



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**DİYABETİK HASTALARDA YAĞLI PANKREAS
ŞİDDETİNİ ÖNGÖRMEDE BİYOİMPEDANS İLE
VKİ VE VÜCUT KOMPOZİSYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nisa Albayrakoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**DİYABETİK HASTALARDA YAğLI PANKREAS
şİDDETİNİ ÖNGÖRMEDE BİYOİMPEDANS İLE
VKİ VE VÜCUT KOMPOZİSYONUNUN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nisa Albayrakoğlu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Kaplan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. DİYABETES MELLİTUS.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyolojisi	2
2.1.3. Tanı	3
2.1.4. Diyabetes Mellitus Sınıflandırılması	4
2.1.5. Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	5
2.1.6. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları	5
2.1.7. Diyabetes Mellitus Tedavisi.....	10
2.2. METABOLİK SENDROM.....	13
2.3. OBEZİTE	14
2.4. PANKREAS.....	15
2.4.1. Genel Bilgiler	15
2.4.2. Yağlı Pankreas	17
2.5. VİSSERAL ADİPOZİTE.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	27
3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ, KAPSAMI VE TASARIMI	27
3.2. HASTALARIN SEÇİMİ.....	29
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
3. BULGULAR.....	31
4. TARTIŞMA.....	44

5. SONUÇLAR.....	51
KAYNAKLAR	52



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle rehberlik eden saygıdeğer hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mustafa KAPLAN'a,

Gerek tez sürecinde gerekse asistanlık eğitimim süresince hiçbir zaman desteğini ve yardımlarını esirgemeyen çok değerli Uzm. Dr. Betül DOĞANTEKİN'e,

Radyolojik çalışmaların gerçekleştirilmesinde katkıları olan, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli hocam Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Hakan MUTLU'ya ve asistan doktor arkadaşım Dr. İsmail Serhat MUSAOĞLU'na

Asistanlık eğitimimde büyük rol oynayan, her zaman yanımda olan kıymetli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Musa SALMANOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Başak ÇAKIR GÜNEY, Doç. Dr. Elif YILDIRIM AYAZ ve diğer tüm değerli hocalarıma ve uzmanlarıma,

Dahiliye asistanlığı seçimimden bugünlere kadar gerek doktorluğu gerek insanlığıyla her zaman örnek aldığım, desteğini her daim hissettiğim, hem abim hem hocam olan Prof. Dr. Yaşar SERTBAŞ ve hocam Doç.Dr. Meltem SERTBAŞ'a,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, özellikle tez ve asistanlık eğitimi sürecinde her şeyi daha katlanır kılan sevgili Dr. Gülşah AYDIN, Dr. Cansu SUZAN, Dr. Büşra Seçil SEÇEN ve Uzm.Dr. Mehmet Akif PARLAR'a

Ayrıca mensubu olmaktan mutluluk ve gurur duyduğum, birlikte çalışmaktan zevk aldığım Esen DEMİRELİ başta olmak üzere tüm İç Hastalıkları klinik ailesine,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, hayatımın her anında desteklerini hissettiğim, hepsini ayrı ayrı çok sevdiğim sevgili annem, babam, abime ve sevgili eşimin ailesine,

Son olarak, zorlu asistanlık sürecinde beni her zaman cesaretlendiren ve motive eden, sevgili eşim, hayat arkadaşım Ali Can ALBAYRAKOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Nisa ALBAYRAKOĞLU

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
Anti-VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü İnhibitörü
APG	: Açlık Plazma Glukozu
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BIA	: Biyoelektriksel İmpedans Analizi
BKO	: Bel Kalça Oranı
BMI	: Body Mass Index
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diyabetes Mellitus
DPP4-İ	: Dipeptidilpeptidaz 4 İnhibitörleri
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DXA	: Dual-Enerji X-ışını Absorbsiyometri
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GLP-1A	: Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri
HbA1c	: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HHS	: Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
IDEAL-IQ	: Iterative Decomposition of water and fat with Echo asymmetry and Least Square Estimation
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL-1β	: Interleukin 1 Beta
IL-6	: Interleukin 6

IL-8	: Interleukin 8
IL-10	: Interleukin 10
IQR	: Interquartile range
İGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
MEN 2	: Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2
MR	: Manyetik rezonans
NAFLD	: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NAFPD	: Non-alcoholic Fatty Pancreatic Disease
NASH	: Nonalkolik Steatohepatit
NASP	: Nonalkolik Yağlı Steatopankreatitis
NCEP-ATP III	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli
NEFA	: Esterlenmemiş yağ asidi
OAD	: Oral antidiyabetik ilaç
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PG	: Plazma Glukozu
PPAR- γ	: Peroksizom Proliferatör ile Aktive Edilen Reseptör- γ
ROI	: Range of Interest
SGLT 2	: Sodyum Glukoz Kotransporter 2
SVO	: Serebrovasküler Hastalık
T1DM	: Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelans Çalışması
USG	: Ultrasonografi
VAI	: Visseral Adipozite İndeksi
VIP	: Vazoaktif İntestinal Polipeptit
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Diyabet ve glukoz metabolizma bozukluklarının tanı kriterleri	4
Tablo 2. Pankreatik steatozda kullanılan tanımlar	18
Tablo 3. Pankreas yağlanması endoskopik ultrason ile radyolojik olarak sınıflandırılması	22
Tablo 4. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri	31
Tablo 5. Çalışmaya katılan hastaların Tanita ve MR ölçüm sonuçları	32
Tablo 6. Hastaların demografik, radyolojik ve biyokimyasal değerlerinin birbirleri ile korelasyon analizleri	33
Tablo 7. Pankreas yağ fraksiyon değerlerinin vücut kompozisyon parametreleri ile karşılaştırılması	40
Tablo 8. Pankreas yağ fraksiyon değerlerinin laboratuvar parametreleri ile karşılaştırılması	41
Tablo 9. ROC Eğrisi Analiz Tablosu	42
Tablo 10. Kronik hastalıkların pankreas ve karaciğer yağ fraksiyonları üzerine etkileri	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Pankreas duktus anatomisi.....	16
Şekil 2. Pankreas yağ fraksiyon oranları ile bel çevresi arasındaki ilişki	34
Şekil 3. Pankreas yağ fraksiyon oranları ile iç yağlanma oranlarının ilişkisi	34
Şekil 4. Pankreas yağ fraksiyon oranları ile AST değerlerinin ilişkisi	35
Şekil 5. Karaciğer yağ fraksiyon oranları ile BMI arasındaki ilişki	36
Şekil 6. Karaciğer yağ fraksiyon oranları ile bel çevresi arasındaki ilişki.....	36
Şekil 7. Karaciğer yağ fraksiyon oranları ile tüm vücut yağ oranları arasındaki ilişki	37
Şekil 8. Karaciğer yağ fraksiyon oranları ile yağ skoru arasındaki ilişki	38
Şekil 9. Karaciğer yağ fraksiyon oranları ile serum kreatinin seviyeleri arasındaki ilişki.....	38
Şekil 10. Karaciğer yağ fraksiyon oranları ile kas oranları arasındaki ilişki	39
Şekil 11. ROC eğrisi	42

ÖZET

DİYABETİK HASTALARDA YAĞLI PANKREAS ŞİDDETİNİ ÖNGÖRMEDE BİYOİMPEDANS İLE VKİ VE VÜCUT KOMPOZİSYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Bu araştırmanın amacı, tip 2 DM hastalarında yapılan biyoimpedans analizi ile elde edilen VKİ, vücut yağ oranı, yağ kütlesi ve iç yağlanma oranı gibi parametrelerle, üst abdomen MR görüntülemelerinde tespit edilen pankreas yağ fraksiyonu arasında bir bağlantı olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma retrospektif bir vaka kontrol çalışmasıdır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Metabolik Sendrom polikliniklerine ayaktan başvuran, tip 2 DM tanısı olan ve herhangi başka bir endikasyon ile son 3 ay içinde üst abdomen MR görüntüsü bulunan hastalar çalışmaya alındı. Mevcut MR görüntüleri, Radyoloji kliniği tarafından yeniden değerlendirilerek, pankreas yağ fraksiyon oranı hesaplandı. Hasta kayıt bilgilerinden hastalara ulaşılarak tekrar polikliniğe çağrıldı. 61 pankreas yağlanması olan ve 79 pankreas yağlanması olmayan toplamda 140 tip 2 DM tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Biyoimpedans analizi yoluyla ölçüm yapan Tanita cihazı ile VKİ, vücut yağ kütlesi, yağ oranı, kas oranı, iç yağlanma oranı gibi değerlerin ölçümleri yapıldı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $55,56 \pm 8,27$ olarak hesaplandı. Bu hastaların 71'i (%50,7) kadın ve 69'u (%49,3) erkekti. Hastaların pankreas yağ fraksiyonları ile bel çevresi, iç yağlanma oranı ve AST değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. Ayrıca, pankreas yağlanması olan ve olmayan grup arasında iç yağlanma oranı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlendi. İç yağlanma oranının, hangi düzey üzerinde pankreas

yağlanması gösterdiğini belirlemek amacıyla yapılan ROC analizinde, cut-off değeri 12 olarak bulundu.

SONUÇ: Bu çalışma, biyoelektriksel impedans analizi yöntemiyle elde edilen visseral yağlanma oranının, MR sonucunda belirlenen pankreas yağ fraksiyonu ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunduğunu ortaya koydu. Bu bulgular, pankreas yağlanmasının tanısını koymak amacıyla biyoelektriksel impedans analizi yönteminin de kullanılabileceğini gösterdi. Noninvaziv, kullanımı kolay ve yaygın olarak erişilebilir olan biyoimpedans analiz cihazlarının, pankreas yağlanması tanısında etkili bir araç olarak kullanılabileceği sonucuna varıldı. Ancak, pankreas yağ oranının öngörmede prospektif ve büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Biyoelektriksel İmpedans Analizi, Pankreas Yağlanması, Tip 2 Diyabetes Mellitus, Vücut Kitle İndeksi

ABSTRACT

EVALUATION OF BMI AND BODY COMPOSITION WITH BIOIMPEDANCE FOR PREDICTING SEVERITY OF FATTY PANCREAS IN DIABETIC PATIENTS

OBJECTIVE: The aim of this study was to investigate whether there is a correlation between parameters such as BMI, body fat percentage, fat mass and internal adiposity ratio obtained by bioimpedance analysis and pancreatic fat fraction detected on upper abdominal MR imaging in type 2 DM patients.

MATERIALS AND METHODS: The study is a retrospective case-control study. Patients with a diagnosis of type 2 DM and an upper abdominal MRI image in the last 3 months with any other indication who were admitted to the Internal Medicine and Metabolic Syndrome outpatient clinics of Sultan Abdulhamid Khan Training and Research Hospital, University of Health Sciences, were included in the study. The existing MR images were re-evaluated by the Radiology clinic and pancreatic fat fraction ratio was calculated. Patients were contacted from the patient registration information and called back to the outpatient clinic. A total of 140 patients with type 2 DM, 61 with pancreatic fat and 79 without pancreatic fat, were included in the study. BMI, body fat mass, body fat mass, fat ratio, muscle ratio, internal adiposity ratio were measured with a Tanita device using bioimpedance analysis.

RESULTS: The mean age of the patients included in the study was 55.56 ± 8.27 years. Of these patients, 71 (50.7%) were female and 69 (49.3%) were male. There was a significant correlation between pancreatic fat fraction and waist circumference, internal adiposity and AST values. In addition, a statistically significant difference was observed between the group with and without pancreatic adiposity in terms of internal adiposity ratio values. In the ROC analysis performed to determine the level above which the internal adiposity ratio indicated pancreatic adiposity, the cut-off value was found to be 12.

CONCLUSION: This study revealed that the visceral adiposity ratio obtained by bioelectrical impedance analysis had a statistically significant relationship with the pancreatic fat fraction determined by MRI. These findings demonstrated that bioelectrical impedance analysis can also be used to diagnose pancreatic adiposity. It was concluded that bioimpedance analyzers, which are noninvasive, easy to use and widely available, can be used as an effective tool in the diagnosis of pancreatic adiposity. However, prospective and large-scale studies are needed to predict pancreatic adiposity.

Keywords: Bioelectrical Impedance Analysis, Body Mass Index, Fatty Pancreas, Type 2 Diabetes Mellitus

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pankreas yağlanması 20. yüzyılın başında kadavra çalışmalarında Ogilvie tarafından tanımlanmış olup, bu yüzyılın ikinci yarısında Olsen ve Stamm otopsi çalışmalarında pankreatik steatozun yaş, ateroskleroz ve diyabet ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (1).

Pankreas steatozu, pankreasta yağ birikimi için kullanılan genel bir terimdir. Yağ replasmanı, yağ infiltrasyonu, lipomatoz psödohipertrofi, NAFPD (nonalkolik yağlı pankreas hastalığı) ve NASP (nonalkolik yağlı steatopankreatit) olarak sınıflara ayrılmaktadır (2).

Pankreatik steatoz, tip 2 DM ve obezite ile ilişkili olduğu gibi pankreas ekzokrin bozuklukları, akut pankreatit, pankreas kanseri ve pankreas cerrahisi sonrası fistül oluşumu ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (3).

Bu çalışmada tip 2 DM tanılı hastalarda pankreas yağlanma düzeyi ile VKİ ve vücut yağ oranı, yağ kütlesi, iç yağlanma oranları arasındaki korelasyon varlığı incelenmektedir. Aynı zamanda bu parametrelerin pankreas yağlanmasını ön görmede belirteç olup olamayacağı araştırılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım

Diyabetes Mellitus, insan vücudunda insülinin kısmi eksikliği, yokluğu veya insüline karşı periferik dokularda direnç gelişmesi sonucu insülinin vücutta etkisinin görülememesi sonucu hiperglisemi ile karakterizedir. Bu hastalıkta çok yönlü sistem tutulumu görülmektedir.

Poliüri, polidipsi, polifaji, noktüri, kilo kaybı gibi semptomlarla kendini gösterebilir. Akut ve kronik mikrovasküler ve makrovasküler birçok komplikasyonu nedeniyle takip edilmesi gereken bir hastalıktır (4).

2.1.2. Epidemiyolojisi

Diyabetes Mellitus bulaşıcı olmayan hastalıklar içinde önemli bir halk sağlığı problemidir. Bu nedenle hastalığın ve komplikasyonlarının tanısının konması, tedavisinin düzenlenmesi önem arz etmektedir.

Son yıllarda Diyabetes Mellitus prevalansı artmaya devam etmektedir. 1980 yılında diyabetli kişi sayısı 108 milyon iken, 2014 yılında bu sayı 422 milyona kadar yükselmiştir. 1982'den beri Diyabetes Mellitus tanılı hastaların oranı ikiye katlanmıştır. Yetişkin popülasyonda DM tanılı hastaların oranı %4,7'den %8,5'e yükselmiştir. Obezite, sosyoekonomik düzey, beslenme ve spor alışkanlıkları diyabet prevalansının artışı ile yakından ilişkilidir. Son 10 yılda düşük ve orta gelirli ülkelerdeki artış hızı yüksek gelirli ülkelere göre daha fazladır (5).

IDF (Uluslararası Diyabet Federasyonu) 10. Diyabet Atlası verilerine göre, her 10 yetişkinden biri diyabet tanılıdır. 2021 yılında dünya genelinde 20-79 yaş arasındaki diyabet prevalansı 537 milyon kişiyi bulmaktadır, bu da toplam nüfusun %10.5'ine denk gelmektedir. Eğer gerekli önlemler alınmaz ve mevcut eğilim devam ederse, 2045 yılında bu sayının 783 milyona (toplam nüfusun %12.2'si) çıkacağı tahmin edilmektedir. IDF tarafından yapılan çalışmalara göre, Türkiye'nin 2035

yılında diyabet tanılı hasta sayısı olarak ilk 10 ülke arasında olması öngörülmektedir (6).

TURDEP-II Çalışması (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II), TURDEP-I (1997-1998) çalışmasının devamı niteliğindedir ve Ocak-Haziran 2010 ayları arasında 15 il ve 540 merkezde yürütülen 26499 kişilik bir araştırmadır. TURDEP-II çalışmasında diyabet sıklığı ülkemizde %13,7 olarak belirlenmiştir. TURDEP-I'e göre 12 yılda diyabet sıklığı toplam %90, obezite ise %44 oranında artmıştır (7).

2012 yılında Diyabetes Mellitus kaynaklı ölüm sayısı 1,5 milyon olarak kaydedilirken, diyabetin yol açtığı komorbid diğer sistemik hastalıklara bağlı ek patolojiler, daha fazla ölüme neden olmaktadır. Bu ölümlerin %3'ü 70 yaşından önce gerçekleşirken, sosyoekonomik düzeyi daha düşük olan toplumlarda ölüm oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (5).

2.1.3. Tanı

ADA (Amerikan Diyabet Derneği) ve DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından diyabetin tanısı, sınıflaması ve etiyolojisi ile ilgili raporlar yayınlanmıştır.

