

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBEZ, PREDİYABETİK VE DİYABETİK HASTALARDA
PANKREATİK STEATOZ SIKLIĞI VE PANKREATİK
STEATOZUN TRİMETİLAMİN N-OKSİT VE KISA ZİNCİRLİ
YAĞ ASİTLERİ İLE OLAN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Furkan KIRSOY

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ

ELAZIĞ

2023

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Nevzat GÖZEL

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ _____ **Danışman**

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca olduğu gibi tez hazırlama sürecimde de değerli fikirleriyle yol gösteren, zamanını, emeğini ve desteğini esirgemeyen çok değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mehmet YALNIZ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli öğretim üyesi hocalarıma,

Her daim yardımlaşma içinde olduğumuz başta Dr. Abdulvahap HOHLUOĞLU, Dr. Alper DEMİRKOL, Dr. Gürkan TUNCER olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma ve yan dal uzmanlarına,

Hayatım boyunca daima yanımda olan, desteklerini esirgemeyen annem, babam ve kardeşlerime,

Hayatıma girdiği günden beri her anımda yanımda olup desteğini esirgemeyen, tezimi hazırlamamda büyük emeği olan sevgili eşim Hale KIRSOY'a ve asistanlığımın ilk günlerinde hayatımıza katılan oğlum Ömer'ime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Pankreatik steatoz (PS), artmış pankreatik triaçilgliserol içeriği ve pankreas parankimi içine serpiştirilmiş adipositler ile karakterize bir durumdur. PS, erişkinlerde pankreasın en sık görülen iyi huylu patolojik durumudur ve genellikle obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir. Araştırmamızda PS'nin obez, prediyabet ve diyabet hastalarındaki sıklığını belirlemek ayrıca obezite ve insülin direnci yanında inflamatuvar kaskat, metabolik sendrom, çeşitli metabolik durumlar ile steatohepatit gibi durumlarla da ilişkili olduğu düşünülen barsak mikrobiyotası metabolitleri kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) ve trimetilamin N-oksit (TMAO)' in PS gelişmesindeki rolünü saptamak amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 34 kontrol, 30 prediyabet, 40 diyabet ve 32 obez olmak üzere toplam 136 birey dahil edilmiştir. Tüm katılımcılardan demografik özellikler, boy, kilo ve bel çevresi ölçümü bilgileri alındıktan sonra sistemde mevcut olan laboratuvar parametreleri kayıt altına alınmış, mevcut olan batin ultrasonografi (USG)' lerindeki PS verileri kullanılmıştır. Alınan kan örneklerinde TMAO ve KZYA düzeyleri çalışılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin 52' si erkek 84' ü kadındı. Bireylerin yaş ortalaması $44,5 \pm 14,6$ olarak bulundu. Tüm bireylerin %70,6' sında PS saptanırken; kontrol grubundakilerin %44,1' inde, prediyabet grubundakilerin %73,3' ünde, DM grubundakilerin %82,5' inde ve obez grubundakilerin ise %81,2' sinde steatoz vardı. PS olan ve olmayan hastalar TMAO düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; steatozu bulunan hastalarda daha düşük düzeyde TMAO olduğu ancak steatozu bulunmayan hastalara göre anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edilmiştir. KZYA düzeyleri açısından ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmış olup, steatozu olan hastalarda KZYA düzeyi daha düşük bulunmuştur. Bunun yanında TMAO ve KZYA düzeyleri açısından kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı fark saptanmış olup TMAO ve KZYA düzeylerinin kontrol grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Pankreatik steatoz, mikrobiyota, kısa zincirli yağ asitleri, Trimetilamin N-oksit

ABSTRACT

THE FREQUENCY OF PANCREATIC STEATOSIS IN OBESE, PREDIABETIC AND DIABETIC PATIENTS AND THE RELATIONSHIP OF PANCREATIC STEATOSIS WITH TRIMETHYLAMINE N-OXIDE AND SHORT CHAIN FATTY ACIDS

Pancreatic steatosis (PS) is a condition characterized by increased pancreatic triacylglycerol content and adipocytes interspersed within the pancreatic parenchyma. PS is the most common benign pathological condition of the pancreas in adults and is often associated with obesity and insulin resistance. In our study, to determine the frequency of PS in obese, prediabetes and diabetes patients, in addition, it was aimed to determine the role of intestinal microbiota metabolites short chain fatty acids (SCFA) and (TMAO), which are thought to be associated with obesity and insulin resistance as well as inflammatory cascade, metabolic syndrome, various metabolic conditions and steatohepatitis, in the development of PS.

A total of 136 individuals, including 34 control, 30 prediabetes, 40 diabetes and 32 obese, were included in our study. After the demographic characteristics, height, weight and waist circumference measurement information were obtained from all the participants, the laboratory parameters available in the system were recorded, and the PS data in the available abdominal ultrasonography (USG) were used. TMAO and SCFA levels were studied in the blood samples taken.

Of the individuals included in the study, 52 were male and 84 were female. The mean age of the individuals was 44.5 ± 14.6 . While PS was detected in 70.6% of all individuals; Steatosis was present in 44.1% of the control group, 73.3% of the prediabetes group, 82.5% of the DM group and 81.2% of the obese group. When patients with and without PS were compared in terms of TMAO levels; It was determined that patients with steatosis had a lower level of TMAO, but it did not make a significant difference compared to patients without steatosis. There was a significant difference between the two groups in terms of SCFA levels, and SCFA levels were found to be lower in patients with steatosis. In addition, a significant difference was found between the control group and all other groups in terms of TMAO and SCFA levels, and it was observed that TMAO and SCFA levels were higher in the control group.

Key Words: Pancreatic steatosis, microbiota, short chain fatty acids, Trimethylamine N-oxide

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLO LİSTESİ	VIII
ŞEKİL LİSTESİ	X
KISALTMALAR LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ	1
1.1. Pankreatik Steatoz	2
1.1.1. Tanım Ve Tarihçe	2
1.1.2. Prevalans	3
1.1.3. Etiyoloji	4
1.1.4. Patogenez Ve Klinik	4
1.1.4.1. Patogenez	4
1.1.4.2. Klinik	5
1.1.5. Tanı	6
1.1.6. Görüntüleme	6
1.1.6.1. Ultrasonografi	6
1.1.6.2. Endoskopik Ultrasonografi	7
1.1.6.3. Bilgisayarlı Tomografi	7
1.1.6.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme	8
1.1.7. Sınıflama	9
1.1.8. Tedavi	9
1.2. Obezite	9
1.2.1. Tanım	9
1.2.2. Epidemiyoloji	10
1.2.3. Etiyoloji	11
1.2.4. Patogenez	11

1.2.5. Obezite Değerlendirilmesinde Kullanılan Antropometrik Ölçümler Ve Diğer Yöntemler	13
1.2.6. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar	15
1.3. Prediyabet	15
1.3.1. Tanım	15
1.3.2. Epidemiyoloji	16
1.3.3. Prediyabet Etiyoloji Ve Patogenez	16
1.3.4. Prediyabet İle İlişkili Klinik Durumlar	16
1.4. Diyabetes Mellitus	16
1.4.1. Tanım ve Tanı Kriterleri	16
1.4.2. Epidemiyoloji	17
1.4.3. Etiyoloji Ve Patogenez	18
1.4.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus Fizyopatoloji / Etiyoloji	18
1.4.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Fizyopatoloji / Etiyoloji	18
1.4.3.3. Pankreas Hastalıklarına Sekonder Diyabet Fizyopatoloji / Etiyoloji	19
1.5. Barsak Mikrobiyotası, Kısa Zincirli Yağ Asitleri Ve Trimetilamin N-Oksit	19
1.5.1. Barsak Mikrobiyotası	19
1.5.2. Barsak Mikrobiyotası Ve Kısa Zincirli Yağ Asitleri (KZYA)	21
1.5.3. Barsak Mikrobiyotası Ve Trimetilamin N-Oksit (TMAO)	22
1.5.4. Barsak Mikrobiyotası Ve Lipit Metabolizması	23
1.5.5. Barsak Mikrobiyotası Ve İnsülin Direnci	23
1.5.6. Barsak Mikrobiyotası Ve Diabetes Mellitus	25
1.5.7. Barsak Mikrobiyotası Ve Obezite	26
1.5.8. Mikrobiyota Ve Steatoz	27
2. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3. BULGULAR	33
4. TARTIŞMA	53
5. KAYNAKLAR	67
6. ÖZGEÇMİŞ	90

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Yetişkinlerde BKİ'ye göre Andropometrik Değerlendirme	10
Tablo 2.	Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri	17
Tablo 3.	Kontrol ve hasta gruplarının demografik özelliklere göre karşılaştırılması	33
Tablo 4.	Kontrol ve hasta gruplarının kan parametrelerine göre karşılaştırılması	35
Tablo 5.	Kontrol ve hasta gruplarında pankreatik steatoz saptanma durumunun karşılaştırılması	36
Tablo 6.	Kontrol ve hasta gruplarında pankreatik steatoz saptanma durumunun post hoc analizi	37
Tablo 7.	Kontrol ve hasta gruplarının pankreatik steatoz derecelerine göre karşılaştırılması	38
Tablo 8.	Pankreatik Steatoz saptanma durumu ile demografik özelliklerin karşılaştırılması	38
Tablo 9.	Pankreatik Steatoz derecelerinin demografik özelliklere göre karşılaştırılması	39
Tablo 10.	BKİ ve vücut yağ ölçüm parametrelerinin pankreatik steatoz derecelerine göre karşılaştırılması	40
Tablo 11.	Pankreatik steatoz dereceleri ile kan parametrelerinin karşılaştırılması	41
Tablo 12.	Pankreatik steatoz saptanma durumu ile insülin direnci durumunun karşılaştırılması	42
Tablo 13.	Pankreatik steatoz dereceleri ile insülin direnci durumunun karşılaştırılması	43
Tablo 14.	Pankreatik Steatoz saptanma durumu ile karaciğer yağlanması saptanma durumu arasındaki ilişkinin saptanması	43
Tablo 15.	Pankreatik steatoz dereceleri ile karaciğer yağlanma durumunun karşılaştırılması	44
Tablo 16.	Pankreatik steatoz dereceleri ile karaciğer yağlanma durumunun karşılaştırılması	45

Tablo 17. BKİ sınıflandırmasına göre pankreatik steatoz saptanma durumunun karşılaştırılması	45
Tablo 18. Kontrol grubunda pankreatik steatoz dereceleri ile bel çevresi değerlerinin karşılaştırılması	46
Tablo 19. Kontrol ve hasta gruplarının TMAO ve KZYA düzeylerine göre karşılaştırılması	47
Tablo 20. Pankreatik steatoz saptanma durumu ile TMAO ve KZYA düzeylerinin karşılaştırılması	48
Tablo 21. Pankreatik steatoz dereceleri ile TMAO ve KZYA düzeylerinin karşılaştırılması	49
Tablo 22. Pankreatik steatoz dereceleri ile TMAO düzeyinin karşılaştırılması	50
Tablo 23. İnsülin direnci ile TMAO ve KZYA düzeylerinin karşılaştırılması	50
Tablo 24. Lipid Parametreleri, Vücut Yağ Ölçümleri Ile Pankreatik Steatoz Derecesin Ve Karaciğer Yağlanmasıdaki Korelasyon Analizi	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. 20-79 yaş grubunda 2000-2021 yıllar arası diyabetin küresel prevalansına ilişkin tahminler (milyon)	18
Şekil 2. Pankreatik steatoz saptanma durumu	33
Şekil 3. Gruplar arasında Pankreatik Steatoz saptanma durumu	37
Şekil 4. Demografik özelliklere göre Pankreatik Steatoz durumu	39
Şekil 5. Pankreatik Steatoz ile karaciğer yağlanması arasındaki ilişki	44
Şekil 6. BKİ sınıflandırmasına göre pankreatik steatoz saptanma durumunun karşılaştırılması	46
Şekil 7. Grupların TMAO düzeylerine göre karşılaştırılması	47
Şekil 8. Grupların KZYA düzeylerine göre karşılaştırılması	48
Şekil 9. Pankreatik steatoz saptanma durumu ile KZYA düzeylerinin karşılaştırılması	49

KISALTMALAR LİSTESİ

ADA	: Amerikan Diyabet Cemiyeti
ADR B3	: Adrenerjik reseptör B3
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
APG	: Açlık plazma glukozu
AST	: Aspartat aminotransferaz
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrfifik faktör
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
BIA	: Biyoelektrik empedans analizi
BKİ	: Beden kitle indeksi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
ChREBP	: Karbonhidrat yanıt elementi bağlayıcı protein
DEXA	: Dual enerjili X-Ray absorpsiyometri
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
D₂O	: Döteryum oksit
EDC	: Endokrin bozucu kimyasal
ENNP-1	: Endonükleotid pirofosfotaz/fosfodiesteraz 1
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
FGF	: Fibroblast büyüme faktör
FGFR1	: Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1
FIAF	: Fasting induced adipose factor
FMO3	: Flavin monooksijenaz 3
FXR	: Farnesoid-X reseptör
FÜBAP	: Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
GBD	: Küresel hastalık yükü
GGT	: Gama glutamil tranferaz
GİS	: Gastrointestinal sistem
GLP-1	: Glikojen like peptit-1
GPR	: G- protein bağlı reseptör
HbA1c	: Glikozillenmiş hemoglobin A1c

HDL C	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HRP	: Avidin yaban turbu peroksidaz
HT	: Hipertansiyon
IDF	: Uluslararası Diyabet Fedarasyonu
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
İNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KZYA	: Kısa zincirli yağ asiti
LADA	: Erişkinde latent otoimmün diyabet
LCT	: Laktaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LEP/LEPR	: Leptin/leptin reseptörü
LPL	: Lipoprotein lipaz
LPS	: Lipopolisakkarit
MC4R	: Melanokortin 4 reseptörü
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	: Manyetik rezonans spektroskopi
MTNR1B	: Melatonin reseptör 1B
NASH	: Nonalkolik steatohepatit
NAYKH	: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NAYPH	: Nonalkolik yağlı pankreas hastalığı
NDDG	: Ulusal Diyabet Veri Grubu
NFκβ	: Nükleer faktör kappa beta
OD	: Optik yoğunluk
OECD	: Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
Olf	: Olfaktör reseptör
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PCSK 1	: Propertin konvertaz subtilisin kexin 1
PET-BT	: Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi
PG	: Plazma glukozu
PGC-1	: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1

PS	: Pankreatik steatoz
PYY	: Peptit YY
SREBP1	: Sterol yanıt elamanı bağlayıcı protein 1
SPSS	: Statistical package for the social science software
TG	: Trigliserit
Tip 2 DM	: Tip 2 diyabetes mellitus
TLR4	: Toll like reseptör-4
TMA	: Trimetilamin
TMAO	: Trimetilamin N-oksit
TNF-a	: Tümör nekroz faktör alfa
TURDEP-1	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması 1
TURDEP-2	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması 2
UCP-1	: Uncoupling protein 1
USG	: Ultrasonografi
VAİ	: Visseral adipozite indeksi
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
YRG	: Yüksek risk grubu

1. GİRİŞ

Pankreatik steatoz (PS); pankreasta yağ birikiminin tüm şekilleri için kullanılır ve çeşitli tanımlamalara sahiptir:

- Pankreatik yağ infiltrasyonu (şişmanlık ile ilişkili pankreas yağ birikimi, ilaçlarla ve kilo verme ile tersine çevrilir),
- Pankreatik lipomatozis (pankreastaki her türlü yağ birikimi),
- Yağ replasmanı (pankreasta asiner hücrelerde irreversible hasar ve yağ hücreleri ile yer değişimi),
- Alkole bağlı olmayan yağlı pankreas hastalığı (obezite ve pankreasta yağ birikmesine neden olan metabolik sendrom),
- Lipomatoz psödohipertrofi (pankreas üniform veya fokal olarak büyüdüğü ve/veya pankreas ekzokrin sistemi yağ birikimi ile değiştiğinde ve obezite ile ilişkili olmadığında) (1, 2).

Obezite; kalori alımının tüketiminden fazla olması sonucu enerjinin yağ şeklinde depolanması şeklinde tanımlanabilir. Sağlığı olumsuz şekilde etkileyen, karmaşık ve çok faktörlü bir durum olan obezite, günümüzde engellenebilir ölümlerin sigaradan sonraki en önemli sebebidir. Obezite, tüm toplumlarda çok yaygın şekilde karşılaşılan bir sağlık sorunudur (3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, dünya genelinde 2016 yılında, yetişkinlerin %39' unun fazla kilolu ve %13' ünün obez olduğu bildirilmiştir. Yine 2016 yılı için; ülkemizde obez birey sayısının 16.092.644 olduğu ve %29,5 görülme sıklığı ile Avrupa'da obezitenin en sık görüldüğü ülkenin Türkiye olduğu bildirilmektedir (4).

Prediyabet; normalden yüksek plazma glukoz seviyeleri bulunan ancak diyabet tanı kriterlerini de taşımayan değerler şeklinde isimlendirilir. Bu tanımlamaya göre, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve/veya bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve/veya HbA1c %5.7 - 6.4 (39-47 mmol/mol) aralığındaki değerleri bulunanlara prediyabet tanısı konulabilmektedir (5). 2021 Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre Türkiye' de BGT saptanan birey sayısı 4,3 milyon, yaygınlığı ise %7,9 olarak bildirilmiştir. BAG bulunan birey sayısı ve yaygınlığı da sırasıyla 1 milyon kişi ve %1,7 olarak bildirilmiştir (6).

Diyabet; göreceli ya da mutlak insülin yetersizliği veya çevre dokularda insüline karşı oluşmuş 'insülin direnci' nedeniyle meydana gelen, çeşitli organları

etkileyerek birçok sistemde etkilenime yol açan, kan şekeri yüksekliği ile karşımıza çıkan geniş spektrumlu ve kronik bir metabolizma hastalığıdır. Bu hastalığın kontrolünde devamlı tıbbi bakım ihtiyacı bulunmaktadır ve oluşabilecek akut/kronik komplikasyonların meydana gelme ihtimalini azaltmaya yönelik sağlık çalışanları ve hastaların kesintisiz eğitimi gereklidir (5). 2021 yılı IDF verilerine göre dünyada 537 milyon yetişkin (20-79 yaş) diyabetle yaşıyor (her 10 kişiden biri). Aynı yıl verilerine göre Türkiye’ de ise yaklaşık 9 milyon diyabetli birey bulunmakta ve diyabet yaygınlığı %14,5 olarak bildirilmektedir (6).

Bağırsak mikrobiyotasının; sindirilemeyen besinlerin yıkılması, metabolitler ile vitaminlerin oluşturulması ve immün sisteminin gelişiminde önemli rolü bulunmaktadır (7). Bağırsak mikrobiyotasını etkileyen aynı zamanda mikrobiyotanın hangi metabolitleri oluşturacağını belirleyen diyetin mikrobiyotada önemli bir yeri bulunmaktadır. Mikrobiyata metabolitlerinden olan kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) ve ikincil safra asitleri GLP1, leptin, PYY gibi hormonların reseptörlerine bağlanarak düzenlenmesini sağlayabilirler (8). Bağırsak mikrobiyotasının bir diğer metaboliti olan Trimetilamin N-oksit (TMAO)’ in ise metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu, fakat bunlarla ilişkili mekanizmaların net olarak ortaya çıkarılamadığı bilinmektedir. (9).

Araştırmamızda görüntüleme teknikleri ile saptanan PS’nin obez, prediyabet, diyabet hastaları ile sağlıklı kişilerdeki sıklığını belirlemek ayrıca barsak mikrobiyotası metabolitleri olan KZYA ve TMAO’ nun PS gelişimindeki rolünü saptamak amaçlanmıştır.

1.1. Pankreatik Steatoz

1.1.1. Tanım Ve Tarihçe

Pankreatik steatoz (yani, pankreas yağlanması), artmış pankreatik triaçilgliserol içeriği ve pankreas parankimi içine dağılmış adipositler ile karakterizedir (10). Ektopik yağ birikimi, pankreas yanında karaciğer, kalp, böbrek, çizgili kaslar gibi pek çok organda karşılaşılabilen ve özellikle obezite ile ilişkili bir patolojidir (11, 12). Pankreatik steatoz (PS), yetişkinlerde pankreasın en sık karşılaşılan benign patolojik durumudur ve sıklıkla obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir (12, 13).

Pankreatik steatoz (pankreasta yağ birikiminin tüm şekilleri için kullanılır) terimi, pankreatik yağ infiltrasyonu (şişmanlık ile ilişkili pankreas yağ birikimi, ilaçlarla ve kilo verme ile tersine çevrilir), pankreatik lipomatöz (pankreasta her türlü yağ birikimi), yağ replasmanı (pankreasta asiner hücrelerin irreversibil hasarı ve yağ hücreleri ile yer değiştirmesi), nonalkolik yağlı pankreas hastalığı (pankreatik yağ birikimine neden olan obezite ve metabolik sendrom), lipomatoz psödohipertrofi (pankreas üniform veya fokal olarak büyüdüğünde ve/veya pankreas ekzokrin sistemi obezite ile ilişkili olmadan yağ birikimi ile yer değiştirdiğinde), yağlı pankreas (pankreatik yağ birikiminin her türü için kullanılır) gibi çeşitli tanımlamalarla ifade edilmiştir (1, 2).

1920' de Schaefer, pankreasın ağırlığı ile vücut ağırlığı arasında doğru orantılı bir ilişki buldu. (14). 1933' de Ogilvie, kadavraları içeren çalışmasında pankreas yağlanma oranını normal vücut ağırlığına sahip olanlarda %9, obez olanlarda ise %17 olarak bulmuştur (15). 1960 ve 1970' li yıllarda gerçekleştirilen bazı çalışmalarda da yaş, obezite ve tip 2 DM ile pankreas yağlanması arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (16, 17). Yine otopsilerden elde edilen örneklerle 1978'de gerçekleştirilen bir çalışmada Olsen, daha ileri yaştaki kişilerde pankreas yağ birikiminin daha fazla olduğunu saptamıştır (16). Obezite ile pankreatik steatoz arasındaki ilişki; bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniklerinin kullanılmaya başlanması ile daha açık şekilde ortaya konulmuştur (18).

1.1.2. Prevalans

Pankreas yağlanmasının yaygınlığının değerlendirilmesi ile ilgili çok az sayıda epidemiyolojik çalışma gerçekleştirilmiştir. İnsidansı hakkında da yeterli seviyede veri bulunmamakla birlikte Asya'da popülasyon temelli çalışmalardan tahmin edilen pankreatik steatoz yaygınlığı yaklaşık %16' dır (19, 20). Toplam 12.675 kişiyi kapsayan bir meta-analizde pankreas yağlanmasının birleştirilmiş yaygınlığı %33 olarak bulunmuştur. Bu sistematik derlemedeki 11 çalışmadan dokuzu Asya popülasyonlarında gerçekleştirilmiştir (21). Asya popülasyonlarında yapılan diğer çalışmalar da, %16 ile %35 arasında prevalans saptayan bu derlemeyle aynı görüştedir (22, 23). Weng ve ark. ise 4000' den fazla Asyalı bireyin katılımıyla gerçekleştirdikleri

çalışmada, diğer çalışmalara kıyasla daha düşük olan %11.1 gibi bir nonalkolik yağlı pankreas hastalığı (NAYPH) prevalansı tespit etmişlerdir (24).

1.1.3. Etiyoloji

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)'nda olduğu gibi pankreatik yağlanma için de en sık görülen risk faktörleri; ileri yaş, obezite, metabolik sendrom ve insülin direncidir. Daha yüksek beden kitle indeksi (BKİ) ve ileri yaş pankreas yağ içeriği ile önemli derecede ilişkilidir (25). PS' nin görülme sıklığı elli yaş altı kadınlarda oldukça düşüktür, fakat 50 yaşından sonra insidans giderek artar (20). Diyabet, BKİ ≥ 30 , HT veya kan lipid yüksekliği gibi metabolik sendromun bir veya daha fazla bileşeninin varlığı, pankreatik steatoz yaygınlığının %37 artmasıyla ilişkilidir (26). Kronik alkol kötüye kullanımı pankreasta kolestereol ester birikimi ile birlikte pankreatik yağlanmaya sebep olmaktadır (27). Bu durum sıklıkla kişi günde 30 gramdan fazla etanol tükettiğinde meydana gelir (28). Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), kronik hepatit B ve reovirüs enfeksiyonu gibi çeşitli enfeksiyonlar da pankreasta yağ birikimine yol açabilir (29-31). Hemokromatozis ve kwashiorkor gibi yetersiz beslenme durumları da NAYPH gelişiminde rol oynayabilir (2, 32).

1.1.4. Patogenez Ve Klinik

1.1.4.1. Patogenez

Karaciğer yağlanmasında esas olarak intrasellüler trigliserit birikimi görülürken tersine, pankreatik yağlanması histolojik olarak artan sayıda yağ hücresi ile karakterize bir durumdur (33, 34). Trigliserit birikiminin hücre içi veya hücre dışı olmasının herhangi farklı bir klinik sonuca yol açıp açmadığı bilinmemektedir, ancak yağ hücrelerinin yerel bir etki ile asiner ve/veya adacık hücrelerinin görevini etkilemesi mümkündür, intrasellüler birikimde ise lipidler lipotoksititeye ve böylece adacık veya asiner hücre hasarına yol açabilmektedirler (2). Adacık hücre işlevleri ile pankreastaki lipid birikimi arasındaki ilişki de net değildir, ancak İn-vivo gerçekleştirilen bazı çalışmalarda, pankreatik lipid infiltrasyonu ile beta-hücre işlevinin bozulması arasında bir ilişki olduğu ortaya çıkarılmıştır (35).

Serbest yağ asitlerinin obezite ve Tip 2 DM gibi durumlarda pankreasta birikmesi ile adacık hücreleri ve pankreas parankiminde trigliserid yoğunluğu artar

(34). Bu yağ birikimi oksidatif strese bağlı inflamasyona yol açarak organ fonksiyon bozukluğuna neden olur (2, 34). Özellikle beta hücre fonksiyon bozukluğu nedeniyle üretilen insülin miktarı azalmakta ve diyabet meydana gelmektedir (36). 2018’ de pankreas beta hücre alanlarının histolojik olarak yağ birikimi yönünden incelendiği bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, yağ birikimi oranı ile HbA1c, beta hücre işlevi ve insülin direnci arasında diyabet oluşumu yönünde bir ilişki saptanmıştır (37). Obezite yağlanmanın en önemli etiyolojik faktörlerindendir. Birçok organda insülin direnci etkisiyle de yağ depolanması oluşabilmektedir (2, 34). Yani yağlanma sadece ekzokrin pankreası değil endokrin pankreası da etkilemektedir.

1.1.4.2. Klinik

Obezite, tip 2 DM, NAYKH, NASH, metabolik sendrom gibi çeşitli hastalıkların pankreasta yağ birikimi ile ilişkili olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiş olmasına rağmen obezite haricindeki hastalıklarla neden-sonuç ilişkisi bulunamamıştır. Aynı zamanda klinik belirti ve bulgularına dair de net bilgiler yoktur (23, 38, 39). Pankreas yağlanmasında, pankreas dokusundaki lipid infiltrasyonu sonucunda beta hücre işlevleri bozulmakta ve tip 2 DM oluşumu için risk oluşturmaktadır (39). Pankreasta %25’ den fazla yağ birikimi, yaygın ateroskleroz ve tip 2 DM gelişme ihtimalinde önemli ölçüde artış ile ilişkilidir (40). Karaciğer histolojik örnekleme ile tanı almış NAYKH’larının hepatosteatoz derecelerinin pankreas yağlanmasının şiddeti ile ilişkili olduğu Patel ve ark.’nın gerçekleştirdikleri bir çalışmada tespit edilmiştir (41). Bir diğer etyolojik faktör olan metabolik sendrom ile pankreatik steatoz arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada da pankreas yağlanmasının metabolik sendromlu hastaların %76.9’unda bulunduğunu tespit edilmiştir (39).

Akut pankreatit, kronik pankreatit ve pankreas kanseri gelişiminin de PS ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bunların yanında geçirilmiş pankreas cerrahisine bağlı pankreatik fistül oluşma ihtimalini arttırdığı yönünde de çeşitli hipotezlerin mevcut olduğu ancak bunlarla ilgili çok daha geniş katılımlı ve ciddi araştırmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (2, 42). Pankreas asiner hücrelerinde adipositlerin depolanması sonucunda ekzokrin pankreas yetmezliğinin meydana geldiğini ortaya koyan çeşitli fikirler de bulunmaktadır. Teorik olarak ekzokrin pankreas yetmezliği

asiner hücrelerin direkt yıkımı, asiner asiner hücrelerde lipotoksisite ve yağ hücresi aracılı negatif parakrin etki olmak üzere 3 mekanizma ile gerçekleşmektedir (43).

Obez olmayan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında pankreatik steatoz, karotid arterde ateroskleroz oluşumu için bağımsız bir risk etmenidir. Bu PS' nin daha yüksek riskte kardiyovasküler hastalık oluşumu için özellikle obez olmayan kişilerde olasılıkla bir marker olabileceğini düşündürmektedir (44).

1.1.5. Tanı

Pankreatik steatoz tanısı için tanıya özel bir biyokimyasal gösterge kullanılmamaktadır. Histolojik inceleme veya görüntüleme metodları aracılığı ile tanı konulabilmektedir (45). Çok sayıda görüntüleme metodu tanıda kullanılabilir (20). Herhangi bir görüntüleme metodu kullanılarak PS tanısı konulmak istendiğinde, normal kişilerde pankreasın yağlı infiltrasyonuna %6.2'ye ulaşan yüzdelerde rastlanabildiğini de akılda bulundurmak gerekir (46).

Görüntüleme yöntemlerinin kullanımında, pankreasın retroperitoneal bir organ olmasından kaynaklı bazı zorluklar da yaşanabilmektedir. Pankreas görüntülemesinde ultrasonografi (USG), BT, MRG ve pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) gibi bazı yöntemler kullanılabilir (47). Mevcut radyolojik yöntemlerin büyük bir kısmı pankreatik yağlanmayı incelemek amacıyla kullanılmıştır. Ancak hangi görüntüleme yönteminin en doğru olduğunu veya hastalar üzerinde doğrulanmış eşik değerini ortaya koyabilecek geçerli karşılaştırmalı çalışmalar şimdiye kadar yapılmamıştır (48).

1.1.6. Görüntüleme

1.1.6.1. Ultrasonografi

Pankreas yağlanmasında en fazla tercih edilen tanı metodu ultrasonografi (USG)' dir. Yağlanma USG' de hiperekojenite olarak karşımıza çıkar (49, 50).

Pankreas steatozu tanısında, pankreas ekojenitesi klasik olarak böbrek ekojenitesi ile karşılaştırılır. Hem yağlı pankreasta hem de pankreas fibrozunda hiperekojen pankreas görülebilir. Abdominal USG ile pankreatik steatoz, pankreas ekojenite paternlerini tanımlayarak dört dereceye ayrılabilir:

Grade 0: pankreas ve böbrek ekojenitesi benzer,

Grade 1: pankreas ekojenitesi artmış ve böbrek ekojenitesinden biraz daha yüksek,

Grade 2: Pankreas ekojenitesi böbrek ekojenitesine göre önemli bir ölçüde artmış, fakat retroperitoneal yağ ekojenitesi pankreas ekojenitesinden daha fazla,

Grade 3: pankreas ekojenitesi $\geq$ retroperitoneal yağ ekojenitesi şeklinde tanımlanabilir (42, 51).

Transabdominal ultrason hızlı, noninvaziv ve ucuzdur, ancak gerek pankreasın yerleşimi, gerekse bu hasta grubunun sıklıkla obez olmasından kaynaklı USG ile tanı bazen zor olabilmektedir (50, 52). USG' nin diğer bir sınırlılığı da, uygulayan kişiye bağımlı olmasıdır. Bunların yanında daha da önemlisi hiperekojenik pankreas, pankreas yağ birikiminin kesin bir göstergesi değildir, çünkü fibrotik pankreas da hiperekojen görünüme sahiptir (52).

1.1.6.2. Endoskopik Ultrasonografi

Endoskopik ultrason (EUS) ile pankreatik yağlanmanın tanısallı doğruluğu, BT ve MRG' den üstündür (53). EUS' da pankreasın ekojenitesi retroperitoneal yağınki ile de karşılaştırılabilir (54). Bunun yanında yağlı pankreası değerlendirmek amacıyla pankreasın dalağa göre ekojenitesinin değerlendirilmesi ile birlikte ana pankreatik kanal ve parankimdeki "tuz ve biber" noktalarını görselleştirme yeteneğini içeren radyolojiden uyarlanan EUS derecelendirme sistemi de önerilmiştir (26).

EUS, pankreas taraması için hala en duyarlı yöntem olmasına rağmen, pankreas yağ yoğunluğunu ölçmede en iyi yöntem pankreas biyopsisidir ancak invaziv bir yöntemdir (53). Bunun yanında, EUS sedasyon gerektirebilen ve komplikasyon gelişme olasılığı olan bir yöntem olduğundan tarama metodu olarak kullanmak da uygun değildir (55). EUS' un bir diğer sınırlılığı ise, uygulayıcıya bağımlı olmasıdır (52).

1.1.6.3. Bilgisayarlı Tomografi

Kontrastlı ya da kontrastsız BT ile de pankreas yağlanması tanısı konulabilmektedir. Pankreatik steatoz tomografide, parankime doğru ilerlemiş yağ dansiteleri ve buna bağlı olarak pankreatik lobüllerin görüntülenebilir olması şeklinde

karşımıza çıkar (56). Pankreas dokusun tamamı yağlı ise yağ doku ile aynı yoğunlukta; hipodens şekilde görüntülenir (57).

Yağlı pankreas, BT taramasında pankreas tutulumunun yerine bağlı olarak beş derece şeklinde sınıflandırılabilir (58):

Grade 0 – yağ değişimi olmaksızın normal görünüm,

Grade 1 – belirli bir pankreas bölgesinin %25'inden azını içeren yağ birikimi,

Grade 2 – belirli bir pankreas bölgesinin %25-%50'sini içeren yağ birikimi,

Grade 3 – belirli bir pankreas bölgesinin %50-%75'ini içeren yağ birikimi,

Grade 4 – belirli bir pankreas bölgesinin %75'inden fazlasını içeren yağ birikimi.

Bilgisayarlı tomografi taramasının olumsuz yanları, radyasyona maruz kalma, yüksek maliyet ve pankreasın bölgesel yağ replasmanını atlayabilmesidir (58). İyonlaştırıcı radyasyon kullanımı, BT' yi bir araştırma yöntemi olarak kısıtlar, ancak son kanıtlar, pankreas yağının operasyon öncesi BT değerlendirmesinin, pankreas cerrahisinde klinik sonucu tahmin etmede veya pankreatik adenokarsinom için prognostik bir gösterge olarak önemli olabileceğini düşündürmektedir (59-61).

1.1.6.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Görüntüleme yöntemleri arasında pankreas yağlanması en iyi gösteren metod MRG' dir (1, 49). MRG, pankreastaki yağ yoğunluğunu yüksek doğrulukla tahmin edebilir. MRG sırasında, pankreastaki yağı saptamak için yaygın olarak üç yöntem kullanılır. Bunlardan Proton yoğunluklu yağ fraksiyonunu ölçen gelişmiş kimyasal kaydırma tabanlı gradyan eko MRG yönteminin, manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) tekniği ile kıyaslandığında karaciğer yağ fraksiyonunu doğru bir şekilde ölçtüğü ve diğer MRG görüntüleme teknikleriyle karşılaştırıldığında da pankreas yağ içeriğini güvenilir şekilde ölçtüğü gösterilmiştir (62, 63). MRS tekniği sayesinde girişimsel bir işlem olmadan ektopik trigliserid seviyesi de ölçülebilmektedir (64).

Pankreatik steatoz tanısında günümüzde nihai karar verdiren metod histolojik incelemedir, ancak MRS ile de histolojik incelemeye yakın sonuçlar tespit edilebilmektedir (65, 66).

1.1.7. Sınıflama

Patolojik olarak pankreatik steatoz, homojen pankreatik lipomatöz ve homojen olmayan pankreatik lipomatöz olarak sınıflandırılır. Yine homojen olmayan lipomatözler da dört tipe ayrılır;

- Tip 1a: baş bölümü genellikle yağ dokusu ile yer değiştirir,
- Tip 1b: baş, boyun ve gövde bölümü yağ dokusu ile yer değiştirir,
- Tip 2a: baş ve unsinat çıkıntı yağ dokusu ile yer değiştirir,
- Tip 2b: peribilier bölge dışında pankreasın çoğu yağ dokusu ile yer değiştirir.

Fakat histolojik inceleme sadece pankreatik steatoz tanısı koymak için önerilmemektedir (67).

1.1.8. Tedavi

Pankreatik steatoz henüz yakın zamanda ayrıntılı bir şekilde çalışıldığından ve klinik önemi de netleşmediğinden, günümüzde hiçbir klinik araştırmada herhangi bir ilacı doğrulanamamıştır. Her neyseki, irreversible olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Pankreas yağ yoğunluğu, bariatrik cerrahi olsun veya olmasın kilo kaybı ile azaltılabilir ve bu da, insülin duyarlılığının düzelmesiyle ilişkilidir (68). Bunun yanında metabolik sendromu varsa, sıkı diyabet kontrolü, diyet düzenlenmesi, fiziksel egzersiz ve kilo vermek de durumu iyileştirebilir. Yine PS'nin, sağlıklı bir diyet, egzersiz, daha az et tüketimi ve sigarayı bırakma ile tedavi edilebileceği de ileri sürülmektedir (69).

1.2. Obezite

1.2.1. Tanım

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre obezite, “sağlık için risk oluşturan anormal veya aşırı yağ birikimi” olarak tanımlanmaktadır (70). Obezite, yüksek enerji alımına bağlı olarak vücutta aşırı yağ birikimi ile meydana gelir ancak vücut yağ yüzdesini saptamak kolay olmadığı için obezite, aşırı yağdan ziyade aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır. Obezite tanım ve derecelendirmesi, beden kitle indeksi (BKİ)'ne dayanarak “ $BKİ = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy (m}^2\text{)}}$ ” formülü ile yapılır. Yetişkinlerde BKİ'ye göre zayıf, normal ve fazla kiloluluk ile genel olarak obezite ve dereceleri Tablo 1'de gösterilmiştir (3).

Tablo 1. Yetişkinlerde BKİ'ye göre Andropometrik Değerlendirme

Gruplar	Yetişkinler (BKİ, kg/m ²)
Zayıf	<18,5
Normal	18,5 - 24,99
Fazla kilolu	25,00 - 29,99
Obez	≥30,00
Hafif obez	30,00 - 34,99
Orta derecede obez	35,00 - 39,99
Morbid obez	40,00 - 49,99

BKİ: Beden kitle indeksi

Son zamanlarda vücuttaki toplam yağ miktarından çok yağın vücutta yer aldığı bölge ve dağılımının önemli olduğu vurgulanmakta, bu dağılımın hastalıklarla ve ölümle ilişkisinden söz edilmektedir. Bu amaçla vücuttaki yağ dağılımının belirlenmesinde bel-kalça çevresi oranı ideal bir ölçüm olmamakla birlikte temel bir metod olarak genellikle kullanılmaktadır (19). 0.72'nin üstündeki değerler anormaldir (20). DSÖ, bel-kalça çevresi oranlarının kadınlarda 0.85 ve erkeklerde 0.95'ten yüksek olarak bulunmasını; yağ dağılımı sebebiyle artmış sağlık riski ile ilişkilendirmektedir (71).

1.2.2. Epidemiyoloji

Obezite, neredeyse tüm toplumlarda çok yaygın karşılaşılan bir sağlık sorunudur (72). Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Disease: GBD) Obezite İşbirliği Grubu'nun 2015 yılı raporuna göre, dünyada obez nüfus 711,4 milyona (107,7 milyon çocuk ve 603,7 milyon yetişkin) ulaşmıştır. DSÖ tahminlerine göre, 2016 yılında dünya genelinde, yetişkinlerin %39'u fazla kilolu ve %13'ü obezdir (4, 73). DSÖ'nün 19 Ağustos 2021'de yayınlanan verilerine göre; 2020 yılında 5-19 yaş arasında 150 milyon olan obez birey sayısının 2030 yılında 254 milyona ulaşacağı ön görülmektedir. Yine 2020 yılında yetişkin popülasyonda da 1,9 milyar aşırı kilolu, 0,6 milyar obez birey tespit edilmiştir (74).

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de obezite görülme sıklığı giderek artmaktadır. Ülkemizde obezite görülme sıklığı, 1997-98' de 20 yaş ve üzeri 24.788 bireyi kapsayacak şekilde 540 merkezli olarak yürütülen Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışması'nda %22,3 (kadın %30, erkek %13) olarak saptanmıştır. TURDEP-I' den 12 yıl sonra aynı merkezlerde gerçekleştirilen TURDEP-II çalışması'nda ise obezite prevalansı, genel popülasyonda %35 (kadın

%44, erkek %27) olarak saptanmıştır. Araştırma sonuçları, TURDEP-I' e göre ayarlandığında ve 1998 ile 2010 yılları kıyaslandığında ülkemizde yetişkin popülasyonda obezite görülme sıklığının %22,3'ten %31,2'ye yükseldiği tespit edilmiştir. Yani obezite görülme sıklığı erkeklerde ise %107, kadınlarda %34 oranında artmıştır (75, 76). 2016' da DSÖ, Türkiye' nin 16.092.644 obez birey sayısı ve %29,5 yaygınlık oranı ile Avrupa'da obezitenin en sık görüldüğü ülke olduğunu bildirmiştir (4). 2017 yılı Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) raporuna göre, 2015' de 20-79 yaş yetişkinlerde 34 ülkenin ortalama fazla kiloluluk ve obezite görülme sıklıkları sırasıyla %34,5 ve %19,4; Türkiye'de ise %33,1 ve %22,3 olarak açıklanmıştır (77). Abdominal (santral ya da visseral) obezite, vücuttaki yağ dağılımının belirlenmesinde kullanılan bel-kalça çevresi oranının arttığı obezite şekli olarak tanımlanır. Kadınlarda bel çevresi ölçümünün 88 cm ve üzerinde, erkeklerde ise 102 cm ve üzerinde olması DSÖ' ye göre abdominal obezite göstergesidir. Abdominal obezite yaygınlığı; TURDEP-I'de genel popülasyonda %34 (erkek %17, kadın %49) olarak saptanırken; TURDEP-II'de ise %53 (erkek %35, kadın %64) olarak tespit edilmiştir (75, 76).

1.2.3.Etiyoloji

Obezite görülme sıklığındaki artışın başlıca nedenleri; özellikle üretim, ulaşım, eğlence ve tarım sektörlerinde gelişen teknoloji ile birlikte, yaşam şeklinin kolaylaşmasına bağlı olarak fiziksel aktivitenin azalması ve beslenme alışkanlıklarının hızla değişmesi sonucunda enerji alımının artmasıdır.

Ülkemizde obezite gelişmesinde etkili olan faktörlerin başında diyabet, HT ve yaşlanma bulunurken, ek olarak sosyoekonomik durum, yaşanılan çevre (yerleşim yeri ve bölgesi), eğitim düzeyi düşüklüğü, fiziksel aktivite azlığı, öğün sayısı ve sıklığı, tütün ve alkol kullanımı gibi yaşam şeklini oluşturan faktörlerin de obezite gelişiminde rol oynadığı belirlenmiştir (3).

1.2.4. Patogenez

Obezitede fazla kalori alımı ya da kalori harcanmasındaki azalmaya sekonder enerji dengesi bozulur. Obezite gelişimine epigenetik, genetik, fizyolojik, davranışsal, çevresel ve sosyokültürel çok sayıda fizyopatolojik faktör de öncülük eder (3).

Obezitenin patogenezini multifaktöryeldir:

1. Sedanter Yaşam Tarzı ve Diyet Alışkanlıklarında Değişiklikler: Günlük yaşamda obezitenin en sık nedeni olarak görülmektedir (78).

2. Hormonlar, Nöronal Nedenler: Leptin yağ hücrelerinden sentezlenen bir hormon olup, miktarı arttıkça enerji alımı azalır, enerji tüketimi artar. Leptin eksikliği iştahı artırır, obezite ve diyabete neden olur (79). Açlık hormonu olarak bilinen ghrelin ise mideden salgınır, beyinde iştahı artırır, kalori alımını artırır (80).

3. Çevresel Etmenler ve Genetik:

3.1. Çevresel Etmenler: Ebeveynleri obez olan bireylerin obez olma olasılıkları normal bireylere göre iki kat daha fazladır (81).

3.2. Genetik: ADRB3 (β 3-adrenerjik reseptör), BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör), FGFR1 (fibroblast büyüme faktörü reseptör 1) PCSK1 (proprotein konvertaz subtilisin kexin 1), MC4R (melanokortin 4 reseptörü), LCT (laktaz), , LEP/LEPR (leptin/leptin reseptörü), ENPP1 (ekonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1), TLR4 (toll like reseptör 4) ve MTNR1B (melatonin reseptör 1 B) gibi genlerin obezite gelişimi sürecinde rol aldığı belirlenmiştir (3).

4. Yağ dokusu: Kahverengi, beyaz ve bej olmak üzere üç farklı yağ dokusu çeşidi bulunmaktadır. Kahverengi adipoz doku enerji harcanmasında rol oynarken, beyaz adipoz doku ise tersine enerji depolanmasından görevlidir. Bej yağ dokusu ise kısıtlı miktarda termojenik etkisi olan adipoz doku çeşitidir. Beyaz (ve bej) yağ dokusu, temel olarak subkutan olarak depolansada; kalp, karaciğer, pankreas gibi visseral organlar ile iskelet kaslarında da ektopik şekilde birikim gösterebilir. Bu ektopik yağ birikimi de insülin direncine, çeşitli metabolik durumlara ve düşük dereceli inflamasyona yol açar. Kahverengi adipoz doku ise servikal ve supraklaviküler olacak şekilde birikim gösterir. Kahverengi yağ dokusundan salgılan uncoupling protein 1 (UCP 1) enerji harcanmasına katkı sağlar. Bu şekilde kahverengi adipoz dokuda enerji tüketimini aktive ederek artıracak yeni yöntemlerin ortaya çıkarılmasına, obezite tedavisi ve kilo alımını engellemek adına gerek duyulmaktadır (3).

5. İlaçlar: Antipsikotik, antidepresan ve antiepileptik ilaçların kilo aldırma potansiyeli fazladır (82).

6. İntestinal mikrobiyata: Bağırsak mikrobiyotası içeriği ve değişiklikleri ile de obezite ilişkisi bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyatasında yer alan

mikroorganizmalar metabolik endotoksemiye engelleyecek, bağırsak glukoneogenezini başlatacak ve mitokondri çalışmasını güçlendirecek bazı faydalı metabolik süreçleri hormon düzenleyici mekanizmaları aktive ederek ve gen ifadesini düzenleyerek başlatabilirler (3).

7. Endokrin Bozucu Kimyasallar (EDC): Mevcut kanıtlar, EDC'lerin enerji dengesi ve yağ hücresi faaliyetlerinin kontrolü için önemli olan genlerin işlevini etkileyebileceğini ileri sürse de, araştırmalar gelişimsel EDC maruziyetinin sebep olduğu artmış obezite riskini henüz net olarak ortaya koyamamıştır (83, 84).

1.2.5. Obezite Değerlendirilmesinde Kullanılan Antropometrik Ölçümler ve Diğer Yöntemler

a. Obezite değerlendirilmesinde en fazla tercih edilen ölçüm yöntemi beden kitle indeksi (BKİ)' dir. Vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m^2) bölünmesi şeklinde tanımlanır. Günlük uygulamada klinikte sıklıkla tercih edilmesine rağmen BKİ ölçümünün obeziteyi tanımlamada bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Orta obez grubunda bulunanlar, çocuklar ve yaşlılar bu kısıtlılıklar arasında sayılabilir. Buna karşın BKİ, obezite tanısında en fazla tercih edilen değerlendirme metodu olarak son 30 yıldır yerini korumayı sürdürmektedir.

b. Abdominal yağlanma obezite varlığını ortaya koymada kullanılan bir diğer önemli göstergedir. Abdominal yağlanmayı tanımlamak için tercih edilen ölçüm yöntemi ise bel çevresi ölçümüdür. Visseral yağlanma düzeyi ile bel çevresi ölçümü arasında iyi bir doğrusal ilişki bulunmaktadır. Bel çevresi ölçümü superior iliak kristalar düzeyinden yapılmalıdır. Amerika popülasyonunda bel çevresi için DSÖ değerleri (bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm) kabul edilmiştir. Avrupa' da ise kabul edilen bel çevresi değerleri gebe olmayan kadınlarda ≥ 80 cm ve erkeklerde ≥ 94 cm'dir. BKİ' ye göre orta derece obez ve üzeri olan yetişkinlerde obezite değerlendirmesinde bel çevresi ölçümü güvenilir bir yöntem değildir (3).

c. Bel-boy oranı da değerlendirmede kullanılabilen diğer ölçümlerdir. 2017 yılında Endonezya'da yapılmış olan bir çalışmada BKİ, bel-boy oranı ve bel çevresi ölçümleri arasında vücut yağ oranını en iyi öngören antropometrik ölçümlerin bel çevresi ve bel-boy oranı olduğu gösterilmiştir (85). Ek olarak deri kalınlığı, boyun çevresi ve özellikle el bileği çevresi ölçümleri ile obezite derecesi arasındaki ilişkiyi

ortaya koyan araştırmalar da bulunmaktadır. Çin’de 2017’ de gerçekleştirilen ve 1943 yetişkinin dahil edildiği bir araştırmada boyun çevresi ölçümünün visseral yağ düzeyi ve çeşitli metabolik bozuklukları bel çevresi ile benzer gte ortaya koyabileceği gösterilmiştir (86).

d. Visseral adipozite indeksi (VAİ), obezite bağlantılı çeşitli kardiyometabolik komplikasyonların oluşma ihtimalini dolaylı şekilde ortaya koyan yeni bir antropometrik ölçüm yöntemidir. Kullanımı, metabolik sendrom tanısı koymadan önce bile bu çeşit risklerin erken belirlenmesine olanak sağlar. VAI, cinsiyete özgü ve BKİ, bel çevresi gibi antropometrik ölçümler ile yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL C) ve trigliserit (TG) düzeyleri gibi biyokimyasal değerlere dayanan ampirik-matematiksel bir metottur (87).

e. Antropometrik değerlendirme yöntemleri haricinde vücuttaki toplam yağ düzeyini ölçmek amacıyla klinikte tercih edilebilen farklı yöntemler de mevcuttur. Vücut kompozisyonu analizi için su altı tartımı ve döteryum oksit (D2O) seyreltme gibi yöntemler önerilmiştir ancak bunlar zaman alıcıdır, maliyet olarak yüksektir, hastaya uygulaması zordur ve sadece araştırma ortamlarıyla sınırlıdır. BT ve MRG günümüzde toplam ve bölgesel yağ kütlesinin direkt ölçümü için "altın standart" yöntemlerdir; bununla beraber, erişim güçlüğü, nispeten yüksek maliyet ve BT söz konusu olduğuunda iyonlaştırıcı radyasyona maruziyet nedenleriyle rutin kullanımları sınırlıdır. Dual enerjili X-ray absorpsiyometrisi (DEXA), total ve bölgesel yağ kütlesi ölçümü için güvenilir bir alternatif metottur, çünkü kullanımı hem BT hem de MRG'a göre gelişmiş fizibilite, yüksek doğruluk, daha az maliyet, minimum radyasyona maruziyet ve tekrarlanabilirlik de olmak üzere önemli faydalar sağlar. Biyoempedans cihazlarının, erişilemezliğe önemli bir alternatif çözüm olması özelliği ile klinikte yağ kütlesi değerlendirmesinde etkili olması olasıdır. Biyoempedans cihazları özel yetiştirilmiş personel gerektirmeyen, basit, hızlı, girişimsel olmayan, ekonomik, moleküler/hücresel düzeydeki analizler dahil olmak üzere vücut kompozisyonu hakkında nicel ve nitel bilgiler sağlayan ve en önemlisi radyasyon maruziyeti oluştırmayan bir metottur (88).

1.2.6. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar

Fazla kilolu ve obez bireylerde kardiyolojik hastalıklar ile çeşitli metabolik bozuklukların oluşma ihtimali son derece yüksektir. Karbonhidrat metabolizmasının normal olduğu obezite durumlarında bile, adipokin artışı ile ilişkili endotelial fonsiyon bozukluğu, dislipidemi, insülin direnci, tansiyon yüksekliği ve vasküler inflamasyon oluşabilir. Tüm bu değışiklikler ateroskleroz oluşumunda da rol oynar. Obezite ile birlitelik göstermesi kuvvetle muhtemel hastalıklar şu şekilde sıralanabilir:

- Prediyabet
- Tip 2 Diabetes Mellitus
- Metabolik Sendrom
- Dislipidemi
- NAYKH (3)

1.3. Prediyabet

1.3.1. Tanım

Prediyabet; diyabet tanı şartlarını bulundurmayan ama kan glukoz seviyelerinin de normalin üzerinde olduğu durumlar şeklinde tanımlanabilir. Bu tanıma göre, BAG ve/veya BGT ve/veya HbA1c %5.7- 6.4 (39-47 mmol/mol) düzeyleri bulunan kişilerde prediyabet varlığından söz edilebilmektedir (5).

British Medical Journal’da Jackson, gestasyonel diyabeti bulunan kadınlarda gebelik sonrası artmış riski gösterebilmek adına prediyabet ifadesini ilk kez 1952’ de kullanmış ve 1959 yılında ise günümüzde kabul edilmiş şekilde prediyabet tanımını yapmıştır. 1960’ larda ise prediyabet gelişme ihtimali bulunan bireylerin kriterleri belirtilmiştir. 1979 yılında bozulmuş glukoz toleransı tanımı ilk kez Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) tarafından yapılmıştır. Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) ise bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tanımlarını 1997’de yapmış ve 2005 yılından itibaren bu tanımlamalar yerine prediyabet ifadesini kullanmaya başlamıştır (89).

HbA1c’ nin %5.7-6.4 (39-47 mmol/mol) aralığındaki değeri Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesince diyabet gelişimi yönünden yüksek riskli kabul edilmiş ve bu değeri koruma programlarına dahil edilmenin gerekliliğı vurgulanmıştır

(90). BAG ile BGT' den tip 2 diyabete ilerleme, yaş ve kilo gibi risk faktörlerinin yanı sıra glukoz seviyeleri (hipergliseminin boyutuna göre değerlendirilir) ile de ilişkilidir (91). BAG veya BGT bulunanlarda beş yıl sonra tip 2 diyabet gelişmesinin kümülatif insidansı sırasıyla %26 ve %50 olarak tahmin edilmektedir (92).

1.3.2. Epidemiyoloji

Uluslararası Diyabet Birliği (International Diabetes Federation-IDF)'ne göre 2021 yılında 20–79 yaş arası 541 milyon yetişkin bireyde BGT, 319 milyon kişide BAG bulunmaktadır. Yine 2021 IDF verilerine göre Türkiye' de BGT bulunan kişi sayısı 4,3 milyon, görülme sıklığı ise %7,9 olarak bildirilmiştir. BAG bulunan kişi sayısı ve görülme sıklığı da sırasıyla 1 milyon kişi ve %1,7 olarak belirtilmiştir (6).

1.3.3. Prediyabet Etiyoloji Ve Patogenez

Prediyabet oluşumunda rol alan risk faktörleri tip 2 diyabetle aynıdır (93). Hastalık patogenezinde etkili faktörler de benzerdir. Bunların başında genetik, çevresel faktörler, insülin sekresyonunda defektler ve insülin direnci yer alır. Her ne kadar insülin direnci bazen yanlış olarak prediyabeti ifade etmek amacıyla kullanılıyorsa da prediyabet farklı bir durumdur (94).

1.3.4. Prediyabet İle İlişkili Klinik Durumlar

- Metabolik sendrom
- Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar
- Diyabete progresyon
- NAYKH ve steatohepatit (95).

1.4. Diyabetes Mellitus

1.4.1. Tanım ve Tanı Kriterleri

Diyabet; göreceli ya da mutlak insülin yetersizliği veya çevre dokularda insüline karşı oluşmuş 'insülin direnci' nedeniyle meydana gelen, çeşitli organları etkileyerek birçok sistemde etkilenime yol açan, kan şekeri yüksekliği ile karşımıza çıkan geniş spektrumlu ve kronik bir metabolizma hastalığıdır.

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında yıllar içinde önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış, ardından 1999’da bu kriterler DSÖ tarafından yeniden düzenlenmiştir. 1999 yılında DSÖ tarafından hazırlanan raporda, diyabetin değişik etiyolojik şekilleri ile birlikte hastalık aşamaları (normal glukoz toleransı, bozulmuş glukoz toleransı, insülin tedavisi gerektirmeyen diabetes mellitus, kan şekeri kontrolü için insülin tedavisi gerektiren diabetes mellitus ve sağkalım için insülin tedavisi gerektiren diabetes mellitus) da diyabet sınıflamasına eklenmiş ve insülin bağımlı diabetes mellitus ile insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus terimleri tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus şeklinde kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca DSÖ ve ADA tarafından diabetes mellitus tanısında HbA1c bir tanı kriteri kabul edilmiş ve 2010 yılında tanıda kullanılmaya başlanmıştır (5).

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 2. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri

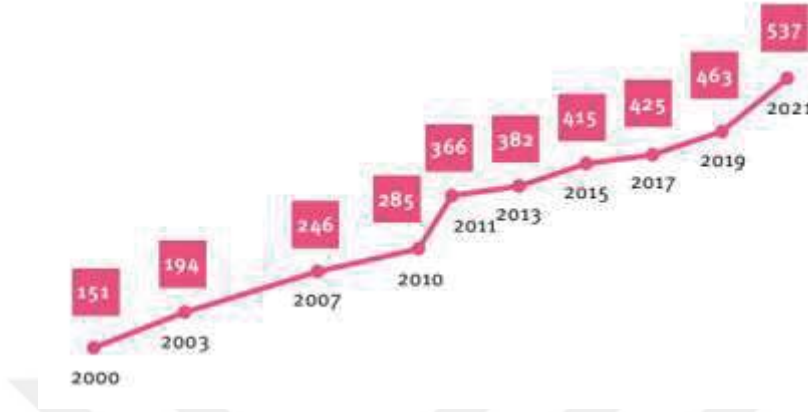
	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet septomları	-	-	-	-
HbA1C**	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1C: Glukozillenmiş hemogloblin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu

1.4.2. Epidemiyoloji

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2021 yılı verilerine göre 537 milyon yetişkinde (20-79 yaş) diyabet bulunmaktadır (her 10 kişiden biri). Bu sayının 2030 yılında 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona ulaşacağı ön görülmektedir (Şekil

3). Türkiye’ de ise 2021 yılında yaklaşık 9 milyon kişinin diyabet ile yaşadığı, diyabet görülme sıklığının ise %14,5 olduğu bildirilmiştir (6).



Şekil 1. 20-79 yaş grubunda 2000-2021 yılları arası diyabetin küresel prevalansına ilişkin tahminler (milyon)

1.4.3. Etiyoloji Ve Patogenez

1.4.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus Fiziopatoloji / Etiyoloji

Genellikle insülin yetersizliğine yol açan otoimmün β hücre yıkımı bulunmaktadır. Yetişkinde latent otoimmün diyabeti de (LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults) içerir (96). Toplam diyabet vakalarının %5-10’ undan sorumludur. Sıklıkla 30 yaşından önce başlar. Genetik yatkınlığı olanlarda virüsler, emosyonel stres ve toksinler gibi çeşitli dış etmenin etkisiyle otoimmünite gelişir ve devam eden β -hücre yıkımı başlar. β -hücre yıkımı %80-90 oranında olduğunda klinik olarak diyabet semptomları görülmeye başlanır (5, 97).

1.4.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Fiziopatoloji / Etiyoloji

Tüm diyabet vakalarının %90-95’ inden sorumludur. Fiziopatolojide pankreasın kan şekeri seviyesine cevap olarak yeteri kadar insülin üretememesi, reseptör-hücre bozukluğuna (reseptör sonrası düzeyde) sekonder meydana gelen insülin direnci ve besin tüketimine yanıt olarak gastrointestinal sistemden üretilerek insülin salınımını tetikleyen inkretin hormonunun eksikliği rol alır. Ek olarak; lipolizin artması, glukoz re-absorbsiyonunun artması, pankreas glukagon sekresyonunun artması

ve bazı nörotransmitter fonksiyon bozuklukları da patofizyolojide rol alır. Bunların yanında yakın tarihli çoğu araştırma, obezite ve tip 2 DM gibi sık görülen çeşitli hastalıkların meydana gelmesi ile bağırsak mikrobiyotasını ilişkilendirmiştir (5).

Güçlü bir genetik yatkınlık göstermektedir. Genellikle 30 yaştan sonra karşımıza çıkar. Kişiler çoğunlukla fazla kilolu ya da obezdir. Hastalık sıklıkla sinsî bir başlangıç gösterir (5).

1.4.3.3. Pankreas Hastalıklarına Sekonder Diyabet Fizyopatoloji / Etiyoloji

Ekzokrin pankreas hastalıkları yanında çeşitli başka hastalıklara bağlı olarak diyabet meydana gelebilmektedir. Ekzokrin pankreas fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen diyabet, tip 3c diyabet şeklinde isimlendirilirken günümüzde ekzokrin pankreas hastalığı ilişkili diyabete pankreoprivik diabetes mellitus adı verilmektedir (98).

Tip 3c diyabet nedenleri arasında travma veya pankreatektomi, pankreatit (akut ve kronik), pankreas kanseri, hemokromatoz, kistik fibrozis, fibrokalkülöz pankreatopati, nadir görülen genetik bozukluklar ve idiyopatik formlar bulunmaktadır (98, 99). En sık nedenler olarak karşımıza çıkan kronik pankreatit ve pankreas kanseri olguların en geniş kısmını meydana getirir (5).

1.5. Barsak Mikrobiyotası, Kısa Zincirli Yağ Asitleri Ve Trimetilamin N-Oksit

1.5.1. Barsak Mikrobiyotası

İnsan ile birlikte diğer canlıların vücudunda bulunan mikroorganizmaların tamamına mikrobiyota adı verilir. İnsan vücudunda, insan vücudunu oluşturan ökaryotik hücrelerden çok daha fazla sayıda mikroorganizma yer almaktadır (100). Mikrobiyota vücutta bulunduğu yere göre; ağız, bağırsak, deri ve solunum mikrobiyotası şeklinde gruplandırılabilir (101). Bulunduğu yere bağlı olarak mikrobiyotanın içeriği de farklılık gösterir. Bağırsak mikrobiyotası tüm mikrobiyota sınıfları arasında insan sağlığı açısından en önemli olan ve en çok mikroorganizma içeren mikrobiyotadır. Burada bulunan mikroorganizmalar, patojenlerden korunma, gıdaların fermentasyonu, bağışıklık cevabının oluşturulması ve vitamin sentezi gibi

değişik fonksiyonlara hizmet eder (102). Sıklıkla Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria ve Verrucomicrobia olmak üzere 6 filum bağırsak mikrobiyotasını meydana getirir (101). Bu filumlardan 2 tanesi dominant olarak (>%90) kolonda bulunmaktadır. Bunlar Bacteroidetes (Bacteroides ve Prevotella cinsleri) ve Firmicutes (Clostridium, Ruminococcus, Enterococcus, Lactobacillus cinsleri)' dir (103). Bağırsak mikrobiyotasında bakterilere ilaveten Saccharomyces, Candida, Malassezia ve Cladosporium gibi çeşitli mantarlar ile birlikte başta M. smithii olmak üzere bazı arkeler, virüsler ve fajlar da bulunmaktadır (101).

Vücudumuza bu mikroorganizmaların nasıl yerleştiği ile alakalı olarak da çeşitli düşünceler ortaya koyulmuştur. Doğumda mikroptan arınmış olarak düşünülen bağırsakların esasen öyle olmadığı ayrıca amniyotik sıvı, fetal zarlar ve plesantada çok az miktarda da olsa bakteri bulunduğu tespit edilmiştir (104-106). Bunun yanında bu yerleşimde doğum şekli, antimikrobiyal kullanımı, beslenme şekli (anne sütü, inek sütü, hazır mamalar), annenin diyeti gibi çeşitli dış etkenlerin de etkili olduğu düşünülmektedir (103). İnsan mikrobiyotasının 3 yaşına kadar meydana geldiği ve bu yaştan sonra dominant mikroorganizma açısından 3 yaş öncesi döneme kıyasla daha kararlı bir döneme girildiğini ortaya koyan araştırmalar bulunmaktadır (107). Monozigot ikizlerde gerçekleştirilen araştırmalar mikrobiyata oluşumunda genetiğin etkisinin ise kısıtlı olduğunu ortaya çıkarmıştır (108). Bütün bunların yanında mikrobiyata oluşumunda asıl etkili olan etmenler cinsiyet, yaş, kilo ve BKİ ile ilgisiz olarak kronik şekilde devam ettirilen beslenme düzenidir. Örnek olarak vejeteryan ya da karbonhidrat ağırlıklı diyet ile beslenme Prevotella ailesi üzerinde etkili olurken; kırmızı et, hayvansal yağ tüketimi ve protein baskın diyet Bakteriodes ailesini etkilemektedir. Ruminokokus ailesi üzerinde ise vücutta sindirilemeyen, dirençli nişasta ağırlıklı diyetin rol aldığını gösteren araştırmalar bulunmaktadır (103, 109-111).

Bu mikroorganizmaların insan vücudunda bazı işlevleri bulunmaktadır. Bunlar;

- 1- Bazı vitaminlerin ve kofaktörlerin üretimi (112),
- 2- Gastrointestinal sistem (GİS) hareketlerinin düzenlenmesi ve kanlanmasının sağlanması (113-116)

- 3- Gözde retina ve lensin yağ asiti kompozisyonun düzenlenmesi (116),
- 4- Kemik mineral yoğunluğunun düzenlenmesi (116),
- 5- Edinilmiş bağışıklık sisteminin oluşması (117),
- 6- İnsan vücudunda sindirilemeyen karbonhidratlardan fermentasyon yolu ile oluşturulan bütirat, asetat ve propiyonat gibi KZYA' ların üretilmesidir (118).

Bunun yanında disbiyoz olarak adlandırılan mikrobiyota içeriğinde meydana gelen bozulma durumunun ise pekçok hastalık oluşumunda etkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ve irritabl bağırsak sendromu gibi bağırsak hastalıkları yanı sıra alkolik olmayan steatohepatit, obezite ve DM oluşumunda disbiyozisin rol alabileceğini gösteren veriler de bulunmaktadır (119-123).

1.5.2. Barsak Mikrobiyotası Ve Kısa Zincirli Yağ Asitleri (KZYA)

Bağırsak mikrobiyotasında yer alan bakterilerin insan vücudu için en önemli faydalarından biri de insan vücudunda sindirilemeyen karbonhidratlardan fermentasyon yolu ile meydana getirilen asetat, propiyonat ve bütirat gibi KZYA' ların sentezlenmesidir (118). Sindirilemeyen karbonhidratların mikrobiyotayı meydana getiren mikroorganizmalarca kullanılması neticesinde meydana gelen bu ürünlerin metabolizma açısından farklı etkileri bulunmaktadır (124). KZYA bağırsak hücreleri açısından önemli bir besin maddesi olmanın yanı sıra; glukoz ve yağ dengesini, sistemik inflamasyonu ve insülin duyarlılığını düzenlemekle görevlidir. Ayrıca vagal afferent kemoreseptörleri uyararak ve tokluk hormonlarının sekresyonunu artırarak iştahı baskılar. Yağ dokusu ve karaciğerde termogenez ilişkili proteinleri etkileyerek enerji tüketimini artırır. Pankreasta β hücrelerinden insülin salınımını uyarır (125). KZYA' lardan propiyonat ve asetat dolaşım yoluyla karaciğere ulaşarak enerji üretimi amacıyla kullanılırken; bütirat ise kolon hücreleri için önemli bir enerji kaynağı olarak işlev görür. Bunun yanında az miktardaki KZYA da yine dolaşım yoluyla beyine ulaşarak, beyinde çeşitli metabolik yollarda bir takım faaliyette rol oynamaktadır (126). KZYA' lar enerji ilişkili AMP' leri kullanarak kaslardaki ve karaciğerdeki protein kinazları aktive ederler. Bu protein kinazlar aracılığıyla ise peroksizom proliferatör aktive reseptör-gama koaktivatörü (PGC-1 alfa) ve diğer peroksizom proliferatör aktive reseptör ailesi uyarılmaktadır. Hayvanlarda gerçekleştirilen bazı

araştırmalarda, bu uyarı neticesinde yağ asitlerinin oksidasyonu ile glukoz alımının arttığı ve böylece glisemik kontrolün sağlandığı ortaya konulmuştur (127).

KZYA reseptörleri; G-protein-bağlı reseptör (GPR) 43, GPR41, GPR109A ve Olfaktör reseptör-78 (Olfr78) şeklinde sıralanabilir. Bu KZYA reseptörlerinin ekspresyonu, yağ hücreleri (GPR41), böbrek endotel hücreleri (Olfr78), bağırsak epitel hücreleri (GPR43 ve GPR41), enteroendokrin hücreler (GPR43 ve GPR41) ve belirli miyeloid hücreler (nötrofiller için GPR43) gibi özğü hücre tiplerini kapsar. Pankreasta GPR41 ve GPR43 yüksek düzeyde eksprese edilir. KZYA, lümen ile hepatik portal sistem arasındaki hücre içi geçişte rol oynayan sıkı bağlantı proteinlerini düzenleyerek epitel bariyerin bütünlüğünü oluştırmada görev alır. Bu bariyerde oluşan geçirgenlik, bakteriler ile bunların hücre duvarı gibi kısımlarının translokasyonuna bağlı olarak insülin direnci ve obezite gelişiminde etkili olan bir inflamatuvar kaskadı tetiklediğı için önemlidir. Ayrıca KZYA' lerinden olan propiyonatin Glukagon like peptit-1 (GLP-1) ve Peptit YY (PYY) aracılığı ile iştahı düzenlediğı ortaya konulmuştur (128).

Bağırsak mikrobiyotası ayrıca primer safra asitlerinin sekonder safra asitlerine dönüşümünde rol oynar. Sekonder safra asitleri, glukoz toleransı ile insülin duyarlılığını artırabilen fibroblast büyüme faktörü (FGF) 19/15' in serbestleşmesini farnesoid X reseptörüne bağlanarak sağlar. Bu sebeple, disbiyozis durumu, glukoz metabolizması üzerinde etki göstererek normal olmayan safra asidi metabolizmasına da neden olabilmektedir (101).

1.5.3. Barsak Mikrobiyotası Ve Trimetilamin N-Oksit (TMAO)

Genel olarak hayvansal ürün kaynaklı olan L-karnitin ve kolininin bağırsak mikroorganizmalarınca yıkılması sonucunda trimetilamin (TMA) oluşmaktadır (129). Karnitin ve kolinin trimetilamine metabolize edilmesinde etkili çok sayıda mikroroganizma bulunmakla beraber esas olarak Firmicutes grubundaki bakteriler rol oynamaktadır (130). TMA bağırsakta oluşturulduktan sonra dolaşıma geçer (131). Dolaşım yoluyla karaciğere gelen TMA hepatik enzim flavin monooksijenaz 3 (FMO3) aracılığıyla TMAO'ya dönüştürölür (130, 132, 133). Yapılan araştırmalarda kolin ve L-karnitinin ilave kullanımı sonucu yükselen TMAO seviyelerinin antibiyotik

kullanımı sonrası düştüğü gözlenmiştir. Bu sonuç da, kolin ve karnitinden TMAO sentezi için bağırsak mikrobiyotasının gerekliliğini ortaya koymaktadır (134, 135).

Plazma TMAO düzeylerini; karaciğer flavin monooksijenaz (FMO) enzimleri, bağırsak mikrobiyotası, beslenme şekli ve renal fonksiyonlar gibi farklı etmenler etkilemektedir. Kişiler arasında da farklılık gösterebilen TMAO seviyesi geniş bir aralık göstermektedir (129). Sağlıklı kişilerde TMAO plazma yoğunluğu 0.5-5 µM aralığında saptanmaktadır (136).

Sonuç olarak TMAO'nun çeşitli metabolik durum ve rahatsızlıklar ile ilişkili olduğu, fakat bunlarla alakalı mekanizmaların net olarak ortaya konulamadığı görülmektedir (9).

1.5.4. Barsak Mikrobiyotası Ve Lipit Metabolizması

Mikrobiyatanın lipit metabolizması ve yağ asidi absorpsiyonunda da pozitif etkileri bulunmaktadır. Adipositlerde lipoprotein lipaz ekspresyonunu engeller. Bunun yanında, sterol yanıt elemanı bağlayıcı protein 1 ("Sterol Response Element Binding Protein 1", SREBP1), karbohidrat yanıt elementi bağlayıcı protein ("Carbohydrate responsive element binding protein", ChREBP), yağ asidi sentaz ve asetil KoA karboksilazı ("acetyl CoA carboxylase", ACC1) da içeren çok sayıda genin ekspresyonunu artırarak lipit emilimi üzerinde etki gösterirken; Bacteroides thetaiotaomicron kolipaz ekspresyonunu da etkileyerek lipit yıkımını artırır. Ayrıca fazla düzeyde lipit kullanımında, lipopolisakkaritlerin (LPS'ler lipid dışında gram negatif bakterilerin hücre duvarında da bulunurlar ve bağırsak LPS'lerin bir bölümü hücre duvarı kaynaklıdır.) düzeyinin yükselmesi bağırsak kapillerlerinde TLR-4 mekanizması aracılığıyla translokasyona neden olur ve bağırsak geçirgenliği bozulur. Geçirgenlikte oluşan bu değişim, karaciğerde lipit depolanması ile birlikte interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör alfa ("tumor necrosis factor alpha", TNF-α) ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ("plasminogen activator inhibitor-1", PAI-1)' in düzeylerindeki artış sistemik inflamasyonu uyarır (137).

1.5.5. Barsak Mikrobiyotası Ve İnsülin Direnci

Yakın zamanda gerçekleştirilen araştırmalar sonucunda; insülin direnci gelişiminden sorumlu dengesiz beslenme, diyet ve fiziksel inaktivite gibi faktörlere bağırsak mikrobiyotası da dahil edilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen

değişimler beraberinde bağırsak geçirgenliğinde de değişikliklere neden olmaktadır. Bağırsakta hücre içi geçirgenlik artışı sonucunda veya şilomikron salınımı sırasında enterositler tarafından emilimleri neticesinde LPS gibi bakteriyel parçacıklar dolaşıma dahil olmakta ve subklinik bir inflamasyona neden olmaktadır (138). Enterositlerde yer alan TLR, bakteriyel LPS'leri tanıyarak nükleer faktör kapp beta ($\text{NF}\kappa\beta$) yolağını stimüle eder ve inflamasyonu tetikler. Yani TLR'ler özellikle de TLR-4 insülin direnci gelişiminde etkili diğer bir mekanizma olan inflamasyonu başlatmaktadır (139). Subklinik inflamasyona bağlı olarak $\text{TNF-}\alpha$ düzeylerinin artışının azalmış çevresel glukoz alımı ile bağlantılı olduğunu ortaya koyan çeşitli çalışmalar da bulunmaktadır. $\text{TNF-}\alpha$ 'nın hücre yüzeyinden serbestleşmesini düzenleyen deneysel çalışmalarda, artmış $\text{TNF-}\alpha$ düzeylerinin insülin direncine neden olduğu belirlenmiştir (140, 141). Benzer şekilde artmış interlokin-6 (IL-6) düzeylerinin de insülin direnci ile bağlantılı olduğu ortaya konulmuştur (142). Bakteri kaynaklı LPS ler ayrıca iNOS (uyarılabılır nitrik oksit sentaz) sentezini arttırarak da insülin direnci gelişiminde rol almaktadırlar (143). Yüksek düzeyde yağ bulunduran gıdaların tüketiminin, gram pozitif bakterilere kıyasla gram negatif bakteri oranını arttırdığı ortaya konulmuştur. Gram negatif bakterilerin artmış bu oranı ise LPS düzeyini ve buna bağlı olarak da endotoksemi ile birlikte subklinik inflamasyonu tetiklemektedir (144).

İnsülin direnci gelişiminde etkili bir başka mekanizma ise, kolondaki anaerobik bakteriler tarafından primer safra asitlerinin sekonder safra asitlerine çevirilmesi ile ilgilidir. Primer safra asitleri nükleer farnesoid-X reseptör (FXR)'e bağlanırken sekonder safra asitleri ise G protein ilişkili reseptör TGR5'e bağlanmaktadır. TGR5 glukoz dengesini düzenlerken, FXR' nin ise glukoz dengesini olumsuz etkilediği gösterilmiştir. FXR karbonhidrat ve yağ metabolizmasında rol oynamaktadır. FXR aktivasyonu ile apolipoprotein CII sentezleyicisi ve hepatik lipogenez düzenleyicisi olarak etki gösteren sterol regultuar element binding protein (SREBP1C)' i inhibe olmakta ve ilişkili olarak da dolaşımda bulunan trigliseritlerin temizlenmesi artmaktadır. Ek olarak FXR karaciğer apo CIII sentezini engelleyerek lipoprotein lipaz aktivitesinde artışa yol açmaktadır. Bütün bu reseptör aktivitelerinin sonucu olarak da; primer safra asitlerinin sekonder safra asitlerine çevrilmesi ile ilgili bu mekanizmanın bozulmasının yağ ve karbonhidrat metabolizmasını olumsuz şekilde etkilediği gösterilmiştir (145).

Sağlıklı ve normal bir bağırsak mikrobiyotasının büyüklüğünün ve içeriğinin nasıl olması konusunda bir fikir birliği olmamasına rağmen düşük mikrobiyota çeşitliliğine sahip (480.000'den az bakteriyel gen) kişilerde yüksek mikrobiyota çeşitliliğine sahiplere oranla daha fazla yağ dokusu, dislipidemi, insülin direnci ve düşük derece sistemik inflamasyon bulunduğu gösterilmiştir (146, 147, 148). Obezite cerrahisi geçirmiş bireylerde gerçekleştirilen bir araştırmada, dahil edilen bireylerin appendikslerinde bulunan mikrobiyota içeriği incelenmiş ve yüksek insülin direncine (HOMA >7) sahip bireyler ile düşük insülin direncine (HOMA <3) sahip bireyler karşılaştırılmıştır. Düşük insülin direncine sahip bireylere kıyasla yüksek insülin direnci saptanan grubun mikrobiyotasında Veillonella, Pseudomonaceae, Catenibacterium, Firmicutes, Fusobacteria, Prevotella ceae, Fusobacteriaceae, Pseudomonas, Prevotella ve Fusobacterium bakterilerinin daha fazla bulunduğu görülmüştür. Bunun yanında yüksek insülin direnci saptanan bireylerde Firmicutes, Prevotella, Veillonella ve Succinivibrio düzeyleri ile visseral adipoz doku IL-B1, IL-6, CD11b ve TNF- α düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, Bifidobacterium ve Butyricimonas düzeyleri ile plazma insülin ve glukoz düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Yüksek insülin direnci saptanan grupta bağırsak bütünlüğü açısından önemli olan bütiratı sentezleyen bakterilerde azalma, fırsatçı ve müsin yıkan bakterilerde ise artma olduğu gösterilmiştir (149).

1.5.6. Barsak Mikrobiyotası Ve Diabetes Mellitus

İnsülin direnci oluşumunda rolü olmasının yanında mikrobiyatanın farklı mekanizmalar aracılığıyla DM gelişimi açısından da etkileri bulunmaktadır. İnsan bağırsak mikrobiyotasının tip 2 diyabet (T2DM) gelişimi açısından etkilerini inceleyen bazı araştırmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan Çin (54) ve İsveç'te (55) gerçekleştirilenleri kapsam bakımından en geniş olup, araştırmalar diyabetik kişilerde mikrobiyota dengesinin bozulduğunu göstermiştir. İki grup arasında etnik köken, ilaç kullanımı ve beslenme alışkanlıkları gibi farklılıklar olsa da, her iki araştırma da tip 2 diyabet hastalarının daha düşük seviyelerde bütirat sentezleyen bakterilere (Faecalibacterium prausnitzii ve Roseburia türleri) sahip olduğunu göstermiştir (150, 151).

Yakın zamanda 2.166 kişiyle gerçekleştirilen büyük bir çalışma da mikrobiyotaya ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Çalışmaya göre, bağırsak mikrobiyotasının içeriği, T2DM görülme sıklığı ve insülin direnciyle ilişkilidir. Araştırma, daha fazla mikrobiyota çeşitliliğinin daha düşük insülin direnci ve daha düşük T2DM görülme sıklığı ile bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca araştırma 12 bakteri taksonunun (Christensenellaceae, Clostridiaceae 1, Peptostreptococcaceae, Christensenellaceae R7 grubu, Marvinbryantia, Ruminococcaceae UCG005, Ruminococcaceae UCG008, Ruminococcaceae UCG010, Ruminococcaceae NK4A214 grubu, C sensu stricto 1, Intestinibacter ve Romboutsia) fazlalığının insülin direncine ve T2DM gelişimine karşı faydalı olabileceğini bulmuştur. Tüm bu 12 bakteriyel takson bütirat sentezleme yeteneğine sahiptir. Diğer araştırmalara benzer şekilde bu çalışma da, bütirat sentezleyen bakterilerin ve bütiratın insülin direncinde rol oynadığını göstermektedir (152).

