



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KARACİĞER YAĞLANMASI OLAN HASTALARDA, ULTRASONOGRAFİK
OLARAK TESPİT EDİLEN YAĞLANMA DERECEİ İLE BİYOKİMYASAL
FİBROZİS VE İNFLAMASYON BİYOBELİRTEÇLERİNİN İLİŞKİSİNİN
İNCELENMESİ**

DR. CANBERK ÇOBANOĞLU

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ
KOCAELİ, 2024**

TEZ DANIŞMANI: DOÇ.DR. GÖKTUĞ ŞİRİN

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KARACİĞER YAĞLANMASI OLAN HASTALARDA, ULTRASONOGRAFİK
OLARAK TESPİT EDİLEN YAĞLANMA DERECEİ İLE BİYOKİMYASAL
FİBROZİS VE İNFLAMASYON BİYOBELİRTEÇLERİNİN İLİŞKİSİNİN
İNCELENMESİ**

DR. CANBERK ÇOBANOĞLU

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ
KOCAELİ, 2024**

TEZ DANIŞMANI: DOÇ.DR. GÖKTUĞ ŞİRİN

KÜ GOKAEK- 2024/06.28 2024/186

2024

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli görüş ve önerilerini aktaran, tecrübe ve bilgi birikimiyle bana yol gösteren, tez yazım süresinde her konuda destek olan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın

Doç. Dr. Göktuğ Şirin'e,

Asistanlık süresi boyunca desteğini ve yardımını hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Bana her zaman her konuda büyük bir sabır ve özveriyle destek olan meslektaşım ve

sevgili eşim Dr. Simge Dilan Akbulut Çobanoğlu'na, beni bugünlere getiren canım annem

Hülya Çobanoğlu ve babam Adem Çobanoğlu'na, biricik ablam Gizem Göçmen'e ,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Canberk Çobanoğlu

2024 Kocaeli

KARACİĞER YAĞLANMASI OLAN HASTALARDA, ULTRASONOGRAFİK OLARAK TESPİT EDİLEN YAĞLANMA DERECEİ İLE BİYOKİMYASAL FİBROZİS VE İNFLAMASYON BİYOBELİRTEÇLERİNİN İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER.....	11
2.1. NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI.....	11
2.1.1. TANIMI.....	11
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİSİ.....	12
2.1.3. ETYOLOJİSİ.....	14
2.1.4. PATOGENEZİ.....	18
2.1.5. TANISI VE BELİRTİLERİ.....	22
2.1.6. PROGNOZU.....	31
2.1.7. TEDAVİSİ.....	32
2.1.7.1.Yaşam Tarzı Değişikliği ve Kilo Kaybı.....	33
2.1.7.2.Farmakolojik Tedavi Seçenekleri.....	33
2.2. İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ VE KARACİĞER HASTALIKLARINDA KULLANIM ALANLARI.....	37
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	39
3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	64
7. ÖZET.....	65
8. KAYNAKÇA.....	70

Kısaltmalar

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACC:	Asetil-coa Karboksilaz
ALT:	Alanin Aminotransferaz
APRİ:	AST/Trombosit Oranı
AST:	Aspartat Aminotransferaz
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CAR:	CRP/Albümin Oranı
DM:	Diyabetes Mellitus
DNL:	De novo Lipojenez
ECM:	Ekstrasellüler Matriks
FABP:	Yağ Asidi Bağlayan Proteinler
FAS:	Yağ Asidi Üretimi
FATP:	Yağ Asidi Taşıyan Proteinler
FFA:	Serbest Yağ Asidi
GGT:	Gama Glutamiltransferaz
GLP-1:	Glukagon Benzeri Peptit-1
GPR:	GGT/Trombosit Oranı
HBV:	Hepatit B Virüs
HCC:	Hepatosellüler Kanser
HCV:	Hepatit C Virüs
HDL:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HFD:	Yüksek Yağ içeren Diyet
HSC:	Hepatik Stellat Hücre
IR:	İnsülin Direnci
KHB:	Kronik Hepatit B Virüs
LDL:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MRİ:	Manyetik Rezonans İnceleme
MS:	Metabolik Sendrom
NAFLD:	Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NAFL:	Non-alkolik yağlı karaciğer

NASH: Non alkolik Steato Hepatit

NHANES: Amerika Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması

NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı

PLR: Trombosit/Lenfosit Oranı

SGLT-2i: Sodyum Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörü

Sİİİ:Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks

TG: Trigliserid

USG:Ultrasonografi

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein



Tablolar dizini

Tablo 1: Hepatosteatozun Sebepleri.....	23
Tablo 2: NAYKH hastalarında demografik ve görüntüleme verileri.....	41
Tablo 3: Hastaların biyokimyasal, inflamasyon ve fibrosis belirteçleri değerleri.....	42
Tablo 4: Hastaların ultrasonografik derecelerine göre demografik ve ultrasonografik özellikleri.....	44
Tablo 5: Hastaların ultrasonografik derecelerine göre biyokimyasal değerleri.....	48
Tablo 6: Hastaların ultrasonografik derecelerine göre inflamasyon ve fibrosis belirteçleri.....	52

Şekiller dizini

Şekil 1: Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının tanımları ve ileri safhaları.....	11
Şekil 2: Cinsiyete göre yağlı karaciğer derecelendirmesi.....	46
Şekil 3: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre kilo dağılımı.....	46
Şekil 4: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre VKİ dağılımı.....	47
Şekil 5: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre diyabet mevcudiyeti.....	47
Şekil 6: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre lenfosit ortalama değerleri.....	50
Şekil 7: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre AST ortalama değerleri.....	50
Şekil 8: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre ALT ortalama değerleri.....	51
Şekil 9: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre CRP ortalama değerleri.....	51
Şekil 10: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre NLR ortalama değerleri.....	54
Şekil 11: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre PLR ortalama değerleri.....	55
Şekil 12: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre AST/ALT ortalama değerleri.....	55
Şekil 13: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre CRP/Albümin ortalama değerleri.....	56
Şekil 14: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre APRI ortalama değerleri.....	56

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatik parankim içinde yağ birikimi yağlı karaciğer hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), aşırı alkol tüketimi olmadığı ve karaciğer hastalığının diğer nedenleri bulunmadığı halde, karaciğerde yağ birikiminin var olmasıyla karakterize bir durum olup, birçok popülasyonda yağlı karaciğerin en yaygın nedenidir ve yüksek prevalansı artmaya devam etmektedir. Büyük bir halk sağlığı sorunu olan NAFLD'nin doğal geçmişinin ve belirleyicilerinin teşhis edilmesi noktasında, teknolojik sınırlamalar nedeniyle sıkıntı ve zorluklar yaşanmaktadır. Genellikle geç semptom veren organ hasarına, yaşam kalitesinin bozulmasına ve hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlara yol açar. Bu nedenle yağlı karaciğer hastalığının erken dönemde ve mümkünse doku hasarına yol açmayan (noninvaziv) yöntemlerle tespit edilmesi büyük önem taşır.

Karaciğer biyopsisi yapılarak karaciğerden doku örneği alınması, alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı tanısı için altın standart olmasına rağmen, kanama ve organ hasarına yol açma potansiyeli ve ek maliyetleri nedeniyle, genel popülasyonu içeren çalışmalarda rutin olarak kullanılması her zaman mümkün olmamaktadır. Riskleri ve olası komplikasyon potansiyeli, hasta ve hekimden kaynaklanan çekincelere ve yapılmamasına yol açmaktadır.

Alternatif bir yöntem olarak, karaciğerin ultrason ile incelenmesi, invaziv olmayan (doku hasarı oluşturmayan), nispeten ucuz ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. NAFLD'ye sahip olduğundan şüphelenilen hastaların taraması amacıyla erken dönemde kullanımı, giderek daha fazla kabul görmektedir. İnvaziv bir yöntem olan biyopsi ve pahalı Manyetik Rezonans İnceleme (MRI) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) incelemeleri le karşılaştırıldığında, ultrasonografi yöntemi çok daha ucuz olup, klinik ortamlarda yaygın olarak mevcuttur. Ultrasonografik (USG) olarak karaciğer yağlanması derecelere ayrılmakta (Grade 1-2-3) ve bu şekilde yağlanma şiddeti belirlenmektedir. Ancak USG incelemesi (veya MR veya BT incelemeleri) ile karaciğerdeki sertleşme (ileri fibrozis) ve hasar durumu erken dönemde ortaya konulamamaktadır.

Öte yandan karaciğer hastalıklarının, karaciğerde ilerlemiş sertlik (fibrozis) ve siroz gelişiminin, alınan kandan elde edilen serum test sonuçları kullanılarak hesaplanan,

standart biyöşimik karaciğer sertleşmesi (fibrozis) ve inflamasyon göstergeleri (serum biyobelirteçleri) ((FIB-4, APRI, NLR (Nötrofil/Lenfosit oranı), CAR (CRP/Albümin oranı), NLR (Nötrofil/Lenfosit oranı), Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks (Sİİ)) kullanılarak değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır. Bu belirteçler sayesinde, çeşitli risk gruplarında karaciğer hasarının daha erken evrede tespit edilebilmesinin veya hasar gelişmesi açısından artmış riski bulunan hastaların erken dönemde anlaşılmasının mümkün olabileceğine işaret eden sonuçlar literatürde yer almış durumdadır.

Çalışmamızda, yağlı karaciğer hastalığı bulunan bireylerde, ultrasonografik olarak tespit edilen yağlanma derecesi ile standart olarak hesaplanan biyöşimik karaciğer sertleşmesi (fibrozis) ve inflamasyon göstergeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI(NAYKH)

2.1.1.Tanımı

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), Batı ülkelerinde en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır ve dünya çapında yaygınlığı artmaktadır. Günümüzde yetişkinlerin yaklaşık %30'unu ve çocuk ve ergenlerin %10'unu etkilemektedir. NAFLD' li hasta sayısında ortaya çıkan artışın, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomlu(HCC) hasta sayısının artmasına dönüşmesi beklenmektedir. Bu bağlamda, ilerleyici kronik karaciğer hastalığı riski taşıyan hastaların belirlenmesi özellikle önemlidir. Şu anda, karaciğer biyopsisi, alkolsüz steatohepatit (NASH) tanısı koymak ve fibrozisin varlığını ve evresini belirlemek için altın standarttır. NAFLD prevalansındaki dikkate değer artış ve NASH'li hastalar için yeni tedaviler geliştirmedeki eşlik eden çabalar nedeniyle, invaziv olmayan, basit, tekrarlanabilir ve güvenilir metodolojilere ihtiyaç vardır (1).

Şekil 1: Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının tanımları ve alt kümeleri (2)



2.1.2. Epidemiyolojisi

2016 yılında, 1990 ve 2015 yılları arasında yayınlanan çalışmaların bir meta-analizi, NAFLD'nin küresel prevalansının yaklaşık %25 olduğuna dair kanıtlar sağladı ve bu durum NAFLD'yi kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedeni haline geldiğini belirtti(3).

Küresel Hastalık Yüğü çalışmasından elde edilen sonraki göstergeler bu verileri geliştirdi ve NAFLD' nin siroz ve karaciğer kanseri de dahil olmak üzere kronik karaciğer hastalığı komplikasyonlarıyla ilgili hastalık yüküne en hızlı artan küresel katkıda bulunduğuna dair kanıt sağladı(4).NAFLD' nin prevalansı, obezite ile korelasyonlu olarak dünya genelinde değişkenlik göstermekte olup, ülkeler ve etnik kökenler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Küresel düzeyde, genel popülasyonda yaklaşık olarak %25 oranında olduğu tahmin edilmektedir(3). Ancak, tip 2 diyabetli bireylerde bu oranın %55,5'e kadar ulaştığı belirtilmektedir(5).

ABD'de yürütülen çalışmalar, NAFLD yaygınlığının %24,13 olduğunu ortaya koymuştur. Bu oran, Afrikalı Amerikalılar arasında en düşükken, Avrupalı Amerikalılar ve ardından Hispanik Amerikalılar tarafından daha yüksek olarak takip eder izlenmektedir. Afrika'nın genel popülasyonunda daha düşük bir NAFLD prevalansı (%13,48) gözlemlenirken, Güney Amerika ve Orta Doğu'da daha yüksek oranlar (%30,45 ve %31,79 sırasıyla) rapor edilmiştir(6). Avrupa'da, NAFLD yaygınlığı ABD ile benzerlik göstermekte olup, %23,71 olarak hesaplanmıştır ve Avrupa'nın güneyinden kuzeyine doğru artan bir gradyan olduğu görülmektedir(6).

Asya'da, NAFLD epidemiyolojisi Batı ülkelerine benzerlik göstermekte olup, yaygınlığının %25 olduğu tahmin edilmektedir. Ancak, kentsel veya kırsal kökenli ve obeziteye bağlı NAFLD vakalarının önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir(7)(8).

NAFLD ile ilgili literatürde, invaziv olmayan yöntemlerle teşhis edilebilmesine rağmen, genel popülasyonda NASH prevalansının kesin olarak bilinmediği vurgulanmaktadır. Ancak, Amerikan popülasyonundan elde edilen verilere dayanarak yapılan dolaylı tahminler, genel popülasyonda NASH prevalansını %3-5 aralığında hesaplamıştır(3)(6)(9). NAFLD tanısı konmuş bireylerin yalnızca küçük bir kesimi, karaciğer fibrozu, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi daha ciddi komplikasyon riski taşıyan NASH' a ilerlemektedir. Alkolsüz yağlı karaciğer hastalarının genel popülasyonla benzer yaşam beklentileri

bulunurken, NASH hastaları özellikle kardiyovasküler nedenler ve karaciğer hasarının ilerlemesi sonucunda daha düşük bir sağkalıma sahiptirler(10).

NAFLD teşhisi konmuş genel popülasyonda NASH gelişen hasta sayısı kesin olarak bilinmemektedir, ancak genel NAFLD popülasyonunun %10'unun üzerinde olduğu tahmin edilmektedir(11). İlk çalışmalar, NAFLD hastaları arasında biyopsiyle teyit edilmiş NASH prevalansını %29,9 olarak bildirmiştir(12).Ancak, son yıllarda dünya genelinde NAFLD ve NASH' ın artan yükünü yansıtan bu oranın %59,1'e çıktığı kaydedilmiştir(3). Bu artış eğilimiyle paralel olarak, matematiksel bir model gelecek yıllarda NAFLD popülasyonunda karaciğer hastalığının ileri evrelerinde ve karaciğere bağlı ölümlerde artış gösterdiğini öngörmektedir(13).

Genel olarak, NAFLD prevalansı son 20 yılda artmıştır. Altın standart tanı testi olan karaciğer biyopsisine ek olarak, NAFLD' yi teşhis etmek için bazı invaziv olmayan yöntemler mevcuttur. Hepatik ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG, karaciğer yağ infiltrasyonunu tespit etmek için kabul edilen yöntemlerdir. Tanısal modalitelerin duyarlılığındaki fark, NAFLD için prevalans verilerindeki tutarsızlığı açıklayabilir. Aminotransferaz seviyelerini karaciğer hastalığı için bir tarama laboratuvarı testi olarak kullanarak, bu deneklerin %69'unda açıklanamayan karaciğer hastalığı ile Amerika Birleşik Devletleri genel popülasyonunda (1988-1992) yüksek aminotransferaz prevalansı %7,9 idi(14)(15). Yakın tarihli bir meta-analizde, hepatik ultrasonografi orta ila şiddetli yağlı karaciğerin güvenilir ve doğru tespitine izin verdi ve şimdi tercih edilen tarama yöntemi olarak kabul edilmektedir (16).

Orta Doğu ve Güney Amerika, sırasıyla %31 ve %32 ile en yüksek NAFLD prevalansına sahipken, en düşük prevalansı %13,5 ile Afrika'da görülmüş (3).Son zamanlarda, Asya en yüksek obezite salgını ile karşı karşıya ve bu nedenle şaşırtıcı olmayan bir şekilde NAFLD prevalansında hızlı bir artış oranı yaşanmakta olduğu belirtilmiş. Batılı ülkelerle benzer diyet uygulayan Çinli genç bireyler, NAFLD' nin %25'ten fazla prevalansına sahiptir. Kore, Çin, Japonya ve Tayvan'dan yapılan çalışmaların tümü %11-%45 arasında değişen bir yaygınlık bildirilmiştir(17).

Küresel olarak yapılan çalışmaların meta-regresyonu da 2005“te %15”ten 2010“da %25”e artan bir NAFLD prevalansı gösterdi(3).Çalışmalar arasında NAFLD prevalansındaki tutarsızlık büyük olasılıkla örnek seçimi, tanısal modaliteler, diyet ve yaşam tarzı alışkanlıklarındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır(2).

2.1.3. Etyolojisi

NAFLD, son yıllarda dünyanın en sık görülen karaciğer hastalıklarından biri haline geldi. Karaciğerdeki yağ sentezini düzenleyen homeostatik mekanizmaların değişmesine bağlı olarak, öncelikle triacylglycerolsols formunda hepatositlerin %5'inden fazlasında yağ birikmesi (hepatik steatoz) ile karakterize edilen farklı karaciğer bozukluklarına dayanmaktadır .Bu değişiklikler, aşırı alkol tüketimi (>20 g etanol/gün), viral veya otoimmün hepatit, konjenital hepatik bozukluklar veya steatozise neden olan ilaçların uzun süreli kullanımı gibi karaciğerde ikincil yağ birikiminin diğer nedenleri olmadan meydana gelir . Bununla birlikte, NAFLD sıklıkla tip 2 diabetes mellitus (T2DM), obezite, dislipidemi ve hipertansiyon ile birlikte görülür, böylece bir kardiyometabolik hastalık oluşturur (10).

NAFLD, semptom göstermeyen metabolik bir bozukluk olan basit yağ birikiminden (alkolsüz yağlı karaciğer (NAFL)) semptomatik alkolsüz steatohepatite (NASH) kadar farklı şekillerde kendini gösterebilir. NAFLD çoğu durumda asemptomatiktir ve daha önce de belirtildiği gibi obezite ve metabolik sendromun (MS) özellikleri ile ilişkilidir (18). NASH ise steatoz, hepatoselüler balonlaşma, lobüler inflamasyon ve sıklıkla fibroz ile karakterizedir(19).Güncel çalışmalar NAFLD ile özellikle obezite, Tip2 DM ve dislipidemi gibi metabolik sendrom ilişkili risk faktörleri arasında kuvvetli bir bağlantı olduğunu belirtmiştir(13)(20).

Obezite: Obezite, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) için başlıca bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir, çünkü vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi hem NAFLD' nin varlığıyla hem de hastalığın ilerlemesiyle pozitif bir şekilde ilişkilidir (21). İlginç bir şekilde, 40'lı ve 60'lı yaşlar arasındaki NAFLD hastalarının genellikle obez olduğu bilinmektedir. Obezite ile NAFLD arasındaki bu ilişki, kilo fazlalığından obeziteye ve ciddi obeziteye kadar obezitenin tüm aralığını kapsamaktadır. Özellikle, bariatrik cerrahi geçiren aşırı obez hastaların %95'ten fazlasının NAFLD geliştirdiği gözlemlenmiştir (22)(23)). Bu durum, obezite ile NAFLD arasındaki yakın patojenik bağlantının önemini vurgulamaktadır. Ancak, normal vücut kitle indeksine (VKİ) sahip olan ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) tanısı alan hastaların belirli bir

oranı, zaten bilinen zayıf veya obez olmayan NAFLD alt grubunu oluşturmaktadır. Bu durum, obezite ile ilişkilendirilen komplikasyonların yokluğunu gösterir ve dolayısıyla bu alt grubun obez NAFLD' ye kıyasla daha hafif bir seyir izlemesi beklenir (24). Ancak, bu iddianın tam olarak anlaşılabilmesi için kapsamlı verilere ihtiyaç vardır. Bu belirli popülasyonda açıkça tanımlanabilir risk faktörlerinin eksikliği, küresel olarak %5 ila %26 arasında değişen bir NAFLD yaygınlığı ile sonuçlanır (25). Zayıf NAFLD yaygınlığı özellikle Asya'nın kırsal bölgelerinde dikkat çekmektedir ve bu bölgelerde oranlar Amerikalılar arasındaki %7'lik orana kıyasla %30'a kadar yükselir (26). Genel olarak, zayıf NAFLD' li hastalar, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, dolaşımdaki yüksek trigliserit seviyeleri ve insülin direnci (IR) ile ilişkilendirilen değişmiş bir metabolizma gösterirken, obez NAFLD' li hastalara kıyasla daha düşük bel çevresi ve metabolik sendrom (MS) prevalansına sahiptir. Zayıf NAFLD bireyleri ılımlı metabolik değişiklikler göstermelerine rağmen, non-alkolik steatohepatit (NASH) ve ileri fibroz gelişme riski altındadır (27).

Metabolik sendrom: Metabolik sendromun (MS) çeşitli tanımları bulunmakla birlikte, kabul edilen belirtileri arasında artmış bel çevresi, hiperglisemi, dislipidemi ve sistemik hipertansiyon yer alır (28).

Metabolik sendrom, Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun kriterlerine göre tanımlanmıştır: Merkezi obezite (Erkeklerde bel çevresi ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) ve serum trigliserit düzeyi ≥ 1.70 mmol/L veya hipertrigliseridemi için spesifik tedavi alan kişiler, erkeklerde serum HDL kolesterol < 1.03 mmol/L, kadınlarda < 1.29 mmol/L veya bu lipid anormallliği için spesifik tedavi alan kişiler, sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg veya daha önceden tanı konmuş hipertansiyon tedavisi gören kişiler, ve açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 5.6 mmol/L veya daha önceden tanı konmuş tip 2 diyabeti olan kişiler(29). MS insidansı, son yıllarda NAFLD gibi artmıştır ve her iki hastalık da yakın bir şekilde ilişkilendirilmektedir (30)(31). Gerçekten de NAFLD ile MS belirtileri arasındaki ilişki tipik olarak çift yönlüdür, özellikle diyabet ve hipertansiyon açısından, çünkü MS, NAFLD riskini artırırken, NAFLD ve NASH tedavisi bazı MS belirtilerini de iyileştirebilir. Bu önemlidir çünkü MS, NAFLD hastalarında olumsuz kardiyovasküler olayları teşvik eden ve mortaliteyi artıran bir faktördür(30)(31).

MS hastalarında, insülinin glikoz üretimini inhibe etme kapasitesi azalır, bu da hafif hiperglisemiye neden olur; bunun sonucunda insülin salgılanır ve hiperinsülinemi gelişir. Normalde, insülin, VLDL' nin karaciğerden üretimini bastırarak veya yağ dokusunun lipolizini inhibe ederek VLDL miktarını azaltır(32). Ancak, NAFLD veya MS hastalarında, insülin hem karaciğerde trigliserit açısından zengin VLDL parçacıklarının üretimini hem de lipolizi baskılamaz; bu durum, hem MS' li hem de NAFLD' li hastalarda serum trigliseritlerinin artışına katkıda bulunan ana mekanizmadır. Bu dislipidemi, VLDL seviyelerinin yükselmesi nedeniyle HDL kolesterolde azalma ve aterojenik özellik gösteren küçük, yoğun LDL parçacıklarının üretimi ile karakterizedir. Bu hastalar için kardiyovasküler hastalık geliştirme riski daha yüksektir(32).

Diyabet ve İnsülin direnci: T2DM ile NAFLD arasındaki ilişki oldukça belirgindir; T2DM hastalarının %50'den fazlasında NAFLD teşhis edilmektedir(33) (34). Diyabet, sadece yaygın bir NAFLD komorbiditesi olmakla kalmaz, aynı zamanda hastalığın non-alkolik steatohepatitis (NASH) gibi ciddi formlara ilerlemesi, karaciğer fibrozisinde hızlanma ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi karaciğer kanseri gelişimi için de bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (35)(36)(37). Tıpkı metabolik sendrom (MS) durumunda olduğu gibi, T2DM, NAFLD' ye yatkınlık oluştururken, tersi de geçerlidir(10). IR ise hem NAFLD hem de T2DM patogenezinin önemli bir bileşeni olarak kabul edilir ve hastalığın ilerlemesiyle birlikte artar (38). Karaciğerdeki IR, artan glukoneogenesis ve azalan hepatik glikojen sentezi ile karakterizedir (39). İnsülinin karaciğerdeki glikojen sentezini uyarılması ise karaciğer yağ içeriği ile ters orantılıdır (39). NAFLD hastalarında, MS'de olduğu gibi, diyabet riski artmaktadır(40). IR gelişiminde inflamatuvar yolların önemli bir rol oynaması giderek daha fazla kabul görmektedir. Ancak, inflamatuvar süreçlerin başlangıcının ne zaman olduğu hala belirsizdir (41). Dahası, IR etiyojisi karmaşıktır ve inflamasyonun yanı sıra birçok farklı yolağı içerir (42). Yağ asidi metabolizması düzenlenmesindeki bozukluklara ek olarak, gastrointestinal sistem disbiyozu hem IR hem de NAFLD' nin erken evrelerinde bir faktör olabilir (43).

Yaş: NHANES verilerine dayanarak yapılan çalışmalarda, 1988-1994 döneminde şüpheli NAFLD prevalansı olarak tanımlanan yüksek alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerinin %3,9 olduğu, ancak 2007-2010 döneminde bu oranın %10,7'ye yükseldiği gözlemlenmiştir

(44). Bu artış eğilimi, tüm ırk/etnik gruplarda ve 12-19 yaş aralığındaki her iki cinsiyette de görülmüştür. Bu eğilimler, 15-39 yaş arası ergen ve genç yetişkinler arasında da tutarlılık göstermiştir(45). Genellikle 30 ila 70 yaş arasındaki bireyler üzerinde yapılan çalışmalara rağmen, NAFLD prevalansının en yüksek olduğu yaş aralığının genellikle 50-60 yaş arası erkekler olduğu saptanmıştır. (46). NHANES III verilerine göre, 30-40 yaş arası erkeklerde NAFLD prevalansı %16,1 iken, 41-50 yaş arası %22,3, 51-60 yaş arası %29,3 ve 60 yaş üzerinde %27,6 olarak belirlenmiştir (47). Kadınlarda ise, NAFLD prevalansı özellikle menopoz sonrası yaşla birlikte artmıştır. Bu kapsamda, 30-40 yaş arası kadınlarda %12,5, 41-50 yaş arası %16,1, 51-60 yaş arası %21,6 ve 60 yaş üzerinde %25,4 oranında bir prevalans gözlemlenmiştir. Bir geriatri hastanesine başvuran oktojenaryanlarla yapılan bir çalışma, normalin üzerinde %46'lık bir NAFLD prevalansını ortaya koymuştur. Bu bulgular, yaşlı popülasyonun NAFLD açısından özellikle yüksek risk altında olduğunu vurgulamaktadır(48).

Cinsiyet: NAFLD' de cinsiyet farklılıkları gözlenmektedir. Genel olarak, NAFLD ve NASH prevalansı erkeklerde daha yüksektir(33). Kadınlar premenopoz dönemde erkeklere kıyasla daha düşük NAFLD riskine sahipken, menopoz sonrasında kadınlar koruyucu etkiyi kaybeder ve erkeklerle benzer bir NAFLD prevalansına sahip olurlar. Bu ilişkiler, çocuklar için de geçerlidir (49).

Genetik: Kalıtsallık ve etnik gruplar arası duyarlılık farklılıkları, genetik faktörlerin NAFLD' nin fenotipik görünümünü ve genel riskini belirlemede önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Örneğin, PNPLA3 genindeki (Ile148 -> Met148, I148M) yanlış anlamlı mutasyon, NAFLD ile ilişkilidir ve NAFLD' nin kalıtımsallığını aileler içinde %27'ye kadar artırabilir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, PNPLA3'ün sadece hepatik yağ birikimi üzerinde değil, aynı zamanda NAFLD ile ilişkili diğer belirtiler üzerinde de güçlü bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir(2). Bu ilişkiler, obezite derecesine veya diyabet varlığına bakılmaksızın korunmuştur. PNPLA3 genindeki tek bir varyant (I148M), en yüksek sıklıkta Hispaniklerde, ardından Hispanik olmayan beyazlarda ve en az Afrikalı Amerikalılarda gözlenmiştir (50). Transmembran 5 süper aile üyesi 2'deki (TM6SF2) minör bir alel, Dallas Kalp Çalışması' nda manyetik rezonans spektroskopisi ile ölçülen hepatik trigliserit içeriği ile ilişkilendirilmiştir(51). Ayrıca, TM6SF2'nin minör

alelinin yaş, obezite, diyabet ve PNPLA3 genotipinden bağımsız olarak hepatik fibrozis riskini artırdığı kaydedilmiştir(52).

Çevresel, nutrisyonel faktörler ve sigara: NAFLD hastalarında yapılan diğer çalışmalar, düşük besinli, yüksek sodyumlu ve yüksek yağlı gıdaların, özellikle de etten elde edilen yüksek yağlı diyetlerin ve daha az miktarda taze meyve tüketiminin arttığını bildirmiştir (53,54). Buna ek olarak, karaciğer yağlanması olan kişilerin sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük fiziksel aktivite seviyelerine ve daha uzun oturma sürelerine sahip oldukları bulunmuştur (55,56). Yuan ve arkadaşları 2009 yılında tütün dumanına maruz kalmanın NAFLD gelişimini hızlandırabileceğini ve yüksek yağlı diyetin neden olduğu steatogenezi artırdığını göstermiştir(57).

Zein ve arkadaşları sigara içmenin NAFLD' nin ilerlemesini hızlandırabileceğini göstererek NAFLD' li hastalarda sigarayı bırakma önerisini desteklemiştir (58). Bazı epidemiyolojik çalışmalara göre, çevresel partiküllere maruz kalma, iskemik kalp hastalığı veya T2DM gibi yaşam alışkanlıklarıyla yakından ilişkili hastalıkların neden olduğu artan morbidite ve günlük mortalite ile pozitif ilişkilidir (59). Hava kirleticilerinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki zararlı etkileri üzerine yapılan çalışmalar (60), bu etkilere oksidatif stres ve IR gibi karaciğer yağlanmasının patogenezinde de çok önemli bir rol oynadığı bilinen faktörlerin aracılık edebileceğini göstermiştir (61). Bu nedenle, bu tür çevresel faktörlere maruz kalmanın da NAFLD ile ilişkili olabileceği varsayılabilir(10).

2.1.4. Patogenezi

NAFLD, hepatositlerde trigliseritlerin (TG'ler) birikmesine yol açan bir durumdur. Bu birikim, genellikle diyetle alınan yağlara bağlıdır(62). Viseral yağ dokusundaki artış, serbest yağ asitlerinin (FFA'ların) portal dolaşıma salınmasıyla sonuçlanır ve bu asitler karaciğere taşınarak lipotoksisiteye neden olabilir(63). Hem FFA'ların hem de de novo lipogenezin (DNL) artması, hepatositlerde aşırı TG birikimine yol açar(64).

Steatozun varlığı, kronik karaciğer enflamasyonu ile sıkı bir şekilde ilişkilidir, kısmen $\text{I}\kappa\kappa\text{-}\beta/\text{NF-}\kappa\text{B}$ sinyal yolunun aktivasyonu aracılığıyla etki gösterir. Yüksek yağ içeren diyet (HFD) ile indüklenen steatozun fare modellerinde, artmış $\text{NF-}\kappa\text{B}$ aktivitesi, $\text{TNF-}\alpha$, interleukin-6 (IL-6) ve interleukin 1-beta (IL-1 β) gibi enflamatuvar sitokinlerin karaciğerdeki ifadesi ile ve Kupffer hücrelerinin aktivasyonu ile ilişkilidir. Karaciğer spesifik $\text{NF-}\kappa\text{B}$ inhibisyonu, HFD ile indüklenen inflamatuvar gen ifadesini engellerken, HFD ile indüklenen hiperglisemi ve IR, hepatositlerde konstitutif olarak aktif $\text{I}\kappa\kappa\text{-}\beta$ 'nin selektif aşırı ekspresyonu ile tekrarlanabilir. Hepatositlerdeki $\text{I}\kappa\kappa\text{-}\beta/\text{NF-}\kappa\text{B}$ yolunun doğrudan FFA ile aktive edilebilir olması, merkezi obezitenin sonucu olarak artan karaciğer FFA tedarikinin enflamasyona katkıda bulunabileceği başka bir mekanizmayı sağlar. (65) FFA' ların karaciğerde trigliserite dönüşümü, doğrudan karaciğer lipotoksitesini önlemek için bir koruyucu mekanizma olarak işlev görebilir. Bu, birçok araştırma, özellikle NAFLD fare modelinde, trigliserit sentezindeki son adımı katalize eden DGAT2 enziminin inhibisyonunun, karaciğer steatozunun ve insülin direncinin iyileşmesine yönelik olumlu etkilerini ortaya koymuştur. Ancak, aynı zamanda bu inhibisyonun karaciğer hasarını ve fibrozisin kötüleşmesini teşvik edebileceğini göstermektedir(66,67).

NASH hastalarında $\text{TNF-}\alpha$ 'ın hem serum hem de karaciğer düzeyleri artmıştır, bunlar histolojik şiddetle korelasyon gösterir (68). $\text{TNF-}\alpha$, proinflamatuvar etkilerinin yanı sıra insülin direncini de teşvik eder. Aksine, $\text{TNF-}\alpha$ sinyalizasyonunun inhibisyonu, NASH' ın insülin direnci ve histolojik parametrelerini iyileştirmektedir. Serum IL-6 düzeyleri de hem hayvan hem de insan modellerinde insülin direnci ve NAFLD ile yükselir ve düzeyler, karaciğer enflamasyonu ve fibrozun artışı ile korele olmuştur(69).

Steatozun NASH' a ilerlemesinde hepatosit sitokin üretiminin önemli bir rol oynadığı, sitokinlerin NASH ile ilişkilendirilen tüm histolojik özellikleri, nötrofil kemotaksis, hepatosit apoptozu/nekrozu, Mallory cisimleri oluşumu ve stellat hücre aktivasyonu dahil olmak üzere tüm histolojik özellikleri replike edebileceğini gösteren çalışmalar tarafından desteklenmektedir. (70) Ayrıca, veriler, inflamasyonun ve $\text{NF-}\kappa\text{B}$ aktivasyonunun karsinogenezi teşvik edebileceğini ve karaciğer steatozuyla ilişkili kronik inflamatuvar durumun aynı zamanda HCC gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir(71).

Karaciğerde TG birikimi, yağ asitlerinin β -oksidasyon kapasitesini aştığında ortaya çıkar. Biriken asil-CoA, TG sentezi için kullanılır ve bu da karaciğerde yağlanmaya yol açar. Bu birikim, TG birikimine kıyasla daha zararlıdır (72). Genellikle, NAFLD vakalarında karaciğerdeki TG' nin yaklaşık %60'ı dolaşımdaki serbest yağ asitlerinden kaynaklanırken, geri kalan %40'ı DNL veya diyetten gelmektedir (73). Bu nedenle, DNL, NAFLD' nin patogenezinde önemli bir role sahiptir. DNL sürecinde, glukoz önce asetil-CoA' ya dönüştürülür, ardından asetil-CoA malonil-CoA'ya dönüştürülür. Bu dönüşümü sağlayan enzimler arasında asetil-CoA karboksilaz (ACC) bulunur. Sonrasında, yağ asidi sentaz (FAS), malonil-CoA ve asetil-CoA'dan palmitik asit sentezler.

Glukoz ve insülin, sırasıyla karbonhidrat yanıt elementi bağlayıcı protein (ChREBP) ve sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1c'yi (SREBP-1c) aktive ederek lipogenezi indükler(74).

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP'ler) lipid bağlayıcı proteinlerin süper ailesine aittir (75). FABP'lere ek olarak, yağ asidi translokasyonu çoğunlukla üç ek yağ asidi taşıyıcısını, yani yağ asidi taşıma proteinlerini (FATP), yağ asidi translokazını (FAT/CD36) ve kaveolin-1'i kullanır. Daha sonra, hepatositlerde lipid damlacıkları şeklinde yağ birikimi hepatik steatoza neden olur (76). Hücrelerdeki lipid damlacıkları, ACC' nin enzimatik aktivitesinden çeşitli lipid türevlerinin sentezlenmesi, depolanması, kullanılması ve parçalanması için moleküler mekanizmayı içerir (77). Ayrıca, lipid damlacıklarının proteinleri de yağlı karaciğer hastalığının patofizyolojisini etkiler. Bu nedenle, yüksek yağlı diyetle ilişkili peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör-gama (PPAR- γ) karaciğer yağlanmasını artırır ve geliştirir(78). Karaciğer lipaz aktivitesi, karın içi yağ seviyeleri ile pozitif bir korelasyon gösterir; dolayısıyla hiperinsülinemi, karaciğerde insülin reseptör substrat-2 (IRS-2) aşağı regülasyonu ile ilişkilidir (79). İlk olarak, IRS-2'nin tirozin fosforilasyonunun insüline bağlı indüksiyonu azalır. Ardından, IRS-2 ile ilişkili fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) aktivitesi azalır ve Akt fosforilasyonu ciddi şekilde baskılanır(74). IRS-2'nin aşağı regülasyonuna rağmen, insülin SREBP-1c miktarını sürekli olarak artırır. Sonuçta, indüklenmiş yağ asidi biyosentezi ile aşırı glikoz üretimi, bir kısır döngü içinde insülin salgılanmasını ve direnci daha da artırır (80).

NASH' te (Non-Alkolik Steatohepatit), steatoz (yağ birikimi), yaygın lobüler enflamasyon, hepatoselüler hasar (özellikle hepatosit balonlaşması) ve farklı derecelerde fibrozis gözlemlenmektedir. Bu enflamasyon, hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur ve

NASH vakalarının yaklaşık %33'ü ileri fibroz veya siroza ilerleyebilir, bu da karaciğer hastalığı ile ilişkili ölümleri artırır. Ancak, günümüzde, NASH' te inflamasyonun prognostik değeri tartışmalıdır(74).Eşleştirilmiş biyopsi örneklerine dayalı çalışmalar, başlangıçta histolojik enflamasyonun ileri fibrozise ilerlemeyi bağımsız olarak öngördüğünü %31 oranında göstermiştir(81). Ancak, retrospektif çalışmalar, karaciğer hastalığına bağlı mortalitenin başlıca prognostik faktörünün inflamasyon değil, karaciğer fibrozisi olduğunu bildirmiştir(82). Bu durum, NAFLD' nin doğal seyri uzun bir süreye yayılabileceğinden, inflamasyonun ve hepatosit balonlaşmasının prognostik değerinin olmadığı anlamına gelmez. Dolayısıyla, NASH' nin uzun vadeli prognozuyla ilişkilendirmek için daha büyük ve güçlendirilmiş uzun vadeli çalışmalar gerekebilir(74).

Enflamasyon, çeşitli enflamatuvar faktörlerin salgılanmasına neden olan sitokinler, kemokinler ve eikosanoidler gibi hücrel savunma mekanizmalarını ve doku rejenerasyonunu düzenler. Bu faktörler, NASH' te hastalığın seyrini etkileyebilir ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynayabilir(74). Bununla birlikte, inflamasyonun devam etmesi, doku hasarını şiddetlendiren ve NAFLD vakalarında NASH ve karaciğer fibrozunun etiolojisine katkıda bulunan anormal bir yara iyileşme yanıtını tetikleyebilen kronik inflamatuvar değişikliklere neden olabilir(74). Karaciğer hastalığı ilerlemesi bağlamında, fibroz, kronik inflamatuvar bozuklukların belirleyici bir özelliği olarak işlev görerek sonuçları ve hepatoselüler karsinom (HCC) oluşumunu belirlemede kilit bir rol oynar. Fibroz durumu karaciğer hastalığı olan hastaların yaşam kalitesini ve prognozunu önemli ölçüde etkiler(83).

Karaciğer fibrozu, normal karaciğer yapısını bozan sürekli bir ekstraselüler matriks (ECM) birikimini içerir. Patogenetik olarak, karaciğerdeki metabolik bozukluklar hepatositleri hasara uğratar ve bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonunu değiştirir, bu da hepatik stellat hücrelerinin (HSC'ler) kolajen üreten miyofibroblastlara transdiferansiyasyonunu tetikler. NASH'ta, pro-fibrotik ve anti-fibrotik mekanizmalar arasındaki dengesizlik, sürekli miyofibroblast aktivasyonu ve çoğalmasına yol açarak aşırı ECM üretimine neden olur(74). Karaciğer fibrozunun çözünme veya devam eden teşvik arasındaki ilerlemesi büyük ölçüde non-parenkimal hücreler tarafından düzenlenir; bunlar arasında Kupffer hücreleri ve diğer bağışıklık hücreleri bulunur. Hepatosit apoptozu ve karaciğer hücrelerinin hasara neden olan desenlerin salınımı, doğrudan HSC' leri uyarır ve lenfositlerin ve makrofajların infiltrasyonunu ve aktivasyonunu arttırarak, sırasıyla pro-

inflamatuvar ve pro-fibrotik sitokinler üreterek HSC transdiferansiyasyonunu ve miyofibroblast aktivasyonunu teşvik eder(84,85).

Moleküler düzeyde, sitokinler tarafından indüklenen, pro-fibrotik hücre etkileşimlerini aracıl原因an birbirine bağılı sinyal yolları hayati öneme sahiptir. Dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β), trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), inflamazom (NLRP3)-kaspaz1 yolu ve Wnt/ β -katenin sinyal yolunun, HSC aktivasyonunu ve fibrozun ilerlemesini kontrol etmede başlıca yollar olduğu düşünülmektedir. Bu yollar, NASH gibi kronik karaciğer hastalıklarında karaciğer fibrozunu durdurmayı veya tersine çevirmeyi amaçlayan terapötik müdahaleler için potansiyel hedefler oluşturur(74).

2.1.5. Tanısı ve Belirtileri

NAFLD ve NASH, genellikle ileri dönem hastalığa kadar semptomsuz seyreder. Hastaların çoğu, ileri dönem hastalıkta tanı alır. (86)Ancak, bazı durumlarda yorgunluk, dispepsi, karaciğerde hafif bir ağrı ve hepatosplenomegali gibi belirtiler ortaya çıkabilir(87). NAFLD'li hastaların birçoğu, metabolik sendromun bir veya daha fazla bileşenini taşır. Örneğin, insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi, diyabetes mellitus gibi(88). NAFLD, bir dışlama tanısıdır. Karaciğerde yağlanma belirtileriyle birlikte (görüntüleme veya histolojik olarak), yağlanmaya neden olan alkol tüketimi gibi diğer etkenlerin dışlanması gerekir(89). Obezitenin NAFLD gelişiminde temel bir rol oynadığı düşünülmektedir. NAFLD'li hastaların çoğu obez veya aşırı kilolu olmasına rağmen, yağlı karaciğerle birlikte normal vücut kitle indeksine sahip hastalar da bulunmaktadır(90).

NAFLD tanısı için, ya abdominal ultrasonografi veya başka bir görüntüleme yöntemi kullanılarak belirli bir eşik değerin üzerinde yağlanmanın gösterilmesi gerekir, ya da karaciğer biyopsisi ile hepatositlerde histolojik olarak %5'in üzerinde yağlanma saptanmalıdır. Bu kriterler sağlandığında, alkol kullanımının (kadınlarda günde 20 gr, erkeklerde günde 30 gr) olmaması ve sekonder karaciğer yağlanmasına neden olabilecek diğer faktörlerin veya eşlik eden kronik karaciğer hastalığının bulunmaması gerekmektedir(91). Sekonder nedenler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 1: Hepatosteatozun Sebepleri

Hepatosteatozun yaygın sebepleri(20)
Makroveziküler steatoz
*Aşırı alkol tüketimi
*Hepatit c
*Wilson hastalığı
*Lipodistrofi
*Açlık
*Parenteral beslenme
*Abetalipoproteinemi
*İlaçlar: örn. mipomersen, lomitapid, amiodaron, metotreksat, tamoksifen, kortikosteroidler)
Mikroveziküler steatoz
*Reye sendromu
*İlaçlar valproat, antiretroviral ilaçlar)
*Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
*HELLP sendromu
*Doğuştan metabolizma hataları (örn. lesitin-kolesterol asiltransferaz eksikliği, kolesterol ester depolama hastalığı, Wolman hastalığı)

Laboratuvar: NAFLD teşhisinde, karaciğer enzimleri tek başına güvenilir ve kesin bir belirleyici değildir. NAFLD' li bireylerde karaciğer enzimlerinde sıkça anormal değerlere rastlanmasına rağmen, hastaların %80'inde karaciğer enzimleri normal sınırlarda kalmaktadır(92). Genellikle, NAFLD' li hastalarda ALT, AST 'ye oranla daha yüksek seviyelerde bulunmaktadır. NASH' li hastalarda ise ALT seviyeleri, basit steatoza kıyasla daha yüksek bir eğilim göstermektedir. Ayrıca, NAFLD' li hastalarda ALP düzeyleri normal değer 2-3 katına kadar yükselebilmektedir. Kronik ilerleyici hastalıkta, albümin düşüklüğü ve bilirubin seviyelerinde artış gözlenebilir. Siroz gelişen hastaların çoğunda, uzamış protrombin zamanı, nötropeni ve trombositopeni tespit edilebilir(93)(94)(95). Ferritin seviyeleri genellikle NAFLD'li hastalarda yüksek olup, bu durum yağlanmaya

bağlı demir depolanması ile ilişkilendirilebileceği gibi, NAFLD'de mevcut olan subklinik inflamasyonun bir yansıması olabilir(96).

NAFLD ve NASH değerlendirmesi için birçok panel geliştirilmiştir. NAFLD için Yağlı Karaciğer İndeksi (FLI), Hepatik Steatoz İndeksi (HSI), Steatotest, NAFLD Yağlı Karaciğer Skoru, Lipit Birikim Ürünü (LAP) sayılabilir. NASH için ise FİB-4 indeksi (Fibrozis-4), NFS (NAFLD Fibrozis Skoru), APRI İndeksi (ALT/Platelet oranı), BARD Skoru, ELF Skoru (Avrupa Karaciğer Fibrozis skoru), FibroTest sayılabilir(74).

Yağlı Karaciğer İndeksi (FLI), VKİ, bel çevresi ve serum trigliserit ve gama-glutamilttransferaz (GGT) seviyelerini içerir (97). Karaciğer histolojisi yerine ultrasonografiye karşı doğrulanmış olmasına rağmen, yağlı karaciğer tespitinde iyi performans göstermiştir(98).

Hepatik steatoz index: HSI beş bileşen içerir (serum aspartat aminotransferaz (AST): alalanin aminotransferaz (ALT) oranı, VKİ, cinsiyet ve diabetes mellitus varlığı) ve ultrasonografi (AUROC 0.81) ile belirlenen karaciğer yağlılığını tespit etmek için orta derecede doğruluğa sahiptir(99).

Steatotest:10 adet biyokimyasal test, yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksini içeren bir biyobelirteç panelidir(100). Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda >%5 yağlanmayı ayırt etmesi için AUROC (ROC eğrisi altında kalan alan) 0.8 olarak gösterilmiştir(98). AST/ALT oranı fibrozis için basit bir öngörücü orandır. NAFLD'da ALT tipik olarak AST'den yüksek olmasına rağmen AST/ALT > 1 olması ileri fibrozis için anlamlıdır(101).

Fibrozis-4 indeksi (FİB-4): başlangıçta (Hepatit C virüs)HCV/HIV ko-enfekte hastalar için geliştirilmiştir. Shah ve ark., performansını diğer belirteçlerle karşılaştırarak NAFLD'li hastalarda kullanımını doğruladı (102). Skor, yaş, ALT, AST ve trombositler dahil olmak üzere rutin olarak mevcut değişkenlere dayanmaktadır. İleri fibroz için AUROC, FIB-4 skoru 2,67 için %80 ve FIB-4 skoru 1,30 için %90 pozitif ve negatif prediktif değerlerle 0,80 idi. Ayrıca, bu test F2 fibrozlu hastaları doğru bir şekilde dışlayabilir(102).

AST-to-trombosit oranı indeksi (APRI): APRI ilk olarak kronik hepatit C'de fibrozis şiddetini değerlendirmek için basit bir hesaplama olarak kullanılmıştır(103). Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, APRI'nin SF için 0.70, AF için 0.75 ve siroz için 0.75 AUROC değerlerine sahip olduğunu rapor etmiştir. Ayrıca, APRI'nin toplu duyarlılığının oldukça düşük olduğu, farklı kesim değerleri için 0,33 ile 0,73 arasında değiştiği belirtilmiştir.(104).

NAFLD fibrozis skoru (NFS): NFS, fibrozis şiddetini değerlendirmek için en yaygın noninvaziv biyobelirteç panelidir; panel yaş, VKİ, hiperglisemi, AST/ALT oranı, trombosit ve albümininden oluşur(98).

BARD skoru: BARD skoru, VKİ, AST/ALT oranı ve tip 2 diabetes mellitus varlığını içeren fibrozis şiddetini değerlendirmek için kolayca hesaplanan bir skor sistemiydi.

Avrupa Karaciğer Fibrozisi (ELF) paneli, rutin olarak mevcut olmayan hepatik metabolizma için serum belirteçleri içerir (hyaluronik asit, metalloproteinaz 1 doku inhibitörü, prokollajen 3 aminoterminal peptit). ELF'nin NAFLD'li yetişkin ve pediatrik hastalarda ilerlemiş fibrozisi öngörmede doğru olduğu gösterilmiştir(105).

FibroTest: Beş biyobelirteç (haptogloblin, a2 makroglobin, apolipoprotein A1, total billurubin ve GGT) içeren fibrozis varlığını tahmin etmede kullanılan başka bir panelidir(106).

Karaciğer biyopsisi: Şu anda, NAFLD'nin tanısı ve histolojik değerlendirmesi için karaciğer biyopsisi altın standart olarak kabul edilmektedir (2). Ne yazık ki, invaziv bir yöntem olması sebebiyle tarama amaçları için uygun değildir ve potansiyel hastaların tanı yolculuğunun erken aşamalarında uygulanamaz(107). NASH'ı NAFL'den ayırmak ve karaciğer fibrozunun derecesini belirlemek için genellikle uzun süreli takipte ileri karaciğer hastalığı riski taşıyan hastalar için düşünülür(108). Ayrıca, NASH için ilaç geliştirme süreçleri daha ileri aşamalarda tedavi etkinliğini değerlendirmek için hala biyopsi gerekliliği mevcuttur(109). Altın standart olmasına rağmen, karaciğer biyopsisinin de birkaç sınırlaması vardır. Prosedür bazı rahatsızlıklar ve risklerle birlikte gelişebilir. Ayrıca,

biyopsinin yorumlanması yüksek düzeyde uzmanlık ve eğitim gerektirir; bu nedenle deneyimli hekimlerin bunu gerçekleştirmesi gerekir(109).

NAFLD için NASH CRN tarafından kullanılan aşağıdaki tanı kategorileri mevcuttur: NAFLD olmayan (<5% steatoz, tanım gereği); NAFL, NASH olmayan ($\geq$ 5% steatoz, lobüler ve portal enflamasyonun varlığına bakılmaksızın); Sınırdaki steatohepatit, bölge 3 veya Sınırdaki steatohepatit, bölge 1 (çoğu, ancak tüm SH kriterleri mevcut değil, bölge 3 veya bölge 1'de steatoz veya hasarın vurgulanması); ve Kesin steatohepatit (steatoz, hepatosit balonlaşması ve lobüler enflamasyon dahil olmak üzere tüm kriterler mevcut)(110).

NASH'nin doğrulanması için temel histolojik özelliklerle karaciğer biyopsisi gereklidir. Ancak, invaziv doğası nedeniyle uzmanlar, NASH'ye ilerleme olasılığı daha yüksek olan NAFLD hastalarında seçici kullanımını önermektedir. Tanısal bir karaciğer biyopsisinin risklerini ve faydalarını değerlendirmek için bireysel bir yaklaşım gereklidir. Erken NASH tanısı, önemli tedavi stratejilerini belirleme açısından kritiktir. Bu hastalar, karaciğer hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak için yeni onaylanmış ilaçlar, umut verici ajanlarla yapılan off-label tedavi ve klinik denemelerden faydalanabilirler(111)(112). Steatozis, ileri fibroz veya siroz durumunda dahi görülebilir(113)(111). Tecrübeli patoloğlar arasında, bir karaciğer biyopsisindeki hepatik baloncuk dejenerasyonunun değerlendirilmesinde ara gözlemci değişkenliği meydana gelebilir(113)(114)(115). Patoloğlar arasında, örnekleme hatası veya hepatik baloncukların tanımlanması konusunda zayıf ara gözlemci uyumu, klinik denemelerde giriş kriterlerini karşılayan hastaların sayısını azaltabilir(111). Dolayısıyla, karaciğer biyopsisi, NASH tanısının altın standardı olmasına rağmen, bazı kısıtlamalara sahip olabilir. İzole hepatik steatozisli hastaların, bir indeks karaciğer biyopsisinde herhangi bir nekro-enflamasyon derecesine sahip olmaları, ilerleyici histolojik hasar riski taşımaktadır(116,117). Ayrıca, metabolik sendromu olan veya karaciğer biyopsisinde izole hepatik steatozisi olan hastaların, daha hızlı kötüleşen histolojik hasar riski altında olabileceği bilinmektedir(116,117). Karaciğer biyopsisi, karın görüntülenmesi ile uyumlu olan sürekli yüksek ALT ve/veya AST düzeylerine sahip, 65 yaş ve üstü, diğer eşzamanlı karaciğer hastalığı şüphesi olan, başka bir karaciğer hastalığının yanlış teşhis edilmiş olabileceği şüphesi olan ve metabolik sendrom veya bileşenlerine sahip olan NAFLD hastalarında endikedir(118–120).

Ultrasonografi: Rutin ultrasonografi, tipik olarak hipoekoik karaciğer görünümü ile kendini gösteren steatozun tanısında yaygın biçimde kullanılmaktadır. Ultrasonografi, basitliği, maliyet etkinliği ve kolaylık sağlaması nedeniyle klinik uygulamada tercih edilir. Steatozun şiddeti ultrasonografi analizi ile hafif, orta veya şiddetli olarak bireysel olarak kategorize edilebilir. Son bir meta-analiz, histolojiye (altın standart olarak kabul edilen) kıyasla ultrasonografinin yağlı karaciğeri tespit etmede yüksek doğruluk ve güvenilirlik sergilediğini ortaya koymuştur. Bu, ≥ 20 –30% steatozun tanımlanması için sırasıyla %84,8 duyarlılık ve %93,6 özgüllük oranı ile toplu bir hassasiyet ve özgüllük sunmuş, genel olarak ise alıcının işletim karakteristik eğrisi altında kalan alan (AUROC) 0,93 olarak belirlenmiştir(16). Ancak, geleneksel ultrasonografi ≥ 20 % karaciğer yağını tespit etmekle sınırlıdır, bu nedenle %5'ten başlayarak daha düşük yağ içeriğine sahip vakaları gözden kaçırabilir. Ek olarak, obez ve ciddi fibrotik hastalarda doğruluğu azalır. Bu kısıtlamaları ele almak için, birkaç ultrasonografiye dayalı skorlama sistemi geliştirilmiştir, %20'den az karaciğer yağı tespit etmede daha yüksek duyarlılık göstermektedir. Japonya'da geliştirilen bir skorlama sistemi, alkol tüketmeyen bireylerde yüksek doğruluk göstermiş, toplu duyarlılık (%91,2–92,6) ve özgüllük (%100) oranlarına sahiptir. Yarı kantitatif ve kantitatif skorlama sistemlerinin geliştirilmesinin ardından, obez ve kilolu bireylerde steatozu tespit etmede geleneksel ultrasonografiye kıyasla daha iyi tanısal performanslar sergilemişlerdir. Duyarlılığı %95 ve özgüllüğü %100 olan kantitatif yaklaşım, bilgisayar tabanlı ultrasonografi karaciğer/böbrek oranı ve karaciğer atenüasyon oranını kullanır(121)(104). Ayrıca, ultrasonografi FLI gibi invazif olmayan algoritmalarla birleştirilerek hafiften orta dereceye kadar karaciğerdeki steatozu doğru bir şekilde belirlemekte, popülasyonlarda histolojik indekslerle anlamlı korelasyonlar göstermektedir(122–124). Son çalışmalar, yağlı karaciğer değerlendirmelerinde umut verici sonuçlar sunan derin öğrenme algoritmalarına dayalı ultrasonografi görüntü analizi için yeni tanı araçları tanıtmıştır(125–127). Ultrasonografi, NAFLD şüphesi olan bireyler için tercih edilen tanı aracı olarak kabul edilir, yağlı karaciğer hastalığının belirleyicilerini daha iyi tanımlamaya ve NAFLD'nin klinik komplikasyonlarını azaltmak için doğrudan müdahale etmeye yardımcı olabilir(74).

MRI: Manyetik rezonans inceleme (MRI), yüksek mekansal çözünürlüğe sahip ve iyonlaştırıcı radyasyon içermeyen bir test olup, karaciğer yağ miktarlarını nicelendirir. MRI, klinik NAFLD' de (örneğin, steatohepatit veya fibroz) karaciğer biyopsisinin alternatifi olarak önerilmiştir. Teknolojinin gelişimiyle birlikte, manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), MRI tabanlı bir teknik olarak karaciğer steatozunun değişikliklerini doğru bir şekilde tespit etme ve derecelendirme konusunda geliştirilmiştir. Genellikle, bu teknik, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında popülasyonda karaciğer yağını %5,56'lık patolojik bir kesim olarak belirlemiştir(128). MRI-proton yoğunluklu yağ fraksiyonu (MRI-PDFF), karaciğeri objektif, nicel ve tekrarlanabilir bir şekilde karaciğer yağ içeriği açısından değerlendirebilen daha gelişmiş bir MRI tabanlı tanı aracıdır(129)(130). MRI-PDFF'nin temel prensibi, karaciğerdeki tüm protonların bölünmesiyle steatozun nicelleştirilmesidir. Birden fazla karaciğer bölgesine değerlendirilebilir ve karaciğer histolojisiyle karşılaştırılmıştır. Diğer görüntüleme araçlarıyla karşılaştırıldığında, MRI-PDFF, tüm steatoz aşamalarını daha yüksek doğruluk ve duyarlılıkla tanımlamak için NASH çalışmalarında onay son noktası olarak geniş uygulamalara sahip olmuştur(131). Ancak avantajlarına rağmen, MRI-PDFF'nin yüksek maliyeti, karmaşık algoritmaları ve MRI ekipmanı ile uzman operatörlere olan gereksinimleri gibi bazı sınırlamaları vardır, bu da ultrason tabanlı cihazlarla karşılaştırıldığında yaygın kullanılabilirliğini sınırlamaktadır. MRI-PDFF şu anda genellikle klinik araştırmalarda kullanılmaktadır(74).

MRS (MR spektroskopisi): Manyetik rezonans elastografi (MRE), NAFLD'de fibrozisi belirlemek için kullanılan bir non-invaziv tekniktir. Bu yöntem, karaciğerdeki akustik kesme dalgalarını kullanarak fibrozis evresini değerlendirir. MRE, steatozdan etkilenmez ve obezite, asit birikimi, karaciğer ile karın ön duvarı arasında bağırsak araya gelmesi gibi durumlarda bile kullanılabilir(132). Retrospektif bir çalışmada, orta ve hafif fibrozisi de içeren toplam fibrozis evrelerini %5,6 gibi küçük bir teknik hata payı ile MRE'nin tespit edebildiği 1377 hasta incelenmiştir(133).

Bilgisayarlı tomografi (BT): Ultrasonografiye benzer şekilde, BT geniş kullanılabilirliğe, kolay uygulanabilirliğe ve steatoz tanısında yüksek doğruluğa sahiptir. Ancak, klinik ortamda hafiften orta dereceye kadar olan steatozun sınıflandırma yeteneği suboptimal olduğundan, BT'nin uygulaması sınırlıdır. Ayrıca, radyasyon maruziyeti, BT'nin

NAFLD'nin erken tarama ve tanısında uzunlamasına değerlendirilmesi için uygun olmamasına neden olurken, başka endikasyonlarda BT ile karaciğer steatozunun rastlantısal olarak tespiti yaygındır(134). Bu nedenle, mevcut Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) klinik uygulama kılavuzlarına göre, birincil bir tanı aracı olmasa da BT rastlantısal karaciğer steatozunun rutin bir testi olarak önerilmeye devam etmektedir(74).

Fibroscan(geçici elastografi): Geçici elastografi (TE), hepatologlar için tekrarlanabilirliği yüksek, kullanımı kolay ve nesnel aşamalama verileri sağlayan değerli bir hizmet aracıdır. Ancak, doğru yorum ve uygulama için birkaç husus göz önünde bulundurulmalıdır. İlk olarak, hastalar TE öncesinde test sonuçları üzerinde beslenme durumunun olası etkilerini en aza indirmek için en az 3 saat aç olmalıdır(135). İkinci olarak, genellikle obezite ve sağ üst kadranda adipositenin ilişkilendirildiği cilt-kapsül mesafesi ≥ 25 mm olan durumlarda, M-probe yerine XL-probenin kullanılması gerekmektedir. Üçüncü olarak, TE, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında (NAFLD) farklı fibrozis evreleri için belirlenmiş kesme sınırlarına sahip olan karaciğer sertlik ölçümünü (LSM) kilopascal (kPa) biriminde raporlar. Örneğin, kesme sınırı 8 kPa olarak belirlendiğinde, TE F3-F4 fibrozisini dışlamada yüksek doğruluk sergiler (%94-100). Dördüncü olarak, TE, gelişmiş fibrozis (%85 duyarlılık ve %82 özgüllük) ve siroz (%92 duyarlılık ve %92 özgüllük) tanısı için iyi duyarlılık ve özgüllük gösterir(104). Prob türünden bağımsız olarak gelişmiş fibrozis ve siroz tanısı için alan altı eğrisi altında kalan alan (AUROC) tutarlı kalmaktadır, ancak bazı çalışmalar XL-probe ile biraz daha düşük kesme değerleri önermektedir. Ayrıca, TE'nin FIB-4 ile birleştirilmesi, gelişmiş fibrozis veya sirozun tanısal doğruluğunu artırabilir ve bir testin belirsiz sonuç verdiği durumlarda invaziv karaciğer biyopsisi gereksinimini azaltabilir. Ancak, TE'nin sınırlamaları da bulunmaktadır. Bunlar arasında, parankimal değerlendirmenin eksikliği, asit, morbid obezite, kolestaz, akut hepatit inflamasyonu ve kalp yetmezliği gibi belirli klinik durumlarda doğruluğun azalması ve operatör beceri ve deneyimine bağımlılık yer almaktadır(136). Cilt-kapsül mesafesi ≥ 25 mm olan ve vücut kitle indeksi ≥ 40 kg/m² olan hastalarda bile TE başarısızlık oranları düşüktür. Bu tür durumlarda cihaz genellikle operatörü XL-probe'ye geçmesi için yönlendirir. TE, karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi için değerli bir invaziv olmayan araçtır. Yorumu hastanın klinik

özellikleri bağlamında ve gerektiğinde diğer tanısal yöntemlerle birlikte değerlendirilmelidir(137).

MR elastografi (MRE), karaciğerde mekanik dalgaların oluşturulduğu bir cihazda üretilen titreşimlerin yaklaşık 15 saniye boyunca izlendiği ve cihazın otomatik olarak renk kodlu bir karaciğer sertliği haritası sağladığı bir görüntüleme tekniğidir. MRE, hastaların prospektif olarak izlenmesinde regresyon, tedavi yanıtı ve ilerlemeyi değerlendirme gibi özelliklere sahiptir(138)(139). İlerlemiş fibroz veya siroz tanısı için 2D-MRE'nin doğruluğu yakın zamanda yapılan bir meta-analizde gösterilmiştir ve bu doğruluk, VKİ, cinsiyet ve iltihaplanma derecesinden bağımsızdır. 3D-MRE, 2D tekniğinden daha doğru olmasına rağmen, daha fazla zaman alır ve operatör deneyimi gerektirir(140). MRE, morbid obez ve asitli hastalarda geçici elastografiye göre daha yüksek doğruluk ve fayda sağlayabilir. Ancak, bu avantajlar, implante edilmiş metalik cihazlar, klostrofobi, şiddetli steatoz, hemokromatoz, maliyet ve yaygın bulunabilirlik eksikliği gibi faktörlerle sınırlıdır(74).

Kontrollü zayıflatma parametresi (CAP), ultrason tabanlı bir teknik olup, yağlı karaciğer dokusundan geçerken ultrason dalgalarının azalmasını ölçmek için kullanılır. Bu yöntem, özel bir algoritma tarafından işlenir ve steatoz derecesi ile ilişkilendirilen sayısal bir değer sağlar. CAP, TE cihazına entegre edilmiş olup, uygulanması kolay, yaygın olarak bulunabilir, doğru ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Literatürde yapılan önemli bir çalışma, hafif, orta ve şiddetli steatoz tanısı için sırasıyla 0,91, 0,95 ve 0,89 AUROC (Alan Altı Eğri Altında Kalan Alan) değerleri elde edilmiştir(141). Ancak, sonraki çalışmaların örneklem büyüklüğünün kısıtlı olması nedeniyle bu bulgular dikkate alınmalıdır. Yakın zamanda gerçekleştirilen bir meta-analizde, ilgili AUROC değerleri sırasıyla 248, 268 ve 280 dB/m için 0,82, 0,86 ve 0,88 olarak belirlenmiştir(142). CAP'ın, hastalıklı veya ağır obeziteye sahip bireyler ve asitli hastalar arasında sınırlı olduğu bilinmektedir. Ayrıca, XL-probe ve M-probe'un sınırlı bir karşılaştırmasında, CAP'ın yağ miktarını belirlemede doğruluk açısından anlamlı bir farklılık göstermediği görülmüştür. CAP sonuçları, bireyin vücut kitle indeksi (VKİ) ve NAFLD ve diyabet gibi faktörlere dayalı olarak ayarlanabilir olabilir.(140).

2.1.6. Prognozu:

Endüstriyel ülkelerde yağlı karaciğer oldukça yaygındır ve giderek artma eğilimindedir. Klinik pratiğinde izole steatozun, non-alkolik steatohepatitin (NASH) ve potansiyel olarak siroza veya hepatoselüler karsinom gelişimine ilerleyebilen aşamalarından ayırt edilmesi önemlidir. Steatozun yüksek prevalansı (genel nüfusta %15-30 arasında) beraber, karaciğerle ilişkili ve metabolik komplikasyonlar için artmış risk taşıyan hastaların belirlenmesi önemlidir(143).

Steatoz tanısı alan hastaların yaklaşık üçte biri, non-alkolik steatohepatit (NASH) geliştirir. Bu durum genellikle yavaş ilerler ve ileri fibroz veya siroz gelişimi için sıklıkla birkaç yıl gerektirir. Önemli olan, belirgin fibroz gelişim riskinin genellikle karaciğerdeki inflamatuvar aktivite (steatohepatit) tarafından belirlenmesidir. Bu durum, izole steatoza kıyasla, steatohepatitte ileri fibroz ve siroz riskinin artabileceği anlamına gelir ve hastalığın prognozu için kritik öneme sahiptir. NASH tanılı hastaların mortalitesi, izole steatoza sahip hastalara kıyasla belirgin şekilde yüksektir(144). NASH hastalarının yaklaşık üçte birinde ileri fibroz veya hatta karaciğer sirozu gelişebilir. NASH kaynaklı sirozun 10 yıllık mortalitesi %25'e kadar ulaşabilir. Birçok "kriptojenik siroz" muhtemelen ileri NASH'a bağlıdır ve NASH'ın tipik histolojik kriterleri siroz aşamasında kaybolabilir(145). Yapılan büyük ölçekli çalışmalardan elde edilen verilere göre, kriptojenik karaciğer sirozlarının %50'den fazlasının NASH'a dayandığı düşünülmektedir(146). Hastalığın yavaş ilerleyişi, erken evrelerde belirgin semptomların olmaması ve gelişmiş sirozda sıklıkla histolojik kriterlerin eksikliği, NAFLD'ye bağlı HCC riski hakkındaki verilerin kısıtlı olmasına neden olmaktadır. Bu alandaki çoğu çalışma, metabolik komorbiditelerin tipik olduğu kriptojenik sirozların HCC gelişimini incelemiştir; bu durumun genellikle NASH ile ilişkilendirilmesi beklenmektedir(147). Bununla birlikte, steatozun Hepatit-C-Virüs enfeksiyonu gibi diğer kronik karaciğer hastalıklarında HCC gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu vurgulanmaktadır(148).

Fibrozis ve enflamasyon: Günümüzde, NAFLD'nin aşamalandırılması ve derecelendirilmesi için karaciğer biyopsisi altın standarttır. Enflamasyon ve fibrozis derecelerinin belirlenmesi, hastalığın prognozu açısından kritik öneme sahiptir. Biyopsi sonucunda izole steatoz saptandığında ve steatohepatit veya önemli fibrozis

belirlenmediğinde, karaciğer hastalığının ilerlemesi açısından prognoz oldukça iyidir. Prognoz için belirleyici olan, inflamasyon ve fibroz derecesinin belirlenmesidir.

Komorbiditelerin Risk Faktörleri: NAFLD'nin varlığında, tipik olarak obezite, tip-2 diyabet ve hiperlipidemi gibi komorbiditeler görülür. Hastalığın şiddeti, tip-2 diyabetin varlığıyla doğrudan ilişkilidir ve tip-2 diyabetli bireylerde ileri fibroz gelişme riski artmaktadır(93). Ayrıca, hiperlipidemi, özellikle hipertrigliseridemi, steatoz gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir(149).

ALT Yüksekliği: Steatozun şiddeti, Alanin aminotransferaz (ALT) seviyesi ile bağlantılıdır. Ancak, düşük normal ALT düzeylerine sahip olsa bile, ileri fibroz varlığı kesin olarak dışlanamaz(93). ALT yüksekliği(144)(150), hem karaciğer hastalığına hem de kardiyovasküler hastalıklara işaret eder(151). NAFLD'ye bağlı karaciğerle ilişkili ölüm riski, ALT yüksekliği ile yaklaşık 8 kat artarken, toplam ölüm riski ALT yüksekliği ile güvenilir bir şekilde belirlenemez(152).

GGT Yüksekliği: Alanin aminotransferazın yanı sıra, Gama Glutamil Transferaz (GGT) da steatoz risk sınıflandırılmasında önemli bir belirleyicidir. Steatoz ile birlikte GGT yüksekliği, erkeklerde artmış kardiyovasküler ölüm riski ile ilişkilidir ve ayrıca genel mortaliteyi artırır(153). GGT yüksekliği, karaciğerle ilişkili ölüm riski için güçlü bir belirleyicidir(151).

Aile Öyküsü: Özellikle NASH'a kıyasla izole steatoz için aile öyküsü bilinmektedir ve bireysel prognoz değerlendirmesine dahil edilmelidir. Ailede kriptojenik sirozların varlığı, temelinde NASH olduğunu düşündürür ve negatif bir prognoz belirleyicisidir(154).

2.1.7. Tedavisi:

NAFLD ve ilişkili hastalıkların yönetimi, konservatif ve cerrahi tedavileri içeren çeşitli aşamalardan oluşur. NAFLD tedavisi, kilo kaybı, yaşam tarzı değişiklikleri ve mümkün olan ilaç optimizasyonu gibi birçok yönü hedefleyen çok yönlü bir çabadır(74).

2.1.7.1. Yaşam tarzı değişiklikleri ve kilo kaybı

Şu anda NAFLD tedavisi için belirli bir ilaç bulunmamaktadır; ancak, obezite ve NAFLD için en önemli müdahalenin kilo kaybı olduğuna genel olarak inanılmaktadır(155–157). Dahası, yaşam tarzı değişiklikleri, artan fiziksel aktivite ve sigara/alkol bırakma gibi kombinasyon tedavileri faydalı olabilir(158,159). Son yıllarda uluslararası kılavuzlar, sağlıklı bir diyet ve fiziksel aktivite aracılığıyla %7–10'luk bir kilo kaybı hedeflenmesini kesin olarak önermektedir (120,160). Kalori alımını ve yüksek glisemik indeksli yiyecekleri azaltan sağlıklı bir diyet, bir prospektif deneyim tarafından desteklenmektedir(161). Bazı hastalarda NASH'i hafifletmesi ve fibroz regresyonunu başarması da dahil olmak üzere NAFLD aktivite skorunu azalttığı gösterilmiştir. Bunların arasında, vücut ağırlığını %10 dan fazla kaybeden hastaların en büyük faydayı sağladığı, %5'ten fazla kilo kaybı olan hastalarda ise kısmi faydalı sonuçlar gözlemlendiği belirlenmiştir. Kilo kaybı olmadan bile egzersiz, karaciğer yağını iyileştirmede etkilidir (162). Bir randomize deney, düzenli egzersiz programlarının orta derecede aerobik egzersizle karşılaştırıldığında karaciğer yağını azaltabileceğini göstermiştir (163). Benzer şekilde, yüksek yoğunluklu aralıklı antrenmanın da karaciğer yağı ve tüm vücut yağ kütlesi üzerinde terapötik etkiler gösterdiği görülmüştür(164). Yaşam tarzı değişikliklerinin belli faydaları vardır; çünkü karaciğerle ilişkili ölümler tüm VKİ düzeylerinde azalır ve obezite ile ilişkili karaciğer hastalığına bağlı ölüm riski makul ve sürekli fiziksel aktivite ile azalır(74).

2.1.7.2 Farmakolojik tedavi seçenekleri

Pioglitazon: Pioglitazon, bir tiazolidindion türevidir ve yağ dokusunda yüksek düzeyde ifade edilen ve adiposit diferansiyasyonunda önemli bir rol oynayan, lipid ve glukoz metabolizmasında da önemli bir rolü olan nükleer reseptör PPAR γ (peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör γ)'nin güçlü bir aktivatörüdür (165). Bu nedenle, pioglitazon, diyabetlilerde IR'yi iyileştirir ve glukoz ve lipid metabolizmasını artırır (166). Birçok PIVENS deneyinde (NASH'li olan diyabeti olmayanlarda pioglitazon vs. E vitamini vs. plasebo), düşük doz pioglitazon, E vitamini ve plasebo karşılaştırılmış, pioglitazonun karaciğer enzimlerini, hepatik steatozu, lobüler inflamasyonu ve karaciğer fibrozunu

iyileştirebildiği görülmüştür (167–170). Ayrıca, bir meta-analiz, pioglitazon tedavisinden sonra miyokardiyal enfarktüs ve kardiyovasküler ölüm riskinin plaseboya kıyasla arttığını bulmuştur (171). Dahası, Bril ve ark. pioglitazonun önemli bir anti-steatogenik etkiye sahip olmasına rağmen, NAFLD aktivite skorunda, balonlaşmada veya fibrozda başka bir fayda sağlanmadığını göstermiştir (172). Çalışmalar ayrıca, terapötik etkilerin yanı sıra, önemli kilo artışı ve alt ekstremitte ödemi gibi yan etkilerin de olduğunu göstermiştir (173). Bazı güvenlik ve tolerabilite endişelerine rağmen, pioglitazon şu anda EASL tarafından belirli NAFLD ve diyabet vakalarında önerilmektedir (160). Bir meta-analiz, prediyabetiklerde veya NAFLD'li diyabetlilerde, pioglitazonun plaseboya kıyasla önemli ölçüde daha fazla advers olaya neden olma olasılığının olduğunu göstermiştir (170).

Vitamin E: NASH ilerlemesinde reaktif oksijen türlerinin sentezi hayati öneme sahiptir. Antioksidan etkili olan E vitamini, oksidatif stresi azaltabilir ve bu nedenle NASH vakalarında değerlendirilmiştir (174), bu da mevcut kılavuzlarca belirli NASH vakalarında potansiyel bir tedavi olarak desteklenmektedir (120). Birkaç klinik deneme, E vitamini kullanımının karaciğer fonksiyonunu iyileştirdiğini ve oksidatif stresi azalttığını, ancak histolojik derecede belirgin bir azalma oluşturmadığını göstermiştir (175). Pioglitazon ile E vitamini kombinasyonunun tek başına E vitamini ile karşılaştırıldığı bir çalışma, serum ALT seviyelerinin her iki grupta da azaldığını, ancak dikkate değer bir histolojik iyileşmenin sadece kombinasyon grubunda tespit edildiğini göstermiştir (176). Yüksek doz E vitamini ayrıca tüm nedenlere bağlı mortalite riskini artırmıştır (155); bu nedenle, E vitamini kullanımı olası yan etkiler açısından dikkate alınmalıdır, bunlar arasında daha yüksek kanama riski ve advers kardiyovasküler sonuçlar bulunmaktadır.

Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) agonistleri: Tip 2 diyabet ve NAFLD'nin yakın ilişkili olması nedeniyle, antidiyabetik ilaçlar NAFLD tedavisi için incelenmiştir. Endojen GLP-1, bağırsak mukozası L hücreleri tarafından sentezlenen bir inkretin hormonunu oluşturur. GLP-1 agonistleri, endojen GLP-1'e kıyasla uzun yarı ömürlere sahip olmasına rağmen benzer etkiler gösterir; bu etkiler, insülin salınımını uyarır, glukagon salınımını inhibe eder ve karaciğer glukoz üretimini azaltır (177). Ayrıca, bu agonistler aynı zamanda merkezi iştahı baskılar ve kilo kaybını indükler, bu da obez NAFLD/NASH hastalarında faydalı sonuçlardır. Birçok klinik çalışmada, GLP-1 agonisti liraglutidin Tip 2 diyabet için

etkili bir ilaç olduğu ve iyi glisemik kontrol sağlayabildiği ve karaciğer enzim seviyelerini düzeltebildiği gösterilmiştir. Ayrıca, liraglutid, hepatik steatozu azaltabilir ve kilo kaybını artırabilir, NASH' in histolojik çözünürlüğünde faydalı etkilere sahiptir (177). Semaglutid, diabetes mellitus tedavisi için onaylanmış bir başka GLP-1 agonistidir ve kilo yönetimi için incelenmektedir (178). Daha önce semaglutidin obez bireylerde kilo kaybı indüklediği ve glisemik kontrolü iyileştirdiği ve diyabetlilerde etkili olduğu gösterilmiştir(179,180). Semaglutidin liraglutid gibi benzer bir etki mekanizması vardır ancak metabolik etkileri geliştirilmiştir (181,182). Diyabet, NAFLD gelişiminin ve metabolik sendromun önemli bir bileşeni olduğundan, GLP-1 agonistinin etkinliği, güvenliği ve iyi tolere edilebilirliği, NAFLD için uygun bir tedavi aracı haline getirir. Semaglutid ve liraglutid arasındaki bir karşılaştırmalı çalışmada, semaglutid grubunda klinik olarak anlamlı kilo kaybı düzeylerinde artış gözlenmiş ve çeşitli kardiyometabolik parametrelerde önemli bir iyileşme sağlanmıştır(183). Ayrıca, gastrointestinal hastalıklar, semaglutid ve liraglutid tarafından indüklenen en yaygın advers olaylardır(74).

Sodyum glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri: Antidiyabetik ilaç grubu olan SGLT-2i, böbrek glukoz reabsorpsiyonunu inhibe eder ve bu da belirgin glukozüriye yol açar. Terapötik düzeylerde, idrarda glukoz (60 ila 100 g) atılır, böylelikle dolaşımdaki glukoz miktarını doğrudan azaltır ve kan glukozunu düşürür (184). Güncel durumda, Avrupa İlaç Ajansı ve Federal İlaç İdaresi tarafından onaylanmış beş oral SGLT-2i bulunmaktadır; bunlar arasında kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin ve ertugliflozin bulunmaktadır. Klinik olarak, tüm SGLT-2i glukoz düşürücü ilaçlar olarak kullanılır ve kilo kaybı ve kan basıncı düşürme gibi ek faydalar sağlarlar, bu da GLP-1 agonistleriyle benzerdir (185,186). Tüm SGLT-2i kullanılması büyük ölçüde tahmini glomerüler filtrasyon hızına bağlıdır. Diürezden kaynaklanan poliüri ve fungal genital-üriner enfeksiyonlar da dahil olmak üzere bazı advers olaylar bildirilmiştir (187). Meta-analizler ve gözlemsel çalışmalar, poliüri vakalarının çoğunun başlangıçta tespit edildiğini, ancak tedavinin bazı bireylerde kesilebileceğini öne sürdü (188). Lipid metabolizmasını, inflamasyonu veya fibrozisi hedefleyen çeşitli mekanizmalara sahip birçok ilaç, NASH tedavisi için geliştirilmiştir (189,190).

Selektif Peroksizom Proliferatör ile Aktive reseptör alfa (PPAR α) modölatörleri: Selektif PPAR α modölatörü (SPPARM α) ilaçlar, yararlı sonuçlara katkıda bulunan, ancak zararlı etkilere yol açmayan PPAR α hedef genlerinin transkripsiyonunu seçici olarak kontrol edebilir. PPAR α , serum TG düşüşüne ve HDL-C artışına katkıda bulunan genlerin transkripsiyonel olarak düzenlenmesi yoluyla lipid ve lipoprotein metabolizmasını kontrol eder (191). Pema fibrat, geliştirilmiş etkinlik ve güvenlik için üretilen yeni bir SPPARM α ilacıdır. Bu nedenle, SPPARM α , PPAR α agonistleri ile karşılaştırıldığında geliştirilmiş bir fayda-risk dengesine sahip olabilir. Bugüne kadar, klinik çalışmalar pema fibratın serum TG düşüşü ve HDL-C artışı ile birlikte güvenlik profili açısından üstün etkilere sahip olduğunu göstermiştir (192).

Bariyatrik cerrahi: Son birkaç yılda bariyatrik cerrahi büyük ilerleme kaydetti. Kilo kaybı ve çeşitli metabolik bozuklukların iyileştirilmesi ile ilgili faydaları iyi belirlenmiştir (193,194). Bariyatrik cerrahi karaciğer yağını iyileştirir ve hatta NASH' deki tüm histolojik lezyonları hafifletebilir. Tüm obez ileri fibrozlu bireylerde bile NASH vakaları için uygun maliyetli bir tedavi seçeneğidir (195). Konservatif tedavi ile karşılaştırıldığında, bariyatrik cerrahi uzun süreli genel sağkalımı bile belirgin şekilde iyileştirir (194,196,197). Şu anda, Asyalı bireylerde metabolik sendrom ve diyabeti tedavi etmek için bariyatrik cerrahi kullanılmaktadır ve sleeve gastrektomi en sık uygulanan operasyon olarak kabul edilmektedir (198). NAFLD'ye özgü sonuçlarla ilgili olarak, yayınlanan birden fazla meta-analiz, bariyatrik cerrahiyi terapötik bir seçenek olarak kabul etmemiştir. Farmakolojik tedavi ve bariyatrik cerrahinin bir kombinasyonu daha iyi bir seçenek olabilir. Çeşitli cerrahi işlemlerin, postoperatif fizyolojik yeniden yapılanma üzerinde farklı etkileri olduğundan, bariyatrik cerrahi, özellikle NAFLD'nin özel olarak tedavi edilmesi için belirlenmiş bir seçenek olarak daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır(74).

2.2. İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ VE KARACİĞER HASTALIKLARINDA KULLANIM ALANLARI

Ggt/ plt ratio: Lemoine ve arkadaşları, Batı Afrika'daki HBV mono-enfeksiyon hastalarında aspartat transaminaz (AST)-trombosit oranı endeksi (APRI) ve FIB-4'e göre daha yüksek tanısal performansla önemli fibroz veya siroz hastalarını belirleyebilen rutin olarak kullanılabilen yeni bir test modeli (gama-glutamil transpeptidaz (GGT)/ trombosit oranı (GPR)) önermektedir (199). Schiavon ve meslektaşları daha sonra GPR' nin Brezilya'daki KHB (Kronik Hepatit B) hastalarında karaciğer fibrozunun saptanması için kabul edilebilir bir tanısal performans gösterdiğini, ancak APRI ve FIB-4'e göre herhangi bir avantaj sağlamadığını bildirmiştir (200). Başka bir çalışmada Lemoine, Fibroscan ölçümlerini referans olarak kullanan 721 HBV mono-enfekte Gambiyalı hastadan oluşan geniş bir kohortta GPR' nin APRI ve FIB-4'ten daha yüksek tanısal performansla önemli fibroz ve sirozu öngördüğünü doğrulamıştır (201). Yukarıda bahsedilen çalışmalar, aşırı alkol tüketimi, NAFLD' nin eşlik etmesi, HCV, HDV veya HIV ile birlikte enfeksiyon vb. dahil olmak üzere GGT veya trombosit sayılarının değişmesine zemin hazırlayabilecek durumları hariç tutmuştur (199). GPR' nin yüksek tanısal doğruluğu bu tür durumları olan hastalarda uygulanabilir olmayabilir. Bazı araştırmacılar, bu tür durumları olan KHB hastalarında GPR' nin tanısal doğruluğunu doğrulamak için çalışmalar yapmıştır. Örneğin, Boyd ve arkadaşları Fransız HBV/HIV ko-enfekte kohortunda GPR' nin önemli karaciğer fibrozunu tanımlamada makul bir performans gösterdiğini bildirmiştir (202). KHB ve NAFLD (KHB-NAFLD) hastalarında karaciğer fibrozu ve siroz tanısı için GPR' nin performansını değerlendiren Qiang li ve meslektaşlarının yaptığı bir çalışmada ise NAFLD ve KHB beraberliği bulunan 131 hasta incelenmiş ve çalışmada belirtilen sınırlamalara rağmen, özellikle APRI ve FIB-4 ile karşılaştırıldığında, GPR' nin KHB-NAFLD bireyleri için karaciğer fibrozu ve sirozunu tahmin etmek için invaziv olmayan bir belirteç olarak kullanılabileceğini doğrulamışlar. Elbette, daha geniş çapta KHB-NAFLD hastalarında daha fazla değerlendirme yapılmasını gerekliliğini belirtmişlerdir(203).

CRP/albumin(car) ratio: CRP-albümin oranı (CAR) ilk olarak akut tıbbi yatışlar ve sepsis hastalarında kullanılmaya başlanmıştır (204,205). Kinoshita ve arkadaşları 2015 yılında bu oranın karaciğer hastalıklarındaki faydasını doğrulamaya çalışmış ve özellikle

HCC hastalarında bağımsız bir prognostik belirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir(206). Daha da yakın zamanda, Huang ve arkadaşları bu markeri karaciğer sirozunda tanıtmıştır. Basit bir inflamasyon belirteci olarak CAR'ın, hepatit B virüsüne (HBV) bağlı dekompanse sirozlu hastaların uzun vadeli prognozunu öngörebileceğini belirtmişlerdir(207).

Nötrofil/lenfosit ratio: Hesaplaması kolay ve birçok çalışmada inflamasyon belirteci olarak kullanılan bu parametrenin yağlı karaciğerle ilgili çalışmaları incelendiğinde Abdel-Razik ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmada biyopsi tanılı toplam 873 NAFLD' li olgu (753 biyopsi ile NASH tanısı almamış ve 120 biyopsi ile NASH tanısı alan) ve 150 sağlıklı kontrol grubu ortalama trombosit hacmi (MPV) ve NLR oranları açısından karşılaştırılmıştır(208). Bu çalışmanın sonuçlarına göre NASH tanısı alanların MPV ve NLR oranları NASH tanısı almamış yağlı karaciğerli olgulara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada ileri derece karaciğer fibrozisi olan olguların MPV ve NLR değerlerinin erken dönem fibrozisli olgulara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Benzer bir şekilde Alkhouri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NASH' li ve son dönem karaciğer fibrozisli olgularda NLR kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(209).

Platelet/lenfosit ratio: son zamanlarda NLR ile beraber inflamasyon belirteci olarak kullanılmaya başlanan bu parametre ile ilgili Zhou Y. ve arkadaşlarının 2022 yılında NAFLD'li hastalarda yaptıkları 4498 katılımcılı çalışmada NLR ve PLR arasındaki ilişkinin NAFLD ile doğrusal olmadığını, NLR'nin 1.23'ten az olduğunda NLR'nin NAFLD ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve PLR 42.29'dan fazla olduğunda PLR'nin NAFLD ile negatif ilişkili olduğunu gösterdi. Dolayısıyla potansiyel karıştırıcı faktörler için ayarlama yapıldıktan sonra NLR ve PLR ile NAFLD arasında doğrusal olmayan bir ilişki gösterdi(210). Yan C. ve arkadaşlarının ABD popülasyonunda yakın zamanda yaptıkları 5724 hastalık bir çalışmada ise PLR ve NAFLD, ABD popülasyonunda negatif korelasyon gösterdi. PLR, NAFLD popülasyonunda siroz ile U şeklinde bir ilişkiye sahipti. PLR, NAFLD hastasının siroza ilerlemesini izlemede potansiyel değere sahiptir(211).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma gözlemsel, retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Gastroenteroloji polikliniğinde 2017 ve 2023 yılları arasında tetkik edilmiş ve çalışmaya dahil edilen 253 hastanın verileri retrospektif olarak taranıp, karaciğer yağlanması tanısı almış 18 yaş üstü erişkin hastalar, çalışmaya alınma açısından değerlendirildi. Çalışmadan dışlama kriterleri uyarınca çalışma dışı bırakılan hastalar belirlenip, diğer tüm karaciğer yağlanması tanısı alan hastaların bilgi kartları, hastane otomasyon sistemindeki kayıtları, e nabız verileri, yapılan biyokimik tetkikler (hemogram, CRP, biyokimya, seroloji, hormon ölçümleri) ve abdomen ultrasonografik görüntülemeleri ve varsa karaciğer biyopsileri retrospektif olarak tarandı. Hastane laboratuvarında kayıtlı biyokimik (non-invaziv) serum test sonuçları kullanılarak, standart biyokimik karaciğer sertleşmesi (fibrozis) ve inflamasyon göstergeleri (serum biyobelirteçleri) ((FIB-4, APRI, NLR (Nötrofil/Lenfosit oranı), CAR (CRP/Albümin oranı), Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks (SII)) hesaplandı. Karaciğer yağlanması açısından hastalar, ultrasonografik derecelendirilmesine göre, 3 grupta (grade1-2-3) sınıflanarak incelendi. Bu 3 hasta grubu birbiri içinde, biyokimik karaciğer sertleşmesi (fibrozis) ve inflamasyon göstergeleri (serum biyobelirteçleri) açısından kıyaslandı ve istatistiksel olarak incelendi.

Karaciğer yağlanması görülme sıklığı giderek artan, gerekli tedbirler alınmadığında ya da erken dönemde fark edilmediğinde çok ciddi sağlık sorunlarına sebep olabilen bir durumdur. Bu durumun ilerlemeden, olabilecek en erken evrede yakalanması hem hastalığın tedavi edilmesi hem de komplikasyonların önlenmesi açısından çok önemlidir.

Karaciğer yağlanmasının gösterilmesi çeşitli yöntemlerle yapılabilmektedir. Altın standart olarak kullanılan yöntem karaciğer biyopsisi olmakla beraber, bu yöntemin kanama, karaciğere komşu organlarda yaralanma, yırtılma ve cerrahi müdahaleye gerek olabilecek ve hasta hayatını bu vesileyle tehdit edebilecek potansiyeli bulunmaktadır. Bu riskler nedeniyle, biyopsi yapılması hem hastalar hem de hekimler açısından çekince yaratmakta ve rutinde her hastaya bu invazif işlem yapılamamaktadır. Hastaya zarar vermeden (non-invaziv olarak), karın (batın) ultrasonografisi yapılarak, karaciğerdeki yağlanma tespit edilebilmektedir. Ancak ultrason ile yağlanma olduğu fark edilen hastalarda, karaciğer hasarı varlığı ve derecesi (biyopsinin aksine), özellikle erken vakalarda, anlaşılamamaktadır.

Öte yandan karaciğer hastalıklarının, karaciğerde ilerlemiş sertlik (fibrozis) ve siroz gelişiminin, alınan kandan elde edilen serum test sonuçları kullanılarak hesaplanan, standart biyokimik karaciğer sertleşmesi (fibrozis) ve inflamasyon göstergeleri (serum biyobelirteçleri) ((FIB-4, APRI, NLR (Nötrofil/Lenfosit oranı), CAR (CRP/Albümin oranı), PLR (Platelet/Lenfosit oranı), Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks (Sİİ)) kullanılarak değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır. Bu belirteçler sayesinde, çeşitli risk gruplarında karaciğer hasarının daha erken evrede tespit edilebilmesinin veya hasar gelişmesi açısından artmış riski bulunan hastaların erken dönemde anlaşılmasının mümkün olabileceğine işaret eden sonuçlar literatürde yer almış durumdadır.

Çalışmamızda, yağlı karaciğer hastalığı bulunan bireylerde, ultrasonografik olarak tespit edilen yağlanma derecesi ile standart olarak hesaplanan biyokimik karaciğer sertleşmesi (fibrozis) ve inflamasyon göstergeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi ve incelemeyi amaçladık. Böylece noninvazif yöntemlerin kombine kullanılması (Ultrason ve kan tetkikleri) sayesinde, bu hasta grubunda, karaciğer hasarının tespit edilmesi ve değerlendirilmesinin mümkün olup olmadığını, hedef organ hasarı ve ileri tedaviye, bakıma ihtiyaç duyan hastaların tespit edilmesinin ve tıbbi yönetiminin yapılmasının olası olup olmadığını değerlendirmeyi planladık.

3.1 İstatistiksel Yöntem:

$\alpha = 0.05$, Power $(1-\beta) = 0.95$ ve Effect size = 0.25 için G*Power 3.1.9.4 programı ile güç analizi yapıldığında 3 grup için toplam örneklem büyüklüğü 252 olarak hesaplandı.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test) kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-wallis, mann-whitney u test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine 01/01/2017-31/12/2023 tarihleri arasında başvurmuş ve yağlı karaciğer tanısı almış olan 331 hasta retrospektif incelendi. İnceleme sonucunda çalışmaya dahil etme kriterlerine uyan 253 hasta çalışmaya alındı. Hastaların tıbbi verilerine hastane kayıt sisteminden ve e-nabız sisteminden ulaşıldı.

Tablo 2: NAYKH hastalarında demografik ve görüntüleme verileri

	Toplam hasta n= (253)	Ort.	ss/n-%
Yaş		54,7	± 11,5
Cinsiyet	Kadın	128	50,6%
	Erkek	125	49,4%
Boy (n=159)		166,9	± 9,3
Kilo (n=159)		87,5	± 16,2
VKİ (n=159)		31,5	± 5,7
Diyabet	(-)	147	58,1%
	(+)	93	36,8%
	Bilgi yok	13	5,1%
İlk USG	Grade I	84	33,2%
	Grade II	85	33,6%
	Grade III	84	33,2%
Mükerrer USG	(-)	155	61,3%
	Grade I	31	12,3%
	Grade II	41	16,2%
	Grade III	26	10,3%

Yağlı karaciğer tespit edilen hastaların demografik ve görüntüleme verileri Tablo 2 de verilmiştir.

253 hastanın yaş ortalaması $54,7 \pm 11,5$ olarak bulundu. Hasta sayısı incelendiğinde kadın hastaların sayısı %50,6 (n=128) ve erkek hastaların sayısı %49,4 (n=125) olarak saptandı. Verileri mevcut olan hastaların (n=159) boy ortalaması $166,9 \pm 9,3$ cm olarak bulundu. Hastaların kilolarının ortalaması $87,5 \pm 16,2$ olarak ve bu parametrelerden yola

çıkarak VKİ oranları da ortalama $31,5 \pm 5,7$ olarak bulundu. Diyabeti olan %36,8 (n=93) hasta bulunurken diyabeti olmayan %58,1 (n=147) hasta ve verisi bilinmeyen %5,1 (n=13) hasta mevcuttu. Hastaların başvuru ultrasonografik verileri incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer olan hasta sayısı %33,2 (n=84), grade 2 yağlı karaciğer görülen hasta sayısı %33,6 (n=85) ve grade 3 yağlı karaciğer görülen hasta sayısı %33,2 (n=84) olarak bulundu. Mükerrer ultrason incelendiğinde sonucu olmayan hasta sayısı %61,3 (n= 155), grade 1 olan %12,3 (n=31) , grade 2 olan hasta sayısı %16,2 (n=41) ve grade 3 olan hasta sayısı %10,3 (n=26) olarak bulundu.

Tablo 3: Hastaların biyokimyasal, inflamasyon ve fibrosis belirteçleri değerleri

	Toplam hasta n=253	Ort.	ss/n-%
Nötrofil		4,3	± 2,0
Lenfosit		2,5	± 1,0
Platelet		245,8	± 74,9
AST		36,9	± 29,5
ALT		53,8	± 50,7
GGT		59,4	± 74,9
Albümin		4,3	± 0,4
CRP		5,9	± 7,4
NLR		1,9	± 1,1
PLR		108,6	± 44,7
Sii		478,8	± 361,5
AST/ALT		0,9	± 0,5
GGT/PLT		0,7	± 1,1
CRP/Albümin		0,1	± 0,2
FİB-4		1,5	± 1,8
FİB-4	< 1.45	178	70,4%
	≥ 1.45	75	29,6%
APRİ		0,6	± 0,7
APRİ	< 0.5	148	58,5%
	≥ 0.5	105	41,5%
NAFLD F Skoru		-1,2	± 1,8
	0	14	5,5%
	I	42	16,6%
	II	37	14,6%
BARD Skoru	III	37	14,6%
	IV	29	11,5%
	Bilgi yok	94	37,2%

Hastaların biyokimyasal, inflamasyon ve fibrosis belirteçleri ve değerleri Tablo 3 'te verilmiştir.

Hastaların ortalama nötrofil değerleri $4,3 \pm 2 \times 10^9/L$ olarak bulundu. Hastaların ortalama lenfosit değerleri $2,5 \pm 1,0 \times 10^9/L$ olarak bulundu. Hastaların platelet değeri ortalama $245,8 \pm 74,9 \times 10^9/L$ olarak bulundu. Hastaların AST değerleri ortalama $36,9 \pm 29,5$ olarak, ALT değeri ortalama $53,8 \pm 50,7$ olarak, GGT değeri ortalama $59,4 \pm 74,9$ olarak bulundu. Albümin değerleri ortalama $4,3 \pm 0,4$ g/dl olarak, CRP değerleri ortalama $5,9 \pm 7,4$ mg/L olarak bulundu. Nötrofil/lenfosit oranı ortalama $1,9 \pm 1,1$ olarak, platelet/lenfosit oranı $108,6 \pm 44,7$ olarak bulundu. Sistemik immün-inflamatuvar index $478,8 \pm 361,5$ olarak, AST/ALT oranı $0,9 \pm 0,5$ olarak, GGT/PLT oranı $0,7 \pm 1,1$ olarak bulundu. CRP/Albümin oranı $0,1 \pm 0,2$ olarak bulundu. FİB-4 skoru ortalama $1,5 \pm 1,8$ olarak bulundu. APRİ skoru ortalama $0,6 \pm 0,7$ olarak bulundu. FİB-4 skoru $<1,45$ olan hasta sayısı %70,4 (n=178) ve skoru $\geq 1,45$ olan hasta sayısı %29,6 (n=75) olarak bulundu. APRİ skoru $<0,5$ olan hasta sayısı %58,5 (n=148) olarak ve skoru $\geq 0,5$ olan hasta sayısı %41,5 (n=105) olarak bulundu.

NAFLD Fibrosis skoru incelendiğinde ortalama $-1,2 \pm 1,8$ olarak bulundu.

BARD skoru incelendiğinde 0 olan hasta sayısı %5,5 (n=14), 1 olan hasta sayısı %16,1 (n=42), 2 olan hasta sayısı %14,6 (n=37), 3 olan hasta sayısı %14,6 (n=37) ve 4 olan hasta sayısı %11,5 (n=29) olarak bulunurken verisi olmayan hasta sayısı ise %37,2 (n=94) olarak saptandı.

		GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3
VKİ ORTALAMASI	KADIN	29,4 (n=23)	32,6 (n=31)	34,3 (n=35)
	ERKEK	28,6 (n=23)	29,9 (n=25)	32,2 (n=22)

Boy ve kilo değerleri mevcut olan toplam 159 kadın ve erkek hastanın VKİ ortalaması incelendiğinde hem kadın hem erkek cinsiyette yağlanma derecesi arttıkça VKİ ortalamasında artış gözlemlendi. Kadın hastaların VKİ ortalaması her yağlanma seviyesinde erkek hastalardan yüksek görüldü.

Tablo 4: Hastaların ultrasonografik derecelerine göre demografik ve ultrasonografik özellikleri

		¹ Grade I		² Grade II		³ Grade III		p	1--2	1--3	2--3
Yaş	Ort.±ss	56,4	± 12,5	54,9	± 11,7	52,7	± 10,1	0,148 ^K	0,448	0,069	0,171
Cinsiyet	Kadın	35 ³	41,70%	42	49,40%	51	60,70%	0,046 ^{X²}	0,312	0,014	0,14
	Erkek	49	58,30%	43	50,60%	33	39,30%				
Boy	Ort.±ss	166,5	± 8,6	167,1	± 9,3	166,9	± 10,1	0,953 ^A	0,951	0,974	0,996
Kilo	Ort.±ss	80,4	± 15,4	87,6	± 15,1	93	± 16	0,000 ^A	0,054	0,000	0,157
VKİ	Ort.±ss	29	± 5,2	31,4	± 5,4	33,5	± 5,7	0,000 ^A	0,069	0,000	0,069
Diyabet	(-)	56	69,10%	52	64,20%	39	50,00%	0,037 ^{X²}	0,505	0,014	0,07
	(+)	25 ³	30,90%	29	35,80%	39	50,00%				
Mükerrer USG											
(-)	n-%	49	58,30%	60	70,60%	46	54,80%	0,086 ^{X²}	0,096	0,641	0,033
Grade I	n-%	28	33,30%	2	2,40%	1	1,20%				
Grade II	n-%	7	8,30%	22	25,90%	12	14,30%				
Grade III	n-%	0	0,00%	1	1,20%	25	29,80%				

³ Grade III grubu ile fark p<0.05 A ANOVA / X² Ki-kare test

- Kalın yazılan p değerleri istatistiksel olarak anlamlılığı belirtir

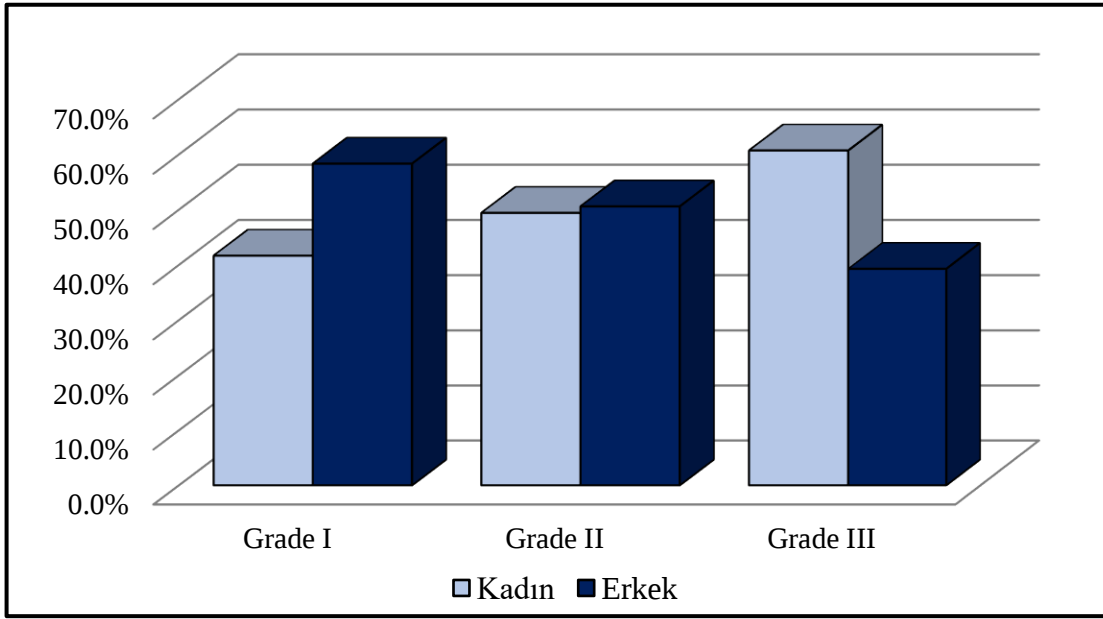
Hastaların ultrasonografik derecelerine göre demografik ve ultrasonografik özelliklerinin verisi Tablo 4'te verilmiştir.

Hastaların ortalama yaşları incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında 56,4 ± 12,5 olarak, grade 2 yağlı karaciğer hastalarında 54,9 ± 11,7 olarak ve grade 3 hastalarda 52,7 ± 10,1 olarak bulunmuştur. Bu 3 grup arasında yaş açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05). Hastaların cinsiyetleri incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer olan hasta grubunda kadın hasta sayısı %41,7 (n=35), grade 2 grubunda kadın hasta sayısı %49,4 (n=42) ve grade 3 grubunda ise %60,7 (n=51) olarak bulunmuştur; erkek cinsiyet incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer grubunda %58,3 (n=49) olarak, grade 2 hasta grubunda %50,6 (n=43) ve grade 3 hasta grubunda %39,3 (n=33) olarak saptanmış olup cinsiyet açısından incelendiğinde kadın cinsiyette 3 grup arasında kıyaslandığında grade 3

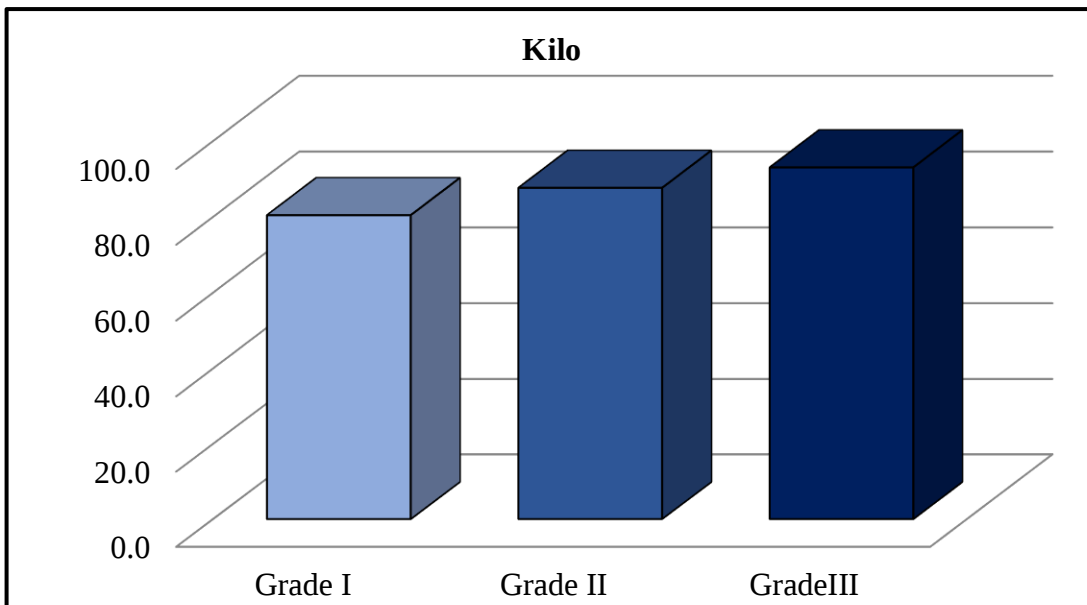
grubunda kadın hastaların oranı grade 1 deki hasta oranına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($p=0,014$). Grade 2 grubu ile grade 1 ve grade 3 arasında anlamlı farklılık saptanmamış olup genel cinsiyet dağılımına bakıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır($p>0,05$). Hastaların boy verileri incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında ortalama $166,5 \pm 8,6$ cm, grade 2 hastalarında ortalama $167,1 \pm 9,3$ cm, grade 3 hasta grubunda ise ortalama $166,9 \pm 10,1$ cm olarak bulunmuştur. Bu 3 grup boy açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır($p>0,05$). Hastaların kilo dağılımı incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında ortalama $80,4 \pm 15,4$ kg, grade 2 hastalarında ortalama $87,6 \pm 15,1$ kg ve grade 3 hastalarında ortalama 93 ± 16 kg olarak bulunmuştur. Bu 3 grup arasında kilo açısından değerlendirildiğinde grade 3 hasta grubu kilo açısından grade 1 hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Grade 2 grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$). Hastaların VKİ oranları incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında ortalama $29 \pm 5,2$ olarak, grade 2 hastalarında ortalama $31,4 \pm 5,4$ olarak ve grade 3 hastalarında ortalama $33,5 \pm 5,7$ olarak bulundu. Bu 3 grup VKİ açısından değerlendirildiğinde grade 3 hasta grubu grade 1 hasta grubuna göre VKİ açısından anlamlı derecede yüksek bulundu($p<0,001$). Grade 2 hasta grubu ile grade 1 ve grade 3 hastaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır($p>0,005$). Diyabet verileri incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında diyabet verisi mevcut olan 81 hastada diyabet görülen hasta sayısı %30,9($n=25$) olarak, grade 2 yağlı karaciğer hasta grubunda verisi olan 81 hastada %35,8($n=29$) olarak ve grade 3 hasta grubunda 78 hasta içinde diyabeti olan hasta sayısı %50 ($n=39$) olarak bulunmuştur. Bu 3 grup diyabet açısından değerlendirildiğinde grade 3 hasta grubundaki diyabet oranı grade 1 hasta grubuna göre anlamlı farklılık olacak derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,014$). Grade 2 hasta grubunda grade 1 ve grade 3 hastalarına göre anlamlı farklılık saptanmamıştır($p>0,05$) Mükerrer ultrason verileri incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında 84 hastanın %58,3 ünün($n=49$) verisi yoktu, geriye kalan 35 hastanın mükerrer ultrason sonucu grade 1 olan %33,3($n=28$) olarak, grade 2 olan %8,3($n=7$) olarak bulunmuş olup grade 3 olarak bulunan hasta olmamıştır. Mükerrer ultrason açısından grade 2 yağlı karaciğer hasta grubunda toplam 85 hastada %70,6($n=60$) hastanın verisi yoktu, geriye kalan 25 hastada mükerrer ultrason sonucu grade 1 olan hasta sayısı %2,4($n=2$), grade 2 olan hasta sayısı %25,9($n=22$) ve grade 3 olan hasta sayısı %1,2($n=1$) olarak bulunmuştur. Mükerrer ultrason açısından grade

3 yağlı karaciğer hasta grubunda toplam 84 hastada %54,8(n=46) hastanın verisi yoktu, geriye kalan 38 hastada mükerrer ultrason sonucu grade 1 olan %1,2(n=1) hasta, grade 2 olan %14,3(n=12) hasta ve grade 3 olan %29,8(n=25) hasta bulunmuştur. Mükerrer ultrason açısından değerlendirildiğinde bu 3 hasta grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır(p>0,005)

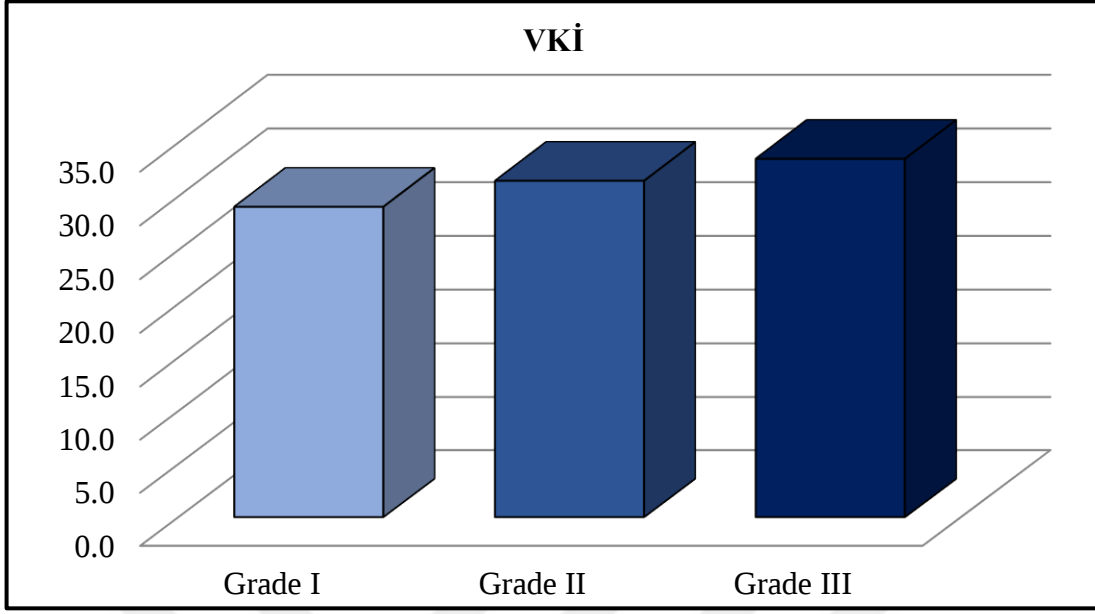
Şekil 2: Cinsiyete göre yağlı karaciğer derecelendirmesi



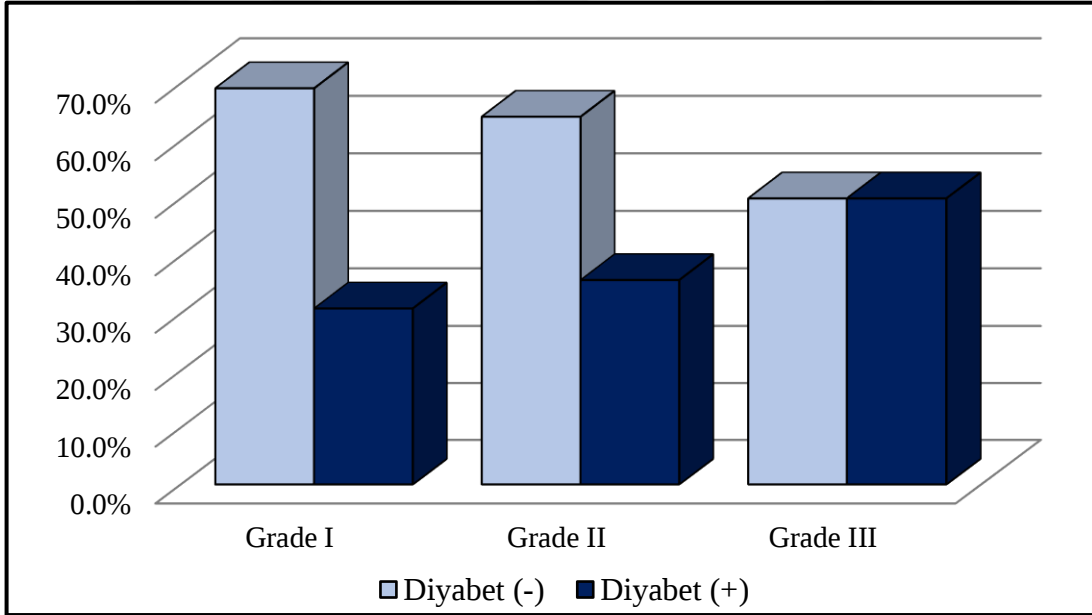
Şekil 3: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre kilo dağılımı



Şekil 4: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre VKİ dağılımı



Şekil 5: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre diyabet mevcudiyeti



Tablo 5: Hastaların ultrasonografik derecelerine göre biyokimyasal değerleri

		¹ Grade I			² Grade II			³ Grade III			p		1--2	1--3	2--3
Nötrofil	Ort.±ss	4,2	±	2,1	4,1	±	1,5	4,6	±	2,4	0,625	^K	0,987	0,385	0,418
Lenfosit	Ort.±ss	2,2	±	0,9	2,5	±	0,7	2,8	±	1,2	0,000	^K	0,002	0,000	0,283
Platelet	Ort.±ss	243,2	±	78,4	241,3	±	72,5	252,9	±	74,1	0,561	^A	0,985	0,680	0,574
AST	Ort.±ss	32,3	±	21,6	36,6	±	22,0	41,9	±	40,4	0,007	^K	0,044	0,002	0,247
ALT	Ort.±ss	43,8	±	43,1	59,0	±	53,5	58,5	±	53,9	0,001	^K	0,003	0,000	0,663
GGT	Ort.±ss	68,0	±	102,0	54,9	±	61,5	55,2	±	51,9	0,834	^K	0,735	0,555	0,772
Albümin	Ort.±ss	4,3	±	0,4	4,4	±	0,4	4,4	±	0,3	0,503	^K	0,273	0,39	0,821
CRP	Ort.±ss	6,2	±	11,0	5,3	±	4,6	6,3	±	5,1	0,028	^K	0,178	0,09	0,156
^A ANOVA / ^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)															
² Grade II grubu ile fark p<0.05, ³ Grade III grubu ile fark p<0.05															

- Kalın yazılan p değerleri istatistiksel olarak anlamlılığı belirtir

Hastaların biyokimyasal değerlerini içeren veriler Tablo 5'te verilmiştir.

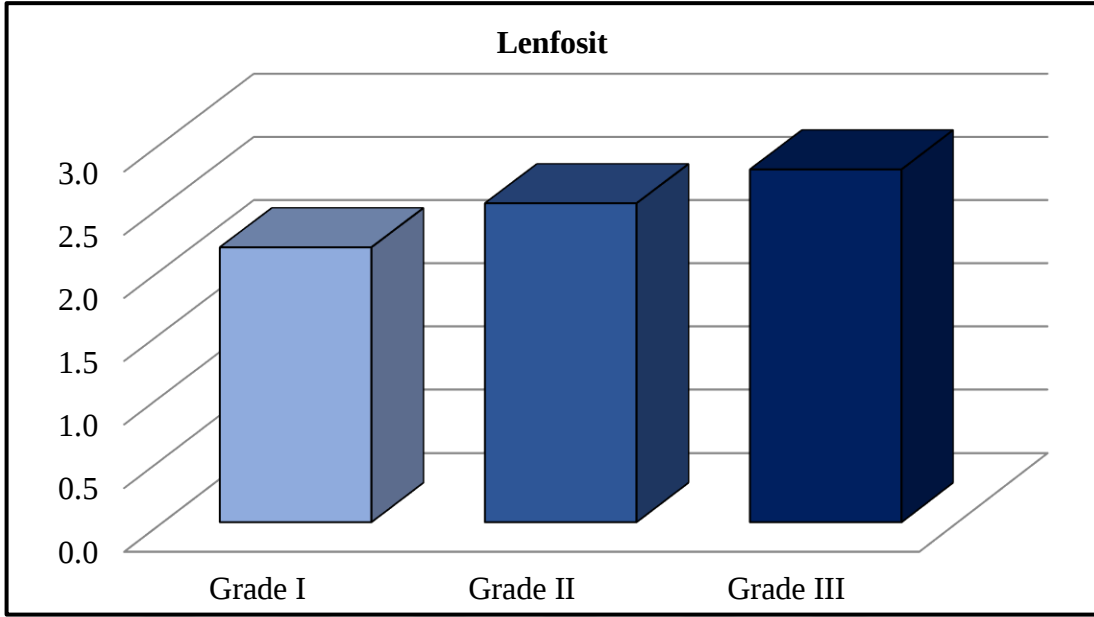
Nötrofil değerleri incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında ortalama $4,2 \pm 2,1 \times 10^9/L$ olarak, grade 2 hastalarında ortalama $4,1 \pm 1,5 \times 10^9/L$ olarak ve grade 3 hastalarında ortalama $4,6 \pm 2,4 \times 10^9/L$ olarak bulunmuştur. Bu 3 grup arasında nötrofil değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Lenfosit değerleri incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında ortalama $2,2 \pm 0,9 \times 10^9/L$ olarak, grade 2 hastalarında $2,5 \pm 0,7 \times 10^9/L$ olarak ve grade 3 hastalarında ortalama $2,8 \pm 1,2 \times 10^9/L$ olarak bulunmuştur. Bu 3 grup lenfosit açısından değerlendirildiğinde grade 2 ve grade 3 hastalarında grade 1 hastalarına göre anlamlı farklılık olacak derecede yükseklik saptanmıştır (**$p=0,002$ ve $p<0,001$**). Grade 2 ve grade 3 grupları arasında lenfosit açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Platelet değerleri incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında ortalama $243,2 \pm 78,4 \times 10^9/L$ olarak, grade 2 hastalarında ortalama $241,3 \pm 72,5 \times 10^9/L$ olarak ve grade 3 hastalarında ise ortalama $252,9 \pm 74,1 \times 10^9/L$ olarak bulunmuştur. Platelet açısından değerlendirildiğinde bu 3 grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

AST değerleri incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında ortalama $32,3 \pm 21,6$ olarak, grade 2 hastalarında ortalama $36,6 \pm 22$ olarak ve grade 3 hastalarında ise ortalama $41,9 \pm 40,4$ olarak bulunmuştur. Bu 3 grup arasında AST açısından incelendiğinde grade 2

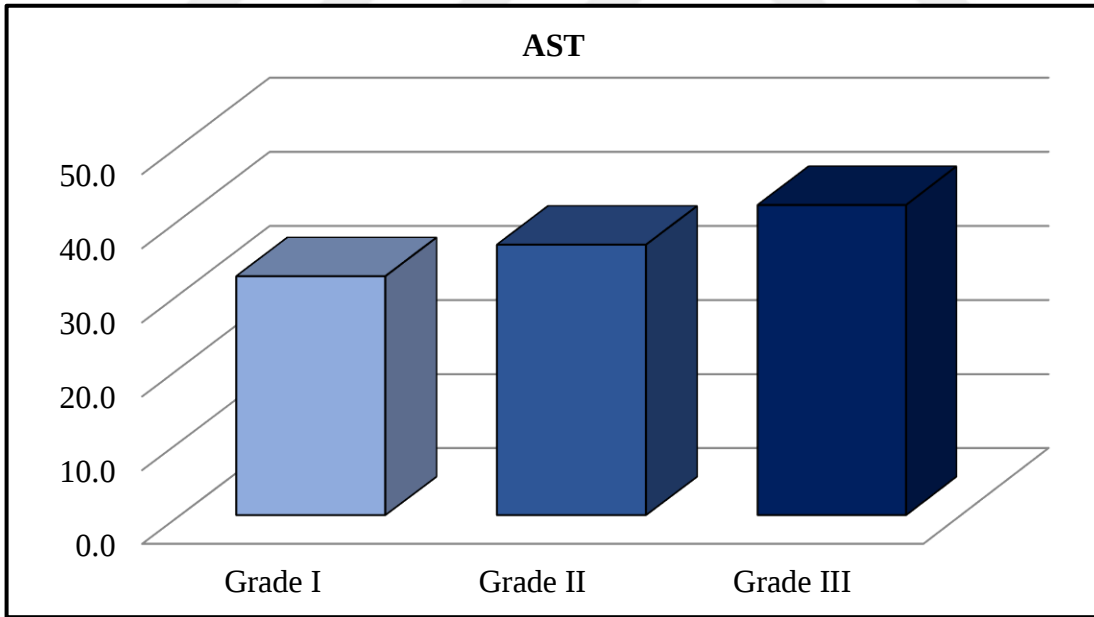
ve grade 3 hastalarında grade 1 hastalarına göre anlamlı farklılık olacak derecede yükseklik bulunmuştur ($p=0,044$ ve $0,002$). Grade 2 ve grade 3 hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). ALT değerleri incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında ortalama $43,8 \pm 43,1$ olarak, grade 2 hastalarda ortalama $59 \pm 53,5$ olarak ve grade 3 hastalarda ortalama $58,5 \pm 53,9$ olarak bulunmuştur. Bu 3 grup ALT açısından incelendiğinde grade 2 ve grade 3 hasta grubunda grade 1 hasta grubuna göre ALT değeri anlamlı farklılık olacak derecede yüksek saptanmıştır. ($p=0,003$ ve $<0,001$). Grade 2 ve grade 3 hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) GGT değerleri incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında ortalama 68 ± 102 olarak, grade 2 hastalarında ortalama $54,9 \pm 61,5$ olarak ve grade 3 hastalarında ortalama $55,2 \pm 51,9$ olarak bulunmuş olup bu 3 hasta grubu arasında GGT değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Albümin değerleri incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hasta grubunda ortalama $4,3 \pm 0,4$ g/dl olarak, grade 2 hastalarında ortalama $4,4 \pm 0,4$ g/dl olarak ve grade 3 hastalarında da ortalama $4,4 \pm 0,4$ g/dl olarak bulunmuş olup bu 3 grup arasında albümin açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). CRP değerleri incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında ortalama $6,2 \pm 11$ mg/l olarak, grade 2 hastalarda ortalama $5,3 \pm 4,6$ mg/l olarak ve grade 3 hastalarda ortalama $6,3 \pm 5,1$ olarak bulunmuştur. Bu 3 grup CRP açısından değerlendirildiğinde grade 3 hasta grubunda grade 1 hasta grubuna göre CRP değerleri anlamlı farklılık olacak derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,009$). Grade 2 hasta grubu ile grade 1 ve grade 3 hasta grupları arasında CRP açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

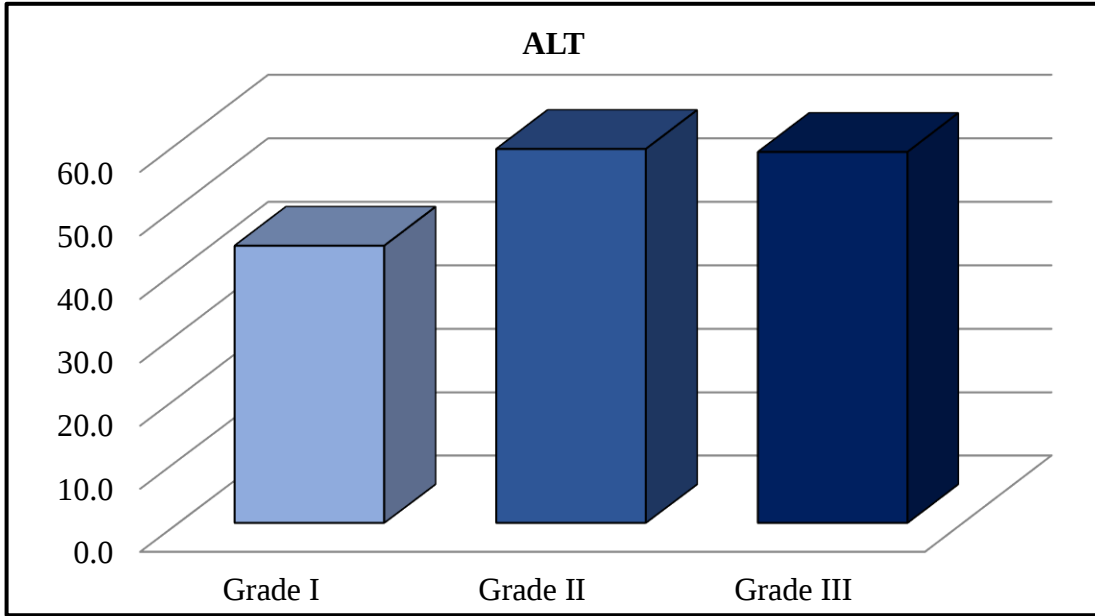
Şekil 6: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre lenfosit ortalama değerleri



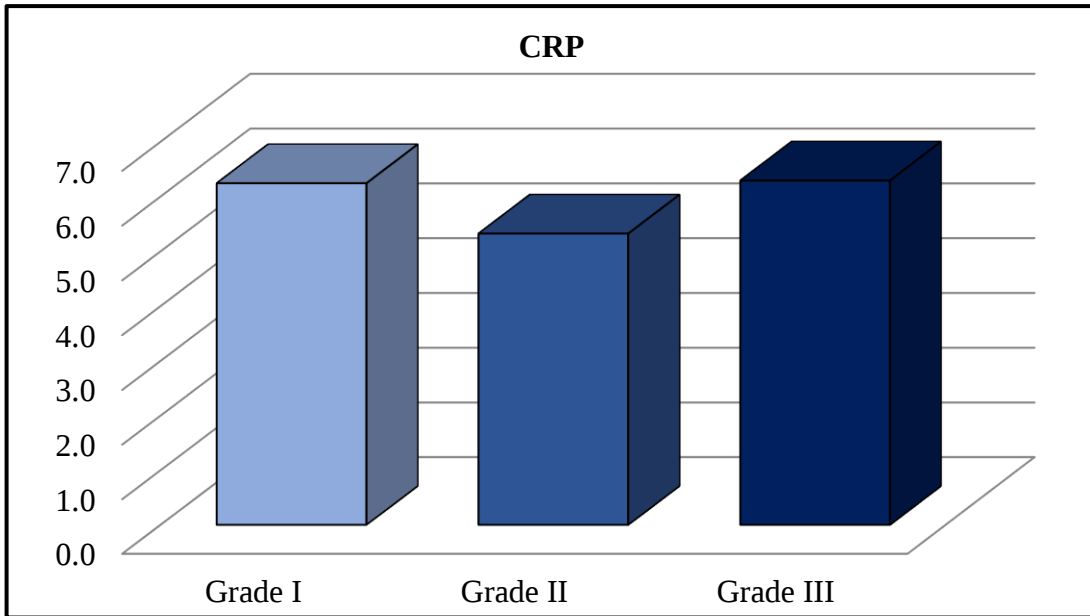
Şekil 7: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre AST ortalama değerleri



Şekil 8: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre ALT ortalama değerleri



Şekil 9: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre CRP ortalama değerleri



Tablo 6: Hastaların ultrasonografik derecelerine göre inflamasyon ve fibrozis belirteçleri

			¹ Grade I			² Grade II			³ Grade III			p		1--2	1--3	2--3
NLR	Ort.±ss		2,2	±	1,3	1,7	±	0,8	1,8	±	1,1	0,018	^K	0,008	0,024	0,874
PLR	Ort.±ss		123,5	±	51,6	101	±	36,8	101,5	±	41	0,002	^K	0,002	0,003	0,996
Sii	Ort.±ss		532,7	±	412,8	420	±	262,2	484,3	±	387,7	0,107	^K	0,036	0,181	0,471
AST/ALT	Ort.±ss		0,99	±	0,46	0,83	±	0,62	0,81	±	0,35	0,002	^K	0,001	0,008	0,303
GGT/PLT	Ort.±ss		0,83	±	1,26	0,68	±	1,22	0,63	±	0,89	0,999	^K	0,985	0,994	0,937
CRP/Albü min	Ort.±ss		0,16	±	0,3	0,13	±	0,12	0,15	±	0,12	0,037	^K	0,229	0,012	0,146
FİB-4	Ort.±ss		1,56	±	1,54	1,52	±	2,43	1,3	±	1,01	0,677	^K	0,609	0,411	0,623
APRI	Ort.±ss		0,5	±	0,49	0,55	±	0,48	0,62	±	1,02	0,088	^K	0,112	0,033	0,621
NAFLD F Skoru	Ort.±ss		-0,9	±	2	-1,3	±	1,9	-1,4	±	1,4	0,343	^A	0,499	0,34	0,955
BARD Skoru	0	n-%	5		10,90%	6		10,70%	3		5,30%	0,330	^{X2}	0,099	0,525	0,484
	I	n-%	7		15,20%	20		35,70%	15		26,30%					
	II	n-%	14		30,40%	9		16,10%	14		24,60%					
	III	n-%	13		28,30%	10		17,90%	14		24,60%					
	IV	n-%	7		15,20%	11		19,60%	11		19,30%					
^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)																
¹ Grade I grubu ile fark p<0.05																

- Kalın yazılan p değerleri istatistiksel olarak anlamlılığı belirtir

Yağlı karaciğer hastalarının ultrasonografik derecelerine göre inflamasyon ve fibrozis belirteçleri Tablo 6'da verilmiştir.

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında ortalama $2,2 \pm 1,3$ olarak, grade 2 hastalarda ortalama $1,7 \pm 0,8$ olarak ve grade 3 hastalarda ortalama $1,8 \pm 1,1$ olarak bulunmuştur. Bu 3 grup NLR açısından değerlendirildiğinde grade 1 grubunda grade 2 ve grade 3 grubuna göre anlamlı farklılık olacak derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,008$ ve $0,024$). Grade 2 ile grade 3 grubu arasında NLR açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Platelet/lenfosit oranı (PLR) incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında ortalama $123,5 \pm 51,6$ olarak, grade 2 hastalarında ortalama $100,8 \pm 36,8$ olarak ve grade 3 hastalarında ortalama $101,5 \pm 41$

olarak bulunmuştur. Bu 3 grup PLR açısından değerlendirildiğinde grade 1 hasta grubunda grade 2 ve grade 3 hasta grubuna göre anlamlı farklılık olacak şekilde yüksek saptanmıştır. ($p=0,002$ ve $0,003$). Grade 2 ve grade 3 hasta grupları arasında PLR açısından anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Sistemik immün inflamatuvar index(Sİİ) incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hasta grubunda ortalama $532,7 \pm 412,8$ olarak, grade 2 hastalarında ortalama $420 \pm 262,2$ olarak ve grade 3 hastalarında ortalama $484,3 \pm 387,7$ olarak bulunmuştur. Bu 3 grup Sİİ açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır($p>0,05$).

AST/ALT oranı incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında ortalama $0,99 \pm 0,46$ olarak, grade 2 hastalarında ortalama $0,83 \pm 0,62$ olarak ve grade 3 hastalarında ortalama $0,81 \pm 0,35$ olarak bulunmuştur. Bu 3 grup AST/ALT oranı değerlendirildiğinde grade 1 hasta grubunda grade 2 ve grade 3 hasta gruplarına göre anlamlı farklılık olacak şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$ ve $0,008$). Grade 2 ve grade 3 hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır($p>0,05$).

GGT/PLT oranı incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında ortalama $0,83 \pm 1,26$ olarak, grade 2 hastalarında ortalama $0,68 \pm 1,22$ olarak ve grade 3 hastalarında ortalama $0,63 \pm 0,89$ olarak bulunmuş olup bu 3 grup arasında GGT/PLT açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır($p>0,05$).

CRP/albumin oranı incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında ortalama $0,16 \pm 0,3$ olarak, grade 2 hastalarında ortalama $0,13 \pm 0,12$ olarak ve grade 3 hastalarında ortalama $0,15 \pm 0,12$ olarak bulunmuştur. Bu 3 grup CRP/albumin açısından değerlendirildiğinde grade 1 hasta grubunda grade 3 hasta grubuna göre anlamlı farklılık olacak derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,012$).

Grade 2 grubu ile grade 1 ve grade 3 grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır($p>0,05$). FİB-4 skoru

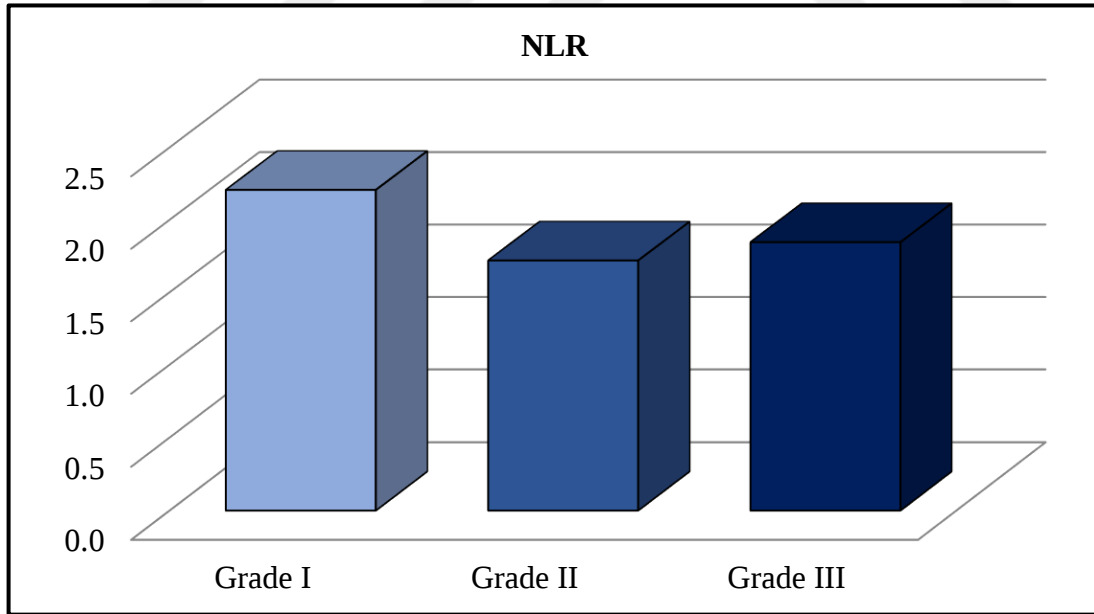
incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında ortalama $1,56 \pm 1,54$ olarak, grade 2 hastalarında ortalama $1,52 \pm 2,43$ olarak ve grade 3 hastalarında ortalama $1,30 \pm 1,01$ olarak bulunmuş olup bu 3 grup arasında FİB-4 açısından anlamlı farklılık

saptanmamıştır($p>0,05$). APRİ skoru incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında ortalama $0,50 \pm 0,49$ olarak, grade 2 hastalarında ortalama $0,55 \pm 0,48$ olarak ve grade 3 hastalarında ortalama $0,62 \pm 1,02$ olarak bulunmuştur. Bu 3 grup APRİ açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır($p>0,05$).

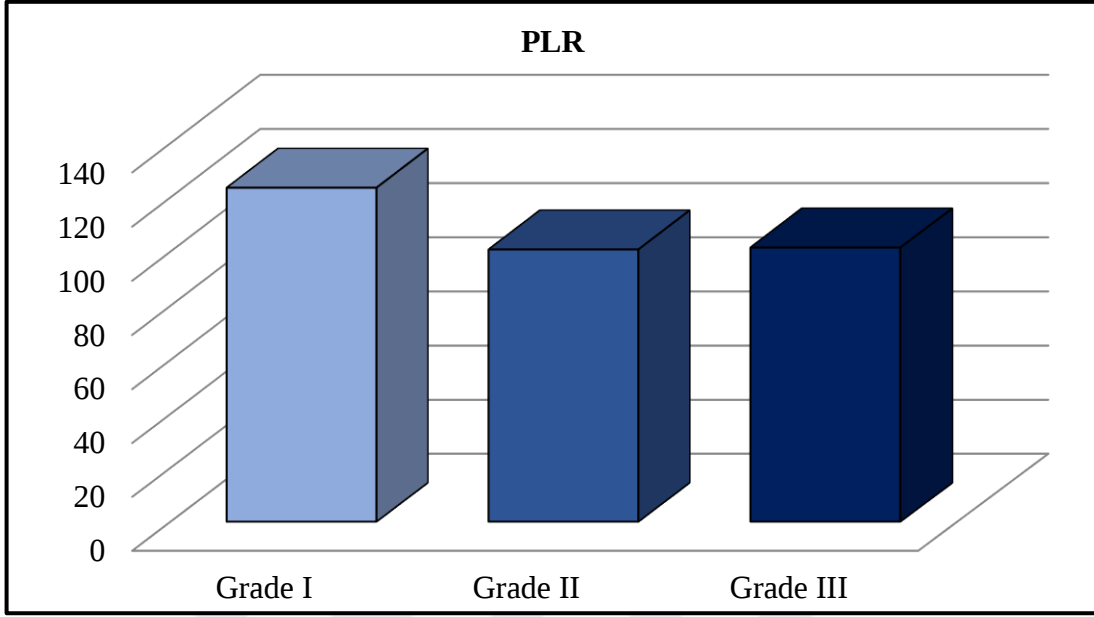
NAFLD Fibrosis skoru incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında ortalama $-0,9 \pm 2,0$ olarak, grade 2 hastalarında ortalama $-1,3 \pm 1,9$ olarak ve grade 3 hastalarında ortalama

-1,4 ± 1,4 olarak bulunmuş olup bu 3 grup NAFLD fibrosis skoru açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). BARD skoru incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer hastalarında BARD skoru verisi mevcut olan hasta sayısı 46 olarak görülmüş olup BARD skoru 0 olan hasta sayısı %10,9 (n=5), 1 olan hasta sayısı %15,2 (n=7), 2 olan hasta sayısı %30,4 (n=14), 3 olan hasta sayısı %28,3 (n=13) ve 4 olan hasta sayısı %15,2 (n=7) olarak bulunmuş olup; grade 2 hastalarında BARD skoru verisi olan hasta sayısı 56 olup BARD skoru 0 olan hasta sayısı %10,7 (n=6), skoru 1 olan hasta sayısı %35,2 (n=20), skoru 2 olan %16,1 (n=9), skoru 3 olan hasta sayısı %17,9 (n=10), skoru 4 olan hasta sayısı %19,1 (n=11) olarak bulunmuş olup; grade 3 yağlı karaciğer hastalarında BARD skor verisi olan 57 hasta olup BARD skoru 0 olan hasta sayısı %5,3 (n=3), BARD skoru 1 olan hasta sayısı %26,3 (n=15), BARD skoru 2 olan hasta %24,6 (n=14), BARD skoru 3 olan hasta %24,6 (n=14) ve BARD skoru 4 olan hasta sayısı %19,3 (n=11) olarak bulunmuştur. Bu 3 grup BARD skoru açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

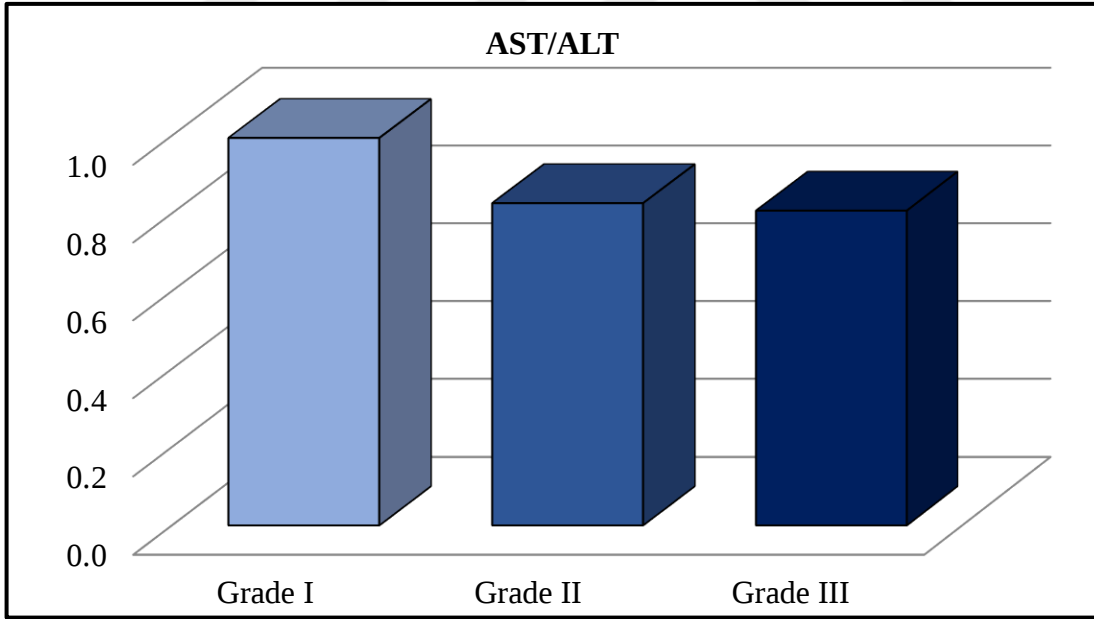
Şekil 10: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre NLR ortalama değerleri



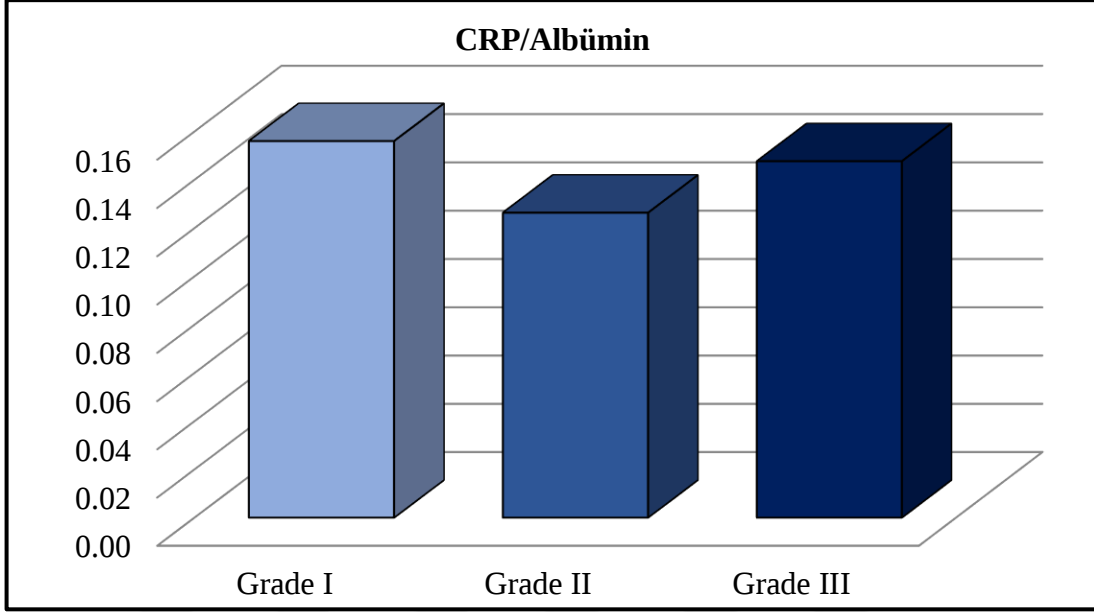
Şekil 11: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre PLR ortalama değerleri



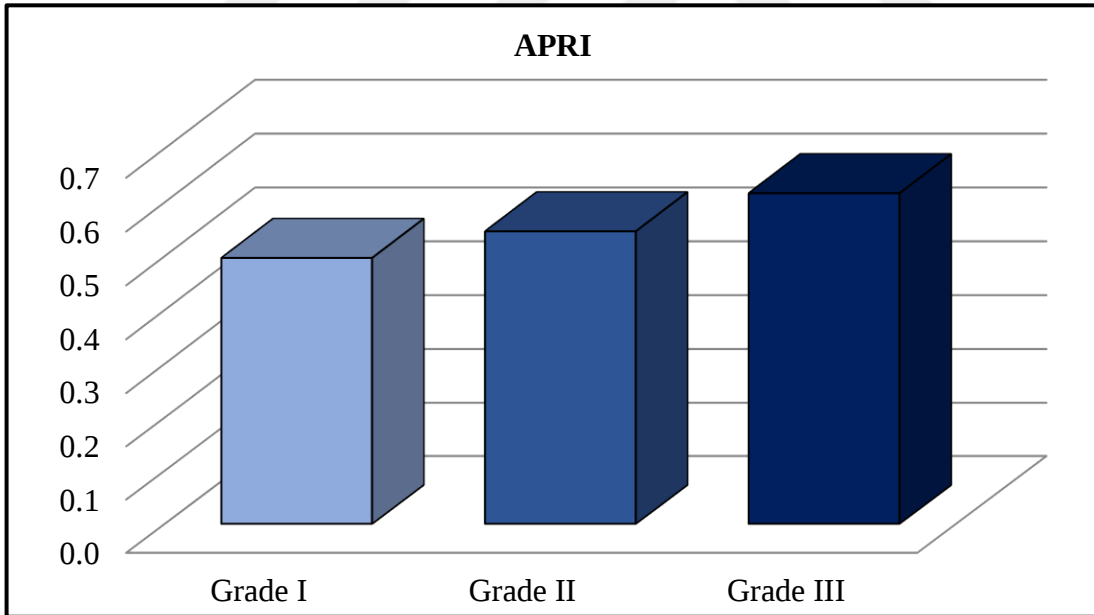
Şekil 12: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre AST/ALT ortalama değerleri



Şekil 13: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre CRP/Albümin ortalama değerleri



Şekil 14: Ultrasonografik hepatosteatoz derecesine göre APRI ortalama değerleri



5.TARTIŞMA

253 non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanıli hastadan oluşan çalışmamızda ultrasonografik steatoz derecelerine göre hastaları belirlediğimiz demografik, inflamatuvar ve fibrozis biyobelirteçleriyle incelemeyi planlandık. Çalışmaya alınan hastalar üç ultrasonografik derece olacak şekilde 3 gruba ayrılıp incelendi. Demografik olarak incelendiğinde kadın hasta oranı %50,6(n=128) erkek hasta oranı %49,4(n=125) olarak bulundu.

Çalışmamızda yüksek ultrasonografik yağ derecelerinde kadın hasta sayısında erkek cinsiyete göre anlamlı olacak derecede yükseklik saptandı. ($p<0,05$) Bir çalışmada kadın cinsiyette steatoz derecesi yükseldikçe hasta sayısının arttığı görülmüştür. (212), bu durum bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Grade 2 ve grade 3 yağlanma olan hastalarda grade 1 hastalara göre hastaların kilo ve VKİ değerlerinde anlamlı yükseklik saptandı. ($p<0,05$). Ayrıca kadın ve erkek hastaların VKİ ortalamaları incelendiğinde her yağlanma seviyesinde yağlanma derecesinin artışıyla VKİ ortalamasında artış görüldü. Kadın hastaların her yağlanma derecesinde VKİ ortalaması erkek hastalardan fazla saptandı. Kadın hastalarda hepatosteatozun şiddetinin erkeklere göre anlamlı yüksek olmasını kadınlarda VKİ ortalamasının hem yüksek hepatosteatoz seviyelerinde hem de her yağlanma seviyesinde erkek hastalardan fazla olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Palekar N ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada steatozun steatohepatite ilerlemesinde VKİ'nin artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir(212). Ayrıca 159 hastayı içeren bir çalışmada ultrasonografik yağ dereceleri yüksek olan hastaların VKİ değeri yağ derecesi düşük olanlara göre yüksek bulunmuş(213). 95 hastalık bir çalışmada da hepatik steatoz derecesine göre hastalar gruplandırılmış ve hepatik steatozun derecesi arttıkça VKİ değerlerinde artma olduğu gösterilmiş(214).

Tip 2 diabetes mellituslu (T2DM) hastaların %70'ine kadarı eşlik eden NAFLD' ye sahiptir ve NAFLD, T2DM gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilir. T2 DM ve

NAFLD arasındaki bu ilişkinin insülin direncine aracılık ettiği düşünülmektedir T2 DM hastalarında (%12-21) ilerlemiş karaciğer fibrozu prevalansı daha yüksektir(215).

Çalışmamızda diyabet verileri bulunan hastalar ultrasonografik derecelerine göre incelendiğinde grade 3 yağlı karaciğer hastalarında grade 1 hastalara göre diyabet oranında anlamlı yükseklik bulunmuştur. ($p<0,05$). Ong J ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastalar hem fibrozis derecesi artışına hem de steatoz-steatohepatit olarak kıyaslanmış olup hem fibrozis arttıkça hem de steatozdan steatohepatite yöneldikçe hastalardaki diyabet oranlarında artış bulunmuş(216). 16486 hasta içeren bir çalışmada hastalar ultrasonografik yağlı karaciğer derecelerine göre üç gruba ayrılmışlar ve bu hastalarda karaciğerdeki yağlanma şiddeti arttıkça diyabet görülme oranının arttığı belirtilmiş(13). Bulgularımız bu açıdan literatürle uyumludur.

AST ve ALT seviyeleri yağlı karaciğer ultrasonografik şiddetine göre incelendiğinde grade 2 ve grade 3 hastalarda grade 1 hastalara göre AST ve ALT de istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulunmuştur. Kim H. ve arkadaşlarının yaptığı 1022 hastadan oluşan bir çalışmada hastalar ultrasonografik yağ derecelerine göre üç gruba ayrılarak incelenmişler ve karaciğerde steatoz derecesi arttıkça hem AST hem de ALT seviyelerinde artış olduğu bildirmişler(217). Tutunchi H ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hepatik steatoz şiddetli arttıkça hastalarda AST ve ALT seviyelerinde artış gözlenmiş(214), 212 hastanın dahil edildiği bir çalışmada karaciğer fibrozis derecesi arttıkça hem AST de hem ALT seviyelerinde artış olduğu gösterilmiş ve aynı çalışmada hepatosteatozdan steatohepatite ilerledikçe AST ve ALT seviyelerinde artma gözlenmiş(216). Bu açıdan literatür verileri çalışmamızdaki bulguları destekler niteliktedir.

Çalışmamızdaki hastalar inflamasyon parametreleri açısından değerlendirildi, ilk olarak CRP ile ilgili grade 3 steatoz olan hastalarda grade 1 steatoz hastalarına göre CRP değerