



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**AKTİVE KAHVERENGİ YAĞ DOKUSUNUN KAN LİPİD PROFİLİ,
KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ VE NON ALKOLİK YAĞLI
KARACİĞER HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. SALİH ÖZGÜVEN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2014



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**AKTİVE KAHVERENGİ YAĞ DOKUSUNUN KAN LİPİD PROFİLİ,
KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ VE NON ALKOLİK YAĞLI
KARACİĞER HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. SALİH ÖZGÜVEN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. TUNÇ ÖNEŞ

İSTANBUL 2014

ÖNSÖZ

Başta Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Tanju Yusuf Erdil olmak üzere Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde geçirdiğim süre boyunca eğitimimde emeği olan tüm hocalarıma,

Asistanlığa başladığım günden itibaren mesleğimde en iyi şekilde yetişmem için her türlü yardımı yapan, engin tecrübesi ile yol gösteren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Halil Turgut Turoğlu'na,

Tez çalışmamın planlanması ve gerçekleşmesinde fikir ve katkılarıyla yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Tunç Öneş'e,

Beş yıllık eğitim sürem boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Sabahat İNANIR, Doç. Dr. Fuat DEDE ve Fiz. Yük. Müh. Meral DEĞER'e,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte dostça ve uyum içinde çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca destekçim olan annem, babam ve ablama,

Her zaman yanımda olan hayatımı paylaştığım eşime ve doğumu ile hayatımızı güzelleştiren kızım Masal'a,

Teşekkür ederim.

Dr. Salih ÖZGÜVEN

İstanbul 2014

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
Önsöz.....	i
İçindekiler.....	ii
Özet	iii
İngilizce Özet (Abstract).....	v
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	vii
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	2
2.1 KYD'nin fonksiyonu ve Yağ Kahverengileşmesi.....	3
2.2 KYD'nin Dağılımı.....	5
2.3 KYD ile diğer organların ilişkisi.....	5
2.4. KYD aktivitesinin hastalıklarla ilişkisi.....	6
2.4.1 Obezite	6
2.4.2 Diyabet.....	7
2.4.3 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	8
2.4.4 Ateroskleroz.....	9
2.5. KYD Görüntüleme Yöntemleri ve Radyofarmasötikler	9
2.5.1 FDG	9
2.5.1 Yağ Asitleri.....	10
2.5.2 Oksidatif metabolizma.....	11
2.5.3 Mitokondrial aktivite görüntüleme.....	11
2.5.4 Adrenerjik Reseptörler.....	12
2.5.6 Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Manyetik Rezonans Spektroskopi.....	13
3. Materyal ve Metod.....	14
3.1 Hasta Seçimi.....	15
3.2 Vücut Kitle İndeksi Değerlendirme.....	15
3.3 Dış Sıcaklık Değeri Ölçümü.....	15
3.4 Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) Tanımı.....	16
3.5 PET/BT Hasta Hazırlığı ve Görüntüleme.....	17
3.6 Kan Örneklerinin Ölçümü.....	17
3.7 Dışlanma Kriterleri.....	17
3.8 İstatistiksel Değerlendirme.....	18
4. Bulgular.....	18
5. Tartışma.....	25
6. Sonuç.....	28
7. Sınırlılıklar.....	28
8. Kaynaklar.....	30

ÖZET

AKTİVE KAHVERENGİ YAĞ DOKUSUNUN KAN LİPİD PROFİLİ, KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ VE NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ

Amaç:

Bu çalışmanın amacı malignite şüphesi veya evreleme nedeni ile FDG PET/BT çekilen olgularda, aktive kahverengi yağ dokusu (AKYD) varlığı ile kan lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod:

Malignite tanısı veya malignite şüphesi olan toplam 5907 olguya ait 11820 FDG-PET/BT çalışması retrospektif ve prospektif olarak incelendi. PET/BT'de boyunda, mediastende, supraklaviküler ve paravertebral alanlarda adipoz doku içerisinde simetrik olmak üzere geri plan aktivitesinden yüksek miktarda FDG akümüasyonu izlenen olgular AKYD (+) olarak tanımlandı. Çalışmadaki her bir AKYD (+) olgu; elde edilen bölgesel meteorolojik veriler ışığında (C°) ve yaş, cinsiyet ile vücut kitle endeksi (VKİ) göz önünde bulundurularak, ilk evreleme veya tanı amacı ile FDG PET/BT çekilen 3 KYD (-) olgu ile bire bir eşlendi. Tüm olgular için karaciğer ile dalaktan en az 5 farklı kesitten olmak üzere atenuasyon katsayısı (HU) ölçümleri yapıldı. Karaciğer/ Dalak ortalama HU değeri 1'in altında kalan veya karaciğer ortalama HU değeri 40'in altında olan olgular anamnezinde alkol kullanılımasının irdelenmesi sonrasında NAYKH olarak belirlendi. Çalışmaya katılan tüm hastaların PET/BT çekiminden önce kan lipid parametreleri ve karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi için kan numuneleri alındı.

Bulgular:

Taranan 5907 olgudan çalışma kriterlerine uyan 25 olgu (9 erkek, 16 kadın) AKYD(+) olarak değerlendirildi. Bu olgular elde edilen bölgesel

meteorolojik veriler ışığında (C°) ve yaş, cinsiyet ile vücut kitle endeksi (VKİ) göz önünde bulundurularak, ilk evreleme veya tanı amacı ile FDG PET/BT çekilen 75 KYD (-) olgu ile eşlendi. AKYD (+) olgularda total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) seviyeleri KYD (-) kontrol grubuna göre düşük düzeylerde bulunmuştur ($p<0.05$). Serum trigliserit ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) değerlerinde ise istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca AKYD(+) olgularda NAYKH görülme sıklığı, AKYD (-) olgulara göre daha az bulunmuştur ($p<0,01$).

Sonuç:

Sonuç olarak çalışmamız AKYD varlığının erişkin kan lipid profili ve KCFT üzerine olumlu etkileri olduğunu ve NAYKH görülme sıklığını ise azalttığını göstermiştir. Bu bilgiler ışığında çalışmamız AKYD'nin dislipidemi ile NAYKH'nın önlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir hedef olabileceğini düşündürmekle birlikte bu yönde daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN THE PRESENCE OF ACTIVE BROWN ADIPOSE TISSUE AND BLOOD LIPID PROFILE, LIVER FUNCTION TEST AND NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN ADULT HUMANS

Aim:

The aim of this study is to investigate whether the presence of activated brown adipose tissue (ABAT) in patients undergoing FDG PET-CT examinations for suspected malignancy or staging purposes is related to blood lipid profile, liver function tests and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Material and Methods:

We analysed 11820 consecutive PET-CT whole-body scans performed on a total of 5907 patients who were referred for suspected malignancies or staging purposes retrospectively and prospectively. ABAT (+) cases were defined as subjects who showed substantial amounts of activated brown adipose tissue symmetrically in neck, mediastinum, supraclavicular and paravertebral regions on PET-CT scans. In the light of regional outdoor temperature (C°) and by taking into consideration of age, gender and body mass index (BMI) each ABAT (+) patient was enrolled one to one with three BAT (-) subjects. The attenuation coefficient (HU) measurements of liver and spleen were performed, at least in five different sections for all cases. A ratio of mean liver attenuation to spleen attenuation less than 1.0 or mean liver HU value below 40 on CT scans in cases without a history of alcohol abuse was considered to indicate NAFLD. Blood samples were taken immediately before PET/CT to assess patient's blood lipid profile and liver function tests.

Results:

Twenty five out of the 5907 screened individuals fulfilling the criteria for study (9 men, 16 women) demonstrated brown fat tissue uptake [ABAT(+) subjects]. Seventy five individuals with the similar age, gender and outdoor temperature at the time of the scan who having no evidence of BAT on PET scans performed for initial staging or diagnostic purposes (BAT- subjects) were enrolled for comparison purposes. After adjustment for potential confounders, ABAT(+) group had lower total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDL), alanin aminotransferase (ALT) and aspartate transaminase (AST) levels ($p<0.05$). The levels of serum triglyceride and high density lipoprotein (HDL) were not significantly different between ABAT(+) and BAT-negative subjects. In addition, the prevalence of NAFLD in cases with ABAT (+) was lower compared to ABAT (-) ($p<0.01$).

Conclusion:

In conclusion, our study showed that the presence of ABAT in adults has positive impact on blood lipid profile, liver function tests and also reduces the prevalence of NAFLD suggesting that active BAT may be a potential target for preventing and treating dyslipidemia and NAFLD.

KISALTMALAR

KYD	: Kahverengi Yağ Dokusu
FDG	: 2- floro-2-deoksi D-glukoz
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi
AKYD	: Aktive Kahverengi Yağ Dokusu
NAYKH	: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
UCP1	: Uncoupling Protein 1
ATP	: Adenozin Trifosfat
ADP	: Adenozin Difosfat
MYF5	: Miyojen Faktörü 5
BYD	: Beyaz Yağ Dokusu
FTHA	: Fluoro-6-Thia-Heptadecanoic Acid
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MIBI	: Metoksi İzobütil İzonitril
MIBG	: Meta İodo Benzyl Guanidine
F-DA	: Florodopamin
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi

ROI	: Region of Interest
HU	: Hounsfield Unit
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
KHDAK	: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
GIST	: Gastrointestinal Stromal Tümör
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma

GİRİŞ VE AMAÇ

Kahverengi yağ dokusu (KYD) büyük ölçüde çevre sıcaklığından bağımsız olarak ısı oluşturabilen ve memelilerde vücut ısını koruyan özelleşmiş bir dokudur (1). Yenidoğan döneminde insanlarda önemli bir miktarı iki skapula arasında var olan KYD'nin doğumdan sonra miktarı hızla azalmak ile birlikte yetişkinlerde varlığını uzun yıllar sürdürdüğü gösterilmiştir (2).

Son yıllarda rutin onkolojik görüntüleme yöntemlerinden biri haline gelen F-18 ile işaretli glukoz analogu 2-floro-2-deoksi-D-glukoz (FDG) ile gerçekleştirilen pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) taramaları artmış glukoz metabolizmasını göstermesi nedeni ile aktive KYD'nin (AKYD) görüntülenmesinde kullanılabilecek en uygun ve yaygın yöntemdir (3).

2009 yılında Van Marken Lichtenbelt ve arkadaşları soğuk stres altında KYD aktivitesinin vücut yağ yüzdesi ile negatif ve bazal metabolizma hızı ile pozitif ilişkisi olduğu gösteren çalışmalarını yayınladılar (4). 2011 yılında Yılmaz ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada AKYD görülen olgularda; basit steatozdan steatohepatit, ilerlemiş fibrozis ve siroza kadar geniş bir spektrumda karaciğer hasarını tanımlayan 'non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının' (NAYKH) görülme sıklığında azalma olduğunu öne sürdüler (5). Bu sonuçlar, eşliğinde yetişkinlerde izlenen AKYD'nin metabolizma için faydalı olduğu ve KYD'nin aktivitesini tetiklemenin veya KYD oluşumunu arttırmanın; obezite, NAYKH ve dolayısı ile dislipidemi gibi bozukluklar ile mücadelede yararlı bir strateji olabileceği düşünülmektedir. Her ne kadar fareler üzerinde yapılan çalışmalarda AKYD'nin, lipidlerin plazmadan temizlenmesinde önemli bir rol oynadığı ve hiperlipidemiyi etkin bir şekilde tedavi ettiği gösterilmiş olsa da bu konuda insanlarda uygun bir kontrol grubu ile yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır (6,7).

Biz bu çalışmamızda malignite şüphesi veya evreleme nedeni FDG PET/BT çekilen olgularda, AKYD varlığı ile kan lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve NAYKH arasındaki ilişki araştırmayı amaçladık.

