



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAKIRKÖY DR. SADI KONUK
SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TANILI
HASTALARDA NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI İLE
ALBÜMİNÜRİ İLİŞKİSİ**

Dr. Huru Kheyirkhabarli

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
SAğLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**NON-ALKOLİK YAğLI KARACİĞER HASTALIĞI TANILI
HASTALARDA NON-ALKOLİK YAğLI KARACİĞER HASTALIĞI
İLE ALBÜMİNÜRİ İLİŞKİSİ**

Dr. Huru Kheyirkhabarlı

**Tez DanıŐmanı:
Dr. Öğr. Üyesi Betül Erişmiş**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlamasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Huru Kheyirkeharli



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdülbaki KUMBASAR, Prof. Dr. Mehmet HURŞİTOĞLU, Prof. Dr. Aliye SOYLU, Prof. Dr. Süheyla APAYDIN, Prof. Dr. Cemal BES, Prof. Dr. Meral MERT, Prof. Dr. Mürvet YILMAZ, Doç. Dr. Selda ÇELİK, Doç. Dr. Serkan İPEK, Doç. Dr. İtir ŞİRİNOĞLU DEMİRİZ, Doç. Dr. Fehmi Hindilerden, Doç. Dr. Mehmet YÜRÜYEN, Doç. Dr. Deniz TURAL, Doç. Dr. Hakan KOÇOĞLU'na,

Tez çalışmamın her aşamasında yardımları ile bana destek olan tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Betül ERİŞMİŞ'e,

Eğitimim boyunca desteğini hep gördüğüm değerli uzmanlarım Uzm. Dr. İsmet BAHTİYAR, Uzm. Dr. Bahar ÖZDEMİR, Uzm. Dr. Osman Serdal ÇAKMAK, Uzm. Dr. Ozan Cemal İÇAÇAN, Uzm. Dr. Fatma Sibel KOÇAK, Uzm. Dr. Deniz YILMAZ, Uzm. Dr. Faruk KARANDERE, Uzm. Dr. Hamide PİŞKİNPASA'ya,

Uzmanlık eğitimi sürecince yardım ve dostluklarını hissettiğim, beraber çalışmaktan keyif aldığım bütün asistan yoldaşlarıma, özellikle eşkıdemlerim sevgili Dr. Gizem Kaynar Özçelik, Dr. Azada Eyvazova, Dr. Nigar Hoseynzade, Dr. Ceren Gümüşel, Dr. Mehmet Hanifi Kazancı'ya

Hayatımın her anında bana yanımda olduklarını hissettiren Farid Ahmedova ve büyük emek ve özveriyle beni bugünlere getiren ve bana her zaman destek olan aileme

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Huru Kheyirkhabarli

İstanbul/2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	v
TABLO LİSTESİ	v
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ	9
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. TANIMI	10
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	11
2.3. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ	11
2.3.1. Genetik Predispozisyon	11
2.3.2. Çevresel Faktörler	11
2.3.3. Patofizyoloji	11
2.4. İnsülin direnci ve NAYKH ilişkisi	15
2.5. Obezite ve NAYKH ilişkisi	15
2.6. Metabolik sendrom ve NAYKH	17
2.7. Kardiyovasküler hastalık ve NAYKH	18
2.8. Hepatoselüler karsinom ve NAYKH	18
2.9. NAYKH ve diğer ekstrahepatik hastalıklar	19
2.10. NAYKH ve Albüminüri	19
3. TANI METODLARI	20
3.1. Karaciğer biyopsisi	20
3.2. Non invaziv yöntemler	21
3.3. Hastalığın doğal seyri	22
4. MATERYAL VE METOD	22
5. İSTATİSTİK	23
6. BULGULAR	24
7. TARTIŞMA	30
8. KISITLAMALAR	34
9. SONUÇLAR	34

10. KAYNAKLAR.....	36
8.EKLER.....	Error! Bookmark not defined.
8.1.EK 1 (Etik Kurul Karar Formu Sayfa 1).....	Error! Bookmark not defined.
8.2.EK 2 (Etik Kurul Karar Formu Sayfa 2).....	Error! Bookmark not defined.
8.3.EK 3 (İntihal raporu)	Error! Bookmark not defined.
9. ÖZGEÇMİŞ.....	Error! Bookmark not defined.

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

A/CR	: Albümin kreatinin oranı
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALP	: Alkale fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
DM	: Diabetes Mellitus
FİB-4	: Fibrozis-4 skoru
GFR	: Glomerüler filtrasyon
GGT	: Gama glutamil transferaz
HCC	: Hepatoselüler karsinom
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HL	: Hiperlipidemi
H-MRS	: Proton manyetik rezonans spektroskopisi
HT	: Hipertansiyon
IL	: İnterlökin
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı

KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MS	: Metabolik sendrom
NASH	: Non-alkolik steatohepatit
NEFA	: Non-esterife yağ asitleri
NFκB	: Nükleer faktör kappa beta
NFS	: NAYKH fibrozis skoru
PAİ-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
PAMP	: Patojene özgü moleküler patern
P/CR	: Protein kreatinin oranı
ROS	: Reaktif oksijen türleri
TG	: Trigliserid
TNF	: Tümör nekrozis faktör
US	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. NAYKH patogenezi.	12
Şekil 2. Multiple darbe hipotezi.....	14

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Gruplar arası cinsiyet (erkek ve kadın) dağılımı.....	24
Grafik 2. Gruplar arası yaş dağılımı.....	24
Grafik 3. US sonuçlarındaki hepatosteatoz derecesine göre hasta dağılımı	27
Grafik 4. Gruplar arası İDF tanı kriterlerine göre metabolik sendrom dağılımı.....	27
Grafik 5. Gruplar arası ATP III tanı kriterlerine göre metabolik sendrom dağılımı.....	28

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	25
Tablo 2: Gruplara Göre Biyokimya, Hemogram ve Spot İdrar Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	26
Tablo 3: Gruplara Göre Hepatostetoz ve MS Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	28
Tablo 4: FİB4 Skoru ile a/cr ve p/cr Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	29
Tablo 5: ATP III Kriterleri MS Varlığı-Yokluğuna Göre Değişkenlerin Değerlendirilmesi..	29
Tablo 6: İDF Kriterleri MS Varlığı-Yokluğuna Göre Değişkenlerin Değerlendirilmesi.....	30

ÖZET

Giriş ve amaç: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) yaygın, değişken ve yavaş seyirli bir hastalıktır. NAYKH ile birlikte tip 2 diyabet, obezite, insülin direnci, metabolik sendrom, hiperlipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli metabolik bozukluklar birlikte görülmektedir. Albüminürinin kardiyovasküler hastalık ve kronik renal hastalığın progresyonu ile ilişkisi yapılan birçok çalışmayla gösterilmiştir. Ülkemizde tip 2 diyabet, obezite ve metabolik sendromun albüminüri ile ilişkisi araştırılmış olup, NAYKH ile albüminüri ilişkisine dair ise daha az çalışma vardır. Bu çalışmamızda görüntüleme ve laboratuvar verileri ile NAYKH tanısı alan nondiyabetik, nonhipertansif hastalarda albüminüri düzeyi incelenmiş olup NAYKH ve albüminüri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya %65,4'ü (n=104) kadın, %34,6'sı (n=55) erkek olmak üzere toplam 159 katılımcı dahil edildi. Bunlardan 78'i NAYKH saptanan hastalar, 81'i ise kontrol grubuydu. Diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği ve hipertansiyon tanıları olan hastalar çalışmadan dışlandı. Hastaların laboratuvar bulguları (AST, ALT, GGT, ALP, LDH, serum albumin, lipid profili, hemogram, spot idrarda albumin/kreatinin, protein/kreatinin değerleri), vücut kitle indeksi, bel çevresi, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri ve ultrason görüntüleme sonuçları kaydedildi. Hasta grubunda FİB-4 skorları hesaplandı ve her iki grup metabolik sendrom olan ve olmayan olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Öncelikle hasta grubu sağlıklı kontrol grubu ile, sonrasında ise alt gruplar kendi arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta grubunda kilo, vücut kitle indeksi ve bel çevresi, total kolesterol, trigliserid, non-HDL ve LDL düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, HDL düzeyi ise anlamlı düzeyde düşük saptandı (tüm değerler için $p<0,01$). NAYKH tanısı alan grupta AST, ALT, GGT, ALP, LDH değerleri NAYKH olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p<0,01$), albumin düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,01$). Hasta grubu olgularının albumin/kreatinin (a/cr), protein/kreatinin (p/cr), eGFR, kreatinin değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Metabolik sendrom görülme oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,01$). GGT değeri metabolik sendrom eşlik eden grupta metabolik sendrom olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek görüldü ($p<0,01$). Metabolik sendrom grubu hastalarında p/cr değeri, diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda, ek kronik hastalığı olmayan, daha çok hafif NAYKH olarak değerlendirilen ve ileri fibrozis saptanmayan hastalarda, NAYKH olmayan sağlıklı kontrol grubuna göre albüminüri düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Bu grup hastalarda metabolik sendrom görülme oranı ise sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Anahtar kelimeler: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), albüminüri, proteinüri, metabolik sendrom.

ABSTRACT

Introduction and aim: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common, variable and slow-moving disease. Various metabolic disorders such as type 2 diabetes, obesity, insulin resistance, metabolic syndrome, hyperlipidemia, hypertension and cardiovascular diseases are seen together with NAFLD. Albuminuria has been shown by many studies to be associated with the progression of cardiovascular disease and chronic renal disease. In our country, the relationship between type 2 diabetes, obesity, metabolic syndrome and albuminuria has been investigated, but there are fewer studies on the relationship between NAFLD and albuminuria. In this study, the level of albuminuria was examined in nondiabetic, non-hypertensive patients diagnosed with NAFLD with imaging and laboratory data and it was aimed to evaluate the relationship between NAFLD and albuminuria.

Material and method: A total of 159 participants, 65.4% (n = 104) female and 34.6% (n = 55) male, were included in the study. 78 of them were patients with NAFLD and 81 of them were the control group. Patients with a diagnosis of diabetes mellitus, chronic renal failure, and hypertension were excluded from the study. Laboratory findings (AST, ALT, GGT, ALP, LDH, albumin, lipid profile, hemogram, spot urine albumin, protein, albumin / creatinine, protein / creatinine values), body mass index, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure values and ultrasound imaging results were recorded. FIB-4 scores were calculated in the patient group and both groups were divided into two subgroups, with and without metabolic syndrome. First, the patient group was compared with the healthy control group, and then the subgroups were compared among themselves.

Results: In the patient group, weight, body mass index and waist circumference, total cholesterol, triglyceride, non-HDL and LDL levels were found to be statistically significantly higher than the control group, and the HDL level was found to be significantly lower ($p < 0.01$ for all variables). AST, ALT, GGT, ALP, and LDH values were found to be statistically significantly higher in the group diagnosed with NAFLD ($p < 0.01$), and the albumin level was found to be statistically significantly lower than the group without NAFLD ($p < 0.01$). No statistically significant difference was found between the a/cr, p/cr, eGFR, creatinine values of the patient group cases and the control group. The rate of metabolic syndrome was found to be significantly higher in the patient group compared to the control group ($p < 0.01$). The GGT value was found to be statistically significantly higher in the group with metabolic syndrome compared to the group without metabolic syndrome ($p < 0.01$). The p / cr value was found to be statistically significantly higher in patients in the metabolic syndrome group compared to the other group ($p < 0.05$).

Conclusion: In our study, no statistically significant difference was found in the level of albuminuria in patients without additional chronic disease, mostly evaluated as mild NAFLD and without advanced fibrosis, compared to the healthy control group without NAFLD. Also, the rate of metabolic syndrome in this group of patients was statistically significantly higher than healthy controls.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), albuminuria, proteinuria, metabolic syndrome.

1. GİRİŞ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkol veya sekonder nedenler olmadan gelişen karaciğer yağlanması olarak tanımlanıp, en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır. Yavaş seyirli olan bu hastalık kendini yağlı karaciğerden siroza kadar geniş bir spektrumda gösterebilir. NAYKH ve inflamasyonlu adipoz doku patolojisinin kesişmesi nedeni ile sıklıkla beraberinde metabolik bozukluklar da saptanır. Obezite, insülin direnci, metabolik sendrom (MS), tip 2 diyabet (tip 2 DM), hiperlipidemi (HL) ve hipertansiyon (HT) en yaygın saptanan metabolik bozukluklardır. NAYKH'nin klinik yükünün sadece karaciğerle ilişkili mortalite ve morbitideyle sınırlı olmadığı, ekstrahepatik organlar ve düzenleyici yolları etkileyen bir multisistem hastalık olduğunu gösteren bir çok kanıt saptanmıştır. Örneğin NAYKH, Tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) riskini artırmaktadır. Her ne kadar NAYKH'deki primer karaciğer patolojisi, siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinoma (HCC) bağlı mortalite ve morbitideye neden olsa da, ölümlerin büyük çoğunluğu KVH'ye atfedilmektedir. Son zamanlarda yapılan kesitsel çalışmalarda KBH mevcut olan hastaların %20-50'sinde NAYKH saptanmış olup (1), genel populasyon insidansı ile kıyaslandığında (ABD'de %11) yüksek olduğu görülmüştür (2). Bunun tersi olarak NAYKH mevcut olan hastalarda da KBH insidansında artım saptanmıştır (3). 2030 yılına kadar karaciğer transplantasyonunun en sık endikasyonunun NAYKH olması beklenirken son zamanlarda karaciğer ve böbrek kombine transplantasyonunda da en sık endikasyonlarından biri olacağı öngörülmektedir (4). Ancak bu verilere rağmen, NAYKH ve KBH ilişkisi hakkında çok az farkındalık mevcut olup tarama amaçlı spesifik öneriler bulunmamaktadır. Hastalığın seyrini kötüleştirilmesi ve insidansı nedeni ile KBH'yi erken evrede saptamak önemlidir. Bununla birlikte hastalığın evreleri (steatoz, hepatosteait, fibrozis) ile KBH gelişme riski arasındaki ilişki hala bilinmemektedir. NAYKH mevcut olan hastalarda KBH gelişmesinde yüksek riske sahip hasta profili açıkça tanımlanmamıştır. KBH erken evresinde görülen mikroalbuminürinin, hastalarda kardiyovasküler ve ilerleyen böbrek hasarı riski ile ilişkili olduğu görülmektedir. Genel vasküler disfonksiyonun önemli bir işareti olarak mikroalbuminüri, HT ve / ve ya DM tanımlı hastalarda mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (5, 6, 7). Mikroalbuminüri, diyabetik nefropatinin de en erken klinik bulgusudur ve DM hastalarında bağımsız olarak kardiyovasküler risk ile ilişkili saptanmıştır (8). Öte yandan, obezite ile mikroalbuminüri arasında da ilişki bildirilmiştir (9). Visseral yağ dokusu miktarı, DM'si olmayan deneklerde mikroalbuminüri prevalansı ile önemli ölçüde pozitif korelasyon göstermiştir (10).

