





*Derleme/Review*

**A Vitamininin Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığındaki Rolü**

 Sümeyye GÜZEL<sup>1</sup>  
 Nurcan YABANCI  
AYHAN<sup>1</sup>

**The Role of Vitamin A in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease**

**Özet**

Temel bir mikro besin ögesi olan A vitamini, karaciğerdeki glukoz ve lipid homeostazının düzenlenmesi dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda kritik rol oynamaktadır. A vitamini vücutta temel olarak karaciğerdeki pasif hepatik yıldız hücrelerde (HYH) depolanır. Hepatositler A vitaminini metabolize eder ve A vitamini metabolitlerine yanıt olarak glukoz ve lipid metabolizması değişikliğinde rol oynar. Ancak aktif hale getirilmiş HYH'ler A vitamini içeriklerini kaybeder ve karaciğer yağlanması alkol tüketimine bağlı olmayan türü olan non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gelişmesine neden olur. Bu derlemede, NAYKH 'de A vitamini metabolizması ve karaciğer hastalığının ilerlemesindeki olası rolü ile birlikte A vitamini metabolitlerinin terapötik potansiyelinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** A vitamini, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, retinol, retinoik asid

**Abstract**

Vitamin A, an essential micronutrient, plays a critical role in a variety of physiological functions, including regulation of glucose and lipid homeostasis in the liver. Vitamin A is stored in the body mainly in quiescent hepatic star cells (HSC) in the liver. Hepatocytes metabolize vitamin A and play a role in changes in glucose and lipid metabolism in response to vitamin A metabolites. Activated HSCs, however, lose their vitamin A content and lead to the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), a form of liver fat that is not dependent on alcohol consumption. This review is aimed to evaluate the potential role of vitamin A metabolism and the therapeutic role of vitamin A metabolites in the progression of liver disease in NAFLD.

**Anahtar Kelimeler:** Vitamin A, non-alcoholic fatty liver disease, retinol, retinoic acid

**Alındığı tarih/Received Date:**  
13.11.2019

**Kabul tarihi/Accepted Date:**  
19.06.2020

**Sorumlu yazar:** Sümeyye Güzel  
**e-mail:**  
[suneyyeguzel91@hotmail.com](mailto:suneyyeguzel91@hotmail.com)

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

## Giriş

A vitamini; retinolün biyolojik aktivitesine sahip bileşikler veya all-trans retinoik asit (atRA), 9-cis retinoik asit (9cRA) ve 9-cis-13,14 dihidroretinoik asit (9cDHRA) gibi metabolik ürünleri için kullanılan bir terimdir. Memeliler retinolü sentezleyemedikleri için retinol düzeyinin homeostazında beslenmenin önemli bir rolü bulunmaktadır. Sarı-turuncu meyve ve sebzeler, yeşil yapraklı sebzeler gibi bitkisel kaynaklarda bulunan karotenoidler ile karaciğer, yumurta ve balık gibi hayvansal kaynaklarda bulunan retinil esterler A vitamininin kaynakları arasında bulunmaktadır (Blomhoff ve Blomhoff, 2006). A vitamini yağda çözünen esansiyel bir vitamin olup insanlarda plazma retinol düzeyini 2 mol/L civarında tutmak için günlük alım miktarının yeterli olması ve karaciğerde depolanması gereklidir (Weber ve Grune, 2012). A vitamini görme, üreme, büyüme, gelişme, bağışıklık ve metabolik işlevlerde önemli fizyolojik rol oynamaktadır (Bono et al., 2016; Tunimihardjo et al., 2016; Bar-El Dadon ve Reifen, 2017). A vitamininin işlevlerinin çoğu, ligandla aktive olan transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu yoluyla düzenlenir. All-trans retinoik asit, retinoik asit reseptörleri (RAR $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$ ) için yüksek afiniteli bir ligand iken 9cRA ve 9cDHRA, retinoid X reseptörlerini (RXR $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$ ) aktive eder. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ligand bağımlı aktivasyon ile RAR ve RXR'nin fizyolojik rollerine odaklanılmıştır (Huang et al., 2014; Zhang et al., 2015; Saeed et al., 2017).

