



**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ADANA TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER  
HASTALARINDA SERUM ASPROSİN DÜZEYİ VE  
ETYOLOJİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Selim ÖZGÜL**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ADANA-2022**





**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ADANA TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER  
HASTALARINDA SERUM ASPROSİN DÜZEYİ VE  
ETYOLOJİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Selim ÖZGÜL**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Fettah ACIBUCU**

**ADANA-2022**

## TEŞEKKÜR

Engin bilgi birikiminden yararlanma imkânı bulduğum, yanında çalışmış ve kendisini tanımış olmaktan büyük onur ve gurur duyduğum çok kıymetli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Tayyibe Saler'e;

Yoğun çalışma temposuna rağmen tezimin her aşamasında yanımda olan, sabrı ve hoşgörüsüyle her daim örnek aldığım, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tez danışmanım Doç. Dr. Fettah Acıbuca'ya;

Asistanlığım boyunca manevi desteklerini aldığım ve deneyimlerini paylaştığı Prof. Dr. Şebnem Aktaran'a; Prof. Timuçin Çil'e; Prof. Dr. Berna Bozkurt Duman'a; Prof. Dr. Banu Kara'ya; Prof. Dr. Adnan Taş'a; Prof. Dr. Şakir Özgür Keşkek'e; Prof. Dr. Emine Duygu Ersözlü'ye; Doç. Dr. Şehmus Ölmez'e; Doç. Dr. Nevin Akçaeer Öztürk'e; Doç. Dr. Hilmi Erdem Sumbül'e Doç. Dr. Derya Demirtaş'a; Doç. Dr. Mehmet Bankir'e; Doç. Dr. Begüm Şeyda Avcı'ya;

Bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Elif Suyanı, Uzm. Dr. Nurettin Ay, Uzm. Dr. Erdinç Gülümsek ve Uzm. Dr. Suat Şen'e; aynı bölümde olmaktan onur ve mutluluk duyduğum tüm dahiliye asistan doktor arkadaşlarıma ve hastanemizde üzerimde emeği olan ve olmayan tüm sağlık çalışanlarına;

İç Hastalıkları temelinde oluşturulmuş, bilimin ışığında eğitim adına birçok ders ve makale toplantılarının yapıldığı, eğitimimde önemli yere sahip ve üyesi olduğum dernek olan Çukurova İç Hastalıkları Uzmanları Derneği(ÇİHUD)'ne;

Beni bugünlere getiren, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her daim yanımda olan canım annem Zeynep Müjde'ye; biricik ablam ve meslektaşım Şafak'a; sevgili babam Hasan'a; annem kadar ilgili ve değerli olan anneannem Hatice Türkan'a; doktor olmamı çok isteyen ancak olduğumu göremeyen üzerimde bir baba kadar emeği olan, her zaman anılarımda yer alan, cömertlik ve centilmenliğini örnek aldığım rahmetli dedem Muharrem'e; beni evlatlarından ayırmayan kayınvalidem Nermin Orhan ve kayınbabam Osman Orhan'a;

Hayatıma girdiği andan itibaren sabırla ve sevgiyle varlığını gösteren, gün ışığım güzel eşim Özge' me derin ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

**Saygı ve Sevgilerimle**

**Dr. Selim ÖZGÜL**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	IV
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	3
2.1.3. Genetik .....	4
2.1.4. Patogenez .....	4
2.1.4.1. İnsülin direnci.....	6
2.1.4.2. Asprosin .....	8
2.1.4.3. İnsülin direncinin ölçülmesi.....	11
2.1.4.3.1. Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HÖKT).....	11
2.1.4.3.2. Homeostasis model assessment (HOMA).....	11
2.1.4.3.3. Glikoz, insülin ve c peptid oranları .....	12
2.1.4.3.4. İnsülin tolerans testi .....	12
2.1.4.3.5. Glukozun sürekli infüzyon modeli.....	12
2.1.5. Semptom ve Bulgular.....	13
2.1.6. Laboratuvar Bulguları .....	13
2.1.7. Tanı .....	14
2.1.7.1. Görüntüleme yöntemleri .....	14
2.1.8. Tedavi.....	15
2.1.8.1. Yaşam tarzı değişikliği.....	15
2.1.8.1.1. Tıbbi beslenme tedavisi.....	16
2.1.8.1.2. Egzersiz .....	18

2.1.8.2. Farmakolojik tedavi .....	18
2.1.8.2.1. İnsülin direncini azaltanlar .....	18
2.1.8.2.2. Hepatoprotektif ilaçlar .....	19
2.1.8.2.3. Antioksidanlar .....	20
2.1.8.2.4. Lipid düşürücü tedaviler .....	21
2.1.8.2.5. Obezite ilaçları .....	22
2.1.8.2.6. Diğerleri .....	23
2.1.8.3. Cerrahi tedavi .....	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	27
4. BULGULAR.....	29
4.1. ÇALIŞMAYA ALINAN HASTALARA İLİŞKİN PARAMETRELERİN İNCELENMESİ.....	29
4.2. NAYKH OLAN HASTA GRUBU İLE SAĞLIKLI KONTROL GRUBU ARASINDAKİ FARKLILIKLARIN İNCELENMESİ.....	30
4.3. ULTRASONOGRAFİK DERECELENDİRMEYE GÖRE OLUŞTURULAN GRUPLARDA BAKILAN PARAMETRELERDEKİ FARKLILIKLARIN İNCELENMESİ.....	33
4.4. ASPROSİN HORMONUN TANISAL PERFORMANS TESTİ İLE İNCELENMESİ.....	39
5. TARTIŞMA .....	45
5.1. KISITLILIKLAR .....	52
6. SONUÇLAR .....	53
7. KAYNAKLAR .....	54

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>AgRP</b>	: Agouti-İlişkili Peptid
<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin Amino Transferaz
<b>AMP</b>	: Adenozin Monofosfat
<b>AST</b>	: Aspartat Amino Transferaz
<b>BAS</b>	: Bazofil
<b>CRP</b>	: C Reaktif Protein
<b>EOS</b>	: Eozinofil
<b>GABA</b>	: Gama Amino Bütirik Asit
<b>GGT</b>	: Gama Glutamil Transferaz
<b>GLP-1</b>	: Glukagon Like Peptid-1
<b>HB</b>	: Hemoglobin
<b>HCT</b>	: Hematokrit
<b>HDL</b>	: High Density Lipoprotein
<b>HMGC<sub>o</sub>A</b>	: 3-Hidroksi-3-Metilglutaril Koenzim A
<b>HOMA</b>	: Homeostasis Model Assessment
<b>HOMA-IR</b>	: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance,
<b>HÖKT</b>	: Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi
<b>IL-6</b>	: İnterlökin 6
<b>IRAS</b>	: Insulin Resistance Atherosclerosis Study
<b>İD</b>	: İnsülin Direnci
<b>KCFT</b>	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrogenaz
<b>LDL</b>	: Low Density Lipoprotein
<b>LYM</b>	: Lenfosit
<b>Maks</b>	: Maksimum
<b>MCV</b>	: Mean Corpuscular Volume
<b>Med</b>	: Medyan (Ortanca)
<b>MetS</b>	: Metabolik Sendrom
<b>Min</b>	: Minimum

<b>MON</b>	: Monosit
<b>MPV</b>	: Mean Platelet Volume
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans
<b>NAYKH</b>	: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
<b>NEU</b>	: Nötrofil
<b>Ort</b>	: Ortalama
<b>PLT</b>	: Platelet
<b>POMC</b>	: Proopimelanokortin
<b>RBC</b>	: Red Blood Cell
<b>RDW</b>	: Red Cell Distribution Width
<b>ss</b>	: Standart Sapma
<b>T2DM</b>	: Tip 2 Diyabetis Mellitus
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
<b>UDKA</b>	: Ursodeoksikolik Asit
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>VLDL</b>	: Very Low Density Lipoprotein
<b>WBC</b>	: White Blood Cell

## TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. NAYKH metabolik risk faktörleri .....	4
Tablo 2. Hepatosteatozun ultrasonografik derecelendirilmesi.....	13
Tablo 3. NAYKH'da kullanılan medikal tedavi ajanları.....	14
Tablo 4. Çalışmaya alınan olguların genel özellikleri .....	28
Tablo 5. Çalışmaya alınan olguların laboratuvar bulgularının incelenmesi.....	28
Tablo 6. NAYKH olan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna ait genel özelliklerdeki farklılıkların incelenmesi.....	30
Tablo 7. NAYKH olan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki laboratuvar bulgularındaki farklılıkların incelenmesi .....	30
Tablo 8. Ultrasonografik derecelendirmeye göre oluşturulan grupların genel özellikleri bakımından saptanan farklılıklarının incelenmesi.....	34
Tablo 9. Laboratuvar bulgularına ait gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi .....	36
Tablo 10. Hastaların Asprosin (ng/mL) değerinin gruplar açısından tanısal test performansı.....	38
Tablo 11. Olguların asprosin (ng/mL) değerleri ile bakılan diğer parametreler arasındaki ilişkisi.....	38
Tablo 12. Asprosin (ng/mL) değeri ile bağımsız parametreler arasındaki ilişki .....	43

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Ağırlık (kg) bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar .....	32
Şekil 2. VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar .....	33
Şekil 3. Bel çevresi (cm) bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar .....	33
Şekil 4. Kalça çevresi (cm) bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar .....	34
Şekil 5. İnsülin (mU/L) bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar .....	35
Şekil 6. HOMA-IR bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar .....	35
Şekil 7. Ürik asit (mg/dl) bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar .....	36
Şekil 8. Gruplar açısından Asprosin (ng/mL) değerine ilişkin Roc eğrisi .....	38
Şekil 9. Asprosin (ng/mL) değeri ile boy (cm) arasındaki ilişki .....	40
Şekil 10. Asprosin (ng/mL) değeri ile insülin (mU/L) arasındaki ilişki .....	41
Şekil 11. Asprosin (ng/mL) değeri ile HOMA-IR değeri arasındaki ilişki .....	41
Şekil 12. Asprosin (ng/mL) değeri ile VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) arasındaki ilişki .....	42
Şekil 13. Asprosin (ng/mL) değeri ile kalça çevresi (cm) arasındaki ilişki .....	42
Şekil 14. Asprosin (ng/mL) değeri ile boy (cm) ve kalça çevresi (cm) değeri arasındaki ilişki ...	44

## ÖZET

### Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalarında Serum Asprosin Düzeyi ve Etyolojik Faktörlerle İlişkisi

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkol dışı nedenlere bağlı gelişen ancak mikroskobik olarak alkole bağlı hepatosteatoz özelliklerini gösteren bir karaciğer hastalığıdır. Hastalığın oluşum mekanizmaları halen net değildir. Patogenezde en fazla suçlanan unsur insülin direnci (İD)'dir. Yağ dokusunun depo işlevi yanında aktif bir endokrin organ olduğu bilinmektedir ve İD ile ilgili birçok mediyatör salgılamaktadır. Yağ dokudan salgılanan asprosin, İD ile ilişkilendirilen bir hormondur. Çalışmamızda NAYKH'da serum asprosin düzeyini değerlendirmek ve NAYKH ile bağlantılı etyolojik faktörlerle olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamız Adana Şehir ve Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran NAYKH tanısı konulan 59 hasta grubu ile NAYKH olmayan 29 sağlıklı kontrol üzerinde yapıldı. Hastaların karaciğer görüntülemesi radyolojik kriterlere göre normal, grade 1, grade 2, grade 3 olmak üzere gruplandırıldı. Tüm gruplarda açlık serum asprosin düzeyi, yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler, rutin biyokimyasal tetkikler, homeostasis model assessment of insülin resistance (HOMA-IR) değerleri arasında olan ilişki incelendi.

Çalışmamızda ultrasonografik derecelendirmeye göre oluşturulan gruplar arasında serum asprosin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,648$ ). Gruplar arasında ağırlık ( $p=0,001$ ), bel çevresi ( $p<0,001$ ), kalça çevresi ( $p=0,001$ ), vücut kitle indeksi (VKİ) ( $p=0,007$ ), HOMA-IR ( $p=0,01$ ), ürik asit ( $p=0,008$ ) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptandı. Açlık kan şekeri ( $p=0,363$ ), albümin ( $p=0,182$ ), trigliserid ( $p=0,178$ ), high density lipoprotein (HDL) ( $p=0,489$ ), low density lipoprotein (LDL) ( $p=0,725$ ), total kolesterol ( $p=0,863$ ), alanin amino transferaz (ALT) ( $p=0,197$ ), aspartat amino transferaz (AST) ( $p=0,664$ ), gama glutamil transferaz (GGT) ( $p=0,112$ ), alkalen fosfataz (ALP) ( $p=0,978$ ) değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmaya alınan olgularda bakılan serum asprosin düzeyi ile VKİ ( $p<0,001$ ), kalça çevresi ( $p<0,001$ ), HOMA-IR ( $p=0,014$ ) arasında pozitif korelasyon saptanırken, boy uzunluğu ( $p=0,002$ ) arasında negatif korelasyon olduğu saptandı. Serum asprosin seviyesi ile yaş ( $p=0,407$ ), ağırlık ( $p=0,650$ ), bel çevresi ( $p=0,276$ ), açlık kan şekeri ( $p=0,245$ ), albümin ( $p=0,109$ ), ürik asit ( $p=0,784$ ), trigliserit ( $p=0,266$ ), HDL ( $p=0,114$ ), LDL ( $p=0,179$ ), total kolesterol ( $p=0,132$ ), ALT ( $p=0,776$ ), AST ( $p=0,679$ ), GGT ( $p=0,234$ ), ALP ( $p=0,871$ ) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda NAYKH ile serum asprosin seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. NAYKH'da serum asprosin düzeyinin tanısal test performansının yeterli olmadığı ancak literatürde az sayıda çalışma olmasından dolayı daha geniş çapta ve artan sayıda çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, asprosin, insülin direnci

## ABSTRACT

### Serum Asprosin Level in Non-Alcoholic Fatty Liver Patients and Its Relationship with Etiological Factors

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a liver disease that develops due to non-alcoholic causes but shows the features of alcohol-induced hepatosteatosis microscopically. The mechanisms of the disease are still unclear. The most blamed factor in the pathogenesis is insulin resistance (IR). It is known that adipose tissue is an active endocrine organ besides its storage function and secretes many mediators related to IR. Asprosin is a hormone associated with IR, secreted from adipose tissue. In our study, we aimed to evaluate the serum asprosin level in NAFLD and to evaluate its relationship with the etiological factors associated with NAFLD.

Our study was conducted on 59 patients diagnosed with NAFLD and 29 healthy controls without NAFLD who applied to Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Internal Medicine outpatient clinic. The patients were grouped as normal, grade 1, grade 2 and grade 3 according to radiological criteria. The relationship between fasting serum asprosin level, age, gender, anthropometric measurements, routine biochemical tests, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) level in all groups was examined.

In our study, no statistically significant difference was found between the groups formed according to ultrasonographic grading in terms of serum asprosin level ( $p=0.648$ ). Among the groups, weight ( $p=0.001$ ), waist circumference ( $p<0.001$ ), hip circumference ( $p=0.001$ ), body mass index (BMI) ( $p=0.007$ ), HOMA-IR ( $p=0.01$ ), uric acid a statistically significant difference was found in the ( $p=0.008$ ) level. Fasting blood sugar ( $p=0.363$ ), albumin ( $p=0.182$ ), triglyceride ( $p=0.178$ ), high density lipoprotein (HDL) ( $p=0.489$ ), low density lipoprotein (LDL) ( $p=0.725$ ), total cholesterol ( $p=0.863$ ), alanine amino transferase (ALT) ( $p=0.197$ ), aspartate amino transferase (AST) ( $p=0.664$ ), gamma glutamyl transferase (GGT) ( $p=0.112$ ), alkaline phosphatase (ALP) ( $p=0.978$ ) level were not statistically significant. In the persons included in the study, a positive correlation was found between serum asprosin level measured and BMI ( $p<0.001$ ), hip circumference ( $p<0.001$ ), HOMA-IR ( $p=0.014$ ), and a negative correlation was found between height ( $p=0.002$ ). There was no statistically significant relationship between serum asprosin level with age ( $p=0.407$ ), weight ( $p=0.650$ ), waist circumference ( $p=0.276$ ), fasting blood sugar ( $p=0.245$ ), albumin ( $p=0.109$ ), uric acid ( $p=0.784$ ), triglyceride ( $p=0.266$ ), HDL ( $p=0.114$ ), LDL ( $p=0.179$ ), total cholesterol ( $p=0.132$ ), ALT ( $p=0.776$ ), AST ( $p=0.679$ ), GGT ( $p=0.234$ ) and ALP ( $p=0.871$ ).

In our study, no significant relationship was found between NAFLD and serum asprosin levels. The diagnostic test performance of serum asprosin level in NAFLD is not sufficient, we think that there are few studies in the literature, larger and more studies are needed.

**Keywords:** Non-alcoholic fatty liver disease, asprosin, insulin resistance

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkol dışı nedenlere bağlı gelişen ancak alkole bağlı gelişen hepatosteatozun doku özelliklerini taşıyan klinik tablodur. Non-alkolik steatohepatit (NASH) ise inflamatuvar süreçler ve fibrozisin dahil olduğu, siroza kadar ilerleyebilen klinik antiteyi anlatmaktadır (1). Günümüzde obezite ve metabolik sendrom (MetS) insidansının yaygınlaşmasıyla beraber toplumda NAYKH sıklığı artmaktadır ve gelişmiş ülkelerde en fazla karşılaşılan kronik karaciğer hastalığı nedenidir. Farklı bölgelerde sıklığı %14 - %35 olarak değerlendirilmektedir (2). İnsülin direnci (İD), sitokin anormallikleri, oksidatif stres ve mitokondrial fonksiyon bozukluğunun hastalık patogenezinden sorumlu olabileceği tahmin edilmektedir (3). İD, bu unsurlar arasında en önemlisidir (4).

Medikal tedavide gün geçtikçe değeri artan hormonlar, dokuda bağlandıkları yerler ve bunun sonucunda oluşan ileti yolları potansiyel tedavi hedefi olmaları nedeni ile büyük önem taşımaktadırlar (5). Yağ dokusunun depo işlevinin yanında oldukça aktif bir endokrin organ olduğu bilinmektedir. Bu doku, adipokinlerin üretildiği yer olmasından dolayı birçok metabolizma olayının işleyişinde rol oynamaktadır (6, 7). Adipokinler; yaygın inflamasyon, koagülasyona yatkınlık, endotel fonksiyon bozukluğu ve İD'ne neden olabilmektedirler (8). Bir adipokin üyesi olan asprosin, ilk defa Romere C. ve arkadaşları tarafından 2016'da Amerika Birleşik Devletleri'nde keşfedilmiştir (9). Asprosin asıl etkisini glikozun sentezinin ve salınımının meydana geldiği organ olan karaciğerde göstermektedir (9, 10). Kandaki asprosin seviyesi, İD olanlarda ciddi miktarda yüksek olduğu bulunmuştur. Ekzojen olarak oluşturulan asprosin seviyesindeki düşüş, İD'de iyileşme sağlamaktadır (11). Asprosin seviyesiyle; beta hücre kapasitesi, İD ve obezitenin bağlantısını ortaya koyan analizler mevcuttur (12). Bundan dolayı şu ana kadar net veri olmasa da glukoz metabolizmasında önemli yeri olduğu düşünülen asprosinin herhangi bir şekilde gerçekleşecek blokajının; İD, diyabet, obezite ve ilgili hastalıklar için potansiyel bir tedavi olabileceği akla gelmektedir (11).

Daha önceki araştırmalarda NAYKH ve İD arasındaki ilişki değerlendirilmiş fakat asprosinin bu konudaki etkisi hakkında kısıtlı sayıda çalışma vardır. Ayrıca bu hormonun bu patogenetik süreçlerdeki yeri netlik kazanmamıştır. Biz bu çalışmada

NAYKH'nın etyolojik faktörlerle ilişkisini değerlendirmekle beraber asprosin hormonunun anlatılan fizyopatolojik süreçlerdeki rolü ve etkisini incelemeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

NAYKH, karaciğerin ağırlık bazında yağ içeriğinin en az %5 olduğu ve bu durumu açıklayan alkol kullanımı (erkek cinsiyette 30 g/gün, kadın cinsiyette 20 g/günün üstünde) ve diğer sekonder nedenlerin bulunmadığı klinik tablodur (13). NAYKH tanımı, basit yağlanma ve NASH'i kapsamaktadır. Basit yağlanma durumunda yağlanmaya inflamasyon ve hücre hasarı eşlik etmezken; NASH'te olaya inflamasyon, hücre hasarı ve bazen de fibrotik süreçler dahil olmaktadır (14).

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Günümüzde obezite ve MetS insidansının yaygınlaşmasıyla beraber toplumda NAYKH sıklığı artmaktadır ve gelişmiş ülkelerde en fazla karşılaşılan kronik karaciğer hastalığı nedenidir. Farklı bölgelerde sıklığı %14-%35 olarak değerlendirilmektedir (15). Yapılan bir çalışmada, NAYKH'nın genel toplumda sıklığı % 48.3, 50 yaş üstünde % 65.6, erkek cinsiyette % 64 ve vücut kitle indeksi (VKİ) 25 kg/m<sup>2</sup> üstü bireylerde % 63.5 olarak saptanmıştır. Bu popülasyon grupları en fazla yaygınlık oranlarına sahip gruplar olarak değerlendirilmiştir (16). Afroamerikanlarda oran düşük iken Hispaniklerde bu oranın yüksek olduğu bulunmuştur (17-21).

Hepatoselüler karsinoma, NAYKH olgularında sıklığı artmış olarak saptanmıştır. Araştırmalara göre hepatoselüler karsinoma vakalarının %13'ünden fazlasına NAYKH'nın zemin hazırladığı ortaya konulmuştur (22). Dünya Sağlık Örgütüne göre NAYKH nedeniyle iki milyondan fazla insanda siroz meydana gelecektir. Günümüzde karaciğer nakil endikasyonları içerisinde üçüncü sırada yer alan bu hastalık, ilerleyen yıllarda birinci sırada olması beklenmektedir (23).

#### 2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

NAYKH nedenlerine göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. Primer NAYKH'nın ana nedeni İD olup sekonder nedenlerin dışlanması ile tanı koyulur. Sekonder NAYKH nedenleri; jejenioleal by pass operasyonu, ilaç kullanımı

(tamoksifen, östrojen, metotreksat, kortikosteroidler, amiodaron gibi), hepatit c, hızlı kilo kaybı, Wilson hastalığı, total parenteral nutrisyon, obstruktif uyku apnesi olarak değerlendirilmektedir (24). NAYKH metabolik risk faktörleri Tablo 1’de özetlenmiştir (25).

**Tablo 1. NAYKH metabolik risk faktörleri (20)**

Abdominal obezite (bel çevresi: erkek cinsiyette > 102 cm, kadın cinsiyette > 88 cm)
Trigliserid düzeyi $\geq$ 150 mg/dl
Kan basıncı değeri $\geq$ 130/85 mmHg
Açlık plazma glikozu $\geq$ 110 mg/dl)
High density lipoprotein düzeyi erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl

Yağ, karbonhidrat ve rafine tahılların öğünlerde fazla miktarlarda tercih edilmesi NAYKH oluşma riskini artırmaktadır (26). Ayrıca sigara kullanımı NAYKH açısından bağımsız bir risk faktörüdür (27).

### 2.1.3. Genetik

Bu alanda PNPLA3 geni üzerine olan çalışmalara yoğunlaşmıştır. Bu gendeki farklılıklar hastalık üzerine değişken etkilere sahiptir. Hispanik Amerikalılarda görülen I148M polimorfizmi karaciğerden very low density lipoprotein (VLDL) çıkışını engelleyerek hepatosteatoz oluşumunu ciddi anlamda arttırmakta ve hepatoselüler karsinoma riski de arttırmaktadır (28). Afroamerikalılarda daha sık görülen 5453I polimorfizmi ise NAYKH riskini azaltıcı etkisi vardır. TM6SF2 polimorfizmi ise etki mekanizması bilinmeyerek hepatosteatozu arttırdığı bulunmuştur (29).

### 2.1.4. Patogenez

NAYKH’daki asıl olay karaciğer hücrelerinde yağ depolanmasındaki artıştır. Hastalık halen net olmayan birçok mekanizma aracılığıyla yağlanma, inflamasyon ve fibrozis bileşenlerinin karaciğere olan etkisiyle gerçekleşmektedir. Hastalığın oluşumundan; İD, sitokin anormallikleri, oksidatif stres ve mitokondrial fonksiyon bozukluğunun sorumlu olabileceği tahmin edilmektedir (3). Bu unsurlar arasında en önemlisi İD’dir (4).