Bu çalışmanın amacı, bilinen KBH, HT ve DM'si olmayan NAYKH'lı hastalarda koroner arter hastalığının dolaylı bir prediktörü olabilecek albüminüri düzeyi ile NAYKH arasındaki ilişkiyi, normal hasta grubu ile karşılaştırarak saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMI

NAYKH; karaciğer ağırlığının en az %5' inin yağ olduğu ve bu duruma neden olacak alkol (erkeklerde > 30g/gün, kadınlarda > 20g/gün) ve alkol dışı sekonder nedenlerin saptanmadığı klinik tabloyu tarifler (11). NAYKH tanısı için hepatik steatozun histolojik veya görüntüleme yolu ile gösterilmesi ve sekonder nedenlerin dışlanması gerekmektedir. Sekonder hepatosteatozun ana nedenleri olarak;

1. Makroveziküler steatoz yapanlar: Fazla alkol tüketimi, Hepatit C, Wilson hastalığı, parenteral beslenme, abetalipoproteinemi, açlık, ilaçlar (amiodaron, metotreksat, tamoksifen, kortikosteroidler vb.)

2. Mikroveziküler steatoz yapanlar: Reye sendromu, ilaçlar (valproat, antiretroviral ilaçlar) , gebelik, HELLP sendromu vb. sayılabilir.

NAYKH, histolojik olarak basit yağlanma veya hepatosteatoz (nonalcoholic fatty liver NAFL) ve nonalkolik steatohepatit (NASH) olarak ikiye ayrılmaktadır.

NAFL, karaciğerde hepatosit zedelenmesi ve balonlaşma olmadan > %5 yağlanma olması ile karakterizedir. Hepatosellüler hasar veya fibrozis yoktur, bazı hastalarda hafif inflamasyon eşlik edebilir. NASH ise hepatositlerde > %5 yağlanmaya ek olarak balonlaşma dejenerasyonu, megamitokondriler gibi nekroinflamatuvar değişiklikler, inflamasyon ve fibrozis ile karakterizedir. Siroz, sürecin en son aşaması olmakla birlikte siroz zemininde HCC gelişebilmektedir (11).

NAYKH, çoğunlukla obezite, DM ve dislipidemi gibi metabolik komorbiditelerle ilişkili olup kardiyovasküler hastalık riskin belirleyicilerindedir (12). Kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye neden olmasının yanı sıra kanser ve karaciğer kaynaklı ölüm riskinde de artışa yol açmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da karaciğer transplantasyonunun en sık ikinci nedeni NAYKH'dır (13).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

NAYKH prevalansı çalışılan gruba ve tanımlamaya göre değişkenlik gösterir. Ultrasonografi ile yapılan çalışmalarda %19-36, histolojik olarak ise %10-30 oranında görülmektedir. Magnetik rezonans spektroskopisi ile yapılan çalışmalarda prevalans 31% sıklıkta bulunmuştur (14). Dünya üzerinde en yüksek prevalans Orta Doğu (%31) ve Güney Amerika'da (%30,4) iken en düşük sıklık ise Afrika'dadır (%13,4) (15). Türkiye'de NAYKH prevalansı ile ilgili sağlıklı veriler bulunmamakla birlikte tahmini olarak ülke genelinde %20 düzeyinde saptanmaktadır. Belli gruplarla yapılan çalışmalara göre prevalans, erişkinlerde %19-42, genç erişkinlerde %10-23, çocuklarda %6-11 olarak saptanmıştır (16, 17).

2.3. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

2.3.1. Genetik Predispozisyon

NAYKH ile bağlı olabilecek birkaç genetik belirteç saptanmış olup, en iyi karakterize edilen genetik belirteçler PNLA3 /148M ve TM6SF2 E167K varyasyonlarıdır. Bu varyasyonların taşınması ve karaciğerde yağlanma düzeyinin artması NASH riskini artırmaktadır (18). NAYKH'de genetik incelemenin bazı seçilmiş olgu ve klinik çalışmalarda araştırılması önerilir ancak rutin olarak tavsiye edilmez.

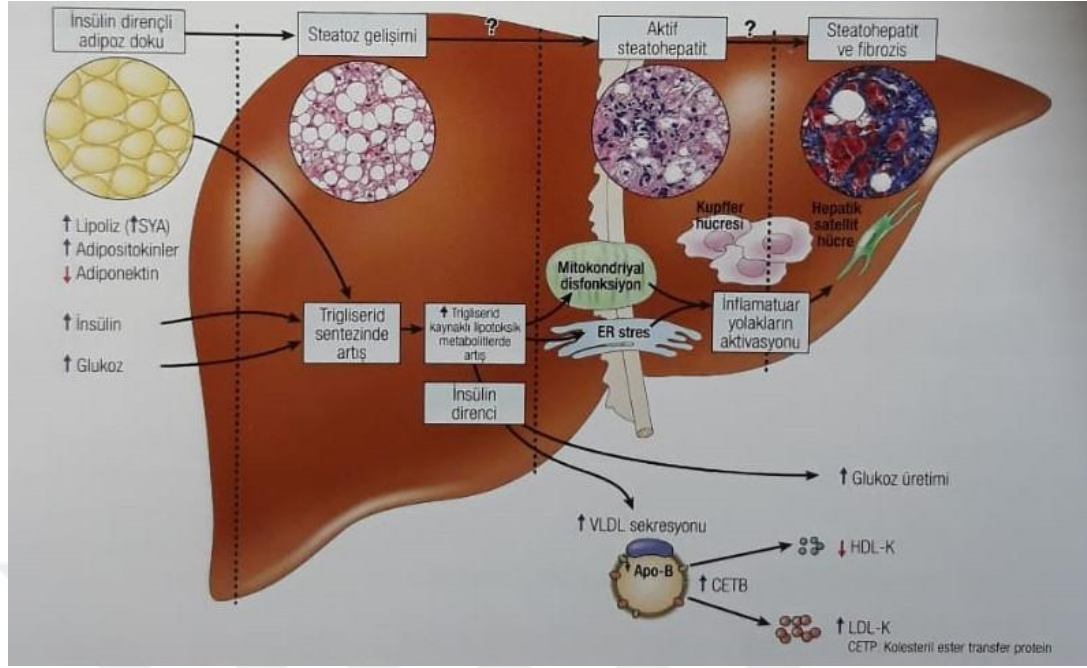
2.3.2. Çevresel Faktörler

Yüksek kalorili diyet, doymuş yağlar, rafine karbonhidratlar, şekerle tatlandırılmış içecekler, yüksek fruktoz alımı, sedanter hayat, batı tarzı diyet, kilo alımı ve obezite NAYKH ile ilişkili saptanmıştır. Ayrıca yüksek ölçüde fruktoz tüketiminin (denovo lipogenezde artma) NASH ve ileri fibrozis riskini artırabildiği de görülmüştür (19, 20).

2.3.3. Patofizyoloji

Karaciğer hücrelerinde serbest yağ asitlerinin toplanması karaciğere ulaşan serbest yağ asiti miktarı ile karaciğerin transport kapasitesi arasındaki dengeye bağlıdır (21). Bu denge, hepatik serbest yağ asiti tutulumu (adipoz dokunun ve sirküle eden trigliseridlerin hidrolizi sonucunda plazmada mevcut olan ve karaciğere ulaşan serbest yağ asitleri), denovo yağ asiti sentezi, yağ asiti oksidasyonu ve yağ asitinin çok düşük dansiteli lipoprotein-trigliserid (VLDL-TG) şeklinde eksportu olmak üzere birtakım metabolik süreçlerle ilişkilidir (21). Steatoz durumu, hücreye dahil olan ve hücrede sentezlenen serbest yağ asitleri miktarının hücreden çıkan yağ asit miktarından (oksidasyon ve sekresyon) fazla olması sonucunda gelişir.

Şekil 1. Nonalkolik yağlı karaciğer patogenezi



Prof. Dr. Kenneth Cusi. NAYKH tedavisinde mevcut ve gelecek tedavi yaklaşımları. ADA At A Glance Amerikan Diyabet Derneği 79. San Fransisco 2019

1. *Karaciğerde serbest yağ asiti tutulumu*: Karaciğere gelen lipidler; besinlerle alınan ve şilomikronlardan lipoprotein lipaz ile oluşan serbest yağ asitleri, subkutan dokudan sistemik sirkülasyona giren yağ asitleri, ve viseral adipoz dokudaki trigliseridlerin lipolizi sonucunda oluşan serbest yağ asitleri olup, hepatic arterle ve portal venle karaciğere ulaşırlar.

2. *Denovo lipogenez*: Karaciğerde serbest yağ asiti sentezi asetil koenzim A'nın asetilkoenzim A karboksilaz enzimi ile melanilkoenzim A'ya çevrilmesi ile başlayan bir sıra reaksiyonlar sonucunda gelişir. Hepatic denovo lipogenez insülin ve glukoz düzeyi tarafından düzenlenir. İnsülin Sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein (SREBP) gibi transkripsiyon faktörlerle denovo lipogeneze katılan genler aktive olur ve insülin direnci gibi durumlarda gelişen hiperinsülinemi de bu durumu (lipogenez) stimüle ederek NAYKH gelişmesine neden olur (22, 23). İnsanlarda denovo lipogeneze katılan gen ekspresyonunun artmasının NAYKH gelişmesinde rol oynadığı görülmüştür (24, 25). Sağlıklı kişilerde denovo lipogenezle hepatositlerde üretilen ve VLDL-TG içerisinde sekrete edilen yağ asitleri total miktarın %5'den daha az kısmını oluştururken, NAYKH'li hastalarda bu oranın arttığı ve %15 ile %23 arasında değiştiği görülmüştür (26, 27).

3. *Yağ asiti oksidasyonu*: Amin asit ile birlikte serbest yağ asiti oksidasyonu, karaciğere gerekli olan bazal enerjinin %90'a yakını sağlar (28). Yağ detoksifikasyon

mekanizmaları sayesinde sağlıklı karaciğerde yağ miktarı karaciğer ağırlığının %5'ini geçmez (29, 30). Oksidasyon daha çok mitokondride olmakla birlikte peroksizom ve mikrozomlarda da gerçekleşir. Sağlıklı kişilerde mikrozomal sistem daha az rol oynarken, serbest yağ asitlerinin artması sonucunda aktifliği artar, bunun sonucunda da reaktif oksijen türleri (ROS) sisteminin aktivasyonuna, aktif oksijen radikallerinin ve son olarak da hepatositlerde oksidatif stresin oluşmasına neden olur (31). Okside olamayan serbest yağ asitleri trigliserid veya yağ asiti şeklinde karaciğer parankiminde toplanır ve steatoza neden olur. Oksidatif stres karaciğerde inflamasyona ve steatohepatit gelişmesine neden olur. Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda yağ asiti oksidasyonunun farmakolojik olarak aktivasyonu ve inhibisyonu ile intrahepatik trigliserid düzeyine etki edilebildiği, intrahepatik oksidasyona katılan enzimlerin inhibisyonunun da steatoza neden olduğu görülmüştür (32, 33).

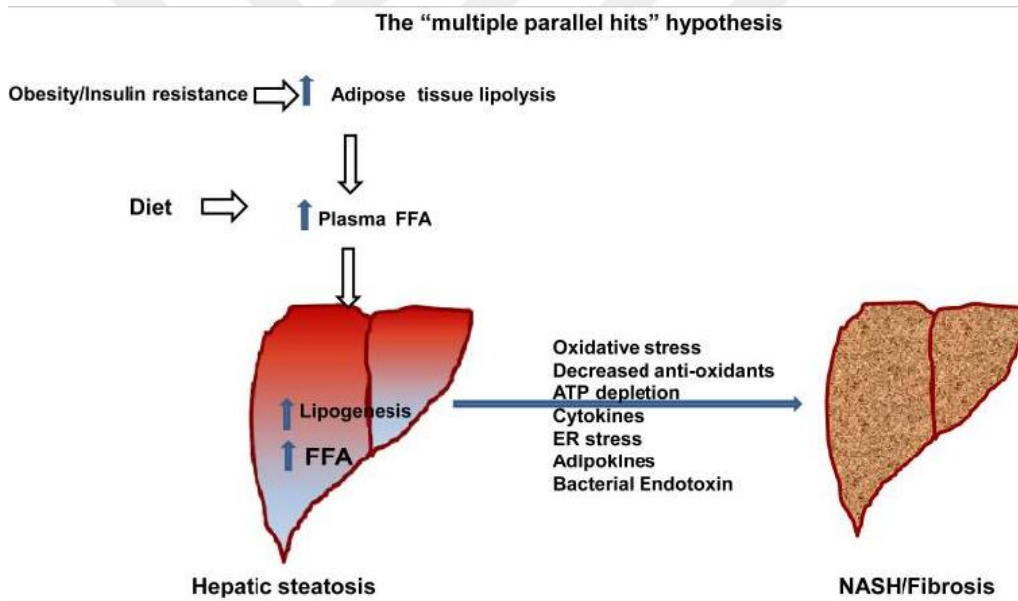
Oksidatif strese ek olarak, steatohepatit gelişmesine sebep olan başka bir stres durumu da endoplazmatik retikulumda gelişmektedir. Bu organelin artmış yağ asiti sonucunda artan stres durumu hepatositlerde steatozu ve NAYKH'li hastalarda inflamasyonu başlatır. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda karaciğerde doymuş yağ asitleri ile endoplazmik stresin indüklenebildiği görülmüştür (34).