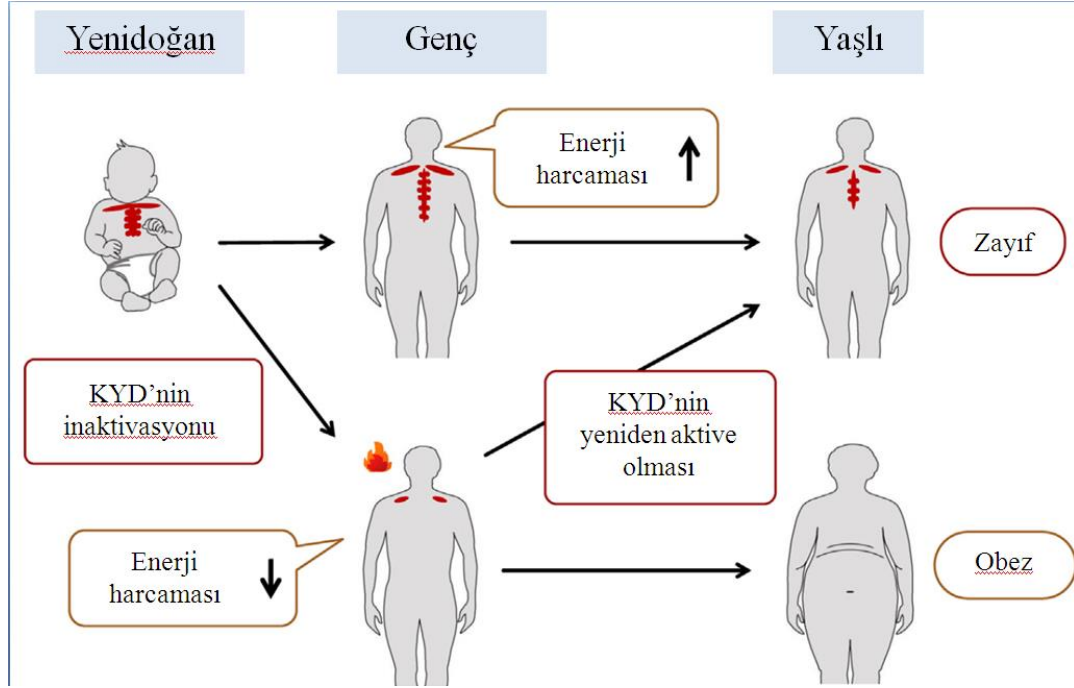
1. GENEL BİLGİLER

Kahverengi yağ dokusu temel görevi enerji harcanmasını ve termogenezi sağlamak olan özelleşmiş bir dokudur (8-10). 1990'lı yıllarda, onkoloji hastaları için FDG PET taramaları kullanan hastanelerin sayısındaki artış ile birlikte; özellikle servikal bölgede görülen simetrik FDG tutulumu gösteren alanlar; propranolol, diazepam gibi ilaçlarla baskılanabilen kas kökenli patolojiler lehine yorumlandı (11,12). 2002 yılında Hany ve arkadaşları hibrid PET/BT'lerin gelişmesi ile FDG tutulumlarının izlendiği bu alanların BT kesitlerindeki atenüasyon katsayılarının (HU) yağ dansitesi ile uyumlu değerler göstermesi nedeni ile bu alanların KYD'ye ait olabileceği varsayımını başlattı (13). 2009 yılında, New England Journal of Medicine dergisinde yayınlanan bazı çalışmalarda; FDG tutulumu gösteren ve AKYD ile uyumlu olarak değerlendirilen alanlardan biyopsiler alınarak bu alanlarda KYD genleri olduğu tespit edildi. Ayrıca yine bu çalışmalarda AKYD ile yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında ters bir ilişki saptandı (4, 8, 9).

2009'dan önceki KYD çalışmaları FDG PET/BT görüntülerinin retrospektif analizine dayanmaktadır. Her ne kadar bu metod ile AKYD ile yaş, VKİ ve dış sıcaklık değerleri arasında anlamlı istatistiksel sonuçlar elde edilmiş olsa da, PET çalışmaları olgular için farklı sıcaklık değerlerinde yapıldığından KYD'nin gerçek prevelansı bu çalışmalardan çıkarılamamıştır. Lee ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada insanlarda AKYD tespit şansının % 8.5 olduğu saptandı (14). Daha sonra yapılan prospektif çalışmalarda; standart olarak soğuk uygulaması yapılan hastalarda soğutma protokolünün şiddetine bağlı olarak %33-%100 oranında AKYD prevelansı izlendi (4, 9, 15-17). Ancak genellikle sağlıklı ve genç hastalar üzerinde yapılan bu prevelans oranlarının daha yaşlı ve/veya malignitesi bulunan kaşektik hastalarda da teyit edilmesi gerekmektedir.

Literatürde; AKYD saptanma oranının; VKİ, yaş, dış sıcaklık değerleri, kafein, beta blokör kullanımı ve vücut yağ oranı ile negatif ilişki gösterdiği raporlanmıştır (8, 14, 18, 19-25). Yetişkinlerde aktive KYD ile yaş arasındaki kuvvetli negatif ilişki gerek retrospektif gerekse prospektif çalışmalarda da gösterilmiştir (Şekil 1). Bu durum; yaşla beraber vücudun seks hormonlarındaki ve toplam yağ miktarındaki azalma ile açıklanmıştır (24,26). Pediatrik olgularda KYD

saptanma insidansı ise yenidoğanlarda (2 yıla kadar) ve puberte döneminde %31-77 arasında olup erişkinlere göre daha yüksek seviyelerdedir (27, 28).



Figür1: KYD miktarının yaşa ve vücutta yağ birikimine bağlı olarak azalması. AKYD'nin termojenik etkisi; yenidoğan döneminde daha yüksek olarak izlenmekle birlikte, yaş artışı ile veya obezite gelişimi ile azalmaktadır. Aksine, yetişkinlik döneminde AKYD'yi koruyan bireylerde ise obezite daha az görülmektedir. Bu durum AKYD'nin yaşa bağlı obezite gelişimine karşı koruyucu olduğunu ve AKYD'nin yeniden etkinleştirilmesinin obezite ile mücadelede etkin bir yöntem olduğunu düşündürmektedir (29).

Dış sıcaklık değerlerinin (çekim anındaki mevcut sıcaklık ya da mevsimsel sıcaklık ortalaması) AKYD saptanması ile negatif bir korelasyon gösterdiği bilinmektedir [30]. Ancak yapılan prospektif iklimlendirme çalışmaları sadece akut sıcaklık değişikliklerinin değil, aynı zamanda kronik ortam sıcaklığı değişikliklerinin de KYD kitlesini, fonksiyonunu ve FDG tutulumunu etkilediğini göstermiştir (31,32).

2.1 KYD'nin fonksiyonu ve yağ kahverengileşmesi

KYD'nin ısı üretimi; kahverengi yağ hücrelerindeki iç mitokondriyal zarda, mitokondriyal lümene proton akışını sağlayan bir proton kanalı olan KYD spesifik 'uncoupling protein 1' (UCP1) ekspresyonu ile olur. Mitokondriyal solunum zinciri, iç mitokondriyal membran genelinde ATP üretimi için bir proton gradiyenti

oluşturmaktadır. Ancak KYD'ye spesifik olan UCP1 proteini iç zardan proton kaçışına sebep olup adenosin difosfatın (ADP) solunum zinciri sonrası oluşan fosforilasyonu ile ATP oluşturmasını önleyerek ısı üretimini sağlar (33-35). Bu işlem β 3-adrenerjik reseptörlerin sempatik stimülasyonu (β 3-AR) ile kontrol edilse de aynı zamanda yağ asitleri ve tiroid hormonları da gerekli düzenlemeler için önemli role sahiptir (36-44).

Çevresel soğuk maruziyeti KYD hücrelerinde; sempatik adrenerjik uyarımın noradrenerjik reseptörler üzerinden yarattığı etki ile mitokondri sayısının ve UCP1 sentezinin artışına neden olur. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar KYD'nin gösterdiği FDG tutulumunun, UCP1 ekspresyonu ve soğuğa bağlı enerji harcanmasındaki artış ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir. (9, 24, 45, 46). Bu nedenle FDG, in vivo şartlarda AKYD saptanabilmesi için non-invaziv bir belirteç olarak kullanılabilir.

Yağ hücre fenotipleri; beyaz, 'bej veya parlak' ve kahverengi adipositler olmak üzere üç ayrı tipe ayrılır (47). Kahverengi adipositlerin birincil işlevi 'fakültatif termogenez' olup çevresel soğuk maruziyeti varlığında vücut sıcaklığındaki olası bir azalmaya karşı sahip oldukları mitokondri bolluğu sayesinde gösterdikleri yanıt ile vücut sıcaklığını düzenlemektir.

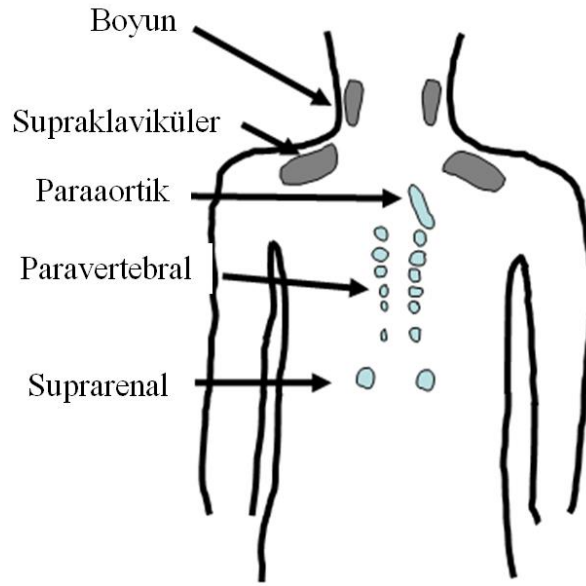
İnsanlarda yağ dokusunun ara formu olan bej yağ dokusu, hem deri altında hem de visseral alanlarda izlenirler. Bu şekilde adlandırılmasının sebebi, bej adipositlerin; miyositler ve "klasik" kahverengi adipositlerden farklı olarak miyojen faktörü 5 (MYF5)-pozitif adipomyoblastlardan değil, beyaz adipositler gibi MYF5-negatif mezodermal kök hücreden köken almasıdır (48).

Son yapılan çalışmalar, bebeklerde interskapular alanda izlenen ve otuzlu yaşlarda kaybolan KYD depolarının; kış uykusuna yatan memelilerdeki KYD depoları ile oransal olarak eşdeğer miktarda olduğunu göstermiştir (27, 49, 50). FDG tutulumu gösteren bu alanlar KYD ile uyumlu bu alanlar incelendiğinde, bu dokularda kahverengi adipositlere ek olarak bej adipositlere de sahip olduğu görülmüştür (51,52). Van der Lans ve arkadaşlarının "yağ kahverengileşmesi" işlemini açıklayan çalışmalarında; daha önce inaktif olan beyaz yağ dokusunun (BYD), ortam sıcaklığının bir süre azalması ile kahverengi (ya da daha doğrusu bej) yağ dokusuna dönüştüğünü ve böylece KYD miktarı ile bu KYD'deki FDG

tutulumunda artış gözlemlendiğini raporlamıştır (53).

2.2. KYD'nin dağılımı

Bugüne kadar bildirilen çalışmalara göre, yetişkinlerde AKYD: supraklaviküler (en yüksek insidans), servikal, aksiller, akromiyoklaviküler, mediastinal (paratrakeal, paraözofajial, prevasküler, perikardial, interatriyal septum ve azygoözofajial reses), interkostal alanlarda ve batında; retrokrural, periadrenal, perirenal, mezenterik, omental, perihepatik alanlarda izlenmiştir (Şekil 2) (8, 54, 55, 56).



Şekil 2: AKYD'nin vücuttaki fizyolojik dağılımı (MM)

Heaton'ın yaptığı çalışma; pankreas ve dalak gibi batın içerisindeki diğer birçok noktada da AKYD varlığına işaret etmektedir. Ancak batın içerisinde FDG tutulumunun spesifisitesinin düşük düzeylerde olması erişkinlerde saptanabilen AKYD miktarını gerçekte olduğundan daha düşük düzeylerde izlememize neden olmaktadır (57).

2.3 KYD ile diğer organların ilişkisi

KYD'nin özelleşmiş bir doku olduğu bilinmekle birlikte, yetişkin insanlardaki rolü için halen çok net bir cevap bulunamamıştır. Her ne kadar bebekler için ısı üretiminde rol aldığı kabul edilmiş olsa da, yetişkinlerde ısı üretimi bazal metabolizma veya titreme yolu ile yeterli düzeyde elde edilebildiğinden KYD'ye

ihtiyaç duyulmamaktadır. Ancak erişkinlerde KYD, ısı üretimi yerine bir dizi metabolik işlemde aracı olarak rol oynuyor olabilir.

AKYD'nin lipidlerin plazmadan temizlenmesinde ve hiperlipidemisinin tedavisinde önemli bir rol oynadığı fareler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (6, 7). Ayrıca, AKYD'nin glikoz toleransı üzerine olan etkileri de mevcuttur. KYD hücreleri üzerinde insülin reseptörleri bulunmayan farelerde, KYD'nin hipertrofiye olması durumunda; beta hücre kütlelerinde ve bazal insülin seviyelerinde azalma izlenmiş ve bu durumun farelerde glikoz alımına tepki olarak adacık hücrelerinden insülin salgılama kusuruna yol açtığı gösterilmiştir. Bu durumun açlık hiperglisemisi ve bozulmuş glukoz toleransı ile giden diyabetik fenotipe neden olduğu raporlanmıştır (58).

KYD ayrıca fiziksel egzersiz sonrası kas-yağ dokusu arasındaki etkileşimde ise dolaylı olarak rol almaktadır. Son zamanlarda keşfedilen ve kas dokusu tarafından salgılanan FNDC5/irisin'in farelerde KYD içerisindeki UCP1 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (59). Navarrete ve arkadaşları yaptığı çalışmada insanlardaki FNDC5/irisin seviyeleri ile KYD aktivitesi arasında açık bir ilişki ortaya koymuştur (60).

Sakamoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada makrofajların aracılık ettiği enflamatuvar reaksiyonun in vitro UCP1 ekspresyonunu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (61). Bu çalışma, in vivo olarak da teyit edildiği takdirde, makrofajların; kahverengi adipositlerin oluşumunu hem inhibe (enflamasyon oluşturmaması nedeniyle) hem de stimüle edebildiği (katekolamin salgılanmasına yol açarak) anlamı çıkarılabilir. Obezite ve düşük dereceli inflamasyon arasındaki ilişki göz önüne alındığında, obezite oluşumunda bu tür bir makrofaj aracılı etkinin rol oynadığı söylenebilir (61,62).

2.4 KYD aktivitesinin hastalıklarla ilişkisi

2.4.1 Obezite

Obezite batı dünyasında epidemik olarak görülen ve çoğunlukla diyabet gibi hastalıklarla birlikte olan bir hastalıktır (63,64). Sağlıklı beslenme ve yoğun egzersiz gibi geleneksel yöntemler ya da farmakolojik müdahalelerin obez hasta sayısının

azaltılması açısından yetersiz olduğu görülmektedir. Bu konuda AKYD'nin de rol oynayacağı yeni terapötik stratejiler faydalı olabilir.

