



Alkole Bağlı Olmayan Hepatik Steatoz ve Diyetle Doymuş Yağ Asitleri: Olası Mekanizmalara Güncel Bakış

Non-Alcoholic Hepatic Steatosis and Dietary Saturated Fatty Acids: A Current Overview of Possible Mechanisms

Funda TAMER, Reyhan NERGİZ ÜNAL

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

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Reyhan NERGİZ ÜNAL
Hacettepe Üniversitesi Sağlık
Bilimleri Fakültesi Beslenme ve
Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye
E-posta: rnergiz@hacettepe.edu.tr

Geliş tarihi \ Received : 03.04.2019
Kabul tarihi \ Accepted : 24.04.2019
Elektronik yayın tarihi : 05.08.2019
Online published

Bu makaleye yapılacak atıf:
Cite this article as:
Tamer F, Nergiz Ünal R. Alkole
bağlı olmayan hepatik steatoz ve
diyetle doymuş yağ asitleri: Olası
mekanizmalara güncel bakış.
Akd Tıp D 2020;2:154-67.

Funda TAMER
ORCID ID: 0000-0002-5626-9039
Reyhan NERGİZ ÜNAL
ORCID ID: 0000-0002-3143-7710

ÖZ

Günümüzde hazır işlenmiş besinlerin tüketimindeki artış kronik hastalıkların ortaya çıkmasında önemli bir sağlık tehdidi olarak değerlendirilmektedir. Batı toplumlarında en sık karşılaşılan kronik karaciğer hastalıklarının başında alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması hastalıkları bulunmaktadır. Bu hastalıkların başlatıcısı olarak kabul edilen hepatik steatoz, genellikle insülin direnci ile seyreden, karaciğerde yüksek miktarda lipid depolanması ile karakterize bir bozukluktur. Diyetle alınan yağ asitlerinin tür ve miktarı karaciğerde lipid metabolizması, insülin duyarlılığı ve inflamasyonu etkileyerek hepatositlerde aşırı miktarda lipid birikimi ve dolaylı hücrel disfonksiyona neden olabilmektedir. Doymuş yağ asitlerinin uluslararası rehberlerde önerilen düzeylerin üzerinde tüketilmesi, karaciğerde yağ asit biyosentezi, lipid metabolizması ve insülin sinyalizasyonunu etkileyebilmektedir. Böylece oluşan hepatik steatoz, pro-inflamatuvar yolların aktivasyonu ile ilişkili sitokinlerin sentezi ve Toll-benzeri reseptörler gibi kalıp tanıma reseptörlerinin aktivasyonunu artırmaktadır. Diyetle doymuş yağ asitleri ve alkole bağlı olmayan hepatik steatoz ve altında yatan mekanizmalar ile ilgili güncel çalışmalar artarak devam etmektedir. Bu derleme, diyetle yüksek doymuş yağ asitleri alınmasının hepatik steatoz oluşumu mekanizmalarına olan etkilerini değerlendirmek amacıyla yazılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Hepatik steatoz, Doymuş yağ asitleri, Yağ asit biyosentezi, Lipid metabolizması, İnsülin direnci, İnflamasyon

ABSTRACT

Increased consumption of processed foods is currently recognized as a central factor in the development of chronic diseases. In Western societies, non-alcoholic fatty liver disease is emerging as one of the most common liver diseases. Hepatic steatosis is the first stage in the course of these diseases characterized by a high amount of lipid accumulation in the liver, which is associated with insulin resistance. The type and amount of fatty acids in the diet can affect the lipid metabolism, insulin sensitivity and inflammation, and lead to excessive lipid accumulation in the hepatocytes and cellular dysfunction. Consumption of a larger amount of saturated fatty acids than the recommendation of health authorities may influence de novo lipogenesis, lipid metabolism and insulin signaling in the liver. Henceforth, hepatic steatosis increases the synthesis of cytokines and activation of pattern recognition receptors such as Toll-like receptors that are related to the activation of proinflammatory pathways. Data on the relationship between dietary saturated fatty acid intake and nonalcoholic fatty liver disease and the underlying mechanisms is rapidly increasing. This review was written in order to evaluate the effects of the consumption of highly saturated fatty acids on the hepatic steatosis development mechanisms.

Key Words: Hepatic steatosis, Saturated fatty acids, Fatty acid biosynthesis, Lipid metabolism, Insulin resistance, Inflammation

1. GİRİŞ

Son yıllarda, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile abdominal obezite gibi metabolik sendrom bileşenlerinin görülme sıklığındaki artış, kronik hastalıklarla birlikte alkole bağlı olmayan (non-alkolik) yağlı karaciğer hastalıklarının (NAFLD) sıklığında dramatik bir artışa neden olmaktadır (1).

Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması hastalıklarının başlatıcısı olarak kabul edilen hepatik steatoz (basit karaciğer yağlanması-NAFL), yüksek miktarda trigliserid içeren mikro ve/veya makroveziküler lipid damlacıklarının hepatositlerde birikmesi olarak tanımlanmaktadır (2). Hepatik steatoz, inflamasyon ve oksidatif stres gibi ikincil faktörlerin etkisiyle terminal dönem kronik karaciğer hastalıklarına gidebilen patolojik süreçleri başlatması açısından dikkatleri çekmektedir. Eşlik eden herhangi bir patofizyolojik durum olmadığı sürece klinik bir belirti vermemektedir, ancak ilerleyen dönemde hastalığın seyri etkileyen bahsedilen etmenlere olan duyarlılığın artması ile prognozu ağırlaşmaktadır.

Lipid metabolizması yoğun olarak karaciğerde gerçekleşmektedir ve buna bağlı olarak diyetle yağ asitleri ve metabolitlerinin karaciğer yağlanması hastalıklarının patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Kapsamlı çalışmalar, diyetle alınan yağ asitleri ve hepatik steatoz arasında ilişki olduğunu bildirmiştir (3, 4). Diyetle alınan yağ asitlerinin cinsi ve oranı karaciğer hücrelerinde insülin direnci, lipogenez ve inflamatuvar yanıtı etkileyerek hepatik steatoz oluşumu ve ilerlemesi açısından önem kazanmaktadır.

2. Alkole Bağlı Olmayan Karaciğer Yağlanması

2.1. Tanımı

İnsülin direnci ile karakterize NAFLD; etkileyen bir enfeksiyon, ilaç kullanımı veya önemli düzeyde alkol tüketimi gibi ikincil nedenler olmadan hepatositlerde lipid birikimi ile karakterize bir dizi karaciğer bozukluğunu tanımlamaktadır. Bu hastalıklar; histolojik olarak hepatik steatoz ve alkole bağlı olmayan steatohepatit (NASH) olarak sınıflandırılmaktadır. Steatohepatit oluşumu; fibroz, siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom gibi durumlara neden olması açısından klinik olarak önem taşımaktadır (5).

Hepatik steatozun karaciğer biyopsisinde patolojik bulgular göstermediği; steatohepatite prognozu sırasında ise inflamasyon, oksidatif stres, hepatoselüler balonlaşma dejenerasyonu, hepatosit hasarı ve/veya fibroz gibi bulgulara rastlanabildiği belirtilmektedir (6). Hastalarının önemli bir kısmında progresif karaciğer fibrozu, siroz ve hepatoselüler karsinoma neden olabilen NASH tablosu ortaya çıkmaktadır.

Karaciğerde biriken trigliserid konsantrasyonunun karaciğer ağırlığının %5'inin üzerine çıkması sonucunda hepatik steatoz durumu ortaya çıkmaktadır (7). Klinik uygulamalarda Dünya Gastroenteroloji Organizasyonu ve Amerikan Gastroenteroloji Birliği (AGA), karaciğer yağlanması hastalıklarında tam tanılama için histolojik değerlendirme (yağlanma veya steatohepatit aşama ve derecesinin belirlenmesi) ve hastalığın klinik etiyolojisinin (kronik alkol tüketimi, insülin direnci, ilaç kullanımı, dislipidemi, toksik etmenler gibi) değerlendirilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır (8, 9). Görüntüleme veya biyopsi ile tespit önemli olmakla birlikte, tanı için altın standart karaciğer biyopsisi olarak kabul edilmektedir. Ancak invazif bir yöntem olan biyopsi yerine daha düşük hassasiyeti olan görüntüleme yöntemleri sıklıkla tercih edilmektedir.

Karaciğer yağlanmasının progresyonu ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için üç farklı klinik skorlama sistemi bulunmaktadır. Bunlar; (i) NASH Klinik Araştırmalar Patoloji Komitesi'nin (The Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network) aktivite skoru, (ii) steatoz, aktivite ve fibroz skoru, ve (iii) Brunt skorlama sistemidir. Uluslararası düzeyde sık kullanılan NASH Klinik

Tablo 1: NASH Klinik Araştırmalar Patoloji Komitesi NAFLD histolojik skorlama sistemi (10).

Steatoz, aşama (0-3)	Aşama
<%5	0
%5-33	1
%34-66	2
>%66	3
Lobular inflamasyon (0-3)	
Foci yok	0
< 2 foci/ 200 x alan	1
2-4 foci/ 200 x alan	2
> 4 foci/ 200 x alan	3
Hepatosit balonlaşması (0-2)	
Yok	0
Az balon hücresi	1
Balonlaşmış çok sayıda hücre	2
Fibroz derecesi (0-4)	
Yok	0
Perisinüsoidal veya periportal	1
Hafif, bölge 3, perisinüsoidal	1A
Orta, bölge 3, perisinüsoidal	1B
Portal/periportal	1C
Perisinüsoidal ve portal/periportal	2
Köprü fibrozu	3
Siroz	4

Araştırmalar Patoloji Komitesi'nin skorlama sistemi Tablo I'de görülmektedir. Bu sınıflama sistemi tüm yağlı karaciğer hastalıkları spektrumunu kapsamaktadır ve hem yetişkin hem de pediyatrik hastalarda kullanıma uygun olduğu bildirilmiştir (10).

2.2. Epidemiyolojisi

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalıkları günümüzde en sık karşılaşılan karaciğer hastalıklarıdır. Genellikle asemptomatik olması, tanılamada altın standart olan karaciğer biyopsisinin tercih edilmemesi ve bununla birlikte tanılama için kullanılan diğer yöntemlerin (karaciğer enzimleri, görüntüleme teknikleri, karaciğer biyopsisi) çeşitlilik göstermesi nedeniyle gerçek prevalansın belirlenmesi zordur. Otoritelerin tahminleri, genel prevalansın Batı toplumlarında yaklaşık %25 olduğu yönündedir (11, 12). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da prevalans benzer şekilde %20 olarak bildirilmiştir (13). Bununla birlikte NASH prevalansının genel popülasyonda %2-5 arasında değiştiği görülmektedir (12). Bu durum hepatik steatoz oluşumunu takiben progresyona neden olan etmenlerin iyi bir şekilde değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Yaş, cinsiyet, ırk ve etnik köken hastalığın sıklığında rol oynamaktadır. İlerleyen yaşa bağlı olarak NAFLD prevalansı artış göstermektedir. Görülme sıklığı erkeklerde daha yüksek olmakla birlikte, 50 yaşın üzerindeki kadınlarda menopozdan sonra gerçekleşen hormonal değişikliklere bağlı olarak artmaktadır. Etnik kökenin etkisi incelendi-

ğinde ise prevalansın toplumlara göre değişiklik gösterdiği ancak her toplumun bu durumdan etkilendiği görülmektedir (14).

Obez bireylerde ve tip II diyabet hastalarında görülme sıklığı genel popülasyona göre yüksektir ve yağlı karaciğer hastalarının %33-50'sinde diyabet, %75'inde insülin direnci varlığı bildirilmektedir (14). Serum trigliserid düzeyinin yükselmesi ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerinin düşmesi bu hastalarda yaygındır. Dislipidemi olan hastalarda NAFLD prevalansının %50 olduğu tahmin edilmektedir (15). Tüm bu verilere karşın, metabolik sendromun farklı ko-morbiditeleri ile olan ilişkinin değerlendirilmesi neden-sonuç ilişkisi açısından zordur ve konuyla ilgili mekanizmaların açıklanabilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

2.3. Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması oluşumunda temel etmenler; beslenme durumu, edinilmiş metabolik bozuklukları (diyabet, ağır malnutrisyon, obezite veya açlık diyeti), ilaç kullanımı (örn; tamoksifen, amiodaron, metotreksat), herediter metabolizma bozuklukları (örn; glikojen depo hastalıkları, homosistinüri) ve diğer durumlar (örn; total parenteral beslenme) olarak sıralanabilmektedir ve Tablo II'de görülmektedir (16).

Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasının doğal seyrini etkileyen çok sayıda bireysel ve çevresel risk faktörü de tanımlanmıştır. Şekil 1'de gösterilen yaş, cinsiyet, etnik

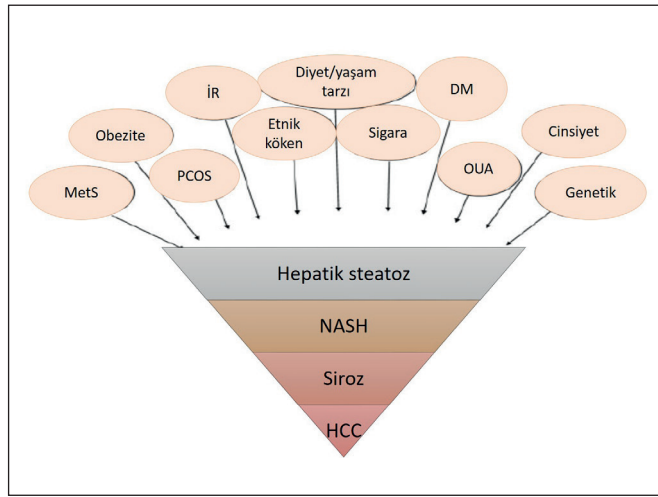
Tablo II: Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması hastalıklarının nedenleri (13, 15).

Beslenme durumu ve edinilmiş metabolik bozukluklar	
İnsülin direnci	Kwashiorkor ve marasmus
Diyabet	Obezite
Dislipidemi	Kronik açlık
Sitotoksik ilaçlar	
L-asparaginaz	
Azasitidin	Metotreksat
Azaserin	Puromisin
Bleomisin	Tetrasiklin
Herediter metabolizma bozuklukları	
Abetalipoproteinemi	Homosistinüri
Ailesel hepatosteatozis	Sistemik karnitin yetersizliği
Galaktozemi	Trozinemi
Glikojen depo hastalığı	Weber-Christian sendromu
Kalıtımsal früktoz intoleransı	Wilson hastalığı
Diğer durumlar	
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	Total parenteral beslenme
Kısmi lipodistrofi	Diğer ilaçlar, toksinler, metaller
Jejunal divertikülozis ve bakteriyel aşırı çoğalma	Cerrahi operasyonlar (gastrik bypass, jejunoleal bypass)
Ağır anemi	

köken, sigara ve alkol kullanma durumu, bazı hastalıklar (obezite, diyabet, metabolik sendrom vb.), genetik yatkınlık, yaşam tarzı ve özellikle diyet ve bileşenleri hastalığın oluşum ve prognozundaki risk faktörleri arasında bulunmaktadır (9, 17).

Son yıllarda karaciğer yağlanması patogenezinde çevresel faktörlerle birlikte genetik predispozisyonun önemli olduğu vurgulanmaktadır. Yağlı karaciğer hastalıklarının oluşumu ve progresyonu açısından önemli olduğu bildirilen genler arasında;

- trigliseridlerin lipid dropletlerinden mobilizasyonu (patatin benzeri fosfolipaz domain içeren 3, PNPLA3 (adiponutrin)),



Şekil 1: Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması hastalıkları için risk faktörleri (16).

NASH: Non-alkolik steatohepatit, **HCC:** Hepatoselüler karsinom, **İR:** İnsülin direnci, **PCOS:** Polikistik over sendromu, **DM:** Diyabetes mellitus, **OUA:** Obstrüktif uyku apnesi, **MetS:** Metabolik sendrom

- çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sekresyonu (transmembran 6 süper aile 2, TM6SF2),
- hepatik fosfatidilinositol asil zincirinin yeniden modellenmesi (membrana bağlı O-asiltransferaz bölge içeren 7, MBOAT7),
- de novo lipogenez (glukokinaz regülatörü, GCKR) veya
- biyoaktif lipid sinyalizasyonu (hidroksisteroid 17-beta dehidrogenaz 13, HSD17B13)

ile ilişkili genler bulunmaktadır (18). Hastalığın tanı ve tedavisinde bu genetik varyasyonların değerlendirilebilmesi için kısıtlı olan insan çalışmalarının artırılması gerekmektedir.

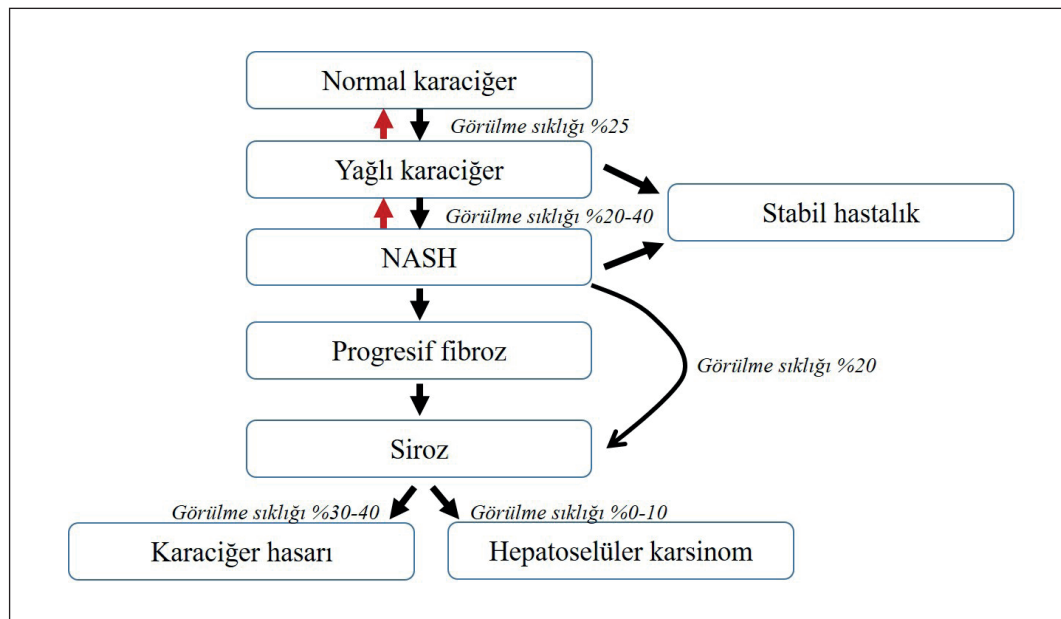
2.4. Prognozu

Hepatik steatozu olan bireylerin yaklaşık %30-40'nda NASH'ye ilerleme olduğu, NASH'den siroza ilerleme sıklığının ise %20 olduğu bildirilmiştir (14, 19). Bu durum, hepatik steatozun son aşama karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinoma ilerleyebilen önemli bir bozukluk olduğunu göstermektedir (Şekil 2).