Patogenezde çift vuruş teorisi üzerinde durulmaktadır. Bu teorideki birinci olay ve karaciğer hücrelerindeki trigliserid birikiminden sorumlu olan faktör İD'dir. Hastalığın diğer bileşenlerinden inflamasyon ve fibrozisin, yağlanma meydana gelmiş olan karaciğere etki eden ikinci olay olduğu düşünülmektedir (182). İD'nin hepatosteatoz oluşumundan başka bir diğer sonucu, trigliserid ve kolesterol esterlerinin karaciğer hücrelerinden dokulara transportunda görev alan apolipoprotein B-100 üretimini suprese etmesi ve karaciğerde de novo lipogenezi artırmasıdır (182, 183).

Oksidatif stres; toksik, viral ve metabolik sebeplere bağlı çok sayıda karaciğer hastalığına neden olduğu kadar hepatosteatoza da neden olmaktadır. NAYKH'da etkisi olan reaktif oksijen radikallerinin kaynağının sitokrom P450 2E1 enzim sistemi ve karaciğer hücrelerindeki mitokondriler olduğu düşünülmektedir (184, 185).

Mitokondrial fonksiyon bozukluğu, oksidatif stresi meydana getiren reaktif oksijen radikallerinin asıl kaynağı olması dışında birçok faktörle NAYKH patogenezine katkıda bulunmaktadır. Bunlar; serbest yağ asidi metabolizmasındaki bozukluklar, serbest yağ asitlerinin hepatositlerde esterleşmesinde ve üretimindeki artışa bağlı nedenlerdir (186).

Beslenme bozukluğu ve hareketsiz yaşam tarzının yaygınlaşmasıyla birlikte, özellikle fruktoz içeren gıdaların öğünlerde kullanımı hepatositlerde de novo yağ sentezini arttırarak NAYKH oluşumuna katkıda bulunmaktadır (187-189). Fruktoz; oksidatif strese, mitokondrial fonksiyon bozukluğuna ve endoplazmik retikulum stresine neden olarak yağlı karaciğerin oluşumunu ve progresyonunu arttıran bir unsur olarak rol almaktadır. Ayrıca fruktoz, karaciğerde metabolize olarak ürik asit oluşumunu arttırmaktadır. Ürik asit yüksekliğinin İD ile bağlantılı olarak NASH gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir (187).

NAYKH temelinde İD'nin yer alması bize NAYKH ile MetS'un iç içe olduğunu göstermektedir. NAYKH olan vakaların büyük bir kısmında MetS ile ilişkili klinik bulguların (obezite, Tip 2 Diyabetis Mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon) görülmesi bu durumu doğrulamaktadır (30). Ek olarak NAYKH, kalp damar hastalıklarının bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (31). Bununla beraber kronik yorgunluk sendromu, obstruktif uyku apnesi, tiroid fonksiyon bozukluğu ve kronik ağrı sendromuyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir

(32). NAYKH patogenezinde yer alan hipertrigliseridemiye yönelik tedavi ile karaciğer fonksiyonlarında düzelme olduğu görülmüştür (33).

#### **2.1.4.1. İnsülin direnci**

İnsülin direncinden ilk defa insüline sensitif ve sensitif olmayan iki çeşit diyabet olduğunu iddia ederek 1936 senesinde Himsworth bahsetmiştir. Bundan farklı olarak hipertansiyon, aşırı kilo, hiperlipidemi, tip 2 diyabetis mellitus (T2DM), tıkaçıcı damar hastalıklarının bir arada olabileceğini ve bu hastalıkların benzer mekanizmalarla meydana gelebileceğini de 1988'de Reaven ortaya çıkarmıştır (34). Bunun ardından glukoz intoleransı, kan insülin düzeyi yüksekliği, İD, aşırı kilo, yüksek tansiyon, artmış trigliserid düzeyi, azalmış high density lipoprotein (HDL) düzeyi ve aterosklerotik kalp hastalığı bileşenlerinden meydana gelen insülin direnci sendromu yani sendrom X kavramından bahsedilmiştir (35).

İnsülin direnci vücutta var olan ya da dışardan verilen insüline karşı azalmış glukoz yanıtı olması durumudur. Başta obezite olmak üzere birden fazla etyolojik faktörle ortaya çıkabilmektedir. Bunların arasında; kontregülatuar hormonların (büyüme hormonu, kortikosteroidler, glukagon, adrenalin, noradrenalin) aşırı miktarda sekrete edilmesi, hamilelik, HIV tedavisi, doğum kontrol ilaçları, insülin otoantikorları, lipodistrofi, insülin sinyal yollarındaki genetik dismorfizm (Tip A) ve insülin reseptör blokan antikorları (Tip B) sayılabilmektedir (36). İD oluşum mekanizmasında asıl rol oynayan organlar çizgili kaslar ve karaciğerdir. Kas dokusunda insülin tarafından stimüle edilen glukoz uptake'i, oksidasyonu ve depolanması meydana gelirken; karaciğerde ise glukozun sentezi olmakta ve insülin bu sentezi suprese etmektedir. Bu olaylar sonucunda kan şekeri regülasyonu sağlanmaktadır.

İnsülinin fizyolojik etkisini düzenleyen faktörler aşamalara göre; reseptör öncesi, reseptör düzeyi ve reseptör sonrası olarak gruplandırılabilir. Reseptör sonrası aşamadakiler daha çok insülin sinyal yollarını etkileyen faktörlerdir. İnsülinin, hücrelere glukoz uptake'ini GLUT-4 (Glukose Transporter-4) sağlamaktadır. Bunun için fosfatidilinozitol-3 kinaz yolağı aktivasyonu gerekmektedir. Buralarda meydana gelecek kusur, İD'ne neden olmaktadır (37). İD varlığında kan şekeri regülasyonu ancak normalin üstünde insülin miktarı ile sağlanabilmektedir ve bu da

hiperinsülinizme yol açmaktadır. T2DM, bozulmuş glukoz toleransı, hiperlipidemi, obezite, polikistik over sendromu, hipertansiyon ve uzun süren infeksiyöz hastalıklarda İD hem sebep hem de sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır (38). Normoinsülinemi durumu damar sağlığına yararlı olurken, İD sonucu oluşan hiperinsülinizm damar direncinde artış yaparak normalden yüksek kan basınçları meydana getirmektedir (35). İD olmayan ve normal vücut ağırlığına sahip kişilerde intravenöz yoldan insülin verilmesi kardiyak outputu ve çizgili kaslardaki damar içi kan akışını artırmaktadır. Aynı durum aşırı kilolu ve İD olanlara uygulandığında verilen insülin, damar rezistansını düşürememekte ve kardiyak outputu yükseltememektedir (35). Bu, insülinin damar endotelinden nitrik oksit sentezini stimüle ettiği yol olan fosfatidilinozitol-3 kinaz yolağındaki kusur nedeniyledir. Özet olarak İD, yarattığı damar rezistansındaki artış sebebiyle hipertansiyona yol açabilmektedir (39).

Aterosklerozdaki temel sebep, kanda insülin düzeyi yüksekliği olduğu düşünülse de asıl neden İD'dir. Çünkü diyabet hastalarında insülin verilmesi sonucu da kanda insülin düzeyi yükselmektedir. Fakat bu durum kan şekeri regülasyonu sağlamak ve hatta damarlarda aterom plağı oluşumunu da engellemektedir. Düzenli ve etkili insülin tedavisi; kan low density lipoprotein (LDL) düzeyini düşürerek ve lipoproteinlerin glikolizasyonunu ve oksidasyonunu bozarak yararlı olmaktadır (40). Literatürdeki önemli bir çalışma olan Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)'ta, karotis arter intima media ölçümü ve İD'nin birbiriyle orantılı olduğu saptanmış ve aterosklerozda İD'nin risk faktörü olduğu gösterilmiştir (41).

Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığında etkileri olduğu görülen plasminojen aktivatör inhibitörünün İD varlığında sentezinin arttığı saptanmıştır (42). Bu artıştan dolayı fibrinoliziste defekt ve hiperkoagülabilité meydana gelmektedir (43).

Proinflamatuvar bir olay olan İD; c reaktif protein (CRP), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), ve interlökin 6 (IL-6) gibi inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonunda artışa sebep olmaktadır (44, 45).

Aşırı kilo, T2DM, trigliserid yüksekliği ve İD gibi klinik durumların NAYKH ile olan bağlantısını ortaya koyan birden fazla araştırma mevcuttur. Bu araştırmalar MetS'un hepatik yansımasının NAYKH olduğu görüşünü desteklemektedir (46-48).

Sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda NAYKH'nın yaygınlaşmasındaki başlıca etken İD'deki artıştır (46). Bu patolojik süreç; yağ yıkımı, trigliserit üretimi ve hepatositlere serbest yağ asidi uptake'nde artış yaparak karaciğerde yağ birikimine neden olmaktadır (49). Adipositlerden sekresyonu artan leptin ve rezistine karşılık azalmış adiponektin seviyelerinin NAYKH ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (50-52). Paradis ve arkadaşları, hiperinsülinizmin bağ dokuya ait büyüme faktörlerinde artış yapması ve hepatik stellat hücrelerinin hiperglisemiye maruz kalması nedeniyle karaciğer fibrozisinin arttığını ortaya koymuşlardır (53). Araştırmaların çoğu İD'nin fibrotik süreç aktivasyonu açısından risk faktörü olduğunu gösterirken (54-57), karşıt veriler içeren sonuçlar da vardır (58).

Adipositlerden sekrete edilen adipokinler; yaygın inflamasyon, koagülasyona yatkınlık, endotel fonksiyon bozukluğu ve İD'ne neden olabilmektedir (59). Adipokin ailesinden olan leptin, adiponektin ve rezistin; İD ile bağlantılı hormonlardır. Salgılandığında doyumluk hissi sağlayan leptin; obez hastalarda serum düzeyi artar ve bu yolla santral sinir sisteminde IL-1 sekresyonunu uyarır. Ayrıca IL-6 ve TNF-alfa sentezini de artırarak İD'ne neden olmaktadır. Adiponektin, ateroskleroza engelleyici etkisi olan bir hormondur. T2DM ve aşırı kilolularda adiponektin seviyeleri düşer. İD oluşumunda ve buna ait komplikasyonların meydana gelmesinde adiponektin seviyelerinin düşmesi rol oynamaktadır. Başka bir molekül olan rezistin yağ dokuda üretilmektedir. peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR)'ın bir bileşenidir ve İD gelişiminde rol oynamaktadır (60, 61).

#### **2.1.4.2. Asprosin**

Medikal tedavide gün geçtikçe değeri artan hormonlar, dokuda bağlandıkları yerler ve bunun sonucunda aktive olan ileti yolları potansiyel tedavi hedefi olmaları nedeni ile büyük önem taşımaktadırlar (5). Yağ dokusunun depo işlevinin yanında oldukça aktif bir endokrin organ olduğu bilinmektedir. Bu doku, adipokinlerin üretildiği yer olmasından dolayı birçok metabolizma olayının işleyişinde rol oynamaktadır (6, 7). Bir adipokin üyesi olan asprosin, ilk defa Romere C. ve arkadaşları tarafından 2016'da Amerika Birleşik Devletleri'nde keşfedilmiştir. Fibrilin 1 gen yapısındaki değişim sonucu meydana gelen konjenital parsiyel

lipodistrofi, fasiyal dismorfizm ve yüz ile ekstremitelerde anormallikleriyle seyreden neonatal progeria sendromu vakalarında yapılan araştırmalar sonucu ortaya çıkmıştır. Fibrilin 1 geni aracılığıyla oluşan profibrilin proteininden C-terminal kısmının ayrılması ile meydana gelmektedir. Beyaz yağ doku tarafından sekrete edildiğinden Yunan dilinde ‘beyaz’ anlamındaki ‘asprosin’ ismi verilmiştir (9).

Neonatal progeria sendromu olan vakalarda lokal ve yaygın lipodistrofililerde genellikle İD olmasına karşın, vakaların ikisinde diğerlerine kıyasla daha yüksek açlık insülin seviyeleri olduğu görülmüştür. Bu iki vakanın genetik çalışmasında Fibrilin 1 geninde heterozigot mutasyon olduğu saptanmıştır. Genetik çalışması normal vakalarda serum asprosin seviyeleri ciddi düzeyde düşük bulunmuştur (9).

Asprosin asıl etkisini glikoz sentezini ve salınımını sağladığı organ olan karaciğerde göstermektedir (9, 10). Bunu hepatosit hücre membranında yer alan reseptörlere bağlanarak G proteini ve siklik adenosin monofosfat (AMP) ikincil haberci sisteminin uyardığı protein kinaz A'nın aktivasyonu sayesinde sağlamaktadır. Aynı mekanizma ile etki gösteren farklı moleküllerin (glukagon, adrenalin gibi glukojenik hormonlar) inhibisyonunun asprosin aracılı karaciğerden glukoz çıkışını etkilemediği görülmüştür. Buna karşın yüksek insülin düzeyi varlığında protein kinaz A aktivitesinde azalma ve bunun sonucunda hepatositlerden asprosin aracılı glukoz çıkışının blokasyonu meydana gelmektedir. Böylece asprosin etkisi tersine çevrilmiş olur. Bu bilgiler ışığında asprosinin insülinle karşıt bir işlev içerisinde olduğu görülmektedir. Açlık durumu ve azalmış kan şekeri düzeyi asprosin sentezini uyarırken, tokluk durumu ve artmış kan şekeri düzeyi asprosin sentezini inhibe etmektedir. Sonuç olarak kan asprosin ve glikoz düzeyleri aralarında güçlü bir ilişki olduğu görülmektedir (9).

Büyük oranda beyaz yağ dokudan sekrete edilen asprosin gün içinde sirkadiyen ritim gösterir. Yemek öncesindeki açlık döneminde yüksek, yemek sonrasında ise kanda düşük asprosin seviyeleri izlenmektedir. Rekombinant olarak üretilen asprosinin deneysel olarak ratlara parenteral yoldan verilmesi durumunda 30. dakikada kan glukoz düzeyi piki ve buna yanıt olarak 60. dakikada artmış insülin düzeyi meydana gelmektedir ve böylece normoglisemi sağlanmaktadır (9).

Kan asprosin seviyesi İD olanlarda ciddi miktarda yüksektir. Ekzojen olarak asprosin seviyesini düşürmenin İD'ni iyileştirdiği saptanmıştır (11). Kandaki

asprosin seviyesiyle; beta hücre kapasitesi, İD ve obezitenin bağlantısını ortaya koyan analizler mevcuttur (12). Bundan dolayı veriler net olmasa da glukoz metabolizmasında önemli yeri olduğu düşünülen asprosinin herhangi bir şekilde gerçekleşecek blokajının; İD, diyabet ve obezite için potansiyel bir tedavi hedefi olabileceği akla gelmektedir (11).

İnsülin direnci olan obez kişiler ve obez hayvanlarda (diyete bağlı veya leptin mutasyonuna bağlı obezitede) belirgin seviyede asprosin düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Asprosinin asıl üretildiği yeri saptamak amacıyla homozigot leptin eksikliği bulunan ve bulunmayan ratların farklı dokularında Fibrilin 1 mRNA profili varlığına bakılmıştır. Buna göre büyük oranda beyaz yağ dokuda olduğu görülmüştür. Ayrıca kahverengi yağ doku ve iskelet kasında da saptanmıştır. Yağ doku ve iskelet kasında saptanan bu artmış Fibrilin 1 mRNA ile meydana gelen serum asprosin seviyesindeki artış, aslında İD gelişimindeki esas yoldur. Başka organlarda açlığa veya streptozotosin verilmesiyle oluşturulan hiperglisemiye cevap olarak Fibrilin 1 mRNA seviyesinde değişiklik tespit edilmemiştir (9).

Santral sinir sistemi, iştah uyarıcı etkisi olan asprosinin bir diğer etki yeridir. Proopimelanokortin (POMC) nöronları, hipotalamik arkuat çekirdekdeki agouti-ilişkili peptid (AgRP) nöronları ile beraber çalışan iştah azaltan bir nöron topluluğudur. Asprosin kan beyin bariyerinden geçerek Gs alfa-cAMP-protein kinaz A mekanizması ile iştah uyarıcı olan AgRP nöronlarını direkt olarak stimüle etmektedir. Bu stimülasyon gama amino bütirik asit (GABA) yoluyla iştah azaltan POMC nöronlarının blokajına neden olmaktadır. Bunun sonucunda artan iştah, yağ dokuda ve kiloda artış meydana getirmektedir (9).

Yapılan bir araştırmada parenteral yoldan verilen asprosin, kişilerde hipotalamus aracılığıyla iştah artışı yaptığı ve devam eden uygulamaların kilo artışına yol açtığı tespit edilmiştir. Serum asprosin düzeylerinin normal değerleri erkek ve kadın cinsiyette sırasıyla  $5.94 \pm 3.04$  nmol/ L ve  $4.02 \pm 0.49$  nmol/ L aralığında olduğu görülmüştür (62). Kandaki yarılanma zamanı nispeten kısadır. Bakterilerden elde edilen his-tag formunda 20 dakika, glikozillenmiş formunda ise 2 sa 15 dakikadır (10).

Diyabetojenik etkili asprosinin (9), sekresyonu kandaki yüksek lipid düzeyleri ile de uyarılabilmektedir. Ayrıca TLR4/JNK (tool like reseptör 4/c-jun N-

terminal kinaz) mekanizmasının aktive edilmesi pankreastaki beta hücre disfonksiyonuna ve buna bağlı insülin sekresyonunda disregülasyona neden olmaktadır (63).

Asprosin dışardan organizmaya verilmesi doz bağımlı olarak inflamasyonu da tetiklemektedir (63). Ayrıca asprosin, endoplazmik retikulumda stres yollarını aktive ederek ve uyardığı protein kinaz c delta/sarkoplazmik retikulum Ca ATPaz 2 (PKC $\delta$ /SERCA-2) mekanizması sayesinde çizgili kaslarda İD'ne neden olmaktadır (64). Deng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik nefropati taramasında kullanılan idrar albümin/kreatinin oranı ile asprosin değerlerinin korele olduğu saptanmıştır (65). Adiponektinlerle beraber asprosin bakılmasının ise NAYKH erken evrelerinin bir göstergesi olabileceği ortaya koyulmuştur (66).

### **2.1.4.3. İnsülin direncinin ölçülmesi**

#### *2.1.4.3.1. Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HÖKT)*

Asıl olay suni olarak elde edilen hiperinsülinemik ortamda normoglisemi için verilecek gerekli miktardaki glikozun yarı ömrünü belirleme esasına dayanan, İD hesaplanmasında kullanılan bir testtir. Oral alımın en az 10 saat kadar önce kesilmesinin ardından kan numunesi alınacak ekstremiteden damaryolu açılır. Diğer ekstremiteden glukoz ve insülin infüzyonu için gerekli hazırlıklar yapılır. İlk 10 dakikalık periyotta 127,6 mU/m<sup>2</sup>'den başlayıp 1'er dakika ara ile doz azaltılarak en son 40 mU/m<sup>2</sup>'de kalacak şekilde insülin infüzyonu verilmesi gerekmektedir. Bu periyodun bitmesinin ardından verilen insülin aynı dozda devam etmelidir. Böylece 5-10 dakika aralıklarla bakılan kan glukoz düzeyi ile normoglisemi için verilen gerekli glukoz infüzyonu dozu hesaplanır. 2-3 saat kadar devam eden testte normal glukoz kullanım hızı 4,7- 8,8 mg/kg/dk'dır. Bu değerler İD bulunanlarda normalin altındadır. Girişimsel bir test olması, ek hazırlık ve tecrübeli personel gerektirmesinden dolayı günlük pratikte kullanımından ziyade daha çok bilimsel çalışmalarda tercih edilen, İD ölçümünde altın standart kabul edilen bir testtir (67).

#### *2.1.4.3.2. Homeostasis model assessment (HOMA)*

Geniş çaplı araştırmalarda kolayca uygulanabilen, kan numunelerinden bakılan glukoz ve insülin düzeyi kullanılarak İD ile pankreas beta hücre işlevselliği

bakımından bilgi veren bir testtir. Oral alımın en az 10 saat önceden kesilmesinin ardından 5 dakika arayla alınan 3 kan numunesinde bakılan glukoz mmol/L ve insülin mU/mL değerleri ortalaması hesaplanır. Çıkan sonuçlar beta hücre disfonksiyonu ve İD hakkında fikir vermektedir. Diyabetik ve non-diyabetik bireylerde HOMA, HÖKT ile olan sonuçları birbiriyle yüksek düzeyde tutarlılık göstermektedir (68).

HOMA değeri; [açlık insülini ( $\mu\text{u/ml}$ ) x açlık glikoz ( $\text{mg/dl}$ )/405] veya [açlık İnsülin (U/mL) x açlık glikoz (mmol/L)]/22.5 şeklinde bulunur. Farklı popülasyonlarda normal değerler aynı olmamakla birlikte 2,5'in üzerindeki değerler kişide İD bakımından anlamlı olarak kabul edilmektedir. Artan düzeyler İD'nin şiddeti ile orantılıdır (69, 70).

#### 2.1.4.3.3. *Glikoz, insülin ve c peptid oranları*

Günlük pratikte ve geniş çaplı araştırmalarda kullanılan; kan açlık glukoz, insülin ve c peptid düzeylerinin oranlanmasıyla elde edilen, İD ile ilgili fikir veren bir testtir. Bu değerler altın standart olarak kabul edilen HÖKT ile kıyaslandığında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. İnsülin (pM)/c peptid (pM) 0,1'in üstünde ya da insülin (pM)/glukoz (pM) 22'nin üstünde ya da glukoz (mg/dl)/insülin (mU/ml) 6'nın altında olması durumunda periferik İD varlığına işaret etmektedir (69).

#### 2.1.4.3.4. *İnsülin tolerans testi*

12 saat önceden oral alımın kesilmesinin ardından kan numunesi alınarak, 0,05- 0,1 IU/kg miktarda kristalize insülinin damar içi verilmesiyle 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda bakılan kan glukoz düzeylerinden yola çıkılarak glukoz yarılanma ömrünün Least Square Analysis metodu ile hesaplanması esasına dayalı bir testtir (71).

#### 2.1.4.3.5. *Glukozun sürekli infüzyon modeli*

Pankreas beta hücre işlevselliği, İD ve bozulmuş glukoz toleransı ile ilgili fikir veren bir yöntemdir. Kişinin üst ekstremitesinin bir tarafından 5 mg/kg glukoz verilirken diğer taraftan 0., 50., 55. ve 60. dakikalarda kan numunesi alınır. Alınan örneklerden bakılan c peptid, insülin ve glukoz değerlerinin ortalaması, beta hücre

işlevselliği ve İD hakkında bilgi vermektedir. Sonuçlar altın standart testlerle yüksek tutarlılık göstermektedir (67).

### **2.1.5. Semptom ve Bulgular**

NAYKH kliniği çoğunlukla asemptomatiktir ya da hasta nonspesifik olarak halsizlik ve sağ üst kadrın ağrısı ile kliniğe başvurabilmektedir. Ağrı şikayeti ile gelenlere yanlılıkla irritabl barsak sendromu ya da biliyer kolik tanısı koyulabilmektedir. Obez hastalarda osteoartrit eşlik edebilmektedir. Ek olarak uyku bozukluğu, egzersiz intoleransı, hiperhidroz gibi şikayetler olabilmektedir. İleri evre karaciğer hastalığı olanlarda asit, miyopati, sarılık, gastrointestinal sistem kanaması gelişebilir. Böyle hastalarda fizik muayenede çoğunlukla hepatomegali tespit edilmektedir (72).

### **2.1.6. Laboratuvar Bulguları**

Aspartat amino transferaz (AST) ve alanin amino transferaz (ALT) düzeyi normal olabileceği gibi normalin üst sınırının 2-5 kat oranında artması en fazla görülen laboratuvar anormalligidir. Alkole bağılı yağlı karaciğer hastalığından farklı olarak NAYKH'nda; %65-90 vakada AST'nin ALT'ye oranı 1'in altındadır. AST/ALT 1'in üzerinde olması, NAYKH'nın fibrozis ve siroza progresyonunu göstermektedir. Vakaların ortalama %50'sinde gama glutamil transferaz (GGT) ve alkalen fosfataz (ALP) değerlerinde yükselme mevcuttur ve çoğunlukla bu artış 2-3 kat kadardır. Serum bilirubin ve albümin düzeyleri genellikle normaldir. Birliktelik gösteren MetS'a ait bulgular olan glukoz intoleransı, kan şekeri yüksekliği ve hiperlipidemi de saptanabilir (73-78).

Nötrofil değeri, plateletler, protrombin zamanı, albümin ve bilirubinler ileri evre karaciğer hasarı mevcut değilse çoğunlukla normaldir. Bazen ferritin ya da transferrin saturasyonu NAYKH olanlarda artmış düzeyde saptanabilmektedir. Ferritin değerinde %50 artış olması ileri evre karaciğer hasarını düşündürmektedir (79).