KYD aktivitesinin dinlenme anındaki enerji tüketimi ile ilişkisi gösterilmiştir (4,24). Ancak henüz aktive KYD'nin metabolik hızın ne kadarını oluşturduğu net olarak gösterilememiştir. Farelerde; KYD toplam ağırlığın sadece %2'lik bir kısmını temsil etmesine karşın organizmanın bazal metabolizma hızını iki katına kadar çıkarabilmektedir. İnsanlarda ise KYD'ye atfedilen bazal metabolizma hızı değişkenlik göstermekte olup tartışmalı bir konudur. Soğuk ile maksimum düzeyde uyarılmış KYD'ye bağlı bazal metabolizma hızındaki artış çeşitli çalışmalarda %2, %10-15, %10-20, %20 veya %28'ye kadar çıkabilmektedir (24, 65-69).

Son araştırmalar, UCP1 geni ve beta-3 adrenerjik reseptör geni üzerindeki küçük genetik mutasyonların bile kilo verme üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (70-71). Ancak bu çalışmaların nedensellik etkisinin insanlarda ispat edilmesi gerekmektedir.

Hayvan çalışmalarında, AKYD'nin obeziteye karşı koruyucu bir rol oynadığı net biçimde kanıtlanmıştır. Bu çalışmalara göre bol miktarda doğal veya çeşitli yollar ile uyarılarak aktive edilen KYD'si olan farelerin obeziteye karşı dirençli olduğu; ayrıca UCP1 geninin ablasyonu ile aktif KYD'si yok olan farelerde ise doğumdan sonraki ilk 30 gün içerisinde doğum ağırlığının %50'sinden daha fazla miktarda kilo artışı gösterilmiştir (72). Öte yandan, KYD miktarını ve aktivitesini arttıran ilaçların farelerde kullanılması deneysel olarak obezite ve ilişkili bozuklukları tedavi etmek için yeterli olmuştur (73,74). Ayrıca, sağlıklı bir fareden obez bir fareye yapılan aktive KYD transplantasyonunun da tedavi edici etkileri görülmüştür (75,76).

İnsanlarda AKYD yokluğunda, termogenezin bir tipi olan titremesiz termogenez (non-shivering thermogenesis) daha düşük seviyelerde yapabilmektedir. Bu durum AKYD yokluğunun, artmış vücut yağ yüzdesi ve yüksek VKİ arasındaki güçlü ilişkinin ana nedenidir (4, 14, 15, 19, 77).

2.4.2 Diyabet

Retrospektif kohort çalışmalar insanlarda yüksek kan şekeri düzeyleri ile AKYD yokluğu arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (14,20,78). FDG PET/BT

ile yapılan çalışmada aktif KYD'nin dakika başına tahminen ortalama 9.1 ± 5.1 $\mu\text{mol}/100\text{g}$ glikoz tükettiği görülmüştür. Farelerde KYD'nin kullandığı substrat miktarının sadece %10'luk kesimini glukozun, geri kalan %90'luk kesimini ise yağ asitlerinin oluşturduğu tahmin edilse de bu oranların insanlarda geçerli olup olmadığı henüz bilinmemektedir (79).

Orava ve arkadaşları AKYD'nin beyaz adipoz dokuya kıyasla insüline çok daha duyarlı bir doku olduğunu ve KYD'de insülin reseptörü eksik olan farelerde diyabet geliştiğini bildirmiştir (80). Kronik yüksek yağlı beslenmenin yani kafeterya tarzı beslenmenin farelerde insülin direncine yol açtığı, KYD'nin glukoz alımını azalttığı ve KYD'nin termojenik etkisinde bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (67). Bu durum bize insülinin; diabetik ve obez insanlarda soğuğa bağlı termojenezde gerekli olduğunu göstermektedir (81). Bu nedenlerle, KYD glikoz-insülin homeostazında önemli bir rol oynuyor olabilir ve tip II diyabetin tedavisinde yeni bir potansiyel hedef doku haline gelebilir.

2.4.3 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Karaciğer yağlanması, lipidlerin karaciğer ağırlığının %5'ten fazlasını oluşturması veya histolojik incelemede hepatositlerin %5'inden daha fazlasında yağ vakuollerinin görülmesi olarak tanımlanır. NAYKH, karaciğere zarar verecek miktarda alkol tüketimi olmayan bireylerde ($<20\text{gr/gün}$) histolojik olarak makrovesiküler yağlanmanın baskın olduğu geniş bir tabloyu içerir (1-3). Yağlı karaciğer hastalığı son yıllarda özellikle batı toplumlarında en sık görülen karaciğer hastalığıdır ve sıklığı genel olarak normal popülasyonda %15-20'lere ulaşır (82, 83). Son çalışmalar, NAYKH'nin kriptojenik karaciğer sirozunun yaygın bir nedeni olduğunu göstermiştir. NAYKH'nin siroza ilerleme potansiyeli olan ve karaciğere ilişkin zararlarından dolayı morbidite ve mortalitesi sık görülen bir kronik karaciğer hastalığı olduğu kabul edilmektedir (84).

Literatürde AKYD varlığı ile NAYKH görülme sıklığı arasında anlamlı ters bir korelasyon olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (5). Bu yayınlar AKYD varlığının NAYKH'na karşı bir koruyucu rol oynadığını göstermekte olup NAYKH'nin tedavisinde yeni bir araştırma alanı oluşturmaktadır.

2.4.4 Ateroskleroz

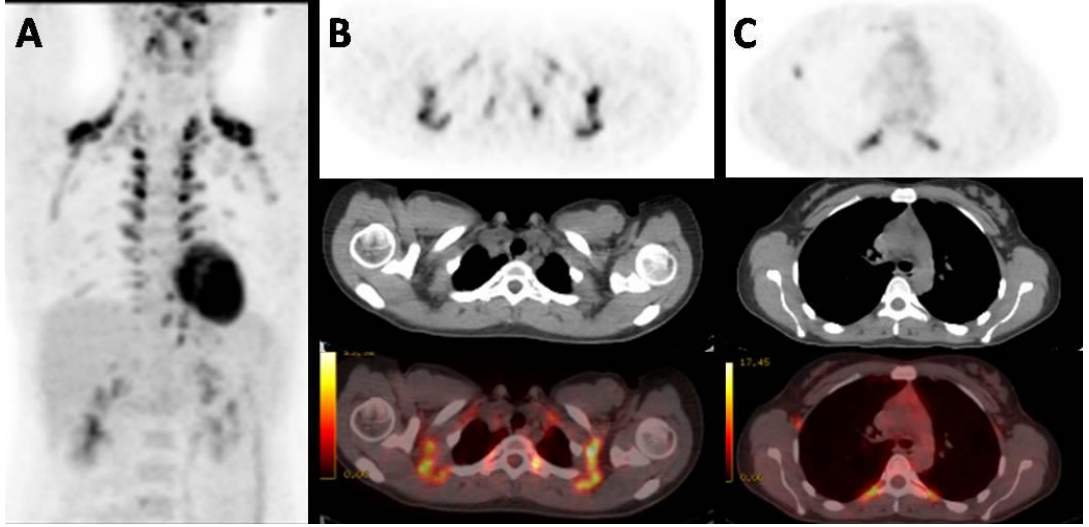
İnsanlarda, servikal AKYD varlığı ile koroner ateroskleroz arasında negatif bir korelasyon vardır (85). Bu nedenle AKYD; obezite ve ilgili kardiyovasküler hastalıkların tedavisi açısından ilgi çekici bir hedef olarak ortaya çıkmıştır (86).

AKYD'nin damar sistemi üzerindeki indirekt faydasının yanı sıra, ateroskleroz patogenezi ile doğrudan kanıtlanmış bir ilişkisi bulunmaktadır. Chang ve ark. perivasküler yağ dokusunun KYD ile yalnızca benzer yapısal özelliklere sahip olmadığını aynı zamanda soğuk ile uyarılmış in vivo AKYD ile benzer termojenik özellikler gösterdiğini saptamıştır (86). Perivasküler yağ dokusunun bu termogenez kapasitesi, onun ateroskleroz patogenezinde önemli bir koruyucu rol oynadığını göstermekte ve aterosklerozun metabolik tedavisinde yeni terapötik yaklaşımlara neden olabilecek yepyeni bir araştırma alanı oluşturmaktadır.

2.5 KYD görüntüleme yöntemleri ve radyofarmasötikler

2.5.1 FDG

FDG birçok nedenden dolayı, AKYD'nin görüntülenmesi ve metabolik aktivitesinin izlenebilmesi için en yaygın olarak kullanılan radyofarmasötiktir (Şekil 3). FDG; doğrudan hücre üzerinde bulunan glukoz taşıma sistemlerinin (GLUT1 veya GLUT4) miktarını ve hücre içi heksokinaz konsantrasyonunu yansıtır. FDG mitokondriyal aktiviteyi direkt olarak yansıtmasa da, aktive KYD'nin glukoz alım kapasitesi hakkında bilgi verir. Özellikle lipidlerin ana enerji kaynağı olarak kullanıldığı KYD'de, bir glukoz analogu ile görüntüleme KYD'nin metabolik aktivitesini gerçekte olduğundan daha düşük düzeyde izlenmesine neden olmaktadır.



Şekil 3: Testis kanseri tanısı olan 19 yaşında erkek hasta. Evreleme amacıyla çekilen FDG PET/BT’de baş, boyun, bilateral aksiller ve torakal alanlarda kahverengi yağ dokusu ile uyumlu lokalizasyonlarda FDG tutulumu izlenmektedir.

2.5.2 Yağ Asitleri

AKYD’nin ana enerji kaynağı olarak lipidleri kullandığı göz önüne alındığında, görüntüleme için radyoaktif olarak işaretlenmiş yağ asitleri kullanımı; iyi bir fikir olarak akla gelmektedir. Şimdiye kadar, AKYD’nin yağ asidi kullanımını göstermek için tek bir çalışma yapılmıştır (25). Bu çalışmada altı sağlıklı denek kullanılmış olup, soğukla uyarılmış KYD’nin fluoro-6-thia-heptadecanoic acid (FTHA) alımı $2.3 \mu\text{mol/dk}$ olarak bulunmuştur. ^{18}F -FTHA alımının FDG alımına ($10.8 \mu\text{mol/dk}$) oranla oldukça düşük düzeylerde olması anlamsız bir sonuç değildir. Bu duruma yol açan birinci neden; kanda çoğu lipidlerin FTHA gibi serbest yağ asidi formundan ziyade; trigliserit, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) gibi parçacıklar halinde dolaşması olup KYD’nin FTHA gibi serbest yağ asitleri yerine trigliserit tarzındaki formları almaya yatkın olmasıdır. İkinci neden ise KYD hücreleri içerisinde oldukça büyük bir intrasellüler lipid havuzun bulunup, enerji kaynağı olarak bu depo havuzun tercih edilmesidir (6, 25, 87). Bu yüzden, yeni serbest yağ asitlerinin alımı hemen gerçekleşmesi gereken bir süreç olmak zorunda değildir. Bu durum ^{18}F -FTHA’nın AKYD tarafından düşük düzeylerde alımına yol açmaktadır.

Sayılan bu sebepler tüm radyoaktif işaretli serbest yağ asitleri için geçerli olup onları aktive AKYD'nin görüntülenmesinde suboptimal radyofarmasötikler haline getirir. Gelecekte, radyoaktif işaretli trigliseridlerin geliştirilmesi ile AKYD'nin lipid alımını izlemek için yeni yollar bulunabilir.

BT ile KYD'de ancak zamanla değişen lipid miktarını saptayabildiğimiz için, lipidlerin harcanma/ yanma hesaplamaları BT yardımı ile yapılabilir (46, 87). PET/BT'nin yaygın kullanımı göz önüne alındığında, PET tarafından radyofarmasötik alımının ve BT ile aynı anda lipid yakılmasını gösteren BT sinyal değişiminin birlikte ölçülmesi gelecekteki araştırmalar için makul sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

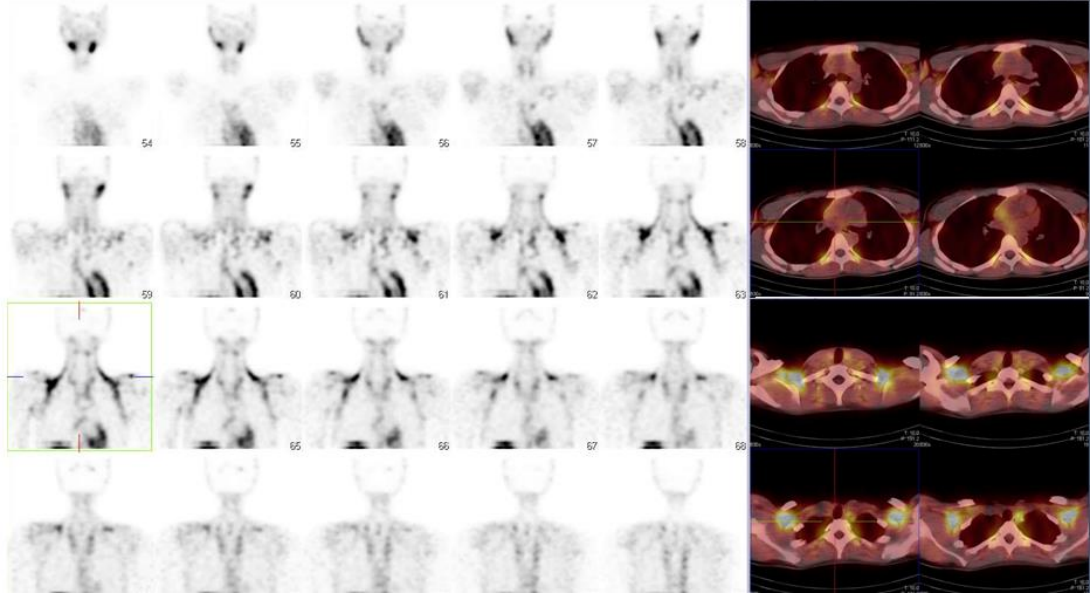
2.5.3 Oksidatif metabolizma

^{11}C -asetat, yağ asidi sentaz aktivitesini gösteren bir radyofarmasötik olup daha çok prostat kanseri olgularının görüntülenmesinde kullanılan bir ajandır (88-91). Ayrıca, ^{11}C -asetat ile yapılan dinamik PET görüntüleme ile bir dokudaki oksidatif metabolizma hızı tahmin edilebilir. Ouellet ve arkadaşları sağlıklı deneklerde soğuk maruziyeti ile KYD'de ^{11}C -asetat ve ^{15}O -O₂ alımının yaklaşık iki kat artış gösterdiğini saptamışlardır (65,92). Hem ^{11}C hem de ^{15}O çok kısa yarılanma ömürleri olan (sırasıyla 20 dk ve 2 dk) izotoplar olduğundan ancak siklotron üniteleri olan az sayıda merkezde kullanılabilir.

