

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında İnflamatuvar Proteinler

Inflammatory Markers in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Zeynep Göktas¹, Nur Bengü Erdem¹

¹ Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) yüksek miktarda alkol tüketimi hikâyesi ya da ikincil bir nedene bağlı hepatik steatozu olmayan kişilerde karaciğerde fazla yağ birikimi durumudur. NAYKH Kronik karaciğer hastalıklarının en önemli nedenlerinden biri olan NAYKH obezite ve insülin direnciyle yakından ilişkilidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, obezite ve obeziteyle ilişkili durumlar olan NAYKH, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom ile kronik inflamasyon arasında bağlantı olabileceğini ileri sürmektedir. Klinik çalışmalar dünya genelinde hastalığın prevalansının arttığını göstermektedir. Hastalığın son yıllardaki görülme sıklığının artışı hastalığın oluşum mekanizmaları ve nedenlerine olan ilgiyi artırmıştır. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar adipoz dokunun enerji depolama dışında, salgıladığı adipokinler ya da adipositokinler ile NAYKH'ın başlangıcını tetikleyen kaynaklardan biri olduğunu göstermektedir. Bu derlemenin amacı leptin, tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interlökin (IL)-6, retinol bağlayıcı protein (RBP)-4, adiponektin, resistin, visfatin, apelin, kimerin gibi adipokinlerin NAYKH patojenezindeki etkilerini incelemektir.

Anahtar kelimeler: NAYKH, inflamasyon, adipokinler, leptin, kimerin, adiponektin

ABSTRACT

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is a situation in which extra lipid accumulates in the liver of patients without excess alcohol anamnesis or other reasons for secondary hepatic steatosis. NAFLD is one of the most common reasons of chronic liver disease and is closely associated with obesity and insulin resistance. Recent studies suggest that obesity and obesity comorbidities such as NAFLD, type 2 diabetes, and metabolic syndrome may have connection with low grade chronic inflammation. Clinical studies reveal that prevalence of NAFLD is increasing worldwide. Due to raising prevalence of NAFLD in the recent years, elucidating the pathways of the disease became a major interest in hepatic research. Particularly latest studies indicate that adipose tissue is not only a depot for energy storage but also secrete adipokines or adipocytokines and therefore acts as one of the triggers of NAFLD pathogenesis. The aim of this review is to investigate the effects of adipokines such as leptin tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6, retinol binding protein (RBP)-4 adiponectin, resistin, visfatin, apelin, and chemerin in pathogenesis of NAFLD.

Keywords: NAFLD, inflammation, adipokines, leptin, chemerin, adiponectin

GİRİŞ

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH), yüksek miktarda alkol tüketimi hikâyesi ya da ikincil bir nedene bağlı hepatik steatozu olmayan kişilerde karaciğerde fazla yağ birikimi durumudur (1). Birçok ülkede kronik NAYKH karaciğer hasarının en önemli nedeni olarak görülmektedir. NAYKH basit yağlanma olan steatozdan Non-Alkolik Steatohepatite (NASH), fibroza, siroza ve hepatoselüler karsinomaya kadar uzanan geniş spektrumlu bir hastalıktır (2). Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) insülin

direnciyle başlatılan ya da uyarılan karaciğer hücre hasarını kapsamaktadır. İlk olarak, hepatik insülin direncinin sonucu olarak hepatositlerde yağ birikimi başlar. Hastalığın ileri aşamalarında inflamatuvar sürecin gelişmesiyle steatohepatit, son olarak ise siroz gözlenmektedir. Epidemiyolojik verilere göre hastalığın dünya genelinde görülme oranı sırasıyla Asya toplumlarında %15-20 (3), Amerika'da %30 (4), Avrupa'da ise yaklaşık olarak %25 şeklindedir (3). Basit yağlanmaya ek olarak inflamasyon ve hepatoselüler hasarın eşlik

İletişim/Correspondence:

Yrd. Doç. Dr. Zeynep Göktas
Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 06100 Ankara, Türkiye

e-posta: zeynep.goktas@hacettepe.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 26.12.2016

Kabul tarihi/Accepted: 01.04.2017

ettiği NASH'nin dünya genelinde görülme sıklığı yaklaşık %2-3 düzeyinde (1) iken, bu hastalığa sahip bireylerin %30-40'ında ise hastalık fibroz ve siroza kadar ilerlemektedir (5). Klinik çalışmalar hastalığın prevalansının dünya genelinde arttığını göstermekle birlikte, özellikle çocuklar ve adolesanlarda görülme sıklığındaki artış endişe vermektedir (6).

Adipoz doku gibi diğer organlar ya da immün sistemde meydana gelen patofizyolojik değişiklikler NAYKH'nın başlamasını tetikleyen kaynaklar olarak adlandırılmıştır (5). Karaciğer ve lenf sistemi inflamatuvar proteinlerin başlıca üretim yeri olmasına rağmen adipoz dokunun bu proinflamatuvar durumun oluşmasında öncü rol oynadığı düşünülmektedir (7,8).