3. Alkole Bağlı Olmayan Hepatik Steatozun Altında Yatan Mekanizmalar ve Doymuş Yağ Asitleri

3.1. Karaciğer Yağlanması Hastalıklarında Mekanizma ile İlişkili Hipotezler

Karaciğer; lipogenez, kolesterol metabolizması ve glukoneogenezin regülasyonunda merkezi role sahiptir. Hepatik lipid metabolizması karaciğer hastalıklarının patogenezi ile yakından ilişkilidir ve özellikle karaciğerde inflamatuvar, proliferatif, apoptotik ve insülin sinyal yollarının uyarılması açısından önemlidir.



Şekil 2: Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması hastalıklarının prognozu (18). **NASH:** Non-alkolik steatohepatit.

Hepatik steatozun (NAFL), alkole bağlı olmayan steatohepatit (NASH) ve diğer kronik karaciğer hastalıklarına ilerlemesi ilk olarak “2-darbe hipotezi” ile açıklanmıştır. Bu hipotez, 1998 yılında James ve Day tarafından ortaya atılmıştır (20). İlk darbe hepatositlerde lipid birikimidir ve insülin aktivitesindeki bozulma bu mekanizmanın temelini oluşturmaktadır. İnsülin direncine bağlı olarak gerçekleşen serbest yağ asitleri akışında artış hepatositlerde yüksek miktarda trigliserid birikiminin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır.

İlk darbe olarak kabul edilen hepatik steatoz; karaciğerin inflamasyon ve oksidatif stres gibi ikinci darbelere olan duyarlılığını artırmaktadır. Bu durumun sonucu olarak öncelikle inflamatuvar yolların aktive olduğu ve proinflamatuvar genlerin uyarıldığı bildirilmektedir (21). Bununla birlikte, immün yanıtın oluşumunda Kupffer ve hepatik stellat hücreleri gibi karaciğer hücreleri de etki göstermektedir. Bu süreçte reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışı hepatositlerden sitokin salınımı, mitokondriyal disfonksiyon ve hücre nekrozuna neden olarak karaciğer hasarını artırmaktadır (21, 22). Tüm bu etmenlere bağlı olarak ikinci darbeler; hücre hasarı, apoptoz ve karsinogenez gibi süreçlerin uyarılmasına neden olan süreçleri başlatabilmektedir. Dolayısıyla istenmeyen vücut ağırlığı artışı ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklardan yüksek oranda etkilenen hepatik steatozun erken dönemde tespit edilerek önlem alınması büyük önem taşımaktadır.

Günümüzde ise 2-darbe hipotezinin, hepatik steatozdan steatohepatite olan progresyonunun açıklanmasında yeterli olmadığı düşünülerek “çoklu darbe hipotezi” modeli ortaya atılmıştır. Çoklu darbe hipotezine göre bu süreçte inflamasyon ve oksidatif strese ek olarak; lipotoksisite, adipoz dokudan hormon ve sitokin sekresyonu, endoplazmik retikulum (ER) stresi, genetik ve epigenetik mekanizmalar, bağırsak mikrobiyota değişiklikleri ve ilaç kullanımı gibi çeşitli faktörler yer almaktadır. Yine bu süreçte gerçekleşen lipid peroksidasyonunun, stellat hücrelerin proliferasyonu ve fibrojenizi uyarması açısından önemli olduğu bildirilmektedir. Ayrıca lipid metabolizması sırasında oluşan diasilgliserol (DAG) ve seramidler gibi ürünlerin de var olan insülin direncini artırdığı ve lipotoksisteye neden olabildiği vurgulanmaktadır (23).

3.1.1. Hepatik Steatoz ve İnsülin Direnci

Karbonhidrat ve lipid metabolizmasında önemli görevlere sahip olan insülin; reseptörüne bağlandıktan sonra glukoz taşıyıcısı (GLUT)-4 aracılı glukoz akışı ve asetil KoA karboksilaz (ACC)-1 aracılı yağ asit sentezi gibi birçok metabolik süreci başlatmaktadır. İnsülin, substrat taşıyıcılarının ve metabolizmada yer alan bazı moleküllerin ekspresyonunu artırarak hücrelere glukozun yanı sıra özellikle yağ asitleri girişini sağlamaktadır (24).

İnsülin reseptörü bir tirozin kinaz reseptörü olduğu için kinaz aktivitesi ile başlayan sinyal yollarındaki bozulma, insülin direnci ile sonuçlanabilmektedir. Normal şartlarda; insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesi insülin ile uyarılmakta, buna bağlı olarak insülin reseptör substrat (IRS)-1 ve IRS-2'nin fosforilasyonu ve insülin sinyalizasyonu gerçekleşmektedir (25). İnsülin direnci, eksojen ya da endojen insüline verilen biyolojik yanıtın sağlanamaması ve bununla birlikte insülinin karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması üzerine olan etkilerinin bozulması olarak tanımlanmaktadır (26). Kronik hiperinsülinemiye bağlı olarak; hayvanlarda IRS-1 ve IRS-2 düzeylerinin azaldığı, sterol regülatör element bağlayan protein (SREBP)-1c ve yağ asit sentaz (FAS) regülasyonunun bozulduğu ve lipogenezin etkilendiği bildirilmiştir (27). İnsülin yollarındaki bozulmanın lipid metabolizmasında oluşturduğu değişiklikler NAFLD mekanizmasının açıklanabilmesi açısından önem taşımaktadır.

İnsülin direncinin hepatik steatozun temelinde yatan bozuklukların başında geldiği epidemiyolojik çalışmalarda bildirilmiştir (28, 29). Bu durumu açıklayan mekanizmaların başında lipolizin bozulması ve hiperinsülinemi gelmektedir. Lipolizdeki bozulma sonucu karaciğere serbest yağ asitleri akışı ve hepatik trigliserid sentezi artmaktadır. Kronik hiperinsülinemiye rağmen glukoneogenezin devam ettiği ve fazla miktarda bulunan substratın karaciğerde de novo lipogenezini uyardığı bildirilmiştir (30). Hiperinsülineminin ayrıca SREBP-1c ve ChREBP'yi stimüle ederek de novo lipogenezde artışa neden olduğu; bununla birlikte VLDL ve apolipoprotein (Apo)-B degradasyonunu artırarak karaciğerden trigliserid çıkışını azaltabildiği gösterilmiştir (31). Hepatik steatozun oluşumunda insülin direnci ile ilişkili mekanizmaların anlaşılması özellikle önem taşımaktadır. İnsülin direnci oluşumunda beslenme alışkanlıkları önemli bir risk faktörüdür ve buna ek olarak enerji dengesi, diyet kompozisyonu ve kalitesi mutlaka göz önünde tutulmalıdır.

Farklı oranlarda yağlı beslenmenin insülin direnci etiolojisinde önemli olduğu vurgulanmaktadır (32). Diyet ile yüksek miktarda doymuş yağ asitleri alımı; oksidatif stres, ER stresi, seramid ve ROS üretimini artırarak insülin direncine neden olabilmektedir (33). Bununla birlikte, doymuş yağ asitlerinin c-Jun N-terminal kinaz (JNK) yolağının aktivasyonu ile insülin direncine neden olabileceği bildirilmiştir (34). Doymuş yağ asitlerinden palmitatın hepatositlerde ER ve oksidatif stresi artırarak benzer etkiyi oluşturduğuna yönelik çalışmalar da bulunmaktadır (35). Tüm bu veriler göstermektedir ki, diyetle doymuş yağ asitleri alımının artışı ve hepatik steatoz oluşumu arasındaki ilişkinin başlıca nedenlerinden birisi insülin direncindeki artıştır. Buna bağlı olarak özellikle insülin direnci oluşumu açısından risk altında olan hafif şişman/obez bireylerin diyetlerinin yağ asidi kompozisyonu dikkatle değerlendirilmelidir.

3.2. Hepatik Steatoz ve Lipid Metabolizması

Hepatik lipid metabolizması hormonlar, nükleer reseptörler, intraselüler sinyalizasyon yolları ve transkripsiyon faktörleri ile regüle edilmektedir ve regülasyonda gerçekleşen bozukluklar karaciğerde trigliserid birikimini indükleyerek NAFLD oluşumunu artırmaktadır (36, 37). Karaciğerde biriken yağ asitlerinin kaynakları; diyet, adipoz doku lipolizi ve de novo lipogenez ile sentez olarak sıralanabilmektedir. Karaciğerdeki bu yağ asitlerinin miktarı, β -oksidasyon ve VLDL yapısında sekresyonu ile dengelemez ise intrahepatik lipid deposunun artışı gerçekleşebilmektedir.

Diyet enerjisinin doymuş yağ asitlerinden gelen yüzdesinin; ülkemiz %10, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) %10, Amerikan Kalp Birliği (AHA) ise %7 değerinden daha az olması gerektiğini önermektedir (38, 39). Türkiye Beslenme Sağlık Araştırması (TBSA) 2010 verilerine göre ülkemizde günlük doymuş yağ tüketimi 19-30 yaş grubunda erkeklerde 28,3 g, kadınlarda 21,7 g; 31-50 yaş grubunda erkeklerde 27,4 g ve kadınlarda 21,1 g olarak saptanmıştır (40). Ülkemizdeki doymuş yağ alımını gösteren bu değerlerin otoritelerin yapmış olduğu önerilerin üzerinde olması dikkat çekicidir.