2.5.4 Mitokondrial aktivite görüntüleme

KYD hücrelerinin içerisinde oldukça çok sayıda mitokondri bulunması, onun beyaz yağ dokusundan (BYD) ayırt edici bir özelliğidir. Bu durumun bir sonucu olarak $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi veya $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin gibi mitokondride tutulum gösteren ajanlarla KYD görüntülenmesi mümkündür (Şekil 4) (93-95). Şimdiye kadar yapılan tek retrospektif çalışmada (n=205) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi veya $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin ile KYD saptanma oranının %6.3 olduğu raporlanmıştır. Bu sayı FDG ile yapılan retrospektif çalışmalar ile benzer düzeydedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sestamibi'nin FDG'ye oranla bazal koşullar altında AKYD'de daha yüksek bir seviyede tutulumu uğradığını göstermiştir (96, 97). Ancak hayvanlarda akut soğuk maruziyetinde KYD'nin $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi alımı yaklaşık 1.4 kat artarken, FDG alımı

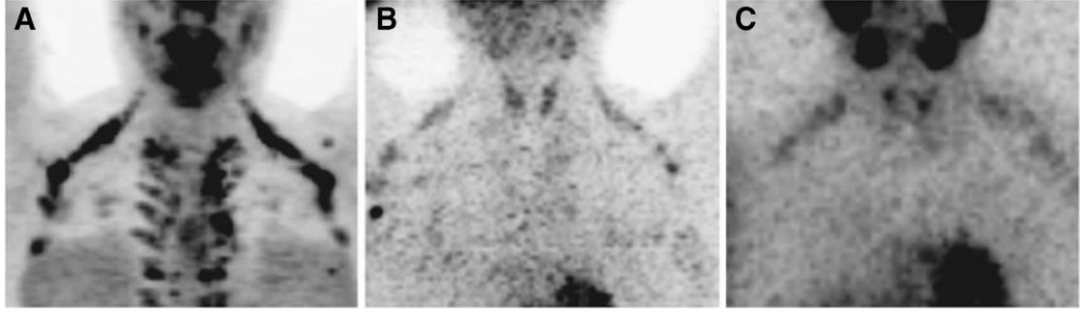
ise 26 kata kadar artış gösterebilmektedir. Bu yüzden ^{99m}Tc -MIBI ile görüntüleme ancak KYD'deki uzun vadeli mitokondrial yoğunluk değişikliklerini göstermek için daha uygundur.



Şekil 4: Parathormon yüksekliği nedeni ile ^{99m}Tc -sestamibi kullanılarak paratiroid sintigrafisi çekilen 23 yaşında erkek hasta. Baş, boyun ve torakal alanlarda kahverengi yağ dokusu ile uyumlu ^{99m}Tc -sestamibi tutulum alanları izlenmektedir.

2.5.5 Adrenerjik Reseptörler

KYD ağırlıklı olarak hipotalamustan gelen ve adrenerjik reseptörler tarafından algılanan sinyaller ile aktive edilir. I-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) ve 18F fluorodopamine (F-DA) nöroendokrin tümörleri görüntülemek için geliştirilen, ancak aynı zamanda aktive KYD'yi de gösterebilen ajanlardır (17, 98-100). Admiraal ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada soğuk maruziyeti sonrasında; on hastanın yedisinde I-123 MIBG kullanarak AKYD'yi göstermiştir. Aynı hastalarda FDG ile çekim yapıldığında ise on hastanın sekizinde AKYD saptanmıştır (Şekil 5) (17).



Şekil 5: Feokromositom tanılı olgunun MIP görüntüleri. FDG PET’de (a) supraklaviküler bölgeden aksiller ve paravertebral bölgelere uzanan tipik KYD tutulumu izlenmiştir. 18F-F-DA PET (b) ve 123I-MIBG SPECT (c) ‘te ise sadece supraklaviküler alandaki KYD tutulumu görülmektedir. Bu hastada FDG diğer radyofarmasötiklere oranla daha fazla lokasyonda AKYD’yi göstermiştir. (17)

2.5.6 Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)

FDG PET/BT çalışmalarındaki radyasyon maruziyeti, özellikle genç ve sağlıklı bireylere çekim yapıldığı göz önüne alındığında, prospektif uzun dönemde bu tekniğin uygulanmasını sınırlandırmaktadır. KYD saptanmasında tek başına BT’nin kullanılması ise radyasyon maruziyetini azaltsa da; KYD’nin metabolik aktivitesinin anlık görüntülenmesinden ziyade ancak uzun süreli periodik taramalar ile KYD miktarındaki değişiklikliği gösterebilir (87). Sadece Hounsfield birimlerine dayalı olarak AKYD ile BYD veya kas dokusu ayrımı yapmanın zorluğu düşünüldüğünde AKYD saptanmada; tek başına BT kullanımının PET/BT’ye kıyasla daha başarısız bir yöntem olduğu söylenebilir.

MRG ve MR Spektroskopi, iyonlaştırıcı radyasyon içermeyen görüntüleme yöntemleri olup aynı hastaya birden fazla sayıda çekim yapma imkanı sağlar. Bu nedenle PET/BT ile karşılaştırıldığında uzun dönem çalışmalar için daha uygun yöntemler olabilir. MR’da morfolojik olarak KYD’nin görüntülenmesi ilk olarak fareler üzerinde çalışılmıştır (101-103). Bu çalışmalarda KYD’nin BYD’ye göre daha belirgin bir kontrasta sahip olduğu gösterilmiştir. MR ve MRS görüntülerinde KYD ile BYD arasında oluşan kontrast farkının ana nedeni, bu dokulardaki su ve yağ miktarları arasındaki farklılıklardır (104-106). MR kullanılarak su-yag miktarları belirlendiğinde; KYD’deki yağ oranı farklı çalışmalarda % 40 ila 80 arasında iken; BYD’de ise bu oran % 80’den fazla bulunmuştur. Ancak, son zamanlarda yapılan çalışmalar MR’da supraklaviküler alanda izlenen KYD’nin yağ oranı ile FDG

PET/BT ile saptanan AKYD arasında bir korelasyon olmadığı gözlenmiştir ($r=0.63$) (107).

KYD'nin perfüzyonunun görüntülenmesi ayrı bir potansiyel görüntüleme stratejisidir. KYD oldukça vaskülarize bir yapı olduğundan aktive olması halinde perfüzyonunda artış beklenmektedir (108). Bununla birlikte, dinamik T2 ağırlıklı görüntüleme KYD'deki soğuk kaynaklı ve farmakolojik aktivasyon ile olan perfüzyon değişikliklerini göstermek için kullanılmıştır (107, 109, 110).

Son zamanlarda, PET/MR cihazları ile eşzamanlı veya ardışık PET ve MR görüntüleme yapılması imkanı ortaya çıkmıştır. PET'in yüksek sensivite ile AKYD'nin metabolizmasını görselleştirme özelliği ve MR'ın perfüzyon bilgisi ile hücre içi komponentleri (lipid miktarı, su miktarı) ve mitokondrial aktiviteyi göstermedeki başarısı göz önüne alındığında; KYD'nin gelecekteki non-invaziv metabolik araştırmaları için PET/MR kombinasyonunu kullanımı umut vermektedir (111).

3. MATERYAL VE METOD

Temmuz 2008-Mart 2014 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Departmanı'na başvuran toplam 5907 olguya ait 11820 FDG-PET/BT çalışmalarına ait bulgular incelenerek, Temmuz 2013 tarihine kadar olan dönemden 18 olgu [14 AKYD (+), 4 KYD (-) kontrol grubu] retrospektif, Temmuz 2013-Mart 2014 tarihleri arasında ise 82 olgu [11 AKYD (+), 71 KYD (-) kontrol grubu] prospektif değerlendirilmek üzere çalışmaya dahil edildi.

25'i AKYD (+), 75'i ise KYD (-) kontrol grubu olmak üzere toplam 100 hastanın; total kolesterol, serum trigliserit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, ALT, AST değerleri ile PET/BT bulguları (karaciğer ve dalak ortalama HU değerleri ve AKYD varlığı) incelendi. Çalışmaya katılan tüm olgulardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından, 09.2013.0291 protokol numarası ile 06.12.2013 tarihinde onaylandı.

3.1 Hasta Seçimi:

AKYD (+) Grup:

İlk evreleme veya tanı amacı ile FDG PET/BT çekilen ve boyunda, mediastende, supraklaviküler ve paravertebral alanlarda adipoz doku içerisinde simetrik olmak üzere geri plan aktivitesinden yüksek miktarda FDG akümüasyonu izlenen toplam 25 olgu AKYD (+) olarak tanımlandı.

KYD (-) Kontrol Grubu:

Çalışmadaki her bir AKYD (+) olgu; elde edilen bölgesel meteorolojik veriler ışığında (C°) ve yaş, cinsiyet ile VKİ göz önünde bulundurularak, ilk evreleme veya tanı amacı ile FDG PET/BT çekilen toplam 75 KYD (-) olgu ile bire bir eşlendi.

3.2 Vücut Kitle İndeksi Değerlendirme:

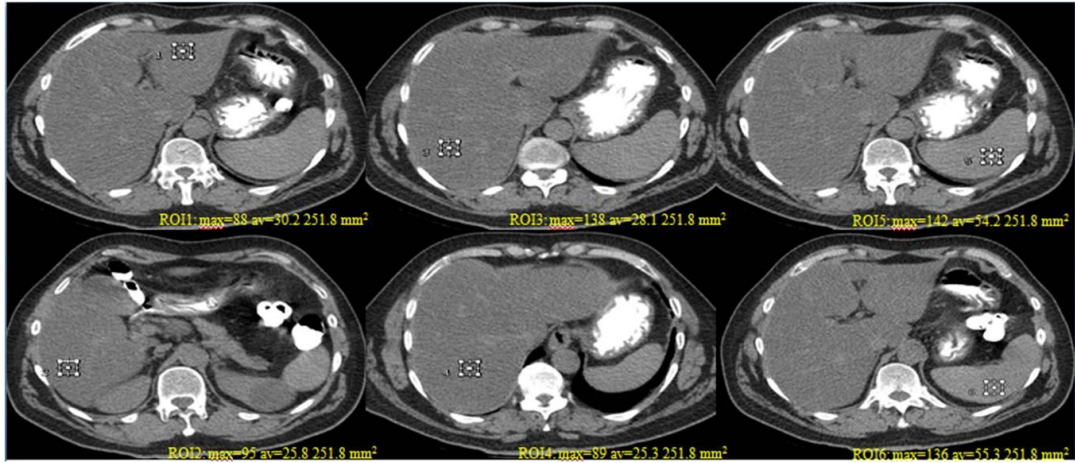
Çalışmaya katılan tüm olguların PET/BT çekimi sırasındaki boy ve kilo ölçümleri yardımıyla vücut kitle indeksi [VKİ: Ağırlık(kg)/Boy(m)²] hesaplandı.

3.3 Dış Sıcaklık Değeri Ölçümü:

Devlet Meteoroloji İşleri Genel Müdürlüğü'nden çekim yapılan tarihlere ait İstanbul ili Kartal ve Pendik ilçelerine ait sıcaklık değerleri elde edildi. AKYD(+) gruptaki olgular KYD(-) olgular ile çekim günü olan dış sıcaklık değerine göre bire bir eşleştirildi.

