



## Pankreatik Steatoz: Tanisi Ve Klinik Önemi Pancreatic steatosis: diagnosis and clinical significance

Murat Dağdeviren<sup>1</sup>, Mustafa Altay<sup>1</sup>, Emre Nalbant<sup>2</sup>

*1 Keçiören Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği  
2 Cizre Devlet Hastanesi Radyoloji Birimi*

### OZET

Pankreatik steatoz (PS), abdominal görüntüleme yöntemlerinin son yıllarda artan kullanımıyla genellikle insidental olarak karşımıza çıkan, ancak çoğu zaman göz ardı edilen bir durumdur. Bunun nedeni de PS'un klinik öneminin henüz tam olarak ortaya konulamamış olmasıdır. Ancak özellikle son yıllarda PS'un diyabet, metabolik sendrom, akut ve kronik pankreatit, pankreas kanseri gibi hastalıklarla olan ilişkisine yönelik yapılan çalışmalar mevcuttur. Bu derlemede PS'un etiyolojisi, tanısı, tedavisi ve klinik özellikleri son literatür bilgileri ve güncel yaklaşımlar eşliğinde değerlendirildi.

**Anahtar Kelimeler:** pankreatik steatoz, diabetes mellitus

### ABSTRACT

Pancreatic steatosis (PS), with increased use of abdominal imaging in recent years generally appears as incidental. But it is a condition that is often overlooked. The reason for this is not yet fully demonstrated the clinical significance of PS while. However, in recent years, there are some studies conducted on the relationship with ps and other disease such as diabetes, metabolic syndrome, acute and chronic pancreatitis and pancreatic cancer. In this review, the etiology, diagnosis, treatment and clinical characteristics of ps were evaluated in the light of recent literature and current approach.

**Key words:** pancreatic steatosis, diabetes mellitus

**Corresponding Author:** Murat Dağdeviren  
**Address:** Keçiören Eğitim Ve Araştırma Hastanesi  
Endokrinoloji Kliniği  
Ankara/Turkey

**E-mail:** muratdagdeviren61@hotmail.com  
**Phone:** +90 505 5080702

**Başvuru Tarihi/Received:** 14-10-2016  
**Kabul Tarihi/Accepted:** 02-02-2017





## GİRİŞ

Pankreatik steatoz (PS), yağ hücrelerinin pankreas dokusuna infiltrasyonu ile oluşan histopatolojik bir durumdur. Ektopik yağ infiltrasyonu, özellikle obezite ile ilişkili olan ve pankreasın yanı sıra karaciğer, kalp, böbrek, çizgili kaslar gibi birçok organda görülebilen bir patolojidir (1,2). Bu infiltrasyonun, mekanizması ve klinik önemi en iyi bilinen örneği karaciğerde meydana gelen non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve non-alkolik steatohepatit (NASH)' dir. Pankreatik steatozun klinik önemi ise henüz tam olarak bu kadar açık bir şekilde ortaya konulabilmiş değildir. Bununla birlikte, son yıllarda özellikle PS ve diyabet ilişkisine yönelik yapılan ciddi çalışmalar mevcuttur.

Pankreatik yağ infiltrasyonu ile ilgili 1920'lerden itibaren çeşitli araştırmalar yapılmış ve pankreatik lipomatozis, pankreatik steatoz, yağlı pankreas, lipomatöz pseudohipertrofi, non-alkolik yağlı pankreas hastalığı (NAFPD) gibi çeşitli isimlendirmeler ortaya konulmuştur (5-11). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda ise daha çok pankreatik steatoz veya yağlı pankreas terimleri kullanılmaktadır.