### 2.1.7. Tanı

Metabolik sendrom olan ya da karaciğer transaminazlarında yükseklik saptanan hastalarda NAYKH açısından şüphe edilmesi gerekmektedir. İlk tercih görüntüleme yöntemi olan ultrasonografi (USG), yağlanmayı direkt olarak gösterir. Ancak alkol, viral hepatit, otoimmün hepatit, kalıtsal karaciğer hastalıkları, ilaç gibi yağlı karaciğer hastalığının sekonder nedenlerinin ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. NAYKH'nı dışlayabilmemiz için transaminaz değerlerinin normal olması yeterli olmamaktadır. Transaminaz değerleri yüksek olanlarda NASH görülme ihtimali artmakla beraber NASH olan hastaların 1/3'lük kısmında da transaminazlar normal olabilmektedir (80).

#### 2.1.7.1. Görüntüleme yöntemleri

Ultrasonografi hepatosteatoz taraması için istenecek ilk radyolojik tetkiktir. Bu amaçla manyetik rezonans (MR) spektroskopisi de kullanılabilir. Fakat USG gibi yaygın bir yöntem değildir. Ek olarak USG hepatosteatoz derecelendirilmesinde de imkan sağlamaktadır (81, 82). Tablo 2'de hepatosteatozun ultrasonografik açıdan derecelendirilmesinden bahsedilmiştir (82).

**Tablo 2. Hepatosteatozun ultrasonografik derecelendirilmesi (82)**

Hepatosteatoz (Grade)	Ultrasonografi Bulguları
Grade 1	Hafif ve diffüz olarak ekojenite artışı bulunur, diyafragma ve intrahepatik damarların duvarları olağan görünümündedir.
Grade 2	Orta derecede ekojenite artışı, diyafragma ve intrahepatik damar duvarları görünümünde hafif silinme bulunur.
Grade 3	Belirgin hiperekojenite, diyafragma, intrahepatik damar duvarları ve sağ lob posterioru görünümünde ciddi derecede ya da tümüyle silinme bulunur.

Bilgisayarlı tomografi; avantajı hızlı ve objektif olması, dezavantajı ise radyasyon içermesi, yüksek maliyetli olması ve erken evre fibrozisi göstermede yetersiz olmasıdır (83). MR görüntüleme; hepatosteatozu ve fibrozisi gösterir ancak tetkik süresi uzunluğu, obezlerdeki teknik sorunlar ve yüksek maliyet içermesi nedeni ile dezavantajlıdır (84). Sonuç olarak radyolojik yöntemlerin hepatosteatozun histopatolojik derecesi hakkında net veri vermesi mümkün değildir. Altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir. Fakat girişimsel bir işlem olması sebebiyle ön planda tercih edilmemektedir (32).

### 2.1.7.2. Karaciğer biyopsi

Karaciğer biyopsisi basit yağlanma ile NASH ayırımında; NASH evreleme ve derecelendirmesinde altın standarttır (47, 85, 86). Ancak NAYKH vakalarında biyopsinin klinik anlamda ek katkısının varlığı tartışmalıdır. Biyopsi; NASH'i, fibrozisi veya sirozu olup olmadığını ortaya koyabilir ve diğer kronik karaciğer hastalığı nedenlerini ekarte edebilmektedir (87). Bununla beraber yanlış pozitiflik veya yanlış negatiflik, patoloğa ait kişisel faktörler, işleme ait komplikasyonlar, maliyet ve istenen ölçüde biyopsi materyali alınamaması yöntemin uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır (88, 89).

### 2.1.8. Tedavi

Kronik karaciğer hastalığının başlıca sebebi olan NAYKH'nın; NASH, siroz ve kansere progresyon ihtimali olduğu göz önünde bulundurularak tedavi kararı verilmelidir. Tüm vakalarda öncelikle beslenme programı ve fiziksel aktivite düzenlemesi yapılmalıdır. NAYKH gelişiminde obezite, diyabet ve hiperlipidemi rol oynaması sebebiyle medikal tedavi planı bu faktörlere göre yapılmalıdır (90, 91). Fakat günümüzde NAYKH'na özgü bir medikal tedavi yoktur. NAYKH temelinde İD rol aldığından tedavi hedefi buna yönelik olmalıdır. NAYKH'da kullanılan medikal tedavi seçenekleri tablo 3'te derlenmiştir (92).

**Tablo 3. NAYKH'da kullanılan medikal tedavi ajanları**

<b>İnsülin Direncini Azaltanlar</b>	Metformin Pioglitazon	<b>Lipid Düşürücü Tedaviler</b>	Gemfibrozil Fenofibrat Klofibrat Atorvastatin
<b>Hepatoprotektif İlaçlar (Fibrozisi Önleyenler)</b>	Lesitin UrsodeoksikolikAsit Beta Karoten Taurin	<b>Obezite Tedavileri</b>	Orlistat Sibutramin GLP-1 Agonistleri
<b>Antioksidanlar</b>	E vitamini Betain N- asetil sistein	<b>Diğerleri</b>	Omega 3 Yağ asitleri Probiyotikler Metronidazol

#### 2.1.8.1. Yaşam tarzı değişikliği

NAYKH olanlarda kilo verilmesi, vücutta serbest yağ asidi dengesini regüle ederek ve dokuların glukoz kullanımını sağlayarak İD'ni azaltır. Ek olarak yağ dokudaki zararlı serbest oksijen radikallerini ve inflamasyonu azaltmaktadır. Mevcut

ağırlığın %5-10'u olacak şekilde kademeli kilo azaltılması hedeflenmelidir. Araştırmalar, kilo vermenin karaciğer enzim düzeylerinde ve lipid profilinde önemli iyileşmeler meydana getirdiğini göstermiştir. Kilo verdirmesinin yanında düzenli fiziksel aktivite uygulamanın; kan şekeri regülasyonu, azalmış İD ve karaciğere trigliserid alımını düşürmesi gibi yararlı etkilerinden dolayı NAYKH'nın tedavisinde mutlaka yer almalıdır (93).

#### *2.1.8.1.1. Tıbbi beslenme tedavisi*

Hiperlipidemi, T2DM, hipertansiyon, NAYKH ve MetS gibi İD'yle ilgili hastalıklar ve komplikasyonlarının engellenmesi ve tedavisi konusunda tıbbi beslenme tedavisi oldukça önemlidir (74). Bireyin fiziksel aktivitesine, hayat tarzına, yaşına, cinsiyetine ve gereksinimlerine uygun; kişiye göre öğünler lezzetli ve uygulanabilir olmalıdır. 6 ay-1 yıllık zaman diliminde (kilonun en az %3-5'i ideali %5-10'u azaltacak şekilde) ideal kiloyu bulmak ve korumak en önemli noktadır.

İnsülin direnci, VKİ  $25 \text{ kg/m}^2$  ve üstü kişilerde daha fazla saptanmaktadır ve kilo verme ile bu durum düzelmektedir. Bu nedenle tedavideki asıl amaç kilo verdirecek şekilde enerji hesaplaması olmalıdır. Bu enerji, minimum bazal metabolizma seviyesinin üstü olarak belirlenmeli ve haftalık hedef vücut ağırlığını 0,5-1 kg azaltacak şekilde hesap yapılmalıdır. Hızlı kilo vermekten kaçınılmalıdır (94, 95).

Düşük glisemik indeksli gıdalar; daha az enerji içermesi, tokluk hissini arttırması ve karbonhidrattan ziyade yağ oksidasyonu sağlaması nedeniyle kilo kontrolünde yararlı olmaktadır. Tercihin glisemik indeksi yüksek gıdalardan yana olması karbonhidratların hızlı absorpsiyonuna bağlı olarak insülin ve glukagon sekresyonunun disregülasyonuna, daha az tokluğa ve ilerleyen dönemlerde daha fazla gıda alımına sebep olmaktadır (96).

Öğünde alınan posa miktarı da karbonhidrat miktarı kadar önemlidir. Karbonhidrat ve posa bakımından zengin öğünlerin tercih edilmesi glikoz intoleransı olanlarda yararlı olduğu saptanmıştır. Posa miktarı fazla olan oligosakkaridler ve polisakkaridler, doyunluk sağlayıp alınan enerjiyi regüle ederek obeziteye engel olduğu saptanmıştır. Beslenme programında posa miktarı yüksek gıdaların yer alması; hiperinsülinizm, hiperglisemi ve kalp damar hastalıklarına ait risk

faktörlerinin (hiperlipidemi, artmış inflamatuvar belirteçler ve yüksek tansiyon) önlenmesinde yararlı etkileri olduğu tespit edilmiştir (97). Glikojen, karbonhidratların kas ve hepatik depo formu olup ağır koşullarda ve izometrik yapılan sporlarda anlık olarak kullanılabilen enerji kaynağıdır. Aşırı miktarda vücuda karbonhidrat girişi olması durumunda, glikojene dönüştürüldükten sonra kalan kısmı yağa çevrilip depo edilmektedir. Bu sebeple diyetin %45-60'ının karbonhidrat olması tavsiye edilmektedir. 2000 kkal/gün enerji hedefi olan erişkin bir bireyin öğünlerinde toplam 250-300 g karbonhidrat olması gerekmektedir (98, 99).

Öğünlerde günlük enerjinin %15-20'sinin proteinlerden (özellikle çoklu doymuş yağ oranı daha az) oluşması gerekmektedir. İhtiyacı karşılamak için B12 vitamininden zengin olan hayvansal proteinlerin, total protein hesabının %30-40'ı olarak ayarlanmalıdır. Bu protein oranı, sağlanan doygunluk açısından da yarar sağlamaktadır. Fakat büyük oranda proteinden oluşan diyet düzeni de tavsiye edilmemektedir (94, 95).

Yağlar, günlük enerji miktarının %25-35 kadarı olması gereken gıda grubudur. İdeal diyet düzeninde yağ dağılımı; doymuş yağ asidi %10'dan az, çoklu doymamış yağ asitleri %10, tekli doymamış yağ asitleri %10'un üstünde, fakat total enerji olarak bakıldığında diğerlerine oranla %20'nin altında olması tavsiye edilmektedir. LDL kolesterolü yükseltip, HDL kolesterolü düşürmesi sebebi ile trans yağların tüketimi minimum olmalıdır (100). Çalışmalarda doymuş yağlardan zengin diyetin İD'ne yol açtığı gösterilmiştir. Buradan beslenme düzeninde yer alan yağ çeşidinin ne derece önemli olduğu anlaşılmaktadır (101). Tercih edilen besinlerin ön planda karbonhidratlar ve doymuş yağlardan oluşması durumunda trigliserid seviyeleri yükselir ve HDL seviyeleri düşer. Bu sebeple böyle hastalarda alınan doymuş yağ ve karbonhidrat miktarını düşürmek gerekmektedir (102).

İdeal açlık ve tokluk kan glikoz seviyesi ve normal VKİ değeri olan kişilerde İD ve vitamin D seviyesi arasında ters bir ilişki bulunmuştur. Yetersiz düzeyde vitamin D'nin, insülin duyarlılığında azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Bu yüzden diyabet gelişimine de neden olabileceği düşünülmektedir (103). Bu olayın patogenezinde pankreastan sekrete edilen insülin miktarında azalma yer almaktadır. Vitamin D seviyesinin 10 ng/ml'den 30 ng/ml'ye getirilmesi İD'de ciddi oranda iyileşmeye neden olmaktadır (104).

### 2.1.8.1.2. Egzersiz

Fiziksel olarak yapılan bir işin egzersiz olarak değerlendirilebilmesi için 10 dakikadan fazla sürmeli ve belirli zaman aralıkları ile tekrarlanması gerekmektedir. İki aktivite arası süre 2 günü geçmeyecek, haftalık 2 saat 30 dakikadan fazla ve her biri en az yarım saat sürecek şekilde olmalıdır. Hatta olabiliyorsa her gün tekrarlanarak orta seviyede aerobik egzersiz tavsiye edilmektedir. Kahvaltı öncesi ya da yemeklerden 1-2 saat sonra, vücuda göre ideal ısının olduğu bir ortamda uygulanması önerilmektedir. Kilo verme amaçlanıyorsa günde yapılan fiziksel aktivite en az 45 dk sürmelidir. Bu düzende ayda 1 kg verilmesi sağlanmaktadır (94).

### 2.1.8.2. Farmakolojik tedavi

#### 2.1.8.2.1. İnsülin direncini azaltanlar

Biguanid sınıfında yer alan metforminin İD'ni azaltmasının yanı sıra; karaciğerden glikoz çıkışında azalma, periferik dokularda insüline bağlı glikoz uptake'inde artış ve barsaklardan glukoz absorpsiyonunda azalma yaparak antihiperglisemik etki meydana getirmektedir. Kalp damar hastalıklarına bağlı morbiditeleri önlediği gibi kilo verme, hiperlipidemide ve endotelde iyileşme gibi yararları da mevcuttur (105). NAYKH'da metforminin etkileri üzerine yapılan çalışmalara bakıldığında; Marchesini ve arkadaşları, 120 gün boyunca normoglisemik NASH vakalarını ikiye ayırmış, birinci gruba beslenme programı ve düzenli fiziksel aktiviteyi içeren yaşam tarzı değişikliği uygulamış, ikinci gruba ise günde 1500 mg metformin vermişlerdir. Araştırma sonlandığında, ikinci grupta İD, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve hepatik morfolojide birinci gruba göre ciddi düzeyde iyileşme saptamışlardır (106). 17 vakanın bulunduğu bir diğer araştırmada, yağlı karaciğer hastalığına yönelik beslenme programı verilen grup ile günde 1700 mg metformin alan gruplar incelenmiştir. Vakaların hepatik morfolojilerinde anlamlı fark saptanmazken, metformin grubunda KCFT ve İD'de anlamlı düzeyde iyileşme tespit edilmiştir (106). Bu bilgilere bakıldığında kılavuzlar, metformini NAYKH'de ilk tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesini önermiyor ancak diğer tedavilere destek olması amacıyla verilmesini tavsiye etmektedir (107).

Pioglitazon dokudaki PPAR-gama reseptörünü aktive ederek İD'ni azaltırlar. Aynı zamanda insülin sekresyonuna etkileri olmadığından hipoglisemi riskleri

yoktur. Ek olarak GLUT-4 proliferasyonu sağlamakta ve iskelet kası ve adipositlerde glukoz uptake'ine neden olmaktadır. İD'ne yaptıkları bu olumlu etkileri nedeni ile NAYKH'da kullanımının değerlendirmesi amacıyla çalışmalar yapılmıştır. Hajiaghahmohammadi ve arkadaşlarının çalışmasında silmarin, metformin ve pioglitazon preparatları kıyaslanmıştır. Üç grup da NAYKH olan bireylerden meydana gelmiş ve bu üç ilaçtan birer tanesi verilerek 2 ay boyunca hastalar takip edilmiştir. Pioglitazon grubunda hiperlipidemi, KCFT ve İD'de anlamlı düzeyde iyileşmeler tespit edilmiştir. Diğer iki grupta, pioglitazon verilenlere göre daha düşük seviyede iyileşme olduğu görülmüştür (108). Shyangdan ve arkadaşlarına ait çalışmada İD'de kullanılan tedavilerden metformin, pioglitazon ve rosiglitazon karşılaştırılmış; araştırma sonunda tüm gruplarda KCFT'de iyileşmeler saptanmıştır. Ancak güncel çalışmalarda bu kıyaslamaların hepatik doku örnekleme ile desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır (109). Boettcher ve arkadaşlarının araştırmasında, NASH olanlarda pioglitazon ve rosiglitazonun hepatik morfoloji üzerine etkileri incelenmiştir. Pioglitazon verilenlerde hepatik nekroinflamasyon, steatoz, lobuler inflamasyon ve balon dejenerasyonunun plasebo grubuna göre anlamlı seviyede düzelmeye kaydettiği tespit edilmiştir (110). Gastaldelli ve arkadaşlarının NASH olan vakalarda yaptığı çalışmada, pioglitazon grubunda adiponektin seviyelerinin daha yüksek olduğu ve bu göstergenin hepatik morfolojideki iyileşme ile orantılı olduğu saptanmıştır (111).

#### *2.1.8.2.2. Hepatoprotektif ilaçlar*

Safra asitlerinin % 1-3'lük kısmı, intestinal olarak kenodeoksikolik asitin 7β epimerizasyondan ursodeoksikolik asit (UDKA) oluşması sonucu meydana gelmektedir (112). UDKA, çekirdekte bulunan farnezoid X-reseptör aracılığı ile İD'ni azaltmaktadır. GLP-1 (glukagon like peptid-1) salınımını da uyaran UDKA, NAYKH'nda antioksidan maddelerin etkisini arttırmaktadır. NASH vakalarında adiponektin düzeylerini regüle ederek karaciğer hücre yıkımının engellemesine katkıda bulunmaktadır. Buna ek olarak bütün araştırmaların sonuçları bu yönde olmamakla birlikte ALT ve AST seviyelerinde gerileme ve karaciğer morfolojisinde iyileşme sağlamaktadırlar (113). NASH olanların büyük bir kısmı erkek cinsiyet ve 30 yaş üstü bireyler olup %80 oranında VKİ değeri 30 kg/m<sup>2</sup> üzeri ve T2DM

olanlardan meydana geldiği görülmüştür. Ek olarak, vakaların %15 ila %50'sinde karaciğerde fibrotik süreç başlamış, %5-9'unda karaciğer sirozu saptanmıştır (114, 115). Lindor ve arkadaşlarının NAYKH ile ilgili araştırmasında, 168 vakadan oluşan UDKA alan ve almayan gruplar karşılaştırılmış ve karaciğer morfoloji açısından ciddi düzeyde değişiklik olmadığı görülmüştür (116). Vajro ve arkadaşlarının pediatrik yaş grubundan oluşan vakalar üzerinde yaptığı çalışmada; UDKA kullanımının transaminazlarda iyileşme meydana getirdiği, karaciğer morfolojisine yararı olmadığı saptanmıştır (117). Adams ve arkadaşlarının UDKA'ı normal dozun üstünde 6 ay kadar alan vakalar üzerinde yaptıkları çalışmada; KCFT ve kolestaz enzimlerinde ciddi düzeyde iyileşme görülmezken, bilirubin seviyelerinde gerileme tespit etmişlerdir (49). Pietu ve arkadaşlarının uzun dönem devam eden hepatik transaminaz yüksekliği eşlik eden biyopsi kanıtlı NASH vakalarından oluşan grupta yaptıkları çalışmada; vitamin E ve UDKA'in kombine tedavisinin hepatik transaminazlarda düzelmeye sağladığı tespit edilmiştir (118). Sonuç olarak UDKA'in, birçok klinik çalışmada yararı ortaya konulsa da; bu tedaviye vitamin E, antihiperlipidemik ajan ve pioglitazon gibi insülin duyarlılaştırıcı tedavi eklemenin daha faydalı olabileceği düşünülmektedir (113).

#### *2.1.8.2.3. Antioksidanlar*

Non-diyabetik NASH olgularına 24 ay boyunca günde 800 ünite vitamin E tedavisinin; karaciğer yağlanması, inflamasyon ve transaminaz seviyelerinde iyileşmeler meydana getirdiği fakat doku fibrozisinde anlamlı değişiklik yaratmadığı görülmüştür (119). Vücudun günde alması gereken vitamin E miktarı 30 ünedir. Bu dozdan fazla miktarlarda uzun dönem kullanılması; hemorajik serebrovasküler olaylarda ve 50 yaş üzeri erkeklerde prostat malignite riskinde artış gibi diğer sebeplere bağlı ölüm oranlarında yükselme meydana getirmektedir. Ayrıca aterosklerotik kalp hastalığı, diyabetis mellitus ve hepatik sirozlu vakalara verilmesi tavsiye edilmemektedir (120).

Hepatositler üzerine koruyucu etkili olan betain, metionin döngüsünde yer alan S-adenozil metioninin ön maddesidir. Bu yüzden NASH vakalarında karaciğer hücre hasarını engellediği düşünülmektedir. 12 ay boyunca betain verilen 10 NASH vakasında karaciğer morfolojisi ve transaminaz düzeylerinde anlamlı seviyede

iyileşmeler bulunduğu görülmüştür (121). Benzer şekilde başka bir çalışmada plasebo grubuna göre betain verilen grupta yağlı karaciğerde fazladan %25 iyileşme bulunmuştur (122). Genel olarak betain NASH vakalarında yardımcı tedavi olarak düşünülmektedir.

Asetilsistein, aminoasit olan L-sistein'in N-asetil eklenmiş formu olup mukolitik görevi mevcuttur. Ek olarak antioksidan görevi de bulunan bu madde, NAYKH oluşum mekanizmasında yer alan oksidatif stres faktöründen dolayı bu hastalıkta tedavi olarak denenmiştir. NAYKH olan 30 vaka ile yapılan n-asetilsistein ve vitamin C'nin kıyaslandığı bir araştırmada; c vitamini alanlara göre n-asetilsistein alan grupta ALT seviyelerinde anlamlı iyileşmeler meydana getirdiği saptanmıştır (123). NASH olan 20 vakada yapılan farklı bir araştırmada 1 yıl süreyle metformin ve n-asetilsistein beraber verilip hepatik transaminaz ve karaciğer fibrozis skorundaki değişim takip edilmiştir. Bu hastalarda ALT düzeyi, hepatosteatoz ve fibrozis skorunda iyileşme saptanırken; AST düzeyi ve karaciğer lobüler inflamasyonunda farklılık izlenmemiştir (124). N-asetilsisteinin antioksidan ve karaciğer hücrelerine koruyucu etkisi olması nedeni ile kombine ya da monoterapi olarak NAYKH'nda medikal tedavi alternatifi olduğu düşünülmektedir.

#### *2.1.8.2.4. Lipid düşürücü tedaviler*

Hücre çekirdeğinde yer alan PPAR'lar, periferden aldıkları iletileri genlere transfer etmektedir. Fibratlar, PPAR üzerinden lipoprotein metabolizmasını düzenleyen genlerin işleyişinde değişiklikler yaparak etki göstermektedirler (125). Fenofibratın NAYKH hastalarında klinik bulgulara ve hepatik morfolojiye etkisinin incelediği Fernandez-Miranda ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada; patoloji raporu ile kanıtli NAYKH olan 16 vakaya 1 yıl süreyle günde 200 mg fenofibrat verilerek takip edilmiştir. Her 3 aylık sürenin sonunda laboratuvar tetkiki ve 1 yılın bitiminde kontrol karaciğer biyopsisi uygulanmıştır. İD'de, hiperlipidemide ve GGT düzeylerinde anlamlı derecede iyileşme olduğu görülmüştür. Vücut ağırlığında farklılık olmamasına rağmen bazı hastalarda MetS ve KCFT'de iyileşme gözlenmiştir. Çalışma sonunda alınan biyopsilerde balon dejenerasyon derecesinde gerileme olmasına karşın; fibrozis, hastalık aktivitesi, steatoz ve lobüler inflamasyonda değişiklik olmamıştır (126). Hiperlipidemide kullanılan gemfibrozil

ve fenofibrat, NAYKH'nda da yüksek olan kalp damar hastalığı riskini düşürmektedir. Ek olarak bu ilaçların statinlerle kombine edilmesinin miyopati riskinde artış olmadan biyokimyasal parametrelerde daha iyi bir iyileşme yaptığı görülmüştür (127).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında hiperlipidemiye diğer MetS komponentlerinde de (obezite, hipertansiyon ve diyabetis mellitus) olduğu gibi sıkça karşılaşılmaktadır. Hiperlipideminin mekanizması net olmamakla birlikte muhtemel olay, lipoproteinlerin kandan uzaklaştırılmaması ve karaciğerden LDL sentezinin olmasıdır. Hiperlipidemi tedavisi, NAYKH vakalarında kalp damar hastalıklarına bağlı ölümlerde düşüşe neden olabilmektedir. Bununla beraber statinlere bağlı karaciğer toksisitesinde artış görülmemektedir (128).

Statinler, hız sınırlayıcı basamak olan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A'yı (HMGCoA) bloke ederek etki gösterirler. Bu ilaçların HMG-CoA enzim blokasyonundan başka antiinflamatuvar ve antifibrinojenik özelliklerinden dolayı yağlı karaciğer hastalarında kullanılması düşünülmüştür (129).

#### *2.1.8.2.5. Obezite ilaçları*

Kilo verme amacı ile kullanılan orlistat, vücuttan yağ ekskresyonunu artırmak için midede ve pankreasta bulunan lipaz enzimini bloke ederek barsaktan yağ absorpsiyonunu kısıtlamaktadır. Obezitenin ciddi bir etken olduğu NAYKH'da, kilo vermeyi göz ardı eden tedaviler etkisiz kalmaktadır. Bu nedenle orlistatın başka ajanlarla birlikte kullanımı, NAYKH'da yardımcı tedavi olabileceğini düşündürmektedir. Athyros ve arkadaşlarının MetS ve artmış KCFT olan vakalarda diğer tedavilerle orlistatın kullanımını incelemişlerdir. Kardiyovasküler morbiditeyi düşürmedeki etki ve güvenilirliklerini araştırdıkları bu çalışmada, orlistatın bu bakımdan güvenli ve faydalı olduğunu saptamışlardır. Bu bilgiler ışığında orlistat, alternatif olarak monoterapiden ziyade diğer tedavilerle birlikte kullanımı daha uygun olacaktır (130).

