

**T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ**

**NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI
OLANLARDA ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ:
SELENOPROTEİN-P DÜZEYLERİNİN
KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI VE
ENDOTEL BAĞIMLI VAZODİLATASYON İLE İLİŞKİSİ**

**İbrahim ÇETİNDAGLI
J.Tbp.Yzb.**

UZMANLIK TEZİ

**İSTANBUL
2015**

**T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ**

**NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI
OLANLARDA ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ:
SELENOPROTEİN-P DÜZEYLERİNİN
KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE
ENDOTEL BAĞIMLI VAZODİLATASYON İLE İLİŞKİSİ**

J.Tbp.Yzb. İbrahim ÇETİNDAGLI

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'nin
İç Hastalıkları Uzmanlığı için öngördüğü

TIPTA UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlanmıőtır.

TEZ DANIŞMANI
Doç.Tbp.Alb. Muammer KARA

**İSTANBUL
2015**

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi / Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Komutanlığına;**

“Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Olanlarda Endotel Disfonksiyonunun Değerlendirilmesi: Selenoprotein-P Düzeylerinin Karotis İntima Media Kalınlığı Ve Endotel Bağımlı Vazodilatasyon İle İlişkisi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç.Tbp.Alb. Muammer KARA
(GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi)
 ye : Prof.Tbp.Kd.Alb. Cihan TOP
(GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi)
 ye : Prof.Dr. Yaşar KÜÇÜKARDALI
(Yeditepe  niversitesi)
 ye : Prof.Dr. Selim NALBANT
(Maltepe  niversitesi)
 ye (Yedek) : Prof.Tbp.Kd.Alb. Mehmet UZUN
(GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi)

ONAY:

J.Tbp.Yzb. İbrahim  ETİNDAG LI’nın 26/06/2015 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri  yeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Hayati BİLGİ 
Prof.Tbp.T ma.
GATA K. Bil. Yrd.
Askeri Tıp Fak. Dekanı ve
Eğitim Hastanesi Ba tabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servis Şefliği'nin emri ile belirlenmiştir.

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir hekim olarak yetişmem için değerli katkıları, konunun belirlenmesi ve çalışmanın yürütülmesindeki yardımlarından dolayı, tez yöneticim Doç.Tbp.Alb. Muammer KARA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca hekimlik serüveninde daha iyiye ulaşmam adına tüm bilgi ve becerilerini benimle paylaşan, bilimsel altyapımın oluşmasında destek ve yardımlarından dolayı Prof.Tbp.Kd.Alb. M.Kürşat KAPTAN, Prof.Tbp.Kd.Alb. Yusuf YAZGAN ve Prof.Tbp.Kd.Alb. Cihan TOP, Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb. Emrullah SOLMAZGÜL, Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb. Yalçın ÖNEM, Doç.Dz.Tbp.Alb. Hakan TEREKECİ, Doç.Tbp.Kd.Alb. Arif YÖNEM, Doç.Hv.Tbp.Alb. Ferhat DENİZ, Doç.Tbp.Alb. Bülent KARAGÖZ, Doç.Hv.Tbp.Alb. Oğuz BİLGİ, Doç.Tbp.Yb. Alpaslan ÖZGÜN, Yrd.Doç.Hv.Tbp.Bnb. Mustafa KAPLAN, Uzm.J.Tbp.Kd.Alb. Ramazan ARIKAN, Uzm.Tbp.Alb. Kemal ÖNCÜ, Uzm.J.Tbp.Bnb. Onur ÖZARI, Uzm.J.Tbp.Bnb. Alpaslan TANOĞLU ve Uzm.Tbp.Yzb. S.Ahmet AY'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın İstatistiksel incelemeleri konusunda yardımları olan Doç.Tbp.Bnb. Cengizhan AÇIKEL, radyolojik tetkiklerde Dz.Tbp.Yzb. Serkan ARIBAL, Dz.Tbp.Ütğm. Coşkun ÖZTÜRKER, Tbp.Ütğm. Mehmet ÜNAL'a, biyokimyasal analizleri çalışan Tbp.Yzb. Serdar HIRA'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Eğitim rotasyonlarım sırasında eğitimime olan katkılarından dolayı Prof.Tbp.Kd.Alb.Mehmet UZUN, Prof.J.Tbp.Kd.Alb. Hakan MUTLU, Prof.Tbp.Kd.Alb. Faruk ÇİFTÇİ ve Doç.Hv.Tbp.Alb. Vedat TURHAN'a teşekkürlerimi arz ederim.

Birlikte çalıştığım uzmanlık öğrencisi meslektaşlarıma, tüm İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Kısmı personeline yakın ilgi, destek ve paylaşımları için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam süresince varlıklarıyla bana destek olan, hayatımı anlamlandıran eşim Nihal'e ve sevgili kızım Nalan'a sonsuz teşekkür ederim.

J.Tbp.Yzb. İbrahim ÇETİNDAGLI

ÖZET

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Olanlarda Endotel Disfonksiyonunun Değerlendirilmesi: Selenoprotein-P Düzeylerinin Karotis İntima Media Kalınlığı ve Endotel Bağımlı Vazodilatasyon ile İlişkisi

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) kronik karaciğer hastalığının en önemli nedenlerinden biridir. NAYKH olanlarda kardiyovasküler hastalık (KVH) riski artmaktadır. Yapılan çalışmalar bir hepatokin olan selenoprotein P (SeP)'nin insülin direnci (IR) ile ilişkili olduğunu ve NAYKH olanlarda serum düzeylerinin arttığını göstermiştir. Çalışmamızda NAYKH olanlarda KVH riski ve bu riskle serum SeP düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya USG ve/veya biyopsi ile NAYKH tanısı konan 93 olgu ve 37 sağlıklı kontrol dahil edildi. NAYKH olanlarda akım aracılı vazodilatasyon (Flow Mediated Dilatation-FMD) oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük ($p=0,027$) saptandı. FMD ile karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon ($r=0.219$, $p<0,05$) saptanmasına rağmen NAYKH olanlarla kontrol grubu KİMK ölçümleri benzerdi ($p=0,996$). NAYKH olanlarda serum SeP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede ($p<0.001$) yüksek saptandı. Ayrıca SeP düzeyleri ile Vücut Kitle İndeks, Açlık Kan Şekeri, LDL-Kolesterol ve HOMA-IR arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif (sırası ile $r=0.395$, $p<0.001$; $r=0.322$, $p=0.002$; $r=0.353$, $p<0.001$; $r=0.521$, $p<0.001$), FMD ile ise belirgin negatif korelasyon ($r=-0.674$, $p<0.001$) olduğu gözlemlendi. Non-alkolik steatohepatit (NASH) olanlarda SeP, sedim ve CRP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0.05$), FMD oranlarının ise düşük ($p<0.05$) olduğu saptandı.

Bu sonuçlar bize ek metabolik risk faktörü olmayan genç NAYKH olanlarda KVH riskinin arttığını, bu riskin belirlenmesinde FMD oranlarının KİMK değerlerine göre daha iyi bir belirteç olduğunu gösterebilir. Yine bu sonuçlar SeP'nin hem IR ve bunun metabolik sonuçları hem de endotel disfonksiyonu patogenezi ile ilişkili olabileceğini, SeP'nin NASH patogeneziinde de önemli rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler : NAYKH, NASH, KİMK, Akım Aracılı Vazodilatasyon (FMD), SeP

ABSTRACT

Assessment of Endotelial Disfunction in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Association of Selenoprotein P with Carotid Intima Media Thickness and Flow Mediated Dilatation

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an important reason of chronic liver diseases. In patients with NAFLD, there is an increased risk of cardiovascular diseases (CVD). Selenoprotein P (SelP), a hepatokine, is associated with insulin resistance (IR) and serum SelP was found elevated in patients with NAFLD. In this study, we aimed to determine the risk of CVD in NAFLD patients and association of serum SelP levels with this NAFLD related CVD risk.

A total of 93 patients with NAFLD (29 biopsy proven, 64 USG diagnosed) and 37 healthy individuals as control group were included in the study. In patients with NAFLD, Flow Mediated Dilatation (FMD) ratio were significantly lower than control group ($p=0,027$). Although a positive correlation was observed between FMD and Carotid Intima/Media Thickness (cIMT) ($r=0.219$, $p<0,05$), cIMT measurements were similar in both groups ($p=0,996$). In patients with NAFLD, serum SelP levels were significantly higher when compared with control group ($p<0.001$). SelP levels were also significantly higher and correlated with BMI (Body Mass Index), fasting plasma glucose, LDL-Cholesterol and HOMA-IR ($r=0.395$, $p<0.001$; $r=0.322$, $p=0.002$; $r=0.353$, $p<0.001$; $r=0.521$, $p<0.001$ respectively). Also SelP levels were significantly lower and correlated with FMD ($r=-0.674$, $p<0.001$). SelP, ESR and CRP were significantly higher ($p<0.05$), FMD ratios were significantly lower ($p<0.05$) in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) when compared with Simple Steatosis patients.

These results suggest that, in young NAFLD patients without additional comorbidities, there is an increased risk of CVD. FMD may be a better predictor for assessment of CVD risk when compared with cIMT. SelP may be associated with both IR with its metabolic results and pathogenesis of endothelial disfunction. We assume that there can be also an important role of SelP in the pathogenesis of NASH.

Keywords

: NAFLD, NASH, cIMT, FMD, SelP

İÇİNDEKİLER	
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
İNGİLİZCE ÖZET	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ	XII
1 - GİRİŞ	1
2 - GENEL BİLGİLER	2
2.1. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	2
2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Sınıflandırma	2
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	4
2.1.4. Patogenez	7
2.1.4.1. Trigliseric Birikimi	7
2.1.4.2. İnsülin Direnci ve Sitokin Tetiği	8
2.1.4.3. Oksidatif Stres ve Mitokondrial Fonksiyon Bozukluğu	9
2.1.4.4. Leptin	10
2.1.4.5. Diğer Nedenler	10
2.1.5. Tanı	11
2.1.5.1. Öykü ve Fizik Muayene	11
2.1.5.2. Laboratuvar	13
2.1.5.3. Görüntüleme Yöntemleri	14
2.1.5.4. Histopatolojik Bulgular	15
2.1.6. Tedavi	16
2.1.6.1. Kilo Kaybı ve Egzersiz	17
2.1.6.2. İnsulin Duyarlastırıcı Tedaviler	17
2.1.6.3. Lipid Düşürücü Tedaviler	17
2.1.6.4. Hepatisitoprotektif Tedaviler	18

2.1.6.5. Karaciğer Transplantasyonu	18
2.1.7. Prognoz ve Yaşam Beklentisi	18
2.2. NAYKH ve Kardiyovasküler Risk	19
2.2.1. Endotel	19
2.2.2. Endotel Disfonksiyonu ve Subklinik Ateroskleroz	19
2.2.3. Endotel Disfonksiyonu ve İnsulin Direnci	20
2.2.4. Endotelyal Fonksiyonların Değerlendirilmesinde	20
Kullanılan Tanı Metodları	
2.2.4.1. Dolaşımdaki Belirteçler	20
2.2.4.2. İşlevsel Testler	21
2.2.5. NAYKH ve Kardiyovasküler Risk İlişkisi	23
2.3. Selenoprotein P	26
2.3.1. SelP ve İnsulin Direnci	26
2.3.2. SelP ve NAYKH	26
3 - GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi	28
3.1.1. Çalışmaya alınma kriterleri	28
3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri	28
3.2. Klinik Değerlendirme ve Biyokimyasal Analizler	29
3.3. Karotid Arterin (KİMK) ve Endotel Bağımlı Vazodilatasyon	30
(FMD)'un Ultrasonografik İncelemesi	
3.4. Çalışma Tasarımı ve İstatistiksel Analiz	31
3.5. Çalışmanın Etik Yönü	31
4 - BULGULAR	32
5 - TARTIŞMA	38
6 – SONUÇLAR VE ÖNERİLER	44
7 - KAYNAKLAR	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ach	: Asetil Kolin
ADMA	: Asimetrik dimetil arjinin
AMA	: Anti-mitokondriyal Antikor
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
Apo B	: Apolipoprotein B
AYKH	: Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
BAÇ	: Brakial Arter Çapı
B/K	: Bel Kalça Oranı
KİMK	: Karotid intima-media kalınlığı
CYP2E1	: Sitokrom P4502E1
ED	: Endotel Disfonksiyonu
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FFA	: Serbest yağ asitleri
FMD	: <i>Flow Mediated Dilatation</i> (Akım Aracılı Vasodilatasyon)
GGT	: Gama glutamil transpeptidaz
HIV	: <i>Human Immun Defiency Virus</i>
HDL-K	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HOMA-IR	: <i>Homeostasis model assessment of insulin resistance</i>
HBsAg	: Hepatit B Virüsü Yüzey Antijeni
HCV RNA	: Hepatit C Virüsü Ribonükleik Asit Ekspresyonu (PCR)
hsCRP	: Yüksek sensitiviteli c reaktif protein
ICAM-1	: intersellüler adhezyon molekül-1
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
IgM	: Immunoglobulin M
IR	: İnsülin direnci
IKK-beta	: inhibitör kappa kinaz beta

IL #	: Interlökin #
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL-K	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
MESH	: Metabolik Steatohepatit
MetS	: Metabolik sendrom
MI	: Myokard Enfarktüsü
NASH	: Non-alkolik steatohepatit
NAYKH	: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NCEP ATP III	: ABD Kolesterol Eğitim Programı 3. Tedavi Paneli
NO	: Nitrik Oksit
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PNL	: Polimorf Nüveli Lökosit
PPAR-Alfa	: Peroksizomal proliferatör aktive edici reseptör-alfa
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SeIP	: Selenoprotein P
SMA	: Düz Kas Antikoru
SS	: Basit yağlanma
Std.S.	: Standart Sapma
TA	: Tansiyon Arteriyale (Kan Basıncı)
T2DM	: Tip 2 diyabetes mellitus
TG	: Trigliserid
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TGF- β	: Transforming Growth Faktör Beta
UDKA	: Ursadeoksikolik Asit
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL-K	: Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
VCAM-1	: Vasküler hücre adhezyon molekülü-1
WHO (DSÖ)	: Dünya Sağlık Örgütü
WGO	: Dünya Gastroenteroloji Örgütü

ŞEKİLLER

<u>Şekil</u>		<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1.	NAYKH Spektrumu	3
Şekil 2.2.	NAYKH'nda Çoklu Vuruş Hipotezi	8
Şekil 2.3.	NAYKH Patogenezi	11
Şekil 2.4.	NAYKH'de tanısal yaklaşım ve menanjman	16
Şekil 3.1.	SeIP kesim noktasına göre ROC eğrisi	36
Şekil 3.2.	SeIP kesim noktasına göre (537,1 ng/dL) NAYKH ve kontrol grubunun grafiksel değerlendirilmesi.	37

TABLÖLAR

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1.	Değişik Gruplarda NAFLD ve NASH Prevalansları	4
Tablo 2.2.	Sekonder NAYKH nedenleri	5
Tablo 2.3.	NAYKH metabolik risk faktörleri	6
Tablo 2.4.	Metabolik Sendrom Tanı kriterleri	12
Tablo 2.5.	AYKH/NAYKH ayrımı için bazı belirteçler	13
Tablo 2.6.	Karaciğer Yağlanmasında Sonografik Bulgular ve Evreleme	14
Tablo 2.7.	Karaciğer Biyopsisinde NASH Skorlama sistemi	15
Tablo 2.8.	Karaciğer Biyopsisinde NASH Fibrosis Evrelendirmesi	15
Tablo 3.1.	NAYKH ve kontrol grubunun bulgularının karşılaştırması	33
Tablo 3.2.	NAYKH tanılılarda, hepatosteatoz evresine göre subgruplar arasında bulguların karşılaştırılması	33
Tablo 3.3.	Biyopsi ile tanı konulmuş hastalarda SS/NASH subgruplarının karşılaştırılması	34
Tablo 3.4.	NAYKH tanılı hastalarda FMD, KİMK ve SeLP ile diğer bulguların korelasyon durumu	35
Tablo 3.5.	SeLP kesim noktasına göre spesifite ve sensitivite değerlendirmesi	36

1. GİRİŞ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkol almayan kişilerde görülen, nispeten iyi klinik seyirli kabul edilen fakat siroza kadar ilerleyebilen bir hastalık grubudur. NAYKH toplumda en sık görülen karaciğer hastalığı olarak kabul edilmektedir. Hastalığın sık görülmesi yanında, insülin direnci (IR) ile ilişkili durumlar olan obezite, Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) ve dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikteliği nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir.

Kardiyovasküler hastalık(KVH)'ların temelinde endotel disfonksiyonu (ED) yatmaktadır. İnsülin direnci varlığında, dolaşımda gelişen inflamatuvar aktivite endotel disfonksiyonuna zemin hazırlar. Artan kanıtlar NAYKH'nın metabolik sendromun karaciğer bulgusu olabileceğini ve NAYKH ile KVH'lar arasında pozitif ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Günümüzde Karotis intima media kalınlığı (KİMK) ve endotel bağımlı vazodilatasyon (Flow Mediated Dilatation-FMD) endotel disfonksiyonunu gösteren temel görüntüleme belirteçleridir ve birçok kardiyovasküler risk faktörü (yaş, diyabetes mellitus, total kolesterol, sigara) ile etkilendiği gösterilmiştir. Ayrıca KİMK ve FMD değişiklikleri, T2DM, metabolik sendrom (MetS), angina pectoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları, periferik arter hastalığı ve NAYKH prevelansları ile korele gözlenmiştir.

Selenoprotein P (SeLP), IR ile ilişkili hepatokin grubu proteinlerden birisidir. Glikoz metabolizması bozuklukları ve bununla ilişkili IR, inflamasyon ve ateroskleroz varlığında plazma seviyeleri yüksek gözlenir. Ayrıca artmış KİMK ve yüksek sensitif c reaktif protein (hsCRP) düzeyleri ile SeLP düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardır.