Diyabet ile ilişkilendirilen semptomlar varsa, tanı konulabilmesi için rastgele plazma glukoz ölçümü, açlık plazma glukoz düzeyi, OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) veya HbA1c (Glikozillenmiş Hemoglobin A1c) değerlerine bakılabilir. Tablo 1'de diyabet, BAG (bozulmuş açlık glukozu), BGT (bozulmuş glukoz toleransı) tanı kriterleri listelenmektedir (4, 8).

Tablo 1. Diyabet ve glukoz metabolizma bozukluklarının tanı kriterleri

	DM	BAG	BGT	BAG+BGT	YRG
APG (8 saat ve üzeri sürede açlıkta)	≥ 126 mg/dL	100-125 mg/dL	< 100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
OGTT 2.saat PG (75 g glukoz)	≥ 200 mg/dL	< 140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
Rastlantısal PG	≥ 200 mg/dL + Diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA1c	$\geq \%6.5$	-	-	-	$\%5,7-6.4$

Not. DM: Diyabetes Mellitus, APG: Açlık Plazma Glukozu, BAG: Bozulmuş, Açlık Glukozu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, PG: Plazma Glukozu, HbA1c: Hemogloblin A1c, YRG: Yüksek Risk Grubu

Poliüri, polidipsi, noktüri, kilo kaybı, bulanık görme gibi diyabete bağlı semptomları ve rastlantısal ölçülen plazma glukoz değeri 200 mg/dL ve üzerinde olan hastalarda diyabet tanısı konulmaktadır. Ancak, klasik semptomları olmayan kişilerde, tarama testi sonuçlarının aynı veya farklı bir yöntem ile teyit edilerek tanı için iki kez anormal olarak sonuçlanması gerekmektedir (9). Test sonuçları eşik değere yakın fakat normal aralıkta ise, 3-6 ay sonra test tekrar edilmelidir.

2.1.4. Diyabetes Mellitus Sınıflandırılması

Diyabet, patogenezindeki farklılıklar nedeniyle tip 1, tip 2, gestasyonel diyabet ve spesifik diyabet olmak üzere dört temel grupta sınıflandırılır.

Otoimmün mekanizmaların daha ön planda olduğu beta hücre yıkımı ile giden T1DM, insülin direncinin etkili olduğu T2DM, gebelikle (2. veya 3. trimesterde) tanı konulan gestasyonel diyabet ve spesifik başka nedenlerle oluşan ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrin hastalıklar sonrası gelişen, ilaç, kimyasallar, enfeksiyonlara bağlı oluşan ve beta hücre fonksiyonunun monogenik defektleri ile oluşan diyabet tipleri bulunmaktadır (10).

2.1.5. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 Diyabetes Mellitus, diyabetli olguların büyük çoğunluğunu oluşturan türdür. Tanı anında ciddi semptom ve bulgu olmamasına rağmen, her yaştan bireyde görülebilir. Ancak genellikle 30 ve 40 yaşlarındaki bireylerde, özellikle fazla kilolu veya obez olanlarda, aile geçmişi olan kişilerde daha sık olarak ortaya çıkmaktadır (11).

Etyopatogenezinde periferik dokulardaki insülin direnci, beta hücre disfonksiyonu sonucu gelişen insülin sekresyonunda bozulma ve inkreatin hormon yetersizliği rol almaktadır.

İlk aşamada insülinin yeterli miktarda bulunması nedeniyle ketoasidoz tablosuyla tanı alma durumu nadiren görülür. Ancak diğer mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ile daha sık olarak karşılaşılabilir (12).

2.1.6. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diyabet, plazma glukoz seviyesinde artışa bağlı olarak kısa ve uzun dönemde birçok komplikasyona yol açabilmektedir. Akut dönemde glisemi regülasyonu, hidrasyon problemi nedeniyle komaya kadar giden süreçlere yol açarken, uzun dönemde damarsal etkilenmeye bağlı olarak mikro ve makrovasküler komplikasyonlara sebep olur.

2.1.6.1. Diyabetes mellitusun akut komplikasyonları:

Diyabetin akut komplikasyonları içinde hipoglisemi, laktik asidoz, diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar hiperglisemik durum yer almaktadır. Oldukça mortal seyir gösterebilmektedir.

2.1.6.1.1. Hipoglisemi:

Hipoglisemi tanısında Whipple triadı¹ aranmaktadır. Ancak diyabetik hastalarda plazma glukozunun 70 mg/dL altında olması, hipoglisemi olarak tanımlanmaktadır. Hipoglisemi diyabet tedavisinde başlıca sınırlayıcı durumlardandır. Hipoglisemi durumunda plazma glukozunda düşüşle birlikte adrenerjik (titreme, soğuk terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı vs.) ve nöroglükopeptit (baş dönmesi, baş ağrısı, konsantre olamama, konuşmada güçlük, konfüzyon vs.) semptomlar ortaya çıkmaktadır. Hipoglisemi durumu hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 sınıfa ayrılmaktadır. Hafif ve orta düzeydeki hastalar tedaviyi kendi başlarına sağlayabilirken, ağır hipoglisemi durumunda dışarıdan yardım almaları gerekmektedir. (13).

2.1.6.1.2. Laktik asidoz:

Laktik asidoz serum laktat düzeyi >5 mmol/L, pH<7,3 olan artmış anyon boşluklu metabolik asidoz türüdür. Bu durum, diyabete özgü bir durum olmamakla birlikte, anaerobik glukoz metabolizması sonucunda kanda laktat birikimini gösterir. Laktatın yapımı ve kullanımı arasındaki dengesizliğin sonucudur. Diyabetik hastalarda, diğer komplikasyonlara kıyasla nadir görülse de ortaya çıktığında mortalite oranı yüksektir. Metforminin sık olmasa da laktik asidoza sebep olabileceği akılda tutulmalıdır. Tedavi için genellikle altta yatan kolaylaştırıcı faktör ortadan kaldırılmalı ve doku oksijenizasyonu sağlanmalıdır. Yoğun bakım şartlarında takibi daha uygundur (14).

¹ Glisemi <50 mg/dL bulunması, plazma glukozu düşüklüğü ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların glisemi düşüklüğünü ortadan kaldıran bir tedavi ile geçmesi.

2.1.6.1.3. Diyabetik ketoasidoz:

DKA (Diyabetik ketoasidoz), diyabetin en ciddi akut komplikasyonlarından biridir. Kontrolsüz hiperglisemi, artmış vücut keton yükü ve metabolik asidoz DKA'yı göstermektedir. Genellikle tip 1 diyabet hastalarında sıkça görülse de tip 2 diyabetli bireylerde de enfeksiyonlar, travmalar, cerrahi işlemler, insülin dozlarının atlanması, beslenme bozuklukları gibi durumlarda görülebilmektedir (15).

SGLT-2 (Sodyum Glukoz Kotransporter-2) kullanan hastalarda kan glukozu yükselmeden DKA gelişebilmektedir. Kontroller sırasında öglisemik seyretse bile, DKA yönünden irdelenmelidir.

Laboratuvar sonuçları, DKA durumunda plazma glukoz seviyesinin >250 mg/dL, ketonemi ve ketonüri varlığı, kan pH değerinin $\leq 7,3$ ve serum bikarbonat düzeyinin ≤ 15 mEq/L şeklinde bulunur. Halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, poliüri, polidipsi ve bilinç bulanıklığı ile kendini gösterebilmektedir. Genellikle dehidrate görünümde, taşikardik, takipneik, kussmaul solunumu, ağızda keton kokusu ve ortalama 5-7 litre sıvı açığı mevcuttur. Yakın takip edilmesi, yoğun sıvı replasmanı, elektrolit ve insülin tedavisi uygulanmalıdır (16).

2.1.6.1.4. Hiperosmolar hiperglisemik durum:

Bu durum yüksek plazma glukozu ve osmolarite artışıyla kendini gösterir. Genellikle plazma glukozu >600 mg/dL ve osmolarite ≥ 320 mOsm/kg olduğunda tanı konulur. İdrar ve plazmada keton bileşiklerinin görülmemesi ile DKA'dan ayrılır. Belirti ve bulgular ketoasidozla benzer olup, bulantı, kusma ve karın ağrısı daha az görülmektedir. Fokal nörolojik bulgular ve nöbet görülebilmektedir. Dehidratasyon belirgin olarak görülmektedir. Yaklaşık sıvı açığı 8-10 litredir. Sıvı-elektrolit kaybı ön plandadır. Plazma glukozunun çok yüksek olması nedeniyle psödohiponatremi akılda bulundurulmalıdır. Sıvı ve elektrolit tedavisinin yanında insülin tedavisi de uygulanmaktadır (17).

2.1.6.2. Diyabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları:

Diyabetes mellitusun kronik komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere ikiye ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonlar diyabetik nöropati, nefropati ve retinopati olarak görülebilmektedir. Makrovasküler komplikasyonlarda aterosklerotik kardiyovasküler olaylar, akut koroner sendrom, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay ve periferik arteriyel hastalık yer almaktadır.

2.1.6.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar:

Diyabetik hastalarda KVVH (kardiyovasküler hastalık) en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Koroner arter hastalığı ve ateroskleroz riski diyabetik olmayanlara göre daha yüksektir. Glisemi kontrolü, kan basıncı kontrolü ve lipit düzeyi takibi risk azaltılması için yapılması gerekenlerden bazılarıdır. Diyabetik hastalarda klasik anginal ağrı olabileceği gibi, sessiz miyokard enfarktüsü de görülebilmektedir. Dislipidemi, serebrovasküler hastalık, periferik damar hastalığı da gelişebilmektedir (18).

Diyabetik hastalarda periferik arter hastalığı riski 2 kat artmıştır. Diyabette sık görülen vasküler bir komplikasyondur. Klinik progresyona göre intermittent kladikasyon, istirahat ağrısı, ülserasyon ve gangren görülebilmektedir (19).

2.1.6.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar:

Diyabetik retinopati, nefropati, nöropati mikrovasküler komplikasyonlar içinde yer almaktadır.

a. Diyabetik Nöropati:

Diyabetin yaygın görülen kronik komplikasyonlarından biridir. Tip 1 diyabet hastalarında tanı konduktan sonraki 5. yılda, tip 2 diyabet hastalarında ise tanıdan itibaren yılda 1 kere nöropati taraması yapılmalıdır. Diğer mikrovasküler komplikasyonların varlığında hastalar, nöropati açısından da değerlendirilmelidir.

Diyabetik periferik nöropatinin %50'si asemptomatik seyirlidir. Tanı konulup ayak bakımı sağlanmadığı takdirde diyabetik ayak riski artar. Otonom nöropati tanınarak tedavisi gerçekleştirilir. Böylece semptomlar azaltılarak hastanın yaşam kalitesi artırılabilir. Diyabetik nöropati tedavisinde glisemi ve metabolik sendrom kontrolü, eğitim, diyabetik ayak bakımı ve ağrı kontrolü sağlanmalıdır (20).

Diyabetik periferik nöropatide belirtiler ilk etkilenen duyuşal liflerin tutulumuna göre değişir. En erken semptom küçük liflerin tutulumu ile kendini gösteren ağrı ve disestezidir. Büyük liflerin etkilenmesi ile uyuşma ve koruyucu duyu kaybı meydana gelir. Koruyucu duyu kaybı, distal sensorimotor polinöropati varlığını gösterir ve diyabetik ayak ülserasyonu için risk faktörüdür. El ve ayakta eldiven-çorap tarzı tutulum tipiktir. Diyabetik periferik nöropati gelişen hastalarda diyabet dışında buna yol açabilecek B12 vitamin eksikliği, hipotiroidi, enfeksiyonlar, maligniteler, kalıtsal nöropatiler ve vaskülitler de akılda tutulmalıdır (21).

Diyabetik otonom nöropati, anamnez ve fizik muayene ile irdelenmelidir. Kabızlık, ishal, gastroparezi, ortostatik hipotansiyon, dışkı inkontinansı, erektil disfonksiyon, nörojenik mesane ve taşikardi görülebilir. Kardiyak otonom nöropati mortalite ile ilişkilidir.

Tedavide glisemik kontrol en önemli basamak olup, ağrı palyasyonu ve yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmektedir. Oksidan etkisi nedeniyle alfa lipoik asit kullanımı da tedavide yer almaktadır.

b. Diyabetik Nefropati:

Hastanın glisemi takiplerinin uzun süreli regüle olmaması, böbrek vasküler yapısını etkileyerek diyabetik nefropatiyi tetikler. Bu durum, böbrek fonksiyonlarının bozulmasına ve ilerleyici böbrek hasarına yol açabilir. Diyabetik nefropati, kronik böbrek hastalığının en yaygın nedenlerinden biridir. Son aşamada böbrek yetmezliğiyle sonuçlanabilir. Son yıllarda diyabetik nefropati terimi yerine diyabetik böbrek hastalığı kullanılmaktadır. T1DM tanısı konmasından 5 yıl sonra, T2DM tanısıyla birlikte her yıl nefropati açısından tarama yapılmalıdır. Taramada albüminüriye ve GFR'ye (glomerüler filtrasyon hızı) bakılmaktadır. Ancak GFR ile

erken evrede tanı konulamamaktadır (22). Tedavide glisemi regülasyonunun yanında kan basıncı ve lipit kontrolü de yer almaktadır.

c. Diyabetik Retinopati:

Diyabetik retinopati, yüksek plazma glukozu ve diyabetin süresine bağlı olarak gelişen retina damar yapısını etkileyen bir komplikasyondur (23). Dislipidemi, hipertansiyon ve nefropati varlığı retinopati gelişim riskini arttıran faktörlerdendir.

Gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş arası en sık körlük nedenidir. Tip 1 diyabet tanısı olan kişilerde tanıdan 3-5 yıl sonra başlayarak her yıl kontrol edilmelidir. Tip 2 diyabet tanılı kişilerde tanı anında kontrol edilmelidir. Eğer tanı anında retinopatisi yoksa yılda bir, ileri evre hastalığı olanlarda ise 3-6 ayda bir kontrol edilmelidir (24).

Tedavide glisemi kontrolü, kan basıncı ve lipit kontrolünün yanı sıra lazer foto koagülasyon, vitrektomi ve anti-VEGF (anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü) yer almaktadır.

2.1.7. Diyabetes Mellitus Tedavisi

Diyabetes mellitus tedavisinde ilk basamakta diyet, yaşam tarzı değişikliği, fiziksel aktivite ve egzersiz yer almaktadır. Bu tedavilere rağmen regüle edilemeyen plazma glukoz seviyesine sahip hastalarda, insülin ve OAD (oral antidiyabetik ilaç) kullanımına başvurulmaktadır (25).

2.1.7.1. Oral Antidiyabetik İlaçlar

Biguanidler, sekretagolar, tiazolidindionlar, inkreatin bazlı ilaçlar (Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri ve Glukagona benzer peptid 1 reseptör agonistleri), alfa glukozidaz inhibitörleri ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (glukoretikler, gliflozinler) yer alır.

2.1.7.1.1. Biguanidler:

Bu grupta metformin yer almaktadır. Karaciğerde artmış glukoneogenezi inhibe eder ve lipit ve kolesterol üretimini baskılar. Aynı zamanda kas içine glukoz alımını arttırarak insülin direncini kırdığı da düşünülmektedir. Gastrointestinal sistem üzerine yan etkileri ve barsaktan glukoz emilimini azaltması ile de plazma glukoz seviyesi üzerine etki göstermektedir (26).

Metformin, tedavide ilk tercih edilen ilaçtır. Yan etkileri arasında en sık görülenler gastrointestinal semptomlardır. Gaz, şişkinlik, diyare ve ağızda metalik tat görülebilmektedir. B12 eksikliği ve laktik asidoz diğer yan etkileridir. GFR<30 iken kullanımı kontraendikedir. Karaciğer yetmezliği, yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü, ketonemi-ketonüri durumu ve ileri evre kalp yetmezliğinde kullanımı kontraendikedir (27).

2.1.7.1.2. Sekretogoglar:

Pankreastan insülin salınımını arttırarak glisemi üzerine etki göstermektedir. Bu, pankreastaki beta hücrelerinin yüzeyindeki potasyum kanallarını kapatarak gerçekleşir. Sülfonilürelerle ilgili istenmeyen etkiler arasında, hipoglisemi ve kilo artışına sebep olması yer almaktadır. Glinid grubu ilaçlar da sülfonilüreler gibi pankreastan insülin salınımını arttırır. Daha kısa etkililerdir ve kilo alma riski bu grupta da yer almaktadır. Hipoglisemi sülfonilürelere göre daha az sıklıktadır (28).

2.1.7.1.3. Tiazolidindion (Glitazon) grubu ilaçlar:

Tiazolidindionlar, PPAR- γ (Peroksizom Proliferatör ile Aktive Edilen Reseptör- γ) üzerinden kas, yağ, karaciğerin endojen insüline karşı duyarlılığını arttırarak insülin direncini azaltırlar. NASH'de (Non-alkolik steatohepatit) pioglitazon kullanımı yer almaktadır. Kilo artışı, periferik ödem ve konjestif kalp yetmezliğinde artış en sık görülen yan etkilerindendir. Postmenapozal kadınlarda ve ileri yaş erkeklerde osteoporoza yol açmaları ve kırık ihtimalinde artış olması nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (29).