1920 yılında Schaefer pankreas ağırlığı ile vücut ağırlığı arasında doğru orantılı bir ilişki tespit etmiştir (12). 1933 yılında Ogilvie normal kilolu kadavralarda pankreatik steatoz oranını %9, obez kadavralarda ise %17 olarak bulmuştur (13). 1960 ve 1970'li yıllarda yapılan bazı çalışmalarda da pankreatik steatoz ile yaş, obezite ve tip 2 DM arasında ilişki tespit edilmiştir (14-15). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) görüntülemelerinin devreye girmesi ile de obezite ile pankreatik steatoz arasındaki ilişki daha net olarak ortaya konulmuştur (16).

## FİZYOPATOLOJİ, ETİYOLOJİ VE KLİNİK

Dolaşımdaki yağ asitlerinin pankreas dokusuna birikimi ile pankreas parankimindeki adiposit düzeyi ve intrasellüler yağ hücresi miktarı artar (17). Yine adacık hücrelerinde de trigliserit miktarında artış meydana gelir. Bu yağ infiltrasyonu sonucunda oluşan oksidatif stres altında meydana gelen lokal sitokinler inflamasyona ve organ disfonksiyonuna neden olur.

Pankreatik steatozun klinik olarak tespit edilebilen belirgin bir bulgu veya semptomu yoktur. Genellikle abdominal görüntüleme yöntemlerinde insidental olarak veya otopsi incelemelerinde histolojik olarak tespit edilir.

Pankreatik steatozun en önemli nedeni obezitedir (18-22). Obezite birçok organda olduğu gibi pankreasta da adiposit infiltrasyonuna neden olur (23). Yine yaş ile pankreatik steatoz arasında doğru orantılı bir ilişki gösterilmiştir (9,24). PS yapan nedenler tablo 1'de verilmiştir (Tablo-1) (25).

Tablo 1 : Pankreatik steatoz nedenleri

|  |
|--|
| • Obezite  |
| • İleri yaş  |
| • <u>Malnütrisyon</u>  |
| • <u>Konjenital anomaliler</u> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ <u>Kistik Fibrozis</u></li><li>✓ <u>Shwachman-Diamond Sendromu</u></li><li>✓ <u>Johanson-Blizzard Sendromu</u></li><li>✓ <u>Heterozigot karboksil ester lipaz mutasyonu</u></li></ul> |
| • <u>Aşırı demir yükü</u> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ <u>Hemokromatozis</u></li><li>✓ <u>Beta talasemi major kan tx.</u></li></ul>   |
| • <u>İlaçlar</u> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ <u>Steroid</u></li><li>✓ <u>Gemsitabin</u></li><li>✓ <u>Rosiglitazon</u></li></ul>  |
| • <u>Virüsler</u> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ <u>Reovirüsler</u></li><li>✓ <u>Hepatit B</u></li><li>✓ <u>HIV</u></li></ul>   |

Yapılan birçok çalışmada PS'un obezite, tip 2 DM, metabolik sendrom, NAFLD, NASH gibi hastalıklar ile ilişkisi olduğuna dair bulgular elde edilmiş olmakla birlikte obezite dışındaki diğer hastalıklarla arasında bir neden-sonuç



ilişkisi olup olmadığı ve PS'un klinik önemi tam olarak ortaya konulamamıştır (25-28).

Obezite PS için en önemli risk faktörü ve etiyolojik nedendir. Bunun yanı sıra PS ile tip 2 DM arasında da anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. Lipotoksisitenin beta hücre disfonksiyonuna yol açtığı bilinen bir durumdur (29). Hayvan modellerinde pankreas beta hücrelerindeki trigliserid aşırı yükünün lipotoksisite ve lipoapopitozise aracılık yaptığı gösterilmiştir (30). PS'da da artan pankreatik trigliserid düzeylerinin, beta hücrelerinde de trigliserid düzeyini arttırdığı ve disfonksiyona neden olduğu düşünülmektedir (27). Bir başka hipotez de intrapancreatik adipositlerin beta hücreleri üzerinde negatif parakrin etkisi olduğu yönündedir (25).