Biz bu çalışmada NAYKH olanlarda endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesi amacıyla KİMK ve FMD değerleri ile serum SeLP düzeyini karşılaştırmayı; böylece NAYKH olanlarda KVH riskinin belirlenmesi ve SeLP düzeyleri ile KVH riski arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Sınıflandırma

İlk kez 1950'li yıllarda aşırı şişman olan hastalarda karaciğer hastalığı tarif edilmiş, kilo verme ile karaciğer testlerinde ve karaciğer morfolojisinde düzelme olduğu gösterilmiştir (1-2). Otopsi serilerinde sıklığı dikkat çekmesi üzerine ilk olarak 1980 yılında Ludwig ve diğ. (3) "Non-Alkolik Steatohepatit (NASH)" tanımını önermiş ve kriterlerini tanımlamıştır. Bu ilk yayının ardından NASH'in etiyoloji, patogenezi, epidemiyoloji ve tedavisine yönelik çalışmalar hızlanmıştır. Patogenezi ve patoloji ile ilgili elde edilen veriler, tanımlamaların değiştirilme ihtiyacını doğurmuş ve "NAYKH" kavramı öne çıkmıştır. Günümüzde kullanılan tanımlamalardan bazıları şu şekilde ifade edilebilir:

1. Karaciğer yağlanması: Nedeni ne olursa olsun karaciğerde yağ miktarının karaciğer ağırlığının %5'ini geçmesi ile sonuçlanan bütün klinik tabloları tanımlar.

2. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Radyolojik olarak tanı konulabilir ve alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmalarının hepsini tanımlar. Bu geniş tanım histolojik inceleme sonrasında iki alt gruba ayrılır.

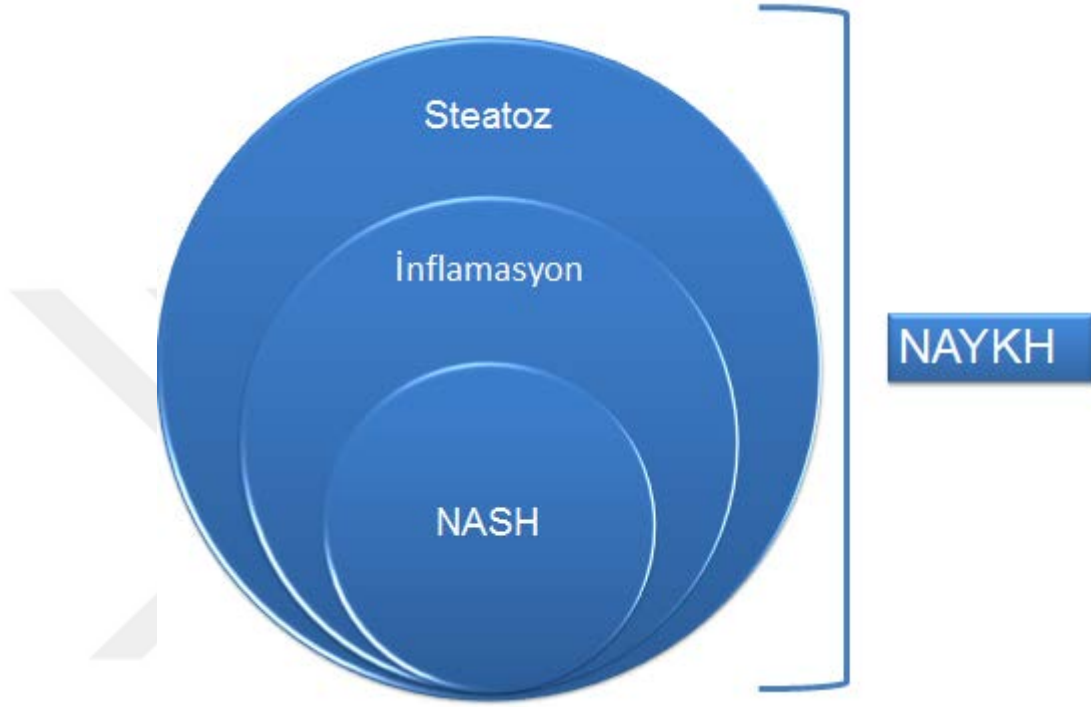
a. Basit yağlanma: Hepatositte yağ birikimi dışında bulgu vermeyen yağlanma çeşidi, iltihabi infiltrasyon görülmez.

b. Non-Alkolik Steatohepatit: Hepatositte yağ birikimi ile birlikte balonlaşma, inflamasyon, Mallory cisimcikleri, megamitokondria ve fibrozis içerebilen, görünümü alkolik karaciğer hastalığına benzer yağlanma çeşididir.

NAYKH, SS ile NASH gelişimi sonrası steatohepatit zemininde gelişen, siroz ve hepatosellüler kansere kadar ilerleyebilen geniş bir spektrumunu ifade eder (Şekil 2.1.) (4-6).

Öncelerde karaciğer yağlanması klinik önemi olmayan iyi seyirli bir klinik tablo gibi kabul edilmiş olmasına rağmen araştırmalar ışığında yapılan güncellemeler, hastalığın diğer sistemik klinik hastalıklara eşlik ettiği, hatta hastalığın özellikle metabolik sendromun bir komponenti olabileceğini

düşündürmektedir. Yakın zamanda, patogenetik mekanizmalardaki insülin direnci konusunu ön plana çıkaran yeni veriler doğrultusunda, metabolik yağlı karaciğer hastalığı ve metabolik steatohepatit (MESH) gibi kavramlar kullanılmaya başlanmıştır (7).



Şekil 2.1 NAYKH Spektrumu

2.1.2. Epidemiyoloji

NAYKH yaygın görülmesine rağmen yeterli epidemiyolojik çalışma olmadığından elimizdeki veriler farklılıklar göstermektedir. Ayrıca hastalığın sıklığı incelenen toplum kesimi ve kullanılan tanısal teste göre de önemli farklılıklar göstermektedir (4). Ayrıca halen SS ile NASH'ı birbirinden ayıran ideal bir non-invaziv test olmayışı da çalışmaları güçleştirmektedir (8). Çeşitli çalışmaların verileri değerlendirilerek ortaya çıkarılmış NAYKH ve NASH prevalansları Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Karaciğer biyopsili hastalarla desteklenen çalışmalar, SS sıklığının NASH tanılı hastaların kabaca 2 katı olduğunu, NASH tanılı hastaların da en azından %10'unun karaciğer sirozuna kadar ilerlediğini göstermiştir. Bir çalışmada erişkin popülasyonda karaciğer yağlanması prevalansının %34,

NASH prevalansının %17 ve NASH'e bağılı sirozun %2 olduğu tahmin edilmiştir (9). Siroz gelişen hastaların etiyolojik nedenleri incelendiğinde, NAYKH'nda diğerk nedenlere göre, hepatosellüler kanser veya karaciğerk yetmezliğı riskinin daha nadir olduğu gösterilmiştir (10).

Tablo 2.1 Değışik Gruplarda NAYKH ve NASH Prevalansları; Tankurt E, Non Alkolik Karaciğerk Hastalığı, Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji(4)'den alınmıştır.

Hasta Grubu	İncelenen Popölasyon	Sıklık
NAYKH:	Genel popölasyonda (USG Taraması)	%16-23
	Çocuklarda	%2.6
	Obez çocuklarda	%22-58
	Obez erişkinlerde	%57-74
	Aseptomatik enzim yüksekliğı olanlarda	%90
	Erişkin diyabetiklerde	%50
	Morbid obez ve Diyabetlilerde	%100
NASH:	Genel popölasyonda (Biyopsi)	%7-11
	ALT yüksekliğı nedeniyle biyopsi yapılanlarda	%26
	Obezlerde	%19
	Morbid obez ve Diyabetlilerde	%50

NAYKH, bu verilere göre toplumda en yaygın görölen karaciğerk hastalığıdır. Erkek ve kadınlarda benzer sıklıkta görölmektedir. Batı tipi beslenme alışkanlıklarının ve dolayısıyla obezitenin yaygınlaşması ile bahsedilen oranların daha da artacağı öngörülmektedir (1).

2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

NAYKH etiyolojik olarak sınıflandırıldığında primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır:

1. Primer NAYKH: IR ve IR ile bağılantılı diğerk fenotipik bulgular ile ilişkilidir. Primer NAYKH'ndan bahsetmek için karaciğerk hastalığına neden olabilecek diğerk etiyolojik durumların (viral, otoimmün, genetik vs.) ve

kadınlarda günlük ≥ 20 g, erkeklerde ise ≥ 30 g alkol tüketiminin dışlanması gerekmektedir (11).

2. Sekonder NAYKH: IR veya MetS ile ilişkisi olmayıp, ilaç alımı, bazı tıbbi ve cerrahi durumlara bağlı gelişebilir. NAYKH'na yol açabilen durumlar Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2 Sekonder NAYKH nedenleri; Abdelmalek MF, Diehl AM. (12)'den uyarlanmıştır.

HASTALIKLAR	
Doğumsal metabolik anormallikler	Abetalipoproteinemi, Andersen hastalığı, Kolesterol ester depo hastalığı, Ailesel hepatosteatoz, Galaktozemi, Glikojen depo hastalığı, Tirozinemi, Herediter fruktoz intoleransı, Lipoatrofi veya lipodistrofi, Mauriac sendromu, Hipobetalipoproteinemi/disbetalipoproteinemi, Refsum sendromu, Wilson hastalığı, Schwachman sendromu, Sistemik karnitin eksikliği, Weber-Christian sendromu.
Nutrisyonel	Bariatrik cerrahi, Ağır açlık veya kaşeksi, Kwashiorkor ve marasmus, Refeeding sendromu, Total parenteral beslenme, Protein malnütrisyonu
Enfeksiyonlar	HIV, HCV, Basilus sereus toksini, Bakteriyel aşırı çoğalma
Diğer Hastalıklar	İnflamatuvar barsak hastalığı, Gebeliğin akut yağlı karaciğeri, Kısa barsak sendromu, Wolman hastalığı, Çevresel hepatotoksinlere maruziyet
İLAÇLAR	
Antibiyotikler	Azaserin, Bleomisin, Puromisin, Tetrasiklin,
Retroviraller	Zidovidin, Didanosin, Fialuridin
Sitotoksikler	Azasitidin, Azauridin, L-asparaginaz, Methotrexat
Diğer ilaçlar	Amiadaron, Aspirin, Kalsiyum kanal blokerleri, Kokain, Etil bromid, Glukokortikoidler, Ağır metaller, Hidrazin, Hipoglisin, Orotat, Perhexilin maleat, Sentetik östrojenler, Tamoxifen, Valproik asit

NAYKH prevalansı yaşla birlikte artar. Özellikle risk faktörü taşıyan kişilerde sıklığının arttığı görülmüştür. Tablo 2.3'de NAYKH metabolik risk faktörleri belirtilmiştir. MetS gelişimi ve NAYKH ortaya çıkışı arasında nedensel bir ilişki olduğunu ileri süren uzun dönem çalışmaları içeren veriler vardır (13).

Tablo 2.3 NAYKH metabolik risk faktörleri; Satman ve diğ.'nin Diyabet ve Karaciğer Yağlanması(13)'ndan alınmıştır.

Tip 2 Diyabetes Mellitus veya Bozulmuş Glukoz Toleransı
Obezite (VKİ> 30 kg/m ² , santral obezite)
Hipertrigliseridemi (≥150 mg/dl)
Düşük HDL-K (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl)
İleri Yaş (>45)
Ailede Steatohepatit öyküsü
Hızlı Zayıflama

Obez hastalarda NASH sıklığı, normal kilolulara göre 6 kat fazla bulunmuştur (14). Aşırı obezlerin %75'inden fazlasında karaciğer yağlanması olduğu, bunların %24'ünde NASH ve %3-11'inde siroz geliştiği, ayrıca obezitenin diyabet ve yaştan bağımsız olarak fibrozis şiddeti ile ilişkili olduğu ayrıca vücut kitle indeksi ile karaciğerdeki yağlanma derecesinin korele olduğu gösterilmiştir (15-17). NASH tanılı hastaların tanı anında %30'undan fazlasında T2DM tespit edilmiştir (18). Bununla birlikte hiçbir risk faktörü olmadan da NAYKH görülebilmektedir. Polikistik over sendromu ve lipodistrofi gibi klinik tablolarda da NAYKH insidansı artmıştır (13).

Bu faktörlerin dışında geniş ince barsak rezeksiyonu, jejunoileal bypass, total parenteral beslenme gibi ince barsaklarda bakteri artışına neden olan bazı durumlar ya da uzun süre açlık ve hızlı kilo verme durumunda da karaciğer yağlanması gelişebilir (4,12). Uzun süreli amiodaron kullanımı, stilbestrol, tamoksifen, yüksek doz kortikosteroid, Methotrexat, kalsiyum kanal blokerlerinden nifedipin ve diltiazem, lipodistrofi ve insülin reseptör mutasyonları, abetalipoproteinemi, çölyak hastalığında diyet sonrası

hızlı kilo alımı ve Wilson hastalığı sekonder NAYKH nedenleri arasında sayılmaktadır (12).

2.1.4. Patogenez

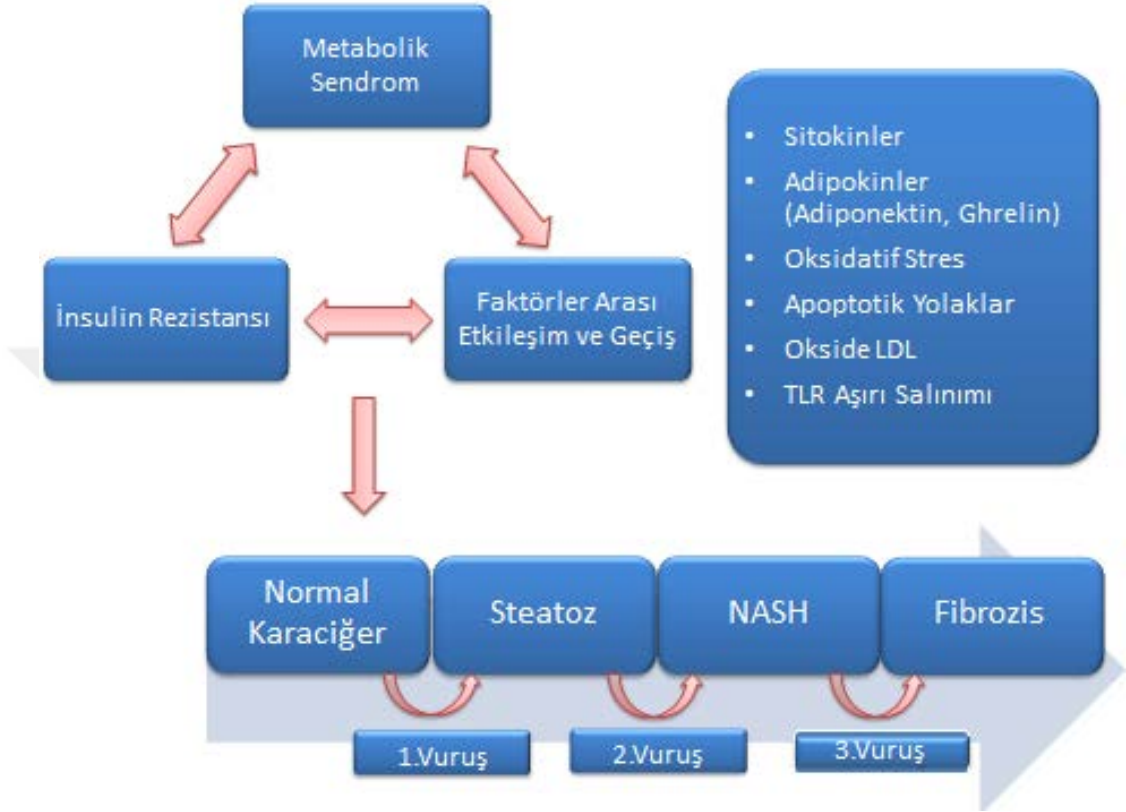
Bu bölümde NAYKH denildiğinde akla gelen primer NAYKH tartışılacaktır. Primer NAYKH patogenezine ait çalışmalar obezite ve Tip2DM tanılı hastalarda başlamış, hiperinsulinemi ve insülin direnci konusuna özellikle yoğunlaşmıştır (19). Daha sonra yapılan çalışmalar ilk bulguları desteklemiş, hatta diyabetik olmayan normal kilolu NAYKH olan bireylerde dahi insülin direnci gösterilmiştir (13).

Bu aşamadan sonra çalışmalar ve elde edilen veriler ışığında ilk olarak 1998 yılında Çift vuruş (*Two Hit*) hipotezi ileri sürülmüş, günümüzde ise bu hipotez yerini daha çok kabul gören çoklu vuruş (*multi-hit*) hipotezine bırakmıştır (20). Çift vuruş hipotezinde, kronolojik şekilde, Serbest Yağ Asidi (Free Fatty Asit-FFA) birikimi ile birlikte insülin direnci ile ilk vuruş gelişir. Dış etkilere duyarlı hepatositte oksidatif stres ve sitokin tetiği ile lipid peroksidasyonu ikinci tetiği oluşturur. Hassas hepatositte bu gelişim süreci fibrozis ile sonlanır. Çoklu vuruş hipotezinin temel farkı, aşağıda ayrı ayrı açıkladığımız fakat birbirleriyle girift şekilde ilişkili olan patogenetik faktörlerin, kronolojik ilişki dışında ayrışık etki gösterebileceği ve bu etkilerin hastadan hastaya değişiklik içerebileceğidir. Bu hipotez hayatı boyunca inflamatuvar ve fibrotik sürece girmeyen basit yağlanma hastalarına da kısmen bir açıklama getirir. Çoklu vuruş hipotezi, güncel ve geçerli olmasına rağmen, neden sonuç ilişkilerini daha iyi açıklayan geniş hasta çalışmalarına ihtiyaç duymaktadır (11,13). Çoklu vuruş hipotezi Şekil 2.2. de şematize edilmiştir.