GLP-1 agonistleri arasında yer alan liraglutide glukoz bağımlı olarak insülin salınımını artırıp, glukagon salınımını azaltarak kan şekeri regülasyonu sağlamaktadır. Bunun yanında gastrik deşarj zamanını uzatarak iştahı ve buna bağlı olarak enerji alımını düşürerek kilo kaybına yol açmaktadır. Ek olarak santral yoldan

iştahı azaltıp ghrelin sekresyonunu suprese ederek de kilo kaybına neden olmaktadır. Liraglutide'in plasebo ya da diğer antidiyabetik tedavileri kıyaslayan araştırmalarında; liraglutide kilo verme, daha ciddi seviyede ALT ve GGT'de azalma ve hepatosteatozda iyileşme sağlamıştır (131, 132). Liraglutide'in NAYKH'nda kullanımı ile ilgili LEAN (Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis) çalışmasında, liraglutide verilen 37 vakanın %39'unda ve plasebo grubundakilerin %9'unda NASH'te iyileşme olduğu saptanmıştır. Her 10 vakanın 8'inde gastrointestinal yan etkiler meydana gelmiştir. Liraglutide'in NAYKH'ndaki bu faydası, kilo kaybına yol açmasından kaynaklıdır. Günümüzde NAYKH tedavisinde liraglutide monoterapisi önerilmemektedir. Diğer bir GLP-1 analogu olan semaglutide'in NASH tedavisinde umut vaadeden sonuçları mevcuttur. 72 hafta boyunca günlük 0.4 mg'lık ciltaltı semaglutide verilmesi, fibroziste negatif etki yaratmaksızın NASH'te %59 oranında iyileşme meydana getirirken, plasebo grubunda iyileşme oranının %17 olduğu görülmüştür. Fibroziste de plaseboyla kıyaslandığında anlamlı düzeyde daha fazla iyileşme olduğu saptanmıştır. Semaglutide kolunda %13 kilo kaybına karşılık, plasebo kolunda %1 kilo kaybı olduğu görülmüştür. Gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma, konstipasyon) semaglutide tedavisinde daha fazla olduğu gözlenmiştir (133).

#### *2.1.8.2.6. Diğerleri*

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, obez ya da non-diyabetik vakalarda görülebilmektedir. Bunun birden fazla olduğu düşünülen nedenlerinden biri de intestinal bakteriyel overgrowht'tur. Mekanizma olarak intestinal floranın sentezlediği amonyak ve asetaldehit gibi zararlı moleküllerin hepatotoksik etkileri üzerinde durulmaktadır. Sentezlenen bu moleküller hepatositlerde metabolize edilmektedir. Endotoksinlere cevap olarak sekrete edilen sitokinler, kuppfer hücrelerinin aşırı miktarda çoğalmasına neden olur. Ek olarak, alkolik karaciğer hastalığı ile VKİ 40 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olan vakalar için uygulanan jejunioleal bypass ameliyatı sonrası gelişen NASH'in patogeneğinde bu etkenlerin rol aldığı düşünülmektedir (124). Probiyotikler, barsaktaki bakteriyel enzimlerin devamlılığını sağlayan; zararlı bakterilerin mukozal adezyonunu ve epitelyal invazyonunu engelleyerek intestinal sağlığa faydalı canlı mikroorganizmalardır (134). Rat

çalışmalarında, probiyotik kullanımının KCFT’de ve NASH’te iyileşme meydana getirdiği tespit edilmiştir (134, 135). İnsanlar üzerinde yapılan araştırmaların yetersiz olması ve probiyotikler ile ilgili net veriler elde etmek amacıyla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Omega 3 yağ asitleri, karaciğer beta oksidasyonu artırması ve vücutta lipid sentezini azaltmasının yanında TNF-alfa ve İL-6 gibi proinflamatuvar maddelerin sentezini ciddi miktarda düşürmektedirler (135). NAYKH’nda hem hayvan hem de insan araştırmalarında omega 3 yağ asitlerinin biyokimyasal ve radyolojik olarak yararları ortaya konulmuştur (136).

### **2.1.8.3. Cerrahi tedavi**

Jejunioileal bypass operasyonu kilo azaltıcı etkisi ile birlikte yağlı karaciğerde artışa neden olurken, roux-en-y gastrik bypass ve gastrik band ameliyatları ciddi miktarda kilo azaltmanın yanında hepatoselüler hasar, yağlı karaciğer ve fibroziste anlamlı derecede iyileşmeler meydana getirmiştir (137-140).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Mart 2021 ile Eylül 2021 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran abdomen USG ile hepatosteatoz olduğu görülen sekonder sebeplerin ekarte edildiği ve dışlama kriterlerine uygun olarak seçilen 59 NAYKH vakasına karşılık farklı şikayetlerle poliklinik başvurusu olan USG’de karaciğer yağlanması olmayan ve yine dışlama kriterlerine uygun olarak seçilen 29 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır. Hasta ve kontrol grubuna ayrı ayrı hazırlanmış olan aydınlatılmış onam formları imzalatılmıştır. Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 04.11.2020 tarihli 1118 nolu kararı ile etik onayı alınmıştır. Çalışmamız tek merkezli ve kesitsel olarak tasarlanmıştır.

Dışlama kriterleri:

- 1- 18 yaş altında ve 65 yaş üstünde olmak
- 2- Prediyabet ya da DM varlığı
- 3- Kronik hastalık bulunması (malignite, romatizmal hastalıklar, tiroit fonksiyon bozukluğu, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer sirozu)
- 4- Kadınlarda 20 gr/gün ve erkeklerde 30 gr/gün üstünde alkol kullanımı
- 5- Otoimmün hepatit, viral hepatit, wilson hastalığı, alfa-1 antripsin eksikliği veya hemakromatozis olması
- 6- Total parenteral nutrisyon alanlar
- 7- Karaciğere toksik olan bitkisel ilaç ve hormonoterapi gibi ilaç kullanımı
- 8- Karaciğer tümörleri
- 9- Gebelik ve emzirme
- 10- Anamnezine bakılarak son 21 günde enfeksiyöz hastalık geçirmiş olunması veya tam kan değerlerini bozacak düzeyde inflamatuvar durumların varlığı
- 11- Özefagogastrointestinal ve hepatobilyer sistemi ilgilendiren ameliyat geçmişi olanlar
- 12- Pulse steroid almış veya uzun dönem steroid alıyor olmak olarak belirlendi.

Poliklinik şartlarında hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri kaydedildi. Boy uzunluğu, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi ölçümü yapıldı. Boy

uzunluğu çıplak ve birbirine bitişik iki ayağın yere tam teması sağlanarak sırt kısmı dik olacak şekilde arka platforma yaslanarak zemin hizasının sıfır kabul edildiği arka platforma bitişik ve paralel uzanan çelik metreyle ölçüldü. Vücut ağırlığı, kg cinsinden yıllık kalibrasyonu yapılan tartı ile çıplak ayak ve ağırlık oluşturabilecek giysi ve eşyaları çıkararak ölçülmekteydi. VKİ, vücut ağırlığı (kg)/boy uzunluğunun metre cinsinden karesi (m<sup>2</sup>) formülü ile bulundu. Bel çevresi, ayakta duran kişinin iç çamaşırıları ile karın rahat durumdayken 12. kot ile iliak krest arası mesafenin orta noktasından, yine kalça çevresi gluteal kas bölgesinde en geniş olduğu yerden sabit mezura ile zeminle açı yapılmadan ölçümü yapılmıştır. Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Bölümü'nde batın USG yapılan hastalarda bulunan hepatosteatoz derecesi grade 1, grade 2, grade 3 ve yağlanma olmayanlarda normal olarak sınıflandırıldı. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarına göre yağlı karaciğer hastalıklarının sekonder sebepleri dışlandı.

Hastalardan numuneler saat 08:00-09:00 arasında en az 8 saatlik açlık sonrası alındı. Kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı ve eppendorf tüpüne aktarılarak -80 derece dolapta çalışılacağı güne kadar saklandı.

Hastanemiz biyokimya laboratuvarında açlık kan glukozu heksokinaz Glikoz-6-P dehidrogenaz enzimatik referans yöntemiyle, üre, kreatinin jaffe yöntemiyle, albümin doumas ve rodkey prosedürlerinin modifikasyonu ile, total protein weichselbaum modifikasyonu ile, sodyum ve potasyum her iyon için spesifik pvc membran kullanılarak elde edilen sonuçların nernst denklemine göre eşitlenmesi ile, trigliserid mikrobiyal lipaz etkisiyle elde edilen gliserol ve yağ asitlerinin ölçümü ile, ldl ve hdl çözücü yardımıyla iki aşamalı reaksiyon sonucu elde edilen maddelerin dalga boylarına göre sınıflandırılması ile, total kolesterol kolesterol dehidrogenaz ve kolesterol ester hidrolaz yöntemlerinin modifikasyonu ile, ürik asit Fossati yönteminin modifikasyonu ile, alt ve ast Wroblewski ve LaDue ilkelerine uygun olarak bir dizi enzimatik reaksiyon ile, alp Bowers ve McComb tarafından geliştirilen ve formüle edilen alkalen fosfatazın p-nitro-fenilfosfatın dönüşüm hızının belirlenmesi ile, ggt Szasz prosedürünün modifikasyonu ile, direkt bilirubin ve total bilirubin Van den Bergh ve Mueller tarafından geliştirilen klasik yöntemin varyasyonu ile, LDH laktatın pirüvata dönüşümü esas alınarak Wacker ve arkadaşlarının geliştirdiği metodun modifikasyonu ile Beckman Coulter AU5800

cihazıyla ölçümü yapıldı. İnsülin Beckman Coulter DXL cihazıyla; hemogram değerleri Beckman Coulter DXH800 Hematology Analyzer cihazıyla ölçümü yapıldı. KCFT yüksekliği olanlarda viral ve diğer hepatit yapan nedenler buna yönelik testler ile ekarte edildi.

İD, HOMA yöntemi ile açlık insülin ( $\mu\text{u/ml}$ ) x açlık glikoz ( $\text{mg/ dl}$ ) / 405 formülü kullanılarak hesaplandı ve 2,5 üstü değerler İD açısından anlamlı olarak değerlendirildi.

Serum asprosin seviyesi çalışılması amacıyla -80 derece dolapta saklanan numuneler uygun şekilde çalışılacağı yere transfer edildi. Numuneler kit kılavuzu doğrultusunda oda ısısına gelmesi beklenerek hazır hale getirildi.

Serum asprosin seviyeleri EH4176 katalog nolu ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit) human asprosin ticari kiti kullanılarak çalışıldı. Kitin saptama aralığı 1.563-100 ng/ml idi. (intra-assay cv was  $<8\%$  and inter-assay cv was  $<10\%$ ) Test duyarlılığı 0.938 ng/ml idi. Sandwich ELISA yöntemi ile çalışılan kitlerde Gen5 version 3.11.19 adlı bilgisayar programı ve Biotek 800<sup>TM</sup> TS microplate reader A.B.D. markalı cihaz kullanıldı.

### 3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum -maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher exact testleri kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilerek; normal dağılım gösteren parametreler için Oneway ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerde Kruskal wallis testleri kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılıkların kaynağını incelemede Post Hoc Bonferroni yöntemine başvuruldu. Parametreler arasında farklılıklar gözlenen veriler box-plot ve scatter dot grafikleri yardımı ile grafiklendirilerek özetlendi. Asprosin (ng/mL) değeri ile diğer parametreler arasındaki ilişkinin belirlenmesi için Spearman korelasyon analizine başvuruldu. Çoklu değişkenli lineer regresyon modeli kullanılarak Asprosin (ng/mL) değerine olan etkileri incelendi. Çalışmada yer alan hastaların gruplar baz alınarak Asprosin (ng/mL) sensitivite (duyarlılık) ve spesifite

(özgüllük) değerleri hesaplandı, ayrıca ROC eğrisi altında kalan alan incelenerek, cut off değeri belirlendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi  $p < 0,05$  olarak alındı.



## 4. BULGULAR

### 4.1. ÇALIŞMAYA ALINAN HASTALARA İLİŞKİN PARAMETRELERİN İNCELENMESİ

Çalışmaya NAYKH tanılı 59 hasta ve yağlı karaciğer hastalığı olmayan 29 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların USG değerlendirmesine göre 33'ü Grade 1, 17'si Grade 2, 9'u Grade 3'tü. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 70 (% 79,5)'inin kadın, 18 (% 20,5)'inin ise erkek olduğu saptandı.

Hastaların yaş ortalamaları 37,3±9,9 yıl olduğu tespit edildi. Boy ortalamaları 165,2±7,9 cm, vücut ağırlığı ortalamaları 79,8±10,8 kg, VKİ ortalamalarının ise 29,2±3,2 kg/m<sup>2</sup> olduğu belirlendi. Bel çevresinin ortalamaları 93,1±8,7 cm iken, kalça çevresinin ortalaması da 110,2±9,4 cm olduğu tespit edildi (Tablo 4).

**Tablo 4. Çalışmaya alınan olguların genel özellikleri**

	Frekans (n)	Yüzde (%)
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	18	20,5
Kadın	70	79,5
	<b>Ort±ss</b>	<b>Med (Min-Maks)</b>
Yaş	37,3±9,9	37 (18-57)
Boy (cm)	165,2±7,9	164 (150-190)
Ağırlık (kg)	79,8±10,8	78 (63-117)
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29,2±3,2	28,6 (22-35)
Bel çevresi (cm)	93,1±8,7	93,5 (78-125)
Kalça çevresi (cm)	110,2±9,4	108 (95-134)

*Ort: Ortalama, ss: standart sapma, Med: Medyan (ortanca), Min: Minimum, maks: Maksimum VKİ: vücut kitle indeksi*

Tüm gruplara ait laboratuvar bulgularının ortalama ve dağılım aralıkları Tablo 5'de özetlendi.

**Tablo 5. Çalışmaya alınan olguların laboratuvar bulgularının incelenmesi**

	Ort±ss	Med (Min-Maks)
Glukoz (mg/dl)	88,7±7,7	90 (67-99)
İnsülin (mU/L)	10,2±6,8	8,9 (2-40,5)
HOMA-IR	2,28±1,6	1,9 (0,4-9,1)
Asprosin (ng/mL)	10,2±6,6	8,27 (1,09-28,18)
Üre (mg/dl)	24,3±8,5	22 (12-80)
Kreatinin (mg/dl)	0,67±0,14	0,65 (0,44-1,10)
Albümin (g/L)	42,0±2,6	42 (36-49)
Protein (g/L)	71,8±4,1	72 (61-79)
Sodyum (mmol/L)	139,3±2,2	139 (131-143)
Potasyum (mmol/L)	4,42±0,3	4,4 (3,9-5,7)

Tablo 5'in devamı

Ürik asit (mg/dl)	4,56±1,2	4,39 (1,5-8,5)
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,09±0,04	0,08 (0,0-0,2)
Total bilirubin (mg/dl)	0,57±0,48	0,45 (0,26-4,6)
Trigliserid (mg/dl)	161,9±88,2	135 (52-542)
HDL (mg/dl)	53,1±10,9	52 (30-101)
LDL (mg/dl)	139,1±37,3	136 (68-252)
Total kolesterol (mg/dl)	215,3±50,1	209,5 (117-373)
Alt (U/L)	18,9±10,3	17 (6-70)
Ast (U/L)	19,0±4,2	18,5 (11-36)
LDH (U/L)	189,8±29,4	189 (126-283)
GGT (U/L)	19,3±12,2	16 (8-93)
ALP (U/L)	68,3±22,9	64,5 (6,1-153)
WBC (1000/mikroL)	7,28±1,9	2,25 (3,9-11,8)
RBC (1000000/mikroL)	4,66±0,4	4,6 (3,6-5,9)
HB (g/dl)	12,9±1,7	13,1 (7,8-16)
HCT (%)	38,6±4,2	39 (26-47)
MCV (fL)	82,9±7,8	85 (57-95)
RDW (%)	14,7±2,6	14 (12,5-28)
PLT (1000/mikroL)	266,2±60,9	255 (159-462)
#NEU (1000/mikroL)	4,4±1,5	4,2 (1,7-8,2)
#LYM (1000/mikroL)	2,04±0,7	1,95 (0,5-3,8)
#MON (1000/mikroL)	0,57±0,18	0,6 (0,3-1,0)
#EOS (1000/mikroL)	0,20±0,2	0,2 (0-1,2)
#BAS (1000/mikroL)	0,04±0,05	0 (0-0,3)
MPV (fL)	8,9±0,9	8,8 (7-11,4)

Ort: Ortalama, ss: standart sapma, Med: Medyan (ortanca), Min: Minimum, maks: Maksimum, HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, WBC: White blood cell, RBC: Red blood cell, HB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, MCV: Mean corpuscular volume, RDW: Red cell distribution width, PLT: Platelet, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, MON: Monosit, EOS: Eozinofil, BAS: Bazofil, MPV: Mean platelet volume

## 4.2. NAYKH OLAN HASTA GRUBU İLE SAĞLIKLI KONTROL GRUBU ARASINDAKİ FARKLILIKLARIN İNCELENMESİ

NAYKH olan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında cinsiyet ( $p=0,099$ ), yaş ( $p=0,989$ ) ve boy (cm) ( $p=0,221$ ) bulguları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Hasta grubunda yer alanların ağırlık (kg) ( $p=0,003$ ), VKİ ( $\text{kg/m}^2$ ) ( $p=0,012$ ), bel çevresi (cm) ( $p=0,002$ ) ve kalça çevresi (cm) ( $p=0,017$ ) değerleri, kontrol grubunda olanların ortalama değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6. NAYKH olan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna ait genel özelliklerdeki farklılıkların incelenmesi**

Ölçümler	Hasta (n=59)	Kontrol (n=29)	p
	n(%)	n(%)	
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	15 (25,4)	3 (10,3)	0,099
Kadın	44 (74,6)	26 (89,7)	
	<b>Hasta (n=59)</b>	<b>Kontrol (n=29)</b>	<b>p</b>
Yaş	37,3±10,1	37,1±9,6	0,989 <sup>a</sup>
Boy (cm)	166,2±8,8	163,3±5,1	0,221 <sup>b</sup>
	165 (150-190)	163 (155-178)	
Ağırlık (kg)	82,3±11,4	74,7±7,1	<b>0,003**<sup>a,b</sup></b>
	80 (65-117)	75 (63-90)	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29,8±3,2	28,1±2,8	<b>0,012**<sup>a,b</sup></b>
	29,7 (22-35)	27,3 (23,4-34)	
Bel çevresi (cm)	95,0±9,1	89,3±6,7	<b>0,002**<sup>a,b</sup></b>
	95 (78-125)	88 (78-110)	
Kalça çevresi (cm)	111,9±9,9	106,9±7,1	<b>0,017**<sup>a,b</sup></b>
	110 (95-134)	105 (98-130)	

\*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ , a: bağımsız student t-test: Ort±ss, b: Mann whitney u test: Ort±ss, Med(Min-Maks), c: ki-kare, p2: Post Hoc Bonferroni test; Ort: Ortalama, ss: standart sapma, Med: Medyan (ortanca), Min: Minimum, maks: Maksimum VKİ: Vücut kitle indeksi

Laboratuvar bulguları açısından NAYKH olan grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında saptanan farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7. NAYKH olan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki laboratuvar bulgularındaki farklılıkların incelenmesi**

Ölçümler	Hasta	Kontrol	p
	(n=59)	(n=29)	
	Ort±ss Med (Min-Maks)	Ort±ss Med (Min-Maks)	
Glukoz (mg/dl)	88,9±7,7 91 (70-98)	88,4±7,8 89 (67-99)	0,722
İnsülin (mU/L)	10,9±7,4 8,7 (2-40,5)	8,6±4,9 7,8 (2,2-22)	0,248
HOMA-IR	2,48±1,8 2 (0,4-9,1)	1,88±1,1 1,8 (0,4-4,7)	0,180
Asprosin (ng/mL)	9,9±6,4 8,27 (1,1-28,2)	10,7±7,1 7,99 (1,5-24,5)	0,719
Üre (mg/dl)	24,7±9,6 23 (12-80)	23,7±5,7 22 (16-39)	0,943
Kreatinin (mg/dl)	0,67±0,1 0,66 (0,45-1,0)	0,66±0,2 0,65 (0,44-1,1)	0,673
Albümin (g/L)	41,8±2,7 41 (37-49)	42,6±2,5 43 (36-47)	0,065
Protein (g/L)	71,2±4,1 71 (61-79)	73,1±3,8 73 (67-79)	0,051
Sodyum (mmol/L)	139,4±2,0 139 (132-143)	139,2±2,6 139 (131-143)	0,943
Potasyum (mmol/L)	4,45±0,4 4,44 (4-5,7)	4,38±0,3 4,3 (3,9-4,98)	0,390

Tablo 7'nin devamı

Ürik asit (mg/dl)	4,65±1,3 4,5 (1,5-8,5)	4,38±0,9 4,3 (2,8-7)	0,434
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,09±0,04 0,08 (0-0,2)	0,1±0,04 0,09 (0-0,2)	0,285
Total bilirubin (mg/dl)	0,59±0,6 0,43 (0,26-4,6)	0,54±0,18 0,51 (0,33-0,93)	0,277
Trigliserid (mg/dl)	165,7±75,0 141 (63-354)	154,1±111,5 124 (52-542)	0,080
HDL (mg/dl)	52,6±11,7 51 (32-101)	54,2±9,6 53 (30-77)	0,199
LDL (mg/dl)	139,1±33,9 138 (68-252)	139,1±44,1 128 (80-251)	0,654
Total kolesterol (mg/dl)	213,9±45,2 209 (117-373)	218,0±59,5 212 (133-368)	0,940
Alt (U/L)	20,2±11,3 17 (6-70)	16,4±7,3 16 (6-37)	0,150
Ast (U/L)	19,1±4,2 19 (11-36)	18,8±4,1 18 (12-28)	0,755
LDH (U/L)	191,9±31,6 189 (126-283)	185,6±24,0 189 (142-227)	0,435
GGT (U/L)	19,6±12,4 16 (8-93)	18,6±12,2 15 (8-72)	0,479
ALP (U/L)	67,1±21,2 66 (6,1-122)	70,8±26,4 62 (35-153)	0,891
WBC (1000/mikroL)	7,29±1,8 7,2 (3,9-11,8)	7,3±2,1 7,4 (4-11,8)	0,940
RBC (1000000/mikroL)	4,66±0,4 4,6 (3,6-5,6)	4,7±0,4 4,6 (4-5,9)	0,821
HB (g/dl)	13,0±13,2 13,2 (7,8-16)	12,8±1,6 12,8 (7,9-15,7)	0,494
HCT (%)	38,6±4,5 39 (26-47)	38,5±3,7 38 (27,3-46)	0,883
MCV (fL)	82,9±7,7 85 (57-94)	83,0±8,1 85 (61-95)	0,961
RDW (%)	14,8±2,9 14 (12,5-28)	14,5±1,9 14 (12,5-21)	0,915
PLT (1000/mikroL)	260,3±57,9 252 (159-462)	278,0±66,1 264 (161-419)	0,198
#NEU (1000/mikroL)	4,38±1,4 4,1 (1,7-8,2)	4,5±1,6 4,5 (2-8)	0,845
#LYM (1000/mikroL)	2,0±0,7 2 (0,5-3,8)	2,0±0,7 1,9 (0,8-3,5)	0,883
#MON (1000/mikroL)	0,58±0,2 0,6 (0,3-1,0)	0,56±0,2 0,6 (0,3-1,0)	0,701
#EOS (1000/mikroL)	0,22±0,2 0,2 (0-1,2)	0,16±0,1 0,1 (0-0,5)	0,389
#BAS (1000/mikroL)	0,04±0,05 0 (0-0,3)	0,03±0,04 0,0 (0-0,1)	0,449
MPV (fL)	8,88±0,9 8,8 (7-11,4)	9,0±0,9 8,9 (7,1-10,9)	0,606

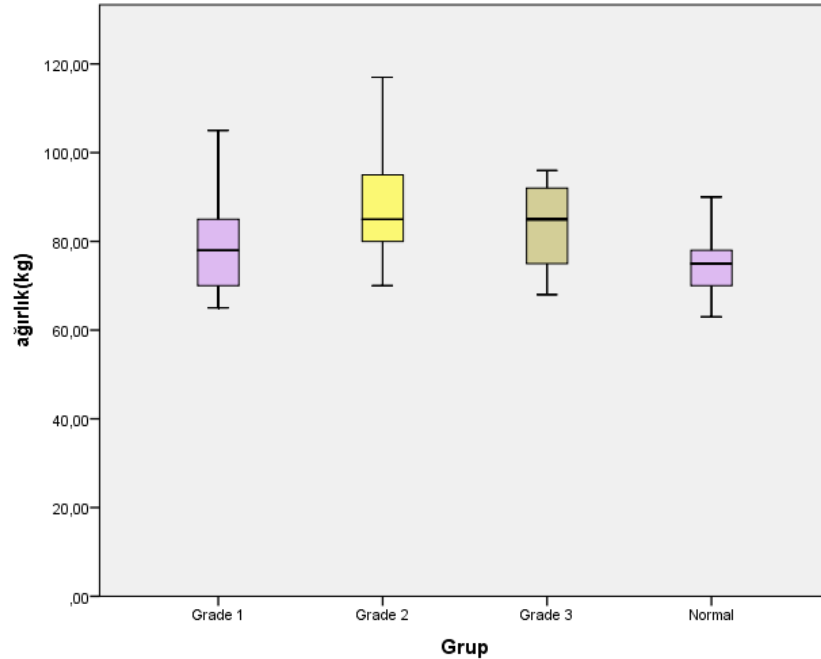
\*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ ,  $p$ : Mann whitney u test: Ort±ss, Med(Min-Maks), Ort: Ortalama, ss: standart sapma, Med: Medyan (ortanca), Min: Minimum, maks: Maksimum HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalin fosfataz, WBC: White blood cell, RBC: Red blood cell, HB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, MCV: Mean corpuscular volume, RDW: Red cell distribution width, PLT: Platelet, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, MON: Monosit, EOS: Eozinofil, BAS: Bazofil, MPV: Mean platelet volume

### 4.3. ULTRASONOGRAFİK DERECELENDİRMEYE GÖRE OLUŞTURULAN GRUPLARDA BAKILAN PARAMETRELERDEKİ FARKLILIKLARIN İNCELENMESİ

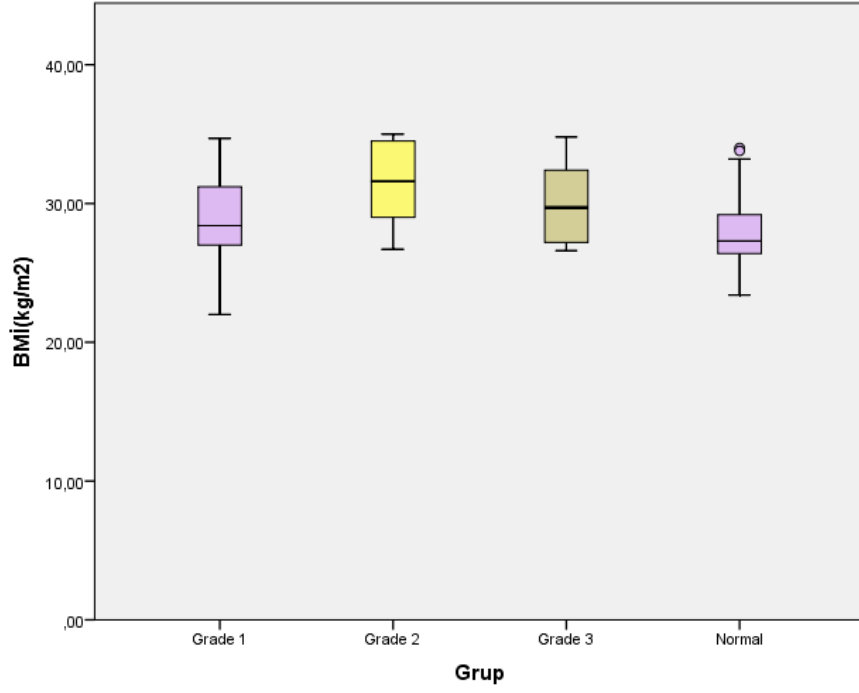
Hastaların cinsiyet değişkeni ile gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p=0,309$ ;  $p>0,05$ ).