4. *Yağ asitlerinin VLDL-TG şeklinde sekresyonu*: VLDL karaciğerde sentez ve sekrete edilen kompleks bir lipoproteindir. Okside olmayan, trigliseride esterifiye olmayan, VLDL içerisinde sekrete olup sistemik dolaşıma geçmeyen yağ asitleri hepatoselüler yağ asitleri şeklinde toplanır. Ailevi hipobetalipoproteinemi hastalığı gibi VLDL sekresyonunda öneme sahip genlerin yetmezliğinde (35) veya mikrozomal trigliserid transfer proteininin farmakolojik ajanlarla inhibisyonunda intrahepatik trigliserid düzeylerinde artma olduğu görülmüştür (36). Sıçan deneylerinde de farmakolojik olarak VLDL sekresyonu inhibe edildiğinde NAYKH'nin oluştuğu görülmüştür (37). Görünen odur ki, hepatositlerde yağ asitlerinin trigliseride çevrilmesi ve toplanması, hepatositleri serbest yağ asitlerinin toksik etkisinden, endoplazmatik retikulum stresinden ve oksijen radikallerinden korumaktadır. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda trigliserid sentezinin farmakolojik olarak durdurulmasının, hepatositlerde steatozun azalmasına, buna karşılık fibrozis ve inflamasyonun ise artışına neden olduğu görülmüştür. Bu durum karaciğer hücrelerinde serbest yağ asitlerinde artma ile açıklanmıştır (38).

Sonuç olarak, gıda ile alınan yağ miktarının artması, insülin direnci varlığında artan lipoliz ve fazla fruktoz tüketimi ile denovo lipogenezin artması gibi durumlar karaciğerde yağ

miktarının artmasına sebep olur. Hepatositlerde antioksidan sistemin yetersizliği sonucunda detoksifikasyon mekanizmalarında bir sorun olması hücre içinde serbest yağ asitleri ve / ve ya kolesterol birikimine neden olur. Sonuçta toplanan bu yağlar, hepatositlerde endoplazmatik retikulum stresini artırarak apoptozisi başlatır, ROS (Reaktiv oksijen türleri) sisteminin normalden daha fazla aktivitesine ve oksidatif stres oluşmasına neden olur. Mitokondride ROS sistem aktivitesinin artması sonucunda serbest oksijen radikalleri ve inflamatuvar sitokin salınımı tetiklenir ve oluşan maddeler mitokondrinin DNA'sına etki ederek TNF α üretimine neden olur. TNF α ve sitokinler ise Kupffer hücrelerini aktive eder. Böylece karaciğerde inflamatuvar olayların tetiklenmesiyle steatohepatit ve fibrozis gelişimi başlar. Bu süreçte stellata hücrelerinin de uyarılması ile kollajen üretimi ve karaciğerde fibrozis oluşumu başlar. İlerleyen süreçte nekroz ve apoptozis sonucu hepatosit kaybı ve nedbe dokusunun artmasıyla siroz ortaya çıkar (29, 30).

Şekil 2. NAYKH patolojizinde çoklu vuruş hipotezi



Fatiha Nassir and Jamal A. Ibdah Role of Mitochondria in Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2014 May; 15(5): 8713–8742.

Ayrıca, sağlıksız beslenme intestinal mikrobiyatada değişikliğe neden olarak intestinal permeabilitede artış yapar. Bunlara ek olarak bakteriyel patojen ile ilişkili moleküler partiküllerin (PAMPS) ve endotoksinlerin portal sisteme kaçışına, karaciğerde Toll-like reseptörlerin uyarılmasına ve bunun sonucunda da inflamatuvar yanıtın başlamasına sebep olur (39, 40).

2.4. İnsülin direnci ve NAYKH ilişkisi

İnsülin direnci ile yağlı karaciğer ilişkisi: Yağlı karaciğer oluşum patolojisinde insülin direncinin iki esas mekanizması rol oynar; hiperinsülinemi ve plazmada artarak karaciğere ulaşan serbest yağ asitleri. Adipositler normalde insülin ve plazma serbest yağ asiti miktarına oldukça hassastırlar. Plazma insülin seviyesindeki minimal bir değişiklik plazmada serbest yağ asitlerinin miktarına etki eder (41). Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz, trigliseridleri esterleşmemiş yağ asiti (NEFA) ve gliserola parçalar. Bu işlem normalde insülin tarafından baskılanır. Adipoz hücrelerde postreseptör patoloji ile gelişen insülin direnci sonucunda insüline olan sensitivitenin azalması, patogenezdeki esas mekanizmadır. İnsülin direnci veya insülin eksikliğinde hormon sensitif lipazın aktivitesi ve NEFA salınımı artar (42). Karaciğere ulaşan serbest yağ asitlerinin %60'tan fazlası adipoz dokuda insülin direncinde artan lipoliz sonucunda gelişir. İnsülin direncinde adiponektin düzeyindeki azalma, hepatositlerdeki serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonunu ve insülinin hücre içerisindeki sinyalizasyon yolunu bozarak yağlanmayı artırır. Sonuç olarak adipositteki insülin direnci varlığı, plazma serbest yağ asiti havuzunu artırması ve adiponektini azaltması sebebi ile NAYKH için önemli bir risk faktörüdür (30). İnsülin direnci varlığında hepatositlerde glukoz glikojen olarak depolanmadığı için, glukozdan denovo lipogenez artar ve NAYKH oluşmasına katkı sağlar (43). İnsülinin lipogenezi stimüle etmesi nedeni ile insülin direncindeki hiperinsülineminin lipogenezi artırması yağlanmaya neden olur. Periton diyalizatına insülin eklenmesinin karaciğerde yağlanma artışına neden olduğu saptanmış (44) ve hiperinsülineminin derecesi ile NAYKH'daki karaciğer yağlanmasının derecesi arasında ilişki görülmüştür (45).

İnsülin direnci ile NAYKH arasındaki ilişkiden bağımsız olarak NAYKH'de karaciğerde toplanan serbest yağ asiti metabolizması sonucunda oluşan maddeler de insülin direnci gelişmesinde rol oynamaktadır (46).

Normal VKİ'ye sahip olup, ultrasonda steatozis saptanan hastalarda insülin direncine bağlı gelişen yağlanmayı saptamak için Homeostatic Model Assessment-İnsülin Rezistansı (HOMA-IR) hesaplanarak IR-ilişkili NAYKH tanısı için kullanılabilir. HOMA-IR takibi yapılması seçilmiş hastalarda NASH ve fibrozis progresyonunu da belirlemeye yardımcı olur.

2.5. Obezite ve NAYKH ilişkisi

Obezite, vücut kompozisyonunda anormal miktarda yağ birikmesi veya göreceli olarak yağ oranının artması ile karakterize bir hastalıktır. İnsülin direncinin oluşmasında yağ

dokusu adeta bir endokrin organ gibi davranarak önemli rol oynar. Leptin, adiponektin, TNF alfa, kompleman komponentleri, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), renin anjiyotensin sistem proteinleri ve rezistin gibi maddelerin salınımı insülin direncine ve inflamatuvar süreçlerin başlanmasına neden olur. Adiposit dokudaki makrofajların ürettiği kemokin ve sitokinler NAYKH mevcut olan hastalarda inflamasyonun ve insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunur (47) ve bu sitokin-kemokinler obez hastalarda yağ dokusunun fazla olması nedeniyle normal kilolu hastalara göre çok daha fazla bulunmaktadır (48).

Hayvanlarda diyetle oluşan obezitede, hepatositlerde steatoz, insülin direnci ve hepatik nükleer faktör kappa beta (NF- κ B) aktivitesinde artma görülmüştür. Ayrıca, hepatositlerde selektif olarak NF- κ B aktivitesinin artmasının hepatositlerde İL-6 ekspresyonunda artışa, bunun sonucunda steatoz olmadan da inflamasyon gelişmesine ve aynı zamanda hem kas hem karaciğer hücrelerinde insülin direnci oluşmasına katkı sağladığı görülmüştür (49).

Özellikle visseral obezite, NAYKH gelişimi ve prognozunda önemli etkenlerden birisidir. VKİ, bel çevresi ve visseral obezite, NAYKH'nin varlığı ile pozitif koreledir (50).

Karaciğer donörlerinden, araç içi trafik kaza kurbanlarından, yapılan otopsi sonuçlarından ve klinik karaciğer biyopsilerinden alınan verilere göre steatoz ve setatohepatit prevalansı normal kilolu insanlarda %3 ila %15 arasında iken, VKİ 30-39,9 kg/m² olanlarda %20 ila %65 arasında, VKİ \geq 40 kg/m² olanlarda ise %40 ila %85 arasında saptanmıştır (51-53). VKİ ile NAYKH ilişkisi, ırk, etnik köken ve genetik varyasyonlara da bağlıdır (54, 55, 56). VKİ <30 kg/m² (hatta bazen <25 kg/m²) olup visseral obezitesi mevcut olan hastalarda NAYKH, karaciğer enzim yüksekliği olmadan da saptanabilmektedir. 2012 NHANES çalışmasında VKİ <25kg/m² olan hastaların yaklaşık %7'sinde NAYKH geliştiği görülmüştür (57). Çalışmalarda sistemik kana geçen yağ asitlerinin miktarı vücuttaki yağ dokusu ile doğrudan ilişkili olarak saptanmıştır. Kilolu erkek ve kadınlarda zayıflara göre yağ asiti miktarı daha fazla görülmüştür (58). Ek olarak hepatik lipaz ve hepatik lipoprotein lipaz gen ekspresyonu NAYKH'li obez hastalarda NAYKH olmayanlara kıyasla daha fazla saptanmıştır. Bu da sirküle olan trigliseridlerin lipolizi sonucu artan yağ asitlerinin hepatoselüler hücrelerde toplanmasına ve steatoza neden olduğunu göstermektedir (59, 60). Plazmadan serbest yağ asitlerinin hücreye geçmesine aracı olan membran proteinleri, serbest yağ asitlerinin hücreler tarafından tutulmasına da etki eder. FAT/ CD36 plazmadan yağ asitlerinin tutulmasında önemli bir role sahiptir. Gen ekspresyonu veya protein komponentlerinin obez NAYKH mevcut olan hastalarda, obez olup steatoz olmayan hastalara

kıyasla karaciğer ve iskelet hücrelerinde arttığı, adipoz dokunun kendisinde ise azaldığı görülmüştür (61, 62). Bu da serbest yağ asitlerinin adipoz doku tarafından tutulmasında azalmaya ve diğer hücrelere yönlendirilmesine neden olur. İnsülin direncinde de karaciğer ve iskelet kası hücrelerinde transmembran proteinlerinde artış, yağ dokusundaki transmembran proteinlerinde ise azalma görülmüştür (21).

2.6. Metabolik sendrom ve NAYKH

Metabolik sendromun gelişmesinde, ırk, genetik, cinsiyet ve yaş önemli faktörler olmakla birlikte genel popülasyondaki prevalansı ortalama %22 olarak kabul edilir (63). Yaş arttıkça prevalansta da artış görülür (64). Hastalarda MS'yi saptamanın önemi, kardiyovasküler patolojiler için önemli bir risk faktörü olmasıdır (65). MS proinflamatuvar ve protrombik bir durum olarak kabul edilir. C-reaktif protein (CRP), İL-6 ve PAI-1 yükselir. Adipositlerin ürettiği çok sayıdaki ürünler (TNF- α , leptin, adiponektin, rezistin) metabolik etkilere ayrıca katkı sağlar.

MS tanı kriterleri arasında günümüze kadar birçok kriterler belirlenmiş olup, günümüzde en çok kullanılanı National Cholesterol Education Program/ Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) ve International Diabetes Federation (İDF) tanı kriterleridir.

<p>NCEP/ATP III 2001 (2005 güncellemesi)</p>	<p>3 parametrenin varlığında</p> <ul style="list-style-type: none"> -açlık glukozu >100 mg/dl -hipertrigliseridemi >150 mg/dl -düşük HDL <40 mg/dl (E), <50 mg/dl (K) -hipertansiyon >130/85 mmHg veya tedavi altında olmak -santral obezite bel çevresi >102 cm (E), >88 cm (K)
<p>IDF 2006</p>	<p>Santral obezite bel çevresi >94 cm (E), 80 cm (K) +2 parametre</p> <ul style="list-style-type: none"> -trigliserid >150 mg/dl veya tedavi altında olmak -HDL<40 mg/dl (E), 50 mg/dl (K) veya tedavi altında olmak -Hipertansiyon >130/85 mmHg, veya tedavi altında olmak -Açlık kan şekeri >100 mg/dl veya tip2DM tanısı

NAYKH, insülin direnci (66), visseral obezite (67), dislipidemi (68) ve DM (69) ile bağılılığı olan MS ile yakından ilişkili saptanmıştır. MS tanısı alanlarda NAYKH %70 oranında bildirilmiştir (70). Başka bir çalışmada non-diyabetik NAYKH tanılı hastalarda metabolik sendrom prevalansı değerlendirilirken, karaciğer biyopsisi yapılan hastaların %73'ünde NASH saptanmış, bu hastaların da %88'inde metabolik sendrom görülmüştür. NAYKH tanılı hastalarda MS varlığı, bu hastalarda NASH oluşma riski ile ilişkili görülmektedir (71). MS'li hastalarda GFR<60 ml/dak/1,73m² ve mikroalbüminüri olarak tanımlanan böbrek yetersizliği gelişme riski 2 kata yakın artmaktadır (72).