2.1.4.1. Trigliserid Birikimi

Karaciğer yağlanması, temelde karaciğerde aşırı trigliserid (TG) (%50'lere kadar) birikmesi durumudur, kolesterol ve esterleri daha az oranda birikir. Yağlanmanın artışına hepatositlerdeki lipid sentezi ile eliminasyonu (oksidasyon ve hepatosit dışına taşınma) arasındaki dengenin sentez lehine bozulması neden olur. Denge bozukluğunun nedenleri ise hepatosite gelen yağ miktarının artması (diyet veya endojen depoların artışı), oksidasyonda

yetersizlik ve trigliseridlerin hepatosit dışına taşınmasındaki yetersizliklerdir. TG'lerin majör kaynağı yağ dokusunda depolanan yağ asitleri ve karaciğerde yeniden sentezlenen yağ asitleridir (4).



Şekil 2.2: NAYKH'nda Çoklu Vuruş Hipotezi; Dünya Gastroenteroloji Örgütü (WGO) NAYKH Kılavuzu(11)'ndan uyarlanmıştır.

Yemek sonrası Apo B sekresyonundaki defekt NASH'de trigliserid birikimi ile sonuçlanır (21). Apo B lipidasyonunda defekt olması, mikrozomal trigliserid transfer proteininin inhibe olmasına neden olur. Bu durumun ilaç alımına sekonder gelişen NAYKH'da kilit rol oynadığı düşünülmektedir (17).

2.1.4.2. İnsülin Direnci ve Sitokin Tetiği

NAYKH vakalarında, periferik IR ile ilişkili olan obezite ve T2DM sık gözlenmektedir. Karaciğer yağlanması ve potansiyel NASH gelişiminde IR'nin kilit rol oynadığına dair artan kanıtlar mevcuttur. Hatta obez olmayan ve normal glikoz toleransı olan NAYKH olgularında da IR saptanabilmektedir

(22-28). Hepatik yağ içeriğinin standart klinik değerlendirme ile tespit edilemeyen IR hastalarını öngörebildiğine dair veriler sunulmuştur (29).

Obez insanlarda tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)'nın arttığı, hatta sıçanlarda TNF- α genindeki mutasyon ile birlikte insülin duyarlılığının değiştiği gösterilmiştir (30). TNF- α artışı ile tetiklenen inhibitör kappa kinaz beta'nın (IKK-beta) adiposit ve hepatositte bazı reaksiyonlar sonrasında insülin direncini oluşturduğu düşünülmektedir. Visseral ve intrahepatik yağ artışı, glukoneogenez, FFA seviyelerinin ve IR'nde artış ile korele olduğu görülmüştür (29,31,32). NASH tanılı olgularda visseral yağlanmanın IR'nden bağımsız olarak karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisle ilişkili olduğu gözlenmiş, bu etkilenmenin muhtemelen bir proinflamatuvar sitokin olan interlökin-6 (IL-6) aracılığı ile geliştiği belirtilmiştir (33).

2.1.4.3. Oksidatif Stres ve Mitokondrial Fonksiyon Bozukluğu

Karaciğerde artmış FFA yükü, dolaşımdaki yüksek düzeylere ulaşmış leptin miktarı nedeniyle mitokondrilere ve beta oksidasyona yönlendirilir. Bunun yanında FFA ve metabolitleri, peroksimal proliferatör aktive edici reseptör-alfa (PPAR-Alfa) ligandı olarak görev yaptıklarından peroksimal beta oksidasyon ve sitokrom p450 sistemlerinde up-regülasyona neden olurlar. Hepatik insülin direnci de sitokrom p2E1 (CYP2E1)'de up-regülasyona neden olur (34). Farelerde yapılan bir çalışmada NASH'nda oksidatif hasarlanma ile gelişen CYP2E1 birikiminden sonra reaktif oksijen türleri (ROT)'nin ortaya çıktığı gözlenmiştir (35). NAYKH olanlarda CYP2E1 birikimi hem karaciğer biyopsilerinin immunohistokimyasal boyanması, hem de klor oksazon oksidasyonunun fonksiyonel testlerle ölçülmesi ile ortaya konmuştur (36). Ayrıca mitokondri tarafından fazla miktarda ROT oluşturulması ve hepatik demir birikmesi, yağlı karaciğerde oksidatif hasarın artmasına neden olabilir (37).

NAYKH patogenezinin anahtar rollerden biri de mitokondrilere aittir. Mitokondriyal disfonksiyon yalnızca yağ birikimine değil ROT oluşmasına da katkıda bulunur (25).

Özet olarak üç başlık karşımıza çıkar; lipid peroksidasyonu, sitokin indüksiyonu ve Fas ligand indüksiyonu. Lipid peroksidasyonu hücre ölümü

(apoptoz), inflamatuvar infiltrasyon ve stellat hücre aktivasyonu sürecini başlatır. Fas ligandı indüksiyonu hepatositlerde apoptozisi tetiklerken, öte yandan transforming growth faktör-beta (TGF- β) ve Interlökin-8 gibi sitokinlerin katkısı ile kollajen yapımı ve kemotaksisi uyarır (4). Sonuçta çeşitli kısır döngüler; lipid peroksidasyonu, mitokondriyal hasar, ROT oluşumu, antioksidanların azalması ve sitokin salınımının neden olduğu oksidatif stres genetik olarak yatkın bireylerde nekroinflamasyon ve fibrojenize neden olur (38).

2.1.4.4 Leptin

Adipoz dokunun dışında steatoz oluşumunu “leptin” adı verilen regülatör bir hormon kontrol eder. Temelde doyumluk hissi oluşmasından sorumludur ve ob geni tarafından kodlanarak adipoz dokudan salgılanır. Gıda alımını azaltır, enerji kullanımını artırır, hepatosit ve kas hücresinde trigliserid miktarını azaltır ve sonuçta obezite gelişimini engeller. Hepatositte FFA oksidasyonunu stimüle ederek kalori fazlalığı durumunda adipoz doku dışındaki steatozdan koruyucu etki gösterir (4,13). Ağır lipodistrofi durumlarında leptinin, insülin rezistansının ve steatohepatitin azalmasında etkili olduğu gösterilmiştir. (39-40). Steatohepatitte plazma leptin düzeylerinin azaldığı veya leptin direnci geliştiği gösterilmiştir (41).

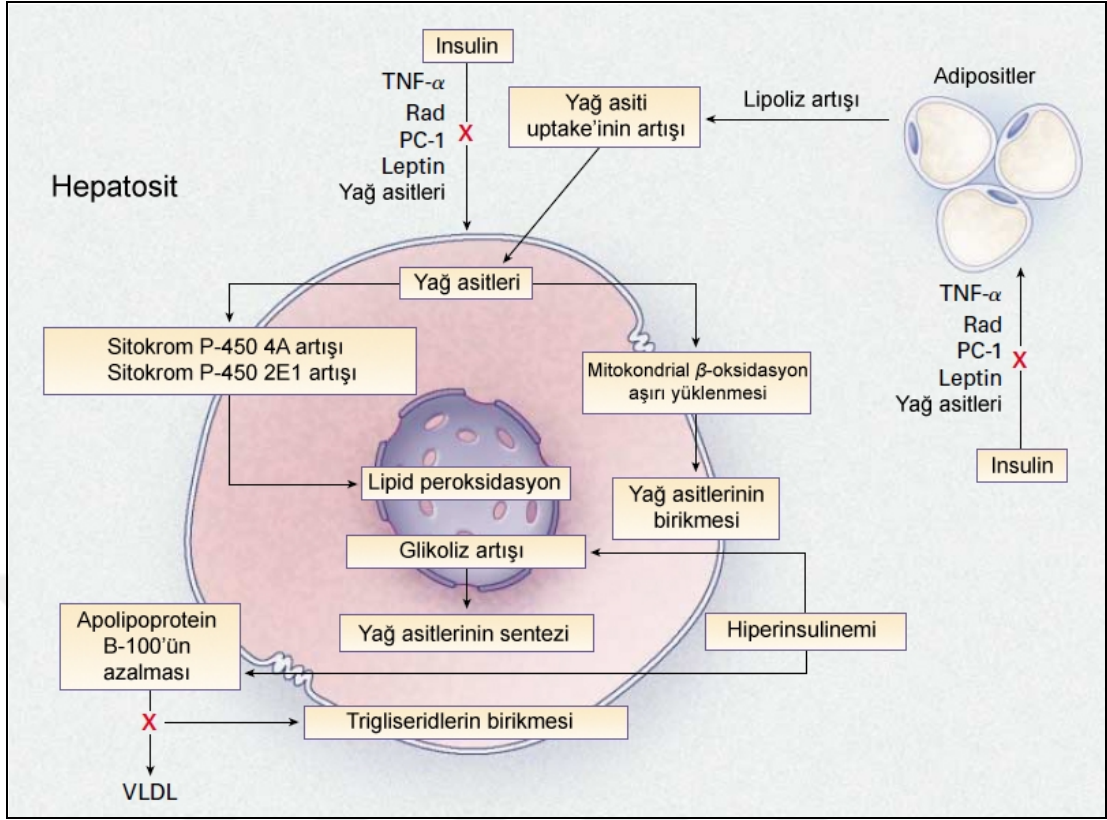
2.1.4.5 Diğer Nedenler

Lipid metabolizması üzerine etkili olan ve adipoz doku tarafından salgılanan adiponektin, karaciğerde TNF- α üretimini baskılayarak doğrudan antiinflamatuvar etki göstermektedir. NAYKH olanlarda plazma adiponektin seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (42).

Rezistin IR gelişmesinde rol oynamaktadır. Aşırı rezistin üretiminin glukoz intoleransına ve hiperinsülinemiye neden olduğu, artmış rezistin düzeyleri ile NAYKH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (43).

İntestinal bakteriyel aşırı çoğalma da NAYKH patogenezinde rol alabilir (44).

NAYKH patogenezi şekil 2.3’de şematize edilmiştir.



Şekil 2.3. NAYKH Patogenezi; Angulo P. (5)'dan alınmıştır.

2.1.5.Tanı

2.1.5.1 Öykü ve Fizik Muayene

NAYKH tanısı olan hastalar genellikle asemptomatiktir. Semptomatik olanlarda ise spesifik bir bulgu yoktur. Bununla beraber bazı olgular halsizlik, keyifsizlik ve sağ üst kadranda rahatsızlıktan yakınabilir. Sağ üst kadranda ağrısı olanlara yanlılıkla safra kesesi hastalığı veya irritabl barsak sendromu tanısı konabilir. Ayrıca hastalar obezite ile ilişkili olan osteoartrit, nonspesifik vücut ağrısı, uyku düzensizliği, egzersiz intoleransı, artmış terleme ve sosyal ayrışma gibi sorunlardan yakınabilir. Buna bağlı olarak hastaların yaşam kalitesi azalabilir ve depresyon gelişebilir. Öyküde mutlaka ilaç kullanımı (Bkz. Tablo 2.1) sorgulanmalıdır. (4,13)

AST-ALT yüksekliği öyküsüne ek olarak aşağıdaki klinik durumlar varsa mutlaka NAYKH/NASH açısından değerlendirme gereklidir. (11)

- Obezite varlığı (Özellikle Vücut Kitle İndeksi (VKİ) >35)

- Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalığı
- MetS Tanılı olma (Tablo 2.4)
- Obstrüktif Uyku Apnesi Öyküsü
- İnsulin Direnci Öyküsü
- Başka bir nedenle açıklanamayan kronik AST/ALT yüksekliği
-

Tablo 2.4: MetS Tanı kriterleri; Satman ve diğ.'nin Diyabet ve Karaciğer Yağlanması(13)'ndan alınmıştır.

WHO Kriterleri	NCEP ATP III Kriterleri
Bozulmuş Glukoz Metabolizması • T2DM veya • BAG/BGT	Hipertansiyon • Tedavi altında veya • TA 160/90 mmHg
Hipertansiyon • Tedavi Altında veya • TA 160/90 mmHg	Dislipidemi • TG>150 mg/dl • HDL E:<40, K: <50 mg/dl
Dislipidemi • TG>150 mg/dl • HDL-K E:<35, k: <39 mg/dl	Obezite • Bel çevresi E>102, K>88 cm
Obezite • VKİ>30 kg/m² • B/K E: 0,90 k: 0,85	Açlık Glisemisi • >110 mg/dl
Mikroalbuminüri • >20 µg/dk veya • Albumin/Kreatinin >30 mg/g	
Tanı için BAG/BGT/T2DM tanısına ek olarak ≥2 kriter gerekli	Tanı için ≥3 kriter gerekli
WHO: Dünya Sağlık Örgütü; NCEP ATP-III: Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli-III; E: Erkek, K: Kadın; T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus; BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, BAG: Bozulmuş açlık glisemisi, HDL-K: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol; TA: Kan basıncı, VKİ: Vücut kitle indeksi, B/K: Bel-Kalça oranı,	

Alkol kullanımı ile ilgili ayrıntılı öykü alınmalıdır. Şayet bayanlarda 20 g/gün, erkeklerde ise 30 g/gün'den daha fazla alkol tüketimi varsa alkolik yağlı karaciğer hastalığı (AYKH) düşünülmelidir. Temelde NAYKH ile AYKH ayrımını yapabilecek tanısal test yoktur. AYKH/NAYKH ayrımı için bazı belirteçler tablo (Tablo 2.5)'de gösterilmiştir

Tablo 2.5: AYKH/NAYKH ayrımı için bazı belirteçler; ; Satman ve diğ.'nin Diyabet ve Karaciğer Yağlanması(13)'ndan alınmıştır.

Laboratuvar	Alkolik	Non-Alkolik
AST/ALT	Sıklıkla >1	Sıklıkla <1
Bilirubin	↑ veya ↑↑	Normal
Alkalen Fosfataz	Normal veya ↑	Normal
Albumin	Normal veya ↓	Normal
Protrombin Zamanı	↑	Normal
Gama Glutamil Transferaz	↑	↑
MCV	↑	Normal (<98 fl)
Kolesterol	Sıklıkla ↑	Sıklıkla ↑
Transferrin Satürasyonu	Normal	Bazen ↑
Ferritin	Normal	Bazen ↑
ANA, SMA	Negatif	Düşük Titrede ↑

Fizik Muayenede sıklıkla hepatomegali vardır, bunun yanında hastalarda assit, splenomegali, palmar eritem, spider anjiomlar, sarılık, hepatik ensefalopati aranmalıdır.

2.1.5.2 Laboratuvar

Çoğu zaman saptanabilen tek laboratuvar bulgusu AST/ALT yüksekliği olabilir. Basit yağlanmalı hastaların %35'inde ALT yüksek iken, NASH tanılı hastaların %20'sinde ise ALT normal sınırlarda bulunabilir. AST ve ALT genellikle normalin 2-3 katını aşmaz (13). Hastaların yaklaşık %60'ında ALP-GGT yüksekliği, üçte birinde hiperglisemi, %20-25'inde hiperlipidemi (genellikle hipertrigliseridemi) saptanır. Ferritin yüksekliği sıklıkla mevcuttur

ancak bu durum genellikle hemokromatozis için genetik araştırmayı gerektirmez (45). Yine olguların yaklaşık üçte birinde anti nükleer antikor titreleri pozitif bulunabilir, ancak bu pozitiflik sıklıkla beraber bulunan bir otoimmün durumla ilişkili değildir (46). Viral hepatitler için HBsAg, Anti-HCV veya HCV RNA, hepatit A IgM, hepatit E antikorları bakılmalıdır. Beklenen sonuç bu belirteçlerin negatif çıkmasıdır fakat hepatit enfeksiyonları ile NAYKH birlikteliği gözardı edilmemelidir (11,13).

Mevcut bilgiler ışığında biyokimyasal hiçbir belirtecin yağlanmanın ağırlığı veya iltihabi infiltrasyon mevcudiyeti ile direk ilişkili olmadığı akılda tutulması gereken önemli bir konudur (13).

2.1.5.3 Görüntüleme Yöntemleri

Karaciğer yağlanması tanısında ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Sonografik incelemede yağlanma 3 dereceye ayrılır (Tablo 2.6).

Tablo 2.6: Karaciğer Yağlanmasında Sonografik Bulgular ve Evreleme; Sonsuz ve diğ(47)'nden alınmıştır.

Grade	Sonografik Bulgular
Grade 1	Hafif diffüz Eko artışı mevcuttur. Diyafram ve intrahepatik damar duvarları normal görünümündedir.
Grade 2	Orta derecede ekojenite artışı mevcuttur. Diyafram ve İntrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur.
Grade 3	İleri derecede ekojenite artışı mevcuttur. Diyafram ve İntrahepatik damar duvarlarında belirgin silinme, karaciğer sağ lob posteriorunun görüntüsünde silinme izlenir.

Bu yöntemler yağlanmanın varlığını saptamanın yanında karaciğer enzim yüksekliğine neden olan biliyer hastalıklar ve fokal karaciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında da yararlıdır. Hiçbir görüntüleme yönteminin

SS-NASH veya NASH-fibrozis ayırımını yapmada tanısal değerin olmadığı unutulmamalıdır (11).

2.1.5.4 Histopatolojik Bulgular

Her ne kadar invaziv bir işlem olsa da karaciğer hastalıklarının tanısında ve evrelemesinde altın standart hala karaciğer biyopsisidir. Günümüzde kullanılan ve Brunt'ın Skorlama sistemi olarak bilinen NASH skorlama sistemi Tablo 2.7'de ve NASH fibrozis evrelemesi Tablo 2.8'de gösterilmiştir.

Tablo 2.7. Karaciğer Biyopsisinde NASH Skorlama sistemi (özet)*; Kleiner ve diğ. Hepatology(48)'den uyarlanmıştır.

Steatoz	S Skoru	Lobüler İnflamasyon	L Skoru	Hepatosit Balonlaşması	H Skoru
<%5	0	Yok	0	Yok	0
%5-33	1	<2	1	Kısmen Balonlaşma	1
%34-66	2	2-4	2	Yoğun Balonlaşma	2
>%66	3	>4	3		

* NASH Skoru: S+L+H skoru; ≥5 ise NASH; <5 ise SS; İnflamasyon 200x büyütmede ortalama değer üzerinden değerlendirilir.