Yaş ( $p=0,989$ ) ve boy (cm) ( $p=0,575$ ) bulguları gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ( $p>0,05$ ).

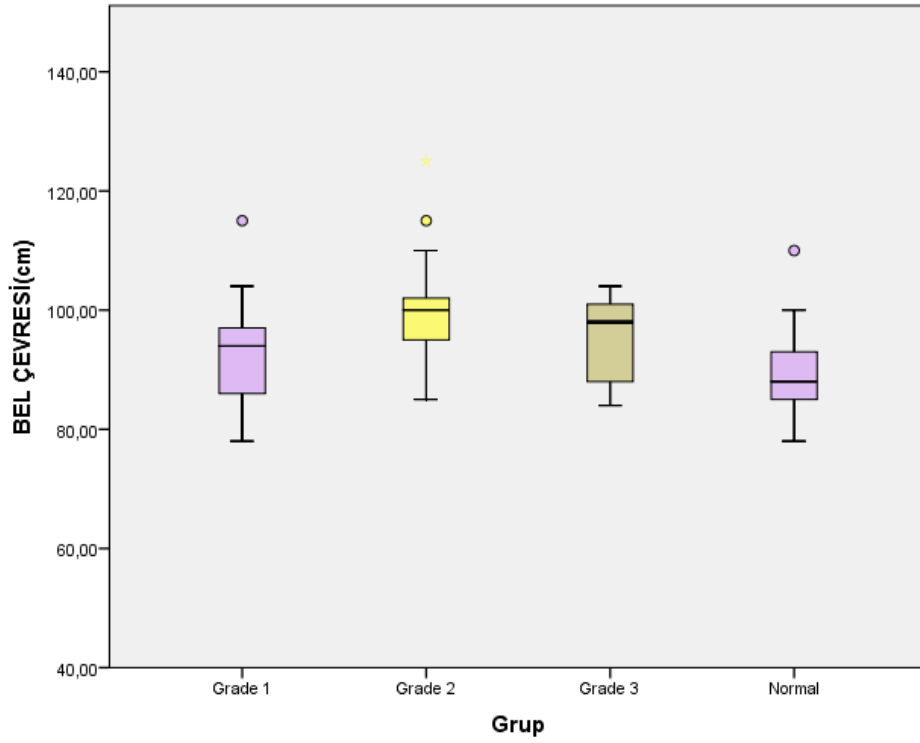
Hastaların vücut ağırlığı (kg) ( $p=0,001$ ), VKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) ( $p=0,007$ ), bel çevresi (cm) ( $p<0,001$ ) ve kalça çevresi (cm) ( $p=0,001$ ) değerleri gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık içerdiği gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Gruplar arasındaki farklılığın kaynağı Post hoc bonferroni yöntemi ile incelendiğinde; Grade 2 grubunda yer alan hastaların ağırlık (kg), VKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), bel çevresi (cm) ve kalça çevresi (cm) değerlerinin Grade 1 ve kontrol grubunda yer alanların ortalama bulgularına göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edildi ( $p<0,05$ ) (Tablo 8; Şekil 1; Şekil 2; Şekil 3; Şekil 4).



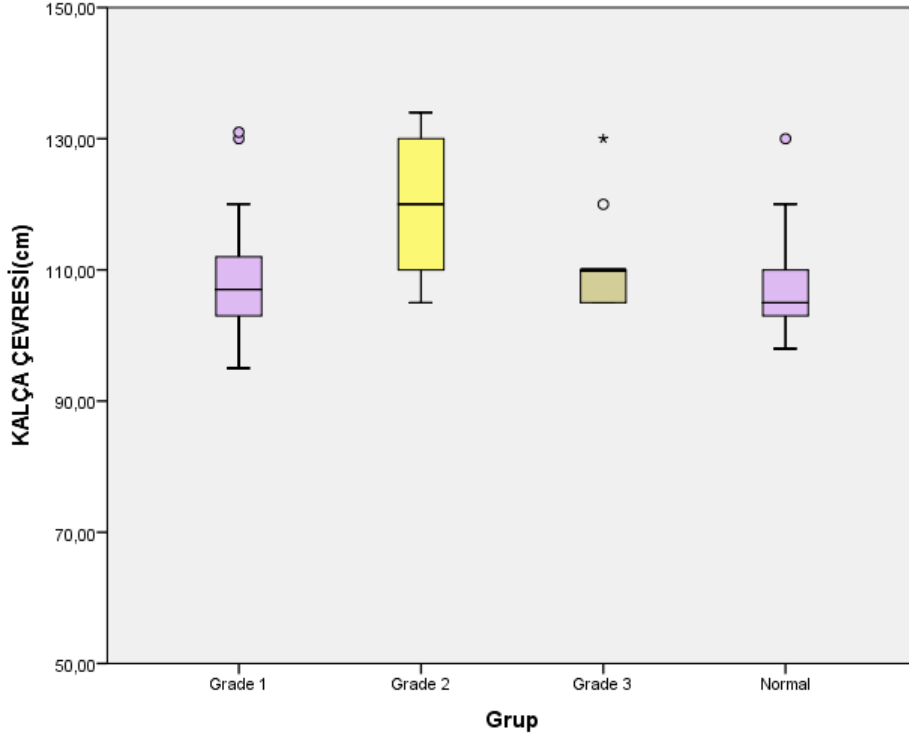
Şekil 1. Ağırlık (kg) bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar



Şekil 2. VKİ (kg/m<sup>2</sup>) bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar



Şekil 3. Bel çevresi (cm) bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar



Şekil 4. Kalça çevresi (cm) bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar

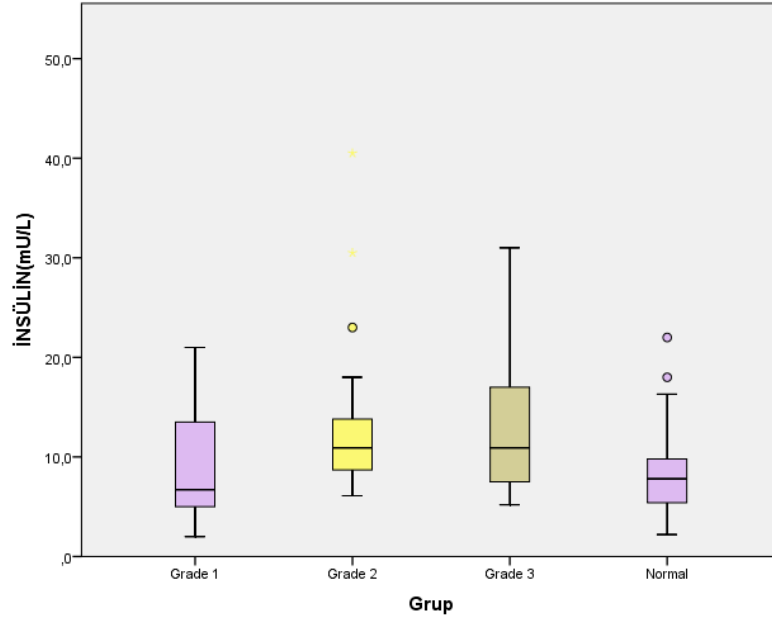
Tablo 8. Ultrasonografik derecelendirmeye göre oluşturulan grupların genel özellikleri bakımından saptanan farklılıklarının incelenmesi

Ölçümler	Grade 1 (n=33)	Grade 2 (n=17)	Grade 3 (n=9)	Kontrol (n=29)	p1	
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)		
<b>Cinsiyet</b>						
Erkek	7 (21,2)	5 (29,4)	3 (33,3)	3 (10,3)	0,309	
Kadın	26 (78,8)	12 (70,6)	6 (66,7)	26 (89,7)		
	Grade 1 (n=33)	Grade 2 (n=17)	Grade 3 (n=9)	Normal (n=29)	p1	p2
Yaş	37,5±10,6	36,6±10,0	37,9±9,8	37,1±9,6	0,989 <sup>a</sup>	
Boy (cm)	165,4±8,4 165 (150-183)	167,5±9,8 165 (153-190)	166,4±9,2 165 (155-181)	163,3±5,1 163 (155-178)	0,575 <sup>b</sup>	
Ağırlık (kg)	78,9±9,9 78 (65-105)	88,2±12,6 85 (70-117)	83,1±10,1 85 (68-96)	74,7±7,1 75 (63-90)	0,001 <sup>**b</sup>	2-1: p=0,012 2-N: p<0,001
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,9±3,1 28,4 (22-34,7)	31,4±3,1 31,6 (26,7-35)	30,0±3,2 29,7 (26,6-34,8)	28,1±2,8 27,3 (23,4-34)	0,007 <sup>**b</sup>	2-1: p=0,033 2-N: p=0,003
Bel çevresi (cm)	92,1±7,9 94 (89-115)	100,8±9,4 100 (85-125)	94,8±7,6 98 (84-104)	89,3±6,7 88 (78-110)	<0,001 <sup>**b</sup>	2-1: p=0,002 2-N: p<0,001
Kalça çevresi (cm)	108,3±8,6 107 (95-131)	119,1±9,8 120 (105-134)	111,4±8,4 110 (105-130)	106,9±7,1 105 (98-130)	0,001 <sup>**b</sup>	2-1: p<0,001 2-N: p<0,001

\* p<0,05, \*\*p<0,001, a: Oneway Anova test: Ort±ss, b: Kruskal wallis test: Ort±ss, Med(Min-Maks), c: ki-kare, p2: Post Hoc Bonferroni test; Ort: Ortalama, ss: standart sapma, Med: Medyan (ortanca), Min: Minimum, maks: Maksimum VKİ: Vücut kitle indeksi

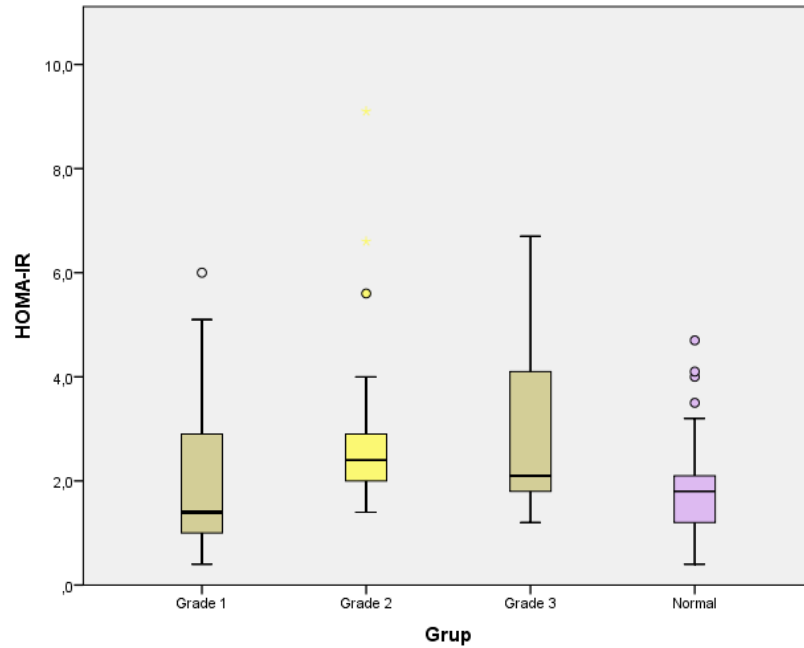
Hastaların insülin (mU/L) (p=0,012), HOMA-IR (p=0,010) ve ürik asit (mg/dl) (p=0,008) değerleri ultrasonografik derecelendirmeye göre oluşturulan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık içerdiği saptandı (p<0,05). Gruplar arasındaki farklılığın kaynağı Post Hoc Bonferroni testi ile incelendiğinde; Grade 2'de yer alan hastaların insülin (mU/L) değerlerinin, Grade 1 (p=0,038) ve

kontrol ( $p=0,046$ ) gruplarında yer alanların insülin (mU/L) değerlerine göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edildi ( $p<0,05$ ) (Şekil 5).



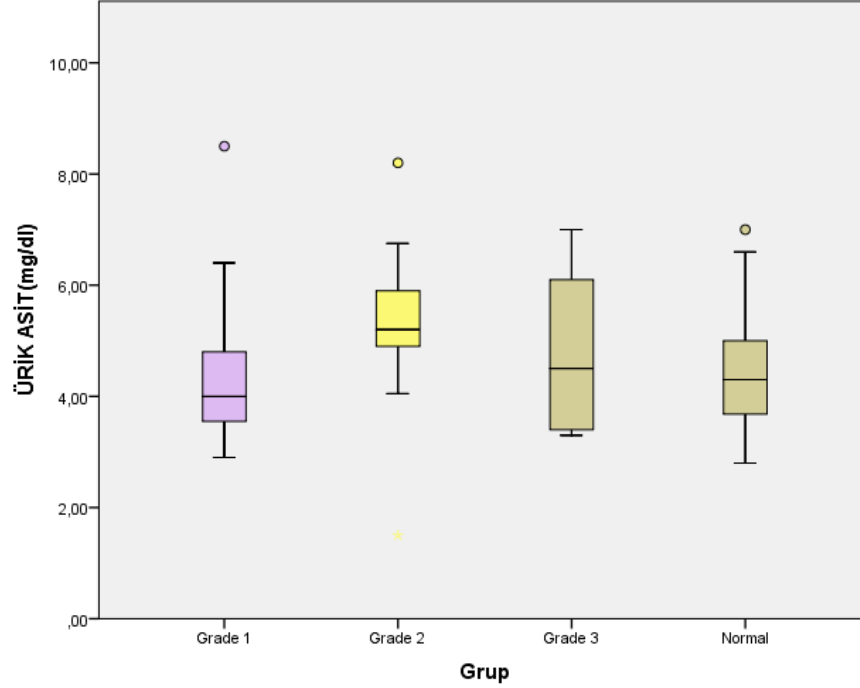
Şekil 5. İnsülin (mU/L) bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar

HOMA-IR değerlerinde saptanan farklılığın kaynağının Grade 2’de yer alan hastaların, kontrol grubunda yer alan ( $p=0,044$ ) hastaların HOMA-IR değerlerine göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı saptandı ( $p<0,05$ ) (Şekil 6).



Şekil 6. HOMA-IR bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar

Ürik asit değerlerinde ise Grade 2’de yer alanların, Grade 1’de yer alan hastaların ortalama değerlerine göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edildi ( $p=0,028$ ;  $p<0,05$ ).



Şekil 7. Ürik asit (mg/dl) bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar

Diğer laboratuvar bulguları açısından ultrasonografik derecelendirmeye göre oluşturulan gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

Tablo 9. Laboratuvar bulgularına ait gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi

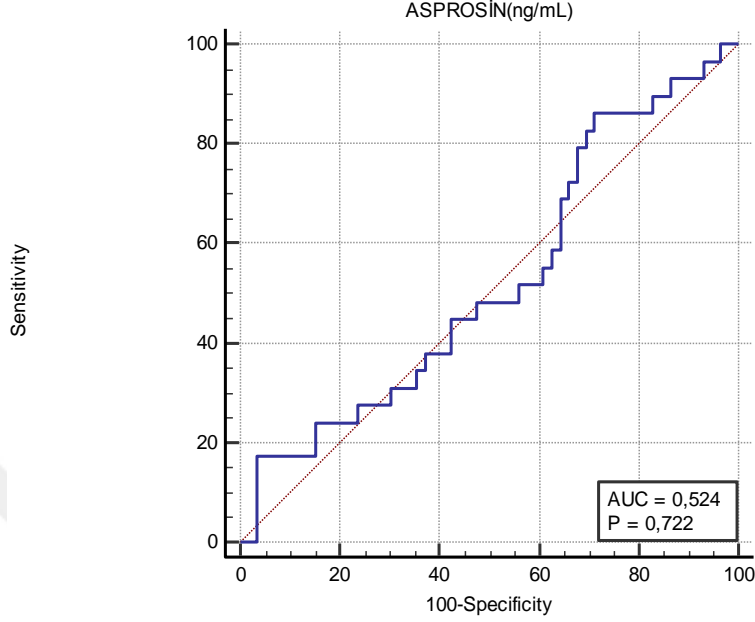
Ölçümler	Grade 1 (n=33)	Grade 2 (n=17)	Grade 3 (n=9)	Normal (n=29)	p1	p2
	Ort±ss Med (Min- Maks)	Ort±ss Med (Min- Maks)	Ort±ss Med (Min- Maks)	Ort±ss Med (Min- Maks)		
Glukoz (mg/dl)	87,1±8,5 89 (70-98)	91,6±4,8 92 (80-98)	90,1±8,1 91 (76-98)	88,4±7,8 89 (67-99)	0,363	
İnsülin (mU/L)	8,6±5,4 6,7 (2-21)	14±9,3 10,9 (6,1-40,5)	13,5±8,1 10,9 (5,2-31)	8,6±4,9 7,8 (2,2-22)	<b>0,012*</b>	2-1; $p=0,038$ 2-N; $p=0,046$
HOMA-IR	1,97±1,4 1,4 (0,4-6)	3,16±2,1 2,4 (1,4-9,1)	3,04±1,8 2,1 (1,2-6,7)	1,88±1,1 1,8 (0,4-4,7)	<b>0,010*</b>	2-N; $p=0,044$
Asprosin (ng/mL)	9,4±5,3 8,7 (1,09-26,3)	11,4±7,5 8,3 (1,17-28,2)	9,1±8,1 4,26 (2,1-21,1)	10,7±7,1 7,99 (1,5-24,5)	0,648	
Üre (mg/dl)	22,8±6,0 22 (12-41)	27,0±15,1 25 (16-80)	27,2±6,1 27 (16-36)	23,7±5,7 22 (16-39)	0,295	
Kreatinin (mg/dl)	0,67±0,1 0,66 (0,47-1)	0,66±0,14 0,62 (0,45-0,88)	0,7±0,2 0,66 (0,46-1)	0,66±0,2 0,65 (0,44-1,1)	0,904	
Albümin (g/L)	41,6±2,9 41 (37-47)	41,4±1,9 42 (37,5-45)	42,9±3,3 43 (38-49)	42,6±2,5 43 (36-47)	0,182	

Tablo 9'un devamı

Protein (g/L)	70,8±3,9 70 (61-78)	70,8±3,9 71 (64-78)	73,0±4,9 74 (65-79)	73,1±3,8 73 (67-79)	0,107
Sodyum (mmol/L)	139,5±1,8 139 (135-143)	139,1±1,4 139 (136-141)	139,8±3,4 141 (132-143)	139,2±2,6 139 (131-143)	0,546
Potasyum (mmol/L)	4,45±0,3 4,44 (4-5,7)	4,44±0,5 4,28 (4-5,5)	4,46±0,3 4,49 (4-5)	4,38±0,3 4,3 (3,9-4,98)	0,661
Ürik asit (mg/dl)	4,27±1,2 4 (2,9-8,5)	5,3±1,4 5,2 (1,5-8,2)	4,8±1,4 4,5 (3,3-7)	4,38±0,9 4,3 (2,8-7)	<b>0,008**</b> 2-1; p=0,028
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,08±0,04 0,07 (0,0-0,2)	0,09±0,04 0,1 (0,0-0,2)	0,10±0,04 0,09 (0,1-0,2)	0,1±0,04 0,09 (0-0,2)	0,383
Total bilirubin (mg/dl)	0,49±0,3 0,42 (0,26-1,32)	0,54±0,22 0,53 (0,26-0,94)	1,03±1,4 0,52 (0,31-4,6)	0,54±0,18 0,51 (0,33-0,93)	0,273
Trigliserid (mg/dl)	160,6±82,6 134 (63-354)	158,1±48,6 150 (86-263)	198,8±85,6 174 (113-337)	154,1±111,5 124 (52-542)	0,178
HDL (mg/dl)	53,8±13,3 52 (32-101)	51,6±9,8 50 (38-74)	50,4±8,6 49 (39-68)	54,2±9,6 53 (30-77)	0,489
LDL (mg/dl)	136,6±33,9 139 (68-235)	139,5±39,0 128 (90-252)	147,7±24,5 153 (110-186)	139,1±44,1 128 (80-251)	0,725
Total kolesterol (mg/dl)	211,6±45,3 211 (117-348)	214,2±51,3 202 (168-373)	221,9±35,1 230 (171-288)	218,0±59,5 212 (133-368)	0,863
Alt (U/L)	18,3±8,9 17 (6-47)	19,6±9,1 17 (7-46)	28,4±18,9 25 (7-70)	16,4±7,3 16 (6-37)	0,197
Ast (U/L)	18,5±3,5 19 (11-25)	19,2±3,8 18 (14-28)	21,3±6,5 21 (14-36)	18,8±4,1 18 (12-28)	0,664
LDH (U/L)	190,8±30,5 184 (142-283)	191,9±39,9 188 (126-257)	195,9±17,8 196 (158-222)	185,6±24,0 189 (142-227)	0,747
GGT (U/L)	16,9±7,4 14 (8-34)	19,8±6,4 18 (11-36)	29,1±25,9 22 (9-93)	18,6±12,2 15 (8-72)	0,112
ALP (U/L)	66,6±23,5 64 (6,1-122)	67±19,8 68 (34-101)	69,1±16,5 66 (42-95)	70,8±26,4 62 (35-153)	0,978
WBC (1000/mikroL)	6,9±1,8 6,6 (3,9-9,9)	7,9±1,8 8,1 (5,4-11,5)	7,5±1,9 7,2 (5,4-11,8)	7,3±2,1 7,4 (4-11,8)	0,504
RBC (1000000/mikroL)	4,6±0,4 4,6 (3,6-5,4)	4,7±0,3 4,6 (4,2-5,2)	4,8±0,6 4,8 (4-5,6)	4,7±0,4 4,6 (4-5,9)	0,892
HB (g/dl)	12,8±1,9 13 (8,1-16)	13,2±1,8 13,2 (7,8-15)	13,6±1,9 14 (10,9-16,0)	12,8±1,6 12,8 (7,9-15,7)	0,576
HCT (%)	38,1±4,6 38 (28-47)	38,8±4,6 39,7 (26-44)	40,0±4,2 40 (35-46)	38,5±3,7 38 (27,3-46)	0,732
MCV (fL)	82,4±7,3 84 (57-91)	82,8±8,5 85 (58-94)	84,5±8,1 86 (64-90)	83,0±8,1 85 (61-95)	0,615
RDW (%)	15,2±3,5 14 (12,5-28)	14,3±1,6 13,7 (12,8-19)	14,6±1,9 14 (13,2-19)	14,5±1,9 14 (12,5-21)	0,974
PLT (1000/mikroL)	262,7±60,7 252 (182-462)	2663,1±56,4 260 (159-373)	246,3±54,2 214 (189-348)	278,0±66,1 264 (161-419)	0,471
#NEU (1000/mikroL)	4,1±1,3 4,1 (1,7-6,6)	4,8±1,7 4,9 (2,4-8,1)	4,6±1,5 4,2 (3,6-8,2)	4,5±1,6 4,5 (2-8)	0,613
#LYM (1000/mikroL)	1,99±0,8 1,9 (0,5-3,5)	2,21±0,7 2,2 (1,3-3,8)	1,93±0,8 1,7 (0,7-2,8)	2,0±0,7 1,9 (0,8-3,5)	0,753
#MON (1000/mikroL)	0,57±0,2 0,5 (0,3-1,0)	0,61±0,2 0,6 (0,4-1,0)	0,55±0,2 0,6 (0,3-0,8)	0,56±0,2 0,6 (0,3-1,0)	0,835
#EOS (1000/mikroL)	0,21±0,2 0,2 (0-1,2)	0,2±0,1 0,2 (0,1-0,7)	0,33±0,3 0,3 (0,1-1,1)	0,16±0,1 0,1 (0-0,5)	0,360
#BAS (1000/mikroL)	0,04±0,06 0 (0-0,3)	0,05±0,05 0,1 (0,0-0,1)	0,04±0,05 0,0 (0,0-0,1)	0,03±0,04 0,0 (0,0-1)	0,650
MPV (fL)	8,8±0,8 8,8 (7,0-10,5)	8,77±0,9 9 (7,3-10,2)	9,3±1,2 8,8 (8,1-11,4)	9,0±0,9 8,9 (7,1-10,9)	0,853