Ek olarak, T2DM ve insülin direnci tedavisine yönelik sıklıkla reçetelenen, çok etkili bir ajan olan metformin ile mikrobiyota arasındaki ilişkiyi birkaç çalışma araştırmıştır. Metforminin mikrobiyota içeriğini önemli ölçüde değiştirdiği ve asetat, bütirat ve valerat gibi KZYA'ların miktarını arttırdığı saptanmıştır (153).

Yani son zamanlarda yapılan araştırmalar bağırsak mikrobiyotası ve insülin direncinin önemli ölçüde ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasında yer alan bakterilerce sentezlenen bütirat gibi KZYA'ların bu ilişkide etkili olabileceğini düşündürmektedir (152, 154, 155). KZYA'ların, sistemik inflamasyonun, insülin duyarlılığının, lipid ve glukoz dengesinin düzenlenmesinde işlevlerinin olduğu saptanmıştır (125). Bu veriler, sağlıklı bir mikrobiyotanın diyabet, insülin direnci ve obezitenin önlenmesinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

1.5.7. Barsak Mikrobiyotası Ve Obezite

Mikrobiyotanın obezite ve bağlantılı metabolik durumlardaki olası etkisine ilişkin çok sayıda varsayım ortaya konulmuştur. Birincisi, enerji alımı varsayımdır. Konağın ince bağırsaklarında sindirim enzimleri bulunmadığı için mikrobiyota, sindirilmemiş dirençli nişasta ve lifi parçaladığında oluşan KZYA'lar tarafından üretilen ilave enerji şeklinde tanımlanabilir. KZYA'lar olan asetat, bütirat ve propiyonat kolon mukozasında absorbe edilerek glukoz ve yağın de novo sentezinde

kullanılır. Bunun neticesinde, günlük enerji ihtiyacının %10'una karşılık gelen ekstra enerji elde edilir (124). Schwiert obez ve zayıf bireylerde fekal KZYA' yı incelediğinde, obez bireylerin daha yüksek KZYA' ya sahip olduğunu bulmuştur (156).

İki G protein aracılı reseptör olan GPR41 ve GPR43, kısa zincirli yağ asitleri için bir ligandır. Fare yağ hücrelerinde GPR41 ligandı olan KZYA' lar leptin ekspresyonunu stimüle ederken, GPR43 ligandı olan propiyonat ve asetat adipogenezi stimüle etmektedir (157, 158).

Mikrobiyatanın, enerji artışı ve depolanmasının yanı sıra antiinflamatuvar ve proinflamatuvar etkileri de obezite ile ilişkili olabilir. Bakteri duvarı kaynaklı LPS' ler, inflamasyonu tetikler ve TLR' lerin ekspresyonunun artmasına neden olur. Beslenme davranışı ve insülin direnci oluşumunun mikrobiyata tarafından TLR5' e bağlı bir şekilde düzenlendiği bulunmuştur (159).

Bağırsak mikrobiyotası ve obezite gelişimi arasındaki potansiyel etkili faktörlerden bir diğeri ise obezitenin, fasting-induced adipose factor (FIAF)'ün ekspresyonunu önlemesidir. FIAF açlıkla yükselir, yağ hücrelerinden sentezlenir ve LPS aktivitesi dolayısıyla da beta oksidasyon ile bağlantılıdır. FIAF, lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini engellemektedir, böylece kas ve yağ doku tarafından alınan lipoprotein ilişkili triaçil gliserolden yağ asitlerinin serbestleşmesi katalize edilmektedir. Yağ hücrelerinde FIAF'ın baskılanması LPL aktivitesinin artışı ile sonuçlanmakta ve enerjinin yağ şeklinde depolanması uyarılmaktadır. Bu mekanizmaların sonucunda yağ dokuda enerji depolanması ve yağ asidi metabolizmasının artışı meydana gelir ve bu da obezite gelişiminde rol oynar (160).

1.5.8. Mikrobiyata Ve Steatoz

Bazı araştırmalar, yüksek KZYA seviyelerinin aşırı yağ depolanması ve obezite ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (161). Buna karşılık, propiyonat ve bütiratın 4 hafta boyunca oral olarak kullanımı, yoğun yağlı diyetle uyarılan kilo alımının ve insülin direncinin şiddetini ciddi ölçüde azaltmaktadır (123). Ayrıca, bütiratın oral olarak kullanımı, TLR4 sinyal yolunu ve IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe ederek hepatik inflamasyonu düzetmektedir (162). Bu sonuçlar, NASH' in oluşumuna ve ilerlemesine katkıda bulunan faktörleri azaltmada

KZYA' ların önemine işaret etmektedir. Daha da önemlisi, asetik asidin oral olarak kullanılması, dislipidemiye önemli düzeyde iyileştirmiş ve ACC1 gibi lipojenik genlerin hepatic ekspresyonunu azaltmıştır (163). Deng ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada, asetat, propiyonat ve/veya bütiratın metionin ve kolinden yoksun diyetle beslenen farelerde NASH fenotipini hafifletme üzerindeki direkt etkilerine ilişkin primer bulgular sağlanmıştır. Bu araştırma sodyum asetatın hepatic steatoz ve inflamasyonu azaltmadaki güçlü etkinliğini doğrularken, ayrıca sodyum asetatın karaciğer hücrelerinde yağ birikimini azaltabildiğini ve makrofajların proinflamatuvar cevaplarını baskılayabildiğini göstermiştir. Bu sebeple, KZYA' nın ek olarak alınması, NASH yönetimi açısından faydalıdır (164).

Besin maddelerinin barsaktaki bakterilerce metabolize edilmesiyle meydana gelen TMAO karaciğer için toksik olabilen bir üründür (165). Bu bileşiğin oluşumundaki artış, karaciğerde artan karaciğer yağ depolanması, inflamatuvar ve oksidatif hasarlar gibi karaciğer üzerinde zararlı etkileri olan çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) atılımında ve safra asidi üretiminin düzenlenmesinde bir azalmaya ve glukoz metabolizmasında azalmaya yol açar (166).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji, Endokrinoloji ve İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran, sistemde herhangi bir nedenle batın USG' si bulunan, randomize en az 30 obez, 30 prediyabetik, 30 diyabetik hasta ve kontrol grubu olarak da en az 30 sağlıklı bireyde TMAO VE KZYA düzeylerinin ölçülerek değerlendirilmesi planlandı.

Çalışma grupları;

- Kontrol grubu; çoklu ölçümlerde açlık kan şekeri 100 mg/dl altında olan, herhangi bir hastalığı ve komorbiditesi olmayan normal kilo aralığında olan hastalardan oluşmaktadır.
- Prediyabetik hasta grubu; HbA1c'si 5,7-6,4 olan hastalardan oluşmaktadır.
- Diyabetik hasta grubu; HbA1c $\geq$ 6.5 olan hastalardan oluşmaktadır.
- Obez hasta grubu ise; BKİ $\geq$ 30 kg/m² olan hastalardan oluşmaktadır (5).

Çalışmada tüm hasta gruplarında demografik özellikler, boy, kilo, bel çevresi ölçümü ve tanita ölçümü yapıldıktan sonra açlık kan şekeri (mg/dl), tokluk kan şekeri (mg/dl), insülin (μ IU/ml) düzeyleri sistemden bakılarak HOMA-IR değeri, HbA1c (%), Aspartat Aminotransferaz (AST -U/L), Alanin Aminotransferaz (ALT - U/L), Alkalen Fosfataz (Alkalen Fosfataz - U/L), Gama Glutamil Transferaz (GGT- U/L) , Total Bilirubin (mg/dl) , Direkt Bilirubin (mg/dl), Albumin (g/dl) , Ürik Asit (mg/dl), Üre (mg/dl), Kreatin (mg/dl), GFR (ml/dk/1.73m²), Total Kolesterol (mg/dl), Düşük Dansiteli Kolesterol (LDL-mg/dl), Yüksek Dansiteli Kolesterol (HDL-mg/dl), Trigliserit (TG- mg/dl), CRP (mg/l), D vitamin (μ g/l) değerleri sistemden bakılarak kayıt altına alınmıştır.

TMAO ve KZYA düzeyleri ölçümü en az 8 saatlik açlık sonrası 5cc alınan kan örneklerinden çalışılmıştır. TMAO analizi, Sandviç-ELISA prensibini içeren ELISA kiti kullanarak mikrolaka okuyucusunda (BIO-TEK EL X 800-Aotu strip washer: BIO TEK EL X 50) ölçülmüştür. Bu kitte sağlanan mikro ELISA plakası, İnsan TMAO'ya özgü bir antikorla önceden kaplanmıştır. Numuneler (veya Standartlar), mikro ELISA plaka oyuklarına eklendikten sonra spesifik antikor ile birleştirilmiştir. Daha sonra, İnsan TMAO ve Avidin-Yaban Turpu Peroksidaz (HRP) konjügesine özgü biyotinlenmiş saptama antikor, her bir mikro plaka kuyucuğuna art arda eklenip inkübe edilmiştir. Serbest bileşenler yıkandıktan sonra her kuyucuğa substrat

solüsyonu eklenmiştir. Yalnızca insan TMAO'su, biyotinlenmiş saptama antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren oyuklar mavi renkte görünmektedir. Enzim-substrat reaksiyonu stop solüsyonu eklenerek sonlandırılmıştır ve renk sarıya dönmüştür. Optik yoğunluk (OD), 450 nm $\pm$ 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. OD değeri, İnsan TMAO konsantrasyonu ile orantılıdır. Numunelerin OD'sini standart eğriyle karşılaştırarak numunelerdeki insan TMAO konsantrasyonu hesaplanabilmektedir.

KZYA analizinde numunelerdeki yağ asitlerinin ekstraksiyonu, Hara ve Radin'nin (167) metoduna göre yapılmıştır. Bunun için, örnekler hekzan-izopropanol (3:2 v/v) karışımı içinde 30 sn süreyle parçalandı. Elde edilen homojenat 5000 devirde 10 dk santrifüj edilerek edilen supernatant analiz için kullanıldı. Numunelerin yağ asidi içeriklerini analiz etmek için ayrılan örneklerin üzerine %2'lik metanolik sülfürik asit ilave edildi ve bu karışım 55 °C'de 15 saat metilleşmeye bırakıldı. Sonra tüpler oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi ve üzerine %5'lik sodyum klorür (NaCl) eklenerek iyice karıştırıldı. Tüpler içinde oluşan yağ asidi metil esterleri hekzan ile ekstre edilecek ve hekzan fazı üstten pipetle alınarak %2'lik potasyum bikarbonat (KHCO₃) ile muamele edilecek ve faz ayrımı için 5-10 saat bekletildi. Daha sonra metil esterlerini içeren karışımlar, 45 °C'de, azot gazı kullanılarak çözücülerini uçuruldu ve tüp içinde kalan kalıntı 1 mL kloroformda çözülüp, yağ asidi metil esterleri Shmadzu GC 2010 Plus gaz kromatografisi ile analiz edilmiştir. Analizde kolon sıcaklık programı 138 °C'den 218 °C'ye kadar ayarlandı. Sıcaklık artışı 200 °C'ye kadar 5 °C/dk ve 200 °C'den 220 °C 'ye kadar 4 °C/dk olarak belirlendi. 218 °C'de 7 dakika tutulacak ve toplam süre 28 dakika olarak belirlendi. Enjeksiyon sıcaklığı 240 °C ve dedektör sıcaklığı 280 °C'de tutuldu. Taşıyıcı gaz olarak Helyum gazı kullanılmıştır. Her bir yağ asidinin alıkonma süreleri, standart yağ asidi metil esterlerine ait karışımlar kullanılarak belirlendi. Daha sonra gerekli programlamalar yapılarak numunelerin yağ asidi metil esterlerinin analizleri yapıldı (168, 169, 170).

Pankreatik Steatoz saptanan hastalarda radyolojik derecelendirme aşağıdaki gibi yapılmıştır (42):

Grade 0: Pankreas ve renal ekojenite benzer

Grade 1: Pankreas ekojenitesi böbrekten daha yüksek

Grade 2: Pankreas ekojenitesi renal ekojeniteye göre önemli derecede yüksek, ancak retroperitoneal yağ ekojenitesinden daha düşük

Grade 3: Pankreas ekojenitesi retroperitoneal yağ dokusuna benzer veya daha yüksek

Çalışmamızda vücut yağ oranları Tanita cihazı ile ölçülmüştür. Tanita yani biyoelektrik impedans analizi (BIA) vücuda elektrotlar ile elektrik akımı verilmesi, vücutun akıma karşı gösterdiği direncin ölçülmesi ile vücut kompozisyonu ölçümünde kullanılan bir tekniktir. Bize vücut yağ kütlesi, yağ yüzdesi, visseral yağlanma oranı, kemik kütlesi ve kas kütlesi gibi sonuçlar vermektedir. Bedenin belirli bir frekanstaki elektrik akımına karşı gösterdiği dirence empedans denilmektedir. Empedans rezistans ve reaktans olmak üzere iki bileşenden meydana gelmektedir. Bu parametreler aracılığıyla vücut kompozisyonu ölçümü yapılmaktadır (171, 172).

Çalışmamızda elde edilen verilerin tüm analizleri Statistical Package for The Social Science software version 23 (SPSS, Inc., USA) kullanılarak yapılmıştır. Numerik veriler ortanca (minimum-maximum) ve ortalama±standart sapma kullanılarak sunulmuştur. Kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleme metodu ve Kolmogorov-Smirnov Testi ile araştırılmıştır. Gruplar arasındaki anlamlı farklar parametrik ve non-parametrik testler yardımıyla belirlenmiştir. Parametrik dağılan numerik verilerin karşılaştırmalarında Varyans Analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Parametrik olmayan verilerde ise Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi (Pearson ki-kare testi, Yates ki-kare ve Fisher ki-kare) kullanılmıştır. Analiz sonuçları $p < 0.05$ şartı sağlandığında anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Etik onay alındıktan sonra çalışma için F.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi'nden izin alındı. Çalışmanın finansal desteği Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP) tarafından TF.22.42 nolu proje için sağlandı.

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 1) 18 yaş üstü olmak
- 2) Yazılı bilgilendirilmiş olur formunun imzalanmış olması

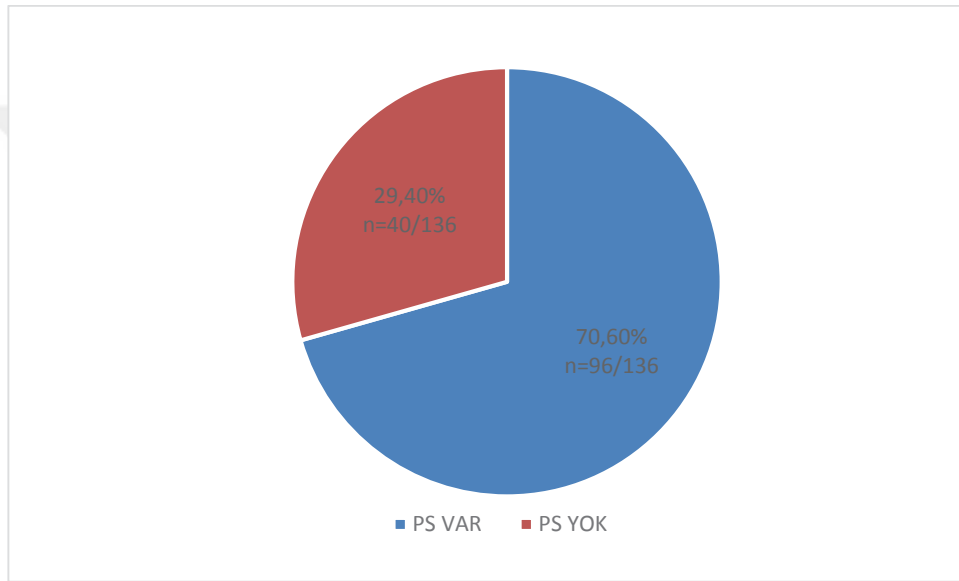
- 3) Hastane otomasyon sisteminde değerlendirilmesi planlanmış biyokimyasal parametreler ve batın USG' nin bulunması
- 4) Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması

Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri:

- 1) 18 yaşından küçük olmak
- 2) Alkol kötüye kullanım öyküsünün olması (kadın>20 gr/gün, erkek 30>gr/gün)
- 3) Yazılı bilgilendirilmiş olur formunun imzalanmış olmaması
- 4) Hastane otomasyon sisteminde değerlendirilmesi planlanmış biyokimyasal parametreler ve batın USG' nin bulunmuyor olması

3. BULGULAR

Çalışmaya 34 kontrol, 30 prediyabet, 40 diyabetik ve 32 obez olmak üzere toplam 136 birey dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin %61,8 (n=84)' i kadın, %38,2 (n=52)' si erkektir. Çalışmaya katılan katılımcıların yaş ortalaması $44,5 \pm 14,6$ ' dır. Kadınların yaş ortalaması $47,6 \pm 14,0$, erkeklerin yaş ortalaması $39,6 \pm 14,4$ ' tür. Çalışmaya dahil edilen bireylerde pankreatik steatoz saptanma oranı % 70,6 (n=96)' dır.



Şekil 2. Pankreatik steatoz saptanma durumu

Tablo 3. Kontrol ve hasta gruplarının demografik özelliklere göre karşılaştırılması

	Kontrol n=34 (%)	Prediyalet n=30 (%)	DM n=40 (%)	Obez n=32 (%)	P
Cinsiyet	Erkek (n=52) 21/34 (%61,8)	10/30 (%33,3)	10/40 (%25)	11/32 (%34,4)	0,01*
	Kadın (n=84) 13/34 (%38,2)	20/30 (%66,7)	30/40 (%75)	21/32 (%65,6)	
Yaş (Ort±SS)	29,5±6,1	46,3±10,3	58,1±9,7	41,8±13,4	<0,001**
BKİ (Ort±SS)	22,7±2,05 ^a	27,2±3,4 ^{b,c}	26,6±2,1 ^{b,c}	33,7±3,4 ^d	<0,001**
Bel çevresi (Ort±SS)	83,7±5,6 ^a	104,2±6,7 ^b	109,3±11,0 ^{b,c}	111,2±8,1 ^{b,c,d}	<0,001**

*Ki-kare Testi kullanılmıştır. **Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. ^{a,b,c,d} Farklılığın kaynaklandığı grup

Kontrol grubunda bulunanların %61,8'i, prediyabet grubunda bulunanların %33,3' ü, DM grubunda bulunanların %25'i ve obez grubunda bulunanların %34,4' ü erkektir.

Gruplar arasında yaş açısından da anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). En büyük yaş ortalamasının $58,1\pm9,7$ olarak DM grubunda olduğu görülmüştür. Obez grubunda yaş ortalaması $41,8\pm13,4$ ' tir. Kontrol grubunda ise sağlıklı bireylerden oluştuğu için yaş ortalaması daha düşük bulunmuştur.

Kontrol grubunun BKİ ortalaması 22,7, prediyabet grubunun 27,2, DM grubunun 26,6 ve obez hasta grubunun ise 33,7 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında BKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Obez grubun BKİ diğer üç gruptan daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca kontrol grubunda BKİ diğer gruplardan daha düşük bulunmuştur. Yapılan post hoc analizlerde anlamlılığın prediyabet grubu ile DM grubu dışındaki tüm gruplar arasındaki farktan kaynaklandığı tespit edilmiştir.

Bel çevresi kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Post hoc analizde kontrol ile diyabet grubu, kontrol ile prediyabet grubu ve kontrol ile obez grubu arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür.

Tablo 4. Kontrol ve hasta gruplarının kan parametrelerine göre karşılaştırılması

	KONTROL Ort±SS	Prediyaabet Ort±SS	DM Ort±SS	OBEZ Ort±SS	P
AKŞ (mg/dl)	87,74±6,5 ^a	99,20±8,1 ^b	184,80±72,1 ^c	90,69±7,5 ^a	<0,001**
TKŞ (mg/dl)	89,91±5,5 ^a	129,03±17,2 ^b	259,48±85,4 ^c	118,34±18,8 ^b	<0,001**
LDL (mg/dl)	103,5±30,1 ^a	121,8±37,9 ^{a,b,c}	136,7±38,1 ^b	127,7±31,1 ^{b,c}	0,001**
Total kolesterol (mg/dl)	171,2±30,7 ^a	204,3±53,8 ^b	226,7±52,7 ^{b,c}	204,5±42,0 ^{b,c,d}	<0,001**
ST4 (ng/dl)	1,27±0,19	1,18±0,15	1,24±0,24	1,15±0,16	0,055**
	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	
AST (U/L)	19,5 (11-39)	19,0 (11-336)	19,5 (15-58)	21,0 (12-231)	0,76*
ALT (U/L)	17,5 (10-37)	23,0 (7-144)	21,0 (12-106)	22,0 (11-136)	0,07*
GGT (U/L)	15,0 ^a (2-45)	22,5 ^b (5-299)	26,0 ^b (10-277)	20,5 ^b (8-228)	<0,001*
ALP (U/L)	67,0 ^a (46-108)	68,0 ^{a,b} (35-194)	76,0 ^b (39-225)	71,0 ^{a,b} (29-189)	0,05*
T. Bilirubin (mg/dl)	0,5 (0,2-2,1)	0,5 (0,3-13,4)	0,5 (0,1-2,4)	0,5 (0,2-2,5)	0,61*
D. Bilirubin (mg/dl)	0,2 (0,1-0,6)	0,2 (0,1-9,7)	0,1 (0,1-0,5)	0,1 (0,1-0,6)	0,39*
Ürik asit (mg/dl)	5,1 (3,1-7,4)	4,4 (2,1-7,3)	4,9 (3-8,2)	4,4 (2,2-10,4)	0,99*
İnsülin (µIU/ml)	4,4 ^a (2-10)	11,1 ^b (4,5-27)	12,3 ^b (2-54,2)	11,8 ^b (4,7-39,9)	<0,001*
HOMA-IR	0,9 ^a (0,4-2,4)	2,8 ^b (1-6,3)	5,2 ^b (0,7-28,4)	2,5 ^b (1-9,6)	<0,001*
HbA1c (%)	5,1 ^a (4,3-5,6)	6,2 ^b (5,6-6,4)	11,5 ^c (6,5-15)	5,4 ^a (4,8-5,6)	<0,001*
HDL (mg/dl)	46,0 (30-74)	43,3 (22,2-67,7)	41,2 (6-65)	44,7 (12,8-69)	0,19*
TG (mg/dl)	91,0 ^a (48-192)	138,0 ^{b,d} (65-846)	189,0 ^{b,c} (57-747)	128,0 ^d (54-481)	<0,001*
TSH (IU/ml)	1,4 ^a (0,6-4,0)	1,9 ^b (0,6-11,6)	1,68 ^c (0,2-27,1)	1,8 ^d (0,8-4,6)	0,03*
Üre (mg/dl)	28,0 ^a (13-47)	28,0 ^a (17-48)	32,50 ^b (11-74)	26,5 ^a (9-35,3)	<0,001*
Kreatinin (mg/dl)	0,7 (0,4-1,1)	0,7 (0,4-1,1)	0,7 (0,5-1,1)	0,6 (0,4-1,2)	0,64*
D vitamini (µg/l)	19,8 ^a (7,6-34,5)	17,8 ^{a,b,c} (4,7-49)	12,0 ^c (4,2-50,5)	15,7 ^{a,b,c} (3,1-61,7)	0,01*
CRP (mg/l)	3,3 ^a (3,1-18,5)	3,3 ^a (3-17,6)	3,73 ^b (3,1-57,5)	3,3 ^a (3-123)	<0,001*
Amilaz (U/L)	62,0 (3-127)	54,5 (27-98)	58,0 (24-117)	64,5 (32-149)	0,120*
Lipaz (U/L)	30,0 ^{a,b,c} (21-124)	26,0 ^a (21-40)	33,0 ^b (15-78)	32,0 ^{b,c} (20-112)	0,003*

*Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. ** One-Way ANOVA testi kullanılmıştır. ^{a,b,c} Farklılığın kaynaklandığı grup

Gruplar arasında GGT, insülin ve HOMA-IR açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Yapılan post hoc testlerinde bu anlamlılığın kontrol grubu ile diğer her bir grup arasındaki farktan kaynaklandığı görülmüştür.

Gruplar arasında ALP açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,05$). Bu anlamlılığın sadece kontrol grubu ile DM grubu arasındaki farktan kaynaklandığı görülmüştür.

TG kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). DM grubunda TG daha yüksek saptanmış olup obez grubu ile arasında anlamlı fark oluşturmuştur.

HbA1c düzeyi DM grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Ek olarak prediyabet grubunda HbA1c düzeyi kontrol ve obez gruplarından anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Gruplar arasında üre ve CRP açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Bu anlamlılığın DM grubu ile diğer her bir grup arasındaki farktan kaynaklandığı görülmüştür.

Kontrol grubunda D vitamini düzeyi DM grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,01$).

DM ve obez gruplarında LDL düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,001$).

Gruplar arasında AKŞ, TKŞ ve Total Kolesterol açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). AKŞ ve Total Kolesterol düzeyleri en düşük kontrol grubunda, en yüksek DM grubunda saptanmıştır.

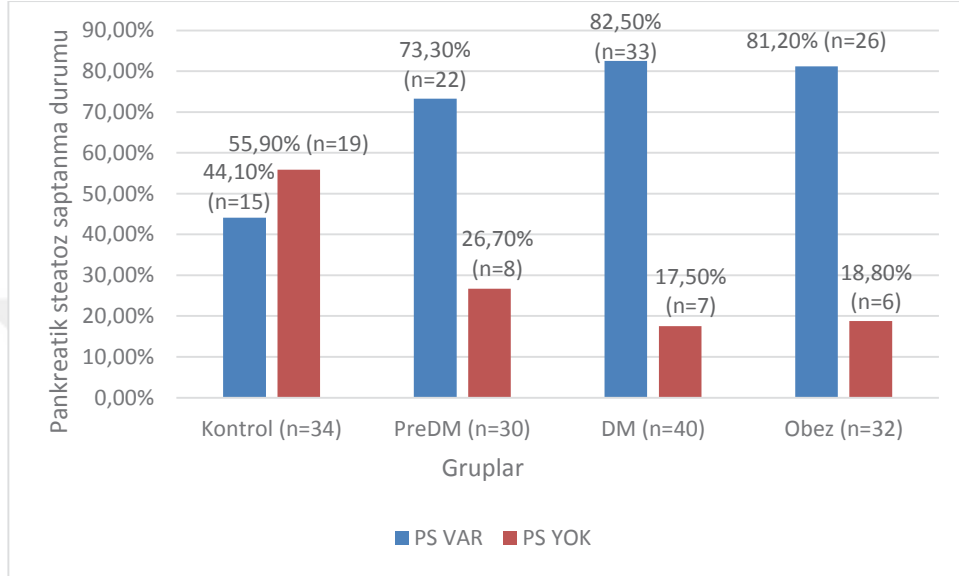
Gruplar arasında lipaz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0,003$), amilaz açısından bir fark oluşmamıştır. Lipaz düzeyi prediyabet grubunda DM ve obez gruplarına göre daha düşük olarak bulunmuştur.

Tablo 5. Kontrol ve hasta gruplarında pankreatik steatoz saptanma durumunun karşılaştırılması

	Pankreatik Steatoz		p
	VAR	YOK	
	n=96	n=40	
GRUP	Kontrol (n=34) (%)	15 (%44,1)	0,001
	Prediyabet (n=30) (%)	22 (%73,3)	
	DM (n=40) (%)	33 (%82,5)	
	Obez (n=32) (%)	26 (%81,2)	

Ki-kare Testi kullanılmıştır.

Gruplar arasında pankreatik steatoz saptanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$). Kontrol grubundakilerin %44,1' inde steatoz saptanırken; prediyabet grubundakilerin %73,3' ünde, DM grubundakilerin %82,5' inde ve obez grubundakilerin ise %81,2' sinde steatoz vardır.



Şekil 3. Gruplar arasında Pankreatik Steatoz saptanma durumu

Tablo 6. Kontrol ve hasta gruplarında pankreatik steatoz saptanma durumunun post hoc analizi

		Kontrol n=34 (%)	Prediyabet n=30 (%)	DM n=40 (%)	Obez n=32 (%)
Pankreatik	Var (n=96)	15 (%44,1) ^a	22 (%73,3) ^{a,b}	33 (%82,5) ^b	26 (%81,2) ^b
Steatoz	Yok (n=40)	19 (%55,9) ^a	8 (%26,7) ^{a,b}	7 (%17,5) ^b	6 (%18,8) ^b

Ki-Kare Testi Post Hoc analizi, ^{a,b} Farklılığın kaynaklandığı grup

Post hoc analizi için ki-kare testi ile ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Bonferroni düzeltmesi ile elde edilen p değeri olan 0,008 değerinden küçük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlılığın kontrol grubu ile DM grubu ($p=0,001$) ve kontrol grubu ile obez grubu ($p=0,004$) arasındaki farktan kaynaklandığı tespit edilmiştir.

Tablo 7. Kontrol ve hasta gruplarının pankreatik steatoz derecelerine göre karşılaştırılması

	Grade 0 n=40	Grade 1 n=59	Grade 2 n=35	Grade 3 n=2	p
GRUP					
Kontrol n=34 (%)	19 (%55,9)	15 (%44,1)	0 (%0)	0 (%0)	<0,001
Prediyabet n=30 (%)	8 (%26,7)	11 (%36,7)	10 (%33,3)	1 (%3,3)	
DM n=40 (%)	7 (%17,5)	21 (%52,5)	11 (%27,5)	1 (%2,5)	
Obez n=32 (%)	6 (%18,8)	12 (%37,5)	14 (%43,8)	0 (%0)	

Ki- Kare Testi kullanılmıştır.

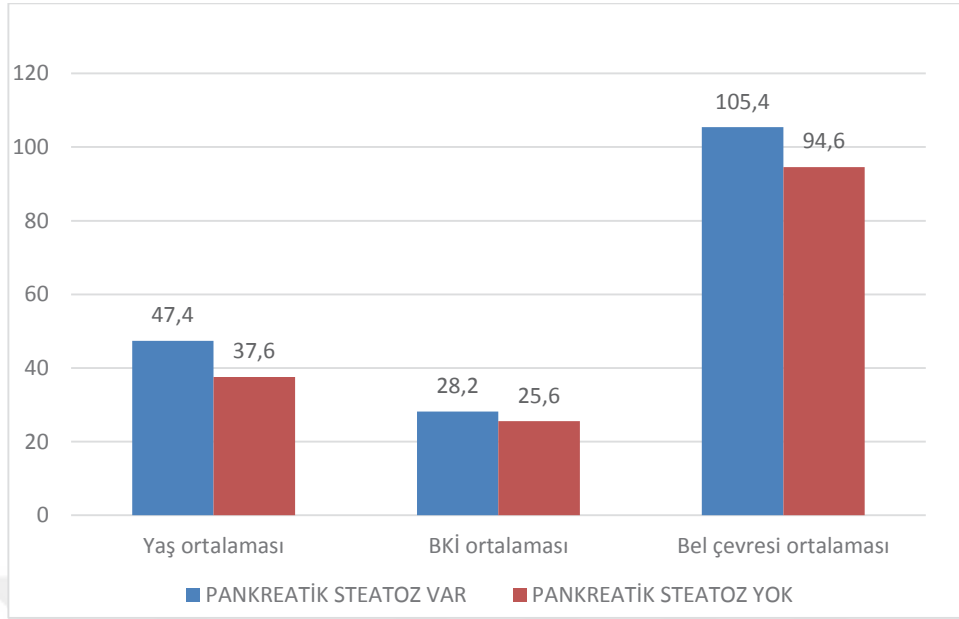
Kontrol ve hasta grupları pankreatik steatoz dereceleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Kontrol grubunda pankreatik steatoz saptanma oranı %44,1 olup pankreatik steatoz saptananların hepsi grade 1’ dir. DM grubundakilerin çoğunluğunda (%52,5) grade 1 steatoz saptanırken, obez grubundakilerin %43,8’inde grade 2 steatoz saptanmıştır.

Tablo 8. Pankreatik Steatoz saptanma durumu ile demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Pankreatik Steatoz VAR n=96 (%)	Pankreatik Steatoz YOK n=40 (%)	p
Cinsiyet			
Erkek (n=52)	37 (%71,2)	15 (%28,8)	0,909*
Kadın (n=84)	59 (%70,2)	25 (%29,8)	
Yaş (Ort±SS)	47,4±13,9	37,6±14,1	<0,001**
BKİ (Ort±SS)	28,2±4,5	25,6±4,6	0,003**
Bel çevresi (Ort±SS)	105,4±12,5	94,6±13,7	<0,001**

*Kİ-Kare Testi yapılmıştır. ** Mann- Whitney U testi yapılmıştır.

Cinsiyetler arasında Pankreatik steatoz saptanma durumu açısından bir fark bulunmadığı Tablo 8’ te görülmektedir ($p>0,05$). Erkeklerin %71,2’ sinde, kadınların %70,2’sinde yani kadın ve erkeklerde benzer oranda PS saptanmıştır. Pankreatik steatoz saptanan bireylerin saptanmayanlarla karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yaş ortalamalarının ($p<0,001$), bel çevresi ölçümlerinin ($p<0,001$) ve BKİ’ lerinin ($p=0,003$) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4. Demografik özelliklere göre Pankreatik Steatoz durumu

Tablo 9. Pankreatik Steatoz derecelerinin demografik özelliklere göre karşılaştırılması

		Grade 0 n=40 (%)	Grade 1 n=59 (%)	Grade 2 n=35 (%)	Grade 3 n=2 (%)	p
Cinsiyet	Erkek (n=52)	15 (%37,5)	25 (%42,4)	11 (%31,4)	1 (%50)	0,69*
	Kadın (n=84)	25 (%62,5)	34 (%57,6)	24 (%68,6)	1 (%50)	
Yaş (Ort±SS)		37,6±14,1 ^a	45,0±14,9 ^{a,b}	50,7±11,5 ^b	59,0±5,6 ^{a,b}	<0,001**
Bel Çevresi (Ort±SS)		94,6±13,7 ^a	102,9±13,7 ^b	109,5±9,0 ^{b,c}	106,0±11,3 ^{a,b,c}	<0,001**

*Ki- Kare Testi kullanılmıştır. **Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. ^{a,b,c} Farklılığın kaynaklandığı grup

Pankreatik steatoz saptanmayan grade 0 grubundaki 40 bireyin % 62,5' i kadın, %37,5' i erkektir. Grade 1 grubundaki 59 bireyin %57,6' sı kadın, %42,4' ü erkektir. Grade 2 grubundaki 35 bireyin %68,6' sı kadın, %31,4' ü erkektir.

Pankreatik steatoz dereceleri arttıkça yaş ortalamasının da arttığı görülmekte olup grade 2 grubunun yaş ortalamasının grade 0 grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Grade 2 ve grade 1 gruplarının bel çevresi ölçümlerinin grade 0 grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Grade arttıkça bel çevresinin de arttığı ancak grade 3 grubundaki muhtemel sayı azlığına bağlı olarak en yüksek bel çevresinin grade 2 grubunda saptandığı düşünülmektedir.

Tablo 10. BKİ ve vücut yağ ölçüm parametrelerinin pankreatik steatoz derecelerine göre karşılaştırılması

	Pankreatik Steatoz				P*
	Grade 0 Ortanca (min-max)	Grade 1 Ortanca (min-max)	Grade 2 Ortanca (min-max)	Grade 3 Ortanca (min-max)	
BKİ (kg/m²)	24,65 ^a (18,1-37,8)	27,2 ^a (21,2-41,4)	29,0 ^b (24,2-43,5)	27,6 ^{a,b,c} (27,1-28,2)	<0,001
Viseral Yağ Oranı	4,0 (1-20)	7,0 (1-19)	11,0 (4-19)	7,5 (6-9)	<0,001
Yağ %	25,3 ^a (4,2-47,4)	29,6 ^a (3,0-49,8)	40,1 ^b (12,1-53,0)	22,5 ^{a,b,c} (19,8-25,3)	0,001
Yağ kütlesi (kg)	17,8 ^a (3,5-48,8)	19,0 ^a (2,2-48,9)	31,2 ^b (8,8-57,9)	18,2 ^{a,b,c} (16,5-19,9)	<0,001

*Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. ^{a,b,c} Farklılığın kaynaklandığı grup

Pankreatik steatoz dereceleri ile BKİ (p<0,001), Viseral yağ oranı (p<0,001), yağ % (p=0,001) ve yağ kütlesi (p<0,001) parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. BKİ, yağ % ve yağ kütlesi ölçümlerinin grade 2 ve grade 1 gruplarında grade 0 grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir. Bakılan tüm parametrelerde en düşük değer grade 0 grubunda, en yüksek değer ise grade 2 grubunda saptanmıştır. Grade 3 steatoz saptanan birey sayısının az olmasından dolayı istatistiksel olarak anlamlılığın bu gruptan kaynaklanmadığı düşünülmektedir.

Tablo 11. Pankreatik steatoz dereceleri ile kan parametrelerinin karşılaştırılması

	Pankreatik Steatoz				p
	Grade 0 Ortanca (min-max)	Grade 1 Ortanca (min-max)	Grade 2 Ortanca (min-max)	Grade 3 Ortanca (min-max)	
AST (U/L)	19,0 ^a (14-231)	19,0 ^a (11-336)	23,0 ^a (15-77)	24,5 ^a (22-27)	0,049
ALT (U/L)	18,5 (12-84)	21,0 (7-144)	24,0 (11-124)	20,5 (19-22)	0,071
GGT (U/L)	18,0 (5-68)	22,0 (2-299)	20,0 (8-88)	47,0 (20-74)	0,062
ALP (U/L)	65,5 ^a (43-108)	73,0 ^{a,b,c} (29-225)	83,0 ^b (53-137)	80,0 ^{a,b} (60-100)	0,010
T. Bilirubin (mg/dl)	0,5 (0,2-1,8)	0,6 (0,1-13,4)	0,5 (0,2-2,5)	0,6 (0,5-0,7)	0,613
D. Bilirubin (mg/dl)	0,17 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-9,7)	0,2 (0,1-0,6)	0,15 (0,1-0,2)	0,808
Ürik asit (mg/dl)	4,4 (3,0-8,4)	5,2 (2,1-10,4)	4,5 (3,4-8,9)	5,2 (3,9-6,5)	0,135
AKŞ (mg/dl)	90,0 ^a (75-257)	97,0 ^{a,b,c} (74-297)	103,0 ^b (79-398)	113,5 ^{a,b} (105-122)	0,014
TKŞ (mg/dl)	98 ^a (80-314)	130 ^b (84-470)	132 ^{b,c} (98-410)	270 ^{a,b} (136-404)	<0,001
İnsülin (µIU/ml)	7,6 ^a (2-39,9)	10,3 ^{a,b,c} (2-54,2)	11,3 ^b (5-30,1)	11,8 ^{a,b} (11-12,5)	0,019
HOMA-IR	1,8 ^a (0,4-20)	2,6 ^{a,b,c} (0,5-28,4)	2,9 ^b (1,1-15)	3,3 ^{a,b} (2,8-3,7)	0,006
HbA1c (%)	5,4 (4,6-13,5)	6,0 (4,3-15)	6,1 (4,8-14,7)	8,3 (5,9-10,7)	0,064
HDL (mg/dl)	47,0 (30-74)	43,5 (6-74)	41,1 (22,6-63,3)	45,0 (41-49)	0,133
LDL (mg/dl)	106,3 ^a (61-223)	114,3 ^{a,b,c} (53-216,7)	129 ^b (90-195)	166,5 ^{a,b} (165-168)	0,005
TG (mg/dl)	101,0 ^a (48-559)	145,0 ^b (49-493)	137,0 ^{a,b} (57-846)	231,5 ^{a,b,c} (207-256)	0,012
Total kolesterol (mg/dl)	181,3 ^a (115,5-338,9)	195,3 ^{a,b,c} (104,5-308,6)	209,4 ^b (155,1-362,2)	257,8 ^{a,b} (25,4-265,2)	0,014
TSH (IU/ml)	1,5 (0,2-27,1)	1,7 (0,2-27,1)	1,6 (0,2-4)	3,6 (3,5-3,7)	0,237
ST4 (ng/dl)	1,1 (0,7-1,8)	1,2 (0,5-2)	1,1 (0,9-1,5)	1,2 (1,1-1,4)	0,631
Üre (mg/dl)	26,5 ^a (11-56)	31,0 ^a (9-74)	28,0 ^a (19-54)	38,0 ^a (36-40)	0,029
Kreatinin (mg/dl)	0,7 (0,4-1,1)	0,7 (0,4-1,2)	0,7 (0,4-1,2)	0,7 (0,7-0,76)	0,114
D vitamini (µg/l)	18,3 (5,8-61,7)	16,0 (4,2-50,5)	14,8 (3,1-39,3)	30,0 (28-32)	0,148
CRP (mg/l)	3,3 (3-57,5)	3,3 (3-123)	3,3 (3,1-14)	3,3 (3,3-3,3)	0,484
Amilaz (U/L)	59,5 (26-98)	62,0 (32-149)	58,0 (24-117)	55,0 (53-57)	0,164
Lipaz (U/L)	32,0 (19-76)	30,0 (20-124)	30,0 (15-75)	29,0 (26-32)	0,857

Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır.

Pankreatik steatoz dereceleri ile bakılan AST ($p=0,049$) ve üre ($p=0,029$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ancak bu anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığı bulmak için yapılan post hoc analizler sonucunda AST ve üre için ayrı ayrı hiçbir derece arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

AKŞ, HOMA-IR, LDL ve total kolesterol değerlerinin, pankreatik steatoz derecesi arttıkça arttığı Tablo 11’ de görülmektedir. ALP ($p=0,010$), AKŞ ($p=0,014$), insülin ($p=0,019$), HOMA-IR ($p=0,006$), LDL ($p=0,005$) ve total kolesterol ($p=0,014$) değerlerinin grade 2 grubunda grade 0 grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

TG değeri grade 1 grubunda grade 0 grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur ($p=0,012$).

TKŞ değeri hem grade 2 hem de grade 1 grubunda grade 0 grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

Pankreatik steatoz dereceleri ile bakılan amilaz ($p=0,164$) ve lipaz ($p=0,857$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

AST, AKŞ, TKŞ, insülin, HOMA-IR, TG, LDL ve Total kolesterol için en yüksek değerler grade 3 steatozda saptanmıştır.

Tablo 12. Pankreatik steatoz saptanma durumu ile insülin direnci durumunun karşılaştırılması

		Pankreatik Steatoz VAR n=96	Pankreatik Steatoz YOK n=40	P
İnsülin	Var n=71 (%)	59 (%83,1)	12 (%16,9)	0,002
Direnci	Yok n=65 (%)	37 (%56,9)	28 (%43,1)	

Ki Kare Testi yapılmıştır.

İnsülin direnci bulunanların % 83,1’ inde pankreatik steatoz saptanırken, insülin direnci olmayanlarda bu oran % 56,9 olarak tespit edilmiştir. Bu yüzdeler insülin direnci olan bireylerde olmayanlara kıyasla pankreatik steatoz saptanma durumunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu göstermektedir ($p=0,002$). Ayrıca PS saptananların 59/96 (%61,5)’ sında insülin direnci varken, 37/96 (%38,5)’ sında insülin direnci olmadığı görülmüştür.

Tablo 13. Pankreatik steatoz dereceleri ile insülin direnci durumunun karşılaştırılması

		Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	P
İnsülin	Var	12 (%30)	32 (%54,2)	25 (%71,4)	2 (%100)	0,001
Direnci	Yok	28 (%70)	27 (%45,8)	10 (%28,6)	0 (%0)	

Ki-Kare Testi yapılmıştır.

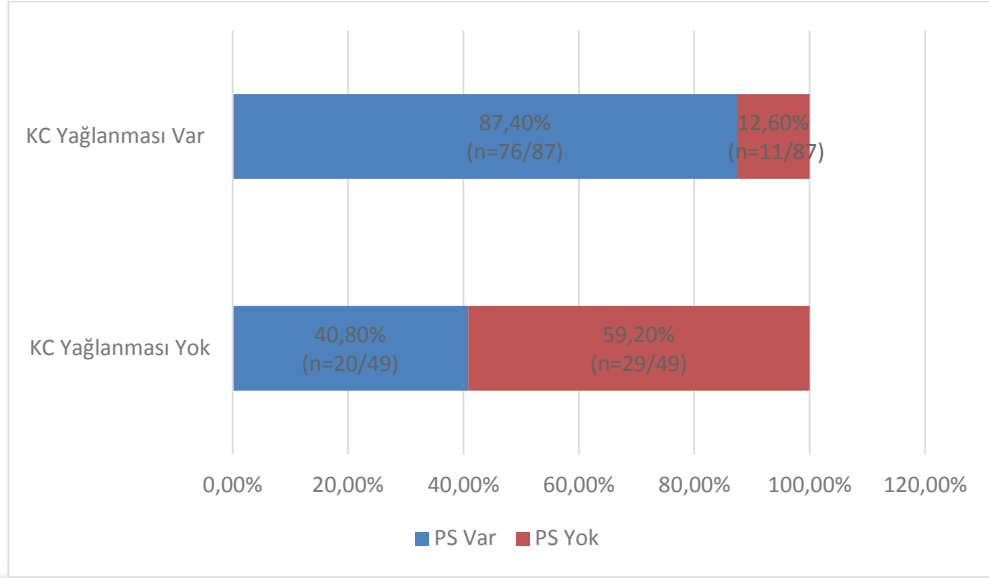
Pankreatik steatoz grade' i arttıkça insülin direnci bulunma oranının arttığı görülmektedir. Grade 2 grubunda grade 0 grubuna kıyasla insülin direncinin anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Post hoc analizi için ki-kare testi ile ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Bonferroni düzeltmesi ile elde edilen p değeri olan 0,008 değerinden küçük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 14. Pankreatik Steatoz saptanma durumu ile karaciğer yağlanması saptanma durumu arasındaki ilişkinin saptanması

			Pankreatik Steatoz VAR n=96	Pankreatik Steatoz YOK n=40	p
Karaciğer	Yağlanma Var	n=87 (%)	76 (%87,4)	11 (%12,6)	<0,001
Yağlanması	Yağlanma Yok	n=49 (%)	20 (%40,8)	29 (%59,2)	

Ki-kare testi yapılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 136 bireyin 96' sında pankreatik steatoz, 87'sinde karaciğer yağlanması saptanmış olup pankreatik steatoz görülme sıklığı %70,5' dir. Karaciğer yağlanması olan hastalarda karaciğer yağlanması olmayanlara göre PS görülme sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Karaciğer yağlanması bulunan hastaların %87,4 (n=76)' ünde PS saptanırken, karaciğer yağlanması bulunmayan hastalarda bu oran % 40,8 (n=20) olarak saptanmıştır.



Şekil 5. Pankreatik Steatoz ile karaciğer yağlanması arasındaki ilişki

Tablo 15. Pankreatik steatoz dereceleri ile karaciğer yağlanma durumunun karşılaştırılması

			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	p
			n=40	n=59	n=35	n=2	
Karaciğer Yağlanması	Yağlanma Var	n=87 (%)	11 (%12,6)	41 (%47,1)	33 (%37,9)	2 (%2,3)	<0,001
	Yağlanma Yok	n=49 (%)	29 (%59,2)	18 (%36,7)	2 (%4,1)	0 (%0,0)	

Ki-Kare Testi yapılmıştır.

Karaciğer yağlanması olan bireylerde grade 2 ve grade 1 grubu pankreas steatozunun grade 0 steatoza göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Post hoc analizi için ki-kare testi ile ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Bonferroni düzeltmesi ile elde edilen p değeri olan 0,008 değerinden küçük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 16. Pankreatik steatoz dereceleri ile karaciğer yağlanma durumunun karşılaştırılması

		Karaciğer yağlanması var n=87	Karaciğer yağlanması yok n=49	p
Pankreatik steatoz	Grade 0 n=40 (%)	11 (%27,5)	29 (%72,5)	<0,001
	Grade 1 n=59 (%)	41 (%69,5)	18 (%30,5)	
	Grade 2 n=35 (%)	33 (%94,3)	2 (%5,7)	
	Grade 3 n=2 (%)	2 (%100)	0 (%0,0)	

Ki-Kare Testi yapılmıştır.

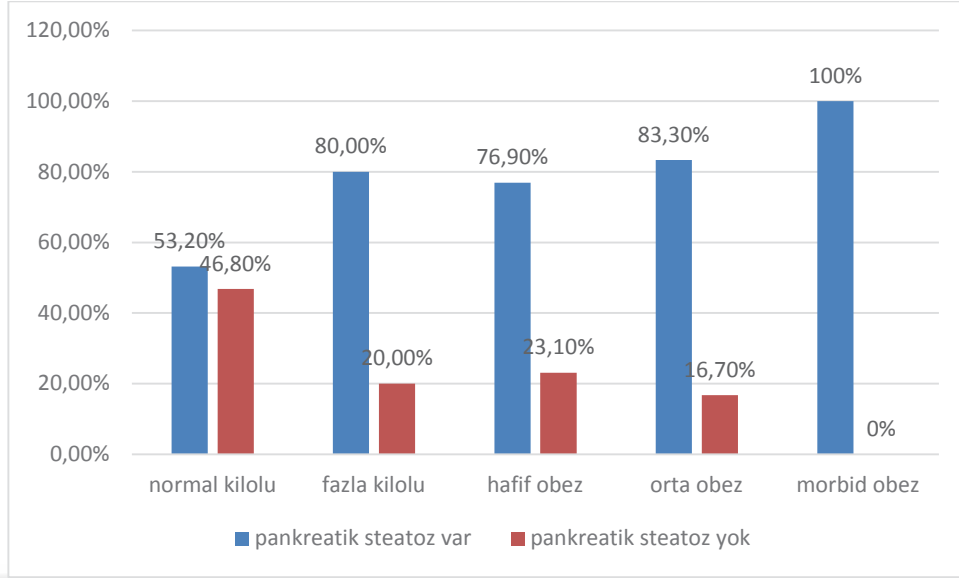
Artan Pankreatik steatoz derecesi ile karaciğer yağlanması saptanma durumu arasındaki ilişkiyi incelemek için trend ki kare testi yapılmış olup pankreatik steatoz evresindeki artış ile karaciğer yağlanmasındaki artış arasında anlamlı bir trend bulunmuştur ($p<0,001$). Grade 0 PS olanların %27,5’ inde, grade 1 PS olanların %69,4’ ünde, grade 2 PS olanların %94,2’ sinde ve grade 3 PS olanların tamamında (%100) karaciğer yağlanması saptanmıştır. Yani pankreatik steatoz grade’ i arttıkça karaciğer yağlanması saptanma oranı artmaktadır.

Tablo 17. BKİ sınıflandırmasına göre pankreatik steatoz saptanma durumunun karşılaştırılması

		Pankreatik Steatoz VAR n=96	Pankreatik Steatoz YOK n=40	p
BKİ (kg/m²)	Normal (18,5 - 24,99) n=46 (%)	25 (%53,2)	21 (%46,8)	0,026
	Fazla kilolu (25,00 - 29,99) n=55 (%)	44 (%80,0)	11 (%20,0)	
	Hafif obez (30,00 - 34,99) n=26 (%)	20 (%76,9)	6 (%23,1)	
	Orta obez (35,00 - 39,99) n=6 (%)	5 (%83,3)	1 (%16,7)	
	Morbid obez (40,00 - 49,99) n=2 (%)	2 (%100)	0 (%)	

Ki-Kare Testi yapılmıştır.

Pankreatik steatozu olanlar ile olmayanlar arasında BKİ sınıflandırmasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,026$). Post hoc analizi için ki-kare testi ile ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Bonferroni düzeltmesi ile elde edilen p değeri olan 0,005 değerinden küçük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir, ancak BKİ sınıfları arasında anlamlı fark bulunamamıştır.



Şekil 6. BKİ sınıflandırmasına göre pankreatik steatoz saptanma durumunun karşılaştırılması

Tablo 18. Kontrol grubunda pankreatik steatoz dereceleri ile bel çevresi değerlerinin karşılaştırılması

	Grade 0 Ortanca (min-max)	Grade 1 Ortanca (min-max)	p
Bel çevresi	84,0 (71-91)	88,0 (78-91)	0,56

Mann-Whitney U testi yapılmıştır.

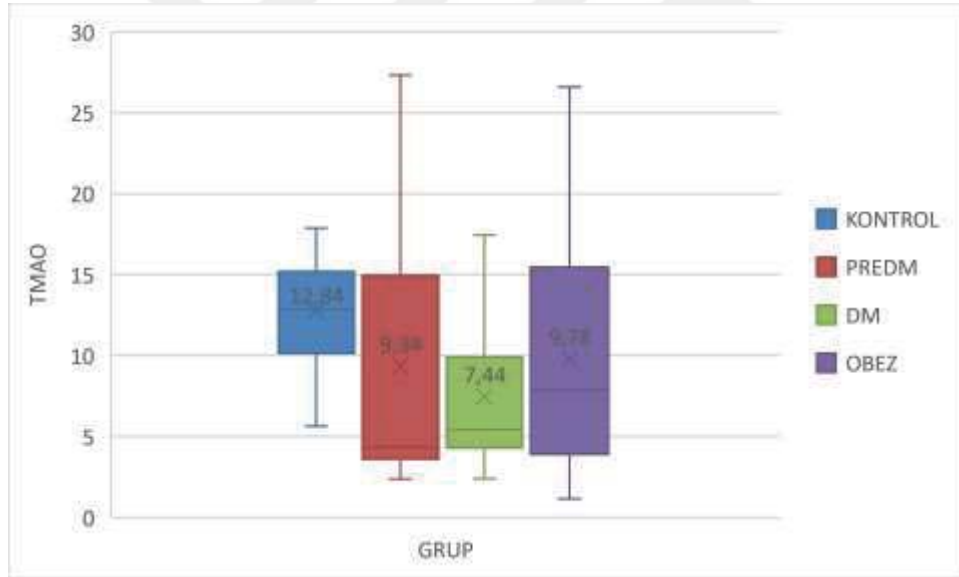
Kontrol grubunda bulunan yani obezite, DM, prediyabet gibi risk faktörleri olmayan 34 sağlıklı bireyde yapılan analizler sonucu; kontrol grubunda pankreatik steatoz saptanan bireylerde sadece grade 1 PS olduğu görülmüştür. PS saptanmayan grade 0 grubu ile karşılaştırıldığında grade 1’ de bel çevresi ölçümünün daha yüksek değerde olduğu ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır (p=0,56).

Tablo 19. Kontrol ve hasta gruplarının TMAO ve KZYA düzeylerine göre karşılaştırılması

	Kontrol	Prediyalet	DM	Obez	p
	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	
TMAO	12,8 ^a (5,6-17,8)	4,3 ^b (2,3-27,3)	5,4 ^{b,c} (2,3-17,4)	7,8 ^{b,c,d} (1,1-26,5)	<0,001
KZYA	10,0 ^a (6,2-22,0)	0,4 ^b (0,1-3,5)	0,8 ^{b,c} (0,0-2,6)	0,5 ^{b,c,d} (0,1-1,5)	<0,001

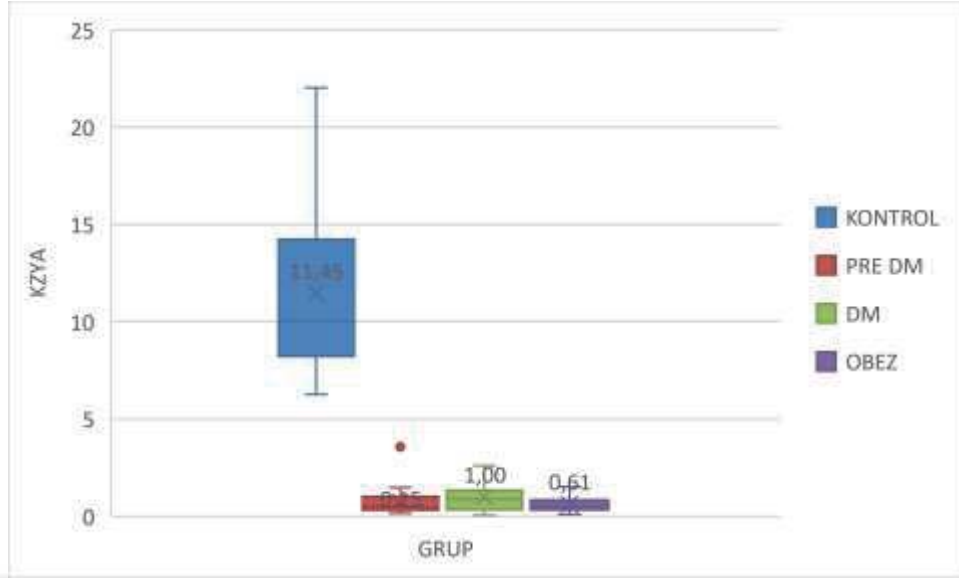
Kruskal Wallis Testi yapılmıştır. ^{a,b,c,d}Farklılığın kaynaklandığı grup

Barsak mikrobiyotası ürünlerinden olan hem TMAO hem de KZYA için kontrol grubu değerlerinin diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). TMAO düzeyi prediyabet ve DM gruplarında en düşük düzeyde saptanmıştır. KZYA düzeyi ise kontrol grubunda en yüksek, prediyabet grubunda en düşük olarak saptanmıştır.



* TMAO düzeyi kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

Şekil 7. Grupların TMAO düzeylerine göre karşılaştırılması



* KZYA düzeyi kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

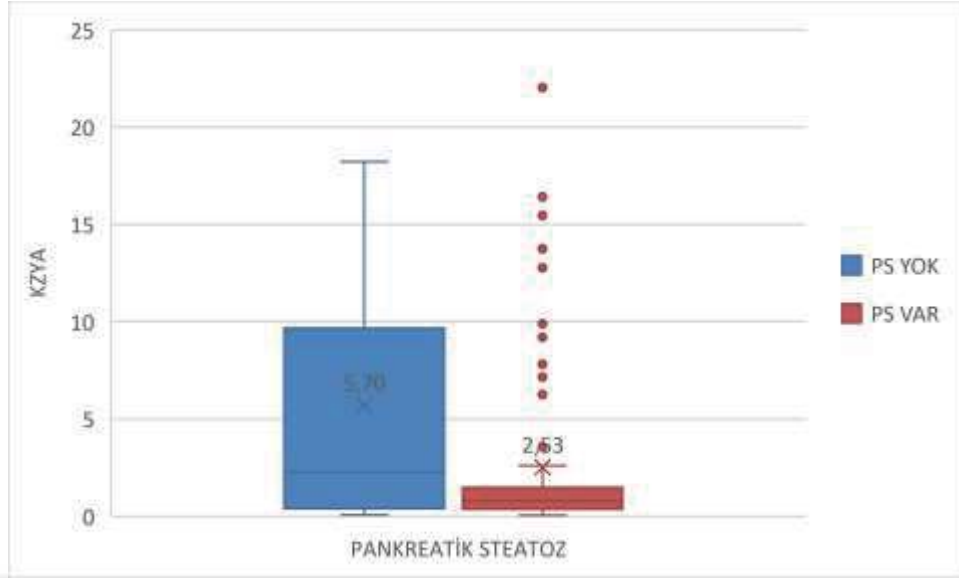
Şekil 8. Grupların KZYA düzeylerine göre karşılaştırılması

Tablo 20. Pankreatik steatoz saptanma durumu ile TMAO ve KZYA düzeylerinin karşılaştırılması

	Pankreatik Steatoz VAR	Pankreatik Steatoz YOK	P
	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	
TMAO	7,8 (1,1-27,3)	10,7 (2,3-25,1)	0,161
KZYA	0,7 (0,05-22,03)	2,2 (0,07-18,22)	0,007

Mann-Whitney U testi yapılmıştır.

Pankreatik steatozu olan ve olmayan hastalar TMAO düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; steatozu bulunan hastalarda daha düşük düzeyde TMAO olduğu ancak steatozu bulunmayan hastalara göre anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edilmiştir ($p=0,161$). Pankreatik steatozu olan ve olmayan hastalar KZYA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ise steatozu bulunmayan hastalarda steatozu bulunanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek düzeyde KZYA saptanmıştır ($p=0,007$).



* KZYA düzeyi pankreatik steatozu bulunmayan bireylerde anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,007).

Şekil 9. Pankreatik steatoz saptanma durumu ile KZYA düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 21. Pankreatik steatoz dereceleri ile TMAO ve KZYA düzeylerinin karşılaştırılması

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	p
	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	
TMAO	10,7 (2,3-25,1)	9,1 (2,4-27,3)	4,6 (1,1-26,4)	3,4 (3,2-3,5)	0,013
KZYA	2,2 ^a (0,07-18,22)	1,0 ^{a,b} (0,09-22,0)	0,5 ^{b,c} (0,05-3,56)	0,8 ^{a,b,c} (0,78-0,95)	0,003

Kruskal Wallis Testi yapılmıştır.

Pankreatik steatoz dereceleri ile barsak mikrobiyotası ürünlerinden olan hem TMAO (p=0,013) hem de KZYA (p=0,003) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Grade arttıkça TMAO düzeyi azalmasına rağmen yapılan post hoc analizler sonucunda TMAO düzeyi ile pankreatik steatoz dereceleri arasında fark oluşmadığı görülmüştür. KZYA düzeyi için ise post hoc analizlerde grade 0 ile grade 2 grupları arasında fark oluşmuştur.

Tablo 22. Pankreatik steatoz dereceleri ile TMAO düzeyinin karşılaştırılması

	Grade 0 Ortanca (min-max)	Grade 1 Ortanca (min-max)	Grade 2 Ortanca (min-max)	p
TMAO	10,7 (2,3-25,1)	9,1 (2,4-27,3)	4,5 (1,1-26,4)	0,011

Kruskal Wallis testi yapılmıştır.

Pankreatik steatoz dereceleri ile barsak mikrobiyotası ürünlerinden olan TMAO düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (eski $p=0,013$). Pankreatik steatoz dereceleri grade 0,1,2,3 şeklinde alındığında yapılan post hoc analizler sonucu dereceler arasında fark bulunamamıştır. Veri sayısı azlığından dolayı grade 3 grubu grade 2 grubuna eklenerek tekrar analiz yapıldığında $p=0,011$ olarak bulunmuş ve yapılan post hoc analizler sonucunda bu anlamlılığın grade 0 ile grade 2 grupları ($p=0,023$) ve grade 1 ile grade 2 grupları ($p=0,023$) arasındaki farktan kaynaklandığı saptanmıştır.

Tablo 23. İnsülin direnci ile TMAO ve KZYA düzeylerinin karşılaştırılması

	İnsülin Direnci Var Ortanca (min-max)	İnsülin Direnci Yok Ortanca (min-max)	p
TMAO	8,8 (2,3-27,3)	10,2 (1,1-25,4)	0,013
KZYA	0,6 (0,05-3,5)	6,3 (0,07-22,0)	<0,001

Mann-Whitney U testi yapılmıştır.

İnsülin direnci bulunan ve bulunmayan hastalar TMAO ve KZYA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, hem TMAO ($p=0,013$) hem de KZYA ($p<0,001$) düzeyleri insülin direnci bulunmayan hastalarda bulunan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 24. Lipid Parametreleri, Vücut Yağ Ölçümleri İle Pankreatik Steatoz Derecesin Ve Karaciğer Yağlanmasıdaki Korelasyon Analizi

		Pankreatik Steatoz	Karaciğer yağlanması
Bel çevresi	spearman r	0,375*	0,532*
	p	<0,001	<0,001
	n	136	136
BKİ	spearman r	0,352*	0,472*
	p	<0,001	<0,001
	n	136	136
Yağ %	spearman r	0,294*	0,328*
	p	<0,001	<0,001
	n	136	136
Yağ Kütlesi	spearman r	0,345*	0,408*
	p	<0,001	<0,001
	n	136	136
İnsülin	spearman r	0,266*	0,448*
	p	0,002	<0,001
	n	136	136
HOMA-R	spearman r	0,303*	0,497*
	p	<0,001	<0,001
	n	136	136
HDL	spearman r	-0,179	-0,250*
	p	0,037	0,003
	n	136	136
LDL	spearman r	0,296*	0,344*
	p	<0,001	<0,001
	n	136	136
TG	spearman r	0,246*	0,455*
	p	0,004	<0,001
	n	136	136
Total Kolesterol	spearman r	0,263*	0,391*
	p	0,002	<0,001
	n	136	136
TMAO	spearman r	-0,231*	-0,165
	p	0,007	0,055
	n	136	136
KZYA	spearman r	-0,307*	-0,440*
	p	<0,001	<0,001
	n	136	136

Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. *Korelasyon $p < 0.01$ düzeyinde anlamlıdır.

Pankreatik steatoz ve karaciğer yağlanması dereceleri ile lipid parametreleri, vücut yağ ölçümleri, BKİ, insülin, HOMA-IR, TMAO ve KZYA düzeyleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Elde edilen bilgiler tablo 24’ de gösterilmiştir.

Pankreatik steatoz grade’i ile yağ % ($r=0,294$; $p<0,001$), insülin ($r=0,266$; $p=0,002$), LDL ($r=0,296$; $p<0,001$), TG ($r=0,246$; $p=0,004$) ve total kolesterol düzeyleri ($r=0,263$; $p=0,002$) arasında düşük düzeyde pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur. HDL ($r=-0,179$; $p=0,037$) ve TMAO düzeyleri ($r=-0,231$; $p=0,007$) ile

pankreatik steatoz grade'i arasında ise negatif yönde düşük düzeyde korelasyon tespit edilmiştir.

Pankreatik steatoz grade'i ile bel çevresi, BKİ ($r=0,352$; $p<0,001$), yağ kütlesi ($r=0,345$; $p<0,001$) ve HOMA-IR ($r=0,303$; $p<0,001$) arasında orta düzeyde pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur. KZYA ($r=-0,307$; $p<0,001$) ile pankreatik steatoz grade'i arasında ise negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Yani çalışmaya dahil edilen bireylerin pankreatik steatoz dereceleri ile bel çevresi, BKİ, vücut yağ kütlesi ve insülin direncini gösteren HOMA-IR değerleri orta düzeyde ve anlamlı bir şekilde birlikte artmaktadırlar.

Karaciğer yağlanması derecesi ile HDL ($r=-0,250$; $p=0,003$) arasında düşük düzeyde negatif ve anlamlı bir ilişki tespit edilirken; TMAO ($r=-0,165$; $p<0,055$) ile arasında ise korelasyon saptanamamıştır.

Karaciğer yağlanması derecesi ile bel çevresi ($r=0,532$; $p<0,001$), BKİ ($r=0,472$; $p<0,001$), yağ % ($r=0,328$; $p<0,001$), yağ kütlesi ($r=0,408$; $p<0,001$), insülin ($r=0,448$; $p<0,001$), HOMA-IR ($r=0,497$; $p<0,001$), LDL ($r=0,344$; $p<0,001$), TG ($r=0,455$; $p<0,001$) ve total kolesterol ($r=0,391$; $p<0,001$) arasında ise orta düzeyde pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Karaciğer yağlanması derecesi ile KZYA ($r=-0,440$; $p<0,001$) arasında ise orta düzeyde negatif ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

4. TARTIŞMA

Dolaşımdaki yağ asitlerinin pankreas dokusuna birikimi ile pankreasta intrasellüler yağ hücresi miktarı ve parankimindeki yağ infiltrasyonu düzeyi artar (34). Bu durum yağ infiltrasyonu sonucunda oluşan oksidatif stres altında meydana gelen lokal sitokin inflamasyonuna ve organ disfonksiyonuna neden olur. Pankreatik yağlanmanın klinik olarak tespit edilebilen belirgin bir semptomu ve bulgusu yoktur. Genellikle abdominal görüntüleme yöntemlerinde insidental olarak veya otopsi incelemelerinde histolojik olarak tespit edilir (45).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına benzer şekilde, ileri yaş, obezite, metabolik sendrom ve insülin direnci pankreatik yağlanmanın yaygın risk faktörleridir. Pankreas yağ içeriği, özellikle daha yüksek BKİ ve ileri yaş ile önemli ölçüde ilişkilidir (25). Ancak bunun yanında, yapılan birçok çalışmada PS'un obezite, tip 2 DM, metabolik sendrom, NAYKH, NASH gibi hastalıklar ile ilişkisi olduğuna dair bulgular elde edilmiş olmakla birlikte obezite dışındaki diğer hastalıklarla arasında bir neden-sonuç ilişkisinin olup olmadığı ve PS'un klinik önemi tam olarak ortaya konulamamıştır (2, 12, 23).

İleri yaş ile PS arasında iyi belgelenmiş bir ilişki vardır (173). Pankreas yağ içeriği yaşla birlikte artar ve üçüncü ile dördüncü dekatlarda en yüksek olduğu görülmektedir. Pankreas parankimal hacmi altıncı dekattan sonra azalır ve sonuç olarak, toplam pankreatik yağ hacmi sabit kalmasına rağmen, bu yaş grubunda yağ/parankim oranı artmış olarak saptanır (174). Lesmana ve ark. (22) yaptıkları bir çalışmada hastaların demografik bilgileri, USG sonuçları, açlık glukoz seviyeleri ve lipid profilini, pankreatik yağlanma açısından değerlendirmişler ve hastaların %35'inde pankreas yağlanması saptamışlardır. Yaşın da, pankreatik yağlanma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. 394 vakayı içeren bir otopsi çalışmasında, PS ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Steatozun şiddetine göre 4 seviyeye ayrıldığı (seviye 1: %51 gr, seviye 2: %26 gr, seviye 3: %15 gr, seviye 4: %8 gr) bu çalışmada, ayrıca uzun süreli steatozu olan kişilerde 3. ve 4. seviye lipomatozisli nekropsisi sayısı önemli ölçüde daha azdı ve bu bulgu da pankreasta yağ hücrelerinin varlığının bir dereceye kadar geri dönüşümlü olduğunu göstermektedir şeklinde yorumlanmıştır (16). 126 sağlıklı erkek gönüllü üzerinde yapılan 2011 tarihli başka bir çalışmada, MRG ile tahmin edilen intrapancreatik yağın 50 ila 70 yaş arası erkeklerde daha genç

erkeklerle göre daha yüksek olduğu kaydedilmiştir (175). Yine Wu ve Wang (176) tarafından 2013 yılında toplam 557 katılımcı ile gerçekleştirilmiş olan bir çalışmada, normal pankreas grubuyla karşılaştırıldığında, yağlı pankreas grubunda, hem erkeklerde hem de kadınlarda önemli ölçüde daha yüksek ortalama yaş, BKİ ve bel çevresi ile önemli ölçüde daha yüksek açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1c, total kolesterol, TG, LDL değerleri ile daha yüksek trombosit sayısı bulunmuştur. Ancak Sepe ve ark. (26) tarafından EUS ile prospektif olarak yapılmış olan bir çalışmada yaş ile bu ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da; pankreatik steatoz dereceleri ile yaş arasındaki ilişki araştırılmış olup; istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. Yaş arttıkça pankreatik steatoz derecelerinin de arttığı görülmekte olup grade 2 grubunun yaş ortalamasının grade 0 grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında PS saptanma durumuna göre yaş ortalamalarına bakıldığında; saptanmayan grubun yaş ortalamasının $37,6 \pm 14,1$, steatoz saptanan grubun yaş ortalamasının ise $47,4 \pm 13,9$ olduğu görülmektedir. Yani literatüre benzer olarak hem steatoz saptanların hem de saptananlar içinde grade' i yüksek olanların yaş ortalamalarının daha yüksek olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.

Wong ve ark. (20) tarafından 2014 yılında yapılmış olan bir çalışmada yağlı pankreasın; 205 erkek katılımcının 66'sında (%24.4) ve 370 kadın katılımcının ise 44'ünde (%10.6) mevcut olduğu bulunmuştur. Bunun yanında erkeklerde, yağlı pankreas prevalansının 40-49 yaşlarında %35 ile zirve yaparken aksine 50 yaşın altındaki kadınlarda görülme sıklığının çok düştüğü, ancak 60 yaşından sonra kademeli olarak artarak %29'a yükseldiği tespit edilmiştir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise pankreatik steatoz saptanma durumu ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Kadınların %70,2'sinde, erkeklerin ise %71,2'sinde yani kadın ve erkeklerde benzer oranda steatoz olduğu görülmüştür. Wu ve Wang (176) tarafından yapılmış olan bir çalışmada 557 katılımcıdan 72'sine transabdominal ultrasonografik bulgulara göre yağlı pankreas tanısı konulmuş olup bunların 30 (%41,7)' u erkek, 42 (%58,3)' si ise kadın olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise pankreatik steatoz saptanan 96 hastanın ise 37(%38,5)' sinin erkek, 59 (%61,5)' unun kadın olduğu görülmüştür, yani bu çalışmaya benzer şekilde PS saptananlar içinde kadın yüzdesi daha yüksek olarak bulunmuştur. Çoruh ve ark. (177) tarafından yapılmış olan başka bir çalışmada cinsiyet açısından iki grup arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Yağlı pankreas saptanan grupta kadın/erkek oranı 3/37 saptanırken; yağlı pankreas saptanmayan grupta bu oranın 35/23 olduğu görülmüştür. 2015 yılında Oliveira Andrade ve ark. (178) tarafından yapılmış olan bir çalışmada erkek cinsiyet ile PS arasında ve kadın cinsiyet ile ise NAYKH arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Obezite birçok organda olduğu gibi pankreasta da yağ infiltrasyonuna neden olmaktadır (34). Pankreatik steatozun en önemli nedeninin obezite olduğu bugün artık bilinen bir durumdur. Günümüzde obezite insidansı ve prevalansının ulaştığı ciddi boyutlar göz önünde bulundurulduğunda, PS görülme riskinin de oldukça arttığı söylenebilmektedir (45). Lee ve ark.'nın (42) yaptığı bir çalışmada pankreas yağlanması olan ve olmayan gruplar arasında bel çevresi ve vücut kitle indeksi ölçümlerinde anlamlı farklılık izlenmiş olup pankreas yağlanması olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerden oluşan bir kohortta (zayıf, n = 460; fazla kilolu, n = 460 ve obez, n = 230), Saisho ve ark. (174) hem diyabetik hem de diyabetik olmayan katılımcılarda vücut kitle indeksi ile IPF (intrapancratic fat) arasında doğrusal artan bir ilişki göstermiştir. Bu ilişki, yaş ve glisemik durumdan bağımsızdır ve sonuç olarak zayıf kişilerle karşılaştırıldığında, obez kişilerde daha fazla IPF saptandığı bulunmuştur. Çoruh ve ark. (177) tarafından yapılmış olan bir çalışmada tek değişkenli analizlerin sonucu bel çevresinin pankreas yağlanması için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Chiyanika ve ark. (179) tarafından 2019 yılında çocuk ve adolesanlarda gerçekleştirilmiş olan bir çalışmada ise pankreas proton yoğunluğu yağ fraksiyonunun (PDFF) vücut ağırlığı, BKİ, santral obezite ve HOMA-IR ile sınırdan bir korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Yine Wu ve Wang (176) tarafından yapılmış bir çalışmada normal grupla karşılaştırıldığında, yağlı pankreas saptananlarda hem erkek hem de kadınlarda önemli ölçüde daha yüksek BKİ ve bel çevresi düzeyi saptanmıştır. Yapmış olduğumuz çalışmada da diğer araştırmalara benzer bulgular bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında obez grubu ile arasında pankreatik steatoz saptanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür. Kontrol grubundakilerin %44,1' inde PS saptanırken bu oran obez grubunda %81,2 olarak bulunmuştur. Ayrıca obezite ile ilişkili olan BKİ, vücut yağ ölçüm parametreleri ve bel çevresi ile pankreatik steatoz saptanma durumu arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Pankreatik steatozu olan

grupta BKİ, bel çevresi, yağ yüzdesi, yağ kütlesi ve viseral yağ oranı ölçümleri daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda bakılan lipid parametreleri (HDL, LDL, TG ve Total Kolesterol) ile pankreatik steatoz arasındaki ilişki incelenmiş olup; pankreatik steatoz derecesi arttıkça LDL ve total kolesterol değerlerinin de arttığı ve grade 2 grubunda grade 0 grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. TG değerinin ise grade 1 grubunda grade 0 grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. HDL ile ise aralarında anlamlı fark bulunamamıştır. Lesmana ve ark. (22) tarafından yapılmış olan bir çalışmada, BKİ, açlık glukoz seviyeleri, trigliserid ve kolesterol seviyelerinin pankreatik steatoz ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmaların aksine Chiyanika ve ark. (179) tarafından gerçekleştirilmiş olan başka bir çalışmada ise tüm kan biyokimyasal belirteçlerinde, lipid profillerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenememiştir. Kühn ve ark. (180) tarafından 2015 yılında gerçekleştirilmiş olan bir çalışmada da pankreatik steatozda biriken temel lipid TG olmasına rağmen pankreas yağ miktarı ile serum trigliserit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yine Tahtacı ve ark. (43) tarafından yapılmış olan bir çalışmada da serum trigliserit düzeyleri ile PS arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Wu ve Wang (176) tarafından yapılan bir çalışmada, normal pankreas grubuyla karşılaştırıldığında, yağlı pankreas grubunun, hem erkeklerde hem de kadınlarda önemli ölçüde daha yüksek ortalamada total kolesterol, TG ve LDL değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. Buna karşılık, iki grup arasında HDL-C açısından hiçbir fark gözlenememiştir.

Karaciğer yağlanması ile pankreatik steatoz karşılaştırıldığında, çalışmamızda karaciğer yağlanması olan bireylerde KC yağlanması olmayanlara kıyasla PS görülme sıklığının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. KC yağlanması olan bireylerin %87,4'ünde PS saptanırken, KC yağlanması olmayanlarda bu oran %40,8 olarak bulunmuştur. Bunun yanında pankreatik steatozu bulunan bireylerin %61,4'ünde aynı zamanda yağlı karaciğer bulunduğu da saptanmıştır. Lee ve ark. (42) visseral yağ miktarının, pankreatik lipomatozis derecesini etkilediğini vurgulayarak USG ve BT tetkiklerinde pankreas ve karaciğerin yağ içeriğini değerlendirmişler ve yapmış oldukları çalışmada hepatosteatozu olan hastaların %96,9'unda aynı zamanda pankreas yağlanması olduğunu saptamışlardır. 2015 yılında gerçekleştirilen başka bir

ultrasonografik çalışmada, PS'li hastaların %68' inde yağlı karaciğer, yağlı karaciğerli hastaların ise %97' sinde yağlı pankreas olduğu görülmüştür (178). Aktürk ve ark. (181) tarafından gerçekleştirilmiş bir çalışmada da tüm hasta grubunda hepatik steatoz saptanma oranı %33 olarak saptanırken; pankreatik steatozlu hastalarda hepatik yağlanma insidansı %42 olarak bulunmuştur. PS'li 54 hastanın bulunduğu 1. grupta, %46 oranında eşlik eden hepatik steatoz saptanırken; PS olmayan 46 hastanın bulunduğu 2. grupta %22 oranında hepatik steatoz saptanmıştır. Bu durum hepatik steatozdan farklı bir klinik antite olarak PS' nin, hepatik steatozdan daha önce ortaya çıkabileceği şeklinde yorumlanmış ancak bu konuda yeni geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. 8097 hastayı içeren geniş bir kesitsel çalışmada, NAYKH prevalansı yağlı pankreası olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek olarak saptanmıştır (%67,2' ye karşılık %35,1) (19). Çoruh ve ark. (177) tarafından gerçekleştirilmiş olan bir çalışmada ise çalışmaya dahil edilen 98 hastanın 43'ünde hepatik steatoz (%43.9) saptanmıştır. Pankreas yağlanması olan 40 hastanın 31'inde ise (%77.5) eşlik eden karaciğer yağlanması olduğu görülmüştür ve hepatik steatoz, yağlı pankreas ile ilişkili olarak bulunmuştur.