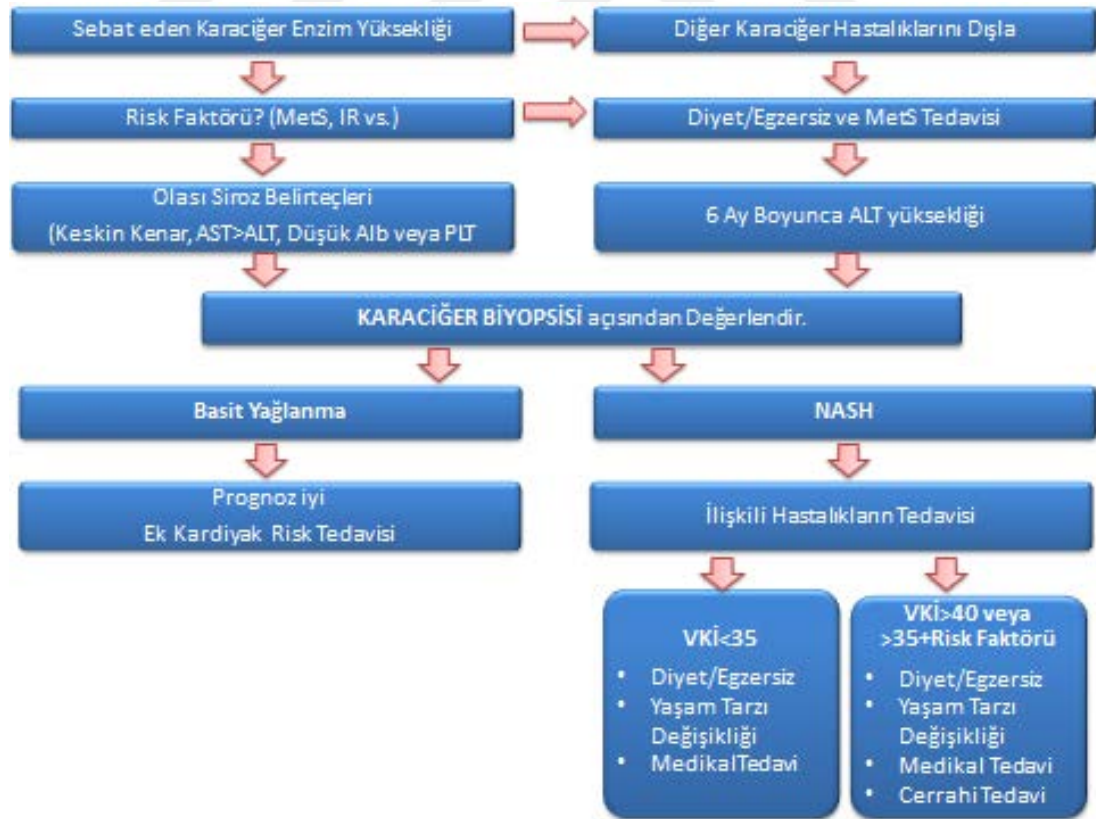
Tablo 2.8. Karaciğer Biyopsisinde NASH Fibrosis Evrelendirmesi(özet); Kleiner ve diğ. Hepatology(48)'den uyarlanmıştır.

Karaciğer Biyopsisinde Fibrozis Durumu	Evre
Yok	0
Az ve Orta Derece Zon 3 Perisinusoidal Fibrozis	1a ve 1b
Sadece Portal/Periportal Fibrozis	1c
Zon 3 Perisinusoidal ve Portal/Periportal Fibrozis	2
Köprüleşme Fibrozisi	3
Siroz	4

Karaciğer biyopsisi NASH varlığını doğrulayabilir, fibrozis veya siroz olup olmadığını gösterebilir ve ayrıca kronik karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin dışlanması faydalıdır. Buna karşın, örnekleme hatası, fibrozis evrelemesinde yanlış pozitiflik veya yanlış negatiflik, patoloğlar arasındaki uyumsuzluk, işleme bağlı istenmeyen komplikasyonlar, maliyet ve istenen ölçüde doku örneğinin alınamaması gibi sınırlayıcı faktörleri de vardır (11,49).

2.1.6 Tedavi

NAYKH şüphesi veya tanısı olan kişilerin mutlaka takibe alınması gerekir, karaciğer enzimleri normal saptansa dahi 6 ayda bir takip devam etmelidir. Karaciğer enzimleri yüksek saptanması halinde risk faktörleri gözden geçirilmeli, farmakolojik/non-farmakolojik tedavi yöntemleri uygulanmalıdır. 6 ay sonra tedavi ve takibe rağmen azalmayan karaciğer enzimli hastalarda tercih karaciğer biyopsisi olmalıdır (13). NAYKH'nda tanısal yaklaşım ve takip Şekil 2.4. 'de özetlenmiştir.



Şekil 2.4. NAYKH'nda tanısal yaklaşım ve menanjman Algoritması; Rafiq ve diğ.(50)'nden uyarlanmıştır.

2.1.6.1. Kilo Kaybı ve Egzersiz

Yavaş ve devamlı kilo kaybının NASH hastalarında hemen daima karaciğer histolojisini ve serum transaminaz seviyelerini düzelttiği gösterilmiştir. Altı ayda vücut ağırlığının %10'u kadar kilo verilmesi ve bunun devam ettirilmesi gereklidir. Günlük klinik uygulamada bunu sağlamak zor olsa da, özellikle obez hastaların bu amaçla sürekli teşvik edilmesi gerekir (13). Hızlı kilo kaybının karaciğere serbest yağ asidi akışını artıracığı, steatozu azaltsa da lipid peroksidasyonunu artırarak NASH gelişimine zemin hazırlayabileceği göz ardı edilmemelidir (13). Aşırı kilolu (morbid obez) hastalarda kilo kaybını kolaylaştırmak amacı ile orlistat, sibutramin kullanımı hatta cerrahi yöntemler değerlendirilebilir (51- 53).

2.1.6.2. İnsulin Duyarlaştırıcı Tedaviler

NAYKH olanlarda anormal glikoz toleransı ile birlikte IR ve hiperinsülineminin varlığı, bu faktörlere yönelik tedavi seçeneklerinin de araştırılmasını teşvik etmiştir. Metforminin karaciğer yağlanması olan hayvan modellerinde yağlanmayı düzelttiği, hepatik tümör nekrozis faktör ve lipojenik transkripsiyon faktörlerini azalttığı gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan pek çok küçük pilot çalışma karaciğer enzimlerini düşürme, insülin direncinde düzelme gibi bazı yararlı etkilere işaret etse de histolojik düzelme üzerine olan etkileri tartışmalıdır (54-60).

Thiazolidinedion tedavisi sonrası karaciğer enzimlerinde gerileme olduğu gösterilmiştir. Rosiglitazon ve pioglitazon tedavide güvenli görünse de, rosiglitazonun ciddi hepatotoksisite yapabileceği bildirilmiştir (61)

2.1.6.3. Lipid Düşürücü Tedaviler

Gemfibrozilin normal veya yüksek TG düzeyi olan NASH tanılılarda serum transaminaz ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır (53). Küçük hasta gruplarında yapılan bazı çalışmalarda atorvastatinin, biyokimyasal ve histolojik parametreleri düzelttiği gösterilmiştir (51,62,63) Buna karşın plasebo kontrollü bir çalışmada pravastatinin histolojik olarak anlamlı etkide bulunmadığı belirtilmiştir (64).

2.1.6.4. Hepatositoprotektif Tedaviler

Ursadeoksikolik Asit (UDKA)

Ursadeoksikolik asit tedavisi ile serum transaminaz, ALP ve GGT düzeylerinin düzeldiği; 13-15 mg/kg/gün dozunda 12 ay süreyle hepatik steatozda anlamlı iyileşmeler sağlandığı gösterilmiştir (65-66). UDKA tedavisiyle hepatik yağlanmanın gerilediği gösterilse de nekroinflamasyon ve fibroziste düzelme olmamıştır (67).

Demir Yükünün Azaltılması

Flebotomi uygulanan NASH tanılı hastalarda serum transaminaz seviyelerinde düşme, inflamatuvar reaksiyonda gerileme, plazma insülin düzeylerinde azalmaya işaret eden bulgular elde edilmiştir (68-69).

Antioksidanlar

Vitamin E'nin serum transaminaz, ALP ve GGT düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak histoloji üzerine etkileri kesin değildir(59, 70). N-asetil sistein glutatyon seviyelerini yükselterek karaciğeri oksidatif stresten korur. NASH'li hastalarda serum transaminaz ve GGT düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (71).

2.1.6.5. Karaciğer Transplantasyonu

Son dönem karaciğer hastalığı olanlarda karaciğer nakli yapılan NASH hastalarının oranı günden güne artmaktadır. 1995-2000 arası %0.01 iken 2000-2005 arası %3.5 olmuştur. Burada unutulmaması gereken konu nakil sonrası NAYKH'nin tekrar gelişebileceğidir. NASH öyküsü olan 16 olguluk bir çalışmada, %33'ünde NASH tekrarlamış, aynı hastalarda 1 yıllık siroz gelişim oranı %2.5 olarak saptanmıştır (72).

2.1.7 Prognoz ve Yaşam Beklentisi

Prognoz karaciğer histolojisine bağlı olarak değişir. Basit yağlanma genel veya karaciğer ile ilişkili mortaliteyi yükseltmez (11, 73,74). NASH progresyonu yavaştır fakat %50 oranında fibrozise, %15 oranında siroza ilerler, siroz oluşan hastaların %3'ü dekompanse olur (75). Bu verilerle değerlendirildiğinde NASH prognozu kronik HCV'den kötüdür. Kronik HCV hastalarında siroz gelişimi ilk 5 yılda %10 iken, NASH'da bu oran %10-15,

dekompanzasyon ise HCV'de %5-10 iken, NASH'ta %10-15 civarındadır (45, 75). NASH tanısı olan hastalarda yaş ve cinsiyet uyumlu genel popülasyona göre tüm nedenlere bağlı mortalitenin %35-85 arttığı gözlenmiştir. Karaciğer ile ilişkili mortalite sirozda 9-10 kat artmıştır. Yine NASH tanısı alan hastalarda kardiyovasküler mortalite 2 kat artmıştır (74,76-77).

2.2. NAYKH ve Kardiyovasküler Risk

2.2.1. Endotel

Endotel, arter duvarı ile dolaşan kan elemanları arasında 10–15 µm genişliğinde, 20–25 µm uzunluğunda düzgün ve kesintisiz, oldukça seçici geçirgen bir bariyer, aynı zamanda birçok vazoaktif maddenin sentezinden de sorumlu olan metabolik olarak aktif stratejik bir organdır. Endotelin tanımlanan otokrin, parakrin, endokrin ve intrakrin fonksiyonlarından bazıları vasküler geçirgenlik, makromolekül transportu, vasküler tonusun idamesi, tromboz oluşumu, fibrinolizis, inflamasyon, hücre proliferasyonu ve apoptozistir ve bu fonksiyonlarında çoğu zaman merkezi düzenleyici bir konuma sahiptir (78-79).

2.2.2. Endotel Disfonksiyonu ve Subklinik Ateroskleroz

Vasküler homeostazın bütünlüğü, mekanik yapının yanında fizyolojik açıdan da endotel bütünlüğünün korunmasına bağlıdır (79). Ross'un teorisine göre aterosklerozun başlangıcı endotel disfonksiyonu (ED)'dur (78). ED, vazodilatatör ajanlara özellikle de nitroz okside karşı duyarlılığın azalması, endotel aracılı kontraktıl faktörlere karşı duyarlılığın anormal artması ile karakterizedir. Sonuçta endotel aracılı vazodilatasyonda azalma meydana gelmektedir (79). ED, metabolik, fiziksel ya da enfeksiyöz vb. durumlar sonucu gelişebilir. Endotelde disfonksiyon geliştiğinde vazoaktif adhezyon moleküllerini, sitokin ve büyüme faktörlerini sentezleyip ortama bırakır. Bu süreçte makrofajlar endotele bağlanır, arter duvarına doğru hareket eder ve aterosklerotik plak gelişimi başlar (78). Son araştırmalar, endotelin kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde merkezi bir konumda olduğunu göstermiştir (80).

2.2.3. Endotel Disfonksiyonu ve İnsülin Direnci

Sağlıklı endotelde insülin reseptörlerinin uyarılması fosfatidilinositol-3 kinaz yoluyla insülin sinyali aktive eder ve glukoz alımı aktive olur (80). İnsülin veya insülin benzeri büyüme faktörü tarafından uyarılan endotel hücrelerinden nitrik oksit (NO) üretilmesi konakta antiinflamatuvar ve antitrombotik etkilerin başlamasına neden olur. Bu durum antiaterojeniktir. NO'nın antiinflamatuvar etkisi, vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1), interselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve E-selektin üretimini azaltır. Daha sonra da proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α 'nın salınımı azalır.

İnsülin direnci varlığında, azalmış NO düzeyleri nedeniyle fosfatidilinositol-3-kinaz yolunda down-regülasyon ve gelişen bozulmuş kan akımı sonucunda endotel disfonksiyonu gelişir (81). Diğer yandan, yükselmiş insülin düzeyleri ve adipokinler endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur. Kanıtlar insülin direnci varlığında, dolaşımdaki artmış inflamatuvar etkinliğin tip 2 diyabetes mellitus ve aterosklerotik durumların gelişmesinde eş zamanlı olarak etkili öncü faktör olduğunu göstermektedir (82).

2.2.4. Endotelyal Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Kullanılan Tanı Metotları

2.2.4.1. Dolaşımdaki Belirteçler

Adiponektin

Yağ dokusundan salınan antiaterojenik bir sitokindir. Serum Adiponektin seviyesi KVH, MetS ve NAYKH olanlarda düşük saptanmıştır, bunun yanında kardiyovasküler risk ile ilişkili olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (42, 83-88). Bu çalışmaların bazılarında, insülin direnci ve MetS bileşenlerinden bağımsız olarak, düşük adiponektin düzeylerinin NAYKH'nın histolojik ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (42, 87, 88)

Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA)

Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA) NOS'un endojen yarışmalı bir inhibitörüdür. Son yıllarda, yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Çalışmalar, ateroskleroz, hiperkolesterolemi, esansiyel hipertansiyon ve son dönem böbrek yetmezliği olan olgularda dolaşımdaki ADMA düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğunu, endotel disfonksiyonu

patogenezinde ADMA'nın patofizyolojik rolü olabileceğini ve KVK'lar için bağımsız bir prediktör olabileceğini göstermiştir (90-92). Diyabetik ve diyabetik olmayan NAYKH olan olgularla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda KİMK ve ADMA düzeyleri NAYKH olanlarda kontrollere göre yüksek bulunmuştur (93-94).

Endotelin-1

Ateroskleroz, hiperkolesterolemi ve sigara içicilerinde yani endotel işlev bozukluğunun eşlik ettiği durumlarda plasma endotelin-1 düzeyleri yükselmiş olarak gözlenmiştir. (95)

Adhezyon Molekülleri

Dolaşan lökositler ve vasküler endotel arasındaki ilişkileri düzenleyen adhezyon molekülleri de endotel işlev bozukluğu tanısı için kullanılabilir. Çalışmalar en çok VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, P-selektin, endokan, IL-18 üzerinde yoğunlaşmıştır (96,97).

2.2.4.2. İşlevsel Testler

İnvaziv Koroner Testler:

Koroner endotel fonksiyonları, ilk kez Ludmer ve diğ. tarafından intrakoroner asetil kolin (Ach) enjeksiyonu öncesi ve sonrasında anjiyografik olarak koroner arter çaplarının ölçülmesine dayanan testlerle değerlendirilmiştir (98). Sağlıklı endotele sahip bir damarda Ach'e karşı NO salınımı olur ve buna bağlı vazodilatasyon beklenir. ED varlığında ise damar çapında beklenen artış olmaz. Daha sonraki dönemde bu test endotelden bağımsız bir vazodilatatör (nitroprussit) ilavesi ve koroner akımların direkt olarak katater ölçümü ile daha da geliştirilmiştir (99).

İnvazif Ön Kol Pletismografi Yöntemi

Bu yöntem ön kol arteriyel dolaşımına endotel bağımlı ve endotelden bağımsız vazodilatatör madde enjeksiyonu ve daha sonra venöz oklüzyon pletismografi teknikleri ile ön kol akımının değerlendirilmesine dayanır (100). İntraarteriyel testler pratik değildir. Ayrıca asemptomatik hastalarda ateroemboli riski ve kanülasyon sırasında gelişebilecek komplikasyonlar nedeniyle tarama testi olarak kullanılmamalıdır.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Miyokard kan akımının invazif olmayan yollarla kantitatif değerlendirilmesine olanak verir. İstirahatte ve dipridamol/adenozin gibi farmakolojik bir ajanla uyarılma sonrasında koroner akım rezervi hesaplanarak endotel disfonksiyonunun gösterilebilmesine olanak sağlar. Yüksek maliyeti ve radyasyon maruziyeti dezavantajlarıdır (101).

Karotid Arter İntima-Media Kalınlığının (KİMK) Ölçülmesi

İki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile değerlendirme yapılır. Aterosklerotik değişiklikler hakkında klasik kontrast anjiografinin veya manyetik rezonans görüntülemekten elde edilemeyen bulguların saptanmasına olanak sağlayabilir. Noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bireylerin ateroskleroz riskinin değerlendirilmesinde etkin bir yöntem olarak kullanılabilir (102).