\*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ ,  $p_1$ : Kruskal wallis test: Ort±ss, Med(Min-Maks),  $p_2$ : Post Hoc Bonferroni test; Ort: Ortalama, ss: standart sapma, Med: Medyan (ortanca), Min: Minimum, maks: Maksimum HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, WBC: White blood cell, RBC: Red blood cell, HB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, MCV: Mean corpuscular volume, RDW: Red cell distribution width, PLT: Platelet, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, MON: Monosit, EOS: Eozinofil, BAS: Bazofil, MPV: Mean platelet volume

#### 4.4. ASPROSİN HORMONUN TANISAL PERFORMANS TESTİ İLE İNCELENMESİ



Şekil 8. Gruplar açısından Asprosin (ng/mL) değerine ilişkin Roc eğrisi

Tablo 10. Hastaların Asprosin (ng/mL) değerinin gruplar açısından tanısal test performansı

	Asprosin (ng/mL)
AUC 95%-CI (%)	0,524 (0,414-0,631)
Cut-off	>5,185
Sensitive (%)95%-CI (%)	86,21 (68,3-96,1)
Spesitive 95%-CI (%)	28,81 (17,8-42,1)
PPV 95%-CI (%)	37,3 (32,4-42,5)
NPV 95%-CI (%)	81,0 (61,1-92,0)
<b>p</b>	0,722

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ , Roc curve test

Hastaların Asprosin (ng/mL) değerleri gruplar açısından tanısal test performansı Roc curve testi ile incelendi. Yapılan analiz sonucunda çalışmada yer alan gruplar açısından hastaların asprosin (ng/mL) ile olan tanısal test performansı istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ( $p=0,722$ ;  $p < 0,05$ ) (Şekil 8).

Tablo 11. Olguların asprosin (ng/mL) değerleri ile bakılan diğer parametreler arasındaki ilişkisi

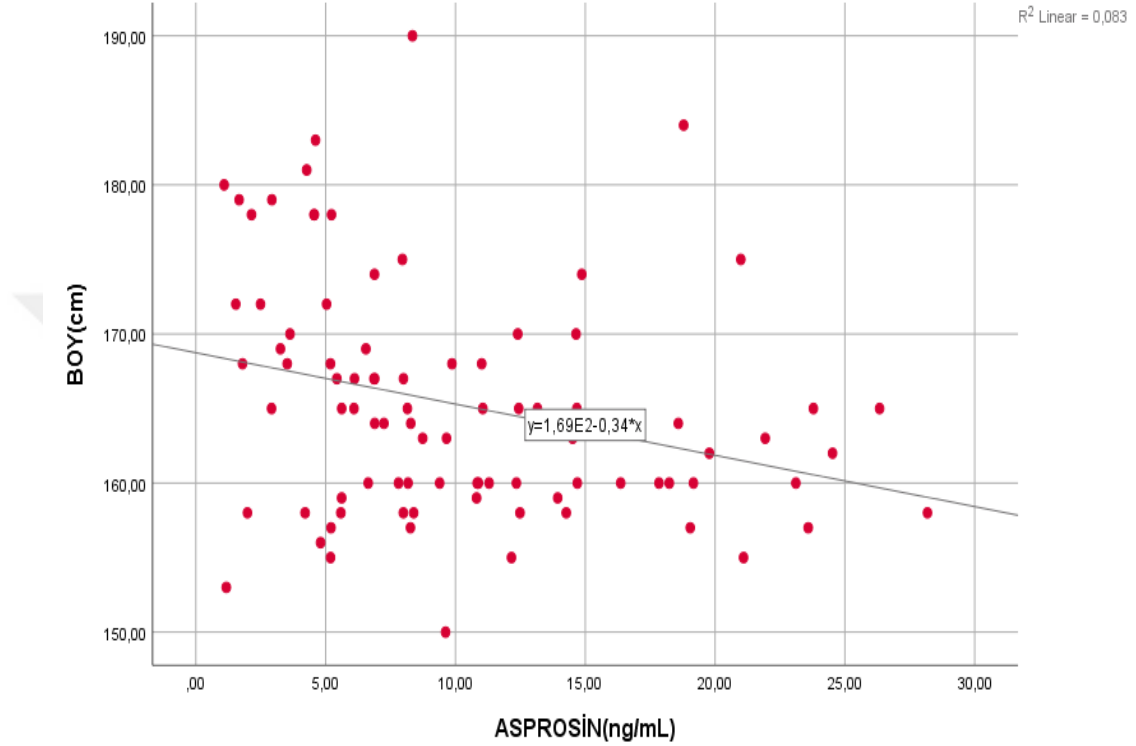
	Asprosin (ng/mL)	
	r	<b>p<sup>r</sup></b>
Yaş	-0,090	0,407
Boy (cm)	-0,323**	<b>0,002</b>

Tablo 11'in devamı

Ağırlık (kg)	0,049	0,650
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0,378**	<0,001
Bel çevresi (cm)	0,117	0,276
Kalça çevresi (cm)	0,395**	<0,001
Glukoz (mg/dl)	0,125	0,245
İnsülin (mU/L)	0,246*	0,021
HOMA-IR	0,260*	0,014
Üre (mg/dl)	-0,065	0,545
Kreatinin (mg/dl)	-0,241*	0,024
Albümin (g/L)	-0,172	0,109
Protein (g/L)	0,006	0,954
Sodyum (mmol/L)	0,017	0,872
Potasyum (mmol/L)	0,112	0,299
Ürik asit (mg/dl)	-0,030	0,784
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,047	0,662
Total bilirubin (mg/dl)	0,013	0,906
Trigliserid (mg/dl)	-0,120	0,266
HDL (mg/dl)	0,170	0,114
LDL (mg/dl)	-0,145	0,179
Total kolesterol (mg/dl)	-0,162	0,132
Alt (U/L)	-0,031	0,776
Ast (U/L)	0,045	0,679
LDH (U/L)	0,180	0,094
GGT (U/L)	-0,128	0,234
ALP (U/L)	-0,018	0,871
WBC (1000/mikroL)	0,099	0,359
RBC (1000000/mikroL)	-0,275**	0,009
HB (g/dl)	-0,327**	0,002
HCT (%)	-0,374**	<0,001
MCV (fL)	-0,171	0,111
RDW (%)	0,098	0,366
PLT (1000/mikroL)	0,020	0,857
#NEU (1000/mikroL)	0,057	0,595
#LYM (1000/mikroL)	0,116	0,282
#MON (1000/mikroL)	-0,012	0,913
#EOS (1000/mikroL)	-0,091	0,400
#BAS (1000/mikroL)	0,052	0,631
MPV (fL)	0,133	0,217
<b>Asprosin (ng/mL)</b>		
<b>Ort±ss</b>		<b>p<sup>b</sup></b>
<b>Med (Min-Maks)</b>		
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	4,9±4,1	
	4,6 (1,1-18,2)	
Kadın	11,6±6,5	<0,001**
	10,3 (1,2-28,2)	

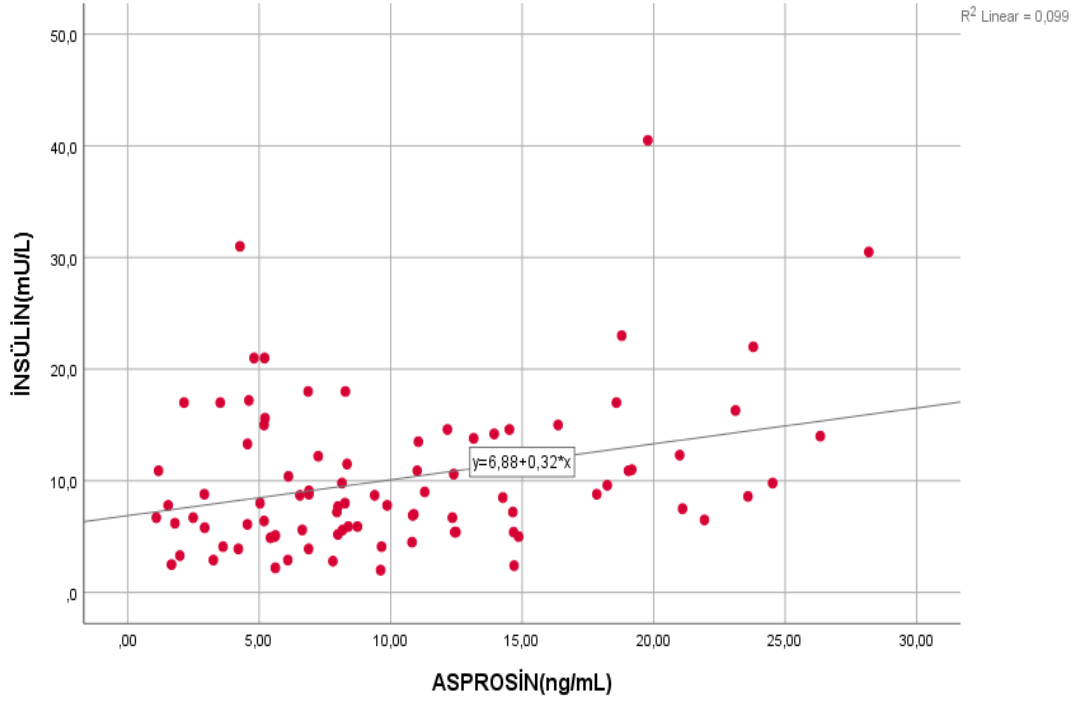
\*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ ,  $r$ : Spearman korelasyon test,  $b$ : Mann whitney u test VKİ: vücut kitle indeksi HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, WBC: White blood cell, RBC: Red blood cell, HB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, MCV: Mean corpuscular volume, RDW: Red cell distribution width, PLT: Platelet, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, MON: Monosit, EOS: Eozinofil, BAS: Bazofil, MPV: Mean platelet volume

Hastaların Asprosin (ng/mL) değeri ile Kreatinin (mg/dl) ( $r=-0,241$ ) ve RBC (1000000/mikroL) ( $r=-0,275$ ) değerleri arasında negatif yönlü zayıf; Boy (cm) ( $r=-0,323$ ), HB (g/dl) ( $r=-0,327$ ) ve HCT (%) ( $r=-0,374$ ) değerleri ile negatif yönlü orta düzey bir ilişki olduğu saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 11; Şekil 9).

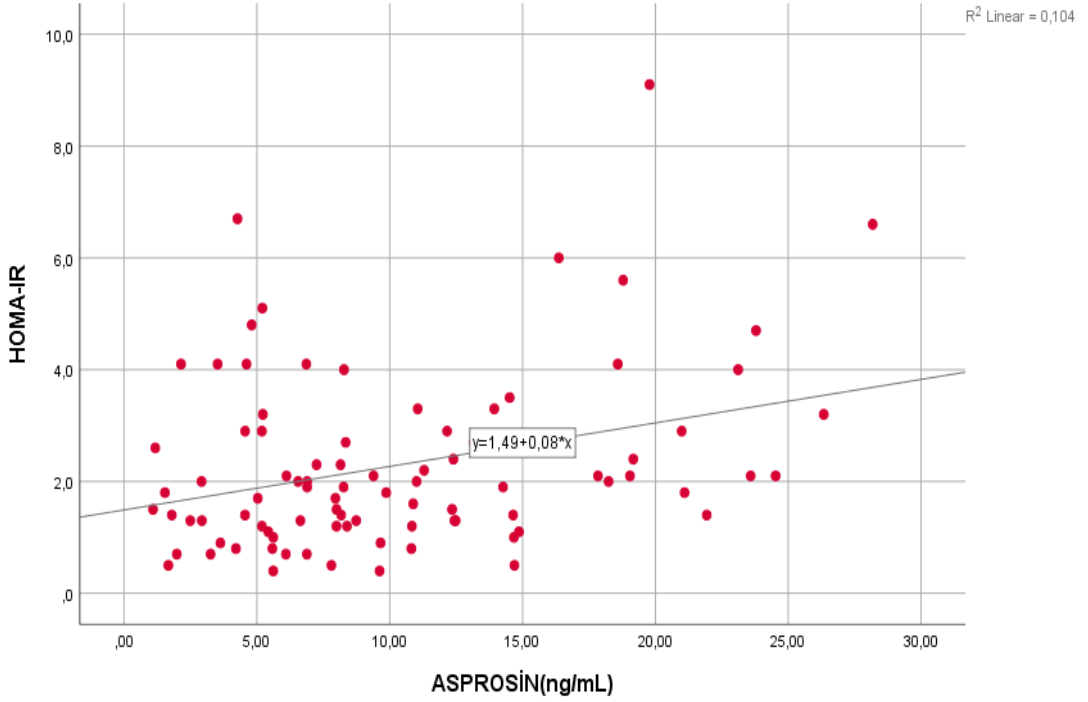


Şekil 9. Asprosin (ng/mL) değeri ile boy (cm) arasındaki ilişki

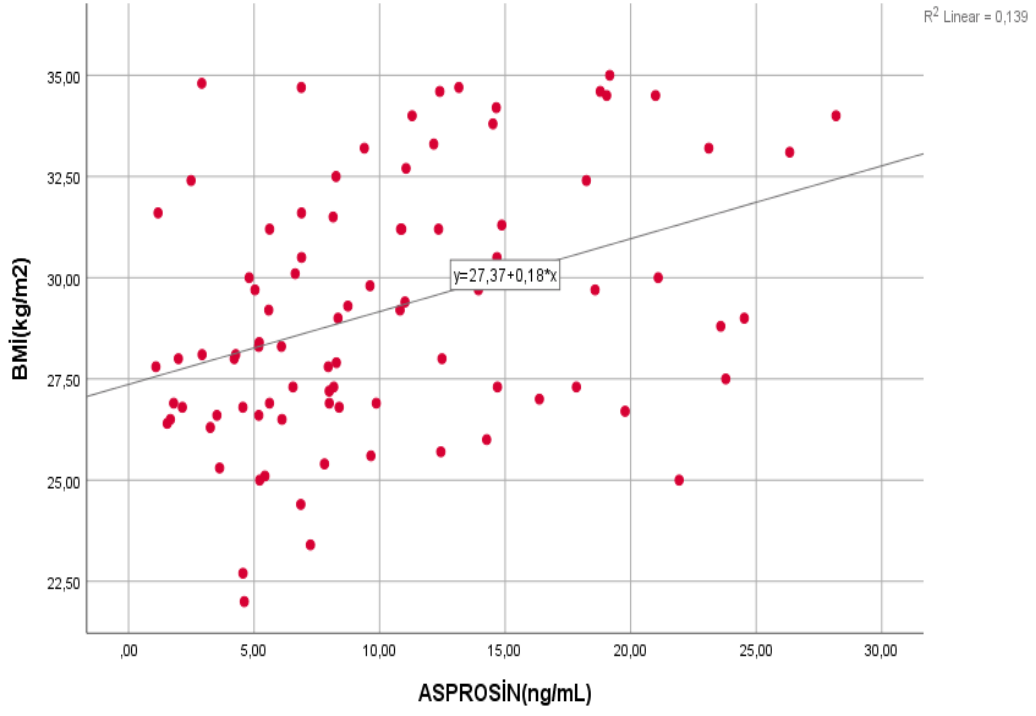
Asprosin (ng/mL) değerleri ile insülin (mU/L) ( $r=0,246$ ) ve HOMA-IR ( $r=0,260$ ) değerleri arasında pozitif yönlü zayıf; VKİ ( $kg/m^2$ ) ( $r=0,378$ ) ve Kalça çevresi (cm) ( $r=0,395$ ) değerleri ile ise pozitif yönlü orta düzey anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ) (Tablo 11; Şekil 10; Şekil 11; Şekil 12; Şekil 13).



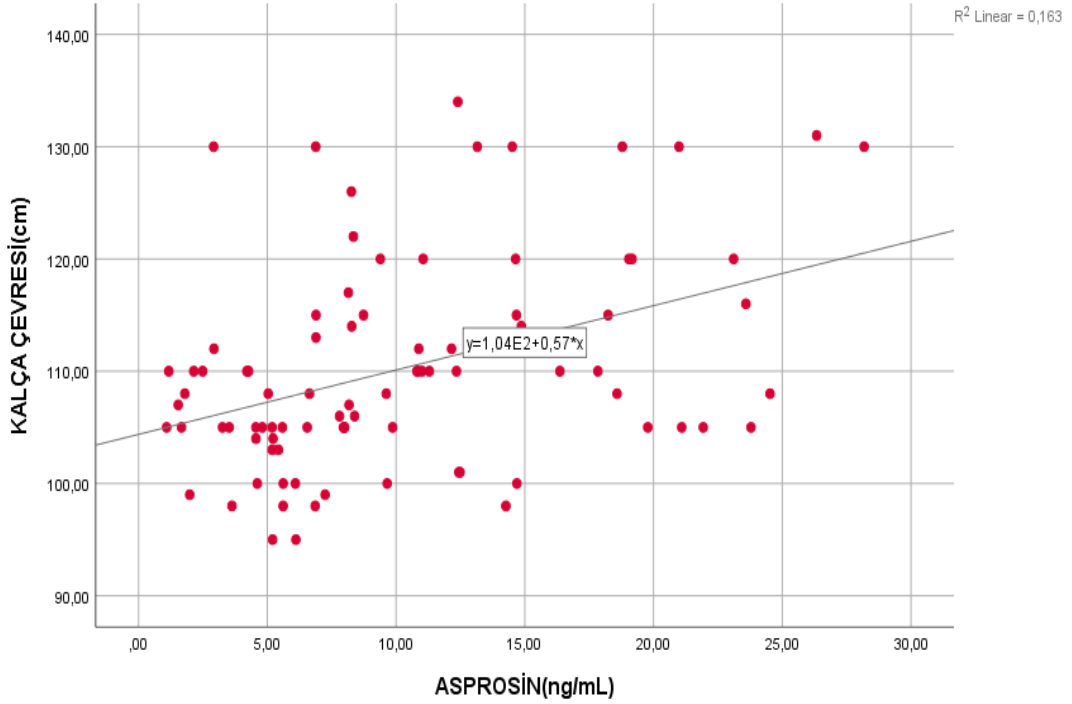
Şekil 10. Asprosin (ng/mL) değeri ile insülin (mU/L) arasındaki ilişki



Şekil 11. Asprosin (ng/mL) değeri ile HOMA-IR değeri arasındaki ilişki



Şekil 12. Asprosin (ng/mL) değeri ile VKİ (kg/m2) arasındaki ilişki



Şekil 13. Asprosin (ng/mL) değeri ile kalça çevresi (cm) arasındaki ilişki

Tablo 11’de asprosin (ng/mL) değeri ile anlamlı ilişki saptanan parametreler Tablo 12’de kurulan modele dahil edildi. Yapılan çoklu regresyon analizinde

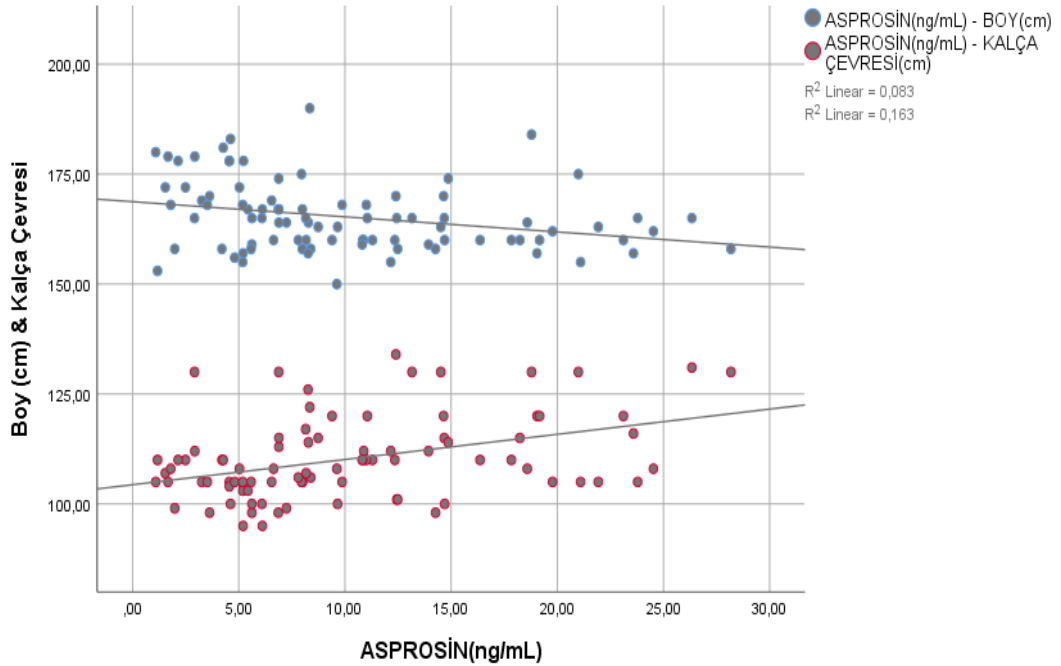
çalışmada yer alan 88 hastanın Asprosin (ng/mL) değeri ile ilgili parametreler arasındaki ilişkinin analiz sonucunda; hastaların boy (cm) ( $p=0,005$ ) ve kalça çevresi (cm) ( $p=0,039$ ) parametreleri ile aralarında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı (Tablo 12; Şekil 14).

**Tablo 12. Asprosin (ng/mL) değeri ile bağımsız parametreler arasındaki ilişki**

Model	Standardize olmayan		Standardize katsayılar	t	p
	katsayılar	Std Hata			
	B		Beta		
Sabit	40,385	15,558		2,596	<b>0,011*</b>
Boy (cm)	-0,284	0,099	-0,340	-2,865	<b>0,005**</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-0,020	0,362	-0,010	-0,055	0,956
Kalça çevresi (cm)	0,257	0,122	0,364	2,104	<b>0,039*</b>
İnsülin (mU/L)	0,141	0,416	0,144	0,338	0,736
HOMA-IR	0,645	1,763	0,156	0,366	0,716
Kreatinin (mg/dl)	0,709	4,579	0,016	0,155	0,877
RBC (1000000/mikroL)	0,189	1,957	0,012	0,097	0,923
HB (g/dl)	2,990	1,664	0,792	1,796	0,076
HCT (%)	-1,398	0,725	-0,897	-1,929	0,057

Model 1: R= 0,629; R<sup>2</sup>= 0,395; Adjusted R= 0,325; F= 5,660;  $p<0,001$  \*\*

\*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$ , Çoklu lineer regresyon analizi



**Şekil 14. Asprosin (ng/mL) değeri ile boy (cm) ve kalça çevresi (cm) değeri arasındaki ilişki**

## 5. TARTIŞMA

Obezite, hiperlipidemi, T2DM ve İD çoğunlukla NAYKH ile beraberlik göstermektedir. Özellikle obez hastalarla olan araştırmalarda birliktelikleri %50-90 gibi bir oran ile ortaya konulmuştur (74). NAYKH vakalarında bütün sebepler göz önünde bulundurulduğunda ölüm riski toplumun geri kalanına göre daha fazladır (141). Bunun nedeni karaciğer ilişkili mortalite riskidir. Fakat en önemli nedenin mevcut olan metabolik riskler ve İD ile meydana gelen damar hastalıkları olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden hastalığı başlangıç evrelerinde yakalayarak erken dönemde tedavi verilmelidir (142).