Diyet ile alınan yağ miktarı ve kompozisyonu, hepatic steatoz oluşumunda önemli modifiye edilebilir bir faktördür. Önerilen miktardan fazla doymuş yağ asitleri tüketiminin karaciğerde insülin direnci ve yağlanmayı indüklediği hem insanlarda hem de hayvan modellerinde gösterilmiştir (41-44). Özellikle yüksek doymuş yağ asitleri içeren yüksek yağlı diyetlerin, hepatosit hasarını artırdığı ve bununla birlikte inflamasyon ve apoptozu indüklemelerinin bir sonucu olarak da NAFLD progresyonunu hızlandırdıkları dikkatleri çekmektedir. Doymuş yağ asitlerinin ayrıca karaciğerde lipotoksititeye bağlı olarak inflamasyonu tetiklediği, bununla beraber intestinal mikrobiyotayı değiştirerek endotoksemiye neden olabildiği bildirilmiştir. Bunlara ek olarak, ER

stresi indükleyerek hücrel disfonksiyon ve apoptozu artırabildiklerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (45, 46).

Karaciğerde lipid metabolizmasını bozarak karaciğer yağlanması hastalıklarının temelini oluşturan değişiklikler;

- (i) Serbest yağ asitleri akışında artış,
 - (ii) Hepatik de novo lipogenezin stimüle olması,
 - (iii) Yağ asitleri oksidasyonu ve bu süreci kontrol eden proteinlerin regülasyonunda bozulma ve
 - (iv) Karaciğerde lipid klirensinde azalma
- olarak sıralanabilmektedir (Şekil 3).

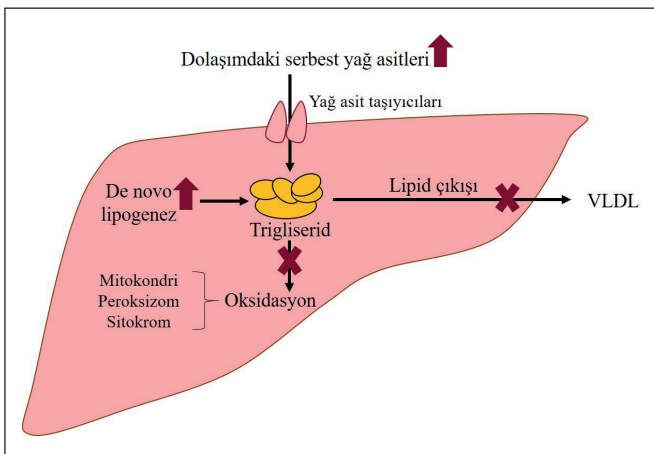
3.2.1. Serbest Yağ Asitleri Akışı

Karaciğerin yağ asit alım hızı; plazma yağ asit konsantrasyonu ve hepatositlerin yağ asit alım kapasitesine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Donnelly ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada hepatic steatozda; karaciğerde depolanan yağ asitlerinin %15'inin diyetle alındığı, %60'ının ise adipoz doku lipolizi kaynaklı olduğu gösterilmiştir (47).

Diyetle enerji ve yağ alımında artışa bağlı olarak; adipoz dokuda trigliserid sentezinde yer alan enzimlerin aktivasyonu ve lipid birikiminin artışı beklenen bir sonuçtur. İnsülinin normal aktivitesi hormona duyarlı lipazı inhibe ederek lipolizi baskılamaktadır. Bununla birlikte, insülin direnci ve adipozit miktarındaki aşırı artış sonucunda bu antilipolitik aktivite ortadan kalkmaktadır. Adipozit fonksiyonlarının bozulması ve tümör nekroz faktör (TNF)- α gibi inflamatuvar medyatörlerin salınımındaki artış peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR)- γ ekspresyonunu azaltarak beyaz adipoz dokuda trigliserid depolanmasını bozmaktadır (30). Tüm bunlara bağlı olarak; kronik yüksek enerji ve/veya yağ alımını sonucunda adipoz dokudan salınan ve karaciğere akışı olan serbest yağ asitleri konsantrasyonundaki artışın, hepatic steatoz ile sonuçlanan süreçleri başlatabileceği dikkatleri çekmektedir.

Karaciğere akışı olan serbest yağ asitlerinin türü de karaciğerde yağlanma oluşumunda etkilidir ve özellikle doymuş yağ asitlerindeki artış karaciğerin patofizyolojik yapısı ve fonksiyonları için risk oluşturabilmektedir. Karaciğer yağlanması hastalarının kontrollerine göre daha yüksek doymuş yağ asidi ve daha az çoklu doymamış yağ asidi tükettiklerini bildiren çalışmalar dikkat çekmektedir (48-50). Yapılan bir sıçan çalışmasında karaciğere akışı olan doymuş yağ asitleri artışının, ER stresi ve karaciğer hasarına neden olduğu gösterilmiştir (51).

Yağ asitlerinin plazma membranlarından geçişi için membrana bağlı olarak bulunan çeşitli taşıyıcı proteinlere (yağ asit transport proteini, yağ asit translokaz, v.b.) gereksinim duyulmaktadır ve bu proteinlerin sayısı ve aktiviteleri karaciğerin yağ asidi alma kapasitesini etkilemekte-



Şekil 3: Karaciğerde trigliserid birikimi ile ilişkili mekanizmalar. **VLDL:** Çok düşük dansiteli lipoprotein.

dir (52). Dolayısıyla hepatositlere serbest yağ asitleri girişi saturasyon düzeyine bağlı olarak bu membran proteinleri ile regüle edilmektedir. Karaciğerde yağlanma gözlenen durumlarda, bazı serbest yağ asidi taşıyıcılarının (örn; yağ asit translokaz) fazla aktive olmaları insülin direnci ile ilişkilendirilmektedir (2).

Serbest yağ asitlerinin membranlardan taşınarak hücre içerisine alınma süreçlerinde rol alan temel proteinler yağ asidi transport proteini (FATP) ve yağ asit translokazdır (FAT/CD36). Bununla birlikte hücre içerisinde yağ asidi taşınmasından sorumlu olan yağ asidi bağlayan proteinler (FABP) de bulunmaktadır. Yapılan bir sıçan çalışmasının sonuçlarına göre yüksek doymuş yağ asitleri (%30) içeren bir diyet tüketimi sonucunda FATP ekspresyonu ve karaciğere yağ asidi girişi artış göstermiştir (53). Hücre içerisinde yağ asidi taşınmasından sorumlu olan yağ asidi bağlayan proteinlerin ise uzun zincirli yağ asitlerini hücre çekirdeğine getirerek PPAR α aktivasyonu gerçekleştirdiği bilinmektedir. Bu taşıyıcı proteinin delesyonu sonucunda hepatik yağ asitleri alımı ve diyet ile indüklenen karaciğer yağlanmasında azalma olduğu bildirilmiştir (54). Yağ asidi taşınması ile ilişkili bir diğer protein sınıfı olan kaveolinler ise lipid damlacıklarının oluşumu için önem taşımaktadırlar. Kaveolin-1 geni çıkarılmış farelerde karaciğerde trigliserid birikiminin azaldığı ve bu farelerin diyet ile indüklenen obeziteye direnç gösterdiği saptanmıştır (55). Yağ asit taşıyıcılarının yağ asitleri başta olmak üzere besin öğeleri ile regülasyonu, bu taşıyıcıların NAFLD gibi patolojik durumlardaki rolü açısından önem taşımaktadır.

Yağ asidi taşıyıcılarının regülasyonu insülin ve karaciğer X reseptörü (LXR), farnesoid X reseptör (FXR), pregnane X reseptör (PXR), PPAR- α , PPAR- γ gibi nükleer reseptörler ile ilişkilidir ve bu süreçlerde ortaya çıkan bozukluklar da hepatik steatoz için risk oluşturmaktadır. Bu nükleer reseptörlerin hepatositlerde FAT/CD36 aktivasyonu ile ilişkili olabileceği ve sonuçta hepatosit yağ asit alımı ve trigliserid sentez düzeylerinin artışına neden olabileceği saptanmıştır (56). Doymuş yağ asitleri ile indüklenen hepatik steatozda CD36 ve PPAR γ ekspresyon düzeylerinin değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (57). Diyet yağ asitlerinin karaciğere serbest yağ asidi akışı ile ilişkili spesifik proteinlerin gen transkripsiyonunu etkileyerek NAFLD oluşumunda önemli rol alabileceği düşünülmektedir.

3.2.2. De novo lipogenez

Karaciğerde asetil KoA'dan yağ asitleri ve trigliseridlerin sentezlenme süreçleri de novo lipogenez olarak adlandırılır ve regülasyonda ACC ile FAS gibi enzimler kilit role sahiptir. Diyetle karbonhidrat ve yağ alımı fazla olduğunda, karaciğerde de novo lipogenez ve trigliserid birikimi artmaktadır. Artmış de novo lipogenez hepatik steatoza ve/veya hipertrigliseridemiye neden olabilmektedir (58).

Donnelly ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada sağlıklı bireylerde %5 oranında gerçekleşen hepatik de novo lipogenezin karaciğer yağlanmasında %26'ya çıktığı gösterilmiştir (47).

De novo lipogenez, temel olarak transkripsiyonel düzeyde, hormonlar ve beslenme durumu ile regüle edilmektedir. Açlıkta, artmış glukagon ve cAMP düzeylerine bağlı olarak de novo lipogenez hızı azalırken, postprandiyal süreçte plazma insülin düzeyinin artışı ve çeşitli spesifik kinaz enzimlerinin aktivasyonu lipogenezini stimüle etmektedir (59). Yağ asidi ve trigliserid sentezine katılan çok sayıda enzim aktivitesinin allosterik kontrol ve posttranslasyonel modifikasyonlar ile hızlı şekilde regüle edildiği bildirilmiştir (60). Bu durum de novo lipogenezin sıkı bir şekilde regüle edildiğini ve normal düzeylerin üzerine çıktığında hepatik steatoz için önemli bir risk oluşturduğu şeklinde yorumlanmaktadır.