MS'nin tüm komponentleri karaciğerde yağlanma ile korele olup, metabolik sendrom tanısı olan tüm hastalarda NAYKH taraması da yapılmalıdır. Ters olarak, NAYKH saptanmış hastalarda da MS komponentleri araştırılmalıdır.

2.7. Kardiyovasküler hastalık ve NAYKH

Kardiyovasküler hastalıkların prevalans ve insidansı NAYKH hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla saptanmış (73) ve bu durum NAYKH'nin risk faktörleri ile MS'den bağımsız olarak görülmüştür (74). NAYKH'ye bağılı mortalitede KVH'ye bağılı nedenler karaciğer hastalıklarından daha fazla görülmektedir. Birçok çalışmada subklinik ateroskleroz belirteçlerindeki (karotis arter intima media kalınlığında artış, koroner arter kalsifikasyon) yükselme, NAYKH'si mevcut olan hastalarda steatozu olmayanlara kıyasla daha fazla saptanmıştır (75). Preaterojenik lezyonlara - artmış karotis intima/media kalınlığı, koroner arter, abdominal aort ve aort kapak kalsifikasyonu, endotel disfonksiyonu - NAYKH'de daha fazla rastlanmıştır olup, bazı çalışmalarda hastalığın histolojik şiddeti ile de uyumlu görülmüştür (75, 76). Bunlar KVH için bilinen genel risk faktörlerinden bağımsızdır. NAYKH ve KVH arasındaki ilişkinin altta yatan mekanizması, insülin direnci, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu olarak düşünülmektedir (77). Sonuç olarak, NAYKH tanısı olan hastalarda KVH'nin klasik risk faktörlerinin varlığına bakılmaksızın araştırılması önerilir.

2.8. Hepatoselüler karsinom ve NAYKH

NAYKH hastalarının yaklaşık %30'unda NASH, NASH hastalarının ise %10-29 kadarında NAYKH ilişkili HCC gelişme riski mevcuttur. NAYKH ilişkili HCC hastalarının ekstrahepatik komorbiditeleri non-NAYKH HCC'li hastalara göre daha çok olmakla birlikte siroz prevalansı ise bu hastalarda daha azdır (78).

2.9. NAYKH ve diğer ekstrahepatik hastalıklar

KBH, karaciğer biyopsisi ile NASH tanısı alan hastalarda daha sık görülmekle birlikte NAYKH mevcut olan hastaların %20-50'sinde saptanmaktadır. NAYKH aynı zamanda kolorektal kanser, metabolik kemik hastalıkları (vitamin D yetersizliği, osteoporoz) ve nadir metabolik hastalıklar (lipodistrofiler, glukojen depo hastalıkları) ile de ilişkili saptanmıştır (79).

2.10. NAYKH ve Albüminüri

KBH, tüm dünyada önemli bir sorundur ve genel popülasyonun %4-12'sinde saptanır (80). Erken dönemlerde asemptomatik olup, bu dönemde saptanması halinde hastalığın ilerlemesi geciktirilebilir (81). KBH; böbrek yapı ve fonksiyonunda üç ay veya daha fazla süren GFR'de azalma ($<60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$) veya albüminüri, idrar sedimentinde anormallikler, böbrek nakli öyküsü, histolojik ve yapısal anormallikleri kapsamaktadır (82). KBH evrelemesinde GFR ve idrar albümin değerleri kullanılır (83). Sağlıklı bir böbrekte 150-200 mg/gün kadar protein idrarla atılır ve bunun ancak 1/5-1/7 kadarı albümin'dir. 30 mg/gün değerinden fazla albümin atılması ise albüminüri olarak tanımlanır (84). Yetişkinlerde, $<10 \text{ mg/g}$ = normal, $10-29 \text{ mg/g}$ A1 = normal-hafif artmış albüminüri, $30-300 \text{ mg/g}$ A2 = orta derece artmış albüminüri, $>300 \text{ mg/g}$ A3 = ileri derecede artmış albüminüri olarak tanımlanır (85). Albüminüri glomerüler hastalıklarda henüz GFR azalmadan önce saptanabilen bir bulgudur. İdrar albümini glomerüler patolojileri göstermesi bakımından proteinüriden daha sensitif ve spesifiktir (86). Albüminüri miktarını değerlendirmede 24 saatlik idrardaki albümin konsantrasyonu referans alınır. Ancak 24 saatlik idrarın doğru toplanması zorluğu nedeni ile yanlış değerlendirmelere yol açabilmektedir (87). Rastgele idrarda yapılan albüminüri değerlendirmesi proteinürinin dışlanması için yeterlidir (88). Özellikle sabahki ilk spot idrar örneğinde bakılan albümin düzeyi, 24 saatlik idrar albümin değeriyle daha iyi uyum gösterir ve bireysel biyolojik varyasyonu daha düşüktür (84, 89). İdrar örneğindeki albümin veya protein konsantrasyonu kişinin aldığı sıvı miktarıyla da değişmektedir. Konsantre veya dilüe edilmiş idrarda çıkan farklı albümin ve protein değerlerine karşılık kreatinin çıkışı gün boyu sabittir. Bu yüzden albümin ve protein kreatinine oranlanarak verilmelidir (85). Epidemiyolojik çalışmalara göre albüminüri miktarı ile, böbrek hastalığı, kalp damar hastalıkları ve tüm nedenlere bağlı mortalite arasında güçlü bir ilişki vardır (90).

NAYKH'nin risk faktörleri, insülin direnci, obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi ve HT olup, bunların hepsi KBH için de ayrıca risk faktörleridir. Altta yatan ortak risk faktörleri nedeniyle NAYKH ile KBH arasındaki nedensel ilişki tam olarak aydınlatılmamıştır (91). Olası patofizyoloji olarak NAYKH'de karaciğerde artan ve seruma geçen proinflamasyon, profibrojen ve antifibronolitik moleküllerin (TGF β , TNF α , PAI-1, FGF-21, vb.) böbreklerde hasara neden olduğu düşünülmektedir (148). Karaciğer ve böbrek arasındaki buna benzer ilişkiyi siroz hastalarında gelişen hepatorenal sendromda da görmek mümkündür (92). Başka bir düşünce ise NAYKH'nin hastalarda insülin direncini artırdığı, aterosjenik dislipidemiye yatkınlığı artırdığı ve bunun sonucunda da KBH'ye neden olduğu yönündedir (93). NAYKH patolojisinde önemli bir yere sahip olan ve obezitede de artan lipotoksisite ile oksidatif stres, inflamasyon sitokinlerinin ve RAAS sistem metabolitlerinin artışına neden olarak KBH etiolojisinde yer almaktadır (94). DM ve HT'si olmayan obez hastalarda podositlerde hipertrofi, fokal segmental skleroz ve proteinüri görülmüştür. Adipoz doku, karaciğer ve böbrek patolojileri arasındaki ortak yollar NAYKH'de böbrek hastalığı yapan spesifik nedenleri bulmayı zorlaştırmaktadır (95). Bundan başka NAYKH'yle böbrek hasarı arasındaki ilişkiye ait başka bir düşünce de; trigliseridden zengin lipoprotein ve okside LDL'lerin artışı sonucunda böbreklerde oluşan glomerüler patoloji ile mezenşiyal hücre proliferasyonudur (94).

NASH mevcut olan hastalarda KBH oranının basit yağlanma ile kıyaslandığında daha fazla olduğu görülmüştür. NASH'de fibrozis evreleri ile KBH oranı arasında korelasyon saptanmış, fibrozis şiddetindeki artış ile KBH gelişme riskinde de artış olduğu görülmüştür (94). Özellikle TGF β düzeyinin hem karaciğerde fibrozis (96) hem de renal hasar yaparak albüminüriye neden olduğu bilinmektedir (97). Özellikle NAYKH'de fibrozis derecesi ile albüminüri arasındaki korelasyonun her iki mekanizmada da TGF β düzeyi ile ilişkili olabileceği öngörülmektedir (98).

3. TANI METODLARI

3.1. Karaciğer biyopsisi

Karaciğer biyopsisi NASH ve NAYKH tanısı koymak için altın standarttır. NAYKH'de histolojik olarak; yalnızca steatoz, balonlaşma olmadan lobüler veya portal inflamasyonla birlikte seyreden steatoz, balonlaşma ile birlikte olup inflamasyon gelişmeyen steatoz görülebilmektedir (1). NASH tanısını histolojik olarak koymak için steatoz,

balonlaşma ve lobüler inflamasyonun birlikte olması gereklidir. Portal inflamasyon, polimorfonükleer infiltrasyon, Mallory-Denk cisimleri, apoptotik cisimler, mikrovasküler steatoz ve megamitokondriler gibi diğer histolojik özellikler ve perisinüzoidal fibrozis de NASH'de görülebilir ancak tanı koymak için şart değildir (2).

3.2. Non invaziv yöntemler

Steatoz: En yaygın yöntem olarak hem kolay ulaşılabilir, hem de ucuz olması nedeniyle görüntüleme yöntemlerinde ultrason (US) kullanılmaktadır. Ancak US'nin sensitivitesi, VKİ >40 kg/m² ve karaciğerde yağlanma oranı %20'nin altında ise düşmektedir. (5). Proton Manyetik Rezonans Spektroskopi (H-MRS) ile karaciğer yağ değerinin kantitatif olarak değerlendirilmesi pahalı olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmamakla birlikte bazı özel klinik araştırmalarda kullanılabilir. Alanin aminotransferaz (ALT), NAYKH'de iyi bir tanı yöntemi değildir. NAYKH olan hastaların birçoğunda (yaklaşık %80) ALT normal de olabilmektedir. ALT'nin yüksek olması ise kötü prognoz göstergesidir (99).

NASH: NASH tanısı karaciğer biyopsisi ile konulmalıdır, NASH diyebilmemiz için histolojik olarak steatoz, hepatositte balonlaşma ve lobüler inflamasyon saptanmalıdır.

Fibrozis: Fibrozis, NAYKH'de en önemli prognostik belirteç olup, karaciğer ilişkili mortaliteyle bağlantılıdır (8). Fibrozisi saptamada altın tanı karaciğer biyopsisi olup, fibrozisin derecesi ise klayner skoru ile değerlendirilmektedir. F0 fibrozis yok, F1 perisinüzoidal veya periportal fibrozis, F2 perisinüzoidal ve periportal fibrozis, F3 septal veya köprüleşen fibrozis, F4 ise siroz olarak tanımlanmaktadır (100). Non invaziv olarak fibrozis değerlendirmesinde, NAYKH fibrozis skoru (NFS) ve Fibrozis- 4 (FİB-4) ölçümleri kullanılmaktadır. NFS ve FİB-4, tüm nedenlere bağlı, kardiyovasküler nedenlere bağlı ve karaciğer ilişkili mortaliteyi öngörebilmektedir (101). NFS ileri derece fibrozisle (>F3) orta ve az dereceli (>F2 ve >F1) fibrozisi ayırt etmede güvenillir olup, orta ve az dereceli (>F2 ve >F1) fibrozis ile non-fibrozisli olguları ayırt etmekte ise güvenilir değildir (9). NFS'nin ileri derece fibroziste negatif prediktif değeri, pozitif prediktif değerinden daha yüksektir (10).

FİB-4 Skorunun en düşük ve en yüksek 'cut off' değeri 1,45 ve 3,25 olarak kabul edilir (103). FİB-4 Skoru <1,455 olan hastalarda ağır karaciğer fibrozisi için %88 negatif prediktif değeri mevcuttur (102).

Görüntüleme yöntemleri arasında elastografi, siroz (F4) için ileri derece fibrozisten (F3) daha iyi sonuç vermektedir. Elastografinin yanlış pozitif sonuçları yanlış negatif sonuçlarından daha çoktur ve negatif prediktif değeri pozitif prediktif değerinden daha

yüksektir (11). Bu nedenle siroz ve köprüleşmiş fibrozis arasında klinik karar vermek için yetersizdir. Elastografinin en önemli eksikliği ise VKİ yüksek olan hastalarda güvenilir olmamasıdır (103).

Fibrozisin kandaki belirteçleri olan NAYKH fibrozis skoru (NFS), fibrozis-4 skoru (FİB-4) önemli derecede fibrozis saptanmış (>F2) hastaları dışlamak için her NAYKH hastası için hesaplanır. Hesaplama sonucunda eğer önemli fibrozisler dışlanamıyorsa elastografi ile görüntüleme yapılır ve ileri derece fibrozis saptandığı durumlarda ise tanı karaciğer biyopsisi ile konulur.

