC, Zern TL, Taksali SE. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4415-23.
130. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-5.
131. Berg AH, Coombs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(2): 84.
132. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML. Secretion and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288(5): 1102-7.
133. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51(9): 2734-41.
134. Maeda N, Takahashi M, Funahashi TN. PPAR α ligands increase expression and plasma concentration of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50(9): 2094-9.
135. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103(2): 137-42.
136. Tsao TS, Lodish HF, Fruebis J. ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 213-21.
137. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived antiinflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3815-9.
138. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283(4): E861-5.

139. Venturi C, Zoppini G, Zamboni C. Insulin sensitivity and hepatic steatosis in obese subjects with normal glucose tolerance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14: 200-4.
140. Hae Jin Kim, Hyeong Jin Kim, Kwang Eun Lee. Metabolic Significance of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Nonobese, Nondiabetic Adults *Arch Intern Med* 2004; 164: 2169-75.
141. Sonsuz A, Basaranoğlu M, Bilir M. Hyperinsulinemia in nondiabetic, both obese and nonobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *AJG* 2002; 97(2): 495.
142. Musso G, Gambino R, Biroli G. Hypoadiponectinemia Predicts the Severity of Hepatic Fibrosis and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Nondiabetic Nonobese Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2438–46.
143. Hotta K, Funahashi T, Arita Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-9.
144. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360: 57-8.
145. Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T. Elevated Serum Concentration of Adipose-Derived Factor, Adiponectin, in Patients With Type 1 Diabetes: *Diabetes Care* 2002; 25: 1665-6.
146. Hadjadj S, Aubert R, Fumeron F. Increased plasma adiponectin concentrations are associated with microangiopathy in type 1 diabetic subjects. *Diabetologia* 2005; 48: 1088-92.
147. Matarese G, Mantzoros C, La Cava A. Leptin and adipocytokines: bridging the gap between immunity and atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 3676-80.
148. Combs TP, Wagner JA, Berger J. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 2002; 143(3): 998-1007.
149. Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002; 51(3): 314-7.
150. Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong AP. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes* 2003; 52(3): 667-74.
151. Hui JM, Hodge A, Farrell GC. Beyond insulin resistance in NASH: TNF α or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 46–54.

152. Fukushima J, Kamada Y, Matsumoto H. Adiponectin prevents progression of steatohepatitis in mice by regulating oxidative stress and Kupffer cell phenotype polarization *Hepatology Research* 2009; 39: 724–38.
153. Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y. Insulin/Foxo 1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem* 2004; 279: 30817-22.
154. Peng Y, Rideout D, Rakita S. Downregulation of Adiponectin/AdipoR2 is Associated with Steatohepatitis in Obese Mice *J Gastrointest. Surg* 2009; 13: 2043-9.
155. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 985: 960-7.
156. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 710-23.
Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705-25.
157. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 1174-80.
158. Rubbia-Brandt L, Leandro G, Spahr L. Liver steatosis in chronic hepatitis C: a morphological sign suggesting infection with HCV genotype 3. *Histopathology* 2001; 39: 119-25.
159. Yajima Y, Ohta K, Narui T. Ultrasonographical diagnosis of fatty liver: significance of the liver-kidney contrast. *Tohoku J Exp Med* 1983; 139: 43-50.
160. Bydder GM, Chapman RW, Harry D. Computed tomography attenuation values in fatty liver. *J Comput Tomogr* 1981; 5: 33-5.
161. Gore R. Diffuse liver disease. In *Textbook of Gastrointestinal Radiology*. Gore RM, Levine MS, Laufer I (eds). Philadelphia: Saunders 1994; 1968-2017.
162. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-50.
163. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-9.
164. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12: 224-9.
165. Uygun A, Kadayıfçı A, Işık A. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 537-44.

166. Heiner Wedemeyer, Michael P. Manns. Fatty liver disease-It's more alcohol and obesity. 38th Annual Meeting of the European Association for the study of the liver, july 3-6, 2003.
167. Oneta CM, Dujour JF. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenetic considerations. *Swiss Med WKLY* 2002; 132: 493-505.
168. Brent A. Neuschwander- Tetri and Stephen H. Caldwell. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conferance. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
169. Laurin J, Lindor K, Crippin JS. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of Non-alcoholic induced steatohepatitis; Apilot study, *hepatology* 1996; 1464-7.
170. Guma C, Viola, Thame M. Ursodeoxycholic acid in the treatment of non alcoholic steatohepatitis; results of prospective controlled clinical study. *Hepatology* 1997; 20: 387.
171. Lindor JF, Knowdly KV, Heathcote EJ. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: result of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 602-3.
172. Tomita K, Oike Y, Teratini T. Hepatic AdipoR2 Signaling Plays a Protective Role Against Progression of Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice; *Hepatology* 2008; 48: 2.
173. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases *World J Gastroenterol* 2011; 21; 17(23): 2801–11.
174. Nannipieri M, Cecchetti F, Anselmino M. Pattern of expression of adiponectin receptors in human liver and its relation to nonalcoholic steatohepatitis. *Obes Surg* 2009; 19: 467–74.
175. Shimada M, Kawahara H, Ozaki K. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1931–8.