Artmış KİMK değerleri, yaş, diyabetes mellitus, total kolesterol ve sigara gibi birçok kardiyovasküler risk faktörleriyle ve angina pectoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları, inme, periferik arter hastalığı gibi klinik antitelerle yakından ilişkilidir (103)

Akıma Bağlı Vasodilatasyon (FMD)

Arterler, fiziksel ve kimyasal uyarılara yanıt olarak vasomotor tonus değişiklikleri yaparak doku ve organların yeterli kanlanmasını sağlarlar. Kendi tonusunu düzenleyerek, kan akımını ve dağılımını ortam değişikliklerine göre ayarlarlar. Çoğu damar, akım artışına yani gerilme stresine (*shear stres*) dilatasyon yanıtı verir. Bu durum endotel bağımlı vasodilatasyon olarak tanımlanır (104).

FMD, ilk kez 1992'de Celermajer ve arkadaşları tarafından brakiyal arterden ultrasonografik akım ölçümü olarak tarif edilmiş ve noninvaziv bir yöntem olarak kabul edilmiştir (104-105). Endotelyal hücre membranının shear strese maruz kalması durumunda kalsiyum ile tetiklenen potasyum kanalları aktive olur (106). Potasyum kanallarının açılması sonucunda kalsiyum hücre içine girer. Kalsiyum Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz (eNOS) enzimini aktive ederek NO oluşumuna neden olur ve vasodilatasyon sağlanır (107) .

FMD, basit ifadeyle uyaran sonrası çaptaki değişimin bazal çapa oranı olarak ifade edilebilir ve Formül 2.1. de belirtilen formülle hesaplanır:

$$\text{FMD} = \frac{(\text{Hiperemik akım sonrası ortalama çap} - \text{Bazal çap})}{\text{Bazal Çap}} \times 100 \quad (2.1)$$

Yöntemin sınırlayıcı tarafları, işlemi yapan kişiye bağımlı olması, ölçümün yapıldığı kişide farklı günlerde %25'e varan oranlarda değişkenlik göstermesi (biyolojik ritim değişkenliği) ve arter çapına göre kötü sinyal-gürültü oranına sahip olması şeklinde sıralanabilir (105).

2.2.5. NAYKH ve Kardiyovasküler Risk İlişkisi

Son yıllarda yapılan araştırmalarla daha iyi anlaşıldığı üzere, insülin direnci ile ilişkilendirilen metabolik bozuklukların patogenezi, hipergliseminin ötesinde endotel disfonksiyonu ile ilişkili olan hiperkoagülabilité ve inflamasyona kadar uzanır (108) .

NAYKH, MetS tipik bileşenleri olan abdominal obezite, glikoz tolerans bozukluğu, IR, hipertansiyon ve dislipidemi gibi patolojik durumlarla ilişkilidir (109-113). Tüm dünya genelinde obezite ve T2DM sıklığı artmaktadır, NAYKH sıklığındaki artışın da obezite ve T2DM ile sıkı ilişkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (11, 13).

NAYKH'nın öneminin anlaşılması ve MetS ile ilişkisinin ortaya konması, KVH gelişmesinde NAYKH'nın olası rolüne ilişkin ilgiyi de artırmıştır. NAYKH ile MetS risk faktörleri arasında ortaya konan bu güçlü ilişki nedeni ile NAYKH olanlarda KVH riskinin de artmış olacağı beklenir (114-116). Hatta güçlü ilişki nedeniyle NAYKH'nın MetS'un karaciğer tutulumu olabileceği düşünülmektedir (7, 110).

NAYKH ile KVH riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren araştırmalarda farklı sonuçlar dikkati çekmektedir. Başlangıçta öne sürülen 'NAYKH olanlarda KVH riski artmıştır' hipotezini destekleyen çalışmaların yanında, özellikle son yıllarda, sadece NAYKH varlığında KVH riskini gösteren bulguların kısıtlı olduğu, beraberinde sadece MetS risk faktörleri varlığında KVH riskinin artmış olabileceğini ortaya koyan çalışmaların sayısı da artmaktadır.

Biyopsi ile tanı konmuş NAYKH olan 129 olgunun yaklaşık 14 yıl süre ile takip edildiği bir çalışmada SS olanlarda mortalitenin artmadığı, NASH olgularında yaşam süresinin azaldığı, bunun KVVH ve karaciğerle ilişkili olduğu belirtilmiştir (74).

NAYKH olan 132 olgunun yaklaşık 18 yıl takip edildiği başka bir çalışmada, KVVH nedeni ile olan mortalite ölüm nedenlerinde ikinci sırayı almıştır (117).

Dört yüz yirmi NAYKH olan olgunun yaklaşık 8 yıl süre ile takip edildiği bir kohortta da genel popülasyona göre mortalitenin arttığı ve en sık mortalite nedenlerinin KVVH ve malignite olduğu belirtilmiştir (76). Bu çalışmada oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyonun hem steatoz hem de malignite patogeneğinde yer aldığına dikkat çekilmiştir.

Ultrasonografi ile NAYKH tanısı konmuş T2DM'li olgularda yapılan bir çalışmada, koroner, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalık sıklığının yaş ve cinsiyet uyumlu NAYKH olmayan diyabetiklere oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada NAYKH ile KVVH arasında anlamlı ilişki gösterilmiş olsa da klasik risk faktörlerinin varlığı, glisemik kontrol ve ilaç kullanımına göre ayarlandığında bu ilişkinin zayıfladığı belirtilmiştir (45).

Ultrasonografik olarak NAYKH tanısı konan orta yaşlı erkek işçilerle, NAYKH olmayan kontrollerin karşılaştırıldığı geniş bir kohortta, NAYKH ile KVVH arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Dahası bu ilişkinin obezite ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğu belirtilmiştir (115). Bu çalışmaya benzer olarak yakın zamanda akut miyokard enfarktüsü geçirenlerde genel popülasyona göre ultrasonografi ile tanı konan NAYKH prevalansının daha yüksek olduğu; yaş, cinsiyet ve VKİ'nden bağımsız şekilde NAYKH ile koroner arter hastalığı ciddiyeti arasında da kuvvetli bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir (116). Alper ve diğ. anjiyografi ile koroner arter hastalığı saptadıkları 43'ü ultrasonografi ile tanı konmuş NAYKH olan 80 MetS'lu olguyu inceledikleri bir çalışmada, karaciğer yağlanmasının varlığı, derecesi ve hasta yaşı ile koroner arter hastalığı ciddiyeti arasında anlamlı bir korelasyona dikkat çekilmiştir (118).

Kaza, intihar gibi dış nedenlerle ölen 817 çocuğun postmortem bulgularının incelendiği bir otopsi çalışmasında, karaciğer yağlanması olanlarda yağlanması olmayanlara göre aort ve koroner arterlerde ateroskleroz belirgin olarak yüksek bulunmuştur (119).

Son zamanlarda yapılan pek çok kesitsel çalışma KİMK'nın, NAYKH olanlarda subklinik aterosklerozun güvenilir bir göstergesi olduğunu (120-123) ve artmış KİMK'nın NAYKH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu (124) göstermiştir. NAYKH olanlarda KİMK değerlerindeki artışın artmış karotid plak prevalansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (125). Bin dört yüz yirmi yedi NAYKH tanılı hasta ile 2070 sağlıklı kontrol içeren Sookian ve diğ.'nın çalışmasında da NAYKH ile KİMK arasında kuvvetli ilişki bulunmuş, hatta NAYKH olanlara rutin KİMK ölçümü önerilmiştir (114). Diğer bazı çalışmalarda ise KİMK ile ultrasonografi yöntemiyle ölçülen NAYKH evrelemesi arasında kuvvetli ilişkili olduğu belirtilmiştir (126).

Karaciğer biyopsisi ile NAYKH tanısı konan hastalarda yapılan çalışmada KİMK, yaş, cinsiyet ve VKİ yönünden eşlenen sağlıklı kontrollere göre NAYKH olanlarda, KİMK anlamlı derece yüksek bulunmuştur. Ayrıca KİMK değerleri NASH tanısı olanlarda, SS olanlara göre de anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Daha da önemlisi, NAYKH'nin histolojik ciddiyetinin (steatoz, nekroinflamasyon ve fibrozis) klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak KİMK için bir prediktör olduğu belirtilmiştir (127).

Yapılan çalışmalar FMD ile NAYKH hastalığı arasında kuvvetli istatistiksel ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Çalışmalarda farklı veriler elde edilmiş olsa da MetS olmayan NAYKH hastalarında da KVH riskinin artabileceği gösterilmiştir (128-135)

Yukarıda özetlenen çalışmaların aksine sadece NAYKH olanlarda KVH riskinin artmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Ultrasonografi ile tanı konmuş NAYKH olan 1121 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada KİMK değerlerindeki anlamlı yükseklik sadece MetS varlığında ortaya çıkmıştır. MetS olmayan olgularda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış, sonuçta NAYKH ile karotid ateroskleroz arasındaki ilişkinin sadece çok sayıda metabolik anormalliği olanlarda ortaya çıktığı vurgulanmıştır (27).

Başka çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (136-139). Diyabetik Kalp Çalışmasında karaciğer yağlanması KVV gelişmesinde doğrudan etkisinin zayıf olarak tanımlanabileceği, proaterojenik belirteçler, visseral yağlanma ve MetS komponentleri arasında görülen ilişkilerin ise karaciğer yağlanmasından ziyade dislipideminin bir sonucu olarak değerlendirilebileceği ifade edilmiştir (140).

Sonuç olarak, NAYKH ile KVV riski arasında anlamlı bir ilişkinin varlığını gösteren çok sayıda çalışmanın yanında, özellikle daha yakın tarihli çalışmalarda ek risk faktörü olmadan tek başına NAYKH'nın KVV riski ile ilişkili olmadığını belirten çalışmalar da yayınlanmıştır.

2.3. Selenoprotein P (Selp)

Karaciğer, glukoz homeostazı ve insülin direnci/duyarlılığında merkezde bulunmaktadır. Bu rolü sekretuar proteinleri salgılayarak gerçekleştirir. Selenoprotein P, karaciğerden sekrete edilen hepatokin grubu proteinlerden birisidir ve IR ile ilişkilidir (141).

2.3.1. Selp ve İnsulin Direnci

Selenoprotein P, SELPP1 geninde kodlanır ve primer olarak karaciğerde üretilir. SELPP1 geninde delesyon oluşturulan ve RNA ilişkili üretim defekti gelişen farelerde insülin duyarlılığında artma ve glukoz toleransı geliştiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada Selp'nin IR ile ilişkili hastalıklarda umut vadeden bir hedef olduğu belirtilmiştir (141). Bir başka çalışmada hepatik Selp mRNA ekspresyonunun Tip2DM tanılı olgularda arttığı, Selp maruziyeti sonucu hepatosit ve myositlerde IR geliştiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada KİMK ve hsCRP diğer faktörlerden bağımsız şekilde yüksek Selp düzeyleriyle ilişkili bulunmuş ve dolaşımdaki Selp seviyesi glukoz metabolizması bozuklukları ve bununla ilişkili IR, inflamasyon ve ateroskleroz varlığında yüksek saptanmıştır sonucuna varılmıştır. (142).

2.3.2. Selp ve NAYKH

Literatürde NAYKH olanlarda Selp seviyelerinin değerlendirildiği az sayıda çalışma vardır. Choi ve diğ.'nın bilgisayarlı tomografi ile 120 visseral obezite ve non-diyabetik NAYKH tanılı hastayı değerlendirdikleri çalışmada,

yüksek Selp seviyeleri ile artmış *modifiye homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR), hsCRP, MetS komponenti, azalmış adiponektin ve azalmış HDL seviyeleri ilişkili bulunmuştur (143). Zhang ve Chen farelerde oksidatif stres ve inflamatuvar yanıt sırasında gelişen adiposit differansiasyonunda Selp'nin majör bir rolü olduğunu göstermiştir (144).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi

Bu çalışma, Şubat 2015 – Mayıs 2015 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi (HEH) Gastroenteroloji, Radyoloji, Biyokimya ve Patoloji Servislerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya GATA HEH Gastroenteroloji Servisi polikliniğine başvuran; en az 6 aydır karaciğer enzim yüksekliği olan, başka bir karaciğer veya safra yolu hastalığı bulunmayan, karaciğer biyopsisi ve/veya USG ile NAYKH tanısı konulan 93 hasta dâhil edildi. Kontrol grubu ise herhangi bir nedenle hastaneye başvuran, görünüşe göre sağlıklı olan ve aşağıda belirtilen dışlanma kriterlerine göre, yaş ve cinsiyet uyumlu gönüllü 37 bireyden oluşturuldu.

3.1.1. Çalışmaya alınma kriterleri

- a) Gönüllülük (Onam formunu kabul eden ve imzalayan hastalar),
- b) 18 yaşın üstünde olmak

3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

- a) Araştırmaya katılmayı reddetmek,
- b) Diğer Karaciğer hastalıklarına sahip olmak, (Haftada 40 g'dan fazla alkol kullanım öyküsü olanlar, viral serolojisi pozitif olanlar, otoimmün belirteçleri pozitif olanlar, anormal bakır metabolizması olanlar, bilinen hepatotoksinlere maruziyet, steatojenik olduğu bilinen ve/veya glukoz ve lipid metabolizmasına etki eden ilaç kullanımı olanlar)
- c) Anormal tiroid fonksiyon testi olmak
- d) Ciddi kardiyovasküler hastalığı bulunmak (Akut MI, unstable angina gibi...),
- e) Diyabetes mellitus ve hipertansiyon hastalığı olmak,
- f) Herhangi bir kronik inflamatuvar hastalığı olmak,
- g) Primer immün yetmezliği olmak,
- h) İmmünsüpresif ilaç kullanmak,
- i) Ciddi hepatik ve renal yetmezliği olmak,
- j) Ciddi KKY, KOAH hastası olmak,
- k) Akut ya da kronik infeksiyonu olmak,

- l) Araştırma kriterlerini tamamen yerine getirememek.

3.2. Klinik Değerlendirme ve Biyokimyasal Analizler

Tüm hastaların detaylı tıbbi öyküsü alındı ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Boy ve kilo ölçümleri, ayakkabı ve ağır giysileri çıkarıldıktan sonra kalibre edilmiş cihazlarla yapıldı. VKİ, Formül 3.1. de belirtilen formül ile hesaplandı.

$$VKİ = \frac{\text{Kilo (kg)}}{\text{Boy (m)} \times \text{Boy(m)}} \quad (3.1)$$

Biyokimyasal analizler için, tüm kanlar bir gecelik açlık sonrası, sabah saat 08.00-09.00 arasında, antekübital venden pıhtı aktivatör EDTA içeren tüplere alınarak toplandı. Örnekler 4000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum ve plazma örnekleri bekletilmeden 300 mikrolitrelik tüplere alınarak -80 °C'de çalışmaya kadar dondurularak saklandı.

Tam Kan ölçümleri aynı esnada alınan ikinci EDTA'lı tüpten Abbott Cell-Dyn Sapphire cihazı ile Abbott kitleri kullanılarak yapıldı.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), Westergren çöktürme yöntemi ile Vacuette Sed Rate Screener 100 cihazında ölçüldü. Ölçülen ESH, mm/saat birim cinsinden ifade edildi.

Serum glukoz, serum total kolesterol, HDL-K ve TG düzeyleri GATA HEH Biyokimya Laboratuvarında üretilen kitler ile Architect ci8200 otoanalizöründe ölçülmüştür. Serum glukoz değeri mg/dL, serum LDL-K değeri mg/dL ve serum trigliserid değeri ise mg/dL birim cinsinden ifade edildi. LDL-K Formül 3.2. de gösterilen şekilde Fridewald formülü ile hesaplandı.

$$\text{LDL kolesterol} = \text{Total kolesterol} - \left(\text{HDL kolesterol} + \frac{\text{Trigliserid}}{5} \right) \quad (3.2)$$

Serum bazal insülin düzeyleri elektrokemiluminesans yöntemle Modular E170 analizöründe (Mannheim, Germany) Roche Diagnostics reaktifleri kullanılarak ölçüldü. IR, *modified homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) Formül 3.3'de belirtildiği gibi hesaplandı.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{açlık plazma insülini (}\mu\text{U/ml)} \times \text{açlık kan şekeri (mg/dl)}}{405} \quad (3.3)$$

Plazma Selenoprotein P düzeyleri ELISA (direct ELISA kit, Immundiagnostik AG, Bensheim, Germany) ile belirlendi. Ölçümler ELISA plaka okuyucu Bio-Tek Synergy HT (Biotek Instruments Inc, Winooski, VT, USA) kullanılarak gerçekleştirildi.

3.3. KİMK ve Endotel Bağımlı Vazodilatasyon (FMD)'un Ultrasonografik İncelemesi

Tüm hastalara akım aracılı dilatasyon ve karotid arter sonografik ölçümü ile ilgili bilgi verildi ve daha önce alınmış olan yazılı onama ek olarak, sözel onamları alındı. Sonuca etki edebileceği düşünülen ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakılmış olsa da işlem öncesi yakın zamanda ilaç kullanımı tekrar sorgulandı.

KİMK, katılımcıların klinik özelliklerini bilmeyen uzman bir radyolog tarafından 10L transdüser (4,0–10,0 MHz) kullanılarak General Electric Logic 9; USA marka ultrasonografi cihaz kullanılarak ölçüldü. Tüm deneklerde bilateral olarak ortak karotid arter düzeyinden, yakın ve uzak duvardan, her zaman stenoz olmayan segmentlerden ön, yan ve arka projeksiyondan üç ölçüm yapıldı. Daha sonra her iki taraf için ayrı ayrı ortalamalar kaydedildi. Karotid arter düzeyinde 1.2 mm ve üzerinde fokal kalınlaşma olması karotid plağı olarak tanımlandı.