Wang ve ark. 8097 kişi ile yaptıkları geniş kapsamlı çalışmada PS ile tip 2 DM arasında bir ilişki tespit etmişlerdir (31). Yine Ou ve ark. 7464 katılımcının yer aldığı çalışmalarında diyabet ve prediyabet ile yağlı pankreas arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir (32). Hatta literatürde insülin rezistansı ile PS arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (33). Yine yapılan bazı çalışmalarda PS ile beta hücre disfonksiyonu arasında ilişki gösterilmiştir (34-35). Tüm bu çalışmaların yanı sıra, literatürde PS ile tip 2 DM arasında belirgin bir ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Saisho ve ark. yapmış oldukları çalışmalarında PS ile tip 2 DM arasında bir ilişki ortaya koyamamışlardır (24). Bu durumu destekleyen çalışmalar Van der Zijle ve ark. tarafından da ortaya konulmuş ve PS ile hiperglisemi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (36,37). Kühn ve ark. da PS'un diyabet ve prediyabetle ilişkisi olmadığını ortaya koyan bir çalışma yayınlamışlardır (38). Tüm bu çalışmaların sonucunda da bazı araştırmacılar PS'un beta hücre disfonksiyonuna yol açmadığı ve tip 2 DM etiyolojisinde rolü olmadığını kanaatine

sahip olmuşlardır. Bu zamana kadar bahsedilen ve PS ile glukoz metabolizmasındaki bozukluklar arasındaki ilişkileri araştıran tüm çalışmaların kesitsel çalışmalar olması ve ortaya çıkan farklı bulgulara bağlı olarak gelişen görüş ayrılıkları, daha kapsamlı ve uzun zamanlı çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır. Bu kapsamda yakın zamanda yayınlanan Yamazaki ve ark.'nın ortaya koyduğu kohort çalışmasında; başlangıçtaki kontrastsız BT taramalarında PS olup diyabeti olmayan hastaların 5 yıllık takiplerinde, diyabet gelişiminde anlamlı bir risk artışı olmadığı ve PS'un gelecekteki diyabet gelişimi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (39). Yine aynı çalışma, PS'un tip 2 DM etiyolojisinde direkt olarak rol almadığı ancak her iki durumun da obezitenin birer sonucu olarak birlikte görülme olasılığının yüksek olduğu görüşünü doğrulamaktadır.

Pankreatik steatoz ile sık birliktelik gösteren diğer iki durum da metabolik sendrom ve NAFLD'dir (2,26,40,41). Van Geenen ve ark. 80 postmortem hasta üzerinde yaptıkları histolojik incelemede PS ile NAFLD arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir (2). Yine Patel ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada, karaciğer biyopsisi ile NAFLD tanısı almış hastalarda, pankreastaki yağ oranı ile karaciğerdeki steatozun derecesinin pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (42). Lee ve ark. metabolik sendromlu hastaların %76.9'unda PS olduğunu göstermiştir (40). Ancak bu iki durumda da nedensel bir ilişkiden çok benzer etiyolojik faktörlere bağlı bir ilişki olduğu düşünülmektedir.

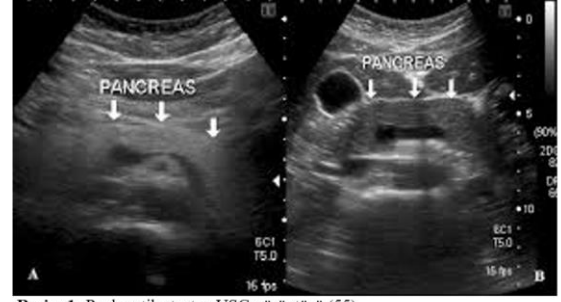
Yağ hücrelerinin pankreas asiner hücrelerinde birikimi ile ekzokrin pankreas yetmezliği geliştiğine dair bazı görüşler vardır (43). Ancak bu mekanizma tam olarak doğrulanabilmiş değildir. Bu konuyla ilgili az sayıda vaka sunumu şeklinde çalışmalar vardır ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç

duyulmaktadır. Ayrıca PS'un akut pankreatit, kronik pankreatit ve pankreas kanseri gelişimine yol açtığı; üstelik pankreas cerrahisi sonrası pankreatik fistül gelişim riskini arttırdığı yönünde bazı hipotezler mevcut olmakla birlikte bunlarla ilgili de çok daha geniş kapsamlı ve ciddi çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (25,40). Mathur ve ark. yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında 40 pankreatik adenokarsinomlu hastayı lenf nodu pozitif ve lenf nodu negatif olarak iki gruba ayırarak incelemiştir (44). Her iki grup da aralarında yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, komorbid hastalıklar, tümör boyutu ve rezeksiyon düzeyi açısından anlamlı bir farklılık olmayacak şekilde 20 hastadan oluşturulmuştur. Lenf nodu pozitif grupta pankreatik yağ düzeyi daha fazla, fibrozis düzeyi daha az ve ortalama yaşam süresi daha kısa olarak bulunmuştur. Bu çalışma ile pankreatik steatozun tümörün mikroçevresini değiştirdiği, yayılımı arttırdığı ve yaşam süresini kısalttığı sonucuna varılmıştır.

### TANI

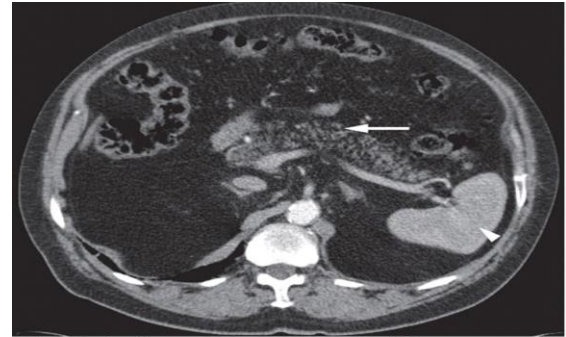
Pankreatik steatoz tanısında kullanılacak spesifik bir biyokimyasal belirteç bulunmamaktadır. Tanı görüntüleme yöntemleri veya histolojik inceleme ile konulur.

Ultrasonografi (USG) pankreatik steatoz tanısında en sık başvurulan yöntemdir. USG incelemede yağlı pankreas tipik olarak hiperekojen görülür (Resim-1) (45,46). Ekojenite değerlendirilirken böbrek parankimi referans olarak alınır ve böbrekten daha yüksek pankreas ekojenitesi yağlanma olarak değerlendirilir (40). Ancak hem pankreasın lokalizasyonu hem de bu hastaların genellikle obez hastalar olması nedeniyle USG ile tespit zordur. Ayrıca pankreatik fibrozis de sonografik olarak hiperekojen bir görünüme neden olmaktadır (46). Pankreatik steatozun tespitinde BT ve MR daha yararlı tetkiklerdir.



Resim 1: Pankreatik steatoz USG görüntüsü (55).  
A: Diffüz pankreatik steatoz B: Normal pankreas

Pankreatik steatoz kontrastlı veya kontrastsız BT ile değerlendirilebilir (Resim-2). Yağlı pankreas BT'de parankim içine uzanan yağ dansiteleri ve buna sekonder pankreatik lobüllerin izole olarak seçilebilir hale gelmesi şeklinde görülebilir (47). Komplet yağlı pankreas ise adipoz doku ile eş dansitede hipodens olarak görülür (48). Yağlanma düzeyi Hounsfield Unit (HU) kullanılarak tespit edilebilir. Ancak pankreatik steatoz için belirlenmiş bir HU cut-off değeri olmadığı için dalak ile korelasyon sağlanarak, dalak parankimine göre negatif bir HU değeri bulunur.



Resim 2: Pankreatik steatoz BT görüntüsü. Courtesy of T.L. Bollen, St Antonius Hospital, The Netherlands (25).