2.1.7.1.4. Alfa glukozidaz inhibitörleri:

Bu grup ilaçlar, α -glukozidazı inhibe ederek karbonhidratların barsakta sindirimini azaltır. Besin alımıyla birlikte etki gösterdiği için hipoglisemi riski azdır. Öğünlerden önce günde 3 kez kullanılmaktadır. Tokluk şekerini düşürür. Karbonhidratların sindirimine etki ettiği için gastrointestinal yan etkiler görülmektedir. Hazımsızlık, şişkinlik ve diyare nedeniyle ilaç uyumsuzluğu sıktır. Bu ilacı kullanan kişilerde kardiyovasküler hastalıkta azalma görülmüştür (28).

2.1.7.1.5. İncretin bazlı ilaçlar:

GLP-1 (Glukagon Benzeri Peptid-1) analogları, GLP-1 reseptör agonistleri ve DPP4 (Dipeptidilpeptidaz 4) inhibitörleri bu grup içinde yer almaktadır.

GLP-1 analogları ve GLP-1 reseptör agonisti olan ilaçlar, pankreas beta hücrelerinden insülin uyarımını artırırken, alfa hücrelerinden glukagon salınımını baskılar. Aynı zamanda gastrik boşalmayı geciktirerek doyma hissini artırır. Bu grup ilaçların hipoglisemi riski düşüktür ve kilo kaybını teşvik eder. Liraglutid ve semaglutid obezite tedavisinde kullanılmaktadır. Pankreatit öyküsü olanlarda, kolelitiazis ve safra yolu hastalıklarında, ailede veya kendinde medüller tiroid ca öyküsü olanlarda, MEN 2(Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2) tanılı hastalarda kullanımı kontraendikedir (30).

DPP4 inhibitörleri, endojen inkretin seviyesini arttırarak etki gösterir. Kilo açısından etkileri yoktur ve hipoglisemi yapmazlar. Pankreatit ve büllöz pankreatit önemli yan etkileridir. Karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliğinde kullanımı önerilmez (4).

2.1.7.1.6. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri:

Renal proksimal tübülüste sodyum glukoz kotransporter 2 inhibisyonu yaparak glukozun reabsorbsiyonu azaltılır ve idrarla glukoz atılımı artar. Hipoglisemi riski düşüktür ve kilo kaybını sağlar. Kalp yetmezliğinde de kullanılmaktadır. Poliüri,

dehidratasyon ve genitoüriner sistem enfeksiyonları yönünden dikkat edilmelidir. Öglisemik ketoasidoz açısından takip edilmelidir (31).

2.2. METABOLİK SENDROM

X sendromu, insülin direnci sendromu, Reaven sendromu ve "ölücü dördlü" olarak da isimlendirilen metabolik sendrom, santral obezite, sistemik hipertansiyon, insülin direnci ve dislipidemiği içermektedir (32).

Metabolik sendrom tanımı, ilk kez 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılmış ve bu tanımda, hastalığın başlangıcında insülin direncinin ana etken olduğu düşünülerek insülin direncin mutlak bir gereklilik olarak kabul edildi. 2001 yılında ise NCEP-ATP III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli), metabolik sendrom için yeni bir tanım geliştirdi. Bu tanıma göre belirlenen beş kriterden üçü veya daha fazlası varsa metabolik sendrom tanısı konulmaktadır. Obezite için erkeklerde bel çevresinin 102 cm, kadınlarda 88 cm ve üzerinde olması, 130/85 mmHg ve üzerinde tansiyonun olması, açlık trigliserit seviyesinin 150 mg/dL ve üzerinde olması, açlık HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterol seviyesinin kadınlarda 50 mg/dL, erkeklerde 40 mg/dL altında olması ve açlık plazma glukozunun 100 mg/dL üzerinde olması tanı kriterlerini oluşturmaktadır. Tanımlamada en sık bu kriterler kullanılmaktadır. 2005 yılında IDF tarafından yapılan yeni tanımlamada insülin direncinden çok obezite ön plana alınmıştır. Obezite için bel ölçü seviyeleri mutlak tanı kriteri olarak düzenlenmiştir (33).

DSÖ, NCEP-ATP III, IDF tanımlamaları içinde en sık NCEP-ATP III kullanılmaktadır. Ancak kardiyovasküler riski öngörme ve prognozu belirleme açısından üçü de benzer durumdadır.

Metabolik sendromun etiyolojisinde hareketsiz yaşam tarzı ve genetik faktörler yer almaktadır. Kilo artışı ile görülme sıklığı artmaktadır. Yaş, sigara, düşük gelir düzeyi, menopo ve yüksek karbonhidratlı beslenme metabolik sendrom açısından diğer risk faktörleridir. Metabolik sendrom, koroner kalp hastalığı, SVO (Serebrovasküler hastalık) ve diyabet gibi hastalıkların gelişimini hızlandırabilir. Bu

nedenle metabolik sendromun tanınması ve uygun tedavi yöntemlerinin uygulanması önem taşımaktadır (34).

2.3. OBEZİTE

Obezite, sağlığı multifaktöriyel etkileyen bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Sigaradan sonra ölümlerin ikinci en sık nedeni olarak kabul edilmektedir. Tip 2 diyabet, prediyabet, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, hiperlipidemi ve daha birçok hastalık gelişiminde rol oynamaktadır. DSÖ tarafından 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından biri olarak değerlendirilmektedir. Ülkemizde ve dünyada sıklığı giderek artmaktadır.

Obezite, yüksek ya da orta-üst gelir düzeyine sahip ülkelerin problemi gibi görünse de gelişmekte olan ülkelere de problem olabileceği düşünülmektedir. NHANES III (Üçüncü Sağlık ve Beslenme Araştırması) sonuçlarına göre, ABD'de (Amerika Birleşik Devletleri) 20 yaş ve üzeri yetişkinlerin %34,9'u obez iken, 2-19 yaş arası çocuklar ve adölesanlarda bu oran %16,9 olarak belirlenmiştir. Tahminler 2030 yılında obezite sıklığının %50'ye yükseleceğini göstermektedir. TBSA'ya göre (Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması), 18 yaş üzerinde obezite prevalansı %30,3 (Kadın: %41, Erkek: %20,5) olarak belirlenirken, morbid obezite sıklığı %2,9 (Kadın: %5,3, Erkek: %0,7) olarak saptanmıştır. Bel çevresi ya da BKO'nun (bel/kalça oranı) artması, santral obeziteyi göstermektedir. Kalp damar hastalıkları açısından önemlidir. Kadınlarda bel çevresinin 88 cm, erkeklerde 102 cm'nin üzerinde olması santral obeziteyi göstermektedir. TURDEP-I'de santral obezite prevalansı genel toplumda %34 (Kadın: %49, Erkek: %17) iken; TURDEP-II'de bu oran %53'e (Kadın: %64, Erkek: %35) yükselmiştir (35).

Obezite yüksek kalori alımıyla birlikte vücut yağ oranında artışla kendini gösterir. Yüksek kalori alımında artış veya kalori yıkımında azalmaya bağlı enerji homeostazının bozulması sonucu oluşur. Vücut yağının aşırı birikimi ve anormal dağılımı olarak da tanımlanmaktadır (36). Vücut kitle indeksi ile sınıflandırılır. Ağırlık (kg)/ Boy (m²) ile hesaplanır. VKİ 18,5 altı zayıf, 18,5-24,99 normal, 25-29,99 fazla

kilo, 30-34,99 hafif obez, 35-39,99 orta derece obez, 40-49,99 morbid obez, 50 ve üzeri süper obez olarak sınıflandırılmaktadır.

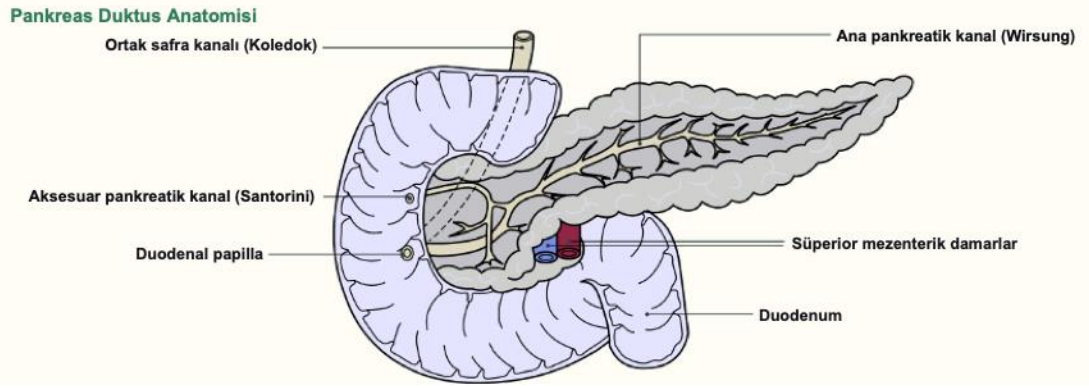
Fizyopatolojisinde birçok faktör yer almaktadır. Kültürel, davranışsal ve çevresel etkenler, yeme bozuklukları ve adipositlerde oluşan hipertrofi, hiperplazi, inflamasyonla adipoz dokunun yapısındaki değişiklikler ve adipokinlerin sekresyonu obezite gelişiminde rol almaktadır. Ayrıca obezite gelişiminde bazı genlerin de etkili olduğu görülmektedir. Yüksek yağlı beslenme, toksinler de bu genlerde metilasyon/asetilasyona neden olarak obezite gelişiminde rol alır. Aynı zamanda, vücutta yağ birikimiyle birlikte adipositlerden leptin, İGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü-1), serbest yağ asitleri, retinol, IL-6 (Interleukin 6), IL-8 (Interleukin 8), TNF- α (tümör nekroz faktör alfa) gibi faktörler salgılanmaktadır. Barsaktan salgılanan hormonlar ve barsak mikrobiyatası da iştah düzenlenmesi ve besin emiliminde etkili olmaktadır (35).

2.4. PANKREAS

2.4.1. Genel Bilgiler

Pankreas endokrin ve ekzokrin fonksiyonu olan retroperitoneal bir organdır. Lomber 1. ve 2. vertebra hizasında ortalama 12-20 cm uzunluğunda, 70-110 gram ağırlığındadır. Pankreas genelde hareketsiz, yumuşak, lobülasyonu yaşla artan bir organdır. Komşuluğunda önde mide, solda dalak ve sağda duodenum bulunur (37).

Baş (caput), uncinat çıkıntı (processus uncinatus), boyun (collum), gövde (corpus) ve kuyruk (cauda) olarak beş bölüme ayrılır. Baş kısmı duodenumun c şekilli bölgesine uzanırken, gövde ve kuyruk kısmı dalağa doğru uzanım gösterir. Şekil 1’de gösterildiği gibi, sekresyonlar, ortak pankreatik kanal (wirsung) ve ortak safra kanalı (koledok) ile birleşerek, ampulla vaterden duodenumun ampulla bölgesine açılır (38, 39).



Şekil 1. Pankreas duktus anatomisi

Pankreasın kanlanması baş kısmı çölyak arterin hepatik dalı ve süperior mezenterik arterin dallarından oluşan pankreatikoduodenal arter tarafından beslenirken, gövde ve kuyruk kısmı splenik arterin dalları tarafından beslenir. Venöz drenaj ise portal vene gelir (40).

Ekzokrin pankreas ile sindirim enzimleri salgılanırken, endokrin pankreasta başta glukoz mekanizmasında görevli hormonlar olmak üzere birçok hormon salgılanır.

Pankreasın ekzokrin komponenti çok sayıda asinüs hücresinden oluşur. Asinüs, pankreasın ekzokrin salgılarından sorumludur. Bu salgılar enzimce zengin ve alkali özelliktedir. İnterlobüler kanallar aracılığıyla pankreasın ana kanalına ve ana kanal ile de duodenuma proteaz, amilaz, lipaz, fosfolipaz a2, lesitinaz, kolesterol esteraz ve bikarbonat salgılanır. Protein, karbonhidrat, lipid sindirimi ve mideden duodenuma gelen içeriğin nütrolizasyonunu sağlar. Endokrin pankreas ise pankreasta dağınık halde bulunan Langerhans adacıklarından oluşur. Burada bulunan alfa hücreleri glukagon salgılar. Salgılanan glukagon, hepatik glukojenezi artırırken, plazma glukozunu azaltır. Beta hücrelerinden insülin salgılanır. İnsülin, kandaki glukozu hücre içine sokarak plazma glukoz düzeyini düşürür. Aynı zamanda lipogenezi arttırarak lipolizi azaltır ve protein sentezini arttırır. Delta hücresinden ise somatostatin salgılanır. Somatostatin, insülin, glukagon, gastrik asit, gastrin, sekretin, VIP (Vazoaktif intestinal polipeptit), pepsin ve pankreatik enzimlerin salgısını azaltır. PP

hücreleri (F hücreleri) pankreasın ekzokrin salgılarını inhibe eden pankreatik polipeptit salgılar (41).

2.4.2. Yağlı Pankreas

Pankreatik steatoz, pankreasta adipositlerin artışı ile kendini gösteren histopatolojik bir tanımlamadır.

2.4.2.1. Tanım:

Pankreasta yağ birikimini tanımlamak için birçok terim mevcuttur. Pankreatik lipomatozis, pankreatik steatoz, yağlı pankreas, lipomatöz psödohipertrofi, yağlı replasman, nonalkolik yağlı pankreas hastalığı, nonalkolik steatopankreatitis bu terimler içinde yer alır.

Pankreatik lipomatozis, pankreatik steatozis ve yağlı pankreas terimleri pankreatik yağ birikimini gösteren genel tanımlamalardır. Lipomatöz psödohipertrofi, uniform veya fokal olarak büyüyen pankreasta obeziteden bağımsız olarak ekzokrin sisteminin yerini yağ infiltrasyonunun almasıdır. Pankreas asiner hücrelerinin, viral enfeksiyonlar, kanal tıkanıklığı, hemokromatozis gibi nedenlerle zarar görmesi sonucu pankreas asiner hücrelerin yerini adipositlerin alması, yağlı replasman olarak tanımlanmaktadır.

Yağ infiltrasyonu obeziteye bağlı adipositlerin infiltrasyonunu tanımlamaktadır. NAFPD terimi, konjenital anomalilerden bağımsız olarak genellikle obezite ve metabolik sendroma bağlı gelişen pankreas yağlanması tanımlamaktadır. Nonalkolik steatopankreatitis ise pankreasta yağ birikimi ile gelişen pankreatit için kullanılmaktadır (3). Tablo 2’de yağlı pankreasla ilgili terimlerin literatür tanımı ve önerilen tanımları gösterilmektedir (42).

Tablo 2. Pankreatik steatozda kullanılan tanımlar

Tanımlama	Literatür Tanımı	Önerilen Tanım
Pankreatik Lipomatozis	Ekzokrin yağ infiltrasyonu	Pankreatik yağ birikiminin genel tanımı
Pankreatik Steatozis	Adacık ve asiner hücrelerde yağ birikimi	Pankreatik yağ birikiminin genel tanımı
Yağlı Pankreas	Pankreatik yağ birikiminin genel tanımı	Pankreatik yağ birikiminin genel tanımı
Lipomatöz Psödohipertrofi	Genişlemiş pankreas, obeziteyle ilgili olmayan ekzokrin sistemde adipositlerin infiltrasyonu	Pankreasta ekzokrin sistemin yerini alan yağ infiltrasyonu
Yağlı Replasman	Adipositlerin ölen asiner hücrelerin yerine yerleşmesi	Pankreasta asiner hücrelerin yerini adipositlerin alması
Yağ İnfiltrasyonu	Obeziteye bağlı adipositlerin infiltrasyonu	Pankreasta obezite bağlı adipositlerin infiltrasyonu
NAFPD	Pankreasta yağ birikiminin artması	Obezite ve metabolik sendroma bağlı gelişen pankreas yağlanması
Nonalkolik Steatopankreatitis	Pankreatik yağ birikimine bağlı olarak gelişen pankreatit	Pankreasta yağ birikimi ile gelişen pankreatit

2.4.2.2. Etiyoloji

Obezite sonucunda kas, karaciğer, kalp ve böbrekler dahil olmak üzere birden fazla organda yağ birikimi oluşmaktadır. Karaciğerde obezite ile oluşan yağ birikimi nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Pankreas yağlanması ise adipositlerin pankreas içine infiltrasyonu olarak tanımlanmaktadır.

Shaefer'in 1920 yılında yaptığı çalışmada, vücut ağırlığı ile pankreas ağırlığı arasındaki ilişkinin varlığı saptanmıştır. Ogilvie'nin 1933 yılında kadavralar üzerinde gerçekleştirdiği çalışma, obez kadavralarda pankreas yağ oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Yapılan diğer çalışmalarda, yaş ile pankreas yağ oranının arttığı ve bu artışın diyabet, obezite ve aterosklerotik hastalık riskini etkilediği gösterilmiştir. Obezite ve yaşlanma diğer birçok hastalıkta olduğu gibi pankreas yağlanmasının etiyolojisinde de yer almaktadır (43).