3.4 Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) Tanımı:

Karaciğer yağlanması değerlendirilebilmesi amacı ile literatürde Ricci ve arkadaşlarının çalışmalarında kullandığı kriterler temel alınarak non-diagnostik BT kesitlerinde karaciğerden dört farklı alandan ve dalaktan ise bir alandan olmak üzere 1,5cm x 1,5cm boyutlarında kare şeklinde ilgi alanları “region of interest” (ROI) çizildi (112). Karaciğerin atenuasyon katsayısı (HU değeri) saptanırken; sağ lobdan kapsüle uzaklıkları 1.5 cm, 2 cm ve 3 cm olan ROI’ler ile sol lobda kapsüle uzaklığı 1.5 cm olan ROI’nin HU değerlerinin ortalaması hesaplandı. Dalak atenuasyon katsayısı (HU değeri) ise kapsüle uzaklığı 1.5 cm olan ROI’den elde edilen HU değeri ile saptandı (Şekil 6). Karaciğer ve dalaktan alınan ROI’lerin major portal, arteriyel veya venöz vasküler yapıları içermemesine özen gösterildi. Ricci ve ark. çalışması baz alınarak ortalama karaciğer HU değeri 40’ın altında olan veya karaciğer/ dalak ortalama HU değeri 1’in altında kalan olgular anamnezinde de alkol kullanılımasının irdelenmesi sonrasında NAYKH olarak belirlendi.



Şekil 6: Karaciğer ve Dalak ortalama atenuasyon katsayısı (HU değeri) hesaplanırken karaciğer ve dalakta en az 5 farklı noktadan olmak üzere 1,5cm x 1,5cm boyutlarında kare şeklinde ilgi alanlarının HU değerlerinin ortalaması alındı. Yukarıda karaciğerin ortalama HU değeri 27, dalak ortalama HU değeri ise 54 bulunmuş olup Karaciğer/ dalak ortalama HU değeri <1 olup olguda NAYKH izlenmektedir.

3.5 PET/BT Hasta Hazırlığı ve Görüntüleme

Tüm PET/BT tetkikleri Marmara Üniversitesi Nükleer Tıp Departmanında yapıldı. Hastalar en az 6 saat açlık sağlanarak ve kan şekerleri ölçülerek PET/BT çekimine alındı. Tüm çekimlerde oral kontrast madde kullanıldı (omnipaque 300/50ml). Glukoz düzeyi <200mg/dl olan hastalara 5MBq/kg olacak şekilde FDG intravenöz olarak enjekte edildi. FDG enjeksiyonu sonrasında biyodağılımın sağlanması için hastalar hareket etmeden ve konuşmadan sessiz bir odada oturur ya da yatar pozisyonda bekletildi. Olgular enjeksiyondan 60 dakika sonra 16 kesitli multidetektör BT entegre edilmiş PET/BT hibrid görüntüleme sistemi (GE discovery ST, GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin) ile görüntülendi. Görüntüleme parametreleri 10 mAs, 120 kVp ile alınan kılavuz (scout) görüntü ardından, 80 mAs, 140 kVp kullanılarak, 5 mm kesit kalınlığında BT görüntüleri alındı. PET görüntülemesinde, olgular 3D çekim yapılarak yatak pozisyonu başına 3 dakika olmak üzere (toplamda 6-8 yatak) kafa tabanından uyluk orta kesime kadar tarandı. PET görüntüleri iteratif algoritmalar kullanılarak rekonstrükte edilip, BT verileri kullanılarak atenüasyon düzeltilmesi gerçekleştirildi. Tüm görüntüler GE Advantage (GE Healthcare) iş istasyonunda deneyimli 2 nükleer tıp uzmanı tarafından AKYD ve NAYKH değerlendirilmesi yapıldı.

3.6 Kan Örneklerinin Ölçümü

Tüm laboratuvar tetkikleri ise Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Departmanında yapıldı. Retrospektif olarak incelenen olguların PET/BT çekiminden 1 hafta öncesine kadar olan total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, ALT, AST değerleri elde edildi. Prospektif olarak incelenen olgularda ise kan numuneleri PET/BT'den hemen önce alındı.

3.7 Dışlanma Kriterleri:

18 yaşından küçük olan olgular ile viral hepatit öyküsü bulunan, tiroid hormon replasman tedavisi, steroid, tamoksifen, östrojen, amiadoron ve antilipid ilaç

kullanımı anamnezi olan, 20 g/gün üzerinde alkol tüketen, kemoterapi ve/veya radyoterapi anamnezi bulunan, asplenik, BT’de görülen çizgisel artefakt nedeni ile Karaciğer/Dalak ortalama HU değeri hesaplanamayan olgular ve laboratuvar sonuçları elde edilemeyen [29’u KYD (+) olmak üzere] olgular kriterlere uygun olmadığı gerekçesi ile çalışmaya alınmadı.

3.8 İstatistiksel Değerlendirme

İstatiksel analiz SPSS paket veri programı kullanılarak yapıldı (versiyon 21; SPSS Inc., Chicago/IL, USA). Gruplar arası karşılaştırma Student t test ve Fisher’s exact test ile yapılırken, AKYD’nin kan lipid profili, KCFT ve NAYKH görülme sıklığı üzerine etkisini belirlemek amacı ile Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 25 AKYD(+) olguya ait demografik veriler ve laboratuvar değerleri ile FDG PET/BT çekim endikasyonu Tablo 1’de; kontrol grubuna ait (n=75) identik bulgular ise Tablo 2’de her olgu için ayrı ayrı olmak üzere belirtilmiştir.

Tablo 3’te ise tüm olguların demografik verileri ile istatistiksel sonuçları toplu halde özetlenmiştir.

Tablo 1: AKYD (+) hasta grubunda çekim anında ortam sıcaklığı, cinsiyet, VKİ, Karaciğer/Dalak HU değeri, Total kolesterol, Trigliserit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, AST, ALT düzeyleri ve PET/BT çekim endikasyonları.

Hasta NO	Ad Soyad	C°	Yaş	K/E	VKİ	KC/Dalak HU oranı	T.Kol (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	AST	ALT	Endikasyon
1	T.Y.	15	35	K	23,4	1,15	167	103	64	78	12	8	Rektum ca
2	M.E.Y.	16	31	E	21,2	1,198	101	111	78	71	26	28	Rektum ca
3	G.Ş.	8	59	K	25,3	1,192	199	128	61	103	18	22	KHDAK
4	B.Ç.	13	48	E	21,2	1,153	180	85	36	106	13	11	KHDAK
5	C.M.	11	19	E	19,8	1,192	82	76	71	75	14	9	Testis ca
6	E.K.	8	18	E	24,8	0,863	75	79	63	70	29	58	Nazofarenks ca
7	M.N.	10	26	K	22,4	1,107	119	88	57	89	17	29	NHL Tiroid
8	İ.Y.	4	35	E	32,0	1,188	176	97	64	83	34	14	Medüller ca
9	N.S.	12	45	K	19,3	0,663	177	110	49	81	16	11	Meme ca
10	E.A.	10	29	K	23,3	1,185	163	125	60	79	18	12	Meme ca
11	S.T.	8	45	K	24,4	1,135	189	82	60	112	18	16	Serviks ca
12	N.A.	6	43	K	30,4	1,06	155	187	58	90	17	14	Meme ca
13	C.Ç.	17	75	E	20,7	1,265	180	195	36	127	17	11	KHAC
14	S.İ.	16	46	K	20,9	1,148	132	106	44	98	20	13	NHL
15	H.C.	15	48	K	27,1	1,155	223	266	37	163	22	36	NHL
16	S.Y.	12	32	K	23,5	1,297	171	115	62	86	15	10	GIST
17	B.A.	10	50	K	26,3	1,276	154	83	65	97	17	13	Over ca
18	S.K.	12	63	E	22,2	1,308	109	134	48	66	18	14	Mide ca Soliter Fibröz
19	Y.A.	3	36	K	24,8	1,067	186	102	56	87	16	26	Tm
20	S.E.	11	37	K	22,4	1,138	187	84	71	99	15	14	Rektum ca
21	A.E.	21	48	K	25,3	1,054	235	188	53	144	19	18	Meme ca malignite
22	O.K.	8	19	E	21,2	1,24	129	46	60	60	21	15	şüphesi malignite
23	H.K.	9	56	K	23,4	1,302	192	152	45	117	22	17	şüphesi
24	P.P.	10	57	K	34,5	1,455	188	64	60	105	17	20	Mide ca malignite
25	H.O.	13	58	K	18,6	1,204	183	146	55	99	20	19	şüphesi

Kısaltmalar: Çekim yapılan gün ortalama sıcaklık derecesi, K/E: Kız/erkek, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KC/Dalak HU Oranı: Karaciğer/dalak ortalama atenüasyon katsayısı, T.Kol: Total Kolesterol, TG: serum trigliserit, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, KHDAK: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri, KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri, GIST: Gastrointestinal Stromal Tümör, NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

Tablo 2: KYD (-) hasta grubunda çekim anında ortam sıcaklığı, cinsiyet, VKİ, Karaciğer/Dalak HU değeri, Total kolesterol, Trigliserit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, AST, ALT düzeyleri ve PET/BT çekim endikasyonları.

Hasta NO	Ad Soyad	C°	Yaş:	K/E	VKİ	KC/Dalak HU oranı	T.Kol (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	AST	ALT	Endikasyon:
1	Z.T.	15	34	K	27,9	1,068	266	199	67	159	26	15	Meme ca
2	M.O.K.	15	33	E	22,8	0,9	185	79	40	129	41	29	Hodgkin Lenfoma
3	S.G.	8	59	K	25,7	0,722	203	313	36	104	33	25	Rektum ca
4	U.G.	14	47	E	20,0	1,018	183	74	50	118	39	50	Mide Ca
5	S.Ç.	12	18	E	19,8	1,138	161	60	74	75	59	16	NHL Hodgkin
6	S.S.	7	20	E	19,1	1,034	139	62	52	75	18	15	Lenfoma Hodgkin
7	N.C.	10	25	K	24,0	0,964	177	59	48	117	18	14	Lenfoma
8	Y.Ö.	5	34	E	21,3	1,077	147	65	46	88	49	68	Pankreas ca Kolanjio- karsinom
9	Ş.A.	13	47	K	29,3	0,571	173	162	35	106	42	62	Hodgkin Lenfoma
10	G.Ç.	10	29	K	24,2	1,173	228	79	69	143	14	16	Lenfoma
11	M.K.	8	44	K	25,0	1,052	239	112	61	156	30	24	Meme ca
12	Z.U.	7	45	K	20,4	1,102	200	137	80	93	28	17	Tiroid ca
13	A.A.	16	72	E	28,6	0,625	260	189	40	182	59	30	Kolon Ca
14	E.O.	16	46	K	20,2	1,036	201	132	30	145	14	21	Meme ca
15	S.Y.	16	48	K	17,8	1,264	249	74	63	171	29	22	Nazofarenks Ca
16	E.P.	12	35	K	21,1	1,226	183	77	54	114	44	16	Sarkom
17	Ü.Ö.	8	52	K	25,5	1,127	251	89	64	169	17	18	Meme ca
18	H.Ö.	12	60	E	26,4	0,903	197	104	53	123	46	75	KHDAK
19	G.Y.	5	38	K	21,8	1,127	164	51	65	89	14	20	KHDAK
20	B.K.	11	40	K	21,4	1,286	141	90	40	83	31	23	Malignite Şüphesi
21	E.A.	22	49	K	21,8	1,111	235	186	104	94	56	71	Meme ca
22	Z.A.	8	20	E	24,2	1,107	188	120	42	122	36	40	yumuşak doku
23	N.Y.	8	56	K	21,2	1,377	223	75	66	142	29	12	Özefagus
24	B.K.	12	55	K	23,1	1,036	219	72	76	129	22	15	Rektum ca
25	F.E.	12	55	K	26,2	0,833	258	215	96	119	20	18	Over ca

Kısaltmalar: Çekim yapılan gün ortalama sıcaklık derecesi, K/E: Kız/erkek, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KC/Dalak HU Oranı: Karaciğer/dalak ortalama atenüasyon katsayısı, T.Kol: Total Kolesterol, TG: serum trigliserit, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, KHDAK: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri, NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

Tablo 2 devamı:

Hasta NO	Ad Soyad	C*	Yaş:	K/E	VKİ	KC/Dalak HU oranı	T.Kol (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	AST	ALT	Endikasyon:
26	M.Ö.	15	35	K	31,2	1,224	205	121	58	123	33	19	NHL
27	A.R.M.	16	31	E	27,3	1,054	149	94	30	100	16	19	NHL
28	S.Ö.	8	57	K	27,8	1,321	192	92	55	119	23	14	kolon ca
29	Ş.T.	13	50	E	26,5	0,435	163	83	52	94	52	74	malignite şüphesi
30	A.D.	12	20	E	21,7	1,17	160	83	59	84	22	15	Testis ca
31	İ.T.	7	19	E	27,7	0,982	162	108	43	97	17	45	Testis ca
32	Ş.Ç.	9	27	K	24,8	1,348	119	37	50	62	9	18	Meme ca
33	N.K.	2	36	E	26,4	1,082	172	100	41	111	210	47	malignite şüphesi
34	İ.T.	11	45	K	29,7	1,204	203	95	57	127	34	14	Meme ca
35	L.B.	9	30	E	25,9	1,145	207	289	22	127	93	84	malignite şüphesi
36	Y.K.	9	47	K	26,4	0,967	206	59	83	111	21	21	Meme ca
37	E.K.	9	48	K	25,7	1,119	268	153	63	174	40	14	malignite şüphesi
38	İ.G.	17	70	E	29,7	1,422	196	303	42	94	41	18	rektum ca
39	A.C.	14	47	K	23,8	1,107	189	106	47	121	38	22	Meme ca
40	A.B.	16	49	K	19,5	1,119	144	117	27	94	23	12	malignite şüphesi
41	S.B.	11	33	K	28,7	0,82	251	201	37	174	37	70	Tiroid ca
42	Y.G.	10	47	K	30,4	1,02	175	268	39	82	70	25	Meme ca
43	M.D.	12	61	E	30,4	0,965	187	66	56	118	19	28	Multipl Myelom
44	G.O.	3	33	K	23,6	1,308	169	76	53	101	25	39	Meme ca
45	B.İ.	11	39	K	23,8	1,074	164	74	64	85	23	30	Pankreas ca
46	A.T.	20	50	E	23,5	1,096	214	94	48	147	33	35	kolon ca
47	B.D.	9	22	E	24,4	1,115	152	104	40	91	24	26	kolon ca
48	E.Ö.	10	54	K	25,5	1,071	188	89	84	86	33	58	özefagus ca
49	Z.A.	11	59	K	28,6	1,093	146	87	48	81	23	20	akciğer ca
50	H.G.	11	60	K	29,0	0,83	240	221	65	131	19	23	meme ca