3.3. Hastalığın doğal seyri

Genellikle NAYKH yavaş seyirli bir hastalık olmakla birlikte vakaların %20'sinde fibroze hızlı progresyon gelişebilmektedir (12). NAYKH'de her ondört yılda bir, NASH'te ise her yedi yılda bir fibrozis skorunda bir birim artış olmaktadır (13). NASH genel popülasyona kıyasla mortalitede artışa neden olmasına rağmen, US ile tanı konulan NAYKH mortalitede artışla ilişkili değildir (14, 104). NAYKH seyri ve prognozunda histopatolojik olarak yağlanmanın değil eşlik eden inflamasyon ve fibrozisin etken olduğu dikkati çekmektedir.

4. MATERİYAL VE METOD

Çalışmaya 12.06.2019-12.06.2020 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine ayaktan başvuran, 18 yaş üstü, anamnez, laboratuvar ve ultrason görüntüleme yöntemleri ile NAYKH tanısı alan 78 hasta ve hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından benzer 81 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi.

NAYKH tanısı almış olsa dahi 18 yaş altı hastalar, gebeler, alkol kullanımı olanlar (kadınlarda >20 gr/gün, erkeklerde >30gr/gün alkol tüketimi olanlar), karaciğerde yağlanma yapabilen ilaç kullanımı olanlar (amiodaron, metotreksat, tamoksifen, kortikosteroidler, valproat, antiretroviral vb. ilaçlar), kardiyovasküler, serebrovasküler hastalığı mevcut olanlar, kronik hepatit B, kronik hepatit C, çölyak hastalığı, wilson hastalığı, otoimmun hepatit, primer biliyer kolanjiyopati, hemokramatozis, α -1 antitripsin eksikliği gibi kronik karaciğer hastalığı mevcut olanlar, DM tanısı olan, antidiyabetik ilaç kullanan ve/veya diyabet tanı kriterlerini karşılayanlar (randomize alınmış serumda glukoz > 200 mg/dL, açlık kan şekeri (AKŞ) \geq 126 mg/dL, HbA1c değeri \geq 6.5 mg/dL), bilinen KBH ve idrar yolu hastalığı olanlar (tam idrar

tetkikinde erkekte >3 eritrosit, > 4 lökosit; kadında >4 eritrosit, >5 lökosit), bilinen HT tanısı olan ve/veya antihipertansif ilaç kullananlar (poliklinikte ölçülen sistolik tansiyon basıncı ≥ 150 mmHg ve/veya diastolik tansiyon basıncı ≥ 90 mmHg olanlar) çalışmadan dışlandı.

Tüm hastaların, yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, bel çevresi, sistolik tansiyon ve diastolik tansiyon basınçları, tam kan sayımı [hemoglobin (Hb), beyaz küre sayısı (wbc), platelet (plt) sayısı], serum biyokimya [AKŞ, üre, kreatinin (kr), glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), aspartat transaminaz (AST), ALT, gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), serum total protein, serum albümin, total kolesterol, trigliserid (TG), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, non-HDL kolesterol] değerleri, sabah bakılan spot idrarda albumin/kreatinin (a/cr) ve protein/kreatinin (p/cr) oranları, hasta grubunda görüntüleme saptanan hepatosteatoz derecesi ve FİB-4 skoru hesaplanarak kaydedildi. Hem hasta grubu, hem de kontrol grubu MS varlığı açısından olan ve olmayan olmak üzere alt gruplara ayrıldı. MS tanısı hem ATP 2001, hem de İDF 2006 kriterlerine göre ayrı ayrı değerlendirildi.

Görüntüleme yöntemi olarak US kullanıldı ve hepatosteatoz ağırlık derecesi grade 1, grade 2 ve grade 3 olmak üzere 3'e ayrıldı.

Vücut kitle indeksi (VKİ) = Ağırlık (kg) / boy (m) ² formülü ile hesaplandı.

FİB-4 Skoru = (Yaş x AST) / (Platelet sayısı x \sqrt{ALT}) formülü ile hesaplandı.

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (etik kurul onay tarih ve protokol numarası: 17.06.2019; 2019/273).

5. İSTATİSTİK

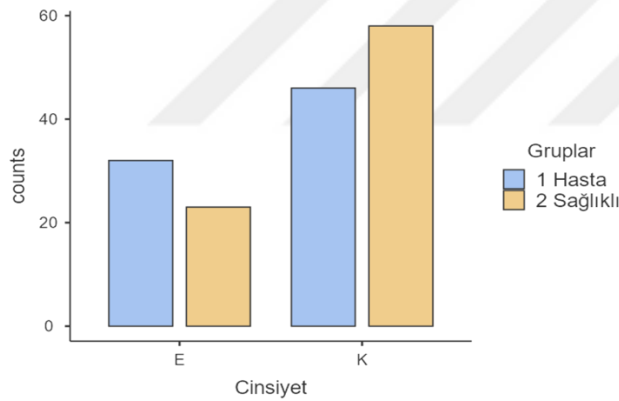
İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınıandı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student-t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Nicel

değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

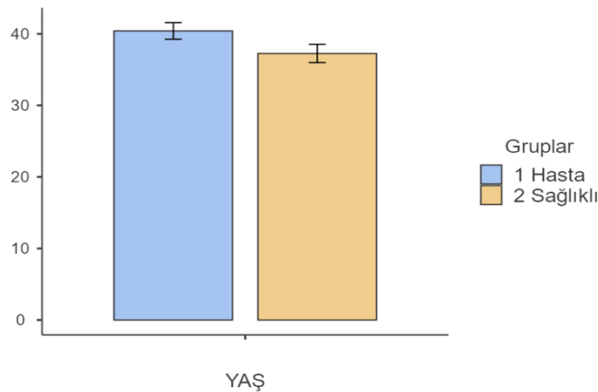
6. BULGULAR

Çalışmaya %65,4'ü (n=104) kadın, %34,6'sı (n=55) erkek olmak üzere toplam 159 katılımcı dahil edildi. Bunlardan 78'i NAYKH saptanan hastalar, 81'i ise kontrol grubu (NAYKH tanısı olmayıp, yaş ve cinsiyet açısından benzer) idi. Tüm katılımcıların yaşları 18 ile 64 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $38,67 \pm 11,08$ / yıl olarak saptandı. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı Grafik 1'de, yaş dağılımı ise Grafik 2'de gösterildi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet (K/E) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Hasta grubunda kilo, VKİ ve bel çevresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (her üçü için de $p = 0,001$). Hastaların boy uzunlukları, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Grafik 1. Gruplar arası cinsiyet (erkek ve kadın) dağılımı



Grafik 2. Gruplar arası yaş dağılımı



Tablo 1. Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Grup			P
		Toplam	Hasta	Kontrol	
Yaş	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	18-64 (39)	20-61 (40)	18-64 (36)	^a 0,051
	<i>Ort±Ss</i>	38,67±11,08	40,41±10,2	36,99±11,69	
Cinsiyet	Kadın	104 (65,4)	46 (59,0)	58 (71,6)	^b 0,094
	Erkek	55 (34,6)	32 (41,0)	23 (28,4)	
Kilo	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	42-195 (80)	55-195 (89)	42-112 (71)	^c 0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	80,31±19,39	88,99±19,55	71,95±15,18	
Boy	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	140-190 (165)	140-185 (166,5)	150-190 (164)	^a 0,790
	<i>Ort±Ss</i>	165,86±9,37	166,06±9,59	165,67±9,21	
Vücut Kitle İndeksi	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	16,4-57 (28)	21,4-57 (31,7)	16,4-42,5 (26)	^a 0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	29,06±6,31	32,12±6,12	26,12±4,95	
Bel Çevresi	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	61-174 (100)	82-174 (105)	61-120 (95)	^a 0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	99,79±14,21	106,32±13,14	93,51±12,29	
Sistolik Kan Basıncı	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	85-130 (110)	85-130 (110)	85-125 (110)	^a 0,071
	<i>Ort±Ss</i>	108,62±11,26	110,26±11,59	107,04±10,78	
Diastolik Kan Basıncı	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	50-86 (75)	50-86 (75)	50-85 (70)	^a 0,307
	<i>Ort±Ss</i>	71,75±7,99	72,41±8,08	71,11±7,91	

^aStudent-t Test^bPearson Chi-Square Test^cMann Whitney U Test

*p<0,05

**p<0,01

NAYKH tanısı olan ve olmayan gruplar arasında AKŞ, eGFR, kr, wbc, Hb, plt sayısı, serum albümin, spot idrar a/cr ve p/cr ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Her iki grubun lipid profili incelendiğinde NAYKH tanısı alan grupta total kolesterol, TG, Non-HDL ve LDL düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (her üçü için p=0,001) iken HDL düzeyi ise anlamlı düzeyde düşük (p=0,009) saptandı. Her iki grubun karaciğer fonksiyon testlerine bakıldığında NAYKH tanısı alan grupta AST, ALT, GGT, ALP, LDH değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (tüm değerler için p=0,001), albümin düzeyinin ise anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı (p=0,001) (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplara Göre Biyokimya, Hemogram ve Spot İdrar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Grup			p
		Toplam	Hasta	Kontrol	
AKŞ	Min-Maks (Medyan)	75-120 (94)	79-116 (94,5)	75-120 (94)	^a 0,184
	Ort±Ss	95,56±8,74	96,5±8,9	94,65±8,54	
Kolesterol	Min-Maks (Medyan)	95-445 (187)	126-445 (209,5)	95-270 (175)	^a 0,001**
	Ort±Ss	192,6±44,04	206,88±47,86	178,84±35,14	
LDL	Min-Maks (Medyan)	43-356 (110)	66-356 (124)	43-187 (98)	^a 0,001**
	Ort±Ss	116,48±40,07	130,31±43,95	103,17±30,76	
Trigliserid	Min-Maks (Medyan)	29-635 (111)	53-635 (131)	29-292 (90)	^a 0,001**
	Ort±Ss	131,17±80,77	156,76±95,94	106,53±52,64	
HDL	Min-Maks (Medyan)	27-112 (49)	27-112 (47)	34-109 (51)	^a 0,009**
	Ort±Ss	51,26±13,13	48,49±13,36	53,93±12,41	
Non-HDL	Min-Maks (Medyan)	56-380 (136)	78-380 (158,5)	56-224 (120)	^a 0,001**
	Ort±Ss	140,64±43,73	156,58±45,22	125,28±36,35	
GFR	Min-Maks (Medyan)	71-145 (111)	73-145 (109,5)	71-140 (114)	^a 0,273
	Ort±Ss	111,65±14,43	110,37±14,63	112,89±14,22	
Kreatinin	Min-Maks (Medyan)	0,4-1,2 (0,64)	0,4-1,2 (0,7)	0,4-1,2 (0,6)	^c 0,506
	Ort±Ss	0,68±0,16	0,69±0,16	0,67±0,15	
AST	Min-Maks (Medyan)	11-93 (19)	11-93 (24)	11-40 (16)	^c 0,001**
	Ort±Ss	22,14±11,26	26,45±13,5	18±6,3	
ALT	Min-Maks (Medyan)	4-216 (20)	7-216 (25,5)	4-73 (15)	^c 0,001**
	Ort±Ss	26,89±24,58	36,59±30,55	17,56±10,7	
GGT	Min-Maks (Medyan)	4-170 (19)	8-141 (23,5)	4-170 (14)	^c 0,001**
	Ort±Ss	26,6±25,41	33,59±26,72	19,86±22,24	
ALP	Min-Maks (Medyan)	32-211 (74)	40-211 (81)	32-133 (68)	^a 0,001**
	Ort±Ss	77,32±23,26	84,9±25,49	70,02±18,27	
LDH	Min-Maks (Medyan)	100-310 (181)	100-310 (195,5)	123-263 (174)	^a 0,001**
	Ort±Ss	186,57±35,89	200,1±39,58	173,53±26,2	
Albümin	Min-Maks (Medyan)	37-55 (47)	37-52 (44)	40-55 (48)	^c 0,001**
	Ort±Ss	46,28±3,83	44,33±3,52	48,16±3,13	
Beyaz küre sayısı	Min-Maks (Medyan)	3,8-14,7 (7,1)	3,8-12,9 (7,28)	4,3-14,7 (6,8)	^a 0,095
	Ort±Ss	7,21±1,74	7,44±1,67	6,98±1,79	
Hemoglobin	Min-Maks (Medyan)	6,1-17,3 (13,9)	9-17,3 (14,1)	6,1-17,3 (13,9)	^a 0,691
	Ort±Ss	13,82±1,96	13,88±1,86	13,76±2,06	
Platelet Sayısı	Min-Maks (Medyan)	126-554 (260)	126-486 (272)	133-554 (249)	^a 0,066
	Ort±Ss	273,57±68,38	283,72±63,86	263,79±71,51	
Spot idrar Albümin	Min-Maks (Medyan)	0-12,5 (0,9)	0-12,5 (0,8)	0,1-6,8 (0,9)	^c 0,532
	Ort±Ss	1,28±1,49	1,39±1,87	1,17±0,99	
Spot idrar Protein	Min-Maks (Medyan)	0,6-33,3 (8)	0,6-30,1 (10,2)	1,2-33,3 (7,1)	^a 0,118
	Ort±Ss	9,81±6,33	10,61±6,72	9,04±5,86	
Spot idrar a/cr	Min-Maks (Medyan)	0,2-126 (6,45)	1,5-126 (5,9)	0,2-47 (6,8)	^c 0,689
	Ort±Ss	9,93±12,44	10,15±15,14	9,73±9,21	
Spot idrar p/cr	Min-Maks (Medyan)	5,3-220 (66)	26-200 (71,25)	5,3-220 (62,8)	^c 0,151
	Ort±Ss	73,39±31,07	75,82±30,31	71,05±31,8	