Adipoz doku endokrin bir organ olarak enerji dengesinde görev almaktadır. Adipoz doku, periferel doku ve santral beyin sinyallerine yanıt olarak çok sayıda adipokin ve sitokin salgılamaktadır (1). Adipokinler ya da adipositokinler çoğunlukla adipoz dokuda üretilen polipeptit hormonlardır. Ancak, adipoz dokunun genişlemesi sonucu vücut üzerindeki etkinlikleri değişmektedir (9). Sitokinler ise karaciğer hücreleri de dâhil olmak üzere vücuttaki birçok hücre tarafından üretilen hücreler arası iletişimde görevli çözünebilir moleküllerdir. Sitokinler hepatik inflamasyon, hücre nekrozu, apoptozu ve fibrozu aracılığıyla NAYKH oluşumu ve ilerlemesinde aktif rol oynayabilmektedir (10). Normal fizyolojik koşullarda viseral yağ insülin duyarlılığını artırır, glukoz intoleransı ve diyabet oluşabilecek durumları önleyen yararlı metabolik etkilere sahipken (11), adipoz dokunun genişlediği durumda ise tam tersi olarak anti-inflamatuvar adipokinlerin salınımının azalmasına ve pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımında artışa neden olmaktadır (7). Adipoz dokudan salgılanan pro- ve anti-inflamatuvar adipokin dengesindeki bozulma NAYKH gelişimine neden olmaktadır (2). Bu derlemenin amacı leptin, tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interlökin (IL) -6, retinol bağlayıcı protein (RBP)-4, adiponektin, resistin, visfatin, apelin, kimerin gibi adipokinlerin NAYKH patojenezindeki etkilerini incelemektir.

NAYKH ve İnflamasyon

NAYKH, inflamatuvar hücrelerin belirli aktivasyonu ve çok sayıda çözünebilir inflamatuvar aracılardan salınımı ile karakterize edilmiştir (10). Makrofajlar, B hücreleri, T hücreleri ve nötrofiller dâhil olmak üzere çok sayıda immün hücre adipoz dokuda tanımlanmıştır (12). Normal fizyolojik koşullar altında bu inflamatuvar bileşenlerinin üretimi karaciğerde olmamakta ya da en düşük düzeyde gerçekleşmektedir. Lipit birikimi durumunda sitokin gibi patojen uyarılar hepatik hücrelerin bu inflamatuvar bileşenlerin üretimini uyarmaktadır (10). Lipotoksisite, oksidatif stres, sitokinlerin salınımı ve diğer pro-inflamatuvar aracılardan her biri pro-inflamatuvar durumun oluşmasında rol oynayabilmektedir (13). Yağ dokusu genişlediği zaman adipoz dokunun inflamasyonunu arttıran makrofajların yağ dokusuna infiltrasyonu gerçekleşmektedir (12,13). Düşük kademeli kronik inflamasyonun, adipoz doku ve karaciğerde lipit artışına eşlik ettiği gösterilmiştir (14). Steatoz NAYKH'nın karakteristik özelliklerinden biridir (15). Steatoz, karaciğeri inflamasyon ve fibroza neden olacak etmenlere karşı savunmasız hale getirmektedir (15). Vücut lipit homeostazı karaciğer, kas ve adipoz doku arasındaki etkileşimlere gereksinim duymaktadır. Bu etkileşimler çoğunlukla peroksizom proliferatör aktive reseptörler (PPAR ve sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein-1c (SREBP-1c) ve karbonhidrat yanıt elementini bağlayan protein (ChREBP) gibi transkripsiyon faktörleri aracılığıyla etki eden karaciğer X reseptörleri (LXR) gibi nükleer reseptörler tarafından düzenlenir. Lipit homeostazının temel amacı adipoz olmayan dokulara uygun olmayan lipit birikiminin ortaya çıkışı olarak adlandırılan lipotoksisiteyi önlemektir (13). Hepatositlerdeki lipit birikimi olan hepatik steatozun karaciğer işlevinde olumsuz etkileri bulunmaktadır ve bu durum inflamasyon ile tetiklenmektedir. IL-6, TNF- α ve IL-1 β 'nin ekspresyonları adipozitedeki artışla beraber artmaktadır (14). Artmış TNF- α yapımı ise NAYKH ve insülin direnciyle bağlantılı bulunmuştur. TNF α , nükleer faktör kappa B (NF- κ B)'yi aktive ederek apoptotik ve proapoptotik sinyalizasyon olaylarını aktive edebilir. TNF- α , NF- κ B aracılığıyla insülin direncini uyandırır