Kısaltmalar: Çekim yapılan gün ortalama sıcaklık derecesi, K/E: Kız/erkek, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KC/Dalak HU Oranı: Karaciğer/dalak ortalama atenüasyon katsayısı, T.Kol: Total Kolesterol, TG: serum trigliserit, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

Tablo 2 devamı:

Hasta NO	Ad Soyad	C°	Yaş:	K/E	VKİ	KC/Dalak HU oranı	T.Kol (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	AST	ALT	Endikasyon:
51	S.F.	13	36	K	22,7	1,28	225	80	68	141	35	32	Over ca
52	A.O.A.	16	33	E	27,1	1,06	226	92	44	164	38	46	testis ca
53	S.K.	10	59	K	25,4	0,79	268	103	79	168	28	20	meme ca
54	H.S.	13	50	E	27,7	0,96	230	97	44	167	14	19	akciğer ca
55	B.D.	10	20	E	25	1,22	235	181	35	164	21	14	testis ca
56	S.İ.	9	20	E	29,4	0,86	229	117	78	128	48	58	testis ca
57	S.K.	11	29	K	28	1,21	184	52	54	120	35	16	meme ca
58	F.T.	3	34	E	31,2	1,18	202	116	52	127	17	22	malignite şüphesi
59	H.Ç.	12	47	K	35,1	0,04	167	253	33	83	34	25	endometrium ca yumuşak doku sarkomu
60	L.Y.	8	31	K	25,8	1,07	186	168	60	92	30	28	
61	S.Ş.	8	48	K	34,1	0,74	117	64	71	33	14	13	NHL
62	Ö.B.	8	50	K	19,7	0,92	179	85	77	85	39	25	malignite şüphesi
63	M.D.	16	73	E	20,1	1,07	176	74	58	103	47	15	Özefagus
64	S.Ö	15	46	K	24,9	1,19	192	93	40	133	27	12	meme ca
65	F.K.	14	48	K	24,3	1,2	181	69	61	106	19	15	meme ca
66	R.A.	10	32	K	26,2	1,07	166	59	57	97	27	17	malignite şüphesi
67	B.A.	9	53	K	24,1	1,16	223	160	55	136	53	13	malignite şüphesi
68	A.O.	12	60	E	19	1,18	147	112	48	77	29	13	Özefagus
69	E.Y.	3	39	E	27,5	0,84	173	124	42	106	28	42	malign melanom
70	N.A.	9	37	K	29,4	1,11	248	145	61	158	17	14	pankreas ca
71	A.K.	21	51	K	24,2	1,05	238	189	48	152	27	18	NHL
72	L.A.	13	39	E	25,9	1,06	150	89	38	94	17	31	akciğer ca
73	A.H.	11	56	K	28	1,04	252	179	61	155	30	30	meme ca
74	A.K.	11	56	K	25,4	1,12	238	189	48	152	27	18	NHL
75	H.M.	12	57	K	26,2	1,23	166	67	56	97	29	23	akciğer ca

Kısaltmalar: Çekim yapılan gün ortalama sıcaklık derecesi, K/E: Kız/erkek, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KC/Dalak HU Oranı: Karaciğer/dalak ortalama atenüasyon katsayısı, T.Kol: Total Kolesterol, TG: serum trigliserit, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

Tablo 3: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri ve istatistiksel karşılaştırılması

	AKYD(+) (Ort±SS)	KYD(-) (Ort±SS)	p
Yaş	42.3 ± 14.6 yıl	43.0 ± 13.4 yıl	>0,05*
Cinsiyet			
Erkek	9 (%36,0)	27 (%36,0)	1,000**
Kadın	16 (%64,0)	48 (%64,0)	
Çekim anında sıcaklık	11.1 ± 4.1°C	11.3 ± 4.1°C	>0,05*
Vücut kitle indeksi	23.9 ± 3.8 kg/m ²	25.3 ± 3.6 kg/m ²	>0,05*

*Student T Test, **Fisher's Exact Test

Bu veriler ışığında yaş, cinsiyet, çekim anında dış sıcaklık değeri ve vücut kitle indeksi bire bir eşleştirilen AKYD (+) grup ile kontrol grubunun arasında anlamlı fark göstermezken; grupların total kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol düzeyleri, KCFT değerleri ve Karaciğer/dalak ortalama HU değerleri ile elde edilen istatistiksel sonuçlar Tablo 4, 5 ve 6'da gösterilmiştir.

Tablo 4: AKYD (+) ve KYD (-) kontrol gruplarında kan lipid profillerinin karşılaştırılması

	AKYD (+) (Ort±SS) (mg/dL)	KYD (-) (Ort±SS) (mg/dL)	p*
Total kolesterol	162,0±40,8	193,7±40,3	<0,001
Trigliserit	118,0±49,1	119,3±62,6	>0,05
HDL kolesterol	56,5±10,9	56,5±25,2	>0,05
LDL kolesterol	95,4±24,0	117,5±31,3	<0,05

*Mann Whitney U Test

Total kolesterol ve LDL seviyeleri AKYD (+) saptanan olgularda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken ($p<0.05$); serum trigliserit ve HDL düzeyleri açısından AKYD (+) olgularla, kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Serum LDL-kolesterol düzeyleri AKYD (+) olgularda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Ancak serum HDL-kol. düzeyleri AKYD (+) olgularla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir ($p>0.05$).

Tablo 5: AKYD (+) ve KYD (-) kontrol gruplarında serum transaminaz değerleri karşılaştırılması

	AKYD (+) (Ort±SS) (U/L)	KYD (-) (Ort±SS) (U/L)	p*
ALT (SGPT)	18,3±10,7	28,0±17,8	<0,05
AST (SGOT)	18,8±4,9	33,6±25,1	<0,05

*Mann Whitney U Test

Karaciğer fonksiyonlarını yansıtan ALT ve AST düzeyleri AKYD (+) olgularda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük düzeylerde izlenmektedir ($p<0.05$).

Tablo 6: AKYD (+) ve KYD (-) kontrol gruplarında Karaciğer ve Dalak ortalama HU değerleri karşılaştırılması

	AKYD (+)	KYD (-)	p
Karaciğer/dalak HU (Ort±SS)	1.16±0.1	1.04±0.2	<0.05*
Karaciğer/dalak HU			
<1,0	2 (%8)	26 (%34.6)	<0,01*
>1,0	23 (%92)	49 (%65.4)	

*Mann Whitney U Test

Karaciğer/dalak ortalama HU değeri AKYD(+) hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer yandan NAYKH görülme sıklığı da (Karaciğer/ dalak HU oranı değeri eşik değeri <1.0) AKYD(+) olgularda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,01$).

5. TARTIŞMA

KYD'nin vücudun termal dengesini korumak amacı ile soğuğa yanıt olarak ısı üretimi yaptığı bilinmektedir. Bu ilişkiyi araştıran retrospektif çalışmalarda FDG PET/BT'de saptanabilen AKYD'nin; yaş, cinsiyet, serum glukoz ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkisi raporlanmıştır (20, 22, 23, 78). Saito ve arkadaşları yaptığı çalışmada AKYD miktarının VKİ ve vücudun toplam yağ miktarı ile ters bir ilişkisi olduğunu göstermiştir (15). Ayrıca 2009 yılında Van Marken Lichtenbelt ve arkadaşları AKYD'nin vücudun yağ yüzdesi ile negatif, bazal metabolizma hızı ile pozitif bir korelasyon gösterdiğini saptamıştır (4). Bu sonuçlar, yetişkinlerde izlenen AKYD'nin sistemik metabolizma için faydalı olabileceğini, KYD'nin aktivitesini tetiklemenin; obezite ve obezite ile ilişkili hastalıklar olan dislipidemi ve/veya NAYKH ile mücadele için terapötik olarak yararlı bir strateji olabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda AKYD saptanan her bir hasta; aynı cinsiyet/ yaşta olan ve aynı sıcaklıkta çekim yapılmış üç ayrı kontrol olgusu ile bire bir eşleştirilmiş olup; total kolesterol, LDL düzeyleri ile karaciğer fonksiyonlarını yansıtan ALT ve AST düzeylerinin, AKYD saptanan grupta, KYD (-) kontrol olgularına nazaran daha düşük düzeylerde olduğu bulunmuştur. Serum trigliserit ve HDL düzeyleri ile AKYD varlığı arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Dislipidemi; hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, artmış LDL ve/veya azalmış HDL düzeyleri ile karakterize bir metabolik bozukluk olup NAYKH saptanan olguların %20-80'inde görülmektedir (113). Literatürde AKYD varlığı ile NAYKH arasında negatif ilişki olduğu ortaya konmuştur (5). Mevcut veriler ışığında, AKYD varlığı ile NAYKH'ye sekonder gelişebilecek dislipidemi arasında negatif bir ilişkiden söz etmek mümkündür.

Hayvan deneyleri dışında bu konuda yapılan tek çalışma 2013 yılında Zhang ve arkadaşlarının AKYD (+) 62 olguyu kapsayan çalışmalarıdır (114). Bu çalışmada AKYD olgularla aynı gün çekim yapılmış 62 hastanın kan lipid profillerini karşılaştırılmış ve iki grup arasında yalnızca HDL değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur. Gruplar arasında total kolesterol, trigliserit ve LDL kolesterol düzeyleri ile AKYD varlığı arasında ise anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir. Bu çalışmada KYD(-) kontrol grubundaki olguların sadece AKYD (+) olgularla aynı günde çekim yapılmasını yeterli bulunmuş olup iki grup arasındaki yaş ve VKİ değeri arasındaki farklılıklar ise dikkate alınmamıştır. Kan lipid profili değerlerinin, yaş ve VKİ değeri ile değişiklikler gösterdiği göz önünde bulundurulduğunda Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında kontrol grubu seçiminde hatalar bulunmaktadır. Gerek kontrol grubunun yaş ve VKİ değerinin AKYD (+) grupla bire bir örtüşmemesi gerekse de yeterli sayıda kontrol grubu oluşturulmaması bizim çalışmamızla bu çalışma arasında bulunan farklı sonuçların nedeni olabilir.

Çalışmamızda trigliserit ve HDL kolesterol düzeyleri ile AKYD varlığı arasında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu konu ile ilgili henüz insanlar üzerinde yapılan kapsamlı bir çalışma olmasa da Bartelt ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı çalışmaları mevcuttur (6). Bu çalışmaya göre soğuk stres maruziyeti ile farelerde KYD aktivasyonu oluşturulması sonucunda, dolaşımdaki trigliseritlerin AKYD tarafından alındığı ve bu durumun AKYD saptanan farelerde serum trigliserit düzeylerinde önemli bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir. Ancak gerek bizim çalışmamızda gerekse de Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında AKYD varlığı ile serum trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir. İnsanlarda AKYD varlığının serum trigliserit düzeylerine olan etkisinin netleştirilmesi için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ayrıca bu çalışma ile literatürde ilk defa AKYD varlığı ile serum transaminaz (ALT, AST) düzeyleri arasındaki ters ilişki gösterilmiştir. Bilindiği üzere NAYKH sağlıklı kişilerde kronik karaciğer hastalığının en sık görülen formu olup artmış serum transaminaz (ALT, AST) düzeylerinin en sık sebebinin oluşturmaktadır (115). Çalışmamızdan çıkan bu sonuçlar AKYD yokluğu ve NAYKH ilişkisi göz önüne alındığında literatürle örtüşmektedir.

Bu çalışmada elde edilen diğer bir sonuç ise erişkin hastalarda AKYD'nin yokluğunda; BT ile saptanan NAYKH görülme sıklığındaki artıştır.

NAYKH, alkol tüketimi olmayan kişilerde alkol kullanımına bağlı olarak gelişen yağlı karaciğer hastalığının histolojik bulgularının izlendiği bir karaciğer hastalığıdır. Basit steatozdan steatohepatit, ilerlemiş fibrozis ve siroza kadar geniş bir spektrumda karaciğer hasarını tanımlar. NAYKH, çoğunlukla obezite, tip II diyabet, hiperlipidemi ve insülin direnci ile ilişkili olarak gelişmiş ülkelerde görülen en sık kronik karaciğer hastalığıdır (116, 117).

Literatürde Yılmaz ve arkadaşlarının AKYD saptanan 30 olgu üzerinde yaptığı çalışma, AKYD varlığı ile NAYKH görülme sıklığı arasında anlamlı ters bir korelasyon olduğunu göstermektedir (5). Bizim çalışmamızda, Ricci ve arkadaşlarının literatürde belirttiği şekilde karaciğer/dalak ortalama HU değeri <1,0 olan ve/veya ortalama karaciğer HU değeri 40'ın altında olan olgular NAYKH kabul edildiğinde, AKYD saptanan 25 hastanın sadece 2'sinde NAYKH saptanmıştır. Bu sonuç Yılmaz ve arkadaşlarının çalışması ile benzer şekilde AKYD varlığının, NAYKH görülme sıklığını azalttığını göstermiştir.