Pankreatik steatozu saptamada en iyi görüntüleme yöntemi MR'dır (45,49). İn-phase, out-of-phase gibi bazı MR teknikleri ile pankreas lipid ölçümü yapılabilir (50,51). T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda steatotik pankreas karaciğere göre daha parlak izlenirken; out-of-phase sekanslarda ise sinyal kaybı gözlenir. Short time inversion recovery (STIR) ağırlıklı sekanslarda da yağ tipik olarak sinyalsizdir (52). Magnetik rezonans spektroskopisi (MRS) yöntemi ile ise non-invaziv olarak ektopik



trigliserid düzeyi ölçülebilir (53). Ayrıca ERCP kullanımı ile ciddi pankreatik steatozun pankreatik karsinomu andıracak şekilde duktal obstruksiyon ile seyredebileceği gösterilmiştir (54).

Pankreatik steatozun tanısında şu an için altın standart yöntem histolojik değerlendirme olmakla birlikte, MRS ile de histolojik değerlendirmeye yakın sonuçlar elde edilebilmektedir. Ulaşımı ve uygulaması daha kolay olan yöntemler içinde ise BT görüntüleme ön plana çıkmaktadır (56,57).

### TEDAVİ

Pankreatik steatozun henüz etkinliği gösterilmiş spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Tedavi etiyolojik nedene yöneliktir. Obez hastalarda yaşam tarzı değişikliği, diyet ve egzersiz gibi kilo verdirici tedaviler etkili olabilir. Yine toksik ajanlara bağlı gelişen steatoz da tedavi yaklaşımı maruziyetin ortadan kaldırılmasıdır.

### SONUÇ

Pankreatik steatozun en önemli nedeninin obezite olduğu bugün artık bilinen bir durumdur. Günümüzde obezite insidansı ve prevalansının ulaştığı ciddi boyutlar göz önünde bulundurulduğunda, PS görülme riski de oldukça artmıştır. Ancak PS'un klinik öneminin henüz tam olarak ortaya konulamamış olması, obezite ile seyreden diğer durumlara göre biraz daha göz ardı edilmesine yol açmaktadır. PS'un tip 2 DM ile ilişkisi, özellikle son dönemlerde üzerinde en sık durulan durumdur. Bununla ilgili önemli çalışmalar mevcut olmakla birlikte bu ilişkinin klinikteki önemi henüz tam olarak ortaya konulabilmiş değildir. Yine PS'un akut pankreatit ve pankreas kanseri ile olan ilişkisine yönelik hipotezler oldukça önemlidir. Ancak bunlarla ilgili çok kısıtlı yayınlar mevcuttur. PS'un pankreas kanseri gelişiminde

bir risk faktörü ve pankreas kanserli hastalarda prognozu etkileyebilecek bir faktör olup olmayacağı ile ilgili çok daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. PS'un tüm bu bahsedilen hastalıklarla obeziteden bağımsız olarak bir ilişkisinin olup olmadığı, kesin olarak ortaya konulması gereken en önemli durumdur. Bu durumla ilgili, obezite dışındaki etiyolojik nedenlere bağlı olarak gelişen PS hastalarında uzun dönemli takiplere dayanan çalışmalar daha anlamlı ve önemli sonuçlar verebilir.