Patel ve ark.'nın (41) yapmış oldukları bir çalışmada, karaciğer biyopsisi ile NAYKH tanısı almış hastalarda, pankreastaki yağ oranı ile karaciğerdeki steatozun derecesinin pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. MRG yapılan sağlıklı bireylerde gerçekleştirilmiş olan başka çalışmalardan elde edilen veriler de, pankreas ve karaciğerdeki yağ yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermiştir (21). Benzer şekilde, NAYPH ile NAYKH arasındaki pozitif korelasyon, transabdominal USG, histopatolojik bulgular ve proton MRS kullanılarak daha farklı çalışmalarda da gösterilmiştir (26, 42, 182). Bizim çalışmamızda da karaciğer yağlanması derecesi ile pankreatik steatoz derecesi arasında pozitif ve orta düzeyde güçlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur. 2015 yılında gerçekleştirilmiş bir çalışmada pankreatik steatoz ile karaciğer yağlanma dereceleri arasındaki ilişki incelenmiş olup; PS derecesi ile NAYKH derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu ilişkinin, hafif PS ile hafif NAYKH, orta PS ile orta ve şiddetli NAYKH ve şiddetli PS ile orta ve şiddetli NAYKH arasından kaynaklandığı belirtilmiştir (178). Çalışmamızda da karaciğer yağlanması olan ve olmayan bireyler arasında tespit edilen pankreatik steatoz evreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı

bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkinin grade 0 grubu ile grade 1 grubu ve grade 0 grubu ile grade 2 grubu arasındaki farktan kaynaklandığı saptanmıştır. Tüm bu çalışmaların aksine karaciğer yağlanması ile pankreatik steatoz arasında ilişki saptayamayan bazı çalışmalarda mevcuttur. Histolojik olarak kanıtlanmış NAYKH'si olan 41 hastada gerçekleştirilen bir çalışmada, MRG pankreas yağ fraksiyonu ile hepatik steatozun histolojik derecesi arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (183). Yine Tahtacı ve ark. (43) tarafından gerçekleştirilmiş olan bir başka çalışmada pankreatik steatozu olan grup ile kontrol grubu arasında NAYKH açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.436$). Aynı çalışmada PS hastalarının MRG bulgularının ekzokrin pankreas yetmezliği durumuna göre karşılaştırılması sonucunda da NAYKH açısından gruplar arasında anlamlı farkın oluşmadığı görülmüştür. Yapmış olduğumuz çalışma ile birlikte diğer birçok çalışma daha yüksek bir NAYKH riski öngören yağlı pankreasa doğru bir eğilim olduğunu gösterse de, şu anda mevcut kanıtlara dayalı olarak kesin bir sonuca varmak zordur.

Pankreasta gerek asiner hücrelerin ölümü ve bunların adipositlerle yer değiştirmesi durumu olan yağ değişimi, gerekse “yağ infiltrasyonu” olarak adlandırılan yağ birikimi durumların her ikisi de tip 2 DM, metabolik sendrom ve/veya obezitenin varlığı ile gerçekleşir (2). Bazı araştırmalar, pankreasın yağ infiltrasyonunun, DM gelişiminde itici güç olarak belirlenen beta hücrelerinin ve bunların işlevlerinin kaybına yol açtığını göstermiştir (184). Bunun yanında DM ve insülin direnci NAYKH'ye benzer şekilde pankreatik yağlanmanın yaygın risk faktörleri arasında da gösterilmektedir (25). NAYPH ile pankreatik beta hücrelerinin işlev bozukluğu arasındaki ilişkiye ilişkin en sık açıklama ise glikolipotoksik fenomene dayanmaktadır. Beta hücrelerindeki hipergliseminin nihai sonucu olarak hücre içi trigliserit birikimine yol açan bir dizi enzimatik süreç yoluyla beta-oksidatif mitokondriyal süreç inhibe edilir. İnsülin direnci aynı anda lipolitik süreçlerdeki inhibitör insülin aktivitesini azaltır ve dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin artmasına neden olur (185). Dolaşımdaki yağ asitlerinin pankreas dokusuna birikimi ile pankreasta intrasellüler yağ hücresi miktarı ve parankimindeki yağ infiltrasyon düzeyi artar (34). Bu durum yağ infiltrasyonu sonucunda oluşan ve oksidatif stres altında meydana gelen lokal sitokinlerin inflamasyonuna ve organ disfonksiyonuna neden olur (45).

Pankreas yağı ile ekzokrin pankreas hastalığı arasındaki ilişki üzerine çok az sayıda çalışma vardır, ancak uzmanlar bunu varsayımsal bir ilişkiye bağlamışlardır (186). Pankreas yağı ile endokrin disfonksiyon arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalar ise tutarsızdır. Çalışmamızda da pankreatik steatoz ile DM arasındaki ilişki irdelenmiştir. DM tanısı bulunan hastaların %82,5' inde, prediyabet tanısı bulunan hastaların ise %73,3' ünde pankreatik steatoz saptanmıştır. Gruplar arasında pankreatik steatoz saptanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ve bu farkın kontrol grubu ile DM grubu ve kontrol grubu ile obez grubu arasındaki farktan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Yani DM tanısı ve obezitesi bulunan bireylerde pankreatik steatoz bulunma ihtimali daha fazladır. Tushuizen ve ark.'nın (187) T2DM olan ve olmayan erkeklerde pankreatik yağ içeriği ve beta hücre fonksiyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında pankreas yağ içeriği diyabetik hastalar ve kontrol grubu arasında karşılaştırmış ve yağ içeriği DM' li hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur. 2019 yılında pankreatik steatoz ile kronik pankreatit, obezite ve T2DM arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada; Tip 2 DM'li hastaların (%23; %95 GA, %21-25) diyabet olmayan grupla (%15; %95 GA, %14-17) karşılaştırıldığında daha yüksek pankreatik yağ oranı gösterdiği tespit edilmiştir (188). Ou ve ark. (184) yapmış oldukları kapsamlı bir çalışmada, USG kullanarak 7464 kişiyi incelemişler ve T2DM' li kişilerin pankreas yağına sahip olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır ki bu bizim sonuçlarımızla benzerdir. Yine aynı çalışmada erkeklerde NAYPH ile prediyabet gelişimi arasında da önemli bir ilişki bulunmuştur. Başka bir geniş katılımcılı vaka kontrol çalışmasında, yağlı pankreası bulunan hastalarda, olmayan kontrol grubuna göre daha yüksek bir DM prevalansı bulunmuştur (%12,6'ya karşı %5,2) ve DM, düzeltilmiş bir lojistik regresyon analizinde bağımsız olarak yağlı pankreas ile ilişkilendirilmiştir (19). Yine biyopsi ile kanıtlanmış NASH'li 41 hastadan oluşan kohortta, DM'li MRG tahmini proton yoğunluğu yağ fraksiyonlu (MR-PDFF) hastaların diyabeti olmayan hastalara göre daha fazla IPF'si olduğu bulunmuştur (%12,2'ye karşı %4,8) (183). MRS ile tahmin edilen medyan pankreatik trigliserit içeriğinin, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM'si olan hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (64). Yakın tarihli bir çalışma ise, yeni başlayan DM'de uzun süredir devam eden DM'ye göre daha az IPF bulmuştur

(ortalama % [SD], 4.3 [4.0] - 9.3 [7.7]) (189). Ancak bu bulgunun IPF' de kümülatif bir artışı mı yoksa diyabetik ekzokrin pankreatopatiye sekonder atrofik pankreatik parankimindeki yağ replasmanını mı temsil ettiği açık değildir (190).

Bunların aksine 2010 tarihli bir çalışma; diyabetik hastalarla karşılaştırıldığında normoglisemik hastalar ile aralarında pankreatik trigliserit içeriği açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (191). Hayvan çalışmaları, trigliseritlerin beta hücre işlevi üzerindeki doğrudan toksik etkisini göstermiş, bazı insan çalışmaları ise yağlı pankreas ile beta hücre işlevi arasında negatif bir ilişki bildirmiş olsa da, kanıtlar IPF'nin DM patogenezeine katkıda bulunduğuna dair ikna edici değildir (35, 191, 192). Postmortem çalışmalar da pankreatik yağ ile T2DM arasında bir ilişki bulamamıştır. Bunun nedeni ölüm sonrası ölçülen pankreas yağının pankreas dokusunun ölümden sonra hızla bozulması ve bu sebeple yağ seviyesinin doğru bir şekilde gösterilememesinden kaynaklı olarak düşünülmüştür (174, 180). Heni ve ark. (192) yapmış oldukları bir çalışmada prediyabetli hastalarda pankreas yağ miktarı ile insülin sekresyonu arasında negatif ilişki saptarken, Van der Zijl ve ark. (193) prediyabetli hastaların daha yüksek pankreatik yağ içeriğine sahip olduğunu göstermiş ancak; yağlı pankreas ve insülin sekresyonu arasında bir ilişki bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda kan insülin düzeyi ile pankreatik steatoz evreleri arasındaki ilişki incelenmiş olup evre 2 pankreatik steatoz da pankreatik steatoz saptanmayanlara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek insülin seviyesi tespit edilmiştir.

Pankreatik steatoz ile insülin direnci arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda; Wong ve ark. (20) yağlı pankreası bulunan kişilerin insülin direncine sahip olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Della Corte ve ark. (194) yalnızca NAYKH' li obez çocuklarda daha yüksek insülin direnci, TNF- α ve IL1-beta bulmuştur, ancak NAYPH' li çocuklarda bulamamışlardır. Ancak, bu sonuçlara Rossi ve ark. (195) ile Le ve ark. (196) tarafından yayınlanan bilimsel çalışmalar tarafından itiraz edilmektedir. Bu çalışmalarda pankreas yağının içeriği ile insülin direnci belirteçleri arasında bir ilişki bulunmuştur, ancak pankreas yağlanmasının gerçekten insülin direncinin nedeni olup olmadığı veya diğer olası etiyolojik faktörlerin yalnızca bir parçası olup olmadığı sorusuna cevap aranmaktadır. Yapmış olduğumuz çalışmada da insülin direnci ile pankreatik steatoz arasındaki ilişki incelenmiş olup insülin direnci

bulunanların %83,1' inde pankreatik steatoz saptanırken, insülin direnci olmayanlarda bu oran %56,9 olarak tespit edilmiştir. Bu yüzdeler insülin direnci olan bireylerde olmayanlara kıyasla pankreatik steatoz saptanma durumunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu göstermektedir. Ayrıca PS saptananların 59/96 (%61,5)' sında insülin direnci varken, 37/96 (%38,5)' sında insülin direnci olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak yağlı pankreasın normoglisemik kişilerde DM' nin öncüsü veya bir nedeni olup olmadığı açık değildir. PS ile glukoz metabolizmasındaki bozukluklar arasındaki ilişkileri araştıran tüm çalışmaların kesitsel çalışmalar olması ve ortaya çıkan farklı bulgulara bağlı olarak gelişen görüş ayrılıkları, daha kapsamlı ve uzun zamanlı çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır. Bu bağlamda 2016 yılında Yamazaki ve ark.'nın (197) ortaya koyduğu kohort çalışmasında; başlangıçtaki kontrastsız BT taramalarında PS olup diyabeti olmayan hastaların 5 yıllık takiplerinde, diyabet gelişiminde anlamlı bir risk artışı olmadığı ve PS'nin gelecekteki diyabet gelişimi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışma, PS'nin T2DM etiyolojisinde direkt olarak rol almadığı ancak her iki durumun da obezitenin birer sonucu olarak birlikte görülme olasılığının yüksek olduğu görüşünü ortaya konulmuştur.

Wong ve ark. (20) yapmış olduğu bir çalışmada hem pankreatik yağın hem de intrahepatik trigliseritin (IHTG), açlık plazma glukozu, hemoglobin A1c, açlık insülini, C-peptit, HOMA-IR ve HOMA- β ile orta düzeyde bir korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Yapmış oldukları çalışmada IHTG'nin, tüm glisemik parametrelerle pankreas yağından daha güçlü bir korelasyona sahip olduğu da bulunmuştur. Ek olarak, yüksek pankreatik yağ ve IHTG, hiperinsülinemi ve yüksek C-peptit seviyesi ile de ilişkiliydi. Yapmış olduğumuz araştırmada da DM ve prediyabet ile ilişkili olabilecek kan parametrelerinden AKŞ, TKŞ, insülin, HOMA-IR ve HbA1c ile pankreatik steatoz evrelemesi arasındaki ilişkiye bakılmıştır. HbA1c dışındaki diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmıştır. Bu farkın AKŞ, insülin ve HOMA-IR' de pankreatik steatoz saptanmayan grup ile evre 2 grup arasından; TKŞ' de ise hem steatoz saptanmayan grup ile evre 1, hem de steatoz saptanmayan grup ile evre 2 arasındaki farktan kaynaklandığı görülmüştür.

Barsak mikrobiyotası ve ürünleri olan TMAO ile KZYA' nın; obezite ve insülin direnci ile ilişkilendirilen inflamatuvar kaskat, metabolik sendrom, çeşitli

metabolik durumlar ve steatohepatit gibi durumlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu kapsamda araştırmamızda ölçülen TMAO ve KZYA düzeyleri ile DM, prediyabet, insülin direnci, karaciğer yağlanması ve pankreatik steatoz ilişkisi araştırılmıştır. Barsak mikrobiyotası ürünlerinden olan hem TMAO hem de KZYA için kontrol grubu değerlerinin diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre her 3 grupta da TMAO düzeyleri daha düşük saptanmıştır; en düşük TMAO düzeyinin ise prediyabet grubunda olduğu görülmüştür. KZYA düzeyi ise kontrol grubunda en yüksek, prediyabet grubunda en düşük olarak saptanmıştır. Yine insülin direnci bulunan ve bulunmayan bireyler TMAO düzeyleri açısından karşılaştırılmış, insülin direnci bulunmayan hastalarda bulunan hastalara göre daha yüksek TMAO düzeyi saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Pankreatik steatozu olan ve olmayan hastalar TMAO düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; steatozu bulunan hastalarda daha düşük düzeyde TMAO olduğu ancak steatozu bulunmayan hastalara göre anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edilmiştir. TMAO ile karaciğer yağlanması ve pankreatik steatoz gradeleri arasında yapılan spearman korelasyon analizinde ise TMAO ($r=-0,165$; $p<0,055$) ile karaciğer yağlanma derecesi arasında bir korelasyon saptanmazken iken pankreatik steatoz grade'i ile arasında ise negatif yönde düşük düzeyde bir korelasyon olduğu görülmüştür ($r=-0,231$; $p=0,007$). 2018 yılında Zhao ve ark. (154) tarafından T2DM hastalarıyla yapılan bir çalışmada hastalar 16 ve 27 kişilik iki gruba ayrılmıştır. İki gruba da sağlıklı beslenme ve egzersiz tavsiyeleri verilmiş ve bir amilaz inhibitörü olan akarboz kullanılmıştır. Akarboz, diyetle alınan nişastanın sindirimini azaltır ve nişastayı kalın bağırsakta fermente edilebilir karbonhidrat haline getirerek life dönüştürür. 16 kişilik olan U grubuna lifli diyet verilmezken 27 kişilik ikinci grup olan W grubu tam tahıllardan, geleneksel Çin tıbbi gıdalarından ve prebiyotiklerden oluşan lifli diyet ile beslenmiştir. Bağırsak mikrobiyotası ve lif kaynaklı beslenmeyle glisemik kontrolün iyileşmesi arasındaki ilişkiyi anlamak için, aynı katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotası C57BL/6J farelerine nakledilmiştir. Müdahale sonrası W veya U grubundan mikrobiyota nakledilen fareler, müdahale öncesinde mikrobiyota nakledilen farelerden daha iyi metabolik sağlık parametreleri göstermiştir. Müdahale sonrası W grubundan mikrobiyota alan farelerin, tüm gnotobiyotik fareler arasında en düşük açlık ve yemek sonrası seviyelerine sahip

olduğu gözlenmiştir. Bu da T2DM hastalarında diyet liflerinin etkisiyle değişen ve sonrasında transfer edilen mikrobiyotanın glikoz homeostazına katkı sağladığını göstermektedir. Bu çalışmada aynı zamanda hastalardaki KZYA miktarı ve üretimine katkı sağladığı bilinen bakteri suşlarının değişimini anlamak için bakteri suşları ve ph analizi yapılmıştır. W grubunda KZYA üretimini arttırdığı bilinen 15 suştan 15 tanesinin asetat ve 5 tanesinin ise bütirat üretimini arttıran genler bulundurduğu, U grubunda ise sadece 3 tane suşun asetat üretimini arttıran genler bulundurduğu gözlenmiştir. İki grupta da ph azalmıştır bu da bütirat ve asetat gibi KZYA miktarının arttığına işaret etmektedir. Bu çalışma mikrobiyotanın değiştirilmesinin T2DM ve disbiyozla ilişkili hastalıklarda fayda sağlayabileceğini göstermektedir.

2166 kişi ile yapılan yeni tarihli geniş çaplı bir araştırma da insülin direnci ve mikrobiyota ilişkisini desteklemektedir. Araştırmaya göre bağırsak mikrobiyota bileşimi ile T2DM prevalansı ve insülin direnci bağlantılıdır. Çalışmada daha yüksek mikrobiyota çeşitliliğinin daha düşük insülin direnci ve daha düşük T2DM prevalansı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (152). Sonuç olarak T2 DM hastalarında bağırsak mikrobiyotasında da sağlıklı bireylere göre değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Probiyotik takviyelerinin insülin direnci ve diyabet üzerine olabilecek potansiyel olumlu etkilerini araştırmak için de birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar probiyotik takviyelerinin T2DM hastalarında HbA1c, açlık kan şekeri ve insülin direncinin azalmasına yol açarak olumlu etkilere sebep olabileceğini göstermektedir (198). Ayrıca insülin direnci ve T2DM hastalığında sıkça reçete edilen ve düzenlenmesinde oldukça etkili bir ilaç olan Metformin ile mikrobiyota ilişkisi de araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Metforminin mikrobiyota birleşimini önemli ölçüde değiştirdiği ve bütirat, asetat ve valerat gibi KZYA miktarını arttırdığı gözlenmiştir (153). Obezite cerrahisi yapılan hastalarda yapılan bir çalışmada ise hastaların appendikslerindeki mikrobiyotanın analizi yapılmış ve düşük İD (HOMA <3) ile yüksek İD olan bireyler (HOMA >7) karşılaştırılmıştır. Yüksek insülin dirençli grubun mikrobiyotasında düşük dirençli gruba göre Firmicutes, Fusobacteria, Pseudomonaceae, Prevotellaceae, Fusobacteriaceae, Pseudomonas, Catenibacterium, Prevotella, Veillonella ve Fusobacterium bakterileri daha fazla bulunmuştur. Ek olarak yüksek dirençli grupta Prevotella, Succinovibrio, Firmicutes ve Veillonella seviyeleri ile viseral yağ dokusundaki IL-6, TNF- α , IL B1 ve CD11b seviyeleri arasında anlamlı

pozitif korelasyon bulunurken, Butyricimonas ve Bifidobacterium seviyeleri, plazma glukoz ve insülin seviyeleri arasında negatif ilişki bulunmuştur. Yüksek İD olan bireylerde bağırsak bütünlüğü için önemli olan bütirat üreten bakterilerde azalma ve müsin yıkan ve fırsatçı patojenlerde artış olduğu görülmüştür (149). Sonuç olarak bağırsak mikrobiyotasının obezite, T2DM ve İD üzerinde etkisi olabileceği ve mikrobiyatada etkili probiyotiklerin veya prebiyotiklerin tedavi amacıyla kullanılabileceğini gösteren birçok çalışma mevcuttur.

Mikrobiyota diyabet çalışmalarının yanında yine mikrobiyota insülin direnci arasındaki ilişkiye dayanarak fekal mikrobiyom transferinin obez bireylerin kilo kaybına bir katkısının olup olmadığı araştırılmıştır. 2017-2019 yılları arasında 87 kişi ile yapılan plasebo kontrollü randomize bir çalışmada fekal mikrobiyom transferinin obez hastaların kilo kaybına etkisinin olmadığı fakat hastalarda visceral yağ doku miktarını azalttığı ve metabolik sendromun çözülmesine katkıda bulunduğu gözlenmiştir (199). Yine obez ve normal kilodaki bireylerin bağırsak mikrobiyotasında bazı farklılıklar görülebilmektedir. Sağlıklı mikrobiyata ve ürünleri üzerinde olumsuz etkileri bulunan antibiyotiklerin de obezite görülme sıklığında artışa neden olduğuna ilişkin yapılmış bazı çalışmalar mevcuttur. Erken çocukluk döneminde antibiyotiklere maruz kalan çocuklarda geç çocukluk döneminde aşırı kilolu olma riskinin arttığı bulunmuştur. 64.000 çocuğu kapsayan bir çalışmada hayatın ilk 2 yılında normale göre 4 veya daha fazla kat antibiyotiğe maruz kalan çocuklarda 2-5 yaş arasında obezite gelişme riski'nin 1.1 kat arttığı saptanmıştır (200).

Henao-Mejia ve ark. (201), NLRP6 ve NLRP3 enflamasomlarının ve efektör protein interlökin-18' in, bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu yoluyla NAYKH/NASH ilerlemesini negatif olarak düzenlediğini gösterdi. Yine NAYKH'de probiyotik tedavinin etkilerini değerlendirmek için yapılan bir meta-analiz, probiyotik tedavilerin NAYKH hastalarında karaciğer fonksiyonunu, lipid metabolizmasını ve insülin direncini iyileştirebileceğini göstermiştir (202). Yakın tarihli bir randomize klinik çalışma da, probiyotiklerle 4 aylık takviyenin NAYKH olan çocuklarda yağlı karaciğeri önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir (203).

Sonuç olarak; çalışmamızda PS saptananların yaş ortalaması, BKİ ve bel çevresi ölçümleri PS saptanmayanlara kıyasla daha yüksek tespit edildi ve anlamlı olduğu görüldü. Yaş arttıkça PS derecesinin arttığı ve grade 0 ile grade 2 grubu

arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı. Yine PS derecesi ile bel çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ve grade 1 ile grade 2 grubunun yağlanma saptanmayan grade 0 grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda BKİ, visceral yağ oranı, yağ % ve yağ kütlesi parametrelerinde en düşük değer grade 0 grubunda, en yüksek değer ise grade 2 grubunda saptandı ve anlamlı olduğu görüldü. Grade 3 steatoz saptanan birey sayısının az olmasından dolayı istatistiksel olarak anlamlılığın bu gruptan kaynaklanmadığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda bakılan kan parametrelerinden AST, AKŞ, TKŞ, insulin, HOMA-IR, LDL ve total kolesterol değerlerinin PS derecesi arttıkça arttığı görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Pankreatik steatoz olanlarda insulin direnci olmayanlara kıyasla daha yüksek saptanmıştır ve farkın anlamlı olduğu görüldü. PS dereceleri ile insulin direnci arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ve anlamlılığın grade 0 ile grade 2 grupları arasındaki farktan kaynaklandığı görüldü.

Karaciğer yağlanması olan hastalarda olmayanlara kıyasla PS görülme sıklığının daha yüksek olduğu bulundu ve anlamlı tespit edildi. Karaciğer yağlanması saptanan bireylerin %47,1' inde grade 1 PS, %37,9' unda ise grade 2 PS olduğu görüldü.

Pankreatik steatoz olanlarda TMAO düzeyi olmayanlara kıyasla daha düşük saptanmıştır ancak bu fark anlamlı bulunamamıştır. KZYA düzeyleri ise PS olanlarda olmayanlara kıyasla daha düşüktü ve anlamlı olarak tespit edildi. PS derecelerine göre kıyaslandığında ise; grade arttıkça TMAO düzeyinin azaldığı görüldü ancak bu azalmanın hiçbir grup arasında anlamlı olmadığı tespit edildi. KZYA düzeyinin ise grade 2 grubunda grade 0 grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşük olduğu bulundu.

Pankreatik steatoz yağlanma derecesi ile yağ yüzdesi, insülin, LDL, TG ve total kolesterol arasında düşük düzeyde pozitif ve anlamlı bir korelasyon saptandı. HDL ve TMAO ile ise negatif yönde düşük düzeyde korelasyon tespit edildi.

Pankreatik steatoz yağlanma derecesi ile bel çevresi, BKİ, yağ kütlesi ve HOMA-IR arasında orta düzeyde pozitif ve anlamlı bir korelasyon tespit edildi. KZYA ile ise arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu görüldü.

Pankreatik steatoz; akut ve kronik pankreatit, pankreatik fibroz, pankreas kanseri, obezite, T2DM, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli

yaygın klinik durumlar ile ilişki göstermektedir ancak pankreatik steatoz ve bu patolojiler arasındaki nedensel ilişki hala büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır. Yine birçok metabolik durum ile birlikte hepatosteatozla da ilişkili olan barsak mikrobiyotası ve ürünlerinden olan KZYA ve TMAO' nun pankreas yağlanması ile olan olası ilişkisi üzerine ise çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu az sayıda çalışma sonuçları da genel olarak KZYA' nın steatoz üzerinde olumlu etki gösterdiğini, çalışmamızın da literatüre uygun olarak KZYA' nın karaciğer yağlanmasında olduğu gibi PS' de de koruyucu olabileceğini düşündürmektedir. TMAO açısından yapılan literatür çalışmalarında ise farklı sonuçlar elde edilmiş olup, bizim çalışmamızda da PS olmayanlarda olanlara oranla yüksek TMAO düzeyi saptanmıştır ancak bu fark anlamlı değildir. Bahsedilen diğer çalışmalarla birlikte yapmış olduğumuz çalışma da yağlı karaciğer ile sık birliktelik gösteren bir durum olan pankreatik steatozun bu bağlamda TMAO ve KZYA ile ilişkili olabileceği ve yağlı karaciğerde olduğu gibi barsak mikrobiyotası modülasyonu, prebiyotik/probiyotik takviyeleri vb. durumlar ile iyileşme sağlanabileceği düşünülmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Pezzilli R, Calculli L. Pancreatic steatosis: Is it related to either obesity or diabetes mellitus? World J Diabetes. 2014;5(4):415-9.
2. Smits MM, van Geenen EJ. The clinical significance of pancreatic steatosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011;8(3):169-77.
3. TEMD Obezite ve Hipertansiyon Çalışma Grubu. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2019.
4. World Health Organization. WHO fact sheet on overweight and obesity. Updated October 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Erişim tarihi: 8 Aralık 2017.
5. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022.
6. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas 10th Edition, <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (Erişim tarihi: 30.11.2022).
7. Durmaz B. Bağırsak mikrobiyotası ve obezite ile ilişkisi. Turkish Bulletin of Hygiene & Experimental Biology/Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji, 2019; 76(3).
8. Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, Abubaker J, Abu-Farha, M., The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes. Lipids in health and disease. 2016;15(1):1-8.
9. Ou Y, Zhang C, Yao M, Wang L. Gut Flora: Novel Therapeutic Target of Chinese Medicine for the Treatment of Cardiovascular Diseases. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2019;2019.
10. Gerst F, Wagner R, Oquendo MB, Siegel-Axel D, Fritsche A, Heni M, Staiger H, Häring HU, Ullrich S. What role do fat cells play in pancreatic tissue? Mol Metab. 2019;1-10

11. Van Herpen NA, Schrauwen-Hinderling VB. Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity. *Physiol. Behav.* 2008; 94(231–241).
12. 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: 1185-1190.
13. Ozbulbul, NI, Yurdakul, M, Tola, M. Does the visceral fat tissue show better correlation with the fatty replacement of the pancreas than with BMI? *Eurasian J Med.* 2010; 42:24-7.
14. Schaefer JH. The normal weight of the pancreas in the adult human being: a biometric study *Anat Rec.* 1926; 32: 119–32.
15. Ogilvie, R. The island of langerhans in 19 cases of obesity. *J. Pathol.* 1933; 37: 473–481.
16. Olsen TS. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight. *Acta Pathol Microbiol Scand A.* 1978;86(5):367-373.
17. Walters MN. Adipose atrophy of the exocrine pancreas. *J Pathol Bact.* 1966; 92:547–57.
18. Mathur A. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB (Oxford).* 2007; 9(4): 312-318.
19. 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):e000297
20. Wong VW, Wong GL, Yeung DK, Abrigo JM, Kong AP, Chan RSeta I. Fatty pancreas, insulin resistance, and β -cell function: a population study using fat-water magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(4):589-97.