Obezite, NAYKH gelişimi açısından bilinen en önemli risk faktörlerinden biridir. NAYKH olan olguların çoğunun obez ve altta yatan insülin direncine sahip olduğu bilinmektedir (118-121). Daha önce yapılan çalışmalarda, AKYD yokluğu ile obezite arasındaki ilişki gösterilmiştir (20, 22, 78). Literatürde yetişkinlerde saptanan obezite ve AKYD yokluğu arasındaki ilişki ile NAYKH ve obezite arasındaki ilişki birlikte değerlendirildiğinde; bizim sonuçlarımızda AKYD varlığı ile NAYKH görülme sıklığı arasında ters bir ilişki olduğu görüşünü desteklemektedir.

Bu çalışmada NAYKH olan 28 olgunun 26'sında AKYD tespit edilememiştir. Her ne kadar biz çalışmamızdan bu sonuçları elde etmiş olsak ta; AKYD'nin yokluğunun NAYKH'nin nedeni ya da sonucu olduğu çıkarımı yapılamaz. Literatürde, AKYD yokluğunun NAYKH'ye sebep olan metabolik bozukluklara yol açabileceği ileri sürülmektedir (15, 78).

Bolca mitokondriye sahip olan AKYD hücreleri, yağ depoları yakılırken 'KYD spesifik UCP1 proteini' sayesinde ADP'den ATP oluşturamayıp, ihtiyaç duyulan ısı enerjisini üretmektedir (33,34). İlginç olarak Labruna ve arkadaşları bazı UCP1 genotiplerinin (AG+GG) obez hastalarda insülin duyarlılığının düzenlenmesinde

bozukluğa neden olarak karaciğer yağlanması zemin hazırlayabileceğini göstermiştir (122). Neschen ve arkadaşları ise yaptığı çalışmada UCP1 proteini ile oksidatif fosforilasyonun bozulmasının; insüline bağlı çizgili kaslardaki glukoz alımını stimüle ettiğini; bu durumun da insülin rezistansında azalmaya yol açabileceğini raporlamıştır (123). Ayrıca Skarulis ve arkadaşları da yaptıkları vaka sunumunda suprafizyolojik dozlarda tiroid hormonu kullanımı ile aktive edilen KYD'nin ciddi insülin rezistansına bağlı olarak gelişmiş olan kontrolsüz diyabeti düzelttiği bildirmiştir (124). Bu bakımdan, KYD ve NAYKH arasındaki ilişkinin mekanizmasını aydınlatmak ve AKYD'nin insülin direnci ve/veya yağlı karaciğer hastalığının tedavisinde potansiyel bir hedef olarak kullanımı için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SINIRLILIKLAR

İlk olarak çalışmamıza katılan hastalardaki yağlı karaciğer varlığı yalnızca BT ile teşhis edildi. Her ne kadar NAYKH'de tanı koymak için karaciğer biopsisi altın standart olsa da Ricci ve arkadaşları karaciğer/ dalak atenuasyon değerlerinin 1'den küçük olmasının; orta derecede – şiddetli makroveziküler steatoz için tanı koydurucu olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, nispeten küçük örneklem büyüklüğü ve bu örneklem sadece Türk hastalardan oluşması çalışmamızdan çıkan sonuçların genelleştirilebilirliğini sınırlamaktadır.

7. SONUÇ

Literatürde AKYD ile kan lipid profili arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar olmasına rağmen, çalışmamız cinsiyet, yaş ve VKİ gibi kan lipid profilini etkileyebilecek faktörler sabit tutulduğunda; AKYD ve kan lipid profili arasındaki ilişkiyi göstermesi bakımından ilk çalışmadır. Ayrıca bu çalışma ile literatürde ilk defa AKYD varlığı ile serum transaminaz (ALT, AST) düzeyleri arasındaki ters ilişki gösterilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamız AKYD varlığının kan lipid profili ve KCFT üzerine olumlu etkileri olduğunu ve NAYKH görülme sıklığını ise azalttığını göstermiştir.

Bu bilgiler ışığında çalışmamız AKYD'nin dislipidemi ile NAYKH'nın önlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir hedef olabileceğini düşündürmekle birlikte, bu yönde daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8.KAYNAKLAR

- 1) Heeren, J. & Munzberg, H. Novel aspects of brown adipose tissue biology. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2013; 42: 89–107.
- 2) Tews D, Wabitsch M. Renaissance of brown adipose tissue. *Horm Res Paediatr* 2011; 75: 231–9
- 3) Bauwens M, Wierds R, van Royen B, Bucerius J, Backes W, et al. (2014) Molecular imaging of brown adipose tissue in health and disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41:776–791
- 4) Van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med.* 2009;360:1500–8.
- 5) Yilmaz Y, Ones T, Purnak T, Ozguven S, Kurt R, Atug O, et al. Association between the presence of brown adipose tissue and non-alcoholic fatty liver disease in adult humans. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:318–23
- 6) Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, Hohenberg H, Ittrich H, Peldschus K, et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat Med.* 2011;17:200–5
- 7) Bartelt A, Heeren J. The holy grail of metabolic disease: Brown adipose tissue. *Curr Opin Lipidol.* 2012;23:190–5
- 8) Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 1509–17.
- 9) Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009; 360: 1518–25.
- 10) Satterfield MC, Wu G. Brown adipose tissue growth and development: significance and nutritional regulation. *Front Biosci* 2011; 16: 1589–608.
- 11) Barrington SF, Maisey MN. Skeletal muscle uptake of fluorine-18-FDG: effect of oral diazepam. *J Nucl Med.* 1996;37:1127–9.
- 12) Hong TS, Shammas A, Charron M, Zukotynski KA, Drubach LA, Lim R. Brown adipose tissue 18F-FDG uptake in pediatric PET/CT imaging. *Pediatr Radiol.* 2011;41:759–68.
- 13) Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel EM, Buck A, Himms-Hagen J, von Schulthess GK. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:1393–8.

- 14) Lee P, Greenfield JR, Ho KK, Fulham MJ. A critical appraisal of the prevalence and metabolic significance of brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;299:E601–6.
- 15) Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Watanabe K, Yoneshiro T, Nio-Kobayashi J, et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes.* 2009;58:1526–31.
- 16) Vrieze A, Schopman JE, Admiraal WM, Soeters MR, Nieuwdorp M, Verberne HJ, et al. Fasting and postprandial activity of brown adipose tissue in healthy men. *J Nucl Med.* 2012;53:1407–10.
- 17) Admiraal WM, Holleman F, Bahler L, Soeters MR, Hoekstra JB, Verberne HJ. Combining 123I-metaiodobenzylguanidine SPECT/CT and 18F-FDG PET/CT for the assessment of brown adipose tissue activity in humans during cold exposure. *J Nucl Med.* 2013;54:208–12.
- 18) Cohade C, Mourtzikos KA, Wahl RL. "USA-Fat": prevalence is related to ambient outdoor temperature-evaluation with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2003;44:1267–70
- 19) Pace L, Nicolai E, D'Amico D, Ibello F, Della Morte AM, Salvatore B, et al. Determinants of physiologic 18F-FDG uptake in brown adipose tissue in sequential PET/CT examinations. *Mol Imaging Biol.* 2011;13:1029–35.
- 20) Ouellet V, Routhier-Labadie A, Bellemare W, Lakhal-Chaieb L, Turcotte E, Carpentier AC, et al. Outdoor temperature, age, sex, body mass index, and diabetic status determine the prevalence, mass, and glucose-uptake activity of 18F-FDG-detected BAT in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:192–9.
- 21) Huang YC, Chen TB, Hsu CC, Li SH, Wang PW, Lee BF, et al. The relationship between brown adipose tissue activity and neoplastic status: an (18)F-FDG PET/CT study in the tropics. *Lipids Health Dis.* 2011;10:238.
- 22) Vijgen GH, Bouvy ND, Teule GJ, Brans B, Hoeks J, Schrauwen P, et al. Increase in brown adipose tissue activity after weight loss in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E1229–33.

- 23) Pfannenberger C, Werner MK, Ripkens S, Stef I, Deckert A, Schmadl M, et al. Impact of age on the relationships of brown adipose tissue with sex and adiposity in humans. *Diabetes*. 2010;59:1789–93.
- 24) Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kameya T, Nakada K, Kawai Y, et al. Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:13–6.
- 25) Ouellet V, Labbé SM, Blondin DP, Phoenix S, Guérin B, Haman F, et al. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J Clin Invest*. 2012;122:545–52.
- 26) Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Three years with adult human brown adipose tissue. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1212:E20–36
- 27) Gilsanz V, Hu HH, Kajimura S. Relevance of brown adipose tissue in infancy and adolescence. *Pediatr Res*. 2012;73:3–9.
- 28) Gilsanz V, Smith ML, Goodarzian F, Kim M, Wren TA, Hu HH. Changes in brown adipose tissue in boys and girls during childhood and puberty. *J Pediatr*. 2011;160:604-9
- 29) Symonds ME (2013) Brown adipose tissue growth and development. *Scientifica* 2013:305763
- 30) Perkins AC, Mshelia DS, Symonds ME, Sathekge M. Prevalence and pattern of brown adipose tissue distribution of 18F-FDG in patients undergoing PET-CT in a subtropical climatic zone. *Nucl Med Commun*. 2013;34:168–74.
- 31) Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kayahara T, Kameya T, Kawai Y, et al. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Invest*. 2013;123:3404–8.
- 32) Van der Lans AA, Hoeks J, Brans B, Vijgen GH, Visser MG, Vosselman MJ, et al. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *J Clin Invest*. 2013;123:3395–403
- 33) Aquila H, Link TA, Klingenberg M. The uncoupling protein from brown fat mitochondria is related to the mitochondrial ADP/ATP carrier. Analysis of sequence homologies and of folding of the protein in the membrane. *EMBO J*. 1985; 4:2369–2376.

- 34) Heaton GM, Wagenvoort RJ, Kemp A Jr, Nicholls DG. Brown-adipose-tissue mitochondria: photoaffinity labelling of the regulatory site of energy dissipation. *Eur J Biochem.* 1978; 82:515–521.
- 35) Nicholls DG, Rial E. A history of the first uncoupling protein, UCP1. *J Bioenerg Biomembr.* 1999; 31:399–406.
- 36) Himms-Hagen J, Cui J, Danforth E Jr, et al. Effect of CL-316,243, a thermogenic beta 3-agonist, on energy balance and brown and white adipose tissues in rats. *Am J Physiol.* 1994; 266:R1371–R1382.
- 37) Bartness TJ, Vaughan CH, Song CK. Sympathetic and sensory innervation of brown adipose tissue. *Int J Obes.* 2010; 34:S36–S42.
- 38) Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev.* 2006; 86:435–464.
- 39) Prusiner SB, Cannon B, Lindberg O. Oxidative metabolism in cells isolated from brown adipose tissue. 1. Catecholamine and fatty acid stimulation of respiration. *Eur J Biochem.* 1968; 6:15–22.
- 40) Jezek P, Garlid KD. Mammalian mitochondrial uncoupling proteins. *Int J Biochem Cell Biol.* 1998;30:1163–8.
- 41) Rousset S, Alves-Guerra MC, Mozo J, Miroux B, Cassard-Doulcier AM, Bouillaud F, et al. The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes.* 2004;53, 1:S130–5.
- 42) Sluse FE. Uncoupling proteins: molecular, functional, regulatory, physiological and pathological aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2012;942:137–56.
- 43) Jastroch M, Withers K, Klingenspor M. Uncoupling protein 2 and 3 in marsupials: identification, phylogeny, and gene expression in response to cold and fasting in *Antechinus flavipes*. *Physiol Genomics.* 2004;17:130–9.
- 44) Jastroch M, Withers KW, Taudien S, Frappell PB, Helwig M, Fromme T, et al. Marsupial uncoupling protein 1 sheds light on the evolution of mammalian nonshivering thermogenesis. *Physiol Genomics.* 2008;32:161–9
- 45) Cypess AM, Chen YC, Sze C, Wang K, English J, Chan O, et al. Cold but not sympathomimetics activates human brown adipose tissue in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:10001–5.