bunun sonucunda karaciğer inflamasyonu ve metabolik değişikliklerle neden olabilmektedir. NF- κ B, sitokin ve kemokinlerin ekspresyonunun düzenlenmesinde merkezi rol oynamaktadır. Son zamanlardaki veriler hepatik steatozun NF- κ B'yi aktive ettiğini göstermektedir (16). Toll benzeri reseptörler (TLR) sinyalizasyonu ve IL-1 gibi transkripsiyon faktörleri, NF- κ B'yi aktive eder ve immün yanıtın önemli düzenleyicileridir (17). Bu durum steatozun, karaciğerde düşük kademeli kronik inflamatuvar durumu uyardığını öne sürmektedir (14). NAYKH oluşturulan farelerde, TLR-4 baskılanması ile steatoz ve NASH'de iyileşme gözlenmiştir. Bu durum TLR-4 reseptörünü inflamasyonu başlatmada merkezi bir konuma getirmiştir (17). İnflamasyon oluşumu ile ilgili öne sürülen başka bir olasılık ise abdominal yağda üretilen pro-inflamatuvar sitokinlerin ve lipidlerin portal dolaşım ile karaciğere taşınması ve hepatik inflamasyonun desteklenmesidir. Pro-inflamatuvar bileşenler Kupffer hücrelerini aktive etmekte ve bu aktivasyon obeziteyle birlikte artış göstermektedir. Hepatik sinüzoid arasındaki hepatosit, endotelial hücreler, hepatik stellate hücreleri (HSCs), kupffer hücreleri, B ve T lenfositleri, doğal öldürücü hücreler (NK) ve dendritik hücreler (DC) gibi çok sayıda hücre steatoza eşlik eden inflamatuvar sürece dâhil olabilmektedir. Lipitlerin, pro-inflamatuvar sitokinlerin ve reaktif oksijen türlerinin portal dolaşımını NAYKH ile ilişkili inflamatuvar ve fibrotik süreci ilerletebilir (14). Bu gözlemler genellikle hayvanlar üzerinde yapılan ve kesitsel çalışmalarda gösterilmiştir. Bu yüzden NAYKH ve inflamatuvar proteinler arasındaki ilgili mekanizmaları aydınlatmak daha çok çalışma gereklidir. İnflamatuvar proteinler ve NAYKH arasındaki bağlantıyı açıklayan mekanizmalar hala belirsizdir (18).

Visfatin

Visfatin sadece yağ hücrelerinden salgılanmayıp aynı zamanda kemik iliği ve hepatik lenfositlerden salgılanan birçok potansiyel etkisi bulunan bir adipokindir (19). Visfatin β hücrelerinin olgunlaşmasını geliştirip nötrofil apoptozunu engellemekte, lökositlerin aktivasyonunu güçlendirmekte ve pro-inflamatuvar sitokin

yapımını uyarmaktadır (20). Bariyatrik cerrahi öncesi NAYKH bulunan morbid obez hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların visfatin ekspresyonları incelendiğinde, visfatin düzeyleri ile fibroz arasında pozitif korelasyon bulunurken, NASH ve steatozu olan hastaların visfatin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Aynı zamanda visfatin salınımları ile yağlanma ve inflamasyon arasında bir ilişki bulunmamıştır (21). NAYKH bulunan hastalarda visfatin düzeyi ve karaciğer histolojisinin incelendiği bir çalışmada adipoz dokudaki TNF- α ve viseral visfatin düzeyleri arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak karaciğer histolojisiyle visfatin arasında bir ilişki saptanamamıştır (20). Yapılan bir başka çalışmada ise serum visfatin düzeyinin yağlanmayla ilişkili olmadığı, düşük ve yüksek derecelerde yağlanma olan hafif şişman ve obez NAYKH bulunan bireylerde visfatin düzeyleri arasında bir farklılık bulunmamıştır (22).

Retinol Bağlayıcı Protein (RBP) -4

Retinol Bağlayıcı Protein (RBP)-4 ilk olarak fare adipozitlerinden eksprese edilmesi sonucu bulunmuştur (23). A vitamininin kanda taşınmasında görevli protein olup en yüksek düzeyde sentezlendiği yer karaciğer daha sonra ise adipoz dokudur (24). Retinoik asit sinyalizasyonunu regüle etmektedir ve bozulmuş retinoik asit sinyalizasyonunun hepatik steatoza neden olduğu düşünülmektedir. İnsanlarda insülin direnci ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (25). Farelerde yapılan çalışmalar yüksek serum RBP-4'ün insülin direncinde önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. Tam tersi olarak ise RBP-4 salınımı baskılanan farelerde insülin duyarlılığının geliştiği gözlenmiştir (24). Bazı araştırmacılar diyabeti olan ya da olmayan karaciğer yağlanması olan morbid obez bireylerde RBP-4'ün yüksek olduğuna işaret edip RBP-4 ile karaciğer enzimlerinden özellikle alanin aminotransferaz (ALT) ve gama glutamil transferaz (GGT) arasında pozitif ilişki olduğunu iddia etmişlerdir (24). Yapılan bir çalışmada ise, RBP-4'ün kontrol grubuyla karşılaştırıldığında NAYKH'lı grupta daha düşük olduğu insülin direnciyle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (26). Diyabeti olmayan 75 sağlıklı birey üzerinde

yapılan çalışmada RBP-4 düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında negatif ilişki olduğu, açlık insülin düzeyi ve Homeostatik değerlendirme modeli-İnsülin direnci (HOMA-IR) arasında pozitif ilişki olduğu ve ek olarak dolaşımdaki RBP-4 ile hepatik insülin klirensi arasında negatif ilişki olduğu gözlenmiştir (26). Dolaşımdaki RBP-4 düzeyi toplam vücut, viseral ya da subkutanöz yağ ile ilişkilendirilmemiş, ancak RBP-4 düzeyleri ile insanlardaki karaciğer yağ deposu arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (26).

Leptin

Leptin, adipoz dokudan salgılandığı belirtilen ilk adipokindir. Beyaz yağ doku miktarına orantılı olarak salgılanmaktadır (26). Leptin reseptörleri kısa, uzun ve çözünebilir şeklinde olup beynin birçok bölgesinde ve karaciğer dâhil olmak üzere periferik dokuların tamamında bulunabilmektedir. Dolaşımda ise serbest halde ya da proteinlere bağlı şekilde bulunmaktadır. Leptin ilk olarak besin alımını azaltıp enerji harcamasını arttırdığı için anoreksijenik bir hormon olarak kabul edilmiştir (16). Ancak çoğu obez bireyde leptin direncinden kaynaklı yüksek leptin düzeyi nedeniyle anti-obezite ajanı olarak kullanılamamaktadır (15). Dolaşımdaki leptin düzeyleri ilk olarak enerji depolarını ikinci olarak ise enerji alımındaki akut değişiklikleri yansıtmaktadır (27). Aynı zamanda leptin, enerji homeostazında, glukoz ve lipit metabolizmasında ve nöroendokrin işlevlerde önemli rol oynamaktadır (28). Deneysel veriler göstermektedir ki, leptin eksikliği ob/ob geni olan farelerde hepatik steatoza neden olabilmekte ve bu durum leptin replasmanı tersine dönebilmektedir (26). Lipodistrofisi ağır olan bireylerde rekombinant leptin tedavisinin anlamlı bir şekilde hepatik steatoz, trigliserit ve NASH hasarını azalttığı gözlenmiştir (29). Diğer yandan ise leptinin fazla miktarı hepatik inflamasyon ve fibroz ile sonuçlanmaktadır. NAYKH bulunan bireylerde yapılan bir çalışmada leptin düzeylerinin fibrozu olan bireylerde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak plazma leptin düzeyleri ile karaciğer yağlanma derecesi arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir (30). NAYKH bulunan bireylerde leptin düzeylerinin incelendiği bir meta analiz çalışmasında ise, NAYKH

grubunda dolaşımdaki leptin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve yüksek leptin düzeyleri NAYKH'nın şiddetindeki artışla ilişkilendirilmiştir (15).

Adiponektin

Adiponektin çoğunlukla adipoz dokudan salgılanan ve anti-inflamatuvar özellikleri bulunan bir adipokindir (15). Diğer adipokinlerin aksine vücuttaki yağ miktarındaki düşüşe bağlı olarak adiponektin düzeyleri artmaktadır. Karaciğerde adiponektin, hepatositler, hepatik stellat hücreleri ve Kupffer hücrelerinde görev alarak insülin duyarlılığını artırıcı ve antifibrojenik etkiler gösterdiği düşünülmektedir (31). Adiponektin NF- κ B aktivasyonunu ve TNF- α salınımını engelleyerek endotelial hücre inflamasyonunu iyileştirmektedir (15). Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında serum adipokin düzeyleri NASH'li hastalarda daha düşük bulunmuştur. Sağlıklı bireylerde karaciğer enzimleri ile serum adiponektin düzeyleri arasında negatif ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada, adiponektin düzeylerinin basit yağlanmadan NASH'e doğru gelişimde %20-40 aralığında azaldığı gözlenmiştir. Dahası düşük adiponektin düzeyine sahip NASH'li bireylerin daha yüksek derecelerde inflamasyona sahip olduğu gösterilmiştir (2). Serum adiponektin düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, NASH'li bireylerin serum adiponektin düzeylerinin steatozlu bireylere göre daha düşük olduğu bulunmuştur (19). Bir meta analizde, NAYKH bulunan 1545 birey ve 698 kontrol hastasının serum adiponektin düzeyleri karşılaştırıldığında, steatozlu hastalara göre kontrol grubunun, NASH'li hastalara göre ise steatozlu hastaların daha yüksek serum adiponektin düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir (31). Adiponektin, NAYKH tedavisinde potansiyel ajan olarak gösterilmektedir. Ancak adiponektin replasmanı henüz tedavi seçeneği olarak uygun görülmemektedir (2).

Apelin

Anjiyotensin benzeri reseptör 1 (APJ)'in endojen reseptörünün ligandı olan apelin, anjiyogenez ve inflamasyonla ilişkili bir peptittir (32). Apelin

ve APJ beyin, böbrek, adipoz doku, akciğer, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemlerde sentezlenmektedir. Vücuttaki dağılımı göz önüne alındığında apelin, immün yanıt, açlık ve tokluk yanıtı, gastrik asit salgısı, insülin üretimi ve kolesistokinin salgısı dahil olmak üzere birçok önemli yolakta görev almaktadır (33). Son çalışmalarda apelinin NAYKH ve hiperinsülinemi gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Obez hayvan modellerinde, yüksek apelin düzeyinin hiperinsülinemi ile ilişkili olduğu ve adipogenez ve steatozdaki rolünün inflamasyon derecesini artırıp fibroz gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (34). Yapılan bir çalışmada, serum apelin düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında NAYKH bulunan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda yağlanma derecesindeki artışa paralel olarak apelin düzeylerinin de arttığı gözlenmiştir (26).

Rezistin

Rezistin, TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-12 gibi diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin uyarılmasında etkili olan pro-inflamatuvar bir sitokindir (12). Sisteinden zengin bir polipeptit olan rezistin insanlarda çoğunlukla makrofajlarda, farelerde ise adipoz dokuda üretilmektedir. Son çalışmalar rezistin NASH gelişiminde rol oynayan önemli bir sitokin olduğunu göstermektedir (35). Tip 2 diyabetlilerde yapılan bir çalışmada rezistin ile yağlı karaciğer arasında pozitif ilişki olduğu aynı zamanda hepatik yağ miktarının azalmasıyla insülin duyarlılığının arttığı gözlenmiştir (36). Farelerde yapılan bir çalışmada ise rezistine maruziyetin glukoz toleransı ve insülin salgılanmasını bozduğu ve bunun sonucunda insülin direncine yol açtığı, tam tersi olarak anti-rezistin antikorlarıyla müdahalenin ise insülin duyarlılığını arttırdığı gözlenmiştir (12). Yapılan bir çalışmada, steatozu olan hastaların kontrol grubuna göre NASH'li hastaların ise kontrol grubu ve steatozu olanlara göre hepatik mRNA rezistin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda hepatik rezistin mRNA ekspresyonuyla hepatik steatoz, inflamasyon ve fibroz arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (37). Ancak yapılan bir başka çalışmada, NASH'li bireylerle steatozu olan bireylerin rezistin düzeyleri benzer

bulunmuştur (37). İnsanlarda rezistin ve NAYKH arasındaki bağlantı tam olarak belirlenmemiştir.

Kimerin

Kimerin, adipoz dokudan, karaciğerden ve akciğerlerden yüksek miktarda salgılanmaktadır (38). Reseptörleri tüm insan vücudunda bulunmasına rağmen adipoz doku ve karaciğer kimerinin en çok üretildiği yerlerdir (39,40). İlk olarak immün hücreleri aktive ettiği ve makrofajların toplanmasında rol oynadığı belirtilmiştir. İnaktif prokimerin olarak salgılanıp aktivasyonundan sonra reseptörü olan kemokin benzeri reseptör 1 (CMKLR1)'e bağlanır. Kimerin ve reseptörü, adipogenez ve glukoz metabolizmasında rol oynamaktadır (40). Kimerinin CMKLR1'e immün hücrelerde ve adipoz dokuda bağlanması inflamasyon bölgelerinde kemotaksisi uymaktadır (41). Obez olmayan bireylerle karşılaştırıldığında obez bireylerde kimerin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (42). Dolaşımdaki kimerin düzeyleri NAYKH ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada, kimerinin β hücre işlevini geliştirebileceği, ancak NAYKH bulunan hastalarda insülin duyarlılığını arttırmadığı ortaya çıkmıştır. Kimerinin Beden Kütle İndeksi (BKİ), plazma trigliserit, kan basıncı ve insülin direnciyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular kimerinin metabolik sendromun gelişmesinde önemli rol oynadığını öne sürmektedir (43). Bariyatrik cerrahi sonrası ağırlık kaybı görülen NAYKH bulunan hastalarda serum kimerin düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir (42). Çocuklarda yapılan bir çalışmada ise, kimerin düzeyleri obez olan çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (21). Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) bulunan ve sağlıklı bireyde gerçekleştirilen bir çalışmada, serum kimerin düzeylerinin NAYKH grubunda daha yüksek olduğu bulunmuştur (43). Serum kimerin düzeyleri hepatosit balon dejenerasyonu, total kolesterol ve diyastolik kan basıncı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca kimerinin sadece insülin duyarlılığını değil, aynı zamanda inflamatuvar süreci düzenlediği düşünülmektedir (43). Bu gözlemler kimerinin NAYKH'nın inflamatuvar sürecinde rol oynayabileceğine dikkat çekmektedir (43).

Tümör Nekroz Faktörü (TNF)- α

Tümör Nekroz Faktörü (TNF)- α makrofaj, nötrofil, T hücreleri, endotel, adipoz doku gibi birçok hücre ve dokudan sentezlenen inflamatuvar bir sitokindir (10). TNF- α , NAYKH'da insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir (44). Bu durumun oluşmasında TNF- α 'nın adiponektin salımını ve aktivasyonunu baskılamasının etkili olduğu gösterilmiştir (45,46). Normal fizyolojik koşullarda adiponektin ve TNF- α arasında bir denge bulunmasına rağmen adipoz dokunun genişlemesiyle birlikte bu denge bozulmakta ve bu durum düşük kademeli kronik inflamasyon, insülin direnci ve NAYKH'na neden olmaktadır (46). Çünkü adipoz dokunun artışıyla birlikte makrofajlar aracılığıyla infiltrasyon artmakta, daha sonra da makrofajdan üretilen TNF- α insülin direncini, fibrozu ve hepatositlerin apoptozunu arttırmaktadır. Diğer yandan, TNF- α 'nın artışı anti-apoptotik ve rejeneratif mekanizmaları zenginleştirerek hepatositlerdeki koruyucu mekanizmaları uyarılmaktadır (47). İnsülin direnci olan obez ratlarda TNF- α nötrleştirici antikorların insülin duyarlılığını geliştirebildiği gösterilmiştir (8). Birçok çalışma, TNF- α 'nın NAYKH ve NASH gelişiminde kilit rol oynadığını göstermektedir. TNF- α lipaz hormonunu uyararak serumda serbest yağ asitlerinin artmasına ve bunun sonucunda serbest yağ asitlerinin karaciğere girişine ve yağ birikimine yol açarak NAYKH'nın erken safhalarının gerçekleşmesine neden olmaktadır (48). Yapılan bir çalışmada, NAYKH'lı bireyler ile obez ve obez olmayan kişiler karşılaştırıldığında TNF- α , NAYKH'lı bireylerde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca sadece TNF- α 'nın NASH'li bireylerde fibrozun belirteci olabileceği gösterilmiştir. Ancak yapılan bir başka çalışmada ise, NAYKH'lı hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TNF- α düzeylerinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (49).

İnterlökin (IL) -6

İnterlökin (IL)-6 birçok hücre tipinden üretilmekte ve hem pro-hem de anti-inflamatuvar sitokin şeklinde görev almaktadır (49). IL-6'nın hepatositlerde insülin direncini uyardığı bilinmektedir (16). IL-6, immün hücre, hepatosit,

hematopoetik sistem hücreleri ve osteoklast gibi birçok hücreyi aktif hale getirmektedir. Dahası IL-6'nın inflamasyonun uyarılması ve immün yanıtın düzenlenmesi gibi birçok görevi bulunmaktadır (44). IL-6'nın karaciğer patofizyolojisindeki görevi karmaşıktır (14). İlk olarak mitokondriyal işlev bozukluğunun önlenmesi ve oksidatif stresi azaltması bakımından karaciğer yağlanmasında koruyucu etmen olarak düşünülmüştür. Ancak uzun süreli maruziyette karaciğer hasarına olan duyarlılığı arttırıp, hepatosit apoptozunu ve insülin direncini uyararak NASH gelişimine katkı sağlamaktadır. IL-6'nın NAYKH oluşumunda ikinci basamak olarak steatozdan NASH'e dönüşümde rol oynadığı düşünülmektedir (44). Yapılan bir çalışmada, sağlıklı bireylerin serum IL-6 düzeyleri steatozu olan bireylerin düzeyleri ile kıyaslandığında IL-6 düzeyinin NASH'li bireylerde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (44). Serum IL-6 düzeyinin 26 NASH, 19 steatoz, 38 obez ve 12 obez olmayan bireyde karşılaştırıldığı bir çalışmada, obez ve steatozlu bireylerde IL-6 düzeyi NASH'li bireylerden daha yüksek bulunmuştur (16). Başka bir çalışmada ise, yüksek IL-6 düzeyi karaciğerde fibrozla ilişkili bulunmuştur (50). IL-6'nın kısa dönemli koşullarda karaciğer için koruyucu etkisi olduğu ancak uzun dönemde incelendiğinde karaciğer hasarını arttırdığı gözlenmiştir (44).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Klinik çalışmalar dünya genelinde NAYKH'nın görülme sıklığının hızlı bir şekilde arttığını ortaya koymaktadır. Bu durum NAYKH'ı önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir. Hastalığın görülme sıklığındaki artış tedavi yollarının incelenmesine, oluşumundaki mekanizmaların araştırılmasına yönelik ilgiyi arttırmıştır. Son zamanlardaki çalışmalar, adipoz dokudan üretilen adipokin ya da adipositokinlerin hastalığın oluşumunda kilit rol oynayabileceğini göstermektedir. Adipokinlerin uzun dönemli enerji dengesi ve insülin duyarlılığı konusunda çeşitli rolleri bulunmaktadır. Adipoz doku miktarı normal düzeydeyken birçok adipokinin denge halinde olduğu görülmektedir. Adipoz doku genişledikçe oluşan adipokin değişiklikleri ilk zamanda insülin duyarlılığını koruma, steatoz

ve NASH'i önlemeye yönelik etkiler gösterirken inflamasyonun devam etmesiyle gerçekleşen adipokin değişiklikleri NAYKH için yararlı çok zararlı hale gelmektedir. Bunun yanı sıra, adipoz dokunun genişlemesiyle vücutta meydana gelen olumsuz değişimleri dengelemek için adipokinlerin serumdaki düzeyleri azalmakta ya da artmaktadır. NAYKH için belirlenmiş kesin bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Beslenme ve egzersizi kapsayan yaşam tarzı değişikliği hastalığın tedavisinde "altın standart" olarak kabul edilmektedir. Çalışmalara göre, tek bir adipokin ya da kombinasyonlarının hastalığın non-invaziv tanısında kullanımı için önerilmesi oldukça zordur. Adipokinlerin tedavi öncüsü olarak kullanıldığı çalışmalar yeni olmakla birlikte bu konuda daha çok araştırma yapılmasına gereksinme duyulmaktadır.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Stojavljevic S, Gomercic Palcic M, Virovic Jukic L, Smircic Duvnjak L, Duvnjak M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20(48):18070-18091.
2. Finelli C, Tarantino G. What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol* 2013;19(6): 802-812.
3. Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, Goodman ZD, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2016;65(8):1017-1025.
4. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(3):274-285.
5. Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28(4):637-653.
6. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Senturk H. From fatty liver to fibrosis: a tale of "second hit". *World J Gastroenterol* 2013;19(8):1158-1165.
7. Smith U, Andersson CX, Gustafson B, Hammarstedt A, Isakson P, Wallerstedt E. Adipokines, systemic inflammation and inflamed adipose tissue in obesity and insulin resistance. *Int Congr Ser* 2007;(1303):31-34.
8. Tordjman J, Guerre-Millo M, Clement K. Adipose tissue inflammation and liver pathology in human obesity. *Diabetes Metab*;34(6):658-663.
9. Kalafateli M, Triantos C, Tsochatzis E, Michalaki M, Koutroumpakis E, Thomopoulos K, et al. Adipokines levels are associated with the severity of liver disease in patients with alcoholic cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015;21(10):3020-3029.
10. Braunersreuther V, Viviani GL, Mach F, Montecucco F. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012;18(8):727-735.
11. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007;56(4):1010-1013.
12. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2016;65(8):1062-1079.
13. Duarte N, Coelho IC, Patarrão RS, Almeida JI, Penha-Gonçalves C, Macedo MP. How inflammation impinges on NAFLD: a role for Kupffer cells. *Biomed Res Int*, 2015;;0-11
14. Larter CZ, Farrell GC. Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: Which is the best target to treat? *J Hepatol* 2006;44(2):253-261.
15. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007;132(6):2169-2180.
16. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. The evolving role of leptin and adiponectin in chronic liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2006;101(11):2629-2640.
17. Tarantino G, Savastano S, Colao A. Hepatic steatosis, low-grade chronic inflammation and hormone/growth factor/adipokine imbalance. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (38): 4773-4783.
18. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Simple steatosis is a more relevant source of serum inflammatory markers than omental adipose tissue. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014;38(1):46-54.
19. Genc H, Dogru T, Kara M, Tapan S, Ercin CN, Acikel C, et al. Association of plasma visfatin with hepatic and systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2013;12 (4):548-555.
20. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF- α or adiponectin? *Hepatology* 2004;40(1):46-54.
21. Kukla M, Ciupinska-Kajor M, Kajor M, Wylezol M, Zwirska-Korczała K, Hartleb M, et al. Liver visfatin expression in morbidly obese patients with nonalcoholic fatty liver disease undergoing bariatric surgery. *Pol J Pathol* 2010;61(3):147-153.
22. Aller R, De Luis D, Izaola O, Sagrado MG, Conde R, Velasco M, et al. Influence of visfatin on histopathological changes of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2009;54(8):1772-1777.
23. Tsutsumi C, Okuno M, Tannous L, Piantedosi R, Allan M, Goodman D, et al. Retinoids and retinoid-binding protein expression in rat adipocytes *J Biol Chem* 1992;267(3):1805-1810.
24. Chang X, Yan H, Bian H, Xia M, Zhang L, Gao J, et al. Serum retinol binding protein 4 is associated with visceral fat in human with nonalcoholic fatty liver disease without known diabetes: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis* 2015;14(28):1-8.
25. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Schleicher E, et al. High circulating retinol-binding protein 4 is associated with elevated liver fat but not with total, subcutaneous, visceral, or intramyocellular fat in humans. *Diabetes Care* 2007;30(5):1173-1178.

26. Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, Raptis DD, Vasiloglou MF, Mantzoros CS. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2016;59(1):30-43.
27. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 2010;152(2):93-100.
28. Dalamaga M, Chou SH, Shields K, Papageorgiou P, Polyzos SA, Mantzoros CS. Leptin at the intersection of neuroendocrinology and metabolism: current evidence and therapeutic perspectives. *Cell Metab* 2013;18(1):29-42.
29. Frank S, Stallmeyer B, Kämpfer H, Kolb N, Pfeilschifter J. Leptin enhances wound re-epithelialization and constitutes a direct function of leptin in skin repair. *J Clin Invest* 2000;106(4):501-509.
30. Angulo P, Alba LM, Petrovic LM, Adams LA, Lindor KD, Jensen MD. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004;41(6):943-949.
31. Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG, Zavos C, Kountouras J. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2011;60(3):313-326.
32. Melgar-Lesmes P, Casals G, Pauta M, Ros J, Reichenbach V, Bataller R, et al. Apelin mediates the induction of profibrogenic genes in human hepatic stellate cells. *Endocrinology* 2010;151(11):5306-5314.
33. Hashim AM, Ali G, Hassan H, El-Sayed A, Amro Ayad M. Serum apelin level and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease and their relationship to histological severity of liver disease. *Med J Cairo Univ* 2014;82(1):363-368.
34. García-Díaz D, Campión J, Milagro FI, Martínez JA. Adiposity dependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers. *Mol Cell Biochem* 2007;305(1-2):87-94.
35. Shen C, Zhao CY, Wang W, Wang YD, Sun H, Cao W, et al. The relationship between hepatic resistin overexpression and inflammation in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterol* 2014;14(39):1-8.
36. Bajaj M, Suraamornkul S, Hardies L, Pratipanawatr T, DeFronzo R. Plasma resistin concentration, hepatic fat content, and hepatic and peripheral insulin resistance in pioglitazone-treated type II diabetic patients. *Int J Obes (Lond)* 2004;28(6):783-789.
37. Jarrar M, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(5):412-421.
38. Hatzigelaki E, Herder C, Tsiavou A, Teichert T, Chounta A, Nowotny P, et al. Serum chemerin concentrations associate with beta-cell function, but not with insulin resistance in individuals with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *PloS one* 2015;10(5):e0124935.
39. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007;148(10):4687-4694.
40. Krautbauer S, Wanninger J, Eisinger K, Hader Y, Beck M, Kopp A, et al. Chemerin is highly expressed in hepatocytes and is induced in non-alcoholic steatohepatitis liver. *Exp Mol Pathol* 2013;95(2):199-205.
41. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Ramírez B, Rotellar F, Valentí V, et al. Increased levels of chemerin and its receptor, chemokine-like receptor-1, in obesity are related to inflammation: tumor necrosis factor- α stimulates mRNA levels of chemerin in visceral adipocytes from obese patients. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9(2):306-314.
42. Sell H, Divoux A, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, Bedossa P, et al. Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2892-2896.
43. Kukla M, Zwirska-Korczala K, Hartleb M, Waluga M, Chwist A, Kajor M, et al. Serum chemerin and vaspin in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2010;45(2):235-242.
44. Jamali R, Razavizade M, Arj A, Aarabi MH. Serum adipokines might predict liver histology findings in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2016;22(21): 5096-5103.
45. Polyzos S, Kountouras J, Zavos C. The multi-hit process and the antagonistic roles of tumor necrosis factor- α and adiponectin in non alcoholic fatty liver disease. *Hippokratia* 2009;13(2):127.
46. Tilg H, Hotamisligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterol* 2006;131(3):934-945.
47. Wullaert A, van Loo G, Heyninck K, Beyaert R. Hepatic tumor necrosis factor signaling and nuclear factor- κ B: effects on liver homeostasis and beyond. *Endocr Rev* 2007;28(4):365-386.
48. Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, Mittendorfer B, Zierath JR, Pedersen BK. Tumor necrosis factor- α induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes* 2005;54(10):2939-2945.
49. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 2003;278(46):45777-45784.
50. Lemoine M, Ratziu V, Kim M, Maachi M, Wendum D, Paye F, et al. Serum adipokine levels predictive of liver injury in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2009;29(9):1431-1438.