Diyet ile alınan yağ asitlerinin miktarı ve kompozisyonu de novo lipogenezini etkileyerek NAFLD patogenezinde rol oynamaktadır (61). Farelerin 9 hafta boyunca yüksek yağlı diyet (diyet enerjisinin % 60'ı) ile beslendiği bir çalışmanın sonuçları yüksek yağlı diyet ile beslenme sonucunda de novo lipogenez ile ilişkili bazı genlerin aktive olduğunu göstermektedir. Çalışmada ayrıca yüksek yağlı beslenmeyi takip eden süreçlerde karaciğerde lipid sentezinin ve depolanmasının arttığı vurgulanmıştır (62).

Doymuş yağ asitlerinin, yağ asit sentezinde görevli ACC, FAS ve sterol KoA desaturaz (SCD) gibi enzimlerin ekspresyonunu stimüle ederek hepatik steatoz oluşumunda etkili olduğu bildirilmiştir (44). Bazı deneysel çalışmalarda yüksek doymuş yağ asitleri ile beslenmenin karaciğerde ACC-1 ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (63). Bu çalışmalardan elde edilen veriler diyetle yüksek doymuş yağ asitleri alımının özellikle yağ asidi sentezi ile ilişkili enzimlerin ekspresyonunu etkileyerek hepatik steatozu artırabileceğini göstermektedir.

İnsülin sinyalizasyonu ve de novo lipogenez için önemli uyarıcılar olan nükleer reseptörlerin glukoz ve lipid metabolizmasının etkileşim içerisinde olmasına katkı sağladıkları bilinmektedir. İnsülinin hem glukoz metabolizması üzerine etki göstermesi, hem de fosfoinositol 3 kinaz (PI3K) yolağı aracılığı ile FAS ekspresyonunu stimüle etmesi bu etkileşim içerisinde yer almaktadır. İnsülin ayrıca lipogenik genleri transkripsiyonel düzeyde stimüle eden SREBP-1c ve karbonhidrata yanıt veren eleman bağlayan protein (ChREBP)'nin aktivasyonunu sağlamaktadır (64). Karaciğerde de novo lipogenez ile ilişkili transkripsiyon faktörlerinden SREBP ailesi üyelerinin, lipid metabolizmasında temel düzenleyicilerdir ve bunlardan SREBP-1c, yağ asit ve trigliserid sentezi ile ilişkili genlerin (FAS ve ACC gibi) aktivasyonunda rol almaktadır. Karbonhidrata yanıt veren

eleman bağlayan protein ise glukoz düzeyine yanıt vererek çeşitli lipogenik genlerin ekspresyonunu stimüle eden bir transkripsiyon faktörüdür. Çeşitli hayvan çalışmalarında; SREBP-1c ve ChREBP'nin hepatic steatoz oluşumunda rol aldığı gösterilmiştir (65). Doymuş yağ asitlerinin SREBP-1c'yi aktive ederek hepatic de novo lipogenezi artırdığı bildirilmiştir (66). Lipid metabolizmasının regülasyonunda yer alan bir diğer nükleer reseptör PPAR- α 'nın çeşitli fare modellerinde hepatic steatoza karşı koruyucu etki gösterdiği (67), PPAR- γ 'nın ise karaciğerde yağ asit alımı ve trigliserid biyosentezi ile ilişkili çok sayıda genin ekspresyonunu stimüle ettiği bildirilmiştir (2). Bu veriler göstermektedir ki, lipid homeostazının regülasyonunda rol alan nükleer reseptörler ve stoplazmik transkripsiyon faktörleri, de novo lipogenezi ile ilişkili olarak ortaya çıkan bozukluklarda önem kazanmaktadır. Bununla birlikte, doymuş yağ asitlerinin hepatic steatoz ve karaciğer hasarına neden olduğu düşünülen mekanizmaların arasında bu regülatör moleküller ile ilişkili değişiklikler yer almaktadır.

3.2.3. Yağ Asitlerinin Oksidasyonu

Karaciğerde depolanan trigliserid miktarını düzenleyen etmenlerden biri mitokondri, peroksizom veya mikrozomlarda gerçekleşen yağ asit oksidasyonudur. Kısa, orta ve uzun zincirli yağ asitleri genellikle mitokondride okside olurken, çok uzun zincirli yağ asitlerinin peroksizomlarda okside olduğu bilinmektedir. Ancak NAFLD gibi lipid yükünün arttığı patolojik durumlarda uzun zincirli yağ asitleri ER sitokrom-4A (CYP-4A)'nın yer aldığı ω -oksidasyonu yoluna girmektedir. Bu metabolizma sırasında ROS ve lipid peroksidasyon ürünlerinin üretimi artış göstermekte ve buna bağlı olarak hastalığın progresyonu etkilenmektedir (68).

Yağ asit oksidasyonunun değişimi, hepatic steatoz oluşumunda lipid metabolizmasında ortaya çıkan değişikliklerden biri olarak kabul edilmektedir. Farelerde β -oksidasyonun inhibe edilmesi sonucunda hepatic steatoz geliştiği gösterilmiştir (69). Bu durum yağ asit β -oksidasyonunun hepatic trigliserid birikimindeki önemini vurgulamaktadır. Yüksek yağlı beslenmeye bağlı olarak da β -oksidasyonun azaldığı ve hepatic steatoz oluştuğu bildirilmiştir (70). Artmış yağ asit oksidasyonu NAFLD hastalarında lipid yükü ve lipotoksisteyi azaltmak için gerçekleşen adaptif bir yanıt olabilir ancak bu süreçte ROS üretiminin artışı, antioksidan savunma sisteminin kapasitesini aşarak oksidatif strese neden olabilir. Mitokondriyal aktivitenin artışı karaciğerde oksidatif stresi artırabilir ve NASH için risk faktörü oluşturabilir. Karaciğer biyopsi ve hayvan modellerinin mitokondri analizi sonuçlarına göre NAFLD'de antioksidan molekül glutatyon ile antioksidan enzimlerden glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz düzeyleri azalmıştır (71). Bu durum ROS düzeylerinin artışı ile birlikte antioksidan savunma sistemlerinin kapasitesinin azaldığını göstermek-

tedir ve böylece NASH hastalarında oksidatif strese bağlı olarak genetik hasar gerçekleşebilir.

Mitokondri, peroksizom ve sitokromlarda PPAR- α aktivasyonu yağ asidi oksidasyonu ile ilişkili genlerin transkripsiyonunu indüklemektedir (72). Yapılan bir insan çalışmasında steatoz hastalarında (n=16) ve sağlıklı kontroller (n=8) arasında PPAR- α düzeylerinin benzer olduğu saptanmıştır (73). Bununla birlikte, NASH hastalarında PPAR- α 'nın down-regüle olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (74). Sonuç olarak, NAFLD'de bozulmuş mitokondriyal β oksidasyonun klinik etkisi net olarak açıklanamamıştır ve bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

3.2.4. Trigliseridlerin Sekresyonu ve VLDL Sentezi

Karaciğerdeki yağ asitlerinin uzaklaştırılmasında bir diğer yol, VLDL partikülleri yapısında sekrete olmasıdır ve bu yolakta gerçekleşen bozukluklar, trigliserid depolanmasını artırarak hepatic steatoz oluşumuna neden olabilmektedir (23). Olgunlaşmamış VLDL partikülleri granüllü ER'de ApoB-100'ün mikrozomal trigliserid transfer proteini (MTP) ile lipidlenmesi sonucu oluşturulmaktadır ve partiküllerin lipid içeriği Golgi cisimciğine transfer olarak artırılmaktadır (75). Bu proteinlerin VLDL sekresyonu için önemli proteinler olması dolayısıyla hipobetalipoproteinemi (örn; ApoB-100 mutasyonları) veya abetalipoproteinemi (örn; MTP mutasyonları) gibi genetik bozukluklarda karaciğerde yağlanma oluştuğu bildirilmiştir (2). Kemirgenlere kısa dönem doymuş yağ asitleri verilmesine bağlı olarak ApoB-100 ve VLDL sekresyonunun arttığı, uzun dönemde ise ER strese bağlı olarak post-translasyonel ApoB-100 degradasyonunun gerçekleştiği ve VLDL sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir (76). Bu durum bu proteinlerin lipid homeostazındaki önemini ve diyetle yüksek miktarda doymuş yağ asitleri alımının VLDL salınımındaki azalmaya bağlı olarak da hepatic steatoz için risk oluşturabileceğini göstermektedir.

Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasında VLDL partiküllerinin üretiminin artabileceği ve bu durumun β -oksidasyonda artışa benzer şekilde karaciğeri yağlandırmadan korumak amaçlı gelişmiş bir mekanizma olabileceği düşünülebilir. Ancak uzun dönemde bu mekanizmanın dengeyi sağlayamayacağı ve karaciğerde trigliserid birikiminin artacağı beklenmektedir. Hepatic steatoza ek olarak plazma VLDL-TG konsantrasyonundaki artış hipertrigliseridemiye neden olabilmektedir ve bu süreçte diğer lipoproteinlerin metabolizmalarının değiştiği de bilinmektedir. Buna bağlı olarak genel popülasyonla karşılaştırıldığında, hepatic steatozu olan kişilerin, dislipidemi ve tip II diyabet gibi hastalıklar açısından risk altında olduğu saptanmıştır (77). Geniş kapsamlı ateroskleroz (Multi Ethnic Study of Atherosclerosis, MESA) çalışmasının sonuçlarına göre,

karaciğer yağlanması olan bireylerde kan trigliserid ve lipoprotein profilinde değişiklikler olduğu gözlenmiştir (78). Karaciğerde lipid depolanmasının kontrolü için VLDL yapısına katılarak uzaklaştırılması temel mekanizmalardan biridir ve NAFLD hastalarında sıklıkla diyetle yüksek miktarda alım ile birlikte lipidlerin karaciğerden VLDL yapısında katılarak uzaklaştırılmasında bozukluk olmaktadır.

Hepatik trigliserid birikiminde lipid metabolizmasında görevli olan moleküller ve sinyalizasyonda yer alan yollar hücresel düzeyde diyetdeki yağ asit profilinden etkilenmektedir. Hepatik steatozda lipid metabolizması ile ilgili olarak aktive olan molekül/yollar Tablo III'de gösterilmektedir.

3.3. Hepatik Steatoz ve İnflamasyon

İnflamatuvar araçların salınım inflamasyonun başlamasına mekanik ve kimyasal birçok ajan sebep olabilmektedir. İnflamasyon; vasküler doku ve immün hücrelerin vücutta gerçekleşen herhangi bir hasara karşı verdiği yanıtı içeren

kompleks bir reaksiyondur. İmmün sistem işlev bozuklukları ve inflamatuvar yolların aktivasyonu NAFLD progresyonunda önemli yer tutmaktadır (79). Alkole bağlı olmayan steatohepatitte inflamatuvar durumun artışı ile parankimal hasar gerçekleşmektedir (80). Karaciğerdeki inflamatuvar durumu etkileyen temel faktörlerin başında plazma serbest yağ asitlerinde artış bulunmaktadır (81). Bununla birlikte, diyetdeki yağ asitlerinin tipi; immün yanıt ve lipotoksisite gibi çeşitli biyolojik fonksiyonları etkileyerek karaciğer hasarının oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Doymuş yağ asitlerinin insülin direnci oluşumuna neden olmasının yanı sıra inflamasyon oluşumunu da artırdığı bildirilmiştir (82). Hücre içinde doymuş yağ asitlerinden palmitat birikiminin özellikle makrofaj ve hepatositlerde inflamazomu aktive ederek inflamatuvar yanıtı artırmaktadır (83). Steatohepatite olan ilerleme sırasında proinflamatuvar yolların aktivasyonu hastalığın patogenezi açısından önem taşımaktadır ve diyetdeki yağ asitlerinin hem miktarı hem de türünün inflamatuvar yanıt üzerinden NAFLD progresyonunda etkili olduğu görülmektedir.

Tablo III: Hepatik steatozda aktive olan moleküller ve sinyal yolları.

Molekül/yollar	Görevler	Yağlı karaciğerde durum
Serbest yağ asitlerinin karaciğere girişi		
FATP-2, 5	Hücreye uzun zincirli yağ asitlerinin alımı	↑
FAT/CD36	Hücreye yağ asitlerinin alımı	↑
FABP-1, 4, 5	Hücre içi yağ asit taşıyıcıları	↑
Hepatik yağ asidi ve TAG sentezi		
ACC-1	Asetil KoA'dan malonil KoA oluşumu	↑
FAS	Yağ asit sentezi	↑
SCD-1	Tekli doymamış uzun zincirli yağ asidi sentezi	↑
Hepatik yağ asit oksidasyonu		
CPT-1	Yağ asitlerinin mitokondriye transferi	↓
Hepatik TG sekresyonu		
ApoB-100	VLDL sentezi	↑
MTP	ApoB100 - lipid birleşimi	↑
Regülatörler		
PPAR-α	CD36, FABP-1 ve CPT-1 stimülasyonu	↓
PPAR-γ	CD36, SREBP-1c, ChREBP, ACC, FAS ve SCD-1 stimülasyonu	↑
SREBP-1c	ACC-1, ACC-2, FAS ve SCD-1 stimülasyonu	↑
ChREBP	ACC-1 ve FAS stimülasyonu	↑

FATP: Yağ asit transfer proteini, **FAT/CD36:** Yağ asit translokaz; **FABP:** Yağ asidi bağlayan protein, **ACC:** Asetil KoA karboksilaz, **FAS:** Yağ asit sentez, **SCD:** Steroil KoA desaturaz, **CPT:** karnitin palmitoil transferaz-1, **ApoB-100:** Apolipoprotein B100, **MTP:** Mikrozomal transfer proteini, **VLDL:** Çok düşük dansiteli lipoprotein, **PPAR:** Peroksizom proliferatör aktive reseptör, **SREBP:** Sterol regülatör eleman bağlayan protein, **ChREBP:** Karbonhidrata yanıt veren eleman bağlayan protein.

Doğal bağışıklık, karaciğer yağlanması gerçeğeşen inflamatuvar yanıtta önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. Bu inflamatuvar yanıtta yer alarak NAFLD progresyonunda etkili olan başlıca hücreler karaciğerdeki Kupffer hücreleridir. Bununla birlikte; nötrofiller, dendritik hücreler ve doğal öldürücü hücreler gibi çeşitli immün hücrelerin aktive olarak rol aldığı bilinmektedir. Endotel hücrelerde adhezyon moleküllerinin ekspresyonundaki artışla birlikte nötrofil ve monositlerin karaciğere akışı artmaktadır. Bu hücrelerin de eikozanoidler, nitrik oksit ve ROS salınımı ile inflamasyonu artırdığı gösterilmiştir (84).

Kupffer hücreler olarak adlandırılan hepatik makrofajlar, karaciğerde bulunan hücrelerin %10'unu oluştururlar ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile NAFLD oluşumunda etki gösterirler (85). Farelerde Kupffer hücreler inaktive edildiğinde, karaciğerde inflamasyonun azaldığı gösterilmiştir ve bu durum Kupffer hücrelerin karaciğerde inflamasyonda önemli rolü olduğu şeklinde yorumlanmıştır (86). Son yıllarda, karaciğerdeki inflamasyonun proinflamatuvar M1 Kupffer hücreler ve antiinflamatuvar M2 Kupffer hücreler arasındaki denge ile ilişkili olduğu ve NASH'de Kupffer hücrelerin proinflamatuvar M1 fenotipine geçtiği bildirilmiştir (87). Kupffer hücrelerin aktivasyonu ve lipid peroksidasyonu karaciğer inflamasyonu ve NASH'ye giden süreçte etkilidir. Bununla birlikte, Kupffer hücrelerin sayıca artışına bağlı olarak bölgeye diğer immün hücrelerin akışı, proinflamatuvar sitokin ve ROS üretiminin artışı beklenen bir sonuçtur. Özellikle karaciğerdeki yağ asitlerinin ve mitokondriyal aktivitenin artışı ile birlikte ROS üretimi etkilenecek değişiklik göstermektedir.

Kupffer hücrelerin yüzeyinde bulunan önemli kalıp tanıma reseptörlerinden TLR, NAFLD'de gerçeğeşen inflamatuvar yanıtta önemli rol oynamaktadır (84). Bu reseptörler, gut mikrobiyotasından salınan lipopolisakarit (LPS) gibi bakteriyel ürünler, peptidoglikan yapılar ve son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçlarına göre yağ asitleri gibi çeşitli faktörler tarafından uyarılmaktadır. Toll benzeri reseptörler, çeşitli proinflamatuvar genlerin transkripsiyonu değiştirerek lokal bir inflamatuvar yanıtın başlamasında rol oynamaktadır (88). Makrofajlarda TLR'nin uyarılması sonucunda TNF α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinler ve hepatik stellat hücrelerde profibrinojenik faktörlerin salınımının arttığı gösterilmiştir (89). Doymuş yağ asitlerinin adipozit ve makrofajlarda TLR ile etkileşime girerek NF κ B ve JNK aktivasyonu sonucunda proinflamatuvar sitokin üretimini artırdığı gösterilmiştir (90). Doymuş yağ asitlerinden özellikle laurik asidin LPS'ye benzer şekilde TLR-4'ü aktive ettiği saptanmıştır (91).

Proinflamatuvar sitokinlerin (örn; TNF α , IL-1 β ve IL-6) ekspresyonunda artış, NAFLD'de gerçeğeşen inflamatuvar yanıt için önem taşımaktadır. İnflamatuvar medyatörler başlıca karaciğerde Kupffer ve stellat hücreler ile fonksi-

yonu bozulmuş adipoz dokudan salınmaktadır. Bu medyatörler; inflamasyon, fibroz ve hücre ölümünü artırarak NAFLD progresyonunda önemli yer almaktadır. Bununla birlikte, hasar görmüş hepatositlerde sitokin artışının temel nedenlerinden biri NF κ B yolağının aktive olmasıdır (92). Proinflamatuvar sitokinlerden TNF α 'nın temel olarak çeşitli kinaz enzimlerinin aktivasyonu ve seramid üretiminin artırılması gibi bazı metabolik değişikliklerle insülin sinyalizasyonunu inhibe ettiği ve karaciğerde lipid birikimini artırdığı gösterilmiştir (79). Diğer bir proinflamatuvar sitokin IL-6'nın da benzer şekilde inflamasyon ve insülin direncinin oluşumunda rol aldığı için NAFLD'de önemli bir medyatör olduğu düşünülmektedir (93). Doymuş yağ asitlerinin karaciğerde TNF α ve IL-6 başta olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırarak inflamatuvar süreçleri başlatabileceği bilinmektedir. Bununla birlikte; inflamatuvar durumun NAFLD progresyonunda ortaya çıkan NASH oluşumu için temel patolojik özellik olduğu görülmektedir. Buna bağlı olarak, özellikle doymuş yağ asitleri başta olmak üzere bu durumu artıran besin öğelerinin dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir.

4. Sonuç ve Öneriler

Hepatik steatoz, inflamatuvar süreçlerin etkisiyle siroz ve hepatoselüler karsinoma ilerleme potansiyeli olan ciddi bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Hastalığın progresyonunun karaciğer ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi etkilemesinden dolayı tanı ve tedavisindeki yaklaşımlar ile özellikle diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi kontrol edilebilir faktörler dikkatleri çekmektedir. Bununla birlikte, hepatik steatozun teşhisinin zor olması ve hücre hasarının başlaması nedeniyle önleyici sağlıklı beslenme uygulamaları büyük önem taşımaktadır.

Normal fizyolojik durumda, karaciğerde depo edilen ve karaciğerden uzaklaştırılan lipidlerin miktarı arasındaki denge, lipid homeostasının devamı için kritik öneme sahiptir. Bu süreçte insülin direncinin karaciğere yağ asidi akışı, de novo lipogenez gibi süreçleri etkileyerek hepatik trigliserid birikimini artırabildiği bilinmektedir. Bununla birlikte yağ asit oksidasyonu ve VLDL yapısında trigliserid sekresyonunun bozulması da hepatik steatozun oluşumuna neden olabilmektedir. Diyetle alınan yağ asitleri de karaciğerdeki lipid birikimini etkileyerek hepatik steatoz için temel risk faktörleri arasında bulunmaktadır.

Diyet ile alınan yağ asitlerinin miktarı ve türü metabolizmalarındaki farklılıklardan dolayı kronik hastalıklar ile ilintili metabolik disfonksiyona neden olabilmektedir. Önerilenin üzerinde doymuş yağ asitleri alımı; hepatik lipid metabolizması, adipoz doku ve karaciğerde inflamasyon ve karaciğerde insülin direncine etkileyerek hepatik steatoz mekanizmasında önemli yer tutmaktadır. Bu yollarda meydana gelen moleküler mekanizmaların ve yağ asitlerinin etkisinin

anlaşılması NAFLD için geliştirilecek beslenme önerileri açısından önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, karaciğere akışı olan ve karaciğerde depolanan yağ asitlerinin miktarı ve kompozisyonu karaciğer fonksiyonları için önem taşımakta ve NAFLD progresyonunu

için potansiyel bir risk faktörü oluşturmaktadır. Buna bağlı olarak, karaciğer yağlanması için diyet yaklaşımlarında doymuş yağ asitleri alımının sınırlandırılması (< %7-10) gerekliliği vurgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Araujo AR, Rosso N, Bedogni G, Tiribelli C, Bellentani S. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. *Liver Int* 2018; 38 Suppl 1:47-51.
2. Gan L, Xiang W, Xie B, Yu L. Molecular mechanisms of fatty liver in obesity. *Front Med* 2015;9(3):275-87.
3. Zolfaghari H, Askari G, Siassi F, Feizi A, Sotoudeh G. Intake of Nutrients, Fiber, and Sugar in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Comparison to Healthy Individuals. *Int J Prev Med* 2016; 7:98.
4. da Silva-Santi LG, Antunes MM, Caparroz-Assef SM, Carbonera F, Masi LN, Curi R, Visentainer JV, Bazotte RB. Liver fatty acid composition and inflammation in mice fed with high-carbohydrate diet or high-fat diet. *Nutrients* 2016; 8(11).pii: E682.
5. Stefan N, Haring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: Causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(4):313-24.
6. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64(1):73-84.
7. Al-Dayyat HM, Rayyan YM, Tayyem RF. Non-alcoholic fatty liver disease and associated dietary and lifestyle risk factors. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12(4):569-75.
8. Review Team, LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL, Hamid SS, Isakov V, Lizarzabal M, Peñaranda MM, Ramos JF, Sarin S, Stimac D, Thomson AB, Umar M, Krabshuis J, LeMair A; World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(6):467-73.
9. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142(7):1592-609.
10. Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol* 2017; 9(16):715-32.
11. Lindenmeyer CC, McCullough AJ. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-An Evolving View. *Clin Liver Dis* 2018; 22(1):11-21.
12. Koch LK, Yeh MM. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Diagnosis, pitfalls, and staging. *Ann Diagn Pathol* 2018; 37:83-90.
13. Yuksel F, Turkan D, Yuksel I, Kara S, Celik N, Samdanci E. Fatty liver disease in an autopsy series of children and adolescents. *Hippokratia* 2012; 16(1):61-5.
14. Abd El-Kader SM, El-Den Ashmawy EM. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J Hepatol* 2015; 7(6):846-58.
15. Weiss J, Rau M, Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease: Epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(26):447-52.
16. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, George J, Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15(1):11-20.
17. Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and natural history of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis* 2015; 35(3):221-35.
18. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol* 2018;68(2):268-79.
19. Sahebkar A, Sancho E, Abello D, Camps J, Joven J. Novel circulating biomarkers for non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Cell Physiol* 2018; 233(2):849-55.
20. James OF, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): A disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998; 29(3):495-501.
21. Than NN, Newsome PN. Non-alcoholic fatty liver disease: when to intervene and with what. *Clin Med* 2015; 15(2):186-90.
22. Liu W, Baker RD, Bhatia T, Zhu L, Baker SS. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73(10):1969-87.
23. Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2018; 22(1):23-37.
24. Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2014; 510(7503):84-91.

25. Monnier L, Hanefeld M, Schnell O, Colette C, Owens D. Insulin and atherosclerosis: how are they related. *Diabetes Metab* 2013; 39(2):111-7.
26. Yazici D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol* 2017; 960:277-304.
27. Rizza RA. Pathogenesis of fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes: implications for therapy. *Diabetes* 2010; 59(11):2697-707.
28. Andrade GC, Fujise LH, Santana JEF, Oliveira F, Silva Rde C. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in different populations: A clinical and epidemiological study - sample of Sao Jose do Rio Preto. *Rev Assoc Med Bras* 2016; 62(3):218-26.
29. Li M, Zhang S, Wu Y, Ye J, Cao X, Liu J, Sun Y, Zhong B. Prevalence of insulin resistance in subjects with nonalcoholic fatty liver disease and its predictors in a Chinese Population. *Dig Dis Sci* 2015; 60(7):2170-6.
30. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65(8):1038-48.
31. Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab* 2012; 15(5):635-45.
32. Hernandez EA, Kahl S, Seelig A, Begovatz P, Irmeler M, Kupriyanova Y, Nowotny B, Nowotny P, Herder C, Barosa C, Carvalho F, Rozman J, Neschen S, Jones JG, Beckers J, de Angelis MH, Roden M. Acute dietary fat intake initiates alterations in energy metabolism and insulin resistance. *J Clin Invest* 2017; 127(2):695-708.
33. Parks E, Yki-Jarvinen H, Hawkins M. Out of the frying pan: Dietary saturated fat influences nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2017; 127(2):454-6.
34. Gadang V, Kohli R, Myronovych A, Hui DY, Perez-Tilve D, Jaeschke A. MLK3 promotes metabolic dysfunction induced by saturated fatty acid-enriched diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 305(4):E549-56.
35. Leamy AK, Egnatchik RA, Shiota M, Ivanova PT, Myers DS, Brown HA, Young JD. Enhanced synthesis of saturated phospholipids is associated with ER stress and lipotoxicity in palmitate treated hepatic cells. *J Lipid Res* 2014; 55(7):1478-88.
36. Berk PD, Verna EC. Nonalcoholic fatty liver disease: Lipids and insulin resistance. *Clin Liver Dis* 2016; 20(2):245-62.
37. Nassir F, Rector RS, Hammoud GM, Ibdah JA. Pathogenesis and Prevention of Hepatic Steatosis. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 11(3):167-75.
38. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, Miller M, Rimm EB, Rudel LL, Robinson JG, Stone NJ, Van Horn LV. Dietary fats and cardiovascular disease: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 136(3):e1-e23.
39. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37(29):2315-81.
40. Türkiye Beslenme Sağlık Araştırması-2010. Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2014.
41. Rosqvist F, Iggman D, Kullberg J, Cedernaes J, Johansson HE, Larsson A, Johansson L, Ahlstrom H, Arner P, Dahlman I, Riserus U. Overfeeding polyunsaturated and saturated fat causes distinct effects on liver and visceral fat accumulation in humans. *Diabetes* 2014; 63(7):2356-68.
42. Moore JB, Gunn PJ, Fielding BA. The role of dietary sugars and de novo lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2014; 6(12):5679-703.
43. Masi LN, Rodrigues AC, Curi R. Fatty acids regulation of inflammatory and metabolic genes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16(4):418-24.
44. de Wit N, Derrien M, Bosch-Vermeulen H, Oosterink E, Keshtkar S, Duval C, de Vogel-van den Bosch J, Kleerebezem M, Muller M, van der Meer R. Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303(5):G589-99.
45. Leamy AK, Egnatchik RA, Young JD. Molecular mechanisms and the role of saturated fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Prog Lipid Res* 2013; 52(1):165-74.
46. Estadella D, da Penha Oller do Nascimento CM, Oyama LM, Ribeiro EB, Damaso AR, de Piano A. Lipotoxicity: effects of dietary saturated and trans fatty acids. *Mediators Inflamm* 2013; 2013:137579.
47. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005; 115(5):1343-51.
48. Musso G, Gambino R, De Micheli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, Faga E, Silli B, Pagano G. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 37(4):909-16.

49. Da Silva HE, Arendt BM, Noureldin SA, Therapondos G, Guindi M, Allard JP. A cross-sectional study assessing dietary intake and physical activity in Canadian patients with nonalcoholic fatty liver disease vs healthy controls. *J Acad Nutr Diet* 2014; 114(8):1181-94.
50. Ferolla SM, Ferrari TC, Lima ML, Reis TO, Tavares-WC Jr, Couto OF, Vidigal PV, Fausto MA, Couto CA. Dietary patterns in Brazilian patients with nonalcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; 68(1):11-7.
51. Wang D, Wei Y, Pagliassotti MJ. Saturated fatty acids promote endoplasmic reticulum stress and liver injury in rats with hepatic steatosis. *Endocrinology* 2006; 147(2):943-51.
52. Doege H, Grimm D, Falcon A, Tsang B, Storm TA, Xu H, Ortegon AM, Kazantzis M, Kay MA, Stahl A. Silencing of hepatic fatty acid transporter protein 5 in vivo reverses diet-induced non-alcoholic fatty liver disease and improves hyperglycemia. *J Biol Chem* 2008; 283(32):22186-92.
53. Feillet-Coudray C, Aoun M, Fouret G, Bonafos B, Ramos J, Casas F, Cristol JP, Coudray C. Effects of long-term administration of saturated and n-3 fatty acid-rich diets on lipid utilisation and oxidative stress in rat liver and muscle tissues. *Br J Nutr* 2013; 110(10):1789-802.
54. Newberry EP, Xie Y, Kennedy S, Han X, Buhman KK, Luo J, Gross RW, Davidson NO. Decreased hepatic triglyceride accumulation and altered fatty acid uptake in mice with deletion of the liver fatty acid-binding protein gene. *J Biol Chem* 2003; 278(51):51664-72.
55. Fernandez MA, Albor C, Ingelmo-Torres M, Nixon SJ, Ferguson C, Kurzchalia T, Tebar F, Enrich C, Parton RG, Pol A. Caveolin-1 is essential for liver regeneration. *Science* 2006; 313(5793):1628-32.
56. Falcon A, Doege H, Fluitt A, Tsang B, Watson N, Kay MA, Stahl A. FATP2 is a hepatic fatty acid transporter and peroxisomal very long-chain acyl-CoA synthetase. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299(3):E384-93.
57. Geng T, Xia L, Russo S, Kamara D, Cowart LA. Prosteatotic genes are associated with unsaturated fat suppression of saturated fat-induced hepatic steatosis in C57BL/6 mice. *Nutr Res* 2015; 35(9):812-22.
58. Chiu S, Mulligan K, Schwarz JM. Dietary carbohydrates and fatty liver disease: De novo lipogenesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018; 21(4):277-82.
59. Ameer F, Scanduzzi L, Hasnain S, Kalbacher H, Zaidi N. De novo lipogenesis in health and disease. *Metabolism* 2014; 63(7):895-902.
60. Solinas G, Boren J, Dulloo AG. De novo lipogenesis in metabolic homeostasis: More friend than foe? *Mol Metab* 2015; 4(5):367-77.
61. Jurado-Ruiz E, Varela LM, Luque A, Berna G, Cahuana G, Martinez-Force E, Gallego-Duran R, Soria B, de Roos B, Romero Gomez M, Martin F. An extra virgin olive oil rich diet intervention ameliorates the nonalcoholic steatohepatitis induced by a high-fat "Western-type" diet in mice. *Mol Nutr Food Res* 2017; 61(3).
62. de Meijer VE, Le HD, Meisel JA, Akhavan Sharif MR, Pan A, Nose V, Puder M. Dietary fat intake promotes the development of hepatic steatosis independently from excess caloric consumption in a murine model. *Metabolism* 2010; 59(8):1092-105.
63. Zheng J, Peng C, Ai Y, Wang H, Xiao X, Li J. Docosahexaenoic acid ameliorates fructose-induced hepatic steatosis involving ER stress response in primary mouse hepatocytes. *Nutrients* 2016; 8(1). pii: E55.
64. Dentin R, Girard J, Postic C. Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c): two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver. *Biochimie* 2005; 87(1):81-6.
65. Benhamed F, Denechaud PD, Lemoine M, Robichon C, Moldes M, Bertrand-Michel J, Ratziu V, Serfaty L, Housset C, Capeau J, Girard J, Guillou H, Postic C. The lipogenic transcription factor ChREBP dissociates hepatic steatosis from insulin resistance in mice and humans. *J Clin Invest* 2012; 122(6):2176-94.
66. Lin J, Yang R, Tarr PT, Wu PH, Handschin C, Li S, Yang W, Pei L, Uldry M, Tontonoz P, Newgard CB, Spiegelman BM. Hyperlipidemic effects of dietary saturated fats mediated through PGC-1beta coactivation of SREBP. *Cell* 2005; 120(2):261-73.
67. Barbosa-da-Silva S, Souza-Mello V, Magliano DC, Marinho Tde S, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Singular effects of PPAR agonists on nonalcoholic fatty liver disease of diet-induced obese mice. *Life Sci* 2015; 127:73-81.
68. Cherkaoui-Malki M, Surapureddi S, El-Hajj HI, Vamecq J, Andreoletti P. Hepatic steatosis and peroxisomal fatty acid beta-oxidation. *Curr Drug Metab* 2012; 13(10):1412-21.
69. Nakajima T, Yang Y, Lu Y, Kamijo Y, Yamada Y, Nakamura K, Koyama M, Yamaguchi S, Sugiyama E, Tanaka N, Aoyama T. Decreased fatty acid beta-oxidation is the main cause of fatty liver induced by polyunsaturated fatty acid deficiency in mice. *Tohoku J Exp Med* 2017; 242(3):229-39.
70. Samuel VT, Shulman GI. Nonalcoholic Fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases. *Cell Metab* 2018; 27(1):22-41.
71. Begriche K, Massart J, Robin MA, Bonnet F, Fromenty B. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 58(4):1497-507.

72. Kersten S, Stienstra R. The role and regulation of the peroxisome proliferator activated receptor alpha in human liver. *Biochimie* 2017; 136:75-84.
73. Westerbacka J, Kolak M, Kiviluoto T, Arkkila P, Siren J, Hamsten A, Fisher RM, Yki-Jarvinen H. Genes involved in fatty acid partitioning and binding, lipolysis, monocyte/macrophage recruitment, and inflammation are overexpressed in the human fatty liver of insulin-resistant subjects. *Diabetes* 2007; 56(11):2759-65.
74. Francque S, Verrijken A, Caron S, Prawitt J, Paumelle R, Derudas B, Lefebvre P, Taskinen MR, Van Hul W, Mertens I, Hubens G, Van Marck E, Michielsen P, Van Gaal L, Staels B. PPARalpha gene expression correlates with severity and histological treatment response in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2015; 63(1):164-73.
75. Kawano Y, Cohen DE. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2013; 48(4):434-41.
76. Ota T, Gayet C, Ginsberg HN. Inhibition of apolipoprotein B100 secretion by lipid-induced hepatic endoplasmic reticulum stress in rodents. *J Clin Invest* 2008; 118(1):316-32.
77. Cohen DE, Fisher EA. Lipoprotein metabolism, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2013; 33(4):380-8.
78. DeFilippis AP, Blaha MJ, Martin SS, Reed RM, Jones SR, Nasir K, Blumenthal RS, Budoff MJ. Nonalcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013; 227(2):429-36.
79. Asrih M, Jornayvaz FR. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *J Endocrinol* 2013; 218(3):R25-36.
80. Bettermann K, Hohensee T, Haybaeck J. Steatosis and steatohepatitis: Complex disorders. *Int J Mol Sci* 2014; 15(6):9924-44.
81. Nati M, Haddad D, Birkenfeld AL, Koch CA, Chavakis T, Chatzigeorgiou A. The role of immune cells in metabolism-related liver inflammation and development of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Rev Endocr Metab Disord* 2016; 17(1):29-39.
82. Rocha DM, Caldas AP, Oliveira LL, Bressan J, Hermsdorff HH. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response. *Atherosclerosis* 2016; 244:211-5.
83. Sui YH, Luo WJ, Xu QY, Hua J. Dietary saturated fatty acid and polyunsaturated fatty acid oppositely affect hepatic NOD-like receptor protein 3 inflammasome through regulating nuclear factor-kappa B activation. *World J Gastroenterol* 2016; 22(8):2533-44.
84. Sutti S, Bruzzi S, Albano E. The role of immune mechanisms in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis: A 2015 update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10(2):243-53.
85. Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2015; 239(1):192-202.
86. Lanthier N, Molendi-Coste O, Cani PD, van Rooijen N, Horsmans Y, Leclercq IA. Kupffer cell depletion prevents but has no therapeutic effect on metabolic and inflammatory changes induced by a high-fat diet. *FASEB J* 2011; 25(12):4301-11.
87. Wan J, Benkdane M, Alons E, Lotersztajn S, Pavoine C. M2 kupffer cells promote hepatocyte senescence: An IL-6-dependent protective mechanism against alcoholic liver disease. *Am J Pathol* 2014; 184(6):1763-72.
88. Wenfeng Z, Yakun W, Di M, Jianping G, Chuanxin W, Chun H. Kupffer cells: increasingly significant role in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2014; 13(5):489-95.
89. Miura K, Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(23):7381-91.
90. Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J, Itoh M, Yuan X, Mizuarai S, Kotani H, Yamaoka S, Miyake K, Aoe S, Kamei Y, Ogawa Y. Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(1):84-91.
91. Wong SW, Kwon MJ, Choi AM, Kim HP, Nakahira K, Hwang DH. Fatty acids modulate Toll-like receptor 4 activation through regulation of receptor dimerization and recruitment into lipid rafts in a reactive oxygen species-dependent manner. *J Biol Chem* 2009; 284(40):27384-92.
92. Reccia I, Kumar J, Akladios C, Virdis F, Pai M, Habib N, Spalding D. Non-alcoholic fatty liver disease: A sign of systemic disease. *Metabolism* 2017; 72:94-108.
93. Vida M, Serrano A, Romero-Cuevas M, Pavon FJ, Gonzalez-Rodriguez A, Gavito AL, Cuesta AL, Valverde AM, Rodriguez de Fonseca F, Baixeras E. IL-6 cooperates with peroxisome proliferator-activated receptor-alpha ligands to induce liver fatty acid binding protein (LFABP) up-regulation. *Liver Int* 2013; 33(7):1019-28.