21. 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.
22. Lesmana CR, Pakasi LS, Inggriani S, Aidawati ML, Lesmana LA. Prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: A large cross sectional study. *BMC Gastroenterol* 2015; 15:174.
23. 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. *Pancreatology*. 2016;16(4):578-583.
24. Weng S, Zhou J, Chen X, Sun Y, Mao Z, Chai K. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. *Medicine (Baltimore)* 2018 ;97: 11293.
25. Rosso E, Casnedi S, Pessaux P, Casnedi S, Pessaux P, Oussoultzoglou E, Panaro F, Mahfud M, et al. The role of “fatty pancreas” and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2009;13: 1845-1851.
26. Sepe PS, Ohri A, Sanaka S, Berzin TM, Sekhon S, Bennett G, , et al. A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(5):987-993.
27. Wilson JS, Colley PW, Sosula L, Pirola RC, Chapman BA, Somer JB. Alcohol causes a fatty pancreas. A rat model of ethanol-induced pancreatic steatosis. *Alcohol Clin Exp Res*. 1982; 6:117-21.
28. Noronha M, Salgado A, Ferreira De Almeida MJ, Dreiling DA, Bordalo O. Alcohol and the pancreas. I. Clinical associations and histopathology of minimal pancreatic inflammation. *Am J Gastroenterol*. 1981; 76: 114-9.

29. Oliveira NM, Ferreira FA, Yonamine RY, Chehter EZ. Antiretroviral drugs and acute pancreatitis in HIV/AIDS patients: is there any association? A literature review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014; 12:112-9.
30. Sasaki M, Nakanuma Y, Ando H. Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas in a patient with cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Pathol Int*. 1998;48: 566-8.
31. Walters MN, Leak PJ, Joske RA, Stanley NF, Perret DH. Murine infection with reovirus 3. pathology of infection with types 1 and 2. *Br J Exp Pathol*. 1965; 46: 200-12.
32. Diamond I, Vallbona C. Kwashiorkor in a North American white male. *Pediatrics*. 1960; 25: 248-57.
33. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier 2016: 1428-1441.
34. 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):522-530.
35. Lee Y, Hirose H, Ohneda M, Johnson JH, McGarry JD, Unger RH. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of noninsulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:10878–10882.
36. Shah N, Rocha JP, Bhutiani N, Endashaw O. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease. *Nutr Clin Pract*. 2019; 34:49-56.
37. Ishibashi C, Kozawa J, Fujita Y, Yoneda S, Uno S, Kimura T, et al. Glucose Intolerance After Pancreatectomy Was Associated With Preoperative Hemoglobin A1c, Insulin Resistance, and Histological Pancreatic Fatty Infiltration. *Pancreas*. 2018;47(8):e48-e50.

38. Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab*. 2000. 26(2): p. 98-106.
39. Lee Y, Lingvay I, Szczepaniak LS, Ravazzola M, Orci L, Unger RH. Pancreatic steatosis: harbinger of type 2 diabetes in obese rodents. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(2):396-400.
40. Stamm BH. Incidence and diagnostic significance of minor pathologic changes in the adult pancreas at autopsy: a systematic study of 112 autopsies in patients without known pancreatic disease. *Hum Pathol*. 1984; 15: 677-83.
41. Patel NS, Peterson MR, Brenner DA, Heba E, Sirlin C, Loomba R. Association between novel MRI-estimated pancreatic fat and liver histology-determined steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(6):630-639.
42. 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):1869-1875.
43. Tahtacı M, Algın O, Karakan T, Yürekli ÖT, Alışık M, Köseoğlu H, et al. Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas? *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(5):588-594.
44. Kim MK, Chun HJ, Park JH, Yeo DM, Baek KH, Song KH, et al. The association between ectopic fat in the pancreas and subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(3):590-596.
45. Dagdeviren M, Altay M, Nalbant E. Pankreatik Steatoz: Tanisi Ve Klinik Önemi. *J Contemp Med* 2017; 7(1): 4
46. Paul J, Shihaz AVH. Pancreatic Steatosis: A New Diagnosis and Therapeutic Challenge in Gastroenterology. *Arq Gastroenterol*. 2020;57(2):216-220.

47. Ricci C, Longo R, Gioulis E, Bosco M, Pollesello P, Masutti F, et al. Noninvasive in vivo quantitative assessment of fat content in human liver. *J Hepatol.* 1997;27(1):108-113.
48. Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22(34): 7660-7675.
49. 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):672-675.
50. Schneider K, Harms K, Fendel H. The increased echogenicity of the pancreas in infants and children: the white pancreas. *Eur J Pediatr.* 1987;146(5):508-511.
51. Marks WM, Filly RA, Callen PW. Ultrasonic evaluation of normal pancreatic echogenicity and its relationship to fat deposition. *Radiology.* 1980;137(2):475-479.
52. Ustundag Y, Ceylan G, Hekimoglu K. Pancreatic hyperechogenicity on endoscopic ultrasound examination. *World J Gastroenterol.* 2011;17(15):2061-2062.
53. Lesmana CR, Ho KY, Lesmana LA. Impact of Endoscopic Ultrasound Procedures in Various Pancreatobiliary Disorders in Indonesia Based on a Case Series in a Private Hospital. *Case Rep Gastroenterol.* 2015;9(2):206-214.
54. Uygun A, Kadayifci A, Demirci H, Saglam M, Sakin YS, Ozturk K, et al. The effect of fatty pancreas on serum glucose parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Intern Med.* 2015;26(1):37-41.
55. Larghi A, Petrone MC, Galasso D, Arcidiacono PG. Endoscopic ultrasound in the evaluation of pancreaticobiliary disorders. *Dig Liver Dis.* 2010;42(1):6-15.

56. Katz DS, Hines J, Math KR, Nardi PM, Mindelzun RE, Lane MJ. Using CT to reveal fat-containing abnormalities of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172(2):393-396.
57. Lozano M, Navarro S, Pérez-Ayuso R, Llach J, Ayuso C, Guevara MC, Ros E. Lipomatosis of the pancreas: an unusual cause of massive steatorrhea. *Pancreas.* 1988;3(5):580-582.
58. Soyer P, Spelle L, Pelage JP, Dufresne AC, Rondeau Y, Gouhiri M, et al. Cystic fibrosis in adolescents and adults: fatty replacement of the pancreas CT evaluation and functional correlation. *Radiology.* 1999;210(3):611-615.
59. Mathur A, Hernandez J, Shaheen F, Shroff M, Dahal S, Morton C, et al. Preoperative computed tomography measurements of pancreatic steatosis and visceral fat: prognostic markers for dissemination and lethality of pancreatic adenocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2011;13(6):404-410.
60. Tranchart H, Gaujoux S, Rebours V, Vullierme MP, Dokmak S, Levy P, et al. Preoperative CT scan helps to predict the occurrence of severe pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2012; 256: 139-145.
61. Roberts KJ, Storey R, Hodson J, Smith AM, Morris-Stiff G. Preoperative prediction of pancreatic fistula: is it possible? *Pancreatology* 2013; 13: 423-428.
62. Kang GH, Cruite I, Shieh-morteza M, Wolfson T, Gamst AC, Hamilton G, et al. Reproducibility of MRI determined proton density fat fraction across two different MR scanner platforms. *J Magn Reson Imaging.* 2011; 34: 928-34.
63. Schwenzer NF, Machann J, Martirosian P, Stefan N, Schraml C, Fritsche A, et al. Quantification of pancreatic lipomatosis and liver steatosis by MRI: comparison of in/opposed-phase and spectral-spatial excitation techniques. *Invest Radiol.* 2008; 43: 330-7.

64. Lingvay I, Esser V, Legendre JL, Price AL, Wertz KM, Adams-Huet B, et al. Noninvasive quantification of pancreatic fat in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):4070-4076.
65. Feigelson J, Pécau Y, Poquet M, Terdjman P, Carrère J, Chazalotte JP, Ferec C. Imaging changes in the pancreas in cystic fibrosis: a retrospective evaluation of 55 cases seen over a period of 9 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30(2):145-151.
66. Lin WC, Chen JH, Lin CH, Shen WC. Rapidly progressive pancreatic lipomatosis in a young adult patient with transfusion-dependent myelodysplastic syndrome. *J Formos Med Assoc.* 2007;106(8):676-679.
67. Mortelé KJ, Rocha TC, Streeter JL, Taylor AJ. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. *Radiographics.* 2006; 26:715-731.
68. Honka H, Koffert J, Hannukainen JC, Tuulari JJ, Karlsson HK, Immonen H, et al. The effects of bariatric surgery on pancreatic lipid metabolism and blood flow. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):2015-2023.
69. Ramkissoon R, Gardner TB. Pancreatic Steatosis: An Emerging Clinical Entity. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(11):1726-1734.
70. WHO. World Health Organization. 2016. ProMED-mail website. Available at: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/. Accessed 19 March 2022.
71. Report Of A WHO Expert Consultation Waist Circumference And Waist-Hip Ratio [Internet]. WHO. 2008. Available From: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501491>. Erişim Tarihi: 01.03.2022.
72. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016; 387: 1377–96.

73. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27.
74. WHO. Who Discussion Paper (Version dated 19 August 2021) Draft Recommendations for the Prevention and Management of Obesity Over the Life Course Including Potential Target 2021.
75. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-1556.
76. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü Yayın No: SB-SAG-2014/02, Ankara Şubat, 2014.
77. OECD Health Statistics, 2017. Health at A Glance, 2017. StatLink <http://dx.doi.org/10.1787/888933602956>.
78. Andrew Greganti M, Marschall S. Runge Obesity Netter's Internal Medicine E-Book. El-sevier Health Sciences 2008; 4: 18-28.
79. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
80. Wiedmer P, Nogueiras R, Broglio F, D'Alessio D, Tschöp MH. Ghrelin, obesity and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(10):705-712.
81. Brown CL, Perrin EM. Obesity Prevention and Treatment in Primary Care. *Acad Pediatr*. 2018;18(7):736-745.

82. Nicolai JP, Lupiani JH, Wolf AJ. An integrative approach to Obesity. In I Rakel D. Integrative Medicine. 3rd Ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA Chapter 38. p. 364-75.
83. DeBenedictis B, Guan H, Yang K. Prenatal exposure to bisphenol A disrupts mouse fetal liver maturation in a sex-specific manner. *J Cell Biochem.* 2016;117: 344–350.
84. Faulk C, Kim JH, Anderson OS, Nahar MS, Jones TR, Sartor MA, Dolinoy DC. Detection of differential DNA methylation in repetitive DNA of mice and humans perinatally exposed to bisphenol A. *Epigenetics.* 2016; 11:489–500.
85. Hastuti J, Kagawa M, Byrne NM, Hills AP. Determination of new anthropometric cut-off values for obesity screening in Indonesian adults. *Asia Pac J Clin Nutr* 2017;26(4):650-656.
86. Luo Y, Ma X, Shen Y, Xu Y, Xiong Q, Zhang X, Xiao Y, Bao Y, Jia W. Neck circumference as an effective measure for identifying cardio-metabolic syndrome: a comparison with waist circumference. *Endocrine* 2017;55(3):822-830.
87. Brończyk-Puzoń A, Jagielski P, Kulik-Kupka K, Koszowska A, Nowak J, et al. Usefulness of a new anthropometric indicator - VAI (Visceral Adiposity Index) in the evaluation of metabolic and hormonal disorders in women with polycystic ovarysyndrome. *Adv Clin Exp Med* 2017;26(5):825-828.
88. Peppas M, Stefanaki C, Papaefstathiou A, Boschiero D, Dimitriadis G, Chrousos GP, et al. Bioimpedance analysis vs. DEXA as a screening tool for osteosarcopenia in lean, overweight and obese Caucasian postmenopausal females. *Hormones (Athens)* 2017;16(2):181-193.
89. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 4-36.

90. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327-34.
91. Howells L, Musaddaq B, McKay AJ, Majeed A. Clinical impact of lifestyle interventions for the prevention of diabetes: an overview of systematic reviews. *BMJ Open*. 2016;6(12): e013806.
92. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD012661.
93. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes*. 2015; 6 (2): 296-303.
94. Kanat M, DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Treatment of prediabetes. *World J Diabetes*. 2015; 6 (12): 1207-22.
95. Türkiye Diyabet Vakfı (TÜRKDİAB). Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2017. In: Kaya A, Şahin İ, Yılmaz T, editors 1. Baskı. İstanbul: AdrH; 2017.
96. TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2021.
97. Tam AA, Ozdemir D, Bestepe N, Dellal FD, Bilginer MC, Faki S, et al. Low rate of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in patients followed for type 2 diabetes: A single center's experience in Turkey. *Arch Endocrinol Metab*. 2021 May 18;64(5):584-590.
98. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(1): 81–90.
99. Le Bodic L, Bignon JD, Raguénès O. The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 549–554.

100. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65.
101. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):135. Published 2022 Apr 23. doi:10.1038/s41392-022-00974-4.
102. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533.
103. Chan YK, Estaki M, Gibson DL. Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab.* 2013;63:28-40.
104. Satokari R, Grönroos T, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Bifidobacterium and lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol.* 2009;48:8-12.
105. Rautava S, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: A randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Neonatology.* 2012;102:178-184.,
106. Jiménez E, Fernández L, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Nueno-Palop C, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol.* 2005;51:270-274.
107. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5(7): 177.
108. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222-7.
109. Kurokawa K, Itoh T, Kuwahara T, Oshima K, Toh H, Toyoda A, et al. Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human Gut microbiomes. *DNA Research.* 2007;14:169-181.

110. Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, Brown D, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J.* 2011;5(2):220-230.
111. Ze X, Duncan SH, Louis P, Flint HJ. *Ruminococcus bromii* is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *ISME J.* 2012;6(8):1535-1543.
112. Resta SC. Effects of probiotics and commensals on intestinal epithelial physiology: Implications for nutrient handling. *J Physiol.* 2009; 587: 4169-4174.
113. Anitha M, Vijay-Kumar M, Sitaraman SV, Gewirtz AT, Srinivasan S. Gut microbial products regulate murine gastrointestinal motility via Toll-like receptor 4 signaling. *Gastroenterology.* 2012;143(4):1006-16.e4.
114. Husebye E, Hellström PM, Midtvedt T. Intestinal microflora stimulates myoelectric activity of rat small intestine by promoting cyclic initiation and aboral propagation of migrating myoelectric complex. *Dig Dis Sci.* 1994;39:946-956.
115. Husebye E, Hellström PM, Sundler F, Chen J, Midtvedt T. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280:G368-380.
116. Oresic M, Seppänen-Laakso T, Yetukuri L, Bäckhed F, Hänninen V. Gut microbiota affects lens and retinal lipid composition. *Experimental Eye Research.* 2009;89:604-607.
117. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science.* 2010;330:1768-1773.
118. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut microbes,* 2016; 7(3): 189–200.

119. Parkes GC, Brostoff J, Whelan K, Sanderson JD. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: Their role in its pathogenesis and treatment. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1557-1567.
120. Nell S, Suerbaum S, Josenhans C. The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: lessons from mouse infection models. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(8):564-577.
121. Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(12):691-701.
122. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031.
123. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470-1481.
124. Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One*. 2012;7(4):e35240.
125. Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, Kurilshikov A, Vich Vila A, Vösa U, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet*. 2019;51(4):600-605.
126. Holmes E, Li JV, Marchesi JR, Nicholson JK. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. *Cell Metab*. 2012;16(5): 559-564.
127. den Besten G, Lange K, Havinga R, van Dijk TH, Gerding A, van Eunen K, et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host

carbohydrates and lipids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013;305(12):900-910.

- 128.** Kim CH. Microbiota or short-chain fatty acids: which regulates diabetes?. *Cell Mol Immunol.* 2018;15(2):88-91.
- 129.** Janeiro MH, Ramírez MJ, Milagro FI, Martínez JA, Solas M. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients.* 2018;10(10):1398.
- 130.** Wilson A, McLean C, Kim RB. Trimethylamine-N-oxide: a link between the gut microbiome, bile acid metabolism, and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2016;27(2):148-154.
- 131.** Li DY, Tang WHW. Gut Microbiota and Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(10):39.
- 132.** Lippi G, Danese E, Mattiuzzi C, Favaloro E. The Intriguing Link between the Intestinal Microbiota and Cardiovascular Disease. *Semin Thromb Hemost* 2017;43(06):609–613.
- 133.** Velasquez MT, Ramezani A, Manal A, Raj DS. Trimethylamine N-Oxide: The Good, the Bad and the Unknown. *Toxins (Basel).* 2016;8(11):326.
- 134.** Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, Hazen S. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2013;368(17):1575–8.
- 135.** Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013;19(5):576-585.
- 136.** Subramaniam S, Fletcher C. Trimethylamine N-oxide: breathe new life. *Br J Pharmacol* 2018;175(8):1344–53.

137. İlhan N, Gut Microbiota and metabolism, International Journal of Medical Biochemistry, 2018;1(3):115-28.
138. Carvalho BM, Saad MJ. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. Mediators Inflamm. 2013;2013:986734.
139. Lee JY, Hwang DH. The modulation of inflammatory gene expression by lipids: Mediation through toll-like receptors. Mol Cells 2006;21:174-185.
140. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : Direct role in obesity-linked insulin resistance. Science. 1993;259:87–91
141. Monroy A, Kamath S, Chavez AO, Centonze VE, Veerasamy M, Barrentine A, et al. Impaired regulation of the TNF- α converting enzyme/tissue inhibitor of metalloproteinase 3 proteolytic system in skeletal muscle of obese type 2 diabetic patients: A new mechanism of insulin resistance in humans. Diabetologia. 2009;52:2169–2181.
142. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001;280(5):E745-E751.
143. Carvalho-Filho MA, Ueno M, Hirabara SM, Seabra AB, Carvalheira JB, de Oliveira MG, et al. S-nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1, and protein kinase B/Akt: a novel mechanism of insulin resistance. Diabetes. 2005;54(4):959-967.
144. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007;56: 1761-772.
145. Prawitt J, Caron S, Staels B. Glucose-lowering effects of intestinal bile acid sequestration through enhancement of splanchnic glucose utilization. Trends Endocrinol Metab. 2014;25(5):235-244.

146. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenkov T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009; 457: 480–484.
147. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013; 500: 541–546.
148. Cotillard A. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013; 500: 585–588.
149. Moreno-Indias I, Sánchez-Alcoholado L, García-Fuentes E, Cardona F, Queipo-Ortuño MI, Tinahones FJ. Insulin resistance is associated with specific gut microbiota in appendix samples from morbidly obese patients. *Am J Transl Res*. 2016;8(12):5672-5684.
150. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012; 490: 55–60.
151. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013; 498:99–103.
152. Chen Z, Radjabzadeh D, Chen L, Kurilshikov A, Kavousi M, Ahmadizar F, et al. Association of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes With Gut Microbial Diversity: A Microbiome-Wide Analysis From Population Studies. *JAMA network open*, 2021; 4(7): e2118811.
153. Mueller NT, Differding MK, Zhang M, Maruthur NM, Juraschek SP, Miller ER, et al. Metformin Affects Gut Microbiome Composition and Function and Circulating Short-Chain Fatty Acids: A Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2021;44(7):1462-1471.
154. Zhao L, Zhang F, Ding X, Wu G, Lam YY, Wang X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 2018;359(6380):1151-1156.

155. Wu H, Tremaroli V, Schmidt C, Lundqvist A, Olsson LM, Krämer M, et al. The Gut Microbiota in Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Cell Metab.* 2020;32(3):379-390.e3.
156. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(1):190-195.
157. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L, Daniels D, et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem.* 2003;278(13):11312-11319.
158. Dewulf EM, Cani PD, Neyrinck AM, Possemiers S, Van Holle A, Muccioli GG, et al. Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPAR gamma related adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. *J Nutr Biochem* 2011;22:712-22.
159. Caesar R, Fak F, Backhed F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism. *J Intern Med* 2010;268:320-8.
160. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(44):15718-15723.
161. Duarte SMB, Stefano JT, Oliveira CP. Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH). *Ann Hepatol.* 2019;18(3):416-421.
162. Wu JL, Zou JY, Hu ED, Chen DZ, Chen L, Lu FB, et al. Sodium butyrate ameliorates S100/FCA-induced autoimmune hepatitis through regulation of intestinal tight junction and toll-like receptor 4 signaling pathway. *Immunol Lett.* 2017; 190:169-176.

163. Yamashita H. Biological Function of Acetic Acid-Improvement in Obesity and Glucose Tolerance by Acetic Acid in Type 2 Diabetic Rats. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56:171-175.
164. Deng M, Qu F, Chen L. SCFAs alleviated steatosis and inflammation in mice with NASH induced by MCD. *J Endocrinol*. 2020;245(3):425-437.
165. Machado MV, Cortez-Pinto H. Diet, Microbiota, Obesity, and NAFLD: A Dangerous Quartet. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):481.
166. Dumas ME, Barton RH, Toye A. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(33):12511-12516.
167. Hara A, Radin NS. Lipid extraction of tissues with a low-toxicity solvent. *Anal Biochem*. 1978;90(1):420-426.
168. Christie, William W. *Gas chromatography and lipids*. Oily, 1989.
169. Christie W. W. 1992. Preparation of fatty acid methyl esters. *Inform*. 3: 1031–1034.
170. Tvrzická E, Vecka M, Staňková B, Žák A. Analysis of fatty acids in plasma lipoproteins by gas chromatography–flame ionization detection: Quantitative aspects. *Analytica Chimica Acta*. 2002: 465. 337-350.
171. Özçetin M, Khalilova F, Kiliç A. Beslenme durumunun değerlendirilmesinde sıra dışı bir yöntem: BİA. *Çocuk Dergisi*. 2017;17(2):61-66.
172. Barbosa-Silva MCG, Barros AJ, Post CL, Waitzberg DL, Heymsfield SB. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition*. 2003;19(5):422-6.
173. Glaser J, Stienecker K. Pancreas and aging: a study using ultrasonography. *Gerontology*. 2000;46(2):93-6.

174. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, Monchamp T, Allen-Auerbach M, Rizza RA, Butler PC. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat*. 2007 Nov;20(8):933-42.
175. Li J, Xie Y, Yuan F, et al. Noninvasive quantification of pancreatic fat in healthy male population using chemical shift magnetic resonance imaging: effect of aging on pancreatic fat content. *Pancreas*. 2011;40:295–299.
176. Wu WC, Wang CY. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 May 20;12:77.
177. Gursoy Coruh A, Uzun C, Akkaya Z, Halil Elhan A. The relation of CT quantified pancreatic fat index with visceral adiposity and hepatic steatosis. *Turk J Surg*. 2020 Sep 28;36(3):241-248.
178. Luis Jesuino de Oliveira Andrade, Laryssa Rocha Guimarães, Raissa Brito Fernandes Cadete, Hudson Sá Sodré, Paulo Roberto Santana de Melo, Emmanuel Conrado de Souza. Pancreatic Steatosis And Its Association With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Evaluated By Ultrasonography. *Brazilian Journal of Medicine and Human Health*. 2015 mes;3(2):37-43.
179. Chiyanika C, Chan DFY, Hui SCN, So HK, Deng M, Yeung DKW, et al. The relationship between pancreas steatosis and the risk of metabolic syndrome and insulin resistance in Chinese adolescents with concurrent obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr Obes*. 2020 Sep;15(9):e12653.
180. Kühn JP, Berthold F, Mayerle J, Völzke H, Reeder SB, Rathmann W, et al. Pancreatic steatosis demonstrated at MR imaging in the general population: clinical relevance. *Radiology*. 2015; 276:129–136.
181. Aktürk Y, Özbal Güneş S. Computed tomography assessments of pancreatic steatosis in association with anthropometric measurements: A retrospective cohort study. *Archives of Clinical and Experimental Medicine* 2018;3(2):63-6.

182. Hannukainen JC, Borra R, Linderborg K, Kallio H, Kiss J, Lepomäki V, et al. Liver and pancreatic fat content and metabolism in healthy monozygotic twins with discordant physical activity. *J Hepatol.* 2011;54(3):545-52.
183. Idilman IS, Tuzun A, Savas B, Elhan AH, Celik A, Idilman R, Karcaaltincaba M. Quantification of liver, pancreas, kidney, and vertebral body MRI-PDFF in non-alcoholic fatty liver disease. *Abdom Imaging.* 2015;40(6):1512-9.
184. Ou HY, Wang CY, Yang YC, Chen MF, Chang CJ. The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes. *PLoS One.* 2013 May; 8(5):e62561.
185. Yu TY, Wang CY. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *J Diabetes Investig.* 2017 Nov; 8(6): 735–47.
186. Pitt HA. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly. *HPB (Oxford).* 2007;9:92–97.
187. 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 Nov; 30(11): 2916–21.
188. Tirkes T, Jeon CY, Li L, Joon AY, Seltman TA, Sankar M, et al. Association of Pancreatic Steatosis With Chronic Pancreatitis, Obesity, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Pancreas.* 2019 March; 48(3): 420–426.
189. Lim S, Bae JH, Chun EJ, Kim H, Kim SY, Kim KM, et al. Differences in pancreatic volume, fat content, and fat density measured by multidetector-row computed tomography according to the duration of diabetes. *Acta Diabetol.* 2014 Oct;51(5): 739-48.
190. Mohapatra S, Majumder S, Smyrk TC, Zhang L, Matveyenko A, Kudva YC, et al. Diabetes mellitus is associated with an exocrine pancreatopathy: conclusions from a review of literature. *Pancreas.* 2016; 45: 1104–1110.

- 191.** van Raalte DH, van der Zijl NJ, Diamant M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13:478–485.
- 192.** Heni M, Machann J, Staiger H, Schwenzer NF, Peter A, Schick F, et al. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010; 26(3): 200–5.
- 193.** 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 β -cell function in individuals with impaired glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(2): 459–67.
- 194.** Della Corte C, Mosca A, Majo F, Lucidi V, Panera N, Giglioni E, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease and Nonalcoholic fatty liver disease: more than ectopic fat. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Nov; 83(5): 656–62.
- 195.** 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 Sep; 19(9): 1747–54.
- 196.** 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 Feb; 34(2): 485–9.
- 197.** Yamazaki H, Tsuboya T, Katanuma A, Kodama Y, Tauchi S, Dohke M, et al. Lack of Independent Association Between Fatty Pancreas and Incidence of Type 2 Diabetes: 5-Year Japanese Cohort Study. *Diabetes Care*. 2016 Oct;39(10):1677-83.
- 198.** Tao YW, Gu YL, Mao XQ, Zhang L, Pei YF. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Transl Med*. 2020 Jan 17;18(1):30.

199. Leong KSW, Jayasinghe TN, Wilson BC, Derraik JGB, Albert BB, Chiavaroli V, et al. Effects of Fecal Microbiome Transfer in Adolescents With Obesity: The Gut Bugs Randomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2030415.
200. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, Richards TM, Livshits A, DeRusso PA. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr*. 2014 Nov;168(11):1063-69.
201. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. 2012 Feb 1;482(7384):179-85.
202. Ma YY, Li L, Yu CH, Shen Z, Chen LH, Li YM. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013 Oct 28;19(40):6911-8.
203. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, Giorgio V, Porro E, Paris C, et al. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jun;39(11):1276-85.