- 46) Baba S, Jacene HA, Engles JM, Honda H, Wahl RL. CT Hounsfield units of brown adipose tissue increase with activation: preclinical and clinical studies. *J Nucl Med.* 2010;51:246–50.
- 47) Lo KA, Sun L. Turning WAT into BAT: a review on regulators controlling the browning of white adipocytes. *Biosci Rep.* 2013 Sep 6;33(5).
- 48) Human brown adipose tissue: regulation and anti-obesity potential [Review]. Saito M. *Endocr J.* 2014 [Epub ahead of print]
- 49) Heaton JM. The distribution of brown adipose tissue in the human. *J Anat.* 1972;112:35–9.
- 50) Lidell ME, Betz MJ, Dahlqvist Leinhard O, Heglind M, Elander L, Slawik M, et al. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nat Med.* 2013;19:631–4.
- 51) Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? *Genes Dev.* 2013;27:234–50.
- 52) Jespersen NZ, Larsen TJ, Peijs L, Dugaard S, Homøe P, Loft A, et al. A classical brown adipose tissue mRNA signature partly overlaps with brite in the supraclavicular region of adult humans. *Cell Metab.* 2013;17:798–805.
- 53) Van der Lans AA, Hoeks J, Brans B, Vijgen G, Visser M, Vosselman MJ, et al. Cold acclimation recruits BAT and increases non-shivering thermogenesis in humans. *J Clin Invest.* 2013;123:3395–403.
- 54) Truong MT, Erasmus JJ, Munden RF, Marom EM, Sabloff BS, Gladish GW, et al. Focal FDG uptake in mediastinal brown fat mimicking malignancy: a potential pitfall resolved on PET/CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1127–32.
- 55) Au-Yong IT, Thorn N, Ganatra R, Perkins AC, Symonds ME. Brown adipose tissue and seasonal variation in humans. *Diabetes.* 2009;58:2583–7.
- 56) Vosselman MJ, van Marken Lichtenbelt WD, Schrauwen P. Energy dissipation in brown adipose tissue: from mice to men. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;379:43–50.
- 57) Heaton JM. The distribution of brown adipose tissue in the human. *J Anat.* 1972;112:35–9.
- 58) Guerra C, Navarro P, Valverde AM, Arribas M, Brüning J, Kozak LP, et al. Brown adipose tissue-specific insulin receptor knockout shows diabetic phenotype without insulin resistance. *J Clin Invest.* 2001;108:1205–13.

- 59) Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481:463–8.
- 60) Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E769–78.
- 61) Sakamoto T, Takahashi N, Sawaragi Y, Naknukool S, Yu R, Goto T, et al. Inflammation induced by RAW macrophages suppresses UCP1 mRNA induction via ERK activation in 10T1/2 adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013;304:C729–38.
- 62) Parinandi NL, Magalang UJ. Avatars of adipose tissue: the saga of transformation of white fat, the villain into brown fat, the protector. Focus on “inflammation induced by RAW macrophages suppresses the UCP1 mRNA induction via ERK activation in 10T1/2 adipocytes”. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013;304:C715–6.
- 63) Svacina S. Treatment of obese diabetics. *Adv Exp Med Biol*. 2012;771:459–64.
- 64) Schwartz S, Fabricatore AN, Diamond A. Weight reduction in diabetes. *Adv Exp Med Biol*. 2012;771:438–58.
- 65) Muzik O, Mangner TJ, Leonard WR, Kumar A, Janisse J, Granneman JG. 15O PET measurement of blood flow and oxygen consumption in cold-activated human brown fat. *J Nucl Med*. 2013;54:523–31.
- 66) Stock MJ. Thermogenesis and brown fat: relevance to human obesity. *Infusionstherapie*. 1989;16:282–4.
- 67) Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*. 2004;84:277–359.
- 68) Rothwell NJ, Stock MJ. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature*. 1979;281:31–5.
- 69) Rothwell NJ, Stock MJ. Luxuskonsumtion, diet-induced thermogenesis and brown fat: the case in favour. *Clin Sci*. 1983;64:19–23
- 70) Kim JY, Lee SS. The effects of uncoupling protein 1 and beta3-adrenergic receptor gene polymorphisms on weight loss and lipid profiles in obese women. *Int J Vitam Nutr Res*. 2010;80:87–96.

- 71) Kurokawa N. Association of BMI with the beta3 adrenergic receptor gene mutation: a meta-analysis. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2011;66:42–6.
- 72) Feldmann HM, Golozoubova V, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. *Cell Metab*. 2009;9:203–9.
- 73) Vitali A, Murano I, Zingaretti MC, Frontini A, Ricquier D, Cinti S. The adipose organ of obesity-prone C57BL/6J mice is composed of mixed white and brown adipocytes. *J Lipid Res*. 2012;53:619–29.
- 74) Ghorbani M, Himms-Hagen J. Appearance of brown adipocytes in white adipose tissue during CL 316,243-induced reversal of obesity and diabetes in Zucker fa/fa rats. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21:465–75.
- 75) Gunawardana SC, Piston DW. Reversal of type 1 diabetes in mice by brown adipose tissue transplant. *Diabetes*. 2012;61:674–82.
- 76) Stanford KI, Middelbeek RJ, Townsend KL, An D, Nygaard EB, Hitchcox KM, et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *J Clin Invest*. 2012;123:215–23.
- 77) Lee P, Zhao JT, Swarbrick MM, Gracie G, Bova R, Greenfield JR, et al. High prevalence of brown adipose tissue in adult humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2450–5.
- 78) Jacene HA, Cohade CC, Zhang Z, Wahl RL. The relationship between patients' serum glucose levels and metabolically active brown adipose tissue detected by PET/CT. *Mol Imaging Biol*. 2011;13:1278–83.
- 79) Ma SW, Foster DO. Uptake of glucose and release of fatty acids and glycerol by rat brown adipose tissue in vivo. *Can J Physiol Pharmacol*. 1986;64:609–14.
- 80) Orava J, Nuutila P, Lidell ME, Oikonen V, Noponen T, Viljanen T, et al. Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. *Cell Metab*. 2011;14:272–9.
- 81) Lean ME, Murgatroyd PR, Rothnie I, Reid IW, Harvey R. Metabolic and thyroidal responses to mild cold are abnormal in obese diabetic women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988;28:665–73.

- 82) Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Seminars In Liver Disease* 2001;21:17-26
- 83) Alba ML, Lindor K. Review article:non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology And Therapeutics* 2003;17:977-986
- 84) Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease:an agenda for clinical research. *Hepatology* 2002;35:746-752
- 85) Kortelainen ML. Association between cardiac pathology and fat tissue distribution in an autopsy series of men without premortem evidence of cardiovascular disease. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996;20:245–52.
- 86) Chang L, Milton H, Eitzman DT, Chen YE. Paradoxical roles of perivascular adipose tissue in atherosclerosis and hypertension. *Circ J.* 2012;77:11–8.
- 87) Lubura M, Hesse D, Neumann N, Scherneck S, Wiedmer P, Schürmann A. Non-invasive quantification of white and brown adipose tissues and liver fat content by computed tomography in mice. *PLoS One.* 2012;7:e37026.
- 88) Emonds KM, Swinnen JV, Mortelmans L, Mottaghy FM. Molecular imaging of prostate cancer. *Methods.* 2009;48:193–9.
- 89) Sun KT, Yeatman LA, Buxton DB, Chen K, Johnson JA, Huang SC, et al. Simultaneous measurement of myocardial oxygen consumption and blood flow using [1-carbon-11]acetate. *J Nucl Med.* 1998;39:272–80.
- 90) Czernin J, Porenta G, Brunken R, Krivokapich J, Chen K, Bennett R, et al. Regional blood flow, oxidative metabolism, and glucose utilization in patients with recent myocardial infarction. *Circulation.* 1993;88:884–95.
- 91) Czernin J, Benz MR, Allen-Auerbach MS. PET imaging of prostate cancer using C-acetate. *PET Clin.* 2009;4:163–72.
- 92) Muzik O, Mangner TJ, Granneman JG. Assessment of oxidative metabolism in brown fat using PET imaging. *Front Endocrinol.* 2012;3:15
- 93) Goetze S, Lavery WC, Ziessman HA, Wahl RL. Visualization of brown adipose tissue with 99mTc-methoxyisobutylisonitrile on SPECT/CT. *J Nucl Med.* 2008;49:752–6.

- 94) Wong KK, Brown RK, Avram AM. Potential false positive Tc-99m sestamibi parathyroid study due to uptake in brown adipose tissue. *Clin Nucl Med*. 2008;33:346–8.
- 95) Fukuchi K, Ono Y, Nakahata Y, Okada Y, Hayashida K, Ishida Y. Visualization of interscapular brown adipose tissue using (99m)Tc-tetrofosmin in pediatric patients. *J Nucl Med*. 2003;44:1582–5.
- 96) Baba S, Engles JM, Huso DL, Ishimori T, Wahl RL. Comparison of uptake of multiple clinical radiotracers into brown adipose tissue under cold-stimulated and nonstimulated conditions. *J Nucl Med*. 2007;48:1715–23.
- 97) Kyparos D, Arsos G, Georga S, Petridou A, Kyparos A, Papageorgiou E, et al. Assessment of brown adipose tissue activity in rats by 99mTc-sestamibi uptake. *Physiol Res*. 2006;55:653–9.
- 98) Hadi M, Chen CC, Whatley M, Pacak K, Carrasquillo JA. Brown fat imaging with (18)F-6-fluorodopamine PET/CT, (18)F-FDG PET/CT, and (123)I-MIBG SPECT: a study of patients being evaluated for pheochromocytoma. *J Nucl Med*. 2007;48:1077–83.
- 99) Okuyama C, Sakane N, Yoshida T, Shima K, Kurosawa H, Kumamoto K, et al. (123)I- or (125)I-metaiodobenzylguanidine visualization of brown adipose tissue. *J Nucl Med*. 2002;43:1234–40.
- 100) Okuyama C, Ushijima Y, Kubota T, Yoshida T, Nakai T, Kobayashi K, et al. 123I-Metaiodobenzylguanidine uptake in the nape of the neck of children: likely visualization of brown adipose tissue. *J Nucl Med*. 2003;44:1421–5.
- 101) Osculati F, Leclercq F, Sbarbati A, Zancanaro C, Cinti S, Antonakis K. Morphological identification of brown adipose tissue by magnetic resonance imaging in the rat. *Eur J Radiol*. 1989;9:112–4.
- 102) Osculati F, Sbarbati A, Leclercq F, Zancanaro C, Accordini C, Antonakis K, et al. The correlation between magnetic resonance imaging and ultrastructural patterns of brown adipose tissue. *J Submicrosc Cytol Pathol*. 1991;23:167–74.
- 103) Sbarbati A, Baldassarri AM, Zancanaro C, Boicelli A, Osculati F. In vivo morphometry and functional morphology of brown adipose tissue by magnetic resonance imaging. *Anat Rec*. 1991;231:293–7.

- 104) Lunati E, Marzola P, Nicolato E, Fedrigo M, Villa M, Sbarbati A. In vivo quantitative lipidic map of brown adipose tissue by chemical shift imaging at 4.7 Tesla. *J Lipid Res.* 1999;40:1395–400.
- 105) Sbarbati A, Guerrini U, Marzola P, Asperio R, Osculati F. Chemical shift imaging at 4.7 tesla of brown adipose tissue. *J Lipid Res.* 1997;38:343–7.
- 106) Cavallini I, Marino MA, Tonello C, Marzola P, Nicolato E, Fabene PF, et al. The hydrolipidic ratio in age-related maturation of adipose tissues. *Biomed Pharmacother.* 2006;60:139–43.
- 107) Van Rooijen BD, van der Lans AA, Brans B, Wildberger JE, Mottaghy FM, Schrauwen P, et al. Imaging cold-activated brown adipose tissue using dynamic T2*-weighted magnetic resonance imaging and 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography. *Invest Radiol.* 2013;48:708–14.
- 108) Foster DO, Frydman ML. Tissue distribution of cold-induced thermogenesis in conscious warm- or cold-acclimated rats reevaluated from changes in tissue blood flow: the dominant role of brown adipose tissue in the replacement of shivering by nonshivering thermogenesis. *Can J Physiol Pharmacol.* 1979;57:257–70.
- 109) Chen YI, Cypess AM, Sass CA, Brownell AL, Jokivarsi KT, Kahn CR, et al. Anatomical and functional assessment of brown adipose tissue by magnetic resonance imaging. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20:1519–26.
- 110) Khanna A, Branca RT. Detecting brown adipose tissue activity with BOLD MRI in mice. *Magn Reson Med.* 2012;68:1285–90.
- 111) Kemp GJ, Brindle KM. What do magnetic resonance-based measurements of $\text{Pi} \rightarrow \text{ATP}$ flux tell us about skeletal muscle metabolism? *Diabetes.* 2012;61:1927–34.
- 112) Ricci C, Longo R, Gioulis E, et al. Noninvasive in vivo quantitative assessment of fat content in human liver. *J Hepatol* 1997;27:108–113.
- 113) Souza, M.R.; Diniz Mde, F.; Medeiros-Filho, J.E.; Araujo, M.S. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arq. Gastroenterol.* 2012, 49, 89–96.
- 114) Zhang Q, Ye H, Miao Q, Zhang Z, Wang Y, Zhu X, Zhang S, Zuo C, Zhang Z, Huang Z, Xue R, Zeng M, Huang H, Jin W, Tang Q, Guan Y, Li Y. Differences in

the metabolic status of healthy adults with and without active brown adipose tissue. *Wien Klin Wochenschr.* 2013 Nov;125(21-22):687-95.

- 115) Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis a follow up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
- 116) Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004;39:1647-54.
- 117) Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:27-41.
- 118) Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 883–9.
- 119) Oh MK, Winn J, Poordad F. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 503–22.
- 120) Almeda-Valdés P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2009; 8: S18–24.
- 121) Lonardo A, Lombardini S, Ricchi M, Scaglioni F, Loria P. Review article: hepatic steatosis and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 64–70.
- 122) Labruna G, Pasanisi F, Nardelli C, et al. UCP1 -3826 AG+GG genotypes, adiponectin, and leptin/adiponectin ratio in severe obesity. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 525–9.
- 123) Neschen S, Katterle Y, Richter J, et al. Uncoupling protein 1 expression in murine skeletal muscle increases AMPK activation, glucose turnover, and insulin sensitivity in vivo. *Physiol Genomics* 2008; 33: 333–40
- 124) Skarulis MC, Celi FS, Mueller E, et al. Thyroid hormone induced brown adipose tissue and amelioration of diabetes in a patient with extreme insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:256–62.