^aStudent-t Test

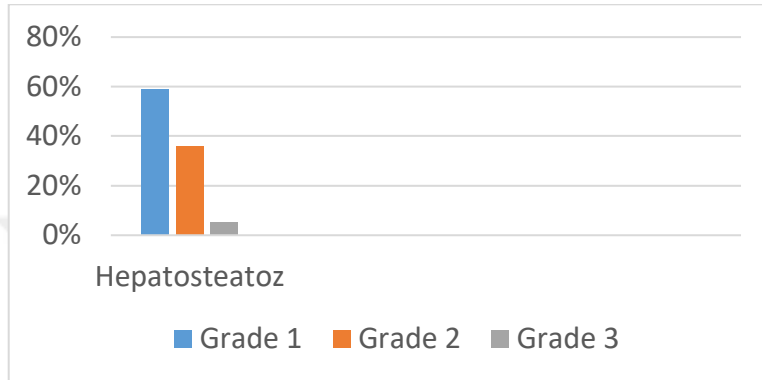
^cMann Whitney U Test

*p<0,05

**p<0,01

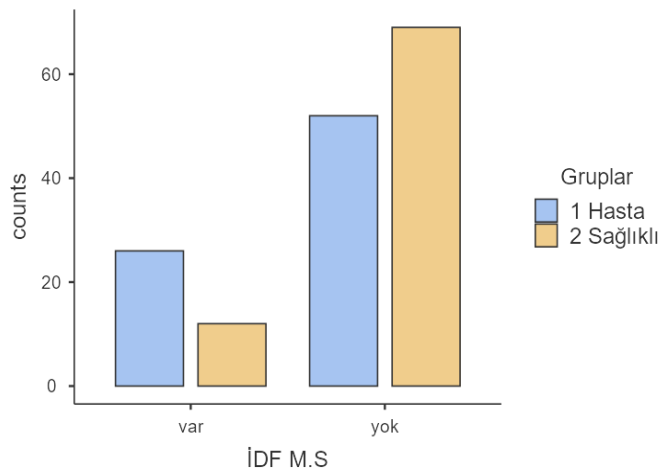
Çalışmaya alınan hastaların US sonuçlarında %59'unun (n=46) hepatostetoz düzeyi grade 1, %35,9'unun (n=28) grade 2 ve %5,1'inin (n=4) ise grade 3 olduğu görüldü. US sonuçlarındaki hepatostetoz derecesine göre hasta dağılımı Grafik 3'te gösterildi.

Grafik 3. US sonuçlarındaki hepatostetoz derecesine göre hasta dağılımı

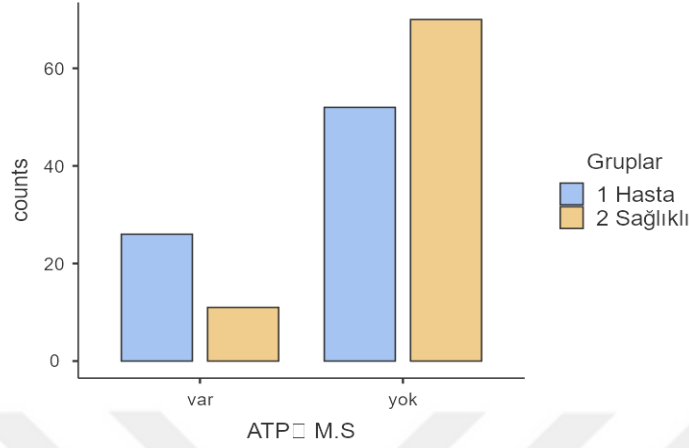


Hasta ve kontrol grubu MS eşlik etmesi açısından incelendiğinde hem ATP III, hem de İDF kriterlerine göre MS görülme oranı hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,003$; $p=0,006$) (Tablo 3). Gruplar arası İDF tanı kriterlerine göre MS dağılımı Grafik 4'te, ATP III kriterlerine göre MS dağılımı ise Grafik 5'te gösterildi.

Grafik 4. Gruplar arası İDF tanı kriterlerine göre metabolik sendrom dağılımı



Grafik 5. Gruplar arası ATP III tanı kriterlerine göre metabolik sendrom dağılımı



Tablo 3. Gruplara Göre Hepatosteatoz, ATP III MS ve İDF MS Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Grup			p
		Toplam	Hasta	Kontrol	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Hepatosteatoz	Yok	81 (50,9)	0 (0,0)	81 (100,0)	
	GR1	46 (28,9)	46 (59,0)	0 (0,0)	
	GR2	28 (17,6)	28 (35,9)	0 (0,0)	
	GR3	4 (2,5)	4 (5,1)	0 (0,0)	
ATPIII MS	Yok	122 (76,7)	52 (66,7)	70 (86,4)	^b0,003**
	Var	37 (23,3)	26 (33,3)	11 (13,6)	
İDF MS	Yok	121 (76,1)	52 (66,7)	69 (85,2)	^b0,006**
	Var	38 (23,9)	26 (33,3)	12 (14,8)	

^bPearson Chi-Square Test

**p<0,01

Hasta grubunda hesaplanan FİB4 Skoru ile spot idrar a/cr ve p/cr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4).

Tablo 4: FİB4 Skoru ile Spot İdrar a/cr ve p/cr Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		FİB4 Skoru
a/cr	R	-0,162
	P	0,155
p/cr	R	0,056
	P	0,624

r=Spearman's Korelasyon Katsayısı

MS eşlik eden (hem ATP III hem de İDF kriterlerine göre) ve etmeyen gruplar arasında AST, ALT, ALP, ACR ve FİB4 skor ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına karşın ($p>0,05$), GGT değeri MS eşlik eden grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,003$). (Tablo 5, 6). Ayrıca ATP III'e göre MS kriterlerini karşılayan hastaların spot idrar p/cr değeri, MS olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,042$) (Tablo 5).

Tablo 5: ATP III Kriterleri MS Varlığı-Yokluğuna Göre Değişkenlerin Değerlendirilmesi

		ATPIII M.S.		
		Yok (n=122)	Var (n=37)	P
AST	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	11-93 (18,5)	11-67 (22)	^c0,331
	<i>Ort±Ss</i>	21,58±10,82	24±12,6	
ALT	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	4-216 (20)	9-120 (21)	^c0,305
	<i>Ort±Ss</i>	25,98±24,55	29,89±24,76	
GGT	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	4-170 (18)	10-141 (27)	^c0,003**
	<i>Ort±Ss</i>	24,18±23,96	34,57±28,63	
ALP	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	32-211 (73,5)	41-131 (80)	^a0,176
	<i>Ort±Ss</i>	75,94±23,48	81,86±22,23	
Spot idrar a/cr	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0,2-50 (5,93)	1,5-126 (7,6)	^c0,100
	<i>Ort±Ss</i>	9,19±8,9	12,39±20,11	
Spot idrar p/cr	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	5,3-220 (65)	26-200 (76)	^c0,042*
	<i>Ort±Ss</i>	71,61±31,06	79,27±30,82	
FİB4 Skoru	<i>n</i>	52	26	^c0,229
	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0,15-1,76 (0,62)	0,2-2,77 (0,66)	
	<i>Ort±Ss</i>	0,67±0,33	0,81±0,51	

^aStudent-t Test

^cMann Whitney U Test

* $p<0,05$

** $p<0,0$

Tablo 6: İDF Kriterleri MS Varlığı-Yokluğuna Göre Değişkenlerin Değerlendirilmesi

		İDF M.S.		
		Yok (n=121)	Var (n=38)	P
AST	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	11-93 (18)	11-67 (21,5)	^c 0,319
	<i>Ort±Ss</i>	21,6±10,86	23,89±12,44	
ALT	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	4-216 (20)	9-120 (21,5)	^c 0,218
	<i>Ort±Ss</i>	25,87±24,62	30,16±24,47	
GGT	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	4-170 (18)	10-141 (26)	^c 0,003**
	<i>Ort±Ss</i>	24,18±24,06	34,29±28,29	
ALP	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	32-211 (73)	41-131 (80,5)	^a 0,154
	<i>Ort±Ss</i>	75,84±23,55	82,03±21,95	
Spot idrar a/cr	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0,2-50 (6)	1,5-126 (7,6)	^c 0,183
	<i>Ort±Ss</i>	9,25±8,91	12,12±19,91	
Spot idrar p/cr	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	5,3-220 (65)	26-200 (76)	^c 0,053
	<i>Ort±Ss</i>	71,71±31,16	78,74±30,58	
FİB4 Skoru	<i>n</i>	52	26	^c 0,229
	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0,15-1,76 (0,62)	0,2-2,77 (0,66)	
	<i>Ort±Ss</i>	0,67±0,33	0,81±0,51	

^aStudent-t Test ^cMann Whitney U Test *p<0,05 **p<0,01

7. TARTIŞMA

NAYKH erkeklerde kadınlara kıyasla daha erken yaşta ve daha sık gözükmetedir. (105). Cinsiyetler arasındaki farklılıkla ilgili yapılan çalışmalarda NAYKH gelişen erkeklerde yaş ortalamasının kadınlara göre 10 yaş daha genç olduğu görülmüştür. Carulli ve arkadaşlarının Modenna'da yaptığı bir çalışmada erkek hastaların yaş ortalaması 43,3 / yıl, kadınların yaş ortalaması ise 56,5 / yıl olarak hesaplanmıştır (106). Marchesini ve arkadaşlarının Bologna/Turin'de yaptığı çalışmada da erkeklerin yaş ortalaması 39,5 / yıl, kadınların yaş ortalaması ise 54,7 / yıl olarak saptanmıştır (107). Bizim çalışmamızdaki erkek yaş ortalaması da literatürle uyumlu olarak kadınların yaş ortalamasına kıyasla daha gençti. Erkeklerde ortalama yaş oranı 38 / yıl iken, kadınlarda 43,1 / yıl olarak görüldü.

Loomis, Kabadı ve arkadaşları tarafından Humedica ve The Health Improvement Network (THIN)'in EHR (Electron Health Record) verilerine bakılarak yapılan bir çalışmada VKİ ile NAYKH gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ve NAYKH/NASH

gelişme riskinin VKİ ile lineer olarak pozitif orantılı olarak arttığı görülmüştür. Humedica verilerine dayanarak yapılan hesaplamada VKİ 30-32,5 kg/m² olan hastalarda NAYKH gelişme riski 5 kat daha yüksek iken THİN verilerine göre ise 9 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. VKİ 37,5-40 kg/m² olan hastalarda ise NAYKH gelişme riski Humedica verilerinde 10 kat, THİN verilerinde ise 14 kat yüksek saptanmıştır (108). Hilden ve arkadaşlarının trafik kazası nedeniyle ölümü gerçekleşen 503 sağlıklı kişileri aldığı çalışmada steatoz ile hastaların yaşları arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Hastaların yaklaşık %39'u 60 yaş üzerinde, %18'i 20-40 yaş arasındaydı. Ayrıca steatoz mevcut olan grupta ortalama vücut ağırlığı ile, steatoz olmayan grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmış, steatoz grubunda ortalama vücut ağırlığı 79 kg olmasına karşı diğer grupta 69 kg'dı (109). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak NAYKH mevcut olan hastaların bel çevre ölçümleri, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (p=0,001) ve NAYKH'la kilo, VKİ ve bel çevresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (p<0,01). Gruplara göre olguların boy uzunlukları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Sozua ve Marçesini'nin ayrı ayrı yaptığı ve NAYKH'li hastalardaki dislipidemi karakteristiğini araştıran çalışmalarda NAYKH vakalarının %20-%80'inde dislipidemi saptanmış olup çoğunlukla da hipertrigliseridemi ile düşük HDL ve yüksek LDL değerleri görülmüştür. Hipertrigliseridemi, vakaların %64'ünde, düşük HDL düzeyleri ise vakaların %30 ila 40'ında saptanmıştır (110, 111). Speliotes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bilgisayarlı tomografi ile taranan ve NAYKH saptanan toplam 439 hasta, NAYKH saptanmayan 2150 kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve hasta grubunda NAYKH ile MS, HT, insülin direnci, trigliserid yüksekliği, sistolik ve diyastolik tansiyon, HDL düşüklüğü, bel çevresi, visseral ve subkutanöz yağ dokusu ve VKİ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (112). Bril ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da NAYKH ile aterosklerotik dislipidemi ilişkisi araştırılmış ve bu amaçla da NAYKH gelişme riski genel popülasyona göre daha yüksek olan (metabolik sendrom, obezite, diyabet, anormal serum transferaz düzeyi) 188 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada da hem obez, hem de non-obez NAYKH'li hasta grubunda NAYKH olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek trigliserid ve insülin direnci düzeyleri saptanmışken, HDL, total kolesterol ve LDL düzeylerinde ise anlamlı bir fark saptanmamıştır (113). Peng ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, 830 NAYKH hastası, 2357 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve NAYKH olan hastaların daha yaşlı ve daha yüksek VKİ'ye sahip oldukları görülmüştür.

Ayrıca total kolesterol, trigliserid ve LDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik, HDL düzeyinde ise anlamlı bir düşüklük saptandığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde NAYKH hasta grubu olgularında total kolesterol, non-HDL, LDL ve TG değerleri, kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (her biri için $p=0,001$), HDL düzeyi ise anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0,009$) (114).