Zhang ve arkadaşları ile Wang ve arkadaşlarının yaptığı araştırmalarda serum asprosin düzeylerinde erkekler ve kadınlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (11, 143). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak serum asprosin düzeyi kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu saptandı. Bunun nedeni olarak çalışmamızda kadın cinsiyet oranının daha fazla olmasından kaynaklı dağılımsal bir farklılık olabileceğini düşünmekteyiz.

Ultrasonografik derecelendirmeye göre oluşturulan gruplar arasında erkek-kadın değişkenliği, boy (cm) ve yaş açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Obezite, başta kalp damar hastalıkları olmak üzere T2DM, NAYKH, kronik böbrek yetmezliği ve maligniteler için risk artışı yapmaktadır (144-147). Obezite ile NAYKH arasında yakın bir ilişki mevcut olup, normalden fazla kiloda olmanın etanol kullanımına göre daha fazla yağlı karaciğer hastalığına zemin hazırladığını ortaya koyan sonuçlar mevcuttur (148-151). Çelebi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada her iki cinsiyette de NAYKH ve yüksek VKİ değerlerinin birbiriyle bağlantılı olduğu bulunmuştur. Ayrıca bel çevresinin de bu hastalıkta kendi başına bir gösterge olduğu saptanmıştır (152). Milic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, VKİ veya bel çevresinin normalden fazla olması durumu NAYKH'nda risk faktörü olarak değerlendirilmiştir ve obez olanlarda NAYKH sıklığının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (153). İran'da Motamed ve arkadaşlarının 5052 kişi üzerindeki yaptığı araştırmada bel çevresi ile NAYKH varlığının anlamlı derecede

ilişkili olduğu görülmüştür (154). 2020 yılında Çin’de Ke Fan ve arkadaşlarının klinik ve ultrasonografik olarak tanısı koydukları erişkin yaştaki 43 NAYKH ile 50 sağlıklı gönüllü üzerinde antropometrik ölçümler, İD’nin göstergesi olarak HOMA-IR, serum asprosin, adiponektin düzeyleri ve diğer laboratuvar parametrelerini değerlendirmişlerdir. Amaçları NAYKH’nın İD ile ilgili olan parametrelerle kıyaslamasını yaparken aynı zamanda serum asprosin ve adiponektin düzeylerinin NAYKH olanlar ile sağlıklı popülasyonu ayırt etmek için potansiyel bir biyobelirteç olma durumunu araştırmışlardır. Bu çalışmada NAYKH grubunda vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi, VKİ anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Boy uzunluğu açısından her iki grupta da anlamlı farklılık saptanmamıştır (66). Bizim çalışmamızda vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi değerleri NAYKH olanlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek olduğu saptanmıştır. Ultrasonografik derecelendirmeye göre oluşturulan gruplar ile kontrol grupları değerlendirildiğinde farklılık yine istatistiksel olarak anlamlıydı. Grade 2 Grade 1’e göre ve Grade 2’de kontrol grubuna göre kıyaslandığında vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasındaki farklılığın nedeni Post hoc bonferroni yöntemi ile incelendiğinde; Grade 2 grubunda yer alan hastaların ağırlık (kg), VKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), bel çevresi (cm) ve kalça çevresi (cm) değerlerinin Grade 1 ve Normal hasta gruplarındakilere göre ortalamalarının daha yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edildi. Boy uzunluğu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Elde ettiğimiz bu bulgular NAYKH ait antropometrik risk faktörlerinin varlığını destekler niteliktedir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu olarak oluşturulan iki grubun değerlendirilmesinde ağırlık, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi değerleri dışındaki erkek-kadın farklılığı, boy uzunluğu ve laboratuvar parametreleri açısından saptanan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık içermemiştir.

NAYKH yaygın olarak yüksek trigliserid, düşük HDL ve LDL moleküllerinin daha küçük ve dens olduğu aterojenik bir lipid profili bozukluğu sergilemektedirler (155, 156). Bunun nedeni insülinin karaciğerden VLDL çıkışını fizyolojik şekilde engelleyememesi vardır (157). Bu durum karaciğerde trigliserit birikmesi ve İD nedeniyle ortaya çıkıyor gibi görünse de aslında obezite ve NASH’in şiddetinden

bağımsız olduğu düşünülmektedir (155). NAYKH'da MetS sıklığı %41, lipid profili bozukluğu %69 olmak üzere sık olarak görülmektedir. Bu hastalarda MetS ve lipid profili bozukluğunun sık görülmesi, kardiyovasküler hastalıkların mortalite ve morbiditeleri açısından yakın takip ve tedavi edilmesini de gerektirmektedir (128). Tomizawa ve arkadaşları kanda trigliserid düzeyi yüksekliği ile NAYKH varlığı arasında anlamlı seviyede bir ilişki saptamışlardır (158). Ke Fan ve arkadaşlarının çalışmasında gruplar arasında total kolesterol ve HDL açısından anlamlı farklılık bulunmazken trigliserid ve LDL düzeyleri NAYKH grubunda anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur (66). Bizim çalışmamızda ultrasonografik derecelendirmeye göre oluşturulan gruplar arasında LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri açısından anlamlı seviyede farklılık gözlenmemiştir. Bunun nedeni diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamıza alınan hasta ve kontrol sayısının görece az olması ve hasta popülasyonumuzun non-diyabetik ve VKİ ortalamaları hasta grubunda 29,8 kontrol grubunda 28,1 gibi görece birbirine yakın değerlerden oluşan metabolik açıdan birbirine benzer gruplardan oluşmasından kaynaklandığı görüşüdeyiz.

NAYKH oluşumunda İD, patogenezde rol alan diğer unsurlar arasında en önemlisidir (158). Köroğlu ve arkadaşlarının İD'nin NAYKH'na etkisini inceledikleri 31 NAYKH vakası ile yaptıkları çalışmada; İD olan grupta karaciğer yağlanma seviyesi ve nekroinflamasyon düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca HOMA-IR düzeyi ile nekroinflamasyon derecesinin korele olduğu görülmüştür (159). Obez olan pediyatrik yaş grubundaki USG ile tanısı koyulan NAYKH olanlarda yapılan çalışmalarda, NAYKH'da daha yüksek derecede İD olduğu ve hepatosteatoz derecesinin HOMA-IR ile pozitif korele olduğu saptanmıştır (160-162). Tarantino ve Finelli'nin araştırmasında da İD'nin NAYKH mekanizmasının temelinde yer aldığı gösterilmiş ve MetS parametreleri ile arasında anlamlı derecede ilişki olduğunu saptanmıştır. MetS'un karaciğerdeki yansımalarının NAYKH olduğu sonucuna varmışlardır (163). Ke Fan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NAYKH grubunda HOMA-IR değerlerinin anlamlı seviyede yüksek olduğu saptanmıştır (66). Çalışmamızda ultrasonografik derecelendirmeye göre oluşturulan gruplar arasında HOMA-IR düzeylerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. NAYKH Grade 2 ile grade 1 arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

farklılık saptanmazken grade 2 ile normal grup arasında anlamlı düzeyde farklılık olduğu saptanmıştır. Ultrasonografik derecelendirmeye göre oluşturulan tüm gruplar arasında HOMA-IR'de saptanan farklılığın nedeni de grade 2 yağlı karaciğeri olanların kontrol grubunda yer alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek HOMA-IR değerlerine sahip olmasından kaynaklandığı saptandı. Bu sonuçlar NAYKH etyolojilerinin temelinde yer alan İD varlığını gösteren araştırmalar ile uyumludur.

Ürik asit yüksekliği; MetS ve İD gibi tetikleyiciler dışlandığında NAYKH oluşumu açısından kendi başına bir risk oluşturduğu ortaya konulmuştur (164-166). Olası mekanizma, ürik asit yüksekliğinin yağ dokuda meydana getirdiği inflamasyon, oksidasyon ve ek olarak hiperüriseminin kendi başına İD'ni artırması ile ilgili olduğu düşünülmektedir (167-169). Yakın zamanda yapılan araştırmalarda, ürik asit yüksekliği ile NAYKH'na bağlı karaciğer hasarının derecesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (170, 171). Liu ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada kanda ürik asit düzeyi normal değerlerde olsa da, 1 mg/dl kadar olan artışın bile diğer faktörlerden bağımsız olarak NAYKH sıklığında %3'lük bir yükselme meydana getirdiği saptanmıştır (172). Ke Fan ve arkadaşlarının çalışmasında NAYKH grubunda serum ürik asit düzeyleri anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (66). Çalışmamızda ise serum ürik asit değerleri ultrasonografik derecelendirmeye göre oluşturulan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu saptadık. Ürik asit değerlerindeki bu farklılığın Grade 2'dekilere nazaran Grade 1'de yer alan hastaların ortalama değerlerine göre daha yüksek olmalarından kaynaklandığı tespit edildi. Bu durum ürik asit yüksekliğinin yarattığı NAYKH üzerine olan risklerin varlığını doğrulamaktadır.

Adipositler; metabolizmada biyolojik ve fizyolojik görevleri dışında kardiyovasküler denge, inflamasyon, immünite, iştah, glukoz ve lipid metabolizması ile ilgili farklı türde adipokin sekrete etme kapasitesi olan hücrelerdir (173-175). Asprosin de İD ile bağlantılı ve iştahı arttıran bir adipokindir (9, 10). Wang ve arkadaşlarının pediatrik yaş grupta İD olan ve olmayanlarda yaptıkları çalışmada, İD olan vakalarda istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek asprosin düzeyi saptamışlardır ve asprosin ile İD arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Lineer regresyon analizinde HOMA-IR değerlerinin asprosin seviyesi ile anlamlı bir

ilişki içerisinde olduğu saptanmıştır (176). MetS olan vakalar ve sağlıklı gönüllüler arasında yapılan bir başka çalışmada açlık kan şekeri ve HOMA-IR değerleriyle serum asprosin düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (177). Yine benzer şekilde Ke Fan ve arkadaşlarının çalışmasında açlık kan şekeri ve HOMA-IR düzeyleriyle asprosin seviyelerinin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Çok değişkenli lineer regresyon analizinde açlık kan şekeri ve HOMA-IR değerleriyle serum asprosin seviyeleri bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir (66). Zhang ve arkadaşlarının T2DM olan hastalar üzerinde yaptığı araştırmanın lineer regresyon analizinde asprosin seviyeleri ile açlık kan şekerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir (11). Uğur ve Aydın'ın çalışmasında ise serum ve tükürük numunelerindeki asprosin düzeyleri ile açlık kan şekerleri arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (178). Bizim çalışmamızda serum asprosin düzeyleri ile HOMA-IR arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak pozitif korelasyon olduğu saptandı. Ancak serum asprosin düzeyleri ile açlık kan şekerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar literatürdeki bu konuyla ilgili diğer çalışmaları destekler niteliktedir. Bu durum bizlere asprosinin non-diyabetik grupta İD varlığını göstermede yeri olabileceğini düşündürmektedir. Açlık kan şekerleri ile asprosin arasında ilişki olmamasının nedeni olarak vaka ve kontrol gruplarımızın diyabet olmayan kişiler arasından seçilmiş olması ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Obez ya da İD olan fare ve insanlarda serum asprosin düzeyi anlamlı seviyede artmış olduğu görülmektedir (9). Artmış VKİ ile asprosin düzeyleri arasındaki bağlantının sebebi; obezitede adiponektin gibi İD'ne olumlu etkili hormonların azalması ya da rezistin, TNF, İL-1 gibi olumsuz etkili adipokinlerin artmasından dolayı (179, 180) asprosin düzeylerinde artış yaptığı düşünülmektedir (9). Hastaların VKİ değerlerine göre 4 gruba ayrıldığı Uğur ve Aydın'ın çalışmasında, artan VKİ değerleri ile asprosin seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (178). Bariyatrik cerrahi olan obez hastalar ve sağlıklı kontrol grupları üzerinde Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, obez olan grupta serum asprosin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek olduğunu saptanmıştır (143). T2DM olan hastalar üzerinde Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bel çevresi ve VKİ değerleri ile serum asprosin seviyelerinin pozitif korelasyon

gösterdiği saptanmıştır (11). Ancak bu çalışmaların aksine Long ve arkadaşlarının 47'si obez ve 40'ı kontrol olarak seçilen 6-14 yaş aralığındaki pediatrik grupta yaptığı araştırmada, asprosin seviyeleri ile VKİ'nin ters bir ilişkide olduğu gösterilmiş ve asprosin seviyelerinin kontrol grubuna göre ciddi seviyede azaldığı tespit edilmiştir. Ek olarak bu araştırmada asprosin seviyesinin obez grup içinde bakıldığında erkeklerde kızlara göre azalmış olduğu saptanmıştır. Pediatrik yaş grubundaki bu farklı durumun nedeni asprosinin yeni bir hormon oluşu ve buna bağlı karmaşık etki mekanizmalarının net bilinmemesidir (181). Ke Fan ve arkadaşlarının çalışmasında asprosin seviyeleri ile boy, vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi ve VKİ değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır (66). Çalışmamızda serum asprosin değerleri ile boy uzunluğu arasında negatif yönde; VKİ, kalça çevresi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı seviyede korelasyon saptanmıştır. Ancak serum asprosin düzeyleri ile vücut ağırlığı ve bel çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yapılan çoklu regresyon analizinde asprosin ile boy uzunluğu açısından negatif yönde ve kalça çevresi açısından pozitif yönde anlamlı derecede ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu ilişkilerin daha güçlü olmasının nedeninin hasta popülasyonumuzun boy uzunluğunun daha az ve armut tipi yağ dağılımının yarattığı kalça çevresinin daha fazla olduğu kadın cinsiyet hakimiyetinde (59 hastanın 44'ü) olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

İD, artmış hepatik glukoz sentezi ve hiperlipidemi meydana getirmektedir. Asprosinin temel etki yerlerinden birinin karaciğer olması ve İD'nin hiperlipidemiye neden olabileceği düşünüldüğünde, hiperlipidemi oluşum mekanizmasında asprosinin yer alabileceği akla gelmektedir. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı T2DM olan hastalar üzerindeki araştırmalarının regresyon analiziyle elde edilen sonuçlar gösteriyor ki kan trigliserid düzeyleriyle asprosin arasında anlamlı derecede ilişki olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmanın bütün gruplarında HDL düzeyi ile asprosin arasında ciddi derecede negatif bir ilişki mevcuttur (11). Uğur ve Aydın'ın yaptığı araştırmada serum ve tükürük numunelerinden baktıkları asprosin düzeyleri ile kan LDL ve trigliserid değerleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (178). Ke Fan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada asprosin seviyeleri ile total kolesterol, LDL ve HDL arasında korelasyon saptanmazken, asprosin ile trigliserid düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (66). Çalışmamızda serum asprosin

düzeyleleri ile trigliserid, LDL, HDL ve total kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

NAYKH etyolojilerinin temelinde İD'nin yer almasından dolayı bu konuda İD ile ilgili mediyatörlerin klinikte kullanımı çoğu kez gündeme gelmektedir. Bu nedenle birçok laboratuvar belirteciyle NAYKH'nı değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Biz de İD ile ilişkilendiren asprosin hormonu ile NAYKH arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Literatürde bu konu ile ilgili kısıtlı sayıda araştırma vardır. Bunlardan biri olan Ke Fan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NAYKH olanlarda serum asprosin seviyeleri anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (66). Bizim çalışmamızda NAYKH ve serum asprosin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bunun nedenleri olarak Ke Fan ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamıza göre daha yaşlı popülasyon tercih edilmesi, gruplar arası daha farklı seviyede HOMA-IR ve VKİ seviyeleri bulunması, çalışmaların farklı ülkelerde farklı popülasyonlarda yapılmasından dolayı ırksal farklılıkların sonuca etki edebileceği ve asprosin hormonun halen net olmayan birçok fizyopatolojik süreçteki etkisinin ortaya konulamaması olabileceğini düşünmekteyiz. HOMA-IR ile VKİ değerlerindeki gruplar arası yüksek derecedeki farklılığın serum asprosin değerlerine etki edebilmesi nedeniyle olgularda bakılan bu parametrelerin birbirine daha yakın değerlerde olması tercih edildi. Görece daha genç popülasyon tercih etmemizin nedeni ise genç popülasyonda kronik hastalıkların daha az olması, buradan yola çıkarak sekonder etkilenmeleri minimuma indirmek ve NAYKH ile serum asprosin düzeyi arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koymaktı.

Ke Fan ve arkadaşlarının çalışmasında NAYKH ve kontrol grubu arasında serum asprosin değerlerinin tanısal test performansı roc curve analizi ile değerlendirilmiştir. Asprosinin (ng/mL) AUC değeri 0,735 (0,633-0,836)  $p=0,0001>$  olarak bulunmuş ve asprosinin tanısal test performansı istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (66). Bizim çalışmamızda da ultrasonografik derecelendirmeye göre oluşturulan gruplar arasında asprosin değerlerinin tanısal test performansı Roc curve testi ile incelendi. Asprosinin ng/dl olarak cut off değerini  $>5,185$  olarak saptadık (sensivitesi %86,21 spesifitesi %28,81). Yapılan analiz sonucunda çalışmada yer alan gruplar açısından asprosinin (ng/mL) tanısal test performansının istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ( $p=0,722$ ;  $p<0,05$ ).

## 5.1. KISITLILIKLAR

Diyabetik ve ileri evre obez hastalarda düzeyi artan asprosin hormonu ile NAYKH ilişkisini bahsedilen ikincil etkenleri dışlayarak daha net ortaya koyabilmek amacıyla çalışma grubumuz non-diyabetik ve VKİ <35 kg/m<sup>2</sup> olanlar üzerinde yapılmış olduğundan ultrasonografik olarak yağlanma derecesi grade 2 ve grade 3 olan vakalar görece az sayıdadır. Zira toplumda grade 2 ve grade 3 yağlı karaciğer hastalığı olanlar daha çok diyabetik ve morbid obez olanlardan oluşmaktadır. Bu da çalışmamızdaki sonuçları ve hasta dağılımını etkilemiş olabilir.

Karaciğer biyopsisinin toplum taramalarında kullanılma ihtimalinin düşük olması nedeni ile hastalarımızın tanıları ultrasonografiye göre koyulmuştur. Basit yağlanma, NASH ve fibrozis derecesi ayrımı net olarak karaciğer biyopsisi ile yapıldığından olgularımızda histolojik değerlendirme ile yapılamamıştır.

Çalışmamıza görece az sayıda vaka ve kontrol grubu dahil edilmiştir. Bu yüzden bulgularımızın genellebilirliğini etkilenmekle beraber bazı analizlerin genel literatüre göre farklı çıkmasının nedenlerinden biri de bu olabilir.

Adipokinlerin sekresyonunda çevresel faktörler ve etnik köken gibi etkenlere bağlı değişimler olabilmektedir. Bu konu hakkındaki çalışmalar farklı popülasyonlarda yapılarak sayısı tekrarlanabilir.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda literatürdeki benzer çalışmadan farklı olarak NAYKH ile serum asprosin seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmadığı, bunun nedeni olarak sonuçların HOMA-IR, VKİ ve etnik köken gibi birçok değişkenden etkilenebileceği ve asprosin hormonunu etkileyen ve halen bilinmeyen faktörlerle ilişkili olabileceği; İD'nin NAYKH gelişimindeki önemli yerini gruplar arasında saptadığımız HOMA-IR'deki anlamlı farklılıkla desteklendiği;

Vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi değerlerinin gruplar arasında anlamlı farklılık bulunması ve yağlanma derecelerine göre artış göstermesinden dolayı obezitenin şiddeti ile yağlanma derecesinin birbiriyle ilişkili olabileceği;

Hiperüriseminin NAYKH üzerine yarattığı risklerin varlığını çalışma gruplarımız arası saptadığımız ürik asit değerlerindeki anlamlı fark ile doğrulandığı;

Literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde VKİ ile asprosin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu, çalışmamız bilgilerinin ışığında NAYKH'da serum asprosin düzeyinin tanısal test performansının yeterli olmadığı ancak literatürde az sayıda çalışma olmasından dolayı daha geniş çapta ve artan sayıda çalışmalara ihtiyaç olduğu;

Non-diyabetik kişiler üzerinde yapmış olduğumuz bu çalışmada asprosin ile HOMA-IR arasında olan anlamlı ilişkiyle bu hormonun non-diyabetik popülasyonda İD'nin bir göstergesi olabileceğini ve insan vücudunun karmaşık yapısı nedeni ile bu sonuçların daha fazla sayıda, geniş çaplı çalışmalarla desteklenmesi gerektiği görüşündeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Machado MV, Ravasco P, Jesus L, Marques-Vidal P, Oliveira CR, Proença T, et al.** Blood oxidative stress markers in non-alcoholic steatohepatitis and how it correlates with diet. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. **2008**; 43(1):95-102.
2. **Younossi Z, Henry L.** Contribution of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease to the burden of liver-related morbidity and mortality. *Gastroenterology*. **2016**; 150(8):1778-85.
3. **McClain CJ, Mokshagundam SPL, Barve SS, Song Z, Hill DB, Chen T, et al.** Mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis. *Alcohol*. **2004**; 34(1):67-79.
4. **Cobbina E, Akhlaghi F.** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)-pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metabolism Reviews*. **2017**; 49(2):197-211.
5. **Behrens O, Bromer W.** Biochemistry of the protein hormones. *Annual Review of Biochemistry*. **1958**; 27(1):57-100.
6. **Fantuzzi G.** Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and clinical immunology*. **2005**; 115(5):911-9.
7. **Trayhurn P, Wood IS.** Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*. **2004**; 92(3):347-55.
8. **Ruan H, Miles PD, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefsky JM, et al.** Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor- $\alpha$ : implications for insulin resistance. *Diabetes*. **2002**; 51(11):3176-88.
9. **Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al.** Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*. **2016**; 165(3):566-79.
10. **Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, et al.** Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nature Medicine*. **2017**; 23(12):1444-53.
11. **Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X.** Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clinica Chimica Acta*. **2019**; 489:183-8.

12. **Wang Y, Qu H, Xiong X, Qiu Y, Liao Y, Chen Y, et al.** Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. *Mediators of Inflammation*. **2018**; 2018.
13. **Saka M, Köseleler E, Metin S.** Gastrointestinal sistem hastalıkları ve beslenme tedavisi. Hastalıklarda Beslenme Tedavisi (Tüfekçi Alphan EM, ed). **2013**; 1:593-638.
14. **Kanwar P, Kowdley KV.** The metabolic syndrome and its influence on nonalcoholic steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease*. **2016**; 20(2):225-43.
15. **Paschos P, Paletas K.** Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia*. **2009**; 13(1):9.
16. **Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, et al.** The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. **2016**; 64(5):1577-86.
17. **Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA.** Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. **1994**; 107(4):1103-9.
18. **El-Hassan AY, Ibrahim EM, Al-Mulhim FA, Nabhan AA, Chammas MY.** Fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management. *The British Journal of Radiology*. **1992**; 65(777):774-8.
19. **Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL.** Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology*. **2009**; 55(6):607-13.
20. **Powell EE, Cooksley WGE, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell W.** The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*. **1990**; 11(1):74-80.
21. **Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, et al.** Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. **2009**; 136(5):1585-92.
22. **Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS.** NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology*. **2002**; 36(6):1349-54.

23. **Schreuder TC, Verwer BJ, van Nieuwkerk CM, Mulder CJ.** Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World journal of gastroenterology: WJG.* **2008;** 14(16):2474.
  
24. **LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh K-L, et al.** World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology.* **2014;** 48(6):467-73.
  
25. **Grundey SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al.** Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Journal of the American College of Cardiology.* **2004;** 44(3):720-32.
  
26. **Satapathy SK, Sanyal AJ.** Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. Seminars in liver disease, Thieme Medical Publishers, **2015.**
  
27. **Hamabe A, Uto H, Imamura Y, Kusano K, Mawatari S, Kumagai K, et al.** Impact of cigarette smoking on onset of nonalcoholic fatty liver disease over a 10-year period. *Journal of Gastroenterology.* **2011;** 46(6):769-78.
  
28. **Singal AG, Manjunath H, Yopp AC, Beg MS, Marrero JA, Gopal P, et al.** The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology.* **2014;** 109(3):325.
  
29. **Mahdessian H, Taxiarchis A, Popov S, Silveira A, Franco-Cereceda A, Hamsten A, et al.** TM6SF2 is a regulator of liver fat metabolism influencing triglyceride secretion and hepatic lipid droplet content. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* **2014;** 111(24):8913-8.
  
30. **Kwok R, Choi KC, Wong GLH, Zhang Y, Chan HLY, Luk AOY, et al.** Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut.* **2016;** 65(8):1359-68.
  
31. **Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, De Minicis S, Yki-Järvinen H, Svegliati-Baroni G.** From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Digestive and liver Disease.* **2010;** 42(5):320-30.
  
32. **Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J.** Harrison's principles of internal medicine, Mcgraw-hill New York, NY, USA, **2015:**19.
  
33. **Fiatarone J, Coverdale S, Batey R, Farrell G.** Non-alcoholic steatohepatitis: impaired antipyrine metabolism and hypertriglyceridaemia may be clues to its pathogenesis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* **1991;** 6(6):585-90.

34. **Reaven GM.** Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. **1988**; 37(12):1595-607.
35. **Resnick LM.** Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease, and related disorders the mechanism of "Syndrome X". *American Journal of Hypertension*. **1993**; 6(4):123-34.
36. **Seiple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S.** Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocrine reviews*. **2011**; 32(4):498-514.
37. **Crandall J, Shamooh H.** 229-Diabetes mellitus. Goldman-Cecil medicine 25th ed New York: Elsevier Inc. **2018**:1527-48.
38. **Tsuji-Hosokawa A, Takasawa K, Nomura R, Miyakawa Y, Numakura C, Hijikata A, et al.** Molecular mechanisms of insulin resistance in 2 cases of primary insulin receptor defect-associated diseases. *Pediatric Diabetes*. **2017**; 18(8):917-24.
39. **Antonini-Canterin F MA, Vríz O.** Cardiac structure and function and insulin resistance in morbidly obese patients: does superobesity play an additional role? *Cardiology*. **2013**; 127(3):144-51.
40. **Groop LC, Saloranta C, Shank M, Bonadonna RC, Ferrannini E, Defronzo RA.** The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **1991**; 72(1):96-107.
41. **Wagenknecht LE, D'Agostino Jr R, Savage PJ, O'Leary DH, Saad MF, Haffner SM.** Duration of diabetes and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke*. **1997**; 28(5):999-1005.
42. **Juhan-Vague I, Alessi M.** Fibrinolysis and risk of coronary artery disease. *Fibrinolysis*. **1996**; 10(3):127-36.
43. **Kohler HP.** Insulin resistance syndrome: interaction with coagulation and fibrinolysis. *Swiss Medical Weekly*. **2002**; 132(19):241-52.
44. **Gerenli M, Tuğrul A, Demir M, Arıkan E, Güldiken S, Azcan Ş.** The relationship between proinflammatory cytokine levels and fibrinolytic system in obese patients. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **2008**.

45. **Al-Karkhi I, Ibrahim AE, Yaseen AK.** Levels of insulin, IL-6 and CRP in patients with unstable angina. *Adv Clin Exp Med.* **2013**; 22(5):655-8.
46. **Brunt EM.** Nonalcoholic steatohepatitis: pathologic features and differential diagnosis. *Seminars in diagnostic pathology*, Elsevier, **2005**.
47. **McCullough AJ.** Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **2006**; 40:17-29.
48. **Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al.** Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology.* **2015**; 61(5):1547-54.
49. **Adams LA, Angulo P, Petz J, Keach J, Lindor KD.** A pilot trial of high-dose ursodeoxycholic acid in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology International.* **2010**; 4(3):628-33.
50. **Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ.** The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, **2003**; 112(1):91-100.
51. **Cohen B, Novick D, Rubinstein M.** Modulation of insulin activities by leptin. *Science.* **1996**; 274(5290):1185-8.
52. **Satoh H, Nguyen MA, Miles PD, Imamura T, Usui I, Olefsky JM.** Adenovirus-mediated chronic “hyper-resistinemia” leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *The Journal of Clinical Investigation*, **2004**; 114(2):224-31.
53. **Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, Dargere D, Parfait B, Vidaud M, et al.** High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* **2001**; 34(4):738-44.
54. **Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD.** Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* **1999**; 30(6):1356-62.
55. **Rosso C, Mezzabotta L, Gaggini M, Salomone F, Gambino R, Marengo A, et al.** Peripheral insulin resistance predicts liver damage in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* **2016**; 63(1):107-16.

56. **Svegliati-Baroni G, Bugianesi E, Bouserhal T, Marini F, Ridolfi F, Tarsetti F, et al.** Post-load insulin resistance is an independent predictor of hepatic fibrosis in virus C chronic hepatitis and in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*, **2007**; 56(9):1296-301.
57. **Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, et al.** Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology*, **2004**; 39(1):179-87.
58. **Korkmaz H, Unler GK, Gokturk HS, Schmidt WE, Kebapcilar L.** Noninvasive estimation of disease activity and liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease using anthropometric and biochemical characteristics, including insulin, insulin resistance, and 13C-methionine breath test. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **2015**; 27(10):1137-43.
59. **Obezite T, Grubu HÇ.** Obezite tanı ve tedavi kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, **2017**; 11-9.
60. **Festa A, D'Agostino Jr R, Tracy RP, Haffner SM.** Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*, **2002**; 51(4):1131-7.
61. **Koh KK, Han SH, Quon MJ.** Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *Journal of the American College of Cardiology*, **2005**; 46(11):1978-85.
62. **Wiecek M, Szymura J, Maciejczyk M, Kantorowicz M, Szygula Z.** Acute anaerobic exercise affects the secretion of asprosin, irisin, and other cytokines—a comparison between sexes. *Frontiers in Physiology*, **2018**; 9:1782.
63. **Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW.** Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **2019**; 486:96-104.
64. **Jung TW, Kim HC, Kim HU, Park T, Park J, Kim U, et al.** Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC $\delta$ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *Journal of Cellular Physiology*, **2019**; 234(11):20888-99.
65. **Deng X, Zhao L, Guo C, Yang L, Wang D, Li Y, et al.** Higher serum asprosin level is associated with urinary albumin excretion and renal function in type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **2020**; 13:4341.
66. **Ke F, Xue G, Jiang X, Li F, Lai X, Zhang M, et al.** Combination of asprosin and adiponectin as a novel marker for diagnosing non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine*, **2020**; 134:155184.

67. **DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R.** Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, **1979**; 237(3):214.
68. **Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C.** Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, **1979**; 236(6):667.
69. **Matthews DR, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, **1985**; 28(7):412-9.
70. **Wallace TM, Levy JC, Matthews DR.** Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*, **2004**; 27(6):1487-95.
71. **Bergman RN, Finegood DT, Ader M.** Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrine Reviews*. **1985**; 6(1):45-86.
72. **Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH.** Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. **2003**; 37(5):1202-19.
73. **Beşışık F.** Soliter Hepatomegaliler. Steatohepatit Gastroenteroloji Ed: Ökten A Nobel Tıp Kitabevi. **2001**:483-5.
74. **Beyler A, Aytaç Ş.** Nonalkolik steatohepatitis. *Gastroenteroloji*, **2002**; 1:593-9.
75. **K D.** Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Etyoloji ve patogenezi. F. B, editor. İstanbul: Medikal Yayıncılık **2004**:90-4.
76. **N T.** Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. S. K, editor. İstanbul: Arset Matbaacılık, **2003**.
77. **Şentürk O.** Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH). *Folia*, **2004**; 4:12-20.
78. **F A.** Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Tanı ve Tedavi Yaklaşımları F. B, editor. İstanbul Medikal Yayıncılık, **2004**.
79. **Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, et al.** Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, **2012**; 55(1):77-85.

80. **McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM.** Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *Journal of Hepatology*, **2015**; 62(5):1148-55.
81. **Neuschwander-Tetri BA.** Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Medicine*, **2017**; 15(1):1-6.
82. **Sonsuz A, Baysal B.** Karaciğer yağlanması ve non alkolik steatohepatit. *Güncel Gastroentoloji*, **2011**; 15(98-106).
83. **Rofsky NM, Fleishaker H.** CT and MRI of diffuse liver disease. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, Elsevier, **1995**.
84. **Kim D, Kim WR, Talwalkar JA, Kim HJ, Ehman RL.** Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography. *Radiology*, **2013**; 268(2):411-9.
85. **Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E.** Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Current Opinion in Lipidology*. **2005**; 16(4):421-7.
86. **Neuschwander-Tetri BA.** Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences*, **2005**; 330(6):326-35.
87. **Adams LA, Lindor KD, Angulo P.** The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *LWW*, **2004**; 1316-20.
88. **Grønbaek K, Christensen P, Hamilton-Dutoit S, Federspiel B, Hage E, Jensen O, et al.** Interobserver variation in interpretation of serial liver biopsies from patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*, **2002**; 9(6):443-9.
89. **Martinez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X.** Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology*, **2011**; 53(1):325-35.
90. **Clark JM.** Weight loss as a treatment for nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **2006**; 40:39-43.
91. **Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, Schenker S.** Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millennium. *The American Journal of Gastroenterology*, **2002**; 97(11):2714-24.

92. **Trappoliere M, Tuccillo C, Federico A, Di Leva A, Niosi M, D Alessio C, et al.** The treatment of NAFLD. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **2005**; 9(5):299.
93. **Vajro P, Lenta S, Pignata C, Salerno M, D'Aniello R, De Micco I, et al.** Therapeutic options in pediatric non alcoholic fatty liver disease: current status and future directions. *Italian Journal of Pediatrics*, **2012**; 38(1):1-7.
94. **A K.** İnsülin direnci İstanbul: Türkiye Diyabet Vakfı, **2017**.
95. **Bayrak M.** Şişmanlığın klinik yönetimi. Baysal A, Baş M (editörler), Yetişkinlerde ağırlık yönetimi (1 baskı) Ekspres baskı: İstanbul, **2008**:71-102.
96. **Köseoğlu Ö.** Tip 2 diyabetik bireylerde beslenme eğitiminin diyabet durumu ve beslenme alışkanlıklarına etkisi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme Ve Diyetetik Bölümü Yüksek Lisans Tezi, **2015**.
97. **Arıttıcı G.** Metabolik sendromu olan ve olmayan kadınlarda diyetle kalsiyum tüketiminin vücut kompozisyonu ve kan değerleri üzerine etkisinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2013**.
98. **Türker PF.** Glisemik indeks, glisemik yük ve obezite. *Türkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics*. **2016**; 2(1):35-9.
99. **EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies.** Scientific opinion on dietary reference values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA Journal*, **2010**; 8(3):1462.
100. **Association AAD.** Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, **2010**; 33(1):11-61.
101. **Riccardi G, Rivellese A.** Dietary treatment of the metabolic syndrome-the optimal diet. *British Journal of Nutrition*. **2000**; 83(1):143-8.
102. **Akbulut G.** Metabolik sendroma genel bakış ve tıbbi beslenme tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Cardiovascular Sciences*, **2011**; 24(3).
103. **Boucher B, Mannan N, Noonan K, Hales C, Evans S.** Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia*, **1995**; 38(10):1239-45.

- 104. Kaya Babirhan D.** 2014 yılında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniklerinde insülin direnci olan hastalar ile sağlıklı bireylerin D vitamini düzeyinin karşılaştırılması, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, **2014**.
- 105. Harmancı AGA.** Eski ilaç, eski ve yeni kullanımları, *Metformin*, **2012**.
- 106. Mazza A, Fruci B, Garinis GA, Giuliano S, Malaguarnera R, Belfiore A.** The role of metformin in the management of NAFLD. *Experimental Diabetes Research*, **2011**; 2012.
- 107. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, 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(6):2005-23.
- 108. Hajiaghamohammadi AA, Ziaee A, Oveisi S, Masroor H.** Effects of metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non-alcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled pilot study. *Hepatitis Monthly*, **2012**; 12(8).
- 109. Shyangdan D, Clar C, Ghouri N, Henderson R, Gurung T, Preiss D, et al.** Insulin sensitizers in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Health Technology Assessment*, **2011**; 15(38):1-110.
- 110. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R.** Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **2012**; 35(1):66-75.
- 111. Gastaldelli A, Harrison S, Belfort-Aguiar R, Hardies J, Balas B, Schenker S, et al.** Pioglitazone in the treatment of NASH: the role of adiponectin. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **2010**; 32(6):769-75.
- 112. Sözen M, Türkay C.** Ursodeoksikolik Asit İçin Tıbbi Endikasyonlar ve Etki Mekanizmaları, *Güncel Gastroenteroloji*, **2011**; 15(4):245-53.
- 113. I G.** Ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease, *Eksp Klin Gastroenterol*, **2011**; 9:125-31.
- 114. Trauner M, Graziadei I.** Mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **1999**; 13(8):979-96.

115. **Kowdley KV.** Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease. *The American Journal of Medicine*, **2000**; 108(6):481-6.
116. **Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al.** Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial, *Hepatology*, **2004**; 39(3):770-8.
117. **Vajro P, Veropalumbo C.** Citrin deficiency: learn more, and don't forget to add it to the list of neonatal cholestasis and the NASH trash bin. *LWW*, **2010**; 578-9.
118. **Pietu F, Guillaud O, Walter T, Vallin M, Hervieu V, Scoazec JY, et al.** Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with nonalcoholic steatohepatitis: long-term results. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **2012**; 36(2):146-55.
119. **Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al.** Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, **2010**; 362(18):1675-85.
120. **Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al.** The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **2018**; 67(1):328-57.
121. **Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD.** Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *The American Journal of Gastroenterology*. **2001**; 96(9):2711-7.
122. **Miglio F, Rovati LC, Santoro A, Setnikar I.** Efficacy and safety of oral betaine glucuronate in non-alcoholic steatohepatitis. *Arzneimittelforschung*, **2000**; 50(08):722-7.
123. **De Oliveira CPMS, Stefano JT, De Siqueira ERF, Silva LS, de Campos Mazo DF, Lima VMR, et al.** Combination of N-acetylcysteine and metformin improves histological steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology Research*, **2008**; 38(2):159-65.
124. **Bektaş M, Özden A.** Barsak Florası Probiyotikler ve Karaciğer Hastalıklarında Probiyotiklerin Yeri. *Güncel Gastroenteroloji*, **2006**; 10(2):137-47.
125. **Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Keleş I, Erer B, Uysal Ö.** Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: aynı zamanda plazma trigliserid düzeyi üst sınırı konusunda bir katkı, *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, **2001**; 29(5):274-85.

126. **Fernández-Miranda C, Pérez-Carreras M, Colina F, López-Alonso G, Vargas C, Solís-Herruzo J.** A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*, **2008**; 40(3):200-5.
127. **Zambon A, Cusi K.** The role of fenofibrate in clinical practice. *Diabetes and Vascular Disease Research*, **2007**; 4(3):15-20.
128. **Chatrath H, Vuppalanchi R, Chalasani N.** Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Seminars in liver disease*, Thieme Medical Publishers, **2012**.
129. **Dima A, Marinescu A, Dima A.** Non-alcoholic fatty liver disease and the statins treatment. *Romanian Journal of Internal Medicine= Revue Roumaine de Medecine Interne*, **2012**; 50(1):19-25.
130. **Athyros VG, Giouleme O, Ganotakis ES, Elisaf M, Tziomalos K, Vassiliadis T, et al.** Safety and impact on cardiovascular events of long-term multifactorial treatment in patients with metabolic syndrome and abnormal liver function tests: a post hoc analysis of the randomised ATTEMPT study. *Archives of medical science: AMS*, **2011**; 7(5):796.
131. **Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M, Ohsugi M, Yoshida H, Toda N, et al.** The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. *The Scientific World Journal*, **2012**; 2012.
132. **Targher G.** GLP-1 receptor agonists for NAFLD treatment in patients with and. *Explor Med*, **2020**; 1:108-23.
133. **Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al.** Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*, **2016**; 387(10019):679-90.
134. **Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, et al.** Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. **2003**; 37(2):343-50.
135. **Loguercio C, De Simone T, Federico A, Terracciano F, Tuccillo C, Di Chicco M, et al.** Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? *The American Journal of Gastroenterology*, **2002**; 97(8):2144.
136. **Alfin-Slater RB, Bernick S.** Changes in tissue lipids and tissue histology resulting from essential fatty acid deficiency in rats. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **1958**; 6(6):613-24.

137. **Marubbio Jr AT, Buchwald H, Schwartz MZ, Varco R.** Hepatic lesions of central pericellular Fibros is in morbid obesity, and after jejunioleal bypass. *American Journal of Clinical Pathology*, **1976**; 66(4):684-91.
138. **Campbell JM, Hunt TK, Karam JH, Forsham PH.** Jejunioleal bypass as a treatment of morbid obesity. *Archives of Internal Medicine*, **1977**; 137(5):602-10.
139. **Dixon JB, Bhathal PS, O'brien PE.** Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obesity Surgery*, **2006**; 16(10):1278-86.
140. **Huang MA, Greenson JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, et al.** One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Official journal of the American College of Gastroenterology/ACG*, **2005**; 100(5):1072-81.
141. **Desplaces A, Choppin J, Vogel G, Trost W.** The effects of silymarin on experimental phalloidine poisoning. *Arzneimittel-Forschung*, **1975**; 25(1):89-96.
142. **Hruby K, Csomos G, Fuhrmann M, Thaler H.** Chemotherapy of Amanita phalloides poisoning with intravenous silibinin. *Human Toxicology*, **1983**; 2(2):183-95.
143. **Wang CY, Lin TA, Liu KH, Liao CH, Liu YY, Wu VCC, et al.** Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *International Journal of Obesity*, **2019**; 43(5):1019-25.
144. **Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al.** Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *New England Journal of Medicine*, **2010**; 363(23):2211-9.
145. **Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K.** Body fatness and cancer-viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine*, **2016**; 375(8):794-8.
146. **Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, Stevens GA, Woodward M, Wormser D, et al.** The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PloS one*, **2013**; 8(7):65174.
147. **Wormser DKS, Di Angelantonio E.** Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *The Lancet*, **2011**; 377(9771):1085-95.

- 148. Omagari K, Kadokawa Y, Masuda JI, Egawa I, Sawa T, Hazama H, et al.** Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. **2002**; 17(10):1098-105.
- 149. Bedogni G, Bellentani S.** Fatty liver: how frequent is it and why? *Annals of Hepatology*, **2004**; 3(2):63-5.
- 150. Lonardo A, Trande P.** Are there any sex differences in fatty liver? A study of glucose metabolism and body fat distribution, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2000**; 15(7):775-82.
- 151. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al.** Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Annals of Internal Medicine*, **2000**; 132(2):112-7.
- 152. Çelebi S, Mengüçük HAE, Deveci SE, Mengüçük E, Yasemin A, Bahçecioglu İH.** Elazığ kent toplumunda nonalkolik yağlı karaciğerin epidemiyolojik özellikleri, *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, **2006**; 5(1):41-6.
- 153. Milić S, Lulić D, Štimac D.** Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, **2014**; 20(28):9330.
- 154. Motamed N, Sohrabi M, Ajdarkosh H, Hemmasi G, Maadi M, Sayeedian FS, et al.** Fatty liver index vs waist circumference for predicting non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, **2016**; 22(10):3023.
- 155. Bril F, Sninsky JJ, Baca AM, Superko HR, Portillo Sanchez P, Biernacki D, et al.** Hepatic steatosis and insulin resistance, but not steatohepatitis, promote atherogenic dyslipidemia in NAFLD. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2016**; 101(2):644-52.
- 156. Siddiqui MS, Fuchs M, Idowu MO, Luketic VA, Boyett S, Sargeant C, et al.** Severity of nonalcoholic fatty liver disease and progression to cirrhosis are associated with atherogenic lipoprotein profile. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **2015**; 13(5):1000-8.
- 157. Fabbrini E, Mohammed BS, Magkos F, Korenblat KM, Patterson BW, Klein S.** Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, **2008**; 134(2):424-31.
- 158. Tomizawa M, Kawanabe Y, Shinozaki F, Sato S, Motoyoshi Y, Sugiyama T, et al.** Triglyceride is strongly associated with nonalcoholic fatty liver disease among markers of hyperlipidemia and diabetes. *Biomedical Reports*, **2014**; 2(5):633-6.

159. **Köroğlu E, Canbakan B, Atay K, Hatemi İ, Tuncer M, Dobrucalı A, et al.** Role of oxidative stress and insulin resistance in disease severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Turk J Gastroenterol*, **2016**; 27(4):361-6.
160. **Chan DF LA, Chu WC.** Hepatic steatosis in obese Chinese children. *International Journal of Obesity*, **2004**; 28(10):1257-63.
161. **Santomauro M, Paoli-Valeri M, Fernández M, Camacho N, Molina Z, Cicchetti R, et al.** Non-alcoholic fatty liver disease and its association with clinical and biochemical variables in obese children and adolescents: effect of a one-year intervention on lifestyle. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*, **2012**; 59(6):346-53.
162. **Ciba I, Widhalm K.** The association between non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance in 20 obese children and adolescents. *Acta Paediatrica*, **2007**; 96(1):109-12.
163. **Tarantino G, Finelli C.** What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome? *World Journal of Gastroenterology: WJG*, **2013**; 19(22):3375.
164. **Li Y, Xu C, Yu C, Xu L, Miao M.** Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Journal of Hepatology*, **2009**; 50(5):1029-34.
165. **Sirota JC, McFann K, Targher G, Johnson RJ, Chonchol M, Jalal DI.** Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism*, **2013**; 62(3):392-9.
166. **Shih M-H, Lazo M, Liu S-H, Bonekamp S, Hernaez R, Clark JM.** Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in the US population. *Journal of the Formosan Medical Association*, **2015**; 114(4):314-20.
167. **Baldwin W, McRae S, Marek G, Wymer D, Pannu V, Baylis C, et al.** Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes*, **2011**; 60(4):1258-69.
168. **Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ.** Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **2007**.
169. **Vuorinen-Markkola H, Yki-Järvinen H.** Hyperuricemia and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **1994**; 78(1):25-9.

170. **Petta S, Cammà C, Cabibi D, Di Marco V, Craxì A.** Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **2011**; 34(7):757-66.
171. **Sertoglu E, Ercin CN, Celebi G, Gurel H, Kayadibi H, Genc H, et al.** The relationship of serum uric acid with non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Biochemistry*, **2014**; 47(6):383-8.
172. **Liu Z, Que S, Zhou L, Zheng S.** Dose-response relationship of serum uric acid with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease incidence: a meta-analysis of prospective studies. *Scientific Reports*, **2015**; 5(1):1-14.
173. **Frühbeck G, Gomez-Ambrosi J.** Rationale for the existence of additional adipostatic hormones. *The FASEB Journal*, **2001**; 15(11):1996-2006.
174. **Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J.** Control of body weight: a physiologic and transgenic perspective. *Diabetologia*, **2003**; 46(2):143-72.
175. **Rodríguez A, Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Becerril S, Frühbeck G.** Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **2015**; 309(8):691-714.
176. **Wang M, Yin C, Wang L, Liu Y, Li H, Li M, et al.** Serum asprosin concentrations are increased and associated with insulin resistance in children with obesity. *Annals of Nutrition and Metabolism*, **2019**; 75(4):205-12.
177. **Hong T, Li JY, Wang YD, Qi XY, Liao ZZ, Bhadel P, et al.** High serum asprosin levels are associated with presence of metabolic syndrome. *International Journal of Endocrinology*, **2021**; 2021.
178. **Ugur K, Aydin S.** Saliva and blood asprosin hormone concentration associated with obesity. *International Journal of Endocrinology*, **2019**; 2019.
179. **Andrade-Oliveira V, Câmara NO, Moraes-Vieira PM.** Adipokines as drug targets in diabetes and underlying disturbances. *Journal of Diabetes Research*, **2015**; 2015.
180. **Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster MT.** Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, **2016**; 26(1):25-42.

- 181. Long W, Xie X, Du C, Zhao Y, Zhang C, Zhan D, et al.** Decreased circulating levels of asprosin in obese children. *Hormone Research in Paediatrics*, **2019**; 91(4):271-7.
- 182. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al.** Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*, **1999**; 107:450-5.
- 183. Kim SP, Ellmerer M, Van Citters GW, Bergman RN.** Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog. *Diabetes*, **2003**; 52:2453-60.
- 184. Morrow JD.** Is oxidant stress a connection between obesity and atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2003**; 23:368-70.
- 185. Emery MG, Fisher JM, Chien JY, et al.** CYP2E1 activity before and after weight loss in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, **2003**; 38:428-35.
- 186. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al.** Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*, **2001**; 120:1183-92.
- 187. European Association for the Study of the Liver (EASL).** European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, **2016**; 64:1388-402.
- 188. Jegatheesan P, De Bandt JP.** Fructose and NAFLD: The Multifaceted Aspects of Fructose Metabolism. *Nutrients*, **2017**; 9:230.
- 189. Yilmaz Y.** Review article: fructose in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, **2012**; 35:1135-44