### KAYNAKLAR

1. Van Herpen, N. A. & Schrauwen-Hinderling, V. B. Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity. *Physiol. Behav.* 94, 231–241 (2008).
2. Van Geenen, E. J. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas* 39, 1185–1190 (2010).
3. McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:S17–S29.
4. Wanless IR, Shiota K. The pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and other fatty liver diseases: a four-step model including the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2004;24:99–106.
5. Olsen, T. S. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. A* 86a, 367–373 (1978).
6. Wilson, J. S., Somer, J. B. & Pirola, R. C. Chronic ethanol feeding causes accumulation of serum cholesterol in rat pancreas. *Exp. Mol. Pathol.* 41, 289–297 (1984).
7. Altinel, D. et al. Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas: a clinicopathologically distinct entity. *Pancreas* 39, 392–397 (2010).
8. Larsen, M. O. et al. Beta-cell function and islet morphology in normal, obese, and obese betacell mass-reduced Gottingen minipigs. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 288, E412–E421 (2005).
9. Mathur, A. et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB (Oxford)* 9, 312–318 (2007).
10. Patel, S., Bellon, E. M., Haaga, J. & Park, C. H. Fat replacement of the exocrine pancreas. *AJR Am. J. Roentgenol.* 135, 843–845 (1980).
11. Winston, C. B., Mitchell, D. G., Outwater, E. K. & Ehrlich, S. M. Pancreatic signal intensity on T1weighted fat saturation MR images: clinical correlation. *J. Magn. Reson. Imaging* 5, 267–271 (1995).
12. Schaefer JH. The normal weight of the pancreas in the adult human being: a biometric study. *Anat Rec.* 1926;32:119–32
13. Ogilvie, R. The island of langerhans in 19 cases of obesity. *J. Pathol.* 37, 473–481 (1933).
14. Olsen TS. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight. *Acta Microbiol Scand Sect A.* 1978;86:367–73.
15. Walters MN. Adipose atrophy of the exocrine pancreas. *J Pathol Bact.* 1966;92:547–57.
16. Mathur A. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB (Oxford).* 2007; 9(4) : 312-318
17. Pinnick, K. E. et al. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity (Silver Spring)* 16,522-530 (2008).
18. Fraulob, J. C., Ogg-Diamantino, R., Fernandes-Santos, C., Aguila, M. B. & Mandarim-de-Lacerda, C. A. A mouse model of metabolic syndrome: insulin resistance, fatty liver and non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) in C57BL/6 mice fed a high fat diet. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 46, 212–223 (2010).





