

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ile *PNPLA3* Geni I148M Polimorfizmi Arasındaki İlişki

The Association Between The *PNPLA3* I148M Polymorphism And Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Emine Berrin Yüksel¹, Ayşe Güldem Kilciler², Betül Koyuncu³, Cem Balantekin², Ufuk Kutluana², Beyza Doğanay Erdoğan⁴

¹ Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye

² Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Uşak, Türkiye

³ Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Uşak, Türkiye

⁴ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: *PNPLA3* geni I148M polimorfizmi ile nondiyabetik olgulardaki nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Yöntem: Çalışma grubu ultrasonografi ile nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) varlığı belirlenen 152 olgu ve ultrasonografik olarak normal olduğu tespit edilen 165 sağlıklı kontrolden oluşturuldu. Çalışmaya katılan tüm bireyler için biyokimyasal analizler yapıldı ve vücut kitle indeksi hesaplandı. Örneklerin *PNPLA3* I148M polimorfizmi açısından değerlendirilmesi Real Time PCR yöntemiyle gerçekleştirildi.

Bulgular: Vücut kitle indeksi, NAYKH'lı hastalarda kontrollere göre belirgin olarak yüksekti ($p < 0,001$). Hasta ve kontrol gruplarının düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) değerleri benzerlik göstermekteydi. Ortalama açlık kan şekeri (AKŞ), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), γ -glutamyl transferaz (GGT), trigliserit (TG) ve total kolesterol (TK) değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda belirgin olarak yüksekti ($p < 0,001$). *PNPLA3* geni I148M polimorfizmi, NAYKH riski ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkiliydi ($\chi^2=23,846$, $p<0,001$). Ayrıca, GG genotipindeki bireyler NAYKH gelişimi için 4,8 kat artmış riske sahipti ($\chi^2=18,190$, $p<0,001$, OR=4,807, %95 CI=2,215-10,430). C alleli NAYKH gelişimine karşı koruyucu iken ($\chi^2=23,426$, $p<0,001$, OR=0,442, %95 CI=0,317-0,617), G alleli NAYKH için genetik bir risk faktörüydü ($\chi^2=23,426$, $p<0,001$, OR=2,261, %95 CI=1,620-3,155).

Sonuç: Sonuç olarak bu çalışma, Türk popülasyonunda *PNPLA3* geni I148M polimorfizmi ile nondiyabetik NAYKH olguları arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ilk çalışmadır.

Anahtar sözcükler: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), *PNPLA3*, tek nükleotid polimorfizmi (SNP), SNP genotipleme

Geliş Tarihi: 15.08.2020

Kabul Tarihi: 17.08.2020

ABSTRACT

Aim: The aim of the study is to evaluate the relationship between *PNPLA3* gene I148M polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in nondiabetic subjects.

Materials and Methods: The study group consisted of 152 NAFLD patients who were detected by ultrasonography and 165 controls with ultrasonographically normal livers. Biochemical analyses were performed and body mass index was calculated for all subjects in the study. The samples were then genotyped for *PNPLA3* I148M polymorphism using Real-Time PCR method.

Results: The body mass index was significantly higher in patients with NAFLD than in controls ($p < 0.001$). The low density lipoprotein (LDL) and high density lipoprotein (HDL) levels were similar in the two groups. Mean fasting blood glucose, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and γ -glutamyltransferase (GGT), triglyceride(TG) and total cholesterol levels were significantly higher in the patient group compared to controls ($p < 0.001$). *PNPLA3* I148M polymorphism was statistically significantly associated with the risk of NAFLD ($\chi^2=23.846$, $p<0.001$). Moreover, individuals with the GG genotype had a 4.8 fold increased risk of NAFLD ($\chi^2=18.190$, $p<0.001$, OR=4.807, %95 CI=2.215-10.430). The C allele was protective against NAFLD ($\chi^2=23.426$, $p<0.001$, OR=0.442, %95 CI=0.317-0.617), whereas the G allele was a genetic risk factor for NAFLD ($\chi^2=23.426$, $p<0.001$, OR=2.261, %95 CI=1.620-3.155).

Conclusion: This study is the first to reveal the association between *PNPLA3* gene I148M polymorphism and nondiabetic NAFLD subjects in Turkish population.

Key Words: nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), *PNPLA3*, single nucleotide polymorphism (SNP), SNP genotyping

Received: 08.15.2020

Accepted: 08.17.2020

ORCID ID: E.B.Y. 0000-0001-7107-1939, A.G.K. 0000-0002-0207-8720, B.K.0000-0003-2548-9351, C.B. 0000-0003-1679-5744, U.K. 0000-0002-2323-5756, B.D.E. 0000-0001-8845-2287

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr.Emine Berrin Yüksel, Uşak Devlet Hastanesi, Cumhuriyet Mah., Sigorta Cad., Bahçeli Sok. Merkez UŞAK, Türkiye E-posta: emine.yuksel@usak.edu.tr

©Telif Hakkı 2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2020.145>

GİRİŞ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) kronik karaciğer hastalığının en yaygın sebebidir ve ciddi halk sağlığı problemlerine neden olur. Küresel olarak, erişkin popülasyonunun yaklaşık %25'inin NAYKH'den etkilendiği tahmin edilmektedir (1). Türkiye en yüksek NAYKH prevalansına sahip ülkelerden birisidir; hastalığın ülkemizdeki prevalansı %30'un üzerindedir (2). NAYKH geniş spektrumda karaciğer patolojisine sahiptir. Genellikle benign olan, sadece karaciğer yağlanması görüldüğü, balonlaşma dejenerasyonu şeklindeki hepatosit hasarının izlenmediği nonalkolik yağlı karaciğerden hepatosit hasarı, inflamasyon ve bazı olgularda fibrozis bulguları ile karakterize nonalkolik steatohepatite (NASH) kadar değişiklik gösteren iki hastalık alt formu bulunmaktadır. NASH prevalansının %3-5 arasında olduğu bildirilmiştir ve bu olguların yaklaşık %15-25 kadarı siroza ilerleyebilir (3).

NAYKH'nin gelişimi ve ilerlemesinde çevresel, genetik ve epigenetik faktörler etkilidir (4). NAYKH; metabolik sendrom, tip 2 diyabetes mellitus, dislipidemi ve obezite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Tekli doymamış yağ asidi, fruktoz ve kahve tüketimi gibi bazı beslenme alışkanlıklarının NAYKH'nin ilerlemesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (5-10). Ayrıca, bazı çalışmalar bağırsak mikrobiyomunun NAYKH'ye sebep olabileceğini göstermiştir (11,12).

Genetik faktörlerin etkisi aile, ikiz ve çeşitli kesitsel çalışmalarla gösterilmiştir (13-15). Son 12 yıl içinde yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), bazı tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) hastalığın moleküler patolojisindeki yerini göstermiştir. Bunların arasında, adiponutrin olarak da adlandırılan "Patatin like phospholipase domain containing 3 (PNPLA3)" geninde yer alan I148M polimorfizmi ile NAYKH arasındaki güçlü ilişki pek çok çalışmada dikkati çekmiştir. Bu çalışmalar, söz konusu değişimin hepatik yağ içeriği artışına ve hepatik inflamasyona neden olduğunu göstermiştir (16-22). Sonuçlar daha sonraki yıllarda çeşitli popülasyonlarda gerçekleştirilen bağımsız vaka-kontrol çalışmalarından elde edilen verilerle doğrulanmıştır (23-25). Hispanik, Avrupalı, Afrika kökenli Amerikalı, Japon ve Tayvanlıları içeren Asyalı popülasyonlarda I148M polimorfizmi'nin risk oluşturan G allel frekansı ile NAYKH prevalansı arasında konkordans saptanmıştır (26).

PNPLA3, 481 amino asit içeren, trigliseritlerin hidrolizinde rol alan ve karaciğerde yüksek oranda ifadelenen bir protein kodlar (27,28). PNPLA3 geninde yer alan rs738409 tek nükleotid polimorfizmi sonucunda 148. pozisyonda yer alan izolösün ile metiyonin amino asitleri yer değiştirir (I148M). Bu değişim, karaciğerde trigliseritlerin hidrolizinde görev alan trigliserit lipaz enziminin aktivitesinin bozulmasına, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ile integrasyonun azalmasına ve hücre içi trigliserit seviyesinin artmasına neden olur (29,30). Kumari ve ark.'nın yaptığı bir çalışma ile PNPLA3 geninde yer alan I148M değişiminin lizofosfatidik asiti fosfatidik asite dönüştürerek trigliserit sentezini artırdığı ve böylece hepatik steatoza neden olduğu gösterilmiştir (31).

NAYKH'nin Tip 2 diyabetes mellitus ile ilişkisi iyi bilinmektedir (32,33). Ancak, günümüze kadar PNPLA3 I148M polimorfizmi ile nondiyabetik olgulardaki NAYKH arasındaki ilişki bildiğimiz kadarıyla dünyada sadece bir çalışmada irdelenmiştir (34). Bu çalışmada amacımız dünyada ikinci, Türk popülasyonunda bir ilk olarak, PNPLA3 geni I148M polimorfizmi ile nondiyabetik olgulardaki NAYKH arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

MATERİYAL ve YÖNTEM

Çalışma popülasyonu

Çalışma grubu ultrasonografi ile NAYKH varlığı belirlenen 152 olgu (72 erkek ve 80 kadın; ortalama yaş, 48,41 ± 10,58; aralık, 19 ve 65 yaş) ve ultrasonografik olarak normal olduğu tespit edilen 165 sağlıklı kontrol bireyden (63 erkek ve 102 kadın; ortalama yaş, 45,91 ± 12,25; aralık, 26 ve 65 yaş) oluşturuldu. Diyabetes mellitus, viral hepatitler (hepatit B ve C), belirgin alkol tüketimi (erkeklerde >30 gram/gün, kadınlarda >20 gram/gün' den fazla alkol tüketimi), Wilson hastalığı, hemakromatozis, α-1 antitripsin eksikliği, otoimmün hepatit, hepatoselüler karsinom tanısı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmanın etik açıdan uygunluğu, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 17.02.2018 tarih ve 003 sayılı karar ile onaylandı. Çalışmaya katılan tüm hasta ve sağlıklı bireylerden bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm bireyler klinik ve laboratuvar değerleri hakkında bilgi sahibi olmayan bir radyolog tarafından ultrasonografi ile değerlendirildi.

Karaciğerde yağlanmanın varlığı karaciğer parankim ekojenitesinin böbrek korteks ekojenitesine oranının görsel olarak karşılaştırılması, karaciğerin derin kısımlarına ultrason dalgalarının penetrasyonunun değerlendirilmesi ve karaciğer içi kan damarı duvarlarının keskinliği ile belirlendi (35). Çalışmaya katılan tüm bireyler için biyokimyasal analizler yapıldı ve vücut kitle indeksi (kilogram cinsinden vücut kitlesinin, metre cinsinden vücut uzunluğunun karesine bölünmesi) hesaplandı.

DNA İzolasyonu ve SNP Genotipleme

Sağlıklı ve hasta bireylerden EDTA'lı tüpe alınan 5 cc periferik venöz kan örneği +4° C'de muhafaza edildi. Örneklerin DNA izolasyonu, DETAGEN Tam Kan DNA İzolasyonu kiti (Detagen Genetik Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi, Türkiye) kullanılarak gerçekleştirildi. İzolasyon sonrası çalışmaya dahil edilen DNA örneklerinin kalitesinin değerlendirilmesi Nanodrop Lite (Thermo Scientific, ABD) cihazı ile gerçekleştirildi. Örneklerin PNPLA3 rs738409 polimorfizmi açısından değerlendirilmesi Real Time PCR yöntemiyle DetaGen PNPLA3 rs738409 kiti (Detagen Genetik Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi, Türkiye) kullanılarak Biorad Connect (BioRad, Kaliforniya, ABD) cihazında Tablo-1'de gösterilen protokole uygun şekilde, Tablo-2'de belirtilen master PCR karışımı kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan primer ve problemler Tablo-3'de belirtildi.

Tablo 1: Real-Time PCR cihazında (BioRad, Kaliforniya, ABD) uygulanan programın basamakları.

Isı	Süre	Döngü
95°C	5 dakika	1 döngü
95°C	25 saniye	
58°C	30 saniye	40 döngü
72°C	30 saniye	

Tablo-2: Master PCR karışımı.

2X Detagen Probe PCR mix	12,5 µl
Primer/Probe	1 µl
DNA	3 µl
Nuclease Free Water	8,5 µl

Tablo 3: PNPLA3 rs738409 polimorfizmi araştırılması için kullanılan primer ve problemler (DetaGen PNPLA3 rs738409 kiti, Detagen Genetik Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi, Türkiye).

Forward primer	5'-TCTCCTTTGCTTTCACA-3'
Reverse primer	5'-TGGTAAGTCGGCTTTC-3'
PNPLA3-WT	5'-FAM AAGGCCACTGTAGAAGGGGAT-3'
PNPLA3-MUT	5'-HEX AGGCCACTGTAGAAGGGCAT-3'

Elde edilen verilerin analizi Bio-Rad CFX Manager (BioRad, Kaliforniya, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS statistics 22 yazılımı kullanıldı. Nicel veriler ortalama±standart sapma, kategorik veriler ise frekans ve yüzde değerleri ile özetlendi. Hasta ve kontrol grubu arasındaki fark demografik ve klinik değişkenler bakımından Student's t testi ile, genotip ve allel frekansları bakımından ise Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Genotip ve allel frekanslarına ilişkin Odds oranı (odds ratio, OR) ve %95 güven aralığı kestirimleri hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarında Hardy-Weinberg dengesinin testi için Exact test uygulandı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubuna ait yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), ve biyokimyasal parametreler tablo-4'de belirtildi. Grupların ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel fark yoktu. VKİ, NAYKH'lı hastalarda kontrollere göre belirgin olarak yüksekti (P < 0.001). Hasta ve kontrol gruplarının düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) değerleri benzerlik göstermekteydi. Ortalama açlık kan şekeri (AKŞ), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), γ-glutamil transferaz (GGT), trigliserit (TG) ve total kolesterol (TK) değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda belirgin olarak yüksekti (P < 0.001).

Tablo-4: Çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özellikleri

	Referans aralık	NAYKH Grubu (n=152)	Kontrol Grubu (n=165)	P değeri
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	-	72/80	63/102	0,11
Yaş (Ortalama Yıl ± S.S.)	-	48,41 ± 10,58	45,91 ± 12,25	0,0538
VKİ (kg/m ²)	-	29,60 ± 4,34	25,07 ± 1,44	<0,0001
AKŞ (mg/dl)	70-105	96,54 ± 7,43	92,19 ± 10,28	<0,0001
AST (U/L)	0-40	33,57 ± 13,83	18,87 ± 6,24	<0,0001
ALT (U/L)	0-40	53,97 ± 21,93	19,94 ± 9,19	<0,0001
GGT (U/L)	0-50	44,57 ± 23,12	23,39 ± 12,97	<0,0001
TK (mg/dl)	110-200	210,1 ± 35,02	191,1 ± 30,21	<0,0001
TG (mg/dl)	50-200	174,8 ± 78,31	126,3 ± 49,28	<0,0001
LDL (mg/dl)	60-130	124,6 ± 27,85	119,6 ± 22,91	0,08
HDL (mg/dl)	30-80	46,83 ± 10,18	51,3 ± 10,48	0,0001

VKİ, vücut kitle indeksi; AKŞ, açlık kan şekeri; AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransferaz; GGT, γ -glutamyl transferaz; TK, total kolesterol; TG, trigliserit; LDL, düşük dansiteli lipoprotein; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; NAYKH, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı.

NAYKH ve kontrol grubunda, *PNPLA3* geni I148M polimorfizminin genotip ve allel frekanslarının dağılımı tablo-5'de belirtildi. Her iki grubun allel frekansı ve genotip dağılımı Hardy-Weinberg dengesine uyuyordu. Hasta ve kontrol grubunda en sık C alleli (%55,26 ve %73,64, sırasıyla) gözlemlendi.

Hasta grubunda en sık rastalanan genotip CG (%46,1), kontrol grubunda ise CC (%52,73) olarak belirlendi. *PNPLA3* geni I148M polimorfizmi, NAYKH riski ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkiliydi ($\chi^2=23,846$, $p<0.001$). Ayrıca, GG genotipindeki bireyler NAYKH gelişimi için 4,8 kat artmış riske sahipti ($\chi^2=18,190$, $p<0,001$, OR=4,807, %95 CI=2,215-10,430). C alleli NAYKH gelişimine karşı koruyucu iken ($\chi^2=23,426$, $p<0,001$, OR=0,442, %95 CI=0,317-0,617), G alleli NAYKH için genetik bir risk faktörüydü ($\chi^2=23,426$, $p<0,001$, OR=2,261, %95 CI=1,620-3,155).

Tablo-5: *PNPLA3* I148M polimorfizminin allel ve genotip frekansları

Gen	NAYKH Grubu	Kontrol Grubu	χ^2	P değeri	OR (95% CI)
<i>PNPLA3</i> rs738409	152	165	23,846	0<001	
CC	49 (%32,2)	87 (%52,73)	13,560	0<001	0,427 (0,270-0,674)
CG	70 (%46,1)	69 (%41,82)	4,666	0,031	1,630 (1,045-2,542)
GG	33 (%21,7)	9 (%5,45)	18,190	0<001	4,807 (2,215-10,430)
Allel frekansı					
C Allel	168 (%55,26)	243 (%73,64)	23,426	0<001	0,442 (0,317-0,617)
G Allel	136 (%44,74)	87 (%26,36)			
HWE (exact)	0,720	0,566			

NAYKH, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı; *PNPLA3*, patatin like phospholipase domain containing 3; 95% CI, 95% güven aralığı; OR, odds oranı; HWE, Hardy-Weinberg dengesi

TARTIŞMA

Bu çalışma, *PNPLA3* geni I148M polimorfizmi ile nondiyabetik NAYKH olguları arasında belirgin bir ilişkinin varlığını ortaya koydu. Tip 2 diyabetes mellitus tanısı olan hastalarda NAYKH'nin varlığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır ve bu ilişki iyi bilinmektedir (32,33). Ancak tersi yönde kanıtlar da mevcuttur; bazı çalışmalar tip 2 diyabetes mellitusu bulunmayan bireylerde de NAYKH gelişebileceğini göstermiştir. Bu çalışmalar, NAYKH varlığının tip 2 diyabet gelişimi için bir öngörü teşkil edebileceğini belirtmiştir (36,37,38). Bizim araştırmamız nondiyabetik bireylerde gelişen NAYKH'nin altında yatan moleküler nedenlerden biri olduğu düşünülen *PNPLA3* geni I148M polimorfizmini aydınlatmaya yönelik ülkemizde gerçekleştirilen ilk çalışmadır. Sonuçlar, Wang ve ark.'nın Tayvan popülasyonunda *PNPLA3* geni I148M polimorfizmi ile nondiyabetik NAYKH olguları arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmanın sonuçları ile uyumludur (34).

PNPLA3 geni I148M polimorfizmi ile NAYKH riski arasındaki ilişki pek çok vaka-kontrol ve GWAS çalışmalarıyla ortaya konmuştur (23-26). Türk popülasyonuna ait sonuçlar Uygun ve ark. tarafından yayımlanmıştır (39). Uygun ve ark., *PNPLA3* rs738409 GG polimorfizminin NAYKH gelişme riskini 27 kat artırdığını bildirdiler. İşlek ve ark. ise NASH riski ile *PNPLA3* rs738409 GG polimorfizminin ilişkisini ortaya koydukları çalışmada söz konusu polimorfizmin NASH riskini 3.359 kat artırdığını raporladılar (40).

PNPLA3, adiponutrin olarak bilinen 481 amino asit içeren ve 53kDa ağırlığında olan bir protein kodlar. İnsanlarda bu gen hepatosit membranlarının hücre içi fraksiyonlarında ifadenir. *PNPLA3*'ün fizyolojik rolü henüz net olarak anlaşılabilir ancak TG lipaz ve açil coenzim-A'dan bağımsız transaçilaz aktivitesi mevcuttur.

Geçtiğimiz yıllarda yapılan araştırmalarda *PNPLA3* geni I148M polimorfizminin proteinin hidrolize edici fonksiyonunun kaybolmasına ve böylece trigliseritlerin birikmesine neden olduğu gösterilmiştir.

PNPLA3 lipid metabolizmasında görev alır, ağırlıklı olarak karaciğer ve yağ dokusunda ifadenir, ve *in vitro* çalışmalarda hem lipolitik hem lipojenik aktivitesi gösterilmiştir (41).

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları mevcuttur. İlk olarak tanı ultrason ile konmuştur, karaciğer biyopsisi karaciğer yağlanması tanısı ve ciddiyetinin belirlenmesi için bir standart teşkil etmektedir ancak invaziv bir yöntemdir. Rahat ulaşılabilirliği, radyasyon maruziyetinin olmaması, invaziv olmaması yönüyle ultrason NAYKH tanısı için sıklıkla kullanılmaktadır. Orta ve ileri derecede NAYKH için iyi seviyede tanısallıkla güvenilirliği sahiptir ancak hafif derecede hepatik steatozun saptanmasında bazen yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca değerlendirme kalitatif ve subjektiftir. Çalışmayla ilgili ikinci kısıtlama, araştırmacının kesitsel yapısıdır, bir başka deyişle hangi moleküler mekanizmalarla bu SNP'nin NAYKH'na sebep olduğunu ortaya kayamamaktadır.

Sonuç olarak bu çalışma, Türk popülasyonunda *PNPLA3* geni I148M polimorfizmi ile nondiyabetik bireylerdeki NAYKH arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ilk çalışmadır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Teşekkür

Bu çalışma Türk Gastroenteroloji Derneği tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2019 Jun; 69(6): 2672-2682.
- 2- Kaya E, Yılmaz Y. Non-alcoholic fatty liver disease: A growing public health problem in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2019 Oct; 30(10): 865-871.
- 3- Lee SS, Byoun YS, Jeong SH, Woo BH, Jang ES, Kim JW, et al. Role of the *PNPLA3* I148M polymorphism in nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis in Korea. *Dig Dis Sci* 2014 Dec; 59(12): 2967-74.
- 4- Wilfred de Alwis NM, Day CP. Genes and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Diab Rep*. 2008 Apr; 8(2):156-63.
- 5- Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012 Apr; 56(4): 944-51.
- 6- Abid A, Taha O, Nseir W, Farah R, Grosovski M, Assy N. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J Hepatol* 2009 Nov; 51(5): 918-24.
- 7- Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010 Jun; 51(6): 1961-71.
- 8- Saab S, Mallam D, Gerald AC, Tong MJ. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int* 2014 Apr; 34(4): 495-504.
- 9- Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, Jones FJ, Torres DM, Harrison SA. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology* 2012 Feb; 55(2): 429-36.
- 10- Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med* 2006 Jun 12; 166(11):1190-5.
- 11- Liping Z. Genomics: The tale of our other genome. *Nature* 2010 Jun 17; 465(7300):879-80.
- 12- Quigley EM, Monsour HP. The gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2015; 35: 262-9.
- 13- Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001 Oct; 96(10): 2957-61.
- 14- Struben VM, Hespeneide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med*. 2000;108:9-13.
- 15- Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009 May; 136(5):1585-92.
- 16- Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemilidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in *PNPLA3* confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008 Dec; 40(12):1461-5.
- 17- Speliotes EK, Yerges-Armstrong LM, Wu J, Hernaez R, Kim LJ, Palmer CD, et al. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet* 2011 Mar; 7(3):e1001324.
- 18- Kawaguchi T, Sumida Y, Umemura A, Matsuo K, Takahashi M, Takamura T, et al. Genetic polymorphisms of the human *PNPLA3* gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese. *PLoS One* 2012; 7(6): e38322.
- 19- Kitamoto T, Kitamoto A, Yoneda M, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, et al. Genome-wide scan revealed that polymorphisms in the *PNPLA3*, *SAMM50*, and *PARVB* genes are associated with development and progression of nonalcoholic fatty liver disease in Japan. *Hum Genet* 2013 Jul; 132(7): 783-92.
- 20- Feitosa MF, Wojczynski MK, North KE, Zhang Q, Province MA, Carr JJ, et al. The *ERLIN1-CHUK-CWF19L1* gene cluster influences liver fat deposition and hepatic inflammation in the NHLBI Family Heart Study Atherosclerosis 2013 May; 228(1):175-80.
- 21- Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjaerg-Hansen A, et al. Exome-wide association study identifies a *TM6SF2* variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2014 Apr; 46(4):352-6.
- 22- DiStefano JK, Kingsley C, Wood GC, Chu X, Argyropoulos G, Still GD, et al. Genome-wide analysis of hepatic lipid content in extreme obesity. *Acta Diabetol* 2015 Apr; 52(2):373-82.
- 23- Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010 Apr; 51(4):1209-17.
- 24- Sookoian S, Castaño GO, Burgueño AL, Gianotti TF, Rosselli MS, Pirola CJ. A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity. *J Lipid Res*. 2009 Oct; 50(10):2111-6.
- 25- Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, Kleiner DE, Liang TJ, NASH CRN. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain containing protein-3 (*PNPLA3*) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010; 52:894-903.
- 26- Seko Y, Yamaguchi K, Itoh Y. The genetic backgrounds in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018 Apr; 11(2):97-102.
- 27- Baulande S, Lasnier F, Lucas M, Pairault J. Adiponutrin, a transmembrane protein corresponding to a novel dietary- and obesity-linked mRNA specifically expressed in the adipose lineage. *J Biol Chem*. 2001; 276:33336-33344.
- 28- Lake AC, Sun Y, Li JL, Kim JE, Johnson JW, Li D, et al. Expression, regulation, and triglyceride hydrolase activity of Adiponutrin family members. *J Lipid Res*. 2005 Nov; 46(11):2477-87.
- 29- He S, McPhaul C, Li JZ, Garuti R, Kinch L, Grishin NV, et al. A sequence variation (I148M) in *PNPLA3* associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem*. 2010; 285:6706-6715.
- 30- Pirazzi C, Adiels M, Burza MA, Mancina RM, Ståhlman M, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 (*PNPLA3*) I148M (rs738409) affects hepatic VLDL secretion in humans and in vitro. *J Hepatol* 2012; 57:1276-1282.
- 31- Kumari M, Schoiswohl G, Chitrapu C, Paar M, Cornaciu I, Rangrez AY, et al. Adiponutrin functions as a nutritionally regulated lysophosphatidic acid acyltransferase. *Cell Metabol*. 2012; 15:691-702.
- 32- Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological, and biochemical considerations. *Pathol Annu* 1989; 24:275-302.
- 33- Foster KJ, Griffith AH, Dewbury K, Price CP, Wright R. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 1980; 56: 767-72.
- 34- Wang CW, Lin HY, Shin SJ, Yu ML, Lin ZY, Dai CY, et al. The *PNPLA3* I148M polymorphism is associated with insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in a normoglycaemic population. *Liver Int* 2011 Oct; 31(9):1326-31.
- 35- Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20:7392-402.
- 36- Yamada T, Fukatsu M, Suzuki S, Wada T, Yoshida T, Joh T. Fatty liver predicts impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in Japanese undergoing a health checkup. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 352-6.
- 37- Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 27-38.
- 38- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton J D, Cohen J C, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-95.
- 39- Uygun A, Ozturk K, Demirci H, Oztuna A, Eren F, Kozan S, et al. The association of nonalcoholic fatty liver disease with genetic polymorphisms: a multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017 Apr; 29(4):441-447.
- 40- Islek EE, Sazci A, Ozel MD, Aygun C. Genetic variants in the *PNPLA3* gene are associated with nonalcoholic steatohepatitis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014 Jul; 18(7):489-96.
- 41- Zhang Y, Cai W, Song J, Miao L, Zhang B, Xu Q et al. Association between the *PNPLA3* I148M polymorphism and non-alcoholic fatty liver disease in the Uygur and Han ethnic groups of northwestern China. *PLoS One* 2014 Oct 7; 9(10):e108381.