Karaciğer enzim yüksekliği NAYKH'nin her evresinde saptanmayabilir. ALT, NAYKH mevcut olan hastaların büyük bir çoğunluğunda normal olabilmektedir. Tip 2 DM tanılı 1799 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %73'ünde hepatosteatoz saptanmış, hepatosteatoz tespit edilen hastaların da %65'inde ALT'nin normal sınırlarda olduğu görülmüştür (115). Bışnu ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada karaciğer enzim yüksekliği ve US görüntüleme ile NAYKH tanısı alan ve grade 1 ile grade 2 olmak üzere gruplara ayrılan hastalar karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, ALT düzeylerindeki yükseklik ile karaciğer hepatosteatozunun evresi arasında pozitif korelasyon saptanırken, AST ve GGT düzeyleri ile ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (116). Mandal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tip 2 DM tanısı olan 210 hasta değerlendirilmiş ve bu hastaların 117 (%55,7)'sinde US ile NAYKH saptanmıştır. NAYKH saptanan hastalarda ALT düzeyinin anlamlı olarak yüksek saptanmasına karşın, AST, GGT ve ALP değerlerinde anlamlı bir istatistiksel fark görülmemiştir (117). Armstrong ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada karaciğer enzim yüksekliği olan 1118 hasta değerlendirilmiş ve bu hastaların %26'sında (295 hasta) enzim yüksekliğinin nedeni olarak NAYKH tespit edilmiştir. NAYKH mevcut olan hastaların %40,7'sinde iki veya daha fazla karaciğer enziminde yükseklik saptanırken, %70'inde GGT, %51'inde ALT, %26'sında ise AST yüksekliği olduğu görülmüştür (118). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde hasta grubu olgularında AST, ALT, GGT, ALP ve LDH değerleri, kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (tüm değerlerde $p=0,001$).

Zhou ve arkadaşlarının serum albümin düzeyi ile NAYKH ilişkisini araştıran çalışmalarında, NAYKH'li hastalarda AST, ALT ve GGT değerlerinde anlamlı düzeyde yükseklik, albümin düzeyinde ise NAYKH'li obez grupta anlamlı düzeyde düşüklük saptanmıştır ($p<0,001$) (119). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde NAYKH mevcut olanlarda albümin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0,001$).

Wijarnpreecha ve arkadaşları, NAYKH ile albüminüri arasındaki ilişkiyi ele alan toplam 19 çalışmayı değerlendirdikleri bir metaanalizde 24804 hastanın verilerini

inceleyerek, NAYKH grubunda albüminüri oranının (%67) diğer gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptamışlardır (120). Yusuf Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada biyopsi ve ultrason sonucunda NAYKH saptanan, non diyabetik 87 hasta ele alınmış ve idrarda albümin düzeyine bakılmıştır. 73 hastada a/cr <30mg/g, 14 hastada ise >30 mg/g olarak saptanmıştır. Bu grupta aynı zamanda insülin direnci yüksekliği de anlamlı bulunmuş ve ayrıca insülin direnci ile a/cr arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. NAYKH hastalarında albüminüri düzeyi ile hepatik steatoz derecesi arasında herhangi bir korelasyon saptanmazken, fibrozis skoru ile albüminüri arasında ise pozitif korelasyon görülmüştür (98). Bizim çalışmamızda da NAYKH mevcut olan ve olmayanlar arasında eGFR, kreatinin, a/cr ve p/cr değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuc Y.Yılmaz ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerlik teşkil etmektedir. Ancak onların saptamış olduğu fibrozis skoru ile albuminüri arasındaki anlamlı fark, bizim çalışmamızda FİB-4 skoru >1,45 olan yalnızca 4 hasta olduğundan istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

Chang ve arkadaşlarının Kore’de yaptığı bir çalışmada, ek hastalığı olmayan 8329 sağlıklı erkek hasta prospektif olarak 3 yıl boyunca takip edilmiş ve hastalar takipte NAYKH gelişimi açısından iki gruba ayrılmıştır. Bu hastaların 2516’sında (%30,2) US görüntülemesi ile NAYKH saptanırken, NAYKH saptanan 324 hastada da KBH geliştiği görülmüştür. Veriler incelendiğinde ise GGT değeri yüksek olan NAYKH hastalarında KBH insidansının metabolik sendromdan bağımsız şekilde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (121). Başka bir çalışmada ise NAYKH ile A1 düzeyinde (a/cr <30 mg/g) albüminüri ilişkisi araştırılmış ve 1390 nondiyabetik erkek hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. NAYKH tanısı FLİ (fatty liver indeks) ile konulmuş olup, FLİ \geq 60 olan hastalar NAYKH olarak kabul edilmiştir. Sonuçta NAYKH olmayan grupta a/cr değeri NAYKH olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. MS ve yaş açısından subgruplar incelendiğinde ise MS olmayan ve 50 yaş altı hastalarda NAYKH ve a/cr oranı arasında daha güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür (122). Kasapoğlu ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise MS tanılı 442 hasta ve 463 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiş ve GGT ile MS prevalansı arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür (123). Bizim çalışmamızda MS ile a/cr arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiş olup, GGT düzeyi MS olan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p=0,003). Bundan başka ATPIII’e göre MS kriterlerini karşılayan hastaların p/cr değeri, MS olmayan diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,042). Paschos

ve Platesin yaptığı çalışmada ve genel literatüre de benzer şekilde çalışmamızda NAYKH hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda MS görülme oranı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (124).

Çalışmamızda, ek kronik hastalığı olmayan, daha çok hafif NAYKH olarak değerlendirilen ve ileri fibrozis saptanmayan hastalarda, NAYKH olmayan sağlıklı kontrol grubuna göre albüminüri düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hasta grubu popülasyonunun sadece %5'inde grade 3 hepatosteatoz olması, FİB-4 skoru >1,45 olan sadece 4 hasta olması nedeniyle çalışmaya dahil edilen hastalar hastalığın erken evresi olarak kabul edilmiştir. Daha önce yapılmış çalışmaların çoğunda NAYKH ileri fibrozis ve NASH mevcut olan hastalar ele alındığından sonuçlar da albüminüri açısından anlamlı olarak saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda hastalar çoğunlukla erken evre NAYKH olarak değerlendirildiğinden albüminüri ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

8. KISITLAMALAR

1. Çalışmaya alınan hastaların NAYKH tanısı, invaziv ve potansiyel riskleri nedeni ile altın standart tanı yöntemi olan karaciğer biyopsisi ile değil, US görüntüleme yöntemi ile konulmuştur. US sensitivitesi ise obez hastalarda daha düşüktür.

2. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğundan ölçümler tek sefer yapılmıştır. Değişik zamanlarda ve seri ölçümler yapılabilseydi belki sonuçlar daha farklı olabilirdi.

3. Çalışmamız tek merkezli ve kısıtlı zaman içerisinde başvuran hastaları kapsadığından, çok merkezli, daha uzun süren ve hasta sayısının daha çok olduğu çalışmalarla NAYKH ve albüminüri ilişkisinin araştırılmasına ihtiyaç vardır.

9. SONUÇLAR

1. Çalışmaya %65,4'ü (n=104) kadın, %34,6'sı (n=55) erkek olmak üzere 78'i hasta, 81'i kontrol grubu olarak toplam 159 katılımcı dahil edilmiştir. Tüm katılımcıların yaşları 18 ile 64 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $38,67 \pm 11,08$ / yıl olarak saptandı.

2. Çalışmaya alınan hastaların US sonuçlarında; %59'unun (n=46) hepatostetoz düzeyi grade 1, %35,9'unun (n=28) grade 2 ve %5,1'inin (n=4) ise grade 3 olduğu görüldü.
3. Çalışmamızda NAYKH ile kilo, VKİ ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (her üçü için $p=0,001$).
4. Çalışmamız hasta grubu olgularında total kolesterol, non-HDL, LDL ve TG değerleri, kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (her biri için $p=0,001$), HDL düzeyi ise anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0,009$).
5. Çalışmamız hasta grubu olgularında AST, ALT, GGT, ALP ve LDH değerleri, kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (tüm değerlerde $p=0,001$).
6. NAYKH mevcut olanlarda albümin düzeyi kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0,001$).
7. NAYKH mevcut olan ve olmayanlar arasında eGFR, kreatinin, a/cr ve p/cr değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
8. Hasta ve kontrol grubu MS eşlik etmesi açısından incelendiğinde hem ATPIII, hem de İDF kriterlerine göre MS görülme oranı hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,003$; $p=0,006$).
9. GGT düzeyi, MS olan hastalarda MS olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,003$).
10. Her iki kritere göre de MS tanısı alan hastalarda, MS ile a/cr arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p>0,05$).
11. ATPIII'e göre MS kriterlerini karşılayan hastaların p/cr değeri, MS olmayan diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,042$).
12. Hasta grubunda hesaplanan FİB4 Skoru ile spot idrar a/cr ve p/cr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

10. KAYNAKLAR

1. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11:001680.
2. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 1999;2005:180–188
3. Sinn DH, Kang D, Jang HR, Gu S, Cho SJ, Paik SW, et al. Development of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A cohort study. *J Hepatol* 2017;67:1274–1280
4. Singal AK, Hasanin M, Kaif M, Wiesner R, Kuo YF. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for simultaneous liver kidney transplantation in the United States. *Transplantation* 2016;100:607–612
5. Washio M, Tokunaga S, Yoshimasu K, et al. Role of prehypertension in the development of coronary atherosclerosis in Japan. *J Epidemiol* 2004;14:57–62
6. D, Catanzaro R. The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: Prevalence, clinical correlates, and long-term survival. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:61–67
7. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:969–975
8. Currie G, McKay G, Delles C. Biomarkers in diabetic nephropathy: Present and future. *World J Diabetes.* 2014;5:763–776
9. Du N, Peng H, Chao X, et al. Interaction of obesity and central obesity on elevated urinary albumin-to-creatinine ratio. *PLoS One.* 2014;9:e98926
10. Visceral obesity is associated with microalbuminuria in nondiabetic Asians. *Hypertens Res.* 2014;37: 679–684
11. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J, Diehl AM, Brunt E, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *HEPATOLOGY* 2012;55: 2005-2023

12. Vemon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274-285
13. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:748–55. doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.057.
14. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Systematic Review and Meta-Analysis Marieke de Vries, Jan Westerink, Karin H A H Kaasjager, Harold W de Valk *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 105, Issue 12, December 2020, Pages 3842–3853
15. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes Zobair M. Younossi Aaron B. Koenig Dinan Abdelatif Yousef Fazel Linda Henry Mark Wymer, 2015
16. Celebi S, Ataseven H, Mengucuk E, Deveci SH, Acik Y, Bahcecioglu İH. Epidemic features of nonalcoholic fatty liver in urban community of Elazığ. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2006;5:41–6.
17. Arslan N, Büyükgöbüz B, Öztürk Y, Çakmakçı H. Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia. *Turk J Pediatr* 2005;47:23–7.
18. Anstee QM, Daly AK, Day CP. Genetics of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2011; 31 (2) 128-146
19. Rats fed fructose-enriched diets have characteristics of nonalcoholic hepatic steatosis Takahiro Kawasaki 1, Kanji Igarashi, Tatsuki Koeda, Kazuya Nakagawa, Shuichi Hayashi, Ryoichi Yamaji, Hiroshi Inui, Toshio Fukusato, Toshikazu Yamanouchi 2009 Nov. 139 (11) 2067-71
20. High-trans fatty acid and high-sugar diets can cause mice with non-alcoholic steatohepatitis with liver fibrosis and potential pathogenesis Xin Xin, Bei-Yu Cai, Cheng Chen, Hua-Jie Tian, Xin Wang, Yi-Yang Hu, Qin Feng
21. Fabbrini, E., Sullivan, S., & Klein, S. (2009). *Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: Biochemical, metabolic, and clinical implications*. *Hepatology*, 51(2), 679–689. doi:10.1002/hep.23280
22. Shimano H, Horton JD, Shimomura I, Hammer RE, Brown MS, Goldstein JL. Isoform 1c of sterol regulatory element binding protein is less active than isoform 1a in livers of transgenic mice and in cultured cells. *J Clin Invest* 1997;99:846-854.
23. Shimomura I, Bashmakov Y, Horton JD. Increased levels of nuclear SREBP-1c associated with fatty livers in two mouse models of diabetes mellitus. *J Biol Chem* 1999;274:30028-30032.

24. Mitsuyoshi H, Yasui K, Harano Y, Endo M, Tsuji K, Minami M, et al. Analysis of hepatic genes involved in the metabolism of fatty acids and iron in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2009;39:366-373.
25. Kohjima M, Enjoji M, Higuchi N, Kato M, Kotoh K, Yoshimoto T, et al. Re-evaluation of fatty acid metabolism-related gene expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med* 2007;20:351-358.
26. Diraison F, Moulin P, Beylot M. Contribution of hepatic de novo lipogenesis and reesterification of plasma non esterified fatty acids to plasma triglyceride synthesis during non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab* 2003;29:478-485.
27. 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: 1343-1351.
28. Muller MJ. Hepatic fuel selection. *Proc Nutr Soc* 1995;54
29. Fatiha Nassir and Jamal A. Ibdah Role of Mitochondria in Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2014 May; 15(5): 8713–8742.
30. Christopher P. Day, Oliver F.V JAMES Steatohepatitis: A tale of "two" hits? AGA Volume 114, Issue 4, P-842-845 April,1998
31. Choudhury, J., & Sanyal, A. J. (2004). *Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. Clinics in Liver Disease, 8(3), 575–594.*
32. Zhang D, Liu ZX, Choi CS, Tian L, Kibbey R, Dong J, et al. Mitochondrial dysfunction due to long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency causes hepatic steatosis and hepatic insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:17075-17080
33. Ibdah JA, Perlegas P, Zhao Y, Angdisen J, Borgerink H, Shadoan MK, et al. Mice heterozygous for a defect in mitochondrial trifunctional protein develop hepatic steatosis and insulin resistance. *Gastroenterology* 2005; 128:1381-1390.
34. Wang D, Wei Y, Pagliassotti MJ. Saturated fatty acids promote endoplasmic reticulum stress and liver injury in rats with hepatic steatosis. *Endocrinology* 2006;147:943-951.
35. Schonfeld G, Patterson BW, Yablonskiy DA, Tanoli TS, Averna M, Elias N, et al. Fatty liver in familial hypobetalipoproteinemia: triglyceride assembly into VLDL particles is affected by the extent of hepatic steatosis. *J Lipid Res* 2003;44:470-478.
36. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;356:148-156.

37. Watt MJ. Storing up trouble: does accumulation of intramyocellular triglyceride protect skeletal muscle from insulin resistance? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009;36:5-11
38. Yamaguchi K, Yang L, McCall S, Huang J, Yu XX, Pandey SK, et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *HEPATOLOGY* 2007;45:1366-1374
39. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis. Yaron Ilan 2012 Jun 7;18(21):2609-18
40. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease Kouichi Miura, Hirohide Ohnishi, *World J Gastroenterology*. 2014 Jun 21;20(23):7381-91.
41. Swislocki AL, Chen YD, Golay A, Chang MO, Reaven GM. Insulin suppression of plasma-free fatty acid concentration in normal individuals and patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1987;30(8):622 – 6.
42. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414(6865):799 – 806.
43. Choudhury, J., & Sanyal, A. J. (2004). *Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease*. *Clinics in Liver Disease*, 8(3), 575–594.
44. Wanless IR, Bargman JM, Oreopoulos DG, Vas SI. Subcapsular steatonecrosis in response to peritoneal insulin delivery: a clue to the pathogenesis of steatonecrosis in obesity. *Mod Pathol* 1989;2(2):69 – 74.
45. Mofrad PS, Sanyal AJ. The relationship between metabolic functions and liver histology in nonalcoholic steatohepatitis before and after treatment [abstract]. *Hepatology* October 19, 2003.
46. Nagle CA, Klett EL, Coleman RA. Hepatic triacylglycerol accumulation and insulin resistance. *J Lipid Res* 2009;50(Suppl.):S74-S79).
47. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007;132:2169-2180
48. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-1808

49. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKKbeta and NF-kappaB. *Nat Med* 2005;11:183-190.
50. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003;124:71-79.
51. Hilden M, Christoffersen P, Juhl E, Dalgaard JB. Liver histology in a 'normal' population— examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenterol* 1977;12:593-597.
52. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20:594-598.
53. Gholam PM, Kotler DP, Flancbaum LJ. Liver pathology in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2002;12:49-51.
54. Petersen KF, Dufour S, Feng J, Befroy D, Dziura J, Dalla Man C, et al. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:18273- 18277.
55. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008;40:1461-1465.
56. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *HEPATOLOGY* 2004;40:1387- 1395.
57. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine* 2012; 91: 319–27.
58. Mittendorfer B, Magkos F, Fabbrini E, Mohammed BS, Klein S. Relationship between body fat mass and free fatty acid kinetics in men and women. *Obesity* 2009;17:1872–1877.
59. Pardina E, Baena-Fustegueras JA, Catalan R, Galard R, Lecube A, Fort JM, et al. Increased expression and activity of hepatic lipase in the liver of morbidly obese adult patients in relation to lipid content. *Obes Surg* 2009;19:894-904.
60. Westerbacka J, Kolak M, Kiviluoto T, Arkkila P, Siren J, Hamsten A, et al. Genes involved in fatty acid partitioning and binding, lipolysis, mono cyte/macrophage recruitment, and inflammation are overexpressed in the human fatty liver of insulin-resistant subjects. *Diabetes* 2007;56:2759- 2765
61. Greco D, Kotronen A, Westerbacka J, Puig O, Arkkila P, Kiviluoto T, et al. Gene expression in human NAFLD. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294:G1281-G1287.

62. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, Patterson BW, Okunade A, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106: 15430–15435.
63. MS. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359
64. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359
65. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689.
66. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-455.
67. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *HEPATOLOGY* 1990;12:1106- 1110.
68. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-117.
69. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *HEPATOLOGY* 1990;11:74-80.
70. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among a Largely Middle-Aged Population Utilizing Ultrasound and Liver Biopsy: A Prospective Study Christopher D.Williams JoelStenge Michael I.Asike Dawn M.Torres JanetShaw MaricelaContreras Cristy L.Landt Stephen A.Harrison
71. .Met.sendrom. Marchesini, G. (2003). Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 37(4), 917–923
72. Hui Teng Cheng, Jeng-Wen Huang, Chin- Kang Chiang. Metabolic syndrome and insulin resistance as risk factors for development of chronic kidney disease and rapid decline in renal function in elderly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 97, Issue 4, 1 April 2012, Pages 1268–1276
73. Targher, G., Byrne, C. D., Lonardo, A., Zoppini, G., & Barbui, C. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 65(3), 589–600.

74. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano GF (2011) Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 43: 617–649.
75. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis* 2013;230:258-267.
76. Puchner SB, Lu MT, Mayrhofer T, et al. High-risk coronary plaque at coronary CT angiography is associated with nonalcoholic fatty liver disease, independent of coronary plaque and stenosis burden: results from the ROMICAT II trial. *Radiology* 2015;274:693-701.
77. Lonardo A, Sookoian S, Pirola CJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism* 2015 Sep 25. pii: S0026-0495(15)00271-1.
78. Yu J, Shen J, Sun TT, Zhang X, Wong N. Obesity, insulin resistance, NASH and hepatocellular carcinoma. *Semin Cancer Biol.* 2013;23(6 Pt B):483–91
79. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes
Zobair M. Younossi Aaron B. Koenig Dinan Abdelatif Yousef Fazel Linda Henry Mark Wymer, 2015
80. McCullough K, Sharma P, Ali T, Khan I, Smith WC, et al. (2012) Measuring the population burden of chronic kidney disease: a systematic literature review of the estimated prevalence of impaired kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 27: 1812–1821
81. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M (2010) Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet* 375: 1296–1309.
82. K.M. Andrassy Comments on ‘KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease’. *Kidney Int*, 84 (2013), pp. 622-623
83. S. Stringer, P. Sharma, M. Dutton, M. Jesik, K.Ng, O. Kaur, *et al.* The natural history of, and risk factors for, progressive chronic kidney disease (CKD): Renal Impairment in Secondary care (RIISC) study; rationale and protocol *BMC Nephrol*, 14 (2013), pp. 95
84. D.W. Johnson, G.R. Jones, T.H. Mathew, M.J. Ludlow, S.J. Chadban, T. Usherwood, *et al.* Chronic kidney disease and measurement of albuminuria or proteinuria: a position statement. *Med J Aust*, 197 (2012), pp. 224-225
85. Doğan Yücel. Kronik Böbrek Hastalığı Konusunda Tıbbi Laboratuvar Hizmetine Yönelik Kısa Kılavuz. *Türk Biokimya Demeği*. 2015, Ankara S.3

86. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, et al; National Kidney Disease Education Program-IFCC Working Group on Standardization of Albumin in Urine. *Current Clinical focus MJA* 197 (4) · 20 August 2012 6 issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 2009; 55: 24-38.
87. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care*. London: Royal College of Physicians, 2008.
88. Methven S, MacGregor MS, Traynor JP, et al. Comparison of urinary albumin and urinary total protein as predictors of patient outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 57: 21-28
89. Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, et al. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 436-443.
90. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073-2081
91. G. Targher, L. Bertoloni S. Rodella, G. Lippi, G. Zoppini M. Chonchol. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5 (2010), pp. 2166-2171
92. G. Targher, C.D. Byrne. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 13 (2017), pp. 297-310
93. G. Marchesini, M. Brizi, G. Bianchi, S. Tomassetti, E. Bugianesi, M. Lenzi, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*, 50 (2001), pp. 1844-1850
94. G. Musso, R. Gambino, J.H. Tabibian, M. Ekstedt, S. Kechagias, M. Hamaguchi, *et al.* Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 11 (2014), pp. e1001680
95. M. Marcuccilli, M. Chonchol. NAFLD and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*, 17 (2016), pp. 562
96. Parsons, C. J., Takashima, M., & Rippe, R. A. (2007). Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 22(s1), S79–S84.

97. Zhu S, Liu Y, Wang L, Meng QH. Transforming growth factor-beta1 is associated with kidney damage in patients with essential hypertension: renoprotective effect of ACE inhibitor and/or angiotensin II receptor blocker. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2841-6.
98. Yilmaz, Y., Alahdab, Y. O., Yonal, O., Kurt, R., Kedrah, A. E., Celikel, C. A., ... Kalayci, C. (2010). Microalbuminuria in nondiabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. *Metabolism*, 59(9), 1327–1330.
99. Prof. Dr. Elisabetta Bugianesi NAYKH prevalansı, ADA AT A GLANCE Amerikan Diyabet Derneği 79. Bilimsel Kongresi. San Fransisco, 2019
100. Zambrano-Huaila, R., Guedes, L., Stefano, J. T., de Souza, A. A. A., Marciano, S., Yvamoto, E., Oliveira, C. P. (2020). Diagnostic performance of three non-invasive fibrosis scores (Hepamet, FIB-4, NAFLD fibrosis score) in NAFLD patients from a mixed Latin American population. *Annals of Hepatology*.
101. Takahashi, Y., Kurosaki, M., Tamaki, N., Yasui, Y., Hosokawa, T., Tsuchiya, K., ... Izumi, N. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score and FIB-4 scoring system could identify patients at risk of systemic complications. *Hepatology Research*, 45(6), 667–675.
102. Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846–54
103. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global Perspectives on Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Non-alcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69:2672–82. doi: 10.1002/hep.30251.
104. Prof. Dr. Ahmet Kaya Diyabete Bağlı Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi 2019. Türkiye Diyabet Vakfı. 64/66 Şişli/ İstanbul s:26
105. Lonardo, A., Carani, C., Carulli, N., & Loria, P. (2006). “Endocrine NAFLD” a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *Journal of Hepatology*, 44(6), 1196–1207.
106. Carulli L, Lombardini S, Lonardo A, Leonardi F, Bertolotti M, Ricchi M, et al. Non-alcoholic fatty liver (NAFLD). Is female sex safer?(Abstract). *J.Hepatology* 2004;40(Suppl) 168:A
107. Marchesini, G. (2003). Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 37(4), 917–923.
108. Loomis, A. K., Kabadi, S., Preiss, D., Hyde, C., Bonato, V., St. Louis, M., ... Sattar, N. (2016). Body Mass Index and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Two Electronic Health Record Prospective Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(3), 945–952

109. Hilden, M., Christoffersen, P., Juhl, E., & Dalgaard, J. B. (1977). Liver Histology in a "Normal" Population—Examinations of 503 Consecutive Fatal Traffic Casualties. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 12(5), 593–597.
110. Souza, M. R. de A., Diniz, M. de F. F. de M., Medeiros-Filho, J. E. M. de, & Araújo, M. S. T. de. (2012). Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arquivos de Gastroenterologia*, 49(1), 89–96.
111. Marchesini, G. (2003). Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 37(4), 917–923
112. Speliotes, E. K., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Vasan, R. S., Meigs, J. B., Sahani, D. V., Fox, C. S. (2010). Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: The Framingham heart study. *Hepatology*, 51(6), 1979–1987.
113. Bril, F., Sninsky, J. J., Baca, A. M., Superko, H. R., Portillo Sanchez, P., Biernacki, D., ... Cusi, K. (2016). Hepatic Steatosis and Insulin Resistance, But Not Steatohepatitis, Promote Atherogenic Dyslipidemia in NAFLD. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(2), 644–652.
114. Peng, K., Mo, Z., & Tian, G. (2017). Serum Lipid Abnormalities and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adult Males. *The American Journal of the Medical Sciences*, 353(3), 236–241.
115. Kwok, R., Choi, K. C., Wong, G. L.-H., Zhang, Y., Chan, H. L.-Y., Luk, A. O.-Y., ... Wong, V. W.-S. (2015). Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut*, 65(8), 1359–1368.
116. Bishnu Jwarchan, Subita Lalchan, Anil Dhakal, Ramesh R. Acharya. Comparison of liver enzymes and sonological grading in nonalcoholic fatty liver. *Asian Journal of Medical Sciences* 03.2020. 11(2), 42-45
117. Mandal, A., Bhattarai, B., Kafle, P., Khalid, M., Jonnadula, S. K., Lamicchane, J., ... Gayam, V. (2018). Elevated Liver Enzymes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus*.
118. Armstrong, M. J., Houlihan, D. D., Bentham, L., Shaw, J. C., Cramb, R., Olliff, S., ... Newsome, P. N. (2012). Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *Journal of Hepatology*, 56(1), 234–240
119. Zou, B., Yeo, Y. H., Nguyen, V. H., Cheung, R., Ingelsson, E., & Nguyen, M. H. (2020). Prevalence, characteristics and mortality outcomes of obese, nonobese and lean NAFLD in the United States, 1999–2016. *Journal of Internal Medicine*.

120. Wijarnpreecha, K., Thongprayoon, C., Boonpheng, B., Panjawatanan, P., Sharma, K., Ungprasert, P., Cheungpasitporn, W. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease and albuminuria. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 30(9), 986–994.
121. Chang, Y., Ryu, S., Sung, E., Woo, H.-Y., Oh, E., Cha, K., ... Kim, W. S. (2008). Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Metabolism*, 57(4), 569–576.
122. S.Kang, K Cho, J. Do Non alcoholic fatty liver disease is associated with low-grade albuminuria in men without diabetes mellitus. *International Journal of Medical Sciences*. 2019; 16(2) 285-291
123. B. Kasapoğlu, C. Türkay, Y. Bayram, C. Koca. Role of GGT in diagnosis of metabolic syndrome: A clinic based cross sectional survey. *Indian Journal of Medical Research* . Jul2010, Vol. 132 Issue 1, p56-61. 6p.
124. Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia* 2009;13:9–19.