19. Gaujoux, S. et al. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 148, 15–23 (2010).
20. Heni, M. et al. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 26, 200–205 (2010).
21. Rosso, E. et al. The role of “fatty pancreas” and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J. Gastrointest. Surg.* 13, 1845–1851 (2009).
22. Zyromski, N. J. et al. Nuclear magnetic resonance spectroscopy-based metabolomics of the fatty pancreas: implicating fat in pancreatic pathology. *Pancreatology* 9, 410–419 (2009).
23. Pinnick, K. E. et al. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity (Silver Spring)* 16, 522–530 (2008).
24. Saisho, Y. et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin. Anat.* 20, 933–942 (2007).
25. Smits MM and Van Geenen EJM. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 8, 169–177 (2011).
26. Zhou J. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population.
27. Lee Y. Pancreatic steatosis: harbinger of type 2 diabetes in obese rodents. *International Journal of Obesity* (2010) 34, 396–400.
28. Van Geenen EJ. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas.* 2010 Nov; 39(8):1185–90.
29. Van Raalte, D. H., van der Zijl, N. J. & Diamant, M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 13, 478–485 (2010).
30. Lee, Y. et al.  $\beta$ -cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte- $\beta$ -cell relationships. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 91, 10878–10882 (1994).
31. Wang CY, Ou HY, Chen MF, Chang TC, Chang CJ. Enigmatic ectopic fat: prevalence of non-alcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000297
32. Ou HY, Wang CY, Yang YC, Chen MF, Chang CJ. The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes. *PLoS One* 2013; 8:e62561
33. Wong VW, Wong GL, Yeung DK, et al. Fatty pancreas, insulin resistance, and  $\beta$ -cell function: a population study using fat-water magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:589–597
34. Heni M, Machann J, Staiger H, et al. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:200–205
35. Yokota K, Fukushima M, Takahashi Y, Igaki N, Seino S. Insulin secretion and computed tomography values of the pancreas in the early stage of the development of diabetes. *J Diabetes Investig* 2012;3:371–376
36. Van Raalte, D. H., van der Zijl, N. J. & Diamant, M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 13, 478–485 (2010).
37. Van der Zijl, N. J. et al. Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on  $\beta$ -cell function in individuals with impaired glucose metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* doi:10.1210/jc.2010–1722.
38. Kuhn JP, Berthold F, Mayerle J, et al. Pancreatic steatosis demonstrated at MR imaging in the general population: clinical relevance. *Radiology* 2015;276:129–136
39. Yamazaki H. Lack of independent association between fatty pancreas and incidence of type 2 diabetes mellitus: 5-year Japanese cohort study. *Diabetes Care* July 15, 2016.
40. Lee, J. S. et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J. Gastroenterol.* 15, 1869–1875 (2009).
41. Sepe PS, Ohri A, Sanaka S, Berzin TM, Sekhon S, et al. (2011) A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. *Gastrointest Endosc* 73:987–993
42. Patel NS, Peterson MR, Brenner DA, Heba E, Sirlin C, Loomba R. Association between novel MRI-estimated pancreatic fat and liver histology-determined steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:630–9.
43. Cnop, M., Hannaert, J. C., Hoorens, A., Eizirik, D. L. & Pipeleers, D. G. Inverse relationship between cytotoxicity of free fatty acids in pancreatic islet cells and cellular triglyceride accumulation. *Diabetes* 50, 1771–1777 (2001).
44. Mathur A, Zyromski NJ, Pitt HA, Al-Azzawi H, Walker JJ, Saxena R, Lillemoie KD. Pancreatic steatosis promotes dissemination and lethality of pancreatic cancer. *J Am Coll Surg* 2009; 208:989–94.
45. Al-Haddad, M. et al. Risk factors for hyperchogenic pancreas on endoscopic ultrasound: a case-control study. *Pancreas* 38, 672–675 (2009).
46. Schneider, K., Harms, K. & Fendel, H. The increased echogenicity of the pancreas in infants and children: the white pancreas. *Eur. J. Pediatr.* 146, 508–511 (1987).
47. Katz, D. S. et al. Using CT to reveal fat-containing abnormalities of the pancreas. *AJR Am. J. Roentgenol.* 172, 393–396 (1999).
48. Lozano, M. et al. Lipomatosis of the pancreas: an unusual cause of massive steatorrhea. *Pancreas* 3, 580–582 (1988).
49. Raffaele Pezzilli, Lucia Calculli. Pancreatic steatosis: Is it related to either obesity or diabetes mellitus?. *World J Diabetes* 2014 August 15; 5(4): 415–419
50. Schwenzer, N. F. et al. Quantification of pancreatic lipomatosis and liver steatosis by MRI: comparison of in/opposed-phase and spectral-spatial excitation techniques. *Invest. Radiol.* 43, 330–337 (2008).
51. Kovanlikaya, A. et al. Obesity and fat quantification in lean tissues using three-point Dixon MR imaging. *Pediatr. Radiol.* 35, 601–607 (2005).
52. Kim, H. J. et al. Focal fatty replacement of the pancreas: usefulness of chemical shift MRI. *AJR Am. J. Roentgenol.* 188, 429–432 (2007).
53. Lingvay, I. et al. Noninvasive quantification of pancreatic fat in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 4070–4076 (2009).
54. Kim, K. H. et al. Endoscopic retrograde pancreatographic findings of pancreatic lipomatosis. *J. Korean Med. Sci.* 14, 578–581 (1999).
55. De Oliveira Andrade L. J. Pancreatic steatosis and its association with nonalcoholic fatty liver disease evaluated by ultrasonography. *Brazilian Journal of Medicine and Human Health.* 2015 mes;3(2):37–43
56. Feigelson, J. et al. Imaging changes in the pancreas in cystic fibrosis: a retrospective evaluation of 55 cases seen over a period of 9 years. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 30, 145–151 (2000).
57. Lin, w. C., Chen, J. H., Lin, C. H. & Shen, w. C. Rapidly progressive pancreatic lipomatosis in a young adult patient with transfusion-dependent myelodysplastic syndrome. *J. Formos. Med. Assoc.* 106, 676–679 (2007).