FMD ölçümleri, katılımcıların klinik özelliklerini bilmeyen uzman bir radyolog tarafından 10L transdüser (4,0–10,0 MHz) kullanılarak General Electric Logic 9; USA marka ultrasonografi cihaz kullanılarak ölçüldü. Hastalar oda sıcaklığında sırt üstü yatar pozisyonda iken sol brakial arterin trasesi değerlendirildi, hastanın kolunda en iyi görüntünün alındığı bölge kalem ile işaretlendi ve bazal brakiyel arter çapı (BAÇ) ölçüldü. BAÇ ölçümlerinde, arterin anterior ve posterior duvar intimaları arasındaki uzunluk dikkate alındı. İntimal bölgenin optimal değerlendirilebilmesi için ilgili segmente zoom yapıldı. Daha sonra antekübital fossanın üzerinde bağlı vaziyette duran tansiyon aletinin manşonu, sistolik arter basıncından >50 mmHg olacak şekilde şişirildi ve brakial arterde iskemi oluşması için 5 dakika süreyle beklendi. Manşon indirildikten sonra hastalarda hiperemi fazı PW

doppler ile değerlendirildi ve 1 dakika sonra BAÇ yeniden ölçüldü. İşlem süresince hastanın kolunun aynı pozisyonda kalmasına özen gösterildi. FMD, Formül 3.4 de belirtilen formül kullanılarak hesaplandı.

$$FMD = \frac{(\text{Hiperemik akım sonrası ortalama çap} - \text{Bazal çap})}{\text{Bazal Çap}} \times 100 \quad (3.4)$$

3.4. Çalışma Tasarımı ve İstatistiksel Analiz

Çalışma gözlemsel, vaka kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. İstatistiksel değerlendirme, için SPSS for Windows 22.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı (%) ve sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları tek örnek Kolmogorov Smirnov testle, gruplararası varyans eşitliği Levene testi ile değerlendirildi. Gruplararası karşılaştırmalarda iki bağımsız grup olduğu durumda normal dağılım uygunluğuna göre t testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler ise Pearson Ki-Kare ve Fisher's Exact test ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler arası ilişki Pearson ve Spearman rho korelasyon katsayılarıyla değerlendirildi. Farklılıklar ve korelasyon için $p < 0.05$ anlamlı, $p < 0.01$ kuvvetli anlamlı olarak kabul edildi.

3.5. Çalışmanın Etik Yönü

Çalışma için T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından 23.02.2015 tarih ve HNEAH-KEAK 2015/44 sayı numarası ile onay alındı. Tüm katılımcılara, çalışma öncesi Helsinki Bildirgesine uygun olarak hazırlanmış aydınlatılmış onam formu kendi rızası ile imzalatıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya GATA HEH Gastroenteroloji Servisi polikliniğine başvuran; en az 6 aydır karaciğer enzim yüksekliği olan, başka bir karaciğer veya safra yolu hastalığı olmayan, karaciğer biyopsisi ve/veya USG ile NAYKH tanısı konulan 93 hasta dâhil edildi. Hastaların 29 (%31.2) tanesine takipleri sırasında endikasyon dahilinde karaciğer biyopsisi yapıldı. Kontrol grubu, herhangi bir nedenle hastaneye başvuran, görünüşe göre sağlıklı olan ve yukarıda belirtilen dışlanma kriterlerine uygun, yaş ve cinsiyet uyumlu 37 gönüllüden oluşturuldu.

Hastaların %92.5'i, kontrol grubunun %91.5'i erkekti. Yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı açısından iki grup benzerdi. Katılımcıların temel demografik özellikleri Tablo 3.1.'de gösterilmiştir.

NAYKH olanlarda kontrol grubuna göre VKİ, AKŞ, WBC, LDL-K, TG, insülin, HOMA-IR ve Selenoprotein P düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, FMD düzeyleri belirgin düşük bulundu. Bu istatistiksel anlamlılık VKİ, AKŞ, lipitler ve HOMA-IR indeksine göre istatistiksel düzeltme yapıldığında da devam ediyordu. KİMK ve HDL-K düzeyleri ise her iki grupta benzerdi (Tablo 3.1).

NAYKH olanlarda yapılan ultrasonografik evreleme (Bkz. Tablo 2.6) sonucunda, 32 (% 34.4) hastada Grade 1, 49 (% 52.7) hastada Grade 2, 12 (% 12.9) hastada ise Grade 3 hepatosteatoz gözlemlendi. Alt grup analizinde Grade 1 hepatosteatoz gözlenen hastalar ile Grade 2 ve 3 olanlar karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında, HOMA-IR ($p<0,05$) dışında hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3.2).

Biyopsi ile tanı konulmuş olan NAYKH hastaları ($n=29$) Brunt skorlama sistemine göre (Bkz. Tablo 2.7) değerlendirildi. Bu sisteme göre 5 ve üzeri puan alanlar NASH ($n=11$), diğerleri SS ($n=18$) olarak tanımlandı. Biyopsi evrelemesi doğrultusunda yapılan alt grup analizleri Tablo 3.3'de özetlenmiştir. Buna göre NASH olanlarda SS olanlara göre SelP, İnsulin, ESH ve CRP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek, FMD değerleri ise düşük bulundu. HOMA-IR değerleri NASH grubunda yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 3.1. NAYKH ve kontrol grubunun bulgularının karşılaştırması

Grup	NAYKH (n=93)		Kontrol (n=37)		
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	p
Yaş (yıl)	34,49	8,323	33,76	6,627	0,794 k
VKİ (kg/m ²)	29,62	4,64	25,79	2,73	<0.001†
AKŞ (mg/dL)	92,55	11,75	83,84	9,725	<0.001†
WBC (x10 ³ /uL)	7199,46	1468,7	6255,68	1428	<0.001†
LDL-K (mg/dL)	132,18	37,18	100,86	49,807	0.001†
HDL-K (mg/dL)	48,99	9,67	48,16	13,657	0.434†
TG (mg/dL)	159,02	80,54	116,08	64,84	0.001†
İnsülin (mU/mL)	14,08	5,31	7,48	2,18	<0.001†
HOMA-IR	3,22	1,3	1,54	0,47	<0.001†
ESH (mm/h)	10,95	8,58	3,94	2,78	<0.001†
CRP (mg/L)	4,97	3,4	2,8	1,32	<0.001†
KİMK (mm)	0,686	0,153	0,689	0,146	0,996†
FMD (%)	12,66	5,34	13,89	7,5	0,027†
SelP (ng/mL)	1574,2	972,1	232,7	371,05	<0.001†

k: Ki-Kare Testi, †: Mann Whitney U testi; SD:Standart Sapma; VKİ: Vücut Kitle İndeksi; AKŞ: Açlık Kan Şekeri; WBC: Beyaz Küre; LDL-K, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; HDL-K, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; TG, trigliserit; HOMA-IR, homeostasis model assessment model-insulin resistans; ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı; CRP: C Reaktif Protein; KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı; FMD: Endotel Bağımlı Dilatasyon; SelP: Selenoprotein P

Tablo 3.2. NAYKH tanılılarda, hepatosteatoz evresine göre subgruplar arasında bulguların karşılaştırılması

Grup	Grade 1 (n;32)		Grade 2&3 n=61		
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	p
Yaş (yıl)	34,28	8,73	34,61	8,17	0,940 k
VKİ (kg/m ²)	28,97	3,98	30,48	5,02	0.189†
LDL-K (mg/dL)	134,68	34,34	130,86	38,86	0.645†
TG (mg/dL)	143,5	69,05	167,3	85,43	0.213‡
HOMA-IR	2,66	0,96	3,51	1,37	0,004†
ESH (mm/h)	10,34	9,17	11,28	8,33	0,288†
CRP (mg/L)	5,57	4,91	4,66	2,23	0,820†
KİMK (mm)	0,689	0,18	0,695	0,138	0,074†
FMD (%)	12,22	5,49	12,89	5,29	0,208†
SelP (ng/mL)	1394,4	923,1	1668,5	991,22	0,172†

k: Ki-Kare Testi, †: Mann Whitney U testi; SD:Standart Sapma; VKİ: Vücut Kitle İndeksi; LDL-K, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; TG, trigliserit; HOMA-IR, homeostasis model assessment model-insulin resistans; ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı; CRP: C Reaktif Protein; KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı; FMD: Endotel Bağımlı Dilatasyon; SelP: Selenoprotein P

Tablo 3.3. Biyopsi ile tanı konulmuş hastalarda SS/NASH subgruplarının karşılaştırılması

Grup	SS (n=18)		NASH (n=11)		P
	Ortalama	Std.S.	Ortalama	Std.S.	
Yaş (yıl)	33	7,356	28,45	6,33	0,110k
VKİ (kg/m ²)	28,96	5,81	27,48	2,43	0.674†
AKŞ (mg/dL)	91,38	10,62	90,72	9,14	0,428†
LDL-K (mg/dL)	147,61	35,54	130,52	41,02	0.079†
HDL-K (mg/dL)	52,72	9,15	48,63	9,09	0.100†
TG (mg/dL)	141,11	60,26	178,72	95,64	0,158†
İnsülin (mU/mL)	12,62	4,37	16,4	5,59	0,036†
HOMA-IR	2,86	1,11	3,7	1,44	0,069†
ESH (mm/h)	8,27	6,27	17	13,94	0,044†
CRP (mg/L)	12,62	4,37	16,4	5,56	0,036†
KİMK (mm)	0,686	0,153	0,689	0,146	0,235†
FMD (%)	14,13	5,28	10,2	5,41	0,021†
SelP (ng/mL)	1339,1	743,3	1995,908	1184,4	0.041†

k: Ki-Kare Testi, †: Mann Whitney U testi; SD:Standart Sapma; VKİ: Vücut Kitle İndeksi; AKŞ: Açlık Kan Şekeri; LDL-K, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; HDL-K, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; TG, trigliserit; HOMA-IR, homeostasis model assessment model-insulin resistans; ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı; CRP: C Reaktif Protein; KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı; FMD: Endotel Bağımlı Dilatasyon; SelP: Selenoprotein P

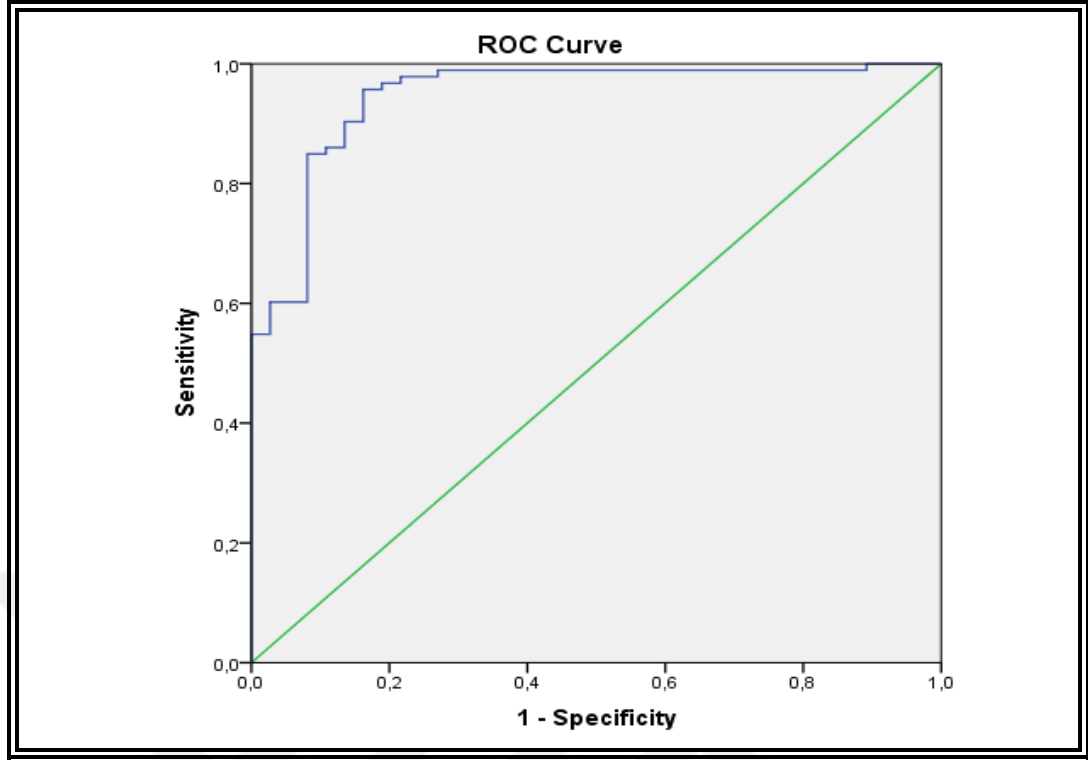
NAYKH olanlarda incelenen parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi değerlendirildi (Tablo 3.4). Buna göre SelP ile VKİ, AKŞ, LDL-K, İnsulin, HOMA-IR arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif, FMD ile ise negatif ilişki saptandı. Özellikle SelP/HOMA-IR ($r=0,521$) arasındaki pozitif ilişki ile SelP/FMD ($r=-0,674$) arasındaki negatif ilişkinin diğerlerine göre daha belirgin olduğu gözlemlendi. SelP ile KİMK arasında ise istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Öte yandan FMD düzeyleri ile KİMK ($p<0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. İnflamatuvar belirteçler (ESH ve CRP) ile diğer parametreler arasında istatistiksel anlamlı ilişki gözlenmedi.

Tablo 3.4. NAYKH tanılı hastalarda FMD, KİMK ve SelP ile diğer bulguların korelasyon durumu

	FMD (%)		KİMK (mm)		SelP (ng/mL)	
	Korelasyon	p	Korelasyon	p	Korelasyon	p
VKİ (kg/m ²)	-0,155	0,137	0,076	0,472	0,395	<0,001 §
WBC (x10 ³ /uL)	-0,034	0,747	-0,013	0,899	0,121	0,246§
AKŞ (mg/dL)	-0,190	0,068	-0,078	0,456	0,322	0,002 §
LDL-K (mg/dL)	-0,033	0,75	0,007	0,948	0,353	0,001 §
TG (mg/dL)	0,012	0,908	-0,037	0,725	0,160	0,127§
İnsülin (mU/mL)	0,059	0,576	0,074	0,483	0,462	<0,001 §
HOMA-IR	0,012	0,913	0,075	0,477	0,521	<0,001 §
ESH (mm/h)	0,095	0,366	-0,027	0,795	0,187	0,072§
CRP (mg/L)	-0,191	0,067	-0,204	0,049	0,198	0,057§
FMD (%)	1		0,219	0,035	-0,674	<0,001 §
KİMK (mm)	0,219	0,035	1		-0,090	0,392§
SelP (ng/mL)	-0,674	<0,001	-0,090	0,392	1	

§:Spearman Rho; VKİ: Vücut Kitle İndeksi; AKŞ: Açlık Kan Şekeri; WBC: Beyaz Küre; LDL-K, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; HDL-K, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; TG, trigliserit; HOMA-IR, homeostasis model assessment model-insulin resistans; ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı; CRP: C Reaktif Protein; KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı; FMD: Endotel Bağımlı Dilatasyon; SelP: Selenoprotein P

SelP'nin NAYKH grubu ile kontrol grubu arasındaki ayırım kuvvetini değerlendirmek için ROC eğrisi hesaplandı. SelP kesim noktası 537,1 ng/mL olarak belirlendiğinde elde edilen sonuçlar Tablo 3.5'de, ROC eğrisi ise Şekil 3.1'de, grafiksel değerlendirilme ise Şekil 3.2'de gösterilmiştir. SelP'nin kesim noktası 537,1 ng/mL olarak alındığında duyarlılık % 95,7; seçicilik ise %83,8 saptandı. Ayrıca pozitif prediktif değer 0,937; negatif prediktif değer ise 0,886 olarak hesaplandı.

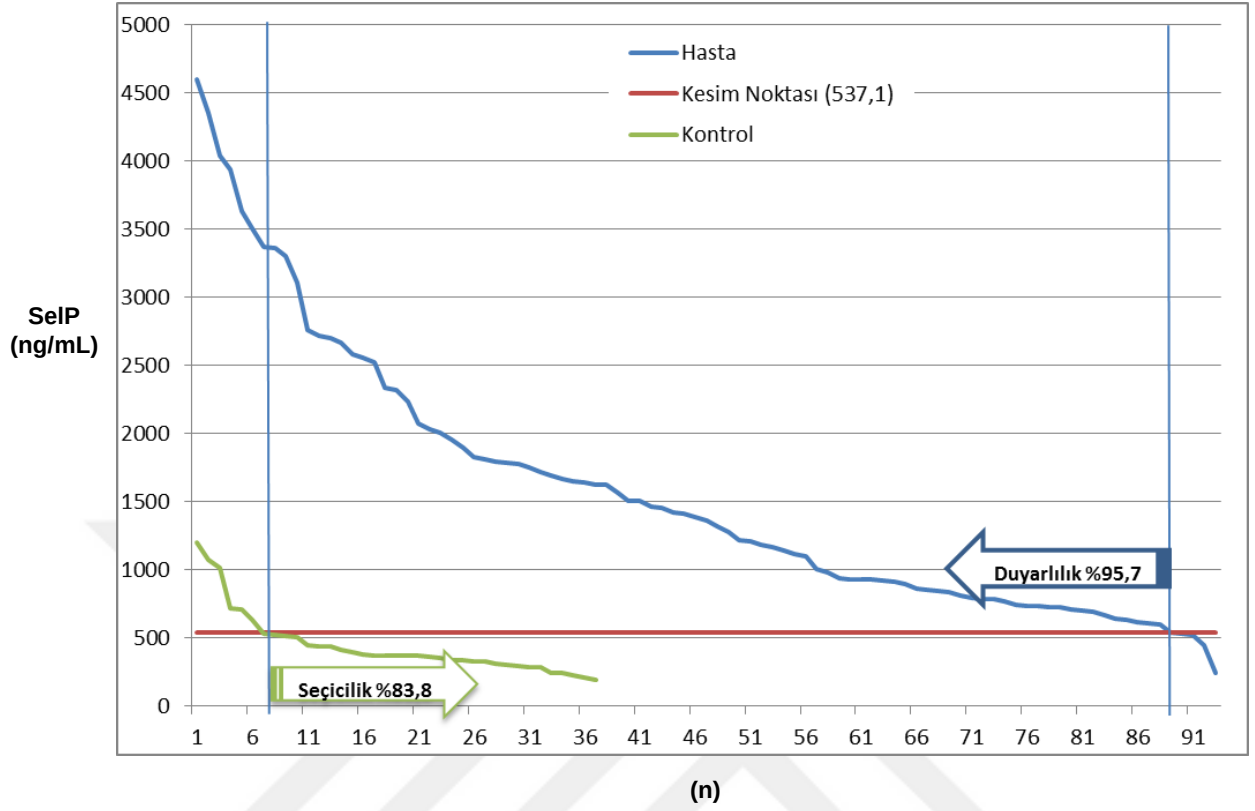


Şekil 3.1. SeIP kesim noktasına göre ROC eğrisi

Tablo 3.5. SeIP kesim noktasına göre (537,1 ng/dL) spesifite ve sensitivite değerlendirmesi

		NAYKH	Kontrol	Total
NAYKH	(n) SeIP >537,1 ng/mL	89	6	95
	(%) SeIP >537,1 ng/mL	93,70% ***	6,30%	100,00%
		95,70% *	16,20%	73,10%
Kontrol	(n) SeIP <537,1 ng/mL	4	31	35
	(%) SeIP <537,1 ng/mL	11,40%	88,60% ****	100,00%
		4,30%	83,80% **	26,90%
Total	(n)	93	37	130
	(%)	71,50%	28,50%	100,00%
		100,00%	100,00%	100,00%

NAYKH: Alkolik olmayan Karaciğer Hastalığı; SeIP: Selenoprotein P; * duyarlılık, ** seçicilik, *** pozitif prediktif değer, **** negatif prediktif değer



Şekil 3.2. SeLP kesim noktasına göre (537,1 ng/dL) NAYKH ve kontrol grubunun grafiksel değerlendirilmesi.