Karaciğer, A vitamini metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır ve NAYKH'nin de içinde bulunduğu birçok karaciğer hastalığı A vitamini eksikliği ile ilişkili bulunmuştur (Suano de Souza et al., 2008; Botella-Carretero et al., 2010; Bitetto et al., 2013; Chaves et al., 2014). Bu nedenle A vitamini eksikliği, Batı yaşam tarzıyla ilişkili karaciğer hastalıklarının prevalansının artması nedeniyle gelişmiş ülkelerde de dikkat çeken bir konu haline gelmiştir. Yüksek gelirli ülkelerde %20-30 olarak bildirilen NAYKH prevalansının (Nguyen ve George, 2015; Hannah ve Harrison, 2016; Van den Berg et al., 2017), obezite ve tip 2 diyabet prevalanslarının artışına bağlı olarak ivme kazanacağı, ilerleyen yıllarda çok daha fazla kişinin NAYKH'tan etkilenacağı ve NAYKH'ın siroz ve hepatosellüler karsinomanın temel nedeni olacağı belirtilmiştir (Araújo et al., 2018). Bununla birlikte NAYKH'lı bireylerde hem karaciğerle ilişkili morbidite ve mortalite riski hem de kardiyovasküler hastalıklar,

kronik böbrek hastalığı, hipotiroidizm, osteoporoz, uyku apnesi, polikistik over sendromu, tip 2 diyabet, kolorektal kanser gibi ekstrahepatik komplikasyonların görülme riski daha yüksektir (Younossi et al., 2016; Younossi et al., 2018).

Karaciğer hastalıklarında A vitamini eksikliğinin (<0,7  $\mu$ mol/L) görüldüğü (Dünya Sağlık Örgütü, 1996) ve serum retinol düzeyinin hastalığın şiddeti ile ters ilişkili olduğu ifade edilmektedir (Botella-Carretero et al., 2010; Chaves et al., 2014). Ancak, oral A vitamini takviyelerinin NAYKH hastalarındaki düşük serum retinol düzeylerini yükseltmede çok fazla etkisinin bulunmadığı ve bu durumun da bozulmuş A vitamini metabolizmasının göstergesi olduğu belirtilmektedir (Saeed et al., 2018). Bu doğrultuda bu derlemenin amacı, NAYKH'de A vitamininin olası rolünü detaylandırmaktır.

## A Vitamininin Taşınması, Depolanması ve Metabolizması

Karaciğer tarafından üretilen safra tuzlarının, yağda çözünen bileşikleri ince bağırsağın proksimal kısmında absorpsiyona uygun hale getirmede önemli rolü bulunmaktadır (Malik, 2016). Bağırsak lümeninde retinil ester hidrolazlar (REH) tarafından retinil esterlerden hidrolize edilen retinol, enterositler tarafından absorbe edilir. Karotenler, yağ asidi translokaz (FAT/CD36), Niemann-Pick C1-benzeri 1 (NPC1L1) ve scavenger reseptör B1'in (SR-B1) dahil olduğu membran bağlı taşıyıcılar tarafından alınır ve enterositlerde retinole metabolize edilir. Daha sonra retinol, lesitin retinol açıl transferaz (LRAT) ve diasilgliserol O-asiltransferaz (DGAT1) ile yeniden esterlenerek retinil esterlere dönüştürülür, şilomikronlara tutunur ve dolaşıma salınır (Hussain, 2000; During ve Harrison, 2007). Retinil esterlerin büyük miktarını içeren şilomikron kalıntıları, çoğunlukla LDL reseptörü ile hepatositler tarafından alınır (Ishibashi et al., 1996). Retinil esterler REH etkisiyle retinole hidrolize edilir (Linke et al., 2005). Bu yolla oluşturulan retinol, retinol bağlayıcı protein (RBP) 4 ve transtiretine bağlanarak dolaşıma katılır ve periferik dokulara veya hepatik yıldız hücrelere (HYH) taşınır (Bellovino et al., 1999).

Retinolün HYH'lerdeki lipid damlacıklarından mobilizasyonu REH'ler tarafından katalize edilmekte ve bu süreçte adipoz trigliserit lipaz (ATGL/PNPLA2) (Taschler et al., 2015), patatin benzeri fosfolipaz alan içeren protein-3 (PNPLA3) (Pirazzi et al., 2014; Mondul et al., 2015; Taschler et al., 2015) ve hormona

duyarlı lipaz gibi çeşitli enzimler rol almaktadır (Mello et al., 2008; Pang et al., 2011). Bununla birlikte PNPLA3-I148M varyantı, NAYKH için genetik risk faktörü olarak tanımlanmaktadır ve bu varyantın non-alkolik steatohepatit (NASH) ve NASH kaynaklı sirozda hastalığın prognozu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Krawczyk et al., 2016; Xia et al., 2016; Kim et al., 2018). Özellikle karaciğer fibrozisine yol açan kronik karaciğer hastalıkları, hepatik A vitamini metabolizması ve depolanması üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. A vitamini depolayan pasif HYH'ler, karaciğer hasarının bir sonucu olarak aktive olur ve yüksek miktarda ekstraselüler matris proteinleri üreten ve fibroze yol açan yüksek proliferatif myofibroblastlara dönüşür. HYH'ler bu farklılaşma sürecinde A vitamini depolarını kaybederler ve bu durum NAYKH de dahil olmak üzere kronik karaciğer hastalıklarında A vitamini yetersizliklerinin görülmesine neden olur. A vitamini; karaciğer, adipoz doku ve pankreasta retinol ve retinil esterler şeklinde bulunur. Bu nedenle, A vitamini durumunun tam olarak değerlendirilmesi için kanda, karaciğerde ve tercihen adipoz dokusunda hem retinol hem de retinil ester düzeylerinin ölçülmesi gerekmektedir. Hepatik retinol düzeyleri karaciğer biyopsileri veya eksplant karaciğerden analiz edilirken (Chaves et al., 2104) retinil ester ölçümü nadiren yapılmaktadır. Bu nedenle, karaciğer hastalıklarında hepatik retinil ester düzeyleri hakkındaki elde edilen sınırlı veriler, A vitamini eksikliği prevalansının net bir şekilde belirlenmesine engel olmaktadır (Saeed et al., 2018).

### **A Vitamini ve RBP4'ün NAYKH Prognozundaki Rolü**

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı; karaciğerde esterleşmemiş yağ asitleri, kolesterol ve trigliseritlerin birikmesiyle karakterize bir hastalık olup fiziksel inaktivite ve yüksek yağ ve/veya şeker içeren besin tüketimi, hastalığın gelişiminde etkili olan faktörler arasında bulunmaktadır. İyi huylu steatoz karaciğerde enflamatuvar durumla birlikte ilerleyerek NASH gibi kronik karaciğer hasarına neden olabilir. Bu durumun, karaciğer kanserine kadar ilerleyen süreçte karaciğer fibrozu ve sirozu ile sonuçlanma riski vardır. Aynı zamanda, NAYKH, metabolik sendromun (MetS) hepatik yanıtı olarak da kabul edilmektedir. A vitamininin metabolik sendromdaki rolüne yönelik bilgiler mevcutken NAYKH'ye dair veriler sınırlıdır. Obezite, insülin direnci, glukoz intoleransı ve hipertrigliseridemi

gibi MetS bileşenleriyle serum retinol, retinoik asit ve/veya  $\beta$ -karoten düzeylerinin ters yönde bir ilişkiye sahip olduğu belirtilmektedir (Teske et al., 2014; Wolf et al., 2015; Liu et al., 2016; Wei et al., 2016; Godala et al., 2017). Bu doğrultuda ultrasonografi ile tanı konulmuş NAYKH'li morbid obez yetişkinlerin %11-36'sında yetersiz serum retinol düzeylerinin ( $<1.05 \mu\text{mol/L}$ ) olduğu ve düşük retinol düzeyleri ile insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu ifade edilmiştir (Chaves et al., 2014). Bununla birlikte, NAYKH hastalarında vücut ağırlığı ile serum retinol ve serum transaminaz düzeylerinin ters yönde ilişkili olması retinol yetersizliği ile NAYKH gelişimi arasında bağlantı olduğunu göstermektedir (Botella-Carretero et al., 2010). Chaves et al. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada, NAYKH olan bireylerin serum ve hepatik retinol düzeyleri kontrol grubuna kıyasla sırasıyla %36 ve %68 oranında daha düşük bulunmuştur (2014). Hepatik retinol düzeylerinin, hastalığın prognozuyla güçlü ve ters yönde bir korelasyona sahip olduğu ifade edilirken aynı etki serum retinol düzeyinde gözlenmemiştir. Bu doğrultuda Trasino et al. (2015) tarafından yapılan steatoz düzeyi ile hepatik retinol ve retinil palmitat konsantrasyonları arasında ters bir ilişki olduğu saptanan başka bir çalışmada da serum retinoik asit düzeylerinin NAYKH'de hepatik steatoz ve karaciğer hasarı ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte kontrol grubuna kıyasla NAYKH'de %47, NASH'da %58 oranında atRa düzeylerinde azalma olduğu belirlenmiştir. Ayrıca atRA konsantrasyonu ve RXR $\alpha$  düzeylerinin; hepatik trigliserit düzeyi, hepatik steatoz derecesi ve karaciğer hastalığının şiddeti ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (Liu et al., 2015).

A vitamini depolanmasında (LRAT ve DGAT1), RA üretimi (RALDH1 ve RALDH3) ve yıkımında etkili olan genlerin hepatik ekspresyonu, NAYKH hastalarında belirgin şekilde artmıştır. Bu ekspresyon profilinin düşük hepatik retinol ve retinoik asit düzeylerine neden olma riski bulunmaktadır. Düşük retinol düzeyleri, sirozlu hastalarda hepatoselüler karsinom (HSK) gelişimi için bir risk faktörü olarak görülmekteyken (Newsome et al., 2000; Clemente et al., 2002) NAYKH için böyle bir ilişki henüz belirtilmemiştir. Bununla birlikte bozulmuş RAR ve RXR aracılı sinyalizasyonunun HSK'yı indüklediği varsayılmaktadır (Yanagitani et al., 2004).

Düşük retinol düzeyinin tersine MetS hastalarında ve obez hayvanlarda serum RBP4 düzeyinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Birçok çalışmada tip 2 diyabet olan veya olmayan obez hastalarda serum RBP4 düzeylerinin arttığı saptanırken (Tajtáková et al., 2007; Reinehr et al., 2008; Ulgen et al., 2010) bazı çalışmalarda da hastaların serum düzeyinde artış gözlenmemiştir (Kanaka-Gantenbein et al., 2008; Alkhoury et al., 2009; Comerford et al., 2014). Bu bağlamda, serum RBP4 düzeyi ile MetS bileşenleri arasındaki ilişki henüz net olmadığı için RBP4 düzeyinin serum retinol düzeyi ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (Saeed et al., 2018). Yapılan bazı çalışmalarda da RBP4 düzeyinin tek başına değerlendirmesine kıyasla düşük serum retinol/RBP4 oranının çocuklarda ve yetişkinlerde obezite, tip 2 diyabet ve MetS'in diğer bileşenleri için daha iyi bir belirleyici olduğu ifade edilmektedir (Aeberli et al., 2007; Mills et al., 2008; Erikstrup et al., 2009). Aynı zamanda retinol içermeyen apoRBP4 düzeyinin yüksek olması, düşük retinol/RBP4 oranı göstergesi olup azalmış RAR aktivitesi yoluyla retinol çıkışını artırmakta ve adipogeneze neden olmaktadır (Saeed et al., 2018).

Tüm bunlarla birlikte PNPLA3 enzimi; NAYKH gelişimi, hastalığın ilerlemesi ve NAYKH ile ilişkili HSK için genetik risk faktörüdür ve HYH'lerdeki PNPLA3 ekspresyonu, retinol ve insülin tarafından düzenlenmektedir. Retinol düzeyinin düşmesi PNPLA3 ekspresyonunu artırmakta, bu da NAYKH prognozunu kötüleşmesine neden olmaktadır. Aynı zamanda insülin miktarının artması da PNPLA3 ekspresyonunun artmasına neden olmaktadır (Saeed et al., 2018). İnsülin metabolizmasında önemli rolü olan pankreasın normal gelişimi ve endokrin fonksiyonları için de A vitamini gereklidir. Retinoid, pankreas yıldız hücrelerinde depolanır ve pankreas hastalıkları ile birlikte retinoid düzeyinde bozulma görülmektedir. A vitamini eksikliği, pankreas  $\beta$ -hücre kütlesini azaltırken  $\alpha$ -hücre kütlesini arttırmakta ve bu durum da hiperglisemi gelişimine neden olmaktadır. Bu durum sonucunda, normal glukoz düzeylerinde lipid birikimi inhibisyonunu sağlayan retinoik asit, yüksek glukoz düzeyleri ile SREBP-1c yolağı üzerinden lipid birikimini indüklemeye başlar (Trasino et al., 2016).

Özellikle atRA ve sentetik RAR ligandları gibi A vitamini metabolitlerinin, hayvan

modellerinde karaciğer lipid metabolizması ve obezite kaynaklı NAYKH üzerinde olumlu etkilerinin bulunduğu belirtilmektedir. Ancak yapılan çalışmalar daha çok PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$ , PPAR $\gamma$  ve farnesoid X reseptör (FXR) gibi hepatik glikoz ve lipid metabolizmasını kontrol eden diğer nükleer reseptörlerin aktivitesini modüle eden sentetik ligandların terapötik etkisi üzerinedir (Rotman ve Sanyal, 2017). Heterodimer ortağı olan RXR aracılığıyla PPAR'ların ve FXR'nin aktivitesi modüle edilebilmektedir. Dolayısıyla sistemik olarak veya sadece karaciğerde A vitamini metabolitlerinin yeniden oluşturulması, tek başına terapötik etkilere sahip olmasıyla birlikte PPAR ve/veya FXR ligandlarının terapötik etkisini güçlendirebilir. Ayrıca, A vitamini metabolitleri safra asidi sentezini doğrudan küçük heterodimer partner ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) 15/19'un RXR- ve RAR aracılı regülasyonu yoluyla ve lipid ve glikoz metabolizmasının FXR aracılı regülasyonuna geri bildirimde bulunabilecek RXR/FXR aracılığıyla dolaylı olarak düzenler (Jahn et al., 2016; Yang et al., 2014). Yapılan bir çalışmada ise retinaldehit uygulaması, azalmış lipid birikimi ile ilişkilendirilmiştir (Kiefer et al., 2012). Fenretinid, sentetik bir retinoid olup RXR ve RAR'la ilişkili mekanizmalarda rol alarak hücre proliferasyonunun inhibe edilmesi ve kanser hücrelerinde apoptozun indüklenmesinde etkilidir. Fenretinidin obezitede; artmış mitokondriyal ve peroksizomal-oksidasyon, seramid sentezinin inhibisyonu, artmış retinoid sinyalizasyonu ve hepatik FGF21 ekspresyonunun inhibisyonu gibi RAR mekanizmaları ile ilişkili yollarda terapötik etki gösterdiği belirtilmektedir (Saeed et al., 2018).

## SONUÇ

Retinoidler, prevalansı oldukça yüksek olan ve artmaya devam eden NAYKH ile ilişkili tedavide önemli bir potansiyel etkiye sahiptir. Bu bağlamda, karaciğer hastalıklarındaki A vitamini metabolizması ile ilgili patolojik durumların önlenmesi için A vitaminine ilişkin yeni terapötik hedefler oluşturulmalıdır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı için güvenli ve etkili bir tedavide; dokuya özgü seçilen türev, bu türevlerin hedefleri ve/veya özellikleri ile seçilen yolak önem arz etmektedir. Aynı zamanda bu konudaki insan çalışmaları yetersiz olduğu için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Aeberli, I., Biebinger, R., Lehmann, R., L'allemand, D., Spinass, G.A., Zimmermann, M.B. 2007. Serum retinol-binding protein 4 concentration and its ratio to serum retinol are associated with obesity and metabolic syndrome components in children. *J Clin Endocrinol Metab*; 92: 4359-4365.
- Alkhoury, N., Lopez, R., Berk, M., Feldstein, A.E. 2009. Serum retinol-binding protein 4 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*; 43: 985-989.
- Araújo, A.R., Rosso, N., Bedogni, G., Tiribelli, C., Bellentani, S. 2018. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. *Liver Int*; 38(Suppl 1): 47-51.
- Bar-El Dadon, S., Reif, R. 2017. Vitamin A and the epigenome. *Crit Rev Food Sci Nutr*; 57: 2404-2411.
- Bellovino, D., Lanyau, Y., Garaguso, I., Amicone, L., Cavallari, C., Tripodi, M., Gaetani, S. 1999. MMH cells: An in vitro model for the study of retinol-binding protein secretion regulated by retinol. *J Cell Physiol*; 181: 24-32.
- Bitetto, D., Bortolotti, N., Falletti, E., Vescovo, S., Fabris, C., Fattovich, G., Cussigh, A., Cmet, S., Fornasiero, E., Ceriani, E., Pirisi, M., Toniutto, P. 2013. Vitamin A deficiency is associated with hepatitis C virus chronic infection and with unresponsiveness to interferon-based antiviral therapy. *Hepatology*; 57: 925-933.
- Blomhoff, R., Blomhoff, H.K. 2006. Overview of retinoid metabolism and function. *J Neurobiol*; 66: 606-630.
- Bono, M.R., Tejon, G., Flores-Santibañez, F., Fernandez, D., Roseblatt, M., Sauma, D. 2016. Retinoic Acid as a Modulator of T Cell Immunity. *Nutrients*; 8(6):349.
- Botella-Carretero, J.I., Balsa, J.A., Vázquez, C., Peromingo, R., Díaz-Enriquez, M., Escobar-Morreale, H.F. 2010. Retinol and alpha-tocopherol in morbid obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Obes Surg*; 20: 69-76.
- Chaves, G.V., Pereira, S.E., Saboya, C.J., Spitz, D., Rodrigues, C.S., Ramalho, A. 2014. Association between liver vitamin A reserves and severity of nonalcoholic fatty liver disease in the class III obese following bariatric surgery. *Obes Surg*; 24: 219-224.
- Clemente, C., Elba, S., Buongiorno, G., Berloco, P., Guerra, V., Di Leo, A. 2002. Serum retinol and risk of hepatocellular carcinoma in patients with child-Pugh class A cirrhosis. *Cancer Lett*; 178: 123-129.
- Comerford, K.B., Buchan, W., Karakas, S.E. 2014. The effects of weight loss on FABP4 and RBP4 in obese women with metabolic syndrome. *Horm Metab Res*; 46: 224-231.
- During, A., Harrison, E.H. 2007. Mechanisms of provitamin A (carotenoid) and vitamin A (retinol) transport into and out of intestinal Caco-2 cells. *J Lipid Res*; 48: 2283-2294.
- Dünya Sağlık Örgütü, [https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/vitamin\\_a\\_deficiency/WHO\\_NUT\\_96.10/en/](https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/vitamin_a_deficiency/WHO_NUT_96.10/en/), Erişim Tarihi: 15.06.2019.
- Erikstrup, C., Mortensen, O.H., Nielsen, A.R., Fischer, C.P., Plomgaard, P., Petersen, A.M., Krogh-Madsen, R., Lindegaard, B., Erhardt, J.G., Ullum, H., et al. 2009. RBP-to-retinol ratio, but not total RBP, is elevated in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*; 11: 204-212.
- Godala, M.M., Materek-Kusmierkiewicz, I., Moczulski, D., Rutkowski, M., Szatko, F., Gaszynska, E., Tokarski, S., Kowalski, J. 2017. The risk of plasma vitamin A, C, E and D deficiency in patients with metabolic syndrome: A case-control study. *Adv Clin Exp Med*; 26(4):581-586.
- Hannah, W.N., Harrison, S.A. 2016. Lifestyle and Dietary Interventions in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*; 61: 1365-1374.

- Huang, P., Chandra, V., Rastinejad, F. 2014. Retinoic acid actions through mammalian nuclear receptors. *Chem Rev*; 114: 233-254.
- Hussain, M.M. 2000. A proposed model for the assembly of chylomicrons. *Atherosclerosis*; 148: 1-15.
- Ishibashi, S., Perrey, S., Chen, Z., Osuga, J., Shimada, M., Ohashi, K., Harada, K., Yazaki, Y., Yamada, N. 1996. Role of the low density lipoprotein (LDL) receptor pathway in the metabolism of chylomicron remnants. A quantitative study in knockout mice lacking the LDL receptor, apolipoprotein E, or both. *J Biol Chem*; 271: 22422-22427.
- Jahn, D., Sutor, D., Dorbath, D., Weiß, J., Götze, O., Schmitt, J., Hermanns, H.M., Geier, A. 2016. Farnesoid X receptor-dependent and -independent pathways mediate the transcriptional control of human fibroblast growth factor 19 by vitamin A. *Biochim Biophys Acta*; 1859: 381-392.
- Kanaka-Gantenbein, C., Margeli, A., Pervanidou, P., Sakka, S., Mastorakos, G., Chrousos, G.P., Papassotiriou, I. 2008. Retinol-binding protein 4 and lipocalin-2 in childhood and adolescent obesity: When children are not just "small adults". *Clin Chem*; 54: 1176-1182.
- Kiefer, F.W., Vernochet, C., O'Brien, P., Spoerl, S., Brown, J.D., Nallamshetty, S., Zeyda, M., Stulnig, T.M., Cohen, D.E., Kahn, C.R., et al. 2012. Retinaldehyde dehydrogenase 1 regulates a thermogenic program in white adipose tissue. *Nat Med*, 18: 918-925.
- Kim, H., Lee, K.-W., Lee, K., Seo, S., Park, M.-Y., Ahn, S.W., Hong, S.K., Yoon, K.C., Kim, H.-S., Choi, Y., et al. 2018. Effect of PNPLA3 I148M polymorphism on histologically proven non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients. *Hepatology*; 48(3): E162-E171.
- Krawczyk, M., Jiménez-Agüero, R., Alustiza, J.M., Emparanza, J.I., Perugorria, M.J., Bujanda, L., Lammert, F., Banales, J.M. 2016. PNPLA3 p.I148M variant is associated with greater reduction of liver fat content after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*; 12: 1838-1846.
- Linke, T., Dawson, H., Harrison, E.H. 2005. Isolation and characterization of a microsomal acid retinyl ester hydrolase. *J Biol Chem*; 280: 23287-23294.
- Liu, Y., Chen, H., Mu, D., Fan, J., Song, J., Zhong, Y., Li, D., Xia, M. 2016. Circulating Retinoic Acid Levels and the Development of Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*; 101: 1686-1692.
- Liu, Y., Chen, H., Wang, J., Zhou, W., Sun, R., Xia, M. 2015. Association of serum retinoic acid with hepatic steatosis and liver injury in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr*; 102: 130-137.
- Malik, N.A. 2016. Solubilization and Interaction Studies of Bile Salts with Surfactants and Drugs: A Review. *Appl Biochem Biotechnol*; 179: 179-201.
- Mello, T., Nakatsuka, A., Fears, S., Davis, W., Tsukamoto, H., Bosron, W.F., Sanghani, S.P. 2008. Expression of carboxylesterase and lipase genes in rat liver cell-types. *Biochem Biophys Res Commun*; 374: 460-464.
- Mills, J.P., Furr, H.C., Tanumihardjo, S.A. 2008. Retinol to retinol-binding protein (RBP) is low in obese adults due to elevated apo-RBP. *Exp Biol Med*; 233: 1255-1261.
- Mondul, A., Mancina, R.M., Merlo, A., Dongiovanni, P., Rametta, R., Montalcini, T., Valenti, L., Albanes, D., Romeo, S. 2015. PNPLA3 I148M Variant Influences Circulating Retinol in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease or Obesity. *J Nutr*; 145: 1687-1691.
- Newsome, P.N., Beldon, I., Moussa, Y., Delahooke, T.E., Pouloupoulos, G., Hayes, P.C., Plevris, J.N. 2000. Low serum retinol levels are associated with hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*; 14: 1295-1301.
- Nguyen, V., George, J. 2015. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Management: Dietary and Lifestyle Modifications. *Semin. Liver Dis*; 35: 318-337.

- Pang, W., Zhang, Y., Wang, S., Jia, A., Dong, W., Cai, C., Hua, Z., Zhang, J. 2011. The mPlrp2 and mClps genes are involved in the hydrolysis of retinyl esters in the mouse liver. *J Lipid Res*; 52: 934-941.
- Pirazzi, C., Valenti, L., Motta, B.M., Pingitore, P., Hedfalk, K., Mancina, R.M., Burza, M.A., Indiveri, C., Ferro, Y. Montalcini, T., et al. 2014. PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. *Hum Mol Genet*; 23: 4077-4085.
- Reinehr, T., Stoffel-Wagner, B., Roth, C.L. 2008. Retinol-binding protein 4 and its relation to insulin resistance in obese children before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*; 93: 2287-2293.
- Rotman, Y., Sanyal, A.J. 2017. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*; 66: 180-190.
- Saeed, A., Dullaart, R.P.F., Schreuder, T.C.M.A., Blokzill, H., Faber, K.N. 2018. Disturbed Vitamin A Metabolism in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients*; 10(1).
- Saeed, A., Hoekstra, M., Hoeke, M.O., Heegsma, J., Faber, K.N. 2017. The interrelationship between bile acid and vitamin A homeostasis. *Biochim Biophys Acta*; 1862: 496-512.
- Suano de Souza, F.I., Silverio Amancio, O.M., Saccardo Sarni, R.O., Sacchi Pitta, T., Fernandes, A.P., Affonso Fonseca, F.L., Hix, S., Ramalho, R.A. 2008. Non-alcoholic fatty liver disease in overweight children and its relationship with retinol serum levels. *Int J Vitam Nutr Res*; 78: 27-32.
- Tajtáková, M., Semanová, Z., Ivancová, G., Petrovicová, J., Donicová, V., Zemberová, E. 2007. Serum level of retinol-binding protein 4 in obese patients with insulin resistance and in patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Vnitr Lek*; 53: 960-963.
- Tanumihardjo, S.A., Russell, R.M., Stephensen, C.B., Gannon, B.M., Craft, N.E., Haskell, M.J., Lietz, G., Schulze, K., Raiten, D.J. 2016. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-Vitamin A Review. *J Nutr*; 146: 1816-1848.
- Taschler, U., Schreiber, R., Chitraju, C., Grabner, G.F., Romauch, M., Wolinski, H., Haemmerle, G., Breinbauer, R., Zechner, R. Lass, A., Zimmermann, R. 2015. Adipose triglyceride lipase is involved in the mobilization of triglyceride and retinoid stores of hepatic stellate cells. *Biochim Biophys Acta*; 1851: 937-945.
- Teske, M., Melges, A.P., de Souza, F.I., Fonseca, F.L., Sarni, R.O. 2014. Plasma concentrations of retinol in obese children and adolescents: Relationship to metabolic syndrome components. *Rev Paul Pediatr*; 32: 50-54.
- Trasino, S.E., Benoit, Y.D., Gudas, L.J. 2015. Vitamin A Deficiency Causes Hyperglycemia and Loss of Pancreatic  $\beta$ -Cell Mass. *J Biol Chem*; 290: 1456-1473.
- Trasino, S.E., Tang, X.-H., Jessurun, J., Gudas, L.J. 2015. Obesity Leads to Tissue, but not Serum Vitamin A Deficiency. *Sci Rep*; 5: 15893.
- Ulgen, F., Herder, C., Kühn, M.C., Willenberg, H.S., Schott, M., Scherbaum, W.A., Schinner, S. 2010. Association of serum levels of retinol-binding protein 4 with male sex but not with insulin resistance in obese patients. *Arch Physiol Biochem*; 116: 57-62.
- Van den Berg, E.H., Amini, M., Schreuder, T.C., Dullaart, R.P., Faber, K.N., Alizadeh, B.Z., Blokzijl, H. 2017. Prevalence and determinants of non-alcoholic fatty liver disease in lifelines: A large Dutch population cohort. *PLoS ONE*; 12: e0171502.
- Weber, D., Grune, T. 2012. The contribution of  $\beta$ -carotene to vitamin A supply of humans. *Mol Nutr Food Res*; 56: 251-258.
- Wei, X., Peng, R., Cao, J., Kang, Y., Qu, P., Liu, Y., Xiao, X., Li, T. 2016. Serum vitamin A status is associated with obesity and the metabolic syndrome among school-age children in Chongqing, China. *Asia Pac. J Clin Nutr*; 25: 563-570.
- Wolf, E., Utech, M., Stehle, P., Büsing, M., Stoffel-Wagner, B., Ellinger, S. 2015.

- Preoperative micronutrient status in morbidly obese patients before undergoing bariatric surgery: Results of a cross-sectional study. *Surg. Obes Relat Dis*; 11: 1157-1163.
- Xia, M.-F., Ling, Y. Bian, H., Lin, H.-D., Yan, H.-M., Chang, X.-X., Li, X.-M., Ma, H., Wang, D., Zhang, L.-S., et al. 2016. I148M variant of PNPLA3 increases the susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease caused by obesity and metabolic disorders. *Aliment Pharmacol Ther*; 43: 631-642.
- Yanagitani, A., Yamada, S., Yasui, S., Shimomura, T., Murai, R., Murawaki, Y., Hashiguchi, K., Kanbe, T., Saeki, T., Ichiba, M., et al. 2004. Retinoic acid receptor alpha dominant negative form causes steatohepatitis and liver tumors in transgenic mice. *Hepatology*; 40: 366-375.
- Yang, F., He, Y., Liu, H.-X., Tsuei, J., Jiang, X., Yang, L., Wang, Z.-T., Wan, Y.-J. 2014. All-trans retinoic acid regulates hepatic bile acid homeostasis. *Biochem Pharmacol*; 91: 483-489.
- Younossi, Z., Anstee, Q.M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., George, J., Bugianesi, E. 2018. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*; 15(1): 11-20.
- Younossi, Z.M., Koenig, A.B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., Wymer, M. 2016. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*; 64: 73-84.
- Zhang, R., Wang, Y., Li, R., Chen, G. 2015. Transcriptional Factors Mediating Retinoic Acid Signals in the Control of Energy Metabolism. *Int J Mol Sci*; 16: 14210-14244.