Kistik fibrozis, Shwachman-Diamond sendromu, Johanson-Blizzard sendromu ve heterojen karboksil ester lipaz mutasyonu da pankreatik steatoz ile ilişkili konjenital sendromlardandır. Kistik fibroziste, pankreas parankimi hasar görerek hasarlanan doku yerini adipositler alır ve bunun sonucunda pankreasın ekzokrin yetmezliği gelişir.

Hemokromatoziste ise artan demir yüküne bağlı olarak kalp, karaciğer ve pankreas gibi organlarda demir birikimi gelişir. Tekrarlayan transfüzyonlar ile giden MDS (myelodisplastik sendrom), beta talasemi majör gibi hastalıklarda da artan demir yüküne bağlı olarak pankreas parankim hasarı oluşur. Bu hasarın ardından asiner hücrelerin yerini adipositler alır.

Viral enfeksiyonlar, toksik ajanlar, ilaçlar, alkol kullanımı ve pankreatik kanal obstrüksiyonu da pankreas yağlanmasının başlıca sebeplerindendir.

2.4.2.3. Epidemiyoloji

Pankreatik steatoz, yakın dönemde hak ettiği ilgiyi görmemiş olmasına rağmen, son yapılan araştırmalarla birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Obezite ve

metabolik sendrom ile yakın ilişkisinin yanında tip 2 diyabet, pankreas ekzokrin bozukluğu, akut pankreatit, pankreas kanseri ve pankreas cerrahisi sonrası pankreatik fistül oluşumunda rol aldığı görülmüştür. NASH ile yakın ilişkisi dikkat çekmektedir.

Pankreatik steatoz prevalansı ile ilgili yapılan meta analizler, %33 olarak raporlanmıştır (44). Yapılan çalışmalar, Hispanik toplumun Afrikalı ve Amerikalılara göre daha yüksek bir prevalansa sahip olduğunu ve bunun yaşla birlikte arttığını ortaya koymuştur. (45).

2.4.2.4. Fizyopatoloji

Obezite ve kilo artışı önemli bir halk sağlığı sorunu olup hipertansiyon, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık gibi birçok hastalıkta önemli bir risk faktörüdür. Yüksek kalori alımına bağlı olarak, adipositlerin sadece yağ depolama işlevinin olmadığı; ayrıca endokrin fonksiyonunun da olduğu, otokrin, parakrin ve endokrin yolla birçok protein salgıladığı bilinmektedir. Adiponektin ve leptin, bu proteinlerden bazılarıdır. Adiponektin, yağ dokusuna özgüdür ve karaciğer ile kaslar arasındaki insülin duyarlılığını ve yağ asidi oksidasyonunu artırır. İnsanlarda adiponektin düzeyi artışı ile obezite azalır. Adiponektinin ateroskleroz gelişiminde rol oynadığı düşünülmekte olup, koroner arter hastalığı olan bireylerde adiponektin düzeyi düşer. Leptinin de obezite ve iştah üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Leptin ile iştah azalır, metabolizma hızı artar. Kilo artışı ile birlikte leptin seviyesinde artış olmakla birlikte leptin reseptöründeki direncin obezitede etkili olduğu bilinmektedir (46).

Yüksek kalorili beslenmeye ve lipitlere sürekli maruziyet karaciğer, böbrek, barsak, böbrek üstü bezi ve pankreas üzerinde olumsuz etkilere sebep olmaktadır. Pankreastaki lipotoksisite tip 2 DM, hiperlipidemi ve pankreas ekzokrin disfonksiyonu gelişiminde rol alır. Yüksek NEFA (esterlenmemiş yağ asidi) maruziyeti, intrasellüler lipit birikimi ve trigliserit içeriğinin artışı lipotoksisiteye sebep olarak pankreas beta hücre disfonksiyonuna sebep olur. İnsülin sekresyonu yeterli seviyede sağlanamadığı için glukoz intoleransı, hiperlipidemi ve tip 2 DM gelişimine yol açar. Yapılan çalışmalarda trigliseritin sadece adipositte değil pankreas çevresinde de ektopik yağ

doku olarak biriktiği görülmüştür. Monosit ve makrofaj infiltrasyonu, kemokin ve sitokin üretimini gerçekleştirdiği için yağ dokusu metabolik sendrom gelişiminde aktif rol almaktadır. IL-6, IL-1 β , TNF- α salgılanmaktadır. Adipositokinler aracılığıyla obez kişilerde kronik inflamatuvar durum söz konusudur. Dokuda sitokin artışına bağlı olarak insülin direnci, lipoliz, yağ asidi oksidasyonu ve anjiyogeneze artış olur. Serum ve dokuda serbest yağ asidi miktarı artar. Bunların sonucu olarak kronik bir inflamasyon gelişmektedir. Buna bağlı olarak pankreas asiner hücreleri ve beta hücrelerinde disfonksiyon ve apoptozis gelişerek pankreasın endokrin ve ekzokrin yetmezliği meydana gelir (43, 47).

2.4.2.5. Tanı

Pankreatik steatoz tanısında histolojik incelemeyle birlikte USG (Ultrasonografi), EUS, MR, BT (Bilgisayarlı tomografi) gibi görüntüleme yöntemleri de yer almaktadır.

Histolojik incelemede yağ dağılımı eşit ve düzenli olmayabilir. Pankreastaki düzensiz yağlı birikim ikiye ayrılmaktadır. Tip 1a, tip 1b ve tip 2a, tip 2b olarak sınıflandırılır. Tip 1'de pankreas başının arka tarafı yoğun yağ replasmanından korunmuştur. Tip 2'de ise ortak safra kanalının çevresindeki bölge yağ replasmanından korunmuştur. Her iki tip de pankreasın gövde ve kuyruk kısmında yoğun yağ replasmanı olup olmamasına bağlı olarak alt gruplara ayrılır. Buna göre tip A yoğun yağ replasmanı açısından negatif, tip B ise yoğun yağ replasmanı açısından pozitif anlamına gelir (48).

Pankreatik steatozda önce intrasellüler trigliserit birikimi, ardından adiposit infiltrasyonu gelişmektedir. İntrasellüler lipit birikimi elektron mikroskobu veya immunohistokimyasal yolla görüntülenebilmektedir. Adipositler asiner ve adacık hücrelerini endokrin, parakrin ve otokrin etkileri ile etkilerken, intrasellüler lipit birikimi lipotoksisiteye yol açarak asiner ve adacık hücre hasarına sebep olurlar (49). Pankreas yağ birikimini değerlendirmek için 1978 yılında Olsen tarafından otopsi materyalleri, adiposit yüzdesine göre sınıflandırılmıştır (50).

Pankreas steatozunun tanısı histolojik tetkiklerin yanı sıra radyolojik yöntemlerle de konulabilir. Abdominal ultrason, erişimi kolay, noninvaziv ve nispeten daha ucuz bir yöntemdir. Transabdominal ultrason ile yağlı pankreas tanısı için pankreastaki yağlı alan daha hiperekojen olarak görülmektedir. Ekojeniteyi değerlendirirken ilk olarak karaciğerle karşılaştırma yapılır. Karaciğer de hiperekojen ise, ardından dalak veya böbrek ile karşılaştırılarak bir değerlendirme yapılır. Endoskopik ultrason ile pankreas, retroperitoneal yağ ile karşılaştırılarak steatoz açısından değerlendirilebilir. Aynı zamanda EUS (Endoskopik ultrasonografi) ile değerlendirmede, pankreatik steatozun derecesini belirlemek adına dalağa kıyasla ekojenite, pankreas kanalının görünümü ve pankreastaki tuz-biber noktalarının belirginliğine bakarak karar verilmektedir. Bu durum 4 farklı seviyede sınıflandırılır: Grade I ve Grade II normal pankreası temsil ederken, Grade III ve Grade IV yağlı pankreas olarak kabul edilmektedir (51).

Tablo 3. Pankreas yağlanması endoskopik ultrason ile radyolojik olarak sınıflandırılması

Grade	Ekojenite	Pankreatik Kanal	Parankimal “tuz-biber” görünümü
I	Hipo/izoejojen	Belirgin	Belirgin
II	Hiperekojen	Belirgin	Belirgin
III	Orta düzeyde hiperekoik	Orta düzeyde gizlenmiş	Orta düzeyde bulanık
IV	Ciddi hiperekoik	Ciddi şekilde ayırt edilemeyen	Bitişik yağdan ayırt edilemeyen- Ciddi şekilde ayırt edilemeyen

Not. Ekojenite dalağa göre belirlenmiştir.

Abdomen BT görüntülemesi ile de pankreas yağı hakkında bilgi elde edilebilir. Yağlı pankreasın adipoz doku ile benzer yoğunlukta olduğu görülür. Steatozis miktarı dalak ile karşılaştırılarak, Hounsfield skalası ile ölçülür. Belirli bir eşik değeri

bulunmamaktadır. Yağlı pankreas, dalağa göre daha hipodens olarak görülür. Radyasyon içermesi kullanımı açısından kısıt oluşturur.

MR pankreatik yağlanma ölçümünde en iyi görüntüleme yöntemidir. MR görüntüleme yönteminde steatozun görüntülenmesi için farklı fazlar kullanılmaktadır. T1 ve T2 sekanslarında pankreasın karaciğerden hiperintens görüntülenmesi steatoz lehinedir. Yağ, “out-of-phase” sekansında sinyal kaybı yaşar. Manyetik rezonans spektroskopisinde ektopik trigiliserit düzeyi ölçülebilir. MR, pankreatik steatozun belirlenmesinde en iyi görüntüleme yöntemi olsa da steatozis için sınır bir değer henüz belirlenmemiştir. Bununla ilgili Singh ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, pankreas yağının üst sınırı %6,2 olarak belirlenmiştir (44).

2.4.2.6. Pankreatik Steatozun Klinik Önemi

Pankreatik steatoz, NAFPD, metabolik sendrom ve tip 2 DM ile yakın ilişkilidir. Bu hastalıkların sebepleri arasında obezite de yer almaktadır. Obezitenin neden olduğu visseral adipozite, NAFPD ve NASH gelişimine yol açmaktadır. Yüksek kalori alımına bağlı olarak NEFA artışı ile trigliserit düzeyinde artış, insülin sekresyonunda azalma ve insülin direnci meydana gelir. Pankreasın beta hücrelerinde gelişen glukotoksisite ve lipotoksisite ile beta hücre disfonksiyonuna sebep olur. Aynı zamanda pankreasta sayıları artan adipositlerin, beta hücreler üzerine negatif parakrin etkisi de söz konusudur. Ancak bunlarla ilgili yapılan insan çalışmaları kısıtlıdır (52).

Obezite, akut pankreatit için bir risk faktörü olarak kabul edilir. Aynı zamanda akut pankreatitin şiddeti ile de ilişkilidir. Obezite, akut pankreatitin lokal ve sistemik komplikasyon riskini artırır ve hastalığın mortalitesinde etkili bir faktördür (53). Obeziteye bağlı olarak oluşan NAFPD, akut pankreatit üzerinde adipositlerin oluşturduğu inflamasyon ile etki eder. NAFPD’ye bağlı akut pankreatit durumu, nonalkolik steatopankreatitis olarak adlandırılır.

Ekzokrin pankreas yetmezliği, pankreas enzim üretim veya aktivasyon kusurudur. Kronik pankreatit, pankreas kanseri, pankreas cerrahisi, diyabet veya bazı konjenital hastalıklar buna yol açabilir. Teorik olarak pankreatik steatozun da ekzokrin

pankreas yetmezliğine sebep olacağı düşünülmektedir. Ancak bu teori vaka çalışmaları düzeyindedir (54).

Pankreas ve karaciğer, benzer embriyolojik kökene sahiptir. Obeziteye bağlı olarak karaciğerde gelişen nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve ardından steatohepatit, siroz ve hepatoselüler kansere ilerleyen bir prognoz süreci, pankreas ile benzerlik gösterir. Pankreasta adipositlerin artışının, pankreatik iltihap ve sonrasında gelişen fibrozis ile ilişkilendirildiği ve pankreas adenokarsinom riskini artırabileceği düşünülmektedir (55). Obezite, pankreas kanseri gelişiminde etkili bir rol oynamaktadır. Bu etkiyi açıklayan tek bir mekanizma bulunmasa da, yağ dokusunun insülin direnci, kemokin ve sitokinlerin salınımı ve senteziyle ilişkilendirildiği düşünülmektedir (56).

Pankreatikoduodenektomi cerrahisi sonrası gelişen pankreatik fistül, genellikle pankreas steatozunun daha yoğun olduğu kişilerde görülmüştür. Pankreatik steatozun, fistül gelişimi riskini artırabileceği düşünülmüş, preoperatif pankreas yağlanmasını incelemeyi hedefleyen çalışmalar bulunmaktadır (57).

2.4.2.7. Tedavi

Obezitenin pankreasta yağ birikimine katkısı bilinmektedir ve bu durum sonucunda birçok hastalık ortaya çıkmaktadır. Şu an için pankreatik steatozu tedavi etmek için özel bir ilaç bulunmasa da obeziteye bağlı yağ birikimini azaltmak için kilo kaybının etkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, obez sıçanlarda bariatrik cerrahi sonrası var olan pankreas yağlanmasının azaldığı ve pankreopatinin tersine döndüğü izlenmiştir. Ancak, bu bulguların insanlar için geçerli olup olmadığı hala belirsizdir (58). Pankreatik steatozun azaltılmasında, et tüketiminin azaltılması, alkol alımının ve sigara kullanımının kısıtlanması önerilebilir. Ancak, pankreatik steatozun hemokromatozis, kistik fibrozis gibi hastalıklardan kaynaklandığı durumlarda, kilo kaybı ve diyetin tedavide herhangi bir rolü bulunmamaktadır.

2.5. VİSSERAL ADİPOZİTE

Obez kişi sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Dünyada önde gelen morbidite ve mortalite sebeplerinden biri olarak bilinmektedir. Obezitenin artan insidansı ve sağlık sorunlarına olan katkısı, yağ dokusunu önemli bir araştırma alanı haline getirmiştir. Obeziteye bağlı ölümler tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi ile ilişkili olarak metabolik sendrom kaynaklı meydana gelir. Yapılan çalışmalarda yağ dokusunda makrofaj yoğunluğunun olduğu görülmüştür. Bunun sebebi hem preadipositlerden MCP-1 (Monosit Kemoatraktan Protein-1) salınımı ile makrofaj göçünün olması hem de preadipositlerin makrofajlara farklılaşabilmesidir. Adipositlerden, adipokin olarak bilinen bir dizi sitokin salınır. Bunlardan bazıları TNF- α , IL-6, IL-8, adiponektin ve leptindir. Leptin, yağ kütlesi ile orantılı olarak salgılanan proinflamatuvar ve iştah bastırıcı etkiye sahiptir. Adiponektin ise antiinflamatuvar etkiye sahiptir ve yağ kütlesi ile ters orantılı olarak salgılanır. Adiponektin, kendi başına antiinflamatuvar etki gösterir ve aynı zamanda antiinflamatuvar diğer sitokinlerden olan IL-10'un salınımını artırır. Özellikle santral obeziteye sebep olan batın içi yağlanma, sitokin seviyelerindeki artışla ilişkilendirilir (59).

VKİ, kilo fazlalığı ve obezite hakkında genel bilgi verir. Günlük kullanımda hesaplama kolaylığı sağlar, ancak tek başına güvenmek yetersiz olabilir. Çünkü VKİ, visseral adipozite, vücut yağ oranı ve kas oranı gibi diğer parametreler hakkında bilgi vermez. 2010 yılında 32.000 bireyle yapılan bir meta analizde, aşırı vücut yağı olan bireylerin yaklaşık yarısında, VKİ normal sınırların üzerinde çıkmıştır. Visseral adipoz doku oranı VKİ'ye kıyasla kardiyometabolik riskle daha güçlü bir ilişki gösterir (60). Bel çevresi, kadınlarda 88 cm, erkeklerde 102 cm üzerinde, visseral yağ birikimi açısından şüpheli bir durumu işaret edebilir. Visseral yağ birikimi, IL-6, TNF- α ve MCP-1 gibi sitokinlerin salınımına katkıda bulunarak inflamatuvar bir duruma yol açabilir. Bu durum, metabolik sendrom ve tip 2 diyabetin gelişiminde rol oynar. Bu nedenle visseral adipozitenin ölçümü ve tanınması büyük öneme sahiptir. (61).

İnsanlarda vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi için farklı yöntemler bulunmaktadır. DXA (Dual enerji X-ışını absorpsiyometri), bu yöntemlerden biridir. DXA, yağ dokusunu, kemik mineral kütlesini ve yağsız dokuyu değerlendiren bir noninvaziv yöntem olmasına rağmen, pahalıdır ve özel radyoloji ekipmanı gerektirir,

bu nedenle kullanımı sınırlıdır. BIA (Biyoelektriksel İmpedans Analizi) ise vücutta elektrik akımı kullanarak yağ dokusu, kas dokusu ve su içeriği hakkında bilgi sağlayan basit, noninvaziv ve hızlı bir yöntemdir (60). Visseral adipoziteyi ölçmek için MR ve BT gibi yöntemler kullanılabilir, ancak bunlar daha az ulaşılabilir ve maliyetli tetkiklerdir. Bazı çalışmalarda, visseral adipoziteyi değerlendirmek için bel çevresi, VKİ, trigliserit düzeyi ve HDL düzeyini içeren cinsiyete özgü bir hesaplama yöntemi olan VAI (Visseral Adipozite İndeksi) kullanılmıştır (62).

Artan obezite vakalarında, santral obezitenin önem kazanması ve metabolik sendromun bir bileşeni olarak kabul edilmesi, visseral adipozitenin önemini vurgulamaktadır. Visseral adipozite ölçümünde birçok parametre mevcut olmasına rağmen, kullanımı kolay, ulaşılabilir ve noninvaziv yöntemlerden biri olan BIA sıkça tercih edilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ, KAPSAMI VE TASARIMI

Bu çalışma tek merkezli, retrospektif bir vaka kontrol çalışmasıdır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 13.02.2023 tarihli 15192 sayılı (Ek 1) evrak ve Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği tarafından 09.05.2023 tarihli E-54230385-799-214935259 sayılı (Ek 2) evrak ile etik kurul onayı alınmıştır. Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu İyi Klinik Uygulama İlkelerine uygundur ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmemektedir. Çalışmaya katılan tüm katılımcılar yazılı olarak bilgilendirilmiş ve onam alınmıştır.

01/09/2022-01/03/2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Metabolik Sendrom polikliniklerine ayaktan başvuran tip 2 DM tanısı olan hastalar, retrospektif olarak incelenmiş ve bu hastalardan son 3 ay içinde herhangi bir endikasyon ile çekilen üst abdomen MR görüntüleri mevcut olanlar belirlenerek, yeniden poliklinik ziyareti için çağırılmışlardır.

Hastaların rutin takip ve tedavi süreçlerinde, açlık plazma glukozu, üre, kreatin, ALT, AST, Homa-IR, HbA1c gibi laboratuvar parametreleri kaydedilmiştir. Homa-IR değeri, $(\text{Açlık Plazma Glukozu} \times \text{Açlık İnsulin}) / 405$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Bu hesaplamada, 2,5 değerinin altında olan sonuçlar normal, üstünde olan sonuçlar ise yüksek kabul edilmiştir.

Tekrar polikliniğe çağrılan tüm hastaların yaş, cinsiyet, komorbiditeler, diyabet süresi, boy-kilo ölçümü, bel çevresi, kalça çevresi bilgileri kaydedilmiştir. Komorbiditeler olarak hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve akciğer hastalığı değerlendirilmiştir. Bel çevresi ölçümü, mezura yardımıyla subkostal bölgeden başlayarak krista iliaka anterior süperior arasındaki en dar bölgeye kadar yapılmıştır. Kalça çevresi ölçümü için ise pelvisin en geniş noktası mezura kullanılarak ölçülmüştür.

Biyoimpedans analiziyle vücut ölçümü için Tanita DC-360 cihazı kullanılmıştır. Bu cihaz aracılığıyla hastaların VKİ, yağ skoru, kas kütlesi, yağ kütlesi, yağ oranı, kas oranı, visseral adipozite değerleri ölçülmüştür. Ölçüm sırasında hastalar çıplak ayakla cihazın üzerine adım atar ve dengeli bir şekilde durur. Ölçüm işlemi genellikle 5-10 saniye arasında sonuçlanır. Biyoelektriksel impedans analiziyle, elektrotlardan hastanın vücuduna zayıf bir elektrik akımı gönderilerek bu akımın su ve yağ dokusundan farklı dirençlerde geçişiyle vücut kompozisyonu analiz edilir. Elektrik sinyali kas içinde bulunan suda daha az dirençle karşılaşırken, yağ dokusunda daha fazla dirençle karşılaşır.

Hastaların son 3 ay içinde herhangi başka bir endikasyon ile çekilmiş olan üst abdomen MR görüntüleri, uzman ve deneyimli radyologlar tarafından pankreas ve karaciğer steatozu açısından incelenmiş ve yağ fraksiyonu dereceleri belirlenmiştir. Çalışmaya katılanlar pankreasta yağlanma olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılmıştır. Çekilen üst abdomen MR tetkikleri için 1.5 Tesla güce sahip “General Electric Signa Artist” cihazı kullanılmıştır. 8 kanal faz dizilimli vücut sargısı mevcuttur. MR çekimi, yağ baskılı aksiyel T2 ağırlıklı, koronal ve aksiyel kesitlerde T2 ağırlıklı, in faz ve out faz içeren dual T1 ve IDEAL-IQ (Iterative Decomposition of water and fat with Echo asymmetry and Least Square Estimation) sekanslarını içerecek şekilde gerçekleştirilmiştir. Karaciğer yağ yüzdeleri hesaplamak için vasküler yapıları içermeyen 8 farklı segmentte, pankreas yağ yüzdeleri hesaplamak için ise pankreatik kanalı içermeyen baş, gövde ve kuyruk kesimlerinde ROI (Range of Interest) ile ölçüm yapılmıştır. Kesitler 8 mm kalınlığındadır ve 72-112 kesit içermektedir. Daha önce yapılmış bir meta analizde pankreas yağlanması için kesme değeri %6,2 olarak belirlenmiştir (44). Bu çalışmada, pankreas yağlanması olan ve olmayan grupların ayrımında MR görüntülerindeki yağ fraksiyonunun kesme değeri %6,2 olarak kabul edilmiştir.

Çalışmanın primer sonlanım noktası, tip 2 DM tanısı mevcut olan hastalardan, poliklinik ziyaretleri sırasında çeşitli nedenlerle çekilen MR görüntülerindeki pankreas yağ oranını, biyoimpedans ile ölçülen VKİ, vücut yağ oranı ve yağ kütlesi ile karşılaştırarak, yağlı pankreas tanısı için bu verilerin kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirmektir. Sekonder sonlanım noktası ise tip 2 DM tanısı olan hastaların

biyoimpedans ile ölçülen kas kütlesi, kas oranı, ağırlık, yağ skoru ve visseral adipozite gibi diğer parametrelerine de bakarak MR görüntülerinde elde edilen yağ ölçümleri ile arasında bir korelasyon olup olmadığını değerlendirmektedir.

3.2. HASTALARIN SEÇİMİ

01/09/2022-01/03/2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Metabolik Sendrom polikliniklerine ayaktan başvuran, tip 2 DM tanısı olan ve herhangi başka bir endikasyon ile son 3 ayda çekilen üst abdomen MR görüntüsü bulunan hastalar, hasta kayıt bilgilerinden ulaşılarak tekrar polikliniğe çağrıldı. Poliklinikte bilgilendirilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların onamı alındı. VKİ, vücut yağ oranı, yağ kütlesi, kas oranı, kas kütlesi, yağ skoru ve visseral adipozite değerleri Tanita cihazı ile biyoimpedans analizi yapılarak elde edildi. Ayrıca bel çevresi ölçüldü ve toplam sayıya ulaşıldığında arama ve ölçüm sonlandırıldı.

Örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında “One Way ANOVA” güç analizi kullanıldı. Çalışmanın %95 güven düzeyi ($\alpha = 0,05$) ve %90 güçle tamamlanabilmesi için gereken en düşük hasta sayısı hesaplandı. Elde edilen tanımlayıcı istatistiklere göre etki büyüklüğü 0,462 olarak bulundu. Bu doğrultuda, çalışmanın gereklerini yerine getirebilmek için pankreas yağlanması olan 63 ve pankreasta yağlanması olmayan 63 tip 2 DM hastası kontrol grubu olarak seçildi. Bu çalışmada, çekilen üst abdomen MR görüntülerinde pankreas yağlanması yok olarak kabul edilen kontrol grubu 61 kişiden oluşurken, pankreas yağlanması bulunan grup ise 79 kişiden oluşmaktadır. Pankreas yağlanması olmayan tip 2 DM tanılı kişiler kontrol grubu olarak değerlendirildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Çalışmaya katılmayı onaylayan hastalar,
- 18 yaşın üzerindeki hastalar,
- Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı mevcut olan hastalar,

- Son 3 ay içinde Dahiliye ve Metabolik Sendrom Polikliniklerinde başka sebeplerle üst abdomen MR incelemesi yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların çalışmaya dahil edilememe kriterleri:

- 18 yaş altındaki hastalar,
- Diyabetik ketoasidoz varlığı,
- Tip 1 Diyabetes Mellitus,
- Bilinen malignitesi olanlar,
- Gebelik,
- Emzirme,
- Biyoelektriksel impedans analizi ölçümleri için fiziksel olarak engeli bulunanlar,
- Ölçüm ve onam vermeye engel psikiyatrik hastalığı bulunanlar,
- Daha önce bilinen pankreas hastalığına sahip ve tedavi geçmişi olan hastalar dahil edilmemiştir.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler, SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normal bir dağılıma sahip olup olmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, IQR (interquartile range), frekans, oran) kullanılmıştır. Parametrik dağılım gösteren iki grup karşılaştırması için Independent t testi, nonparametrik gösteren iki grup karşılaştırması için ise Man Whitney U testi kullanılmıştır. İki değişken arasındaki doğrusal ilişkinin yönünü ve gücünü belirlemek için parametrik veya nonparametrik verilerin varlığına göre Pearson veya Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Ayrım eşik değerinin ortaya konması için ROC analizi kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde ise Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık, bütün değerler için $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirilmiştir.

3. BULGULAR

Bu çalışma, 01/09/2022-01/03/2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Metabolik Sendrom polikliniklerine ayaktan başvuran tip 2 DM tanılı toplam 140 hastayla gerçekleştirilmiştir. Bu hastaların 61'inde pankreas yağlanması tanısı konulurken, 79'unda pankreas yağlanması bulunmamaktadır. Hastaların yaşları 35 ile 69 arasında değişmektedir ve ortalama yaşları $55,56 \pm 8,27$ 'dir. Çalışmaya katılanların 71'i (%50,7) kadın iken 69'u (%49,3) ise erkektir. Demografik veriler Tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 4. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri

Özellikler	Ölçü Birimi	Ort±SS
Hasta yaşı	Yıl	$55,56 \pm 8,27$
DM süresi	Yıl	$9,03 \pm 7,69$
Bazal kilo	kg	$83,67 \pm 17,08$
Bazal boy	m	$1,63 \pm 0,09$
Bazal VKİ	kg/m ²	$31,59 \pm 6,24$
Bel çevresi	cm	$103,07 \pm 12,68$
Kalça çevresi	cm	$111,18 \pm 11,84$
Bel kalça oranı	cm	$0,93 \pm 0,08$

Not. N=140

Tablo 5'te hastaların Tanita cihazı ile BIA yöntemiyle ölçülen kas kütlesi, kas oranı, yağ kütlesi, yağ oranı, visseral adipozite değerleri ve MR cihazı kullanılarak ölçülen karaciğer ve pankreas yağ fraksiyonlarının ölçüm sonuçları görülmektedir.

Tablo 5. Çalışmaya katılan hastaların Tanıtı ve MR ölçüm sonuçları

Özellikler	Ölçü Birimi	Ort±SS
Kas kütlesi	kg	50,55±10,4
Kas oranı	%	61,14±10,1
Yağ kütlesi	kg	29,67±11,31
Yağ oranı	%	35,02±9,73
İç yağlanma	%	12,67±4,49
Karaciğer yağ fraksiyonu	%	10,26±7,25
Pankreas yağ fraksiyonu	%	8,72±7,12

Not. N=140

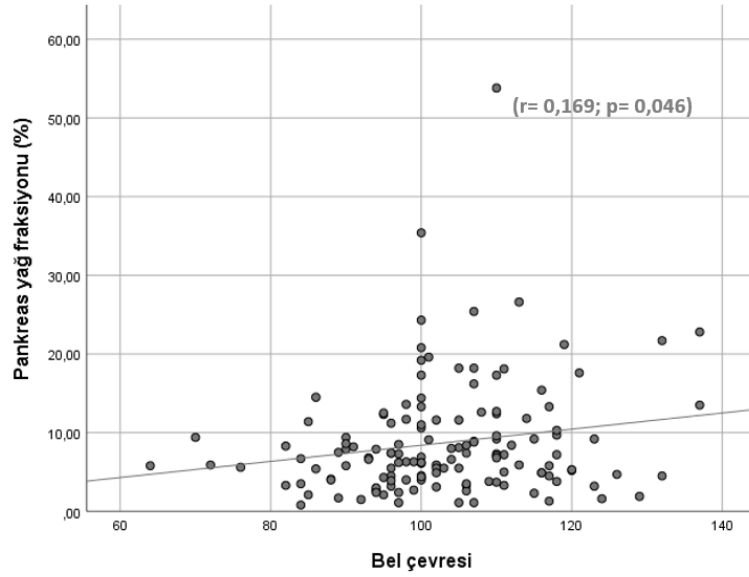
Tablo 6’da hastaların pankreas ve karaciğer yağ fraksiyonları ile vücut kompozisyon değerleri ve biyokimyasal parametreleri arasındaki ilişki varlığı görülmektedir.

Hastaların pankreas yağ fraksiyonları incelendiğinde, bel çevresi, biyoelektriksel impedans analizi yoluyla ile ölçülen iç yağlanma (visseral organ yağlanması) oranları ve AST değerleri ile ilişkilendirilmişken, diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Karaciğer yağ fraksiyonu ile BMI, bel çevresi, yağ kütlesi, yağ oranı, kas oranı, yağ skoru ve kreatinin arasından anlamlı bir ilişki olduğu gözlenirken, diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Biyoelektriksel impedans analiziyle ölçülen iç yağlanma oranı ile pankreas yağ fraksiyonu ile birlikte BMI, bel çevresi, bel/kalça oranı, yağ kütlesi, yağ oranı, kas kütlesi, kas oranı, yağ skoru ve Homa-IR değerleri arasında da anlamlı ilişki olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 6. Hastaların demografik, radyolojik ve biyokimyasal değerlerinin birbirleri ile korelasyon analizleri

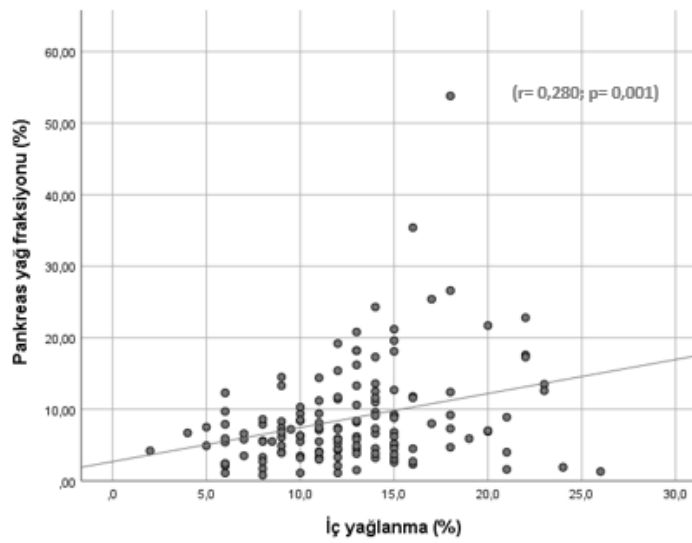
		Pankreas yağ (%)	Karaciğer yağ (%)	BMI	Bel çevresi	Bel/kalça oranı	İç yağlanma	Yağ kütlesi (kg)	Yağ oranı (%)	Kas (kg)	Kas oranı	Yağ skoru	AKŞ	HbA1- c	Homa- IR	Üre	Kreatinin	ALT	AST
Pankreas yağ (%)	r	1,000	0,054	0,121	,169*	0,011	,280**	0,120	0,078	0,068	-0,079	0,106	-0,057	-0,007	-0,002	0,067	0,036	0,020	,205*
	p		0,527	0,155	0,046	0,900	0,001	0,159	0,360	0,424	0,351	0,212	0,503	0,933	0,980	0,432	0,669	0,818	0,015
Karaciğer yağ (%)	r			,329**	,258**	0,005	0,006	,309**	,250**	-0,027	-,291**	,283**	0,003	-0,024	0,123	-0,018	,188*	-0,031	-0,061
	p			0,000	0,002	0,954	0,945	0,000	0,003	0,751	0,000	0,001	0,975	0,778	0,147	0,836	0,026	0,714	0,475
BMI	r				,707**	0,103	,583**	,859**	,676**	0,158	-,656**	,829**	0,079	0,020	,253**	0,052	0,096	0,044	-0,059
	p				0,000	0,228	0,000	0,000	0,000	0,061	0,000	0,000	0,351	0,818	0,003	0,541	0,257	0,602	0,490
Bel çevresi	r					,410**	,632**	,647**	,395**	,326**	-,390**	,546**	0,066	0,044	,180*	0,146	,218**	0,050	0,049
	p					0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,441	0,606	0,033	0,086	0,010	0,554	0,569
Bel/kalça oranı	r						,298**	-0,041	-,207*	,359**	,198*	-0,119	0,019	0,048	0,028	0,062	0,095	-0,083	-0,064
	p						0,000	0,635	0,014	0,000	0,019	0,162	0,827	0,577	0,742	0,464	0,263	0,330	0,454
İç yağlanma	r							,541**	,254**	,426**	-,251**	,430**	0,071	0,056	,171*	0,158	0,135	0,149	0,090
	p							0,000	0,002	0,000	0,003	0,000	0,401	0,511	0,043	0,063	0,110	0,080	0,292
Yağ kütlesi(kg)	r								,879**	-0,094	-,848**	,960**	0,061	-0,018	,191*	0,067	0,099	0,119	0,018
	p								0,000	0,271	0,000	0,000	0,477	0,834	0,024	0,431	0,246	0,162	0,828
Yağ oranı(%)	r									-,506**	-,953**	,950**	0,023	-0,066	0,165	0,001	0,023	0,056	-0,003
	p									0,000	0,000	0,000	0,786	0,435	0,051	0,989	0,784	0,512	0,974
Kas (kg)	r										,552**	-,285**	0,036	0,075	-0,046	0,056	0,128	-0,009	-0,014
	p										0,000	0,001	0,675	0,378	0,586	0,512	0,130	0,919	0,867
Kas oranı	r											-,909**	-0,039	0,039	-,182*	-0,037	-0,059	-0,078	-0,011
	p											0,000	0,647	0,647	0,031	0,665	0,492	0,361	0,893
Yağ skoru	r												0,040	-0,027	,193*	0,027	0,063	0,088	0,008
	p												0,641	0,756	0,023	0,750	0,462	0,303	0,927
AKŞ	r													,565**	,448**	0,025	0,033	0,058	-0,104
	p													0,000	0,000	0,772	0,697	0,497	0,222
HbA1-c	r														,178*	0,161	0,135	-0,070	-0,146
	p														0,035	0,057	0,112	0,410	0,085
Homa-IR	r															-0,045	-0,084	,389**	0,109
	p															0,598	0,322	0,000	0,199
Üre	r																,469**	0,117	0,117
	p																0,000	0,170	0,168
Kreatinin	r																	0,017	0,109
	p																	0,844	0,199
ALT	r																		,733**
	p																		0,000

Şekil 2’de hastaların pankreas yağ fraksiyonları ile bel çevresi arasında pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki bulunmuştur. ($r = 0,169$; $p = 0,046$)



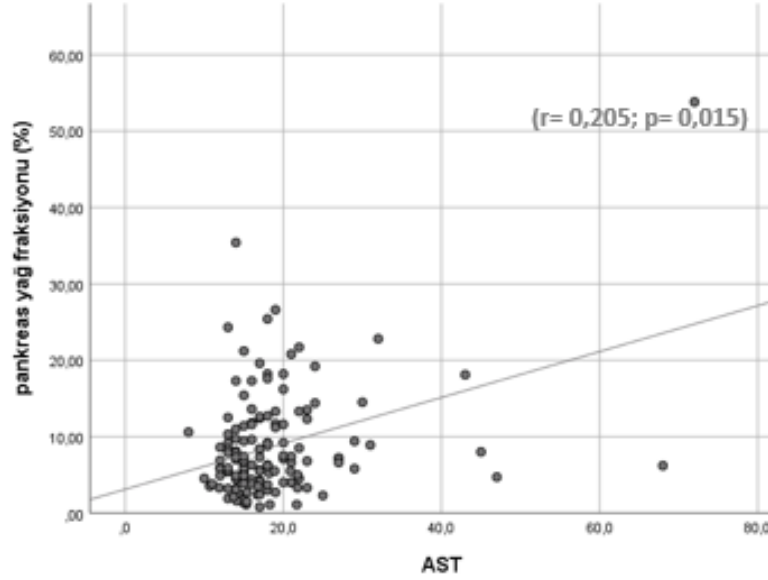
Şekil 2. Pankreas yağ fraksiyon oranları ile bel çevresi arasındaki ilişki

Şekil 3’te Hastaların pankreas yağ fraksiyonları ile iç yağlanma oranları arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki bulunmuştur. ($r = 0,280$; $p = 0,001$)



Şekil 3. Pankreas yağ fraksiyon oranları ile iç yağlanma oranlarının ilişkisi

Şekil 4’te, pankreas yağ fraksiyonları ile karaciğer fonksiyon testlerinden biri olan AST arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur. ($r = 0,205$; $p = 0,015$)

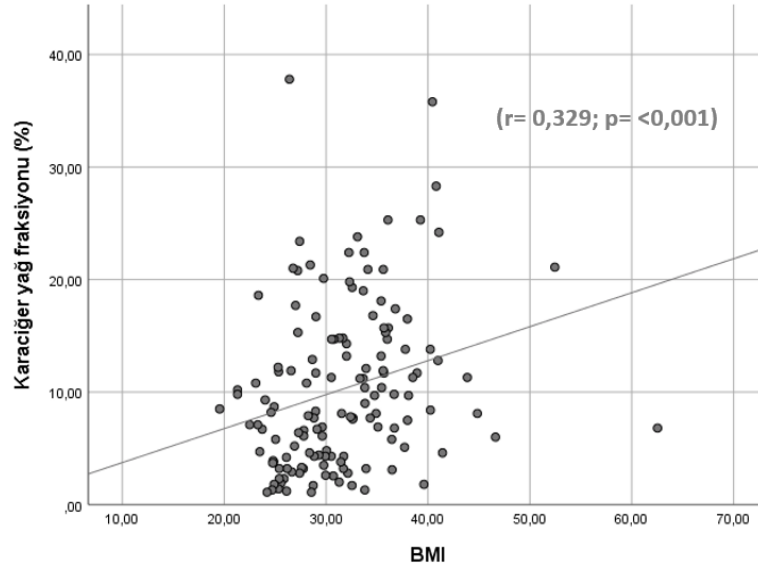


Şekil 4. Pankreas yağ fraksiyon oranları ile AST değerlerinin ilişkisi

Karaciğer yağ fraksiyonu oranı ile pankreas yağ fraksiyon oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. ($r = 0,054$; $p = 0,527$).

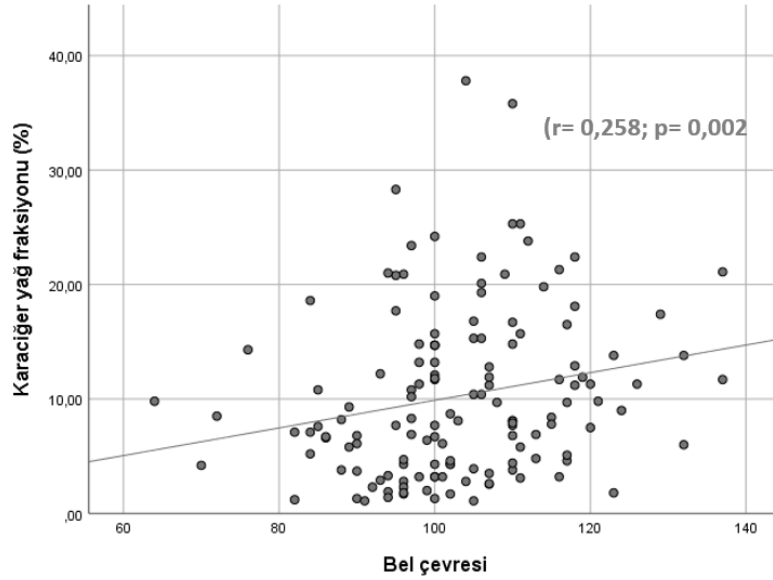
Bunun yanı sıra, karaciğer yağ fraksiyonu oranı ile BMI, bel çevresi, serum kreatinin düzeyleri, biyoelektriksel impedans analiziyle ölçülen yağ oranı, yağ skoru arasında pozitif yönde, biyoelektriksel impedans analiz yöntemiyle ölçülen kas oranı arasında ise negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Şekil 5’te karaciğer yağ fraksiyonu oranı ile BMI arasında istatistiksel olarak pozitif yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. ($r = 0,329$; $p = < 0,001$)



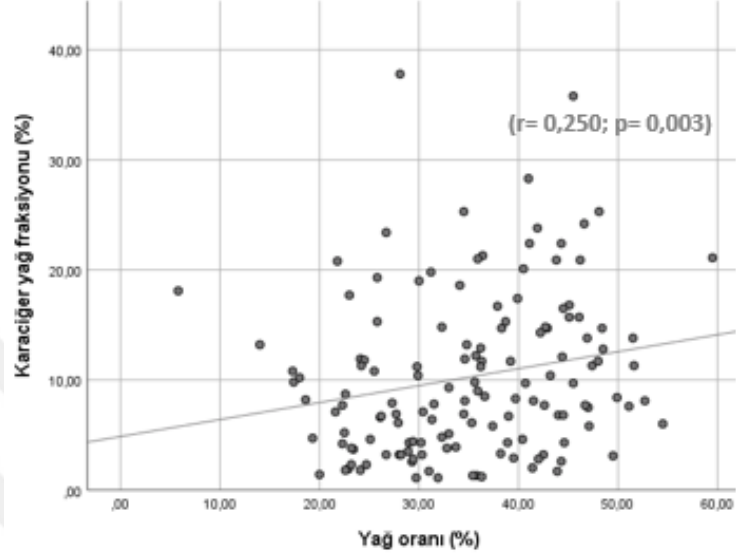
Şekil 5. Karaciğer yağ fraksiyon oranları ile BMI arasındaki ilişki

Şekil 6’da karaciğer yağ fraksiyonu oranı ile bel çevresi arasında istatistiksel olarak pozitif yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. ($r = 0,258$; $p = 0,002$)



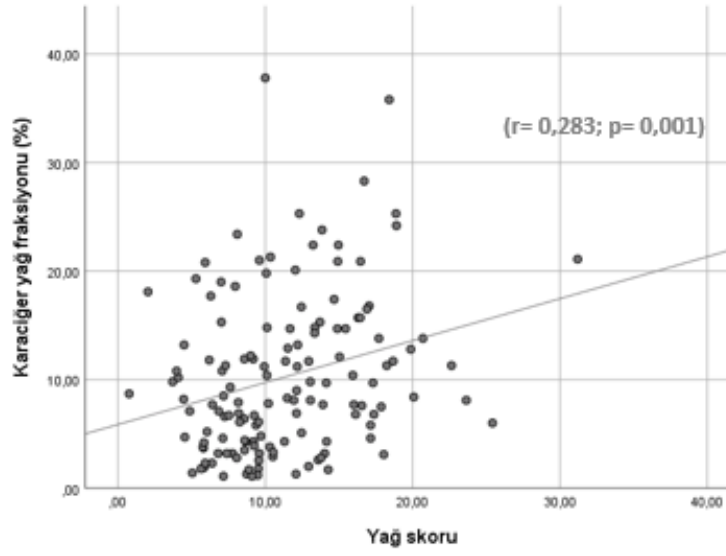
Şekil 6. Karaciğer yağ fraksiyon oranları ile bel çevresi arasındaki ilişki

Şekil 7’de karaciğer yağ fraksiyonu oranı ile tüm vücut yağ oranı arasında istatistiksel olarak pozitif yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. ($r = 0,250$; $p = 0,003$).



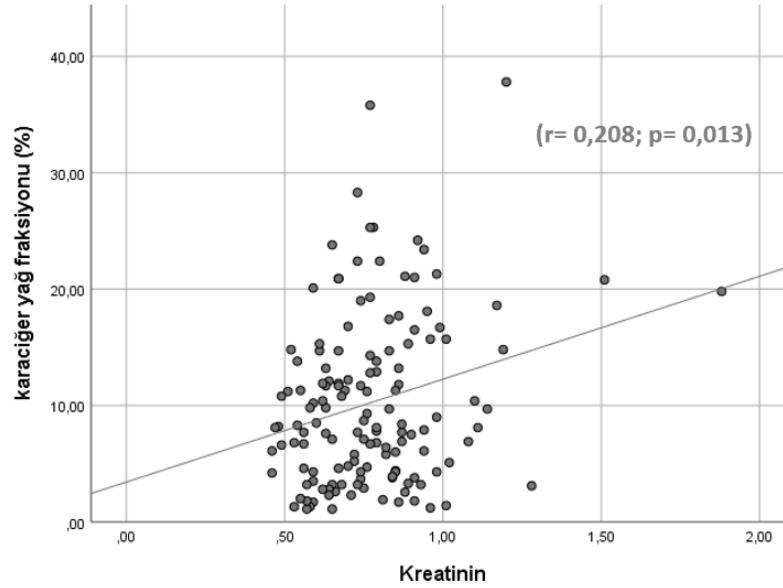
Şekil 7. Karaciğer yağ fraksiyon oranları ile tüm vücut yağ oranları arasındaki ilişki

Şekil 8’de karaciğer yağ fraksiyonu oranı ile yağ skoru arasında istatistiksel olarak pozitif yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. ($r = 0,283$; $p = 0,001$)



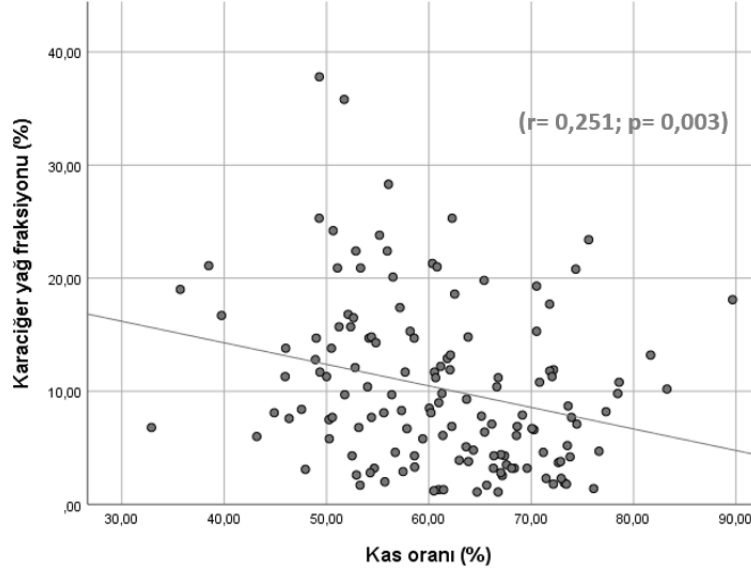
Şekil 8. Karaciğer yağ fraksiyon oranları ile yağ skoru arasındaki ilişki

Şekil 9’da karaciğer yağ fraksiyonu oranı ile serum kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. ($r = 0,208$; $p = 0,013$)



Şekil 9. Karaciğer yağ fraksiyon oranları ile serum kreatinin seviyeleri arasındaki ilişki

Şekil 10'da karaciğer yağ fraksiyonu oranı ile kas oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki saptanmıştır. ($r = -0,251$; $p = 0,003$)



Şekil 10. Karaciğer yağ fraksiyon oranları ile kas oranları arasındaki ilişki

Pankreas yağ fraksiyonu yüksek veya normal olan gruplar arasında yapılan vücut kompozisyonu ve laboratuvar parametreleri karşılaştırmasında, yalnızca iç yağlanma oranları ($p: 0,013$) ve AST değerleri ($p: 0,013$) arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Pankreas yağ fraksiyonu yüksek olan grupta, AST ve iç yağlanma oranlarının diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 7. Pankreas yağ fraksiyon değerlerinin vücut kompozisyon parametreleri ile karşılaştırılması

	Formül	Tüm Hastalar	Pankreas Yağ Fraksiyonu < 6,2	Pankreas Yağ Fraksiyonu ≥ 6,2	p değeri
Yaş	Ort±SS	55,56±8,27	54,57±8,69	56,32±7,9	0,448
	Medyan(IQR)	56 (9)	56 (12)	55 (9)	
DM süresi	Ort±SS	8,72±7,12	3,8±1,5	12,51±7,42	0,274
	Medyan(IQR)	7 (7)	4 (2,4)	10 (7)	
Bel çevresi	Ort±SS	103,07±12,68	101,91±13,97	103,96±11,61	0,365
	Medyan(IQR)	102(14)	100(18)	104(13)	
Bel kalça oranı	Ort±SS	0,93±0,08	0,93±0,08	0,93±0,08	0,843
	Medyan(IQR)	1(0,08)	1(0,08)	1(0,1)	
BMI	Ort±SS	31,59±6,24	31,16±5,74	31,91±6,63	0,870
	Medyan(IQR)	31(8)	32(10)	31(7)	
Yağ oranı (%)	Ort±SS	35,02±9,73	34,69±10,26	35,28±9,36	0,888
	Medyan(IQR)	35(15)	36(18)	35(4)	
İç yağlanma	Ort±SS	12,67±4,49	11,71±4,62	13,41±4,27	0,013
	Medyan(IQR)	12(7)	12(6)	13(5)	
Kas oranı (%)	Ort±SS	61,14±10,1	61,72±10,57	60,7±9,77	0,735
	Medyan(IQR)	61(15)	60(18)	61(13)	
Karaciğer yağ fraksiyonu (%)	Ort±SS	10,26±7,25	10,1±6,47	10,38±7,84	0,845
	Medyan(IQR)	8(10)	8(9)	8(11)	

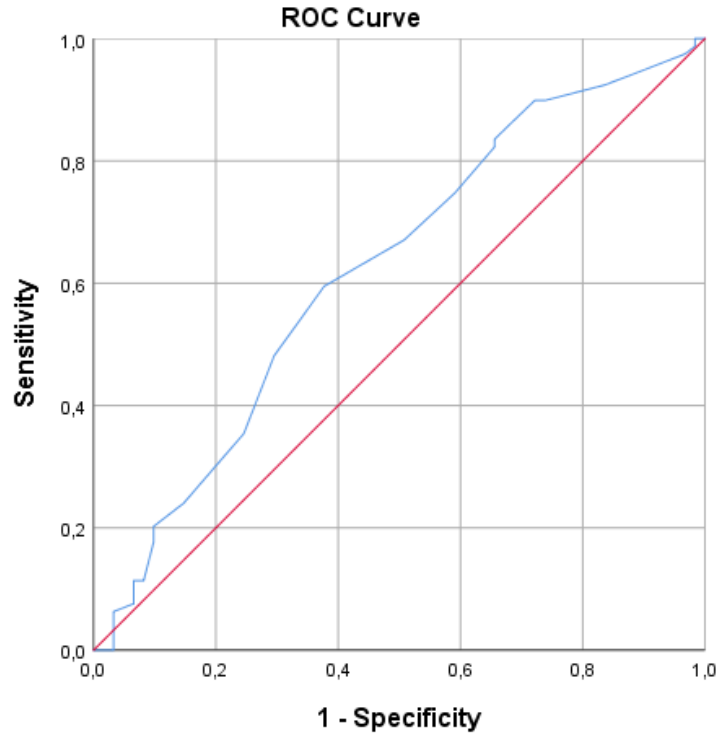
Not. Tüm hastaların sayısı N=140, Pankreas Yağ Fraksiyonu < 6,2 N=61, Pankreas Yağ Fraksiyonu ≥ 6,2 N=79

Tablo 8. Pankreas yağ fraksiyon değerlerinin laboratuvar parametreleri ile karşılaştırılması

	Formül	Tüm Hastalar	Pankreas Yağ Fraksiyonu < 6,2	Pankreas Yağ Fraksiyonu ≥ 6,2	p değeri
AKŞ	Ort±SS	152,83±60,56	161,04±68,01	146,49±53,7	0,338
	Medyan(IQR)	137(70)	140(80)	134(68)	
HbA1c	Ort±SS	7,99±2,03	8,17±2,37	7,85±1,73	0,819
	Medyan(IQR)	7(2,5)	7(2,2)	8(2,4)	
Homa-IR	Ort±SS	4,91±11,95	6,33±17,55	3,82±3,82	0,460
	Medyan(IQR)	2(3,5)	3(3,5)	2(3,6)	
Üre	Ort±SS	31,18±10,28	30,54±8,56	31,67±11,46	0,858
	Medyan(IQR)	30(9)	29(8)	30(10)	
Kreatinin	Ort±SS	0,77±0,2	0,75±0,17	0,79±0,22	0,635
	Medyan(IQR)	1(0,24)	1(0,27)	1(0,24)	
AST	Ort±SD	22,52±16,52	20,86±10,57	23,8±19,91	0,013
	Medyan(IQR)	19(9)	19(10)	19(12)	
ALT	Ort±SD	18,65±8,58	16,8±5,37	20,09±10,21	0,713
	Medyan(IQR)	17(6)	15(4)	18(6)	

Not. Tüm hastaların sayısı N=140, Pankreas Yağ Fraksiyonu < 6,2 N=61, Pankreas Yağ Fraksiyonu ≥ 6,2 N=79

Pankreas yağ fraksiyonu değerlerine göre yağlanma sınırı >6,2 olarak kabul edildiğinde, bu sınırın üzerinde ve altındaki iç yağlanma değerleri (sırasıyla $13,41 \pm 4,27$ ve $11,71 \pm 4,62$; $p: 0,013$) arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir. Şekil 11’de, iç yağlanma değerlerinin hangi düzey üzerinde pankreas yağlanmasını gösterdiğini, bir cut-off değer ile belirlemek amacıyla yapılan ROC analizi gösterilmiştir.



Şekil 11. ROC eğrisi

ROC eğrilerinin altında kalan alanlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p: 0,0112$). Optimum cut-off değeri >12 olarak belirlendi. Tablo 9’da kesme noktasındaki “sensitivity” (duyarlılık) 59,49 ve “specificity” (özgüllük) 62,30 olarak belirlendi.

Tablo 9. ROC Eğrisi Analiz Tablosu

Tanım	Değer
AUC	0,622
Standart Hata	0,0481
95% Güven Aralığı	0,536 ile 0,703 arasında
z değeri	2,536
p (Alan=0.5)	0,0112
Youden index J	0,2179
Cut-off Değeri	>12
Sensitivity (Duyarlılık)	59,49
Specificity (Özgüllük)	62,30

Not. AUC: ROC eğrisinin altında kalan alan

Tablo 10’da çalışmaya katılan tip 2 DM tanılı hastaların sahip oldukları ek kronik hastalıkları ile pankreas ve karaciğer fraksiyon oranlarının karşılaştırılması gösterilmiştir. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve kronik akciğer hastalığı varlığının pankreas ve karaciğer yağ fraksiyonları üzerine belirgin etkilerinin olmadığı görülmüştür.

Tablo 10. Kronik hastalıkların pankreas ve karaciğer yağ fraksiyonları üzerine etkileri

	Var / Yok	Pankreas yağ fraksiyonu (%)	p	Karaciğer yağ fraksiyonu (%)	p
Hipertansiyon	(+)	9,71±7,02	0,09	10,72±7,09	0,308
	(-)	7,87±7,13		9,86±7,41	
Koroner arter hastalığı	(+)	11,75±8,33	0,219	7,36±5,09	0,183
	(-)	8,43±6,96		10,52±7,38	
Kalp yetmezliği	(+)	10,13±8,2	0,344	10,13±8,2	0,642
	(-)	8,68±6,8		8,68±6,8	
Akciğer hastalığı	(+)	10,13±7,29	0,614	10,36±8,22	0,925
	(-)	8,68±7,1		10,25±7,26	

4. TARTIŞMA

Obezite hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeler için önemli bir sağlık sorunudur. Obeziteyle birlikte vücutta karaciğer, böbrek, kalp gibi organlarda steatozis riski artar. Karaciğerde yağ birikimi, NAFLD'ye (nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı) sebep olur. Araştırmalar, diyabet, obezite ve kilo artışıyla birlikte NAFLD prevalansının arttığını göstermektedir. (63). NAFLD ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen, pankreatik steatoz genellikle göz ardı edilmiş ve bu konuda yapılan çalışmalar daha sınırlıdır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, nonalkolik steatohepatitin yanı sıra pankreas yağlanması da dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalarda pankreas yağlanmasının artış gösterdiği görülse de henüz beklediği ilgiyi tam anlamıyla kazanamamıştır.

Obezite vakalarındaki artış, birçok hastalığın ve komplikasyonun ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Obezite, tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık gibi birçok hastalığa sebep olmaktadır (64). Araştırmalar, obeziteyle birlikte artan yağ dokusunun vücutta sadece yağ depolama alanı olmadığını, aynı zamanda endokrin etkilerinin de olduğunu göstermektedir. Adipositler, salgıladıkları adiponektin ve leptin ile vücutta birçok metabolik olayda rol oynayan aktif endokrin organlar olarak değerlendirilmektedir (46). Kemirgenler üzerinde yapılan bir çalışmada, obez farelerde pankreas ağırlığı, pankreas yağ oranı, kolesterol miktarı, IL-1 β ve TNF- α seviyelerinde artış olduğu görülmektedir (43). Pankreas yağlanması, obezite ve metabolik sendrom ile ilişkilidir. Pankreatik steatozisin tip 2 DM, pankreas ekzokrin disfonksiyonu, akut pankreatit, pankreas kanseri ve postoperatif pankreatik fistül oluşumunda etkili olduğu bilinmektedir.

Pankreas yağlanması tanısı için görüntüleme yöntemleri ve histoloji kullanılmaktadır. Biyopsi, invaziv bir yöntem olduğu için pankreas yağlanması teşhisinde öncelikle görüntüleme yöntemleri tercih edilmektedir. Transabdominal ultrason ve abdomen BT, pankreas yağlanması tanısında kullanılan görüntüleme yöntemlerindendir. Ancak, pankreas steatozu tanısı için MR görüntüleme, altın

standart olarak kabul edilen bir yöntemdir ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır (65).

Çalışmada pankreas yağlanması oranı ile biyoimpedans analizi ile elde edilen vücut kompozisyonu değerleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Toplamda 140 tip 2 DM tanılı hastadan oluşan grup, cinsiyet açısından dengeli bir dağılıma sahiptir (%49,3 kadın, %50,7 erkek). Hasta grubunun yaş ortalaması $55,56 \pm 8,27$ yıldır ve yaş aralığı 35 ile 69 arasında değişmektedir. Çalışmada yer alan 140 tip 2 DM tanılı hasta, pankreas yağlanması olan ve olmayan iki farklı gruba ayrılmıştır. Pankreas yağlanması için sınır 6,2 olarak belirlenmiştir. Bu sınırı belirlerken literatürdeki çalışmalar dikkate alınmıştır. 1209 sağlıklı bireyi içeren meta-analizde, MRG ile elde edilen pankreas yağ yüzdesinin ağırlıklı ortalaması %4,48 ve ağırlıklı standart sapması %0,87 olarak bulunmuştur. Sağlıklı çalışma popülasyonunda pankreas yağlanması için üst sınır %6,2 olarak belirlenmiştir (44). Pankreas yağlanması %6,2'nin altında olan 61 hasta ile %6,2 ve üstünde olan 79 hasta bulunmaktadır. Yaşlar açısından bu iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmaya katılan hastaların diyabet süresinin ortalaması $9,03 \pm 7,69$ yıldır. Pankreas yağlanması olan ve olmayan gruplar arasında diyabet süresi açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Hastalar, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve akciğer hastalıkları gibi kronik hastalıklar açısından incelenmiş ve bu hastalıkların pankreas ve karaciğer yağ fraksiyonu üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde, 10 yıllık prospektif kohort çalışmasında toplam 631 denneğin, yeni tanı diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, iskemik kalp hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve pankreas kanseri açısından incelendiği görüldü. Yağlı pankreasın, diğer metabolik risk faktörleriyle düzeltilerek ele alındığında bağımsız olarak diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu gözlenirken, hipertansiyon ve dislipidemi ile herhangi bir ilişkisi bulunmadığı tespit edilmiştir. Kardiyovasküler hastalık ve pankreas kanseri, anlamlı karşılaştırma yapılamayacak kadar seyrek olarak sonuçlanmıştır (66). Wong ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, pankreatik steatoz ve NASH tanıları olan denekler, hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnci açısından incelenmiştir. Çalışma sonucunda yağlı pankreas ve NASH hastalıklarının hipertansiyon gelişimine katkıları olduğu gösterilmiştir (67). Zhou ve arkadaşları

tarafından 1190 kişiyle yürütülen bir çalışmada, pankreatik steatoz ile hipertrigliseridemi, obezite, diyabet gibi metabolik sendrom parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (68).

Bu çalışmada, pankreas yağ fraksiyonu ile bel çevresi ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir, ancak bu ilişki pozitif yönde oldukça zayıftır. Pankreatik steatozisi olan ve olmayan iki grup arasında da bel çevresi ölçümleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,365$). Vücut kitle indeksi ile pankreas yağ fraksiyonu arasındaki ilişki için p değeri 0,155 olarak bulunmuştur. Pankreatik steatozisi olan ve olmayan iki grup arasında elde edilen p değeri ise 0,87'dir. Bu sonuçlar, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığını göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda, bel çevresi ölçümlerinin tek değişkenli ve yaş, cinsiyete göre çok değişkenli analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (44). Bu çalışma, diğer çalışmalarla benzer şekilde VKİ ve bel çevresinin NAFPD için belirteç olamayacağı sonucuna varmaktadır. Singh ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma, VKİ ve bel çevresinin NAFPD ile anlamlı bir ilişkisi olmamasının, metabolik olarak hastalık oluşturma riski düşük olan obezite grubunun varlığı ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Yapılan diğer bir çalışmada, obez adölesanlar arasında pankreatik steatozun, bozulmuş insülin yanıtı ve beta hücre disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular, pankreatik steatozun pankreasın endokrin disfonksiyonuna sebep olabileceğini göstermektedir (69).

Tanita cihazıyla ölçülen visseral yağ oranları ile pankreas yağ fraksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p = 0,001$, $r = 0,28$). Sonuçlar, pankreas yağ fraksiyonu ile visseral adipozite değerleri arasında anlamlı bir ilişkinin varlığını göstermektedir. Pankreas yağlanması olan ve olmayan gruplar arasındaki visseral adipozite oranları karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir ($p = 0,013$). Rossi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma, bu çalışma ile benzer şekilde visseral yağ dokusunun pankreasta lipit birikimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (70). Aynı şekilde, diğer çalışmalarda da pankreatik steatoz ile visseral yağ arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (71, 72). Bu

sonuçlar, visseral adipozitenin pankreas yağlanmasını öngörmeye bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmanın diğer çalışmalardan farklı yanı, visseral adipozitenin noninvaziv, ekonomik ve ulaşılabilir bir yöntem olan biyoelektriksel impedans yöntemi ile elde edilmesidir.

Çalışmanın sonuçlarına göre, biyoelektriksel impedans analizi ile ölçölen iç organ yağlanması oranının 12'nin üzerinde olması, pankreas yağlanması açısından anlamlı bir belirteç olarak kabul edilebilir. İç yağlanma oranı için yapılan ROC eğrilerinin altında kalan alanlar, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,0112$). Optimum kesim noktası >12 olarak belirlenmiştir. Kesme noktasındaki duyarlılık 59,49 ve özgülük 62,30 olarak belirlenmiştir. Bu sonuç, çalışmanın hipotezi açısından anlamlıdır. Sonuç olarak, biyoelektriksel impedans analizi ile ölçölen visseral yağlanma oranının 12'nin üzerinde olması, pankreas yağlanması tanısı için kolay, ulaşılabilir ve noninvaziv bir belirteç olarak kabul edilebilir. Bu sonuçlar, pankreatik steatoz tanısı koymak için önemli bir araç olabileceğini göstermektedir.

Visseral adipozite ile bel çevresi, VKİ, bel/kalça oranı, yağ kütlesi, yağ oranı, kas kütlesi, kas oranı, yağ skoru ve Homa-IR arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak bel/kalça oranı, yağ kütlesi, yağ oranı, kas kütlesi, kas oranı, yağ skoru ile pankreas yağ fraksiyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca, pankreatik steatoz olan ve olmayan gruplarda da bel/kalça oranı, yağ kütlesi, yağ oranı, kas kütlesi, kas oranı, yağ skoru için anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Karaciğer yağ fraksiyonu ile pankreas yağ fraksiyonu oranı arasında da anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Pankreatik steatoz olan ve olmayan iki grubun karaciğer fraksiyonları değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak Van Geenen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, pankreas yağı ile NASH arasındaki ilişkiyi incelemiş ve aralarında anlamlı bir ilişki tespit etmiştir. Yapılan çalışmada elde edilen veriler histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın kurulan hipotezine göre, VKİ ve insölin direnci ile oluşan pankreatik steatoz, hepatik steatoz, hepatik insölin direnci ve NASH oluşumuna yol açmaktadır. Pankreas yağında özellikle %15 ve üzerinde kesme değeri ile NASH arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. VKİ ile yapılan ayarlamalardan sonra bu korelasyon anlamlı

bulunmamıştır (73). Toplam 161 kişinin dahil olduğu analizlerden elde edilen başka verilerde, pankreas yağı ile karaciğer yağ oranı istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p = 0,033$, $r = 0,793$) (44).

Çalışmanın sonuçları ile literatürdeki çalışmalar arasındaki uyumsuzluğun temel nedeni, çalışmanın retrospektif bir tasarıma sahip olması ve sınırlı bir hasta sayısını içermesiyle açıklanabilir. Gelecekte yapılacak çalışmalar, obezite, diyabet gibi komorbid hastalıkların yanı sıra antropometrik ölçümler, yaş, cinsiyet ve lipid profili gibi ek parametreleri içererek, pankreatik steatoz ile NASH arasındaki ilişkiyi daha kapsamlı bir şekilde araştırmayı hedeflemelidir.

Çalışmada açlık kan şekeri, HbA1c, Homa-IR değerleri ile pankreas yağ fraksiyonu arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Pankreas yağlanması olan ve olmayan gruplar arasında açlık kan şekeri, HbA1c, Homa-IR değerleri açısından da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmanın tasarımında tip 2 DM tanılı hastalar üzerinden pankreas yağlanmasını araştırılmaktadır. Diyabetik olmayan hastaların da dahil edildiği bir çalışma tasarlanması, bu parametreler açısından daha farklı sonuçlar elde edebileceği hipotezini desteklemektedir.

NAFPD'de yükselen pankreas trigliserit seviyeleri, beta hücre disfonksiyonuna yol açarak insülin duyarlılığının azalmasına ve sonuç olarak tip 2 DM ve metabolik sendrom gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir. Lee ve arkadaşlarının, diyabet tanısı olmayan gruplar arasında pankreasta yağ birikiminin klinik etkileri üzerine yaptığı bir çalışmada, insülin direnci, metabolik sendrom ve pankreas yağlanmasının birbiriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, yağlı pankreasın ektopik yağ birikimi göstergesi olabileceğine ve insülin direnci ile ilişkili olduğuna dikkat çekilmektedir (72). Başka bir çalışmada ise yağlı pankreası olan bireylerde Homa-IR değerlerinde artış gözlemlenmiştir (67).

Bu çalışmaların aksine, pankreas yağ birikiminin bozulmuş açlık glukozu ve/veya bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerdeki beta hücre disfonksiyonuna etkisini inceleyen başka bir çalışmada, pankreas yağının beta hücre fonksiyonu ile doğrudan bir ilişkisi olmadığı görülmüştür. Ancak bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransında, pankreas yağ oranının arttığı tespit edilmiştir (52).

Diğer bir çalışmada, pankreas yağının beta hücre disfonksiyonunu etkileyebileceği, ancak bu etkinin diyabeti olmayan bireylerde daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Diyabetik bireylerde, pankreas yağlanması dışındaki faktörlerin beta hücre disfonksiyonunu etkileme derecesinin, pankreas yağlanmasına göre daha fazla olduğu düşünülmektedir (74).

Bu çalışma, literatürdeki diğer çalışmalara paralel olarak pankreas yağlanmasını diyabetik bireylerde incelemiştir. Çalışmada, diyabetik bireylerin Homa-IR değerleri ile pankreas yağ fraksiyonu oranları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Anlamlı bir ilişki bulunmamasının nedeni, diyabetik hastalarda pankreas yağlanmasını etkileyen faktörler arasında insülin direnci dışında başka metabolik etmenlerin daha baskın olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır.

Üre, kreatinin ve ALT değerleri ile pankreas yağ fraksiyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, AST değeri ile pankreas yağ fraksiyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p = 0,015$). Benzer şekilde, pankreas yağlanması olan ve olmayan gruplar arasında üre ve kreatinin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. ALT düzeyi pankreatik yağlanması olan grupta yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. AST ise pankreatik yağlanması olan grupta yüksek bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,013$).

Wang ve arkadaşlarının 8097 denek üzerinde gerçekleştirdiği ve deneklerin yağlı pankreas olan ve olmayan olarak ikiye ayrıldığı kesitsel çalışmada, yağlı pankreas ile AST ve ALT düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (75). Ayrıca, başka bir çalışma, yağlı pankreası olan ve olmayan kontrol grubu arasında AST, ALT ve GGT seviyeleri yağlı pankreasta daha yüksek seviyede görülmüştür (72).

Bu çalışmada, hastaların karaciğer yağ fraksiyonu oranları ile VKİ ve bel çevresi değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Literatürdeki çalışmalar da benzer şekilde NASH ile VKİ ve bel çevresi arasında pozitif yönlü ilişkinin olduğunu göstermektedir. Milic ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, NASH ile VKİ ve bel çevresi değerleri arasında

anlamli bir ilişki bulunmuştur (76). Karaciğer yağ fraksiyonu ile biyoimpedans analizi yoluyla ölçölen yağ kitlesi, yağ skoru ve yağ oranı istatistiksel olarak pozitif yönde anlamli bir ilişki tespit edilmiştir. Bu sonuç, literatürdeki çalışmalardaki NASH ile metabolik sendrom ve insölin direnci arasındaki güçlü ilişkinin bu çalışmadaki NASH ile VKİ, bel çevresi, yağ oranı ve yağ kitlesi arasındaki pozitif yönlü anlamli ilişkiyle uyumlu olduğunu göstermektedir (77). Ayrıca, kas kütleli ile karaciğer yağ fraksiyonu arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamli bir ilişki bulunmuştur.

Çalışmanın bazı kısıtları mevcuttur. Öncelikle, alışma retrospektif bir tasarıma sahiptir. Prospektif bir tasarım bilimsel olarak daha fazla değer taşır, ancak uygulama açısından zorluklar nedeniyle bu çalışma retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, alışma tek bir merkezde ve sınırlı sayıda hastayla gerçekleştirilmiştir. İlerleyen dönemlerde prospektif, çok merkezli ve daha fazla hasta sayısını içeren çalışmaların yapılması bilimsel değeri daha da artıracaktır. Pankreas yağlanması ile ilişkilendirilen komorbid hastalıklar listesinin (örneğin hiperlipidemi) daha kapsamlı olması, pankreas yağlanmasındaki diğer hastalıklar üzerindeki etkisi hakkındaki bilgiyi artıracaktır. Aynı zamanda, çalışmaya diyabetin mikrovasküler komplikasyonları dahil edilerek, pankreas yağlanması ile biyoimpedans analizi verileri arasındaki ilişkinin daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi düşünölebilir. Çalışmadaki hasta grubunun tamamının diyabet tanılı olması nedeniyle, diyabeti olmayan bireylerde pankreas yağlanmasındaki etkileri değerlendirilememiştir. Ayrıca, alışma pankreas yağlanmasını değerlendirmek için MR görüntölemenin noninvaziv bir yöntem olarak kullanılmasının bilimsel açıdan olumlu bir yanı bulunmaktadır. Ancak etik nedenlerle, sağlıklı bireyler veya tıbbi endikasyon dışındaki hastalar üzerinde MR görüntölemenin uygulanamaması, çalışmanın temel kısıtlamalarından birini oluşturmaktadır.

Yapılan alışmalar incelendiğinde, bel çevresi ve VKİ ile pankreas yağlanması arasındaki ilişki üzerine birçok araştırma mevcut olmasına rağmen, biyoelektriksel impedans analizi ile elde edilen verilerin pankreas yağlanması ile ilişkisini inceleyen çalışma sayısının sınırlı olması, bu çalışmanın olumlu bir yanıdır. Daha geniş bir hasta grubuyla gerçekleştirilen prospektif çalışmaların artması, pankreas yağlanmasıyla ilgili henüz tam olarak aydınlatılmamış konulara ışık tutma potansiyeline sahiptir.

5. SONUÇLAR

Bu çalışma, pankreas yağlanması tanısında biyoelektriksel impedans analizi ile elde edilen verilerin kullanılabileceğini göstermektedir. Visseral adipozite oranı ile pankreas yağlanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu bulgu, visseral adipoziteyi ölçebilen biyoelektriksel impedans analizi yönteminin pankreas yağlanması tanısında potansiyel bir araç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Visseral adipozite oranının 12'nin üzerinde olması, pankreas yağlanması için bir uyarıcı işlev görebilir. Pankreas yağlanması tanısında kullanılan maliyetli ve sınırlı erişime sahip yöntemlerin yerine, biyoelektriksel impedans analizi gibi daha ekonomik ve ulaşılabilir bir alternatif düşünülebilir.

Pankreatik steatozun tanısı, ekzokrin pankreas yetmezliği, pankreatit ve postoperatif peripankreatik fistül gibi durumların erken teşhisi ve etkili yönetimi açısından büyük öneme sahiptir. Bu çalışma, biyoelektriksel impedans analizi sonuçları ile pankreatik steatozun şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırarak literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır. Pankreas yağlanması ve bu durumun tanısının daha ayrıntılı şekilde ele alındığı, daha geniş kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Koc U, Taydas O. Evaluation of pancreatic steatosis prevalence and anthropometric measurements using non-contrast computed tomography. *Turk J Gastroenterol*. 2020;31(9):640-8.
2. Romana BS, Chela H, Dailey FE, Nassir F, Tahan V. Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD): A Silent Spectator or the Fifth Component of Metabolic Syndrome? A Literature Review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18(6):547-54.
3. Smits MM, van Geenen EJ. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(3):169-77.
4. Diyabet Tanı ve Tedavi Kılavuzu. TEMD Diyabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, 2020.
5. Global Report on Diabetes. WHO (World Health Organization), 2016.
6. IDF 10th Diabetes Atlas. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
7. Türkiye Diyabet Programı; 2015-2020: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; [14.06.2023]. Available from: https://extranet.who.int/ncdccs/Data/TUR_D1_T%C3%BCrkiye%20Diyabet%20Program%C4%B1%202015-2020.pdf.
8. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015;6(6):850-67.
9. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9).
10. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S15-S33.
11. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. *Endocr Pract*. 2022;28(10):923-1049.
12. Granner DK, O'Brien RM. Molecular physiology and genetics of NIDDM. Importance of metabolic staging. *Diabetes Care*. 1992;15(3):369-95.
13. American Diabetes Association Professional Practice C. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S83-S96.
14. Parihar R PM, Rodríguez-Gutiérrez R, Vélez-Viveros CA, Quintanilla-Siller A, Lavalle-Gonzalez FJ, Sieradzki J, Płaczkiwicz-Jankowska E. Lactic Acidosis. *McMaster Textbook of Internal Medicine*. Kraków: Medycyna Praktyczna.
15. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-43.

16. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin North Am.* 2017;101(3):587-606.
17. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA)2000.
18. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348(5):383-93.
19. American Diabetes A. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(12):3333-41.
20. American Diabetes Association Professional Practice C. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S185-S94.
21. Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep.* 2009;9(6):423-31.
22. Kdoqi. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.
23. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(3):412-8.
24. Hooper P, Boucher MC, Cruess A, Dawson KG, Delpero W, Greve M, et al. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol.* 2012;47(2 Suppl):S1-30, S1-54.
25. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Can J Diabetes.* 2018;42 Suppl 1:S88-S103.
26. He L. Metformin and Systemic Metabolism. *Trends Pharmacol Sci.* 2020;41(11):868-81.
27. Rojas LB, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5(1):6.
28. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(1):193-203.
29. Arnold SV, Inzucchi SE, Echouffo-Tcheugui JB, Tang F, Lam CSP, Sperling LS, et al. Understanding Contemporary Use of Thiazolidinediones. *Circ Heart Fail.* 2019;12(6).
30. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1083-91.

31. Xu B, Li S, Kang B, Zhou J. The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):83.
32. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):14-20.
33. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009;2(5-6):231-7.
34. Huang S, Zhong D, Lv Z, Cheng J, Zou X, Wang T, et al. Associations of multiple plasma metals with the risk of metabolic syndrome: A cross-sectional study in the mid-aged and older population of China. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022;231:113183.
35. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. TEMD Obezite ve Hipertansiyon Çalışma Grubu, 2019.
36. Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res*. 2020;151(1):11-21.
37. Longnecker DS, Gorelick F, Thompson ED. Anatomy, Histology, and Fine Structure of the Pancreas. *The Pancreas* 2018. p. 10-23.
38. A-Kader HH, Ghishan FK. The Pancreas. In: Elzouki AY, Harfi HA, Nazer HM, Stapleton FB, Oh W, Whitley RJ, editors. *Textbook of Clinical Pediatrics*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 1925-36.
39. Ellis H. Anatomy of the pancreas. *Surgery (Oxford)*. 2007;25(2):72-3.
40. Ibukuro K. Vascular anatomy of the pancreas and clinical applications. *Int J Gastrointest Cancer*. 2001;30(1-2):87-104.
41. Mahadevan V. Anatomy of the pancreas and spleen. *Surgery (Oxford)*. 2019;37(6):297-301.
42. Tanoglu A, Kaplan M. İç Hastalıkları Pratiginde Pankreas. 2021. p. 67.
43. Mathur A, Marine M, Lu D, Swartz-Basile DA, Saxena R, Zyromski NJ, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB (Oxford)*. 2007;9(4):312-8.
44. Singh RG, Yoon HD, Wu LM, Lu J, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism*. 2017;69:1-13.
45. Le KA, Ventura EE, Fisher JQ, Davis JN, Weigensberg MJ, Punyanitya M, et al. Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes Care*. 2011;34(2):485-90.
46. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(2):461S-5S.
47. Pinnick KE, Collins SC, Londos C, Gauguier D, Clark A, Fielding BA. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(3):522-30.
48. Matsumoto S, Mori H, Miyake H, Takaki H, Maeda T, Yamada Y, et al. Uneven fatty replacement of the pancreas: evaluation with CT. *Radiology*. 1995;194(2):453-8.
49. Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7660-75.

50. Olsen TS. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1978;86A(5):367-73.
51. Al-Haddad M, Khashab M, Zyromski N, Pungpapong S, Wallace MB, Scolapio J, et al. Risk factors for hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound: a case-control study. *Pancreas*. 2009;38(6):672-5.
52. van der Zijl NJ, Goossens GH, Moors CC, van Raalte DH, Muskiet MH, Pouwels PJ, et al. Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on beta-cell function in individuals with impaired glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):459-67.
53. Martinez J, Johnson CD, Sanchez-Paya J, de Madaria E, Robles-Diaz G, Perez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology*. 2006;6(3):206-9.
54. Tahtaci M, Algin O, Karakan T, Yurekli OT, Alisik M, Koseoglu H, et al. Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas? *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(5):588-94.
55. Carter R, Mouralidarane A, Soeda J, Ray S, Pombo J, Saraswati R, et al. Non-alcoholic fatty pancreas disease pathogenesis: a role for developmental programming and altered circadian rhythms. *PLoS One*. 2014;9(3).
56. Bracci PM. Obesity and pancreatic cancer: overview of epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Carcinog*. 2012;51(1):53-63.
57. Angrisani M, Ceresoli M, Ippolito D, Pagni F, Gandola D, Seminati D, et al. Estimating Fatty Pancreas-A Preoperative Bedside Assessment by Bioelectric Impedance Analysis: Implications for Pancreatic Surgery. *Pancreas*. 2022;51(4):345-50.
58. Rebours V, Garteiser P, Ribeiro-Parenti L, Cavin JB, Doblas S, Page G, et al. Obesity-induced pancreatopathy in rats is reversible after bariatric surgery. *Sci Rep*. 2018;8(1):16295.
59. Fink C, Karagiannides I, Bakirtzi K, Pothoulakis C. Adipose tissue and inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(8):1550-7.
60. Pursey KM, Gearhardt AN, Burrows TL. The relationship between "food addiction" and visceral adiposity in young females. *Physiol Behav*. 2016;157:9-12.
61. Xu Z, Liu Y, Yan C, Yang R, Xu L, Guo Z, et al. Measurement of visceral fat and abdominal obesity by single-frequency bioelectrical impedance and CT: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2021;11(10).
62. Agrawal H, Aggarwal K, Jain A. Visceral Adiposity Index: Simple Tool for Assessing Cardiometabolic Risk in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(2):232-7.
63. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):274-85.
64. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*. 2003;289(1):76-9.

65. Wong VW, Adams LA, de Ledinghen V, Wong GL, Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(8):461-78.
66. Chan TT, Tse YK, Lui RN, Wong GL, Chim AM, Kong AP, et al. Fatty Pancreas Is Independently Associated With Subsequent Diabetes Mellitus Development: A 10-Year Prospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(9).
67. Wong VW, Wong GL, Yeung DK, Abrigo JM, Kong AP, Chan RS, et al. Fatty pancreas, insulin resistance, and beta-cell function: a population study using fat-water magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(4):589-97.
68. Zhou J, Li ML, Zhang DD, Lin HY, Dai XH, Sun XL, et al. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatol*. 2016;16(4):578-83.
69. Maggio AB, Mueller P, Wacker J, Viallon M, Belli DC, Beghetti M, et al. Increased pancreatic fat fraction is present in obese adolescents with metabolic syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(6):720-6.
70. Rossi AP, Fantin F, Zamboni GA, Mazzali G, Rinaldi CA, Del Giglio M, et al. Predictors of ectopic fat accumulation in liver and pancreas in obese men and women. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(9):1747-54.
71. Jaghutriz BA, Wagner R, Heni M, Lehmann R, Machann J, Stefan N, et al. Metabolomic Characteristics of Fatty Pancreas. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128(12):804-10.
72. Lee JS, Kim SH, Jun DW, Han JH, Jang EC, Park JY, et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol*. 2009;15(15):1869-75.
73. van Geenen EJ, Smits MM, Schreuder TC, van der Peet DL, Bloemena E, Mulder CJ. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas*. 2010;39(8):1185-90.
74. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, Bontemps S, van Waesberghe JH, Schindhelm RK, et al. Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(11):2916-21.
75. Wang CY, Ou HY, Chen MF, Chang TC, Chang CJ. Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1).
76. Milic S, Lulic D, Stimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9330-7.
77. Muzurovic E, Mikhailidis DP, Mantzoros C. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome and their association with vascular risk. *Metabolism*. 2021;119:154770.