5. TARTIŞMA

Ultrasonografi ve/veya karaciğer biyopsisi ile tanı konmuş T2DM, hipertansiyon gibi ek metabolik risk faktörü olmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan NAYKH olgularıyla sağlıklı gönüllüleri karşılaştırdığımız bu çalışmada üç önemli sonuca ulaştık.

Birincisi, NAYKH olanlarda FMD oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük ($p=0,027$) saptandı. Bu sonuç, TİP2DM, HT gibi ek KVH riski olmayan NAYKH olanlarda da endotel disfonksiyonu gelişebileceğinin önemli bir göstergesi olabilir. FMD ile KİMK ölçümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon ($r=0.219$, $p<0,05$) saptanmasına rağmen NAYKH olanlarla kontrol grubunun KİMK ölçümleri benzerdi ($p=0,996$). Bu da ek metabolik risk faktörü olmayan genç NAYKH olanlarda, artmış KVH riskinin belirlenmesinde FMD oranlarının KİMK değerlerine göre daha iyi bir belirteç olduğunu düşündürmüştür. Bu nedenle karıştırıcı faktörlerin bulunmadığı genç hasta popülasyonunda yapılan bu çalışmanın sonuçları önemlidir.

İkinci olarak NAYKH olanlarda serum SelP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede ($p<0.001$) yüksek saptandı. Ayrıca SelP düzeyleri ile VKİ, AKŞ, LDL-K ve HOMA-IR arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif, FMD ile ise belirgin negatif korelasyon olduğu gözlemlendi. Bu sonuç SelP'nin hem IR ve bunun metabolik sonuçları hem de ED patogenezi ile ilişkili olabileceğini düşündürür. Güncel literatürde NAYKH olanlarda SelP düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma vardır ancak bu çalışmada KVH riski yönünden değerlendirme yapılmamıştır. Çalışmamız NAYKH olanlarda KVH riski ve SelP değerleri ile ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızın bu açıdan da önemli olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamız vaka sayısı az olmakla birlikte biyopsi ile tanı konmuş NAYKH olanlarda SelP düzeylerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Biyopsi ile tanı konan hastalar SS ve NASH olarak alt gruplara ayrılarak karşılaştırıldı. NASH olanlarda SelP, sedim ve CRP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0.05$), FMD oranlarının ise düşük ($p<0.05$) olduğu saptandı. Bu sonuç SelP'nin NASH ve bu hastalardaki ED patogenezinde

önemli rolü olabileceğini düşündürmektedir, bu da çalışmamızın bizce üçüncü önemli sonucudur.

Çalışmamızda KVH riskinin belirlenmesi yönünden hastalar endotel disfonksiyonu ve erken ateroskleroz belirteci olan FMD ve KİMK ölçümü ile değerlendirilmiştir.

Yapılan pek çok çalışmada KİMK ölçümlerinin, NAYKH olanlarda erken aterosklerozun güvenilir bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (114,120-127). Biyopsi ile NAYKH tanısı konan hastalarda KİMK ölçümleri yaş, cinsiyet ve VKİ yönünden eşlenen sağlıklı kontrollere göre NAYKH olanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Buna ek olarak NAYKH'nin histolojik ciddiyetinin, klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak KİMK için bir prediktör olduğu belirtilmiştir (120,128). Bizim çalışmamızda NAYKH olanlarda KİMK ölçümleri sağlıklı kontrollerle benzer bulundu. Ek olarak ultrasonografik evrelemeye göre grade 1 ile grade 2-3 olanları ve biyopsili hastalarda NASH-SS olanları karşılaştırdığımızda da KİMK ölçümleri benzerdi.

NAYKH ile KVH riski arasında anlamlı bir ilişkinin varlığını gösteren çalışmaların yanında, özellikle KVH riskinin sadece KİMK ile değerlendirildiği çalışmalarda, tek başına NAYKH'nin KVH riski ile ilişkili olmayabileceğini bildiren çalışmalar da yayınlanmıştır.

Ultrasonografi ile tanı konmuş NAYKH olan 1121 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada KİMK değerlerindeki anlamlı yükseklik sadece MetS varlığında ortaya çıkmıştır. MetS olmayan olgularda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış, sonuçta NAYKH ile karotid ateroskleroz arasındaki ilişkinin sadece çok sayıda metabolik anormalliği olanlarda ortaya çıktığı vurgulanmıştır (27). Diyabetik Kalp Çalışmasına katılan bireylerden rastgele seçilen 623 olgu karaciğer yağlanması, bölgesel yağ birikimi, inflamatuvar belirteçler ve subklinik ateroskleroz yönünden değerlendirilmiş, karaciğer yağlanması ile koroner, aortik ya da karotid kalsiyum değerleri ve KİMK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Sonuçta NAYKH'nin, KVH gelişmesinde doğrudan etkisinin zayıf olarak tanımlanabileceği, proaterojenik belirteçler, visseral yağlanma ve MetS komponentleri arasında görülen ilişkilerin ise karaciğer yağlanmasından

ziyade dislipideminin bir sonucu olarak değerlendirilebileceği ifade edilmiştir (140). Başka çalışmalarda da bunlara benzer sonuçlar bildirilmiştir (136-139).

NAYKH olanlarda KVH riskinin araştırıldığı çalışmaların bazı sınırlılıkları vardır. Birincisi, yukarıda belirtilen çalışmalar ayrı ayrı değerlendirildiği zaman, NAYKH olanların bir kısmının morbid obezite, T2DM, hipertansiyon gibi ek metabolik risk faktörlerine sahip oldukları grlmektedir. Aynı zamanda, bu hastalar metabolik risk faktörleri nedeniyle bazı ilaçlar kullanmaktadır. KİMK lmlerinin bu metabolik risk faktörleri ve kullanılan ilaçlardan etkilendiği gösterilmiştir (132). NAYKH olanlarda KİMK lmlerinin bazı çalışmalarda yüksek bulunması bu metabolik risk faktörlerinden etkilenebilir. Bu nedenle bizim çalışmamıza diyabet ve hipertansiyonu olmayan, KİMK ölçümlerini etkileyebilecek ilaç kullanmayan olgular dahil edilmiştir. İkinci olarak, NAYKH ile KİMK lmleri arsında ilişki olduğunu belirten çalışmalardaki hastalara göre bizim olgularımızın yaş ortalaması daha gençti. İyi biliyoruz ki yaş ve KİMK lmleri arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki vardır. Dahası, 20 yıldan uzun takip çalışmaları diğer metabolik risk faktörleri ile beraber KİMK ölçümlerinde ancak 0,1 mm gibi küçük farklılıklar oluştuğunu göstermiştir (145,146). Yani yaş, NAYKH olanlarda ateroskleroz gelişimi için önemli bir belirleyici olabilir ve KİMK etkisinin görülmesi için uzun bir etkilenme süresi gerekebilir. Nitekim biyopsi ile NAYKH tanısı konan çocuklarda yapılan bir çalışmada KİMK değerleri sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuş ve KİMK lmleri ile histopatolojik bulgular arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (147). Petit ve diğ.'nın yaptığı bir çalışmada da yaş ile KİMK değerleri arasında güçlü bir korelasyon saptanmış, ancak karaciğer yağlanması olanlarla olmayanlar arasında KİMK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır(137). Bu çalışmada karaciğer yağlanmasının, KVH riski ve KİMK ile ilişkili belirleyici bir faktör olmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamız, bu verilerle birlikte değerlendirildiğinde literatür ile uyumludur.

Yapılan çok sayıda çalışmada FMD ile NAYKH arasında kuvvetli istatistiksel ilişki olduğu gösterilmiştir. Öztürk ve diğ.'nın biyopsi ile tanı konulmuş NAYKH olan hastalarda yaptığı çalışmada KİMK değerleri kontrol

grubuna göre anlamlı yüksek, FMD değerleri ise düşük bulunmuştur(131). Bu çalışmada MetS komponenti taşımayan hastalarda FMD'nin anlamlı kaldığı, KİMK'nin anlamını kaybettiği gözlenmiştir. Manyetik rezonans spektroskopi ile değerlendirilen 34 obez NAYKH ve 20 sağlıklı kontrolün alındığı bir çalışmada, NAYKH olanlarda FMD değerleri belirgin düşük bulunmuş ve visseral yağ birikimi ile negatif korele olduğu gösterilmiştir (148). NASH tanılı hastalarla metabolik yönden benzer sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da KİMK değerleri hasta grubunda yüksek, FMD değerleri ise anlamlı düşük bulunmuştur (149). Diyabetik olmayan NAYKH olanlarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir asya çalışmasında KİMK değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, FMD değerleri ise düşük bulunmuştur. Bu anlamlılık obezite, MetS, IR ve lipid parametreleri ayarlandıktan sonra da devam etmiştir. (133). Yaş, cinsiyet, VKİ ve diğer KVH risk faktörleri açısından eşleştirilmiş biyopsili NAYKH olan 23 hasta ve 28 sağlıklı kontrolün değerlendirildiği başka bir çalışmada da KİMK değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek FMD değerleri ise düşük saptanmıştır. Araştırmacılar NAYKH'nın arteriyel sertlik ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (134).

Biz çalışmamızda NAYKH olanlarda FMD oranlarını kontrol grubuna göre düşük bulduk. Hatta biyopsi ile tanı konulan hastaların SS-NASH alt grup değerlendirmesinde FMD oranları, NASH grubunda SS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Bu farklılık VKİ, AKŞ, lipidler ve HOMA-IR indeksine göre istatistiksel düzeltme yapıldığında da devam ediyordu. Bu veriler güncel çalışma sonuçları ile uyumludur. Bu nedenle, ek metabolik risk faktörü olmayan genç NAYKH tanısı konan hastalarda KVH riskinin belirlenmesi açısından FMD, KİMK ölçümüne göre daha iyi bir belirteç olabilir. Elbette bu sonuç, NAYKH olanlarda FMD'nin rutin kullanımda önerilmesi için geniş popülasyonlu, kardiyovasküler sonlanım noktalarını değerlendiren uzun dönem takip çalışmaları ile desteklenmelidir.

SelP, IR ile ilişkili bir hepatokindir ve Tip2DM tanılı olgularda sağlıklı kontrollere göre serum seviyelerinin arttığı gösterilmiş, IR ile ilişkili hastalıklarda umut vadeden bir hedef olduğu belirtilmiştir (141). Başka bir

çalışmada glukoz metabolizması bozuklukları ve bununla ilişkili IR, inflamasyon ve ateroskleroz varlığında serum SelP seviyesi yüksek saptanmıştır (142). Literatürde NAYKH olanlarda SelP seviyelerinin değerlendirildiği az sayıda çalışma vardır. Choi ve diğ.'nın bilgisayarlı tomografi ile 120 visceral obezite ve non-diyabetik NAYKH tanılı hastayı değerlendirdikleri çalışmada, yüksek SelP seviyeleri ile artmış HOMA-IR, hsCRP, MetS komponenti, azalmış adiponektin ve azalmış HDL seviyeleri ilişkili bulunmuştur (143). Bizim çalışmamızda da, Choi ve diğ.'nın çalışmasına benzer şekilde, serum SelP düzeyleri NAYKH olanlarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ayrıca serum SelP düzeyleri ile IR ilişkili faktörler (VKİ, AKŞ, LDL-K, TG, HOMA-IR) arasında pozitif korelasyon saptandı. Dahası biyopsi ile tanı konan hastalardaki SS-NASH alt grup değerlendirmesinde, NASH olanlarda serum SelP, sedim ve CRP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. IR, NAYKH patogenezinde anahtar role sahiptir. Bu nedenle çalışmamızın sonuçları bize SelP'nin hem IR ve bunun metabolik sonuçları hem de NAYKH ve özellikle NASH patogenezi açısından önemli bir hepatokin olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamız NAYKH olanlarda KVH riski ve bunun SelP değerleri ile ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Yukarıda da belirttiğimiz gibi çalışmamızda FMD oranları NAYKH olanlarda kontrol grubuna göre, NASH grubunda da SS grubuna göre düşük bulundu. Dahası serum SelP düzeylerinin en güçlü korelasyon ilişkisi FMD ile saptandı. Bu bulgular, çalışmamızın özgün sonucudur ve SelP'nin NAYKH olanlarda ortaya çıkan ED'nun patogenezinde önemli rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın üç sınırlayıcısı vardır;

Birincisi, çalışmamız her iki cinsiyeti içeren bir çalışma olmasına karşın, askeri hastanede yapılması nedeniyle olguların çoğu erkektir. Prevalans çalışmaları NAYKH'nın kadın ve erkeği eşit etkilediğini ve her iki cinsiyette prognozun benzer olduğunu gösterdiğinden bu sınırlamanın çalışmamızın genel sonuçlarını etkilemeyeceği düşünülmüştür (11).

İkinci sınırlayıcı faktör, olgu sayısının az olması ve çalışmaya dahil etme kriterlerinin katı uygulanması nedeniyle oluşan hasta grubundan elde

edilen bulguların tüm NAYKH olgularını yansıtmayabileceğidir. Fakat yukarıda detayları belirtilen nedenlerden dolayı, çalışmamızın tasarım hedeflerine ulaşmak ve karıştırıcı faktörlerin en aza indirmek için bu şekilde ayrıntılı elemanın bir gereklilik olduğunu düşünüyoruz.

Üçüncü sınırlayıcı faktör ise araştırmanın kesitsel bir çalışma olmasıdır. Dolayısıyla, belirleyici nedensel ilişkilerin ortaya konması güçleşmektedir. Nedensel ilişkilerin ortaya konması açısından uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızın üç önemli sonucu vardır:

1. Ultrasonografide saptanan yağlı karaciğer bulgusu, evresine bakılmaksızın IR ile ilişkili hastalıklar ve KVH riski açısından uyarıcı olmalıdır,
2. FMD, NAYKH olanlarda gözlenen ED'nu belirlemede KİMK'na göre daha iyi bir belirteç olabilir,
3. SeLP, NAYKH gibi IR ile ilişkili hastalıklar ve bu hastalarda ortaya çıkan ED patogenezinde rol oynayan önemli bir hepatokin olabilir.

Ulaşılan bu sonuçların doğrulanması açısından, daha fazla sayıda olgu içerecek ve tüm NAYKH olgularına genellenebilecek kapsayıcılıkta planlanmış, kardiyovasküler sonlanım noktalarını da değerlendiren uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

7 - KAYNAKLAR

- 1 Akay S, Karasu Z. Alkol Dışı Karaciğer Hastalığı. İlicin, Biberoğlu ve diğ. İç Hastalıkları. Günes Kitabevi 3. Bsk.syf 1554-1558
- 2 Zelman S. The Liver in obesity. AMA Arch Intern Med. 1952;90:141-156,1952.
- 3 Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB ve diğ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc; 55:434–8,1980.
- 4 Tankurt E, Non Alkolik Karaciğer Hastalığı (Konu17) ; Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. MN Medikal & Nobel. 1. Baskı. Ankara. syf 575-580. 2007.
- 5 Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. 346:1221-31,2002.
- 6 Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Semin Liver Dis; 21:27-41,2001.
- 7 Ratzl V, Bellentani S, Cortez-Pinto H ve diğ.. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol; 53(2):372-84,2010.
- 8 Anna Mae Diehl. Alkolik ve Nonalkolik Steatohepatit. Cecil Medicine Türkçe 23.baskı. Güneş Tıp Kitabevi. Ankara. Cilt 1. Bölüm 156:1135-1139,2011.
- 9 Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R ve diğ. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology;40:1387–95,2004.
- 10 Teli MR, James OF, Burt AD ve diğ. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. Hepatology; 22:1714-9,1995.
- 11 LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F ve diğ.(WGO Review Team) World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis.. J Clin Gastroenterol. Jul;48(6):467-73, 2014.

- 12 Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am*;91:1125-49,2007.
- 13 Satman İ, Kocabay G. Diabetes Mellitus and Fatty Liver: Review, *Turkiye Klinikleri J Med Sc*; 26:179-188,2006.
- 14 Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (Steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*; 12:1106-10,1990.
- 15 Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis. Association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab*; 26:98-106,2000.
- 16 Ratzl V, Giral P, Charlotte F ve diğ. Liver fibrosis in over weight patients. *Gastroenterology*; 118:1117-23,2000.
- 17 Pagano G, Pacini G, Musso G ve diğ. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: Further evidence for an etiologic association. *Hepatology*; 35:367-72,2000.
- 18 James OF, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): A disease of emerging identity and importance. *J Hepatol*; 29:495-501,1998.
- 19 Tankurt E, Biberöğlü S, Ellidokuz E ve diğ. Hiperinsulinemi and Insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*; 31:963,1999.
- 20 Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. The multi-hit process and the antagonistic role of tumor necrosis factor-alpha and adiponectin in non alcoholic fatty liver disease. *Hippokratia*; 13:127, 2009.
- 21 Musso G, Gambino R, De Micheli F ve diğ. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatosis. *Hepatology*; 37: 909–16, 2003.
- 22 Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N ve diğ. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*; 143:722–8,2005.

- 23 Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC ve diğ. NASH and insulin resistance: insulin secretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*; 35:373–9, 2002.
- 24 Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM ve diğ. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*; 107:450–5, 1999.
- 25 Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F ve diğ. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*; 120:1183-92, 2001.
- 26 Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med*; 126:137-45, 1997.
- 27 Kim HC, Kim DJ, Huh KB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis*; 204:521-5, 2009.
- 28 Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RA ve diğ. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 285:906-16, 2003.
- 29 Korenblat KM, Fabbrini E, Mohammed BS ve diğ. Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects. *Gastroenterology*; 134:1369-75, 2008.
- 30 Uysal KT, Wieabroad SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity induced resistance in mice lacking TNF alfa function. *Nature*; 389:610-614, 1997.
- 31 Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M ve diğ. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology*; 133:496-506, 2007.
- 32 van der Poorten D, Milner KL, Hui J ve diğ. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology*; 48:449-57, 2008.

- 33 Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z ve diğ. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*; 103:1372-9, 2008.
- 34 Woodcroft KJ, Hafner MS, Novak RF. Insulin signalling in the transcriptional and posttranscriptional regulation of CYP2E1 expression. *Hepatology*; 35: 263–73, 2002.
- 35 Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. *Gastroenterology*; 111:1645–53, 1996.
- 36 Chalasani N, Gorski JC, Asghar MS ve diğ. Hepatic cytochrome P4502E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*; 37: 544–50, 2003.
- 37 Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL ve diğ. Hyperferritinemia, iron overload and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*; 96: 2448–55, 2001.
- 38 Gören B, Fen T. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25:841-50.
- 39 Potter JJ, Womack L, Mezey E, Anania FA. Transdifferentiation of rat hepatic stellate cells results in leptin expression. *Biochem Biophys Res Commun*; 224:178-82, 1998.
- 40 McCullough AJ, Bugianesi E, Marchesini G, Kalhan SC. Gender dependent alterations in serum leptin in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*; 115:947-53, 1998.
- 41 Crespo J, Rivero M, Fabrega E ve diğ. Plasma leptin and TNF-alpha levels in chronic hepatitis C patients and their relationship to hepatic fibrosis. *Dig Dis Sci*; 47:1604-10, 2002.
- 42 Musso G, Gambino R, Durazzo M, ve diğ. Adipokines in NASH. postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology*; 42:1175–83, 2005.
- 43 Muse ED, Obici S, Bhanot S ve diğ. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest*; 114:232-9, 2004.

- 44 Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB ve diğ. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gut*; 48:206-11, 2001.
- 45 Angulo P, Keach JC, Batts KP ve diğ. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*; 30:1356-62, 1999.
- 46 Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*; 99:1316-20, 2004.
- 47 Sonsuz A. Karaciğer Yağlanması ve Nonalkolik Steatohepatit; Cerrahpaşa İç Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi 2. Baskı, İstanbul; 2.cilt syf 1171-1176, 2012.
- 48 Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M ve diğ. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*;41:1313–21, 2005.
- 49 Thampanitchawog P, Piratvisuth T. Liver biyopsi: complications and risk factors. *World J Gastroenterol*; 5:301-4, 1999.
- 50 Rafiq N, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a practical approach to evaluation and management. *Clin Liver Dis*;13:249-66, 2009.
- 51 Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G ve diğ. Efficacy of omega-3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia. *Indian J Gastroenterol.*; 23:131-4, 2004.
- 52 Filippatos TD, Elisaf MS. Combination drug treatment in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* Apr 27;2(4):139-42, 2010.
- 53 Praveen Raj P, Gomes RM, Kumar S ve diğ. The effect of surgically induced weight loss on nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese Indians: "NASHOST" prospective observational trial. *Surg Obes Relat Dis.* pii: S1550-7289(15)00036-2, 2015.

- 54** Marchesini G, Brizi M, Bianchi G ve diğ. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*; 358:893-4, 2001.
- 55** Uygun A, Kadayifci A, Isik AT ve diğ. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*; 19:537-44, 2004.
- 56** Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R ve diğ. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*; 21:871-9, 2005.
- 57** Nair S, Diehl AM, Wiseman M ve diğ. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther*; 20:23-8, 2004.
- 58** Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C ve diğ. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med*; 6:998-1003, 2000.
- 59** Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R ve diğ. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*; 100:1082-90, 2005.
- 60** Magalotti D, Marchesini G, Ramilli S ve diğ. Splanchnic haemodynamics in non-alcoholic fatty liver disease: effect of a dietary/pharmacological treatment. A pilot study. *Dig Liver Dis*; 36:406-11, 2004.
- 61** Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, Fukusato T. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*; 21(13):3777-85, 2015.
- 62** Gómez-Domínguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA ve diğ. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemid, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther*; 23:1643-7, 2006.
- 63** Kiyici M, Gulten M, Gurel S ve diğ. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol*; 17:713-8, 2003.

- 64** Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS. Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis*; 174:193-6, 2004.
- 65** Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR ve diğ. Probucol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A double- blind randomized controlled study. *J Hepatol*;38:414-8, 2003.
- 66** Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ ve diğ. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a randomized trial. *Hepatology*;39:770-8, 2004.
- 67** Ceriani R, Brunati S, Morini L ve Sacchi E, Colombo G. Effect of ursodeoxycholic acid plus diet in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*;28:894, 1998.
- 68** Nitecki J, Jackson FW, Alton M ve diğ. Effect of phlebotomy on non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*; 188:A147, 2000.
- 69** Guillygomarc'h A, Mendler MH, Moirand R ve diğ. Venesection therapy of insulin resistance associated hepatic iron overload. *J Hepatol*; 35:344-9, 2001.
- 70** Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr*; 136:734-8, 2000.
- 71** Khoshbaten M, Aliasgarzadeh A, Masnadi K ve diğ. N-acetylcysteine improves liver function in patients with non-alcoholic Fatty liver disease. *Hepat Mon*;10(1):12-6, 2010.
- 72** Kim WR, Poterucha JJ, Porayko MK, Dickson ER, Steers JL, Wiesner RH. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. *Transplantation*;62:1802-5, 1996.
- 73** Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB ve diğ. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut*; 53:750-5, 2004.
- 74** Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL ve diğ. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*; 44:865–73, 2006.

- 75** McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*;34:255-62, 2002.
- 76** Adams LA, Lymp JF, St Sauver J ve diğ. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*; 129:113–21, 2005.
- 77** Ong J, Pitts A, Younossi Z. Increased overall mortality and liver-related mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*;49:608–12, 2008.
- 78** Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *NEJM*; 340: 115 - 26, 1999.
- 79** Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*; 34: 631-38, 1999.
- 80** Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV ve diğ. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation*; 101:1539-45, 2000.
- 81** Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*; 113:1888–904, 2006.
- 82** Haffner SM. Insulin resistance, inflammation and the prediabetic state. *Am J Cardiol*; 92:18–26, 2003.
- 83** Han SH, Quon MJ, Kim JA ve diğ. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol*; 49:531-8, 2007.
- 84** Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S ve diğ. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 24:29–33, 2004.
- 85** Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS ve diğ. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *J Am Med Assoc*; 291:1730–37, 2004.

- 86** Bugianesi E, Pagotto U, Manini R ve diğ. Plasma adiponectin in non-alcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab*; 90:3498–504, 2005.
- 87** Kim SG, Kim HY, Seo JA ve diğ. Relationship between serum adiponectin concentration, pulse wave velocity and non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol*; 152:225–31, 2005.
- 88** Targher G, Bertolini L, Rodella S ve diğ. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol*; 64:679–83, 2006.
- 89** Targher G, Bertolini L, Scala L ve diğ. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely associated with non-alcoholic hepatic steatosis in obese individuals. *Clin Endocrinol*; 61:700–3, 2004.
- 90** Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation*; 109:1813-8, 2004.
- 91** Ito A, Tsao PS, Adimoolam S ve diğ. Novel mechanism for endothelial dysfunction. Dysregulation of dimethylarginin dimethylaminohydrolase. *Circulation*; 99:3092-5, 1999.
- 92** Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and cardiovascular disease: insights from prospective clinical trials. *Vasc Med*; 10S:19-25, 2005.
- 93** Karakurt F, Carlioglu A, Koktener A ve diğ. Relationship between cerebral arterial pulsatility and carotid intima media thickness in diabetic and non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Endocrinol Invest*; 32:63-8, 2009.
- 94** Dogru T, Genc H, Tapan S ve diğ. Elevated asymmetric dimethylarginine in plasma: an early marker for endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease? *Diabetes Res Clin Pract*. Apr;96(1):47-52, 2012.
- 95** Lerman A, Edwards BS, Hallet JW ve diğ. Circulation and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Eng J Med*; 325:997-1001, 1991.

- 96** Pigott R, Dillon LP, Hemingway I ve diğ. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cell. *Biochem Biophys Res Commun*; 187:584-9, 1992.
- 97** Tapan S, Dogru T, Kara M ve diğ. Circulating levels of interleukin-18 in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Clin Lab Invest.* ;70(6):399-403, 2010.
- 98** Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL ve diğ. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.*; 315:1046-1051,1986.
- 99** Drexler H, Zeiher AM. Endothelial function in human coronary arteries in vivo. *Hypertension*; 18:90-99, 1991.
- 100** Creager MA, Cooke JP, Mendelson ME ve diğ. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest*; 86:228-34, 1990.
- 101** Kjaer A, Meyer C, Nielsen S ve diğ. Dipyridamole, Cold Pressor Test, and Demonstration of Endothelial Dysfunction: A PET Study of Myocardial Perfusion in Diabetes. *Journal of Nuclear Medicine*; 44:19-23, 2003.
- 102** Stensland-Bugge E, Børnaa KH, Joakimsen O. Reproducibility of Ultrasonographically Determined Intima-Media Thickness Is Dependent on Arterial Wall Thickness. *Stroke.*; 28:1972-80, 1997.
- 103** Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A ve diğ. Common Carotid Intima-Media Thickness and Risk of Stroke and Myocardial Infarction. *Circulation.*; 96:1432-37, 1997.
- 104** Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-Invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*; 340: 1111-1115, 1992.
- 105** Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* ; 108: 2054-2059, 2003.

- 106** Cooke JP, Rossitch E, Jr, Andon NA ve diğ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest*; 88:1663–71, 1991.
- 107** Miura H, Wachtel RE, Liu Y ve diğ. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca²⁺-activated K⁺ channels. *Circulation*; 103:1992–8, 2001.
- 108** Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E ve diğ. Insulin resistance in nondiabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia*; 48:634–42, 2005.
- 109** Perseghin G. The Role of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Cardiovascular Disease *Dig Dis*;28:210–213, 2010.
- 110** Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*; 365:1415–28, 2005.
- 111** Marchesini G, Brizi M, Bianchi G ve diğ. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*; 50:1844–50, 2001.
- 112** Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F ve diğ. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*; 16:421–7, 2005.
- 113** Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steato-hepatitis and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*; 330:326–35, 2005.
- 114** Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol*; 49:600-7, 2008.
- 115** Lin YC, Lo HM, Chen JD. Sonographic fatty liver, overweight and ischaemic heart disease. *World J Gastroenterol*; 11:4838–42, 2005.
- 116** Kessler A, Levy Y, Roth A ve diğ. Increased prevalence of NAFLD in patients with acute myocardial infarction independent of BMI. *Hepatology*; 42:623A. [Abstract #1084], 2005.
- 117** Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T ve diğ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*; 116:1413-9, 1999.

- 118** Alper AT, Hasdemir H, Sahin S ve diğ. The relationship between nonalcoholic fatty liver disease and the severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars*; 36:318-24, 2008.
- 119** Schwimmer JB, Deutsch R, Behling C ve diğ. Fatty liver as a determinant of atherosclerosis. *Hepatology*; 42:A610 [Abstract #1053], 2005.
- 120** Brea A, Mosquera D, Martin E ve diğ. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis. A case–ontrol study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 25:1045–50, 2005.
- 121** Targher G, Bertolini L, Padovani R ve diğ. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men. Role of visceral fat accumulation. *Diabetes Care*; 7:1498–500, 2004.
- 122** Mishra S Yadav D, Gupta M, Mishra H, Sharma P. A Study of Carotid Atherosclerosis in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease *Indian J Clin Biochem* ;28(1):79–83, 2013.
- 123** Kang JH, Choi KI, Kim SM ve diğ. Relationship between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Carotid Artery Atherosclerosis Beyond Metabolic Disorders in Non-Diabetic Patients. *J Cardiovasc Ultrasound.*;20(3):126-33, 2012.
- 124** Lankarani KB, Mahmoodi M, Lotfi M ve diğ. Common Carotid Intima-media Thickness in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Population-based Case-control Study *Korean J Gastroenterol*; 62(6), 344-351, 2013.
- 125** Volzke H, Robinson DM, Kleine V ve diğ. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastronterol*; 11:1848–53, 2005.
- 126** Tarantino G, Costantini S, Finelli C ve diğ. Carotid Intima-Media Thickness Is Predicted by Combined Eotaxin Levels and Severity of Hepatic Steatosis at Ultrasonography in Obese Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLos One*; 9(9): e105610, 2014.

- 127** Targher G, Bertolini L, Padovani R ve diğ. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care*; 29:1325–30, 2006.
- 128** Fracanzani AL, Burdick L, Rasselli S ve diğ. Risk of early atherosclerosis evaluated by carotid artery intima-media thickness in patients with non alcoholic fatty liver disease: a case–control study. *Hepatology*; 42: A 610, 2005.
- 129** Mohammadi A, Sedani HH, Ghasemi-Rad M. Evaluation of carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation in middle-aged patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Vasc Health Risk Manag.*;7:661-5, 2011.
- 130** Kucukazman M, Ata N, Yavuz B ve diğ. Evaluation of early atherosclerosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 25(2):147-51, 2013.
- 131** Ozturk K, Uygun A, Guler AK ve diğ. Nonalcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for atherosclerosis in young adult men. *Atherosclerosis.*;240(2):380-6, 2015.
- 132** Pastori D, Loffredo L, Perri L ve diğ. Relation of nonalcoholic Fatty liver disease and framingham risk score to flow-mediated dilation in patients with cardiometabolic risk factors. *Am J Cardiol.*; 15;115(10):1402-6, 2015.
- 133** Thakur ML, Sharma S, Kumar A ve diğ. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with subclinical atherosclerosis independent of obesity and metabolic syndrome in Asian Indians. *Atherosclerosis.*;223(2):507-11, 2012.
- 134** Vlachopoulos C, Manesis E, Baou K ve diğ. Increased arterial stiffness and impaired endothelial function in nonalcoholic Fatty liver disease: a pilot study. *Am J Hypertens.* Nov;23(11):1183-9, 2010.
- 135** Guleria A, Duseja A, Kalra N ve diğ. Patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) have an increased risk of atherosclerosis and cardiovascular disease. *Trop Gastroenterol*; 34(2):74-82, 2013.

- 136** Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia*; 51:1947-53, 2008.
- 137** Petit JM, Guieu B, Terriat B ve diğ. Nonalcoholic fatty liver is not associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*; 94:4103-6, 2009.
- 138** Sesti G, ve diğ. Association between noninvasive fibrosis markers and cardio-vascular organ damage among adults with hepatic steatosis. *PloS One*; 9(8), e104941, 2014.
- 139** Salvi P, Ruffini R, Agnoletti D ve diğ. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: the Cardio-GOOSE study. *J Hypertens*. Aug;28(8):1699-707, 2010.
- 140** McKimmie RL, Daniel KR, Carr JJ ve diğ. Hepatic steatosis and subclinical cardiovascular disease in a cohort enriched for type 2 diabetes: the Diabetes Heart Study. *Am J Gastroenterol*; 103:3029-35, 2008.
- 141** Hirofumi Misu, Takamura T, Takayama H ve diğ. A Liver-Derived Secretory Protein, Selenoprotein P, Causes Insulin Resistance Cell Metabol. 12(5);483–495, 2010.
- 142** Yang SJ, Hwang SY, Choi H ve diğ. Serum selenoprotein P levels in patients with type 2 diabetes and prediabetes: implications for insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*;96:E1325-9, 2011.
- 143** Choi HY, Hwang SY, Lee CH ve diğ. Increased Selenoprotein P Levels in Subjects with Visceral Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Metab J*;37:63-71, 2013.
- 144** Zhang Y, Chen X. Reducing selenoprotein P expression suppresses adipocyte differentiation as a result of increased preadipocyte inflammation. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*.;300(1):E77-E85, 2011.

- 145** Chen W, Srinivasan SR, Li S, Xu H, Berenson GS. Metabolic syndrome variables at low levels in childhood are beneficially associated with adulthood cardiovascular risk: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care*; 28:126-31, 2005.
- 146** Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M ve diğ. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*; 290:2277-83, 2003.
- 147** Manco M, Bedogni G, Monti L ve diğ. Intima-media thickness and liver histology in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*; 209:463-8, 2010.
- 148** Pugh CJ, Spring VS, Kemp GJ ve diğ. Exercise training reverses endothelial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 307(9):H1298-306, 2014.
- 149** Arinc H, Sarli B, Baktir AO ve diğ. Serum gamma glutamyl transferase and alanine transaminase concentrations predict endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Ups J Med Sci*. 118(4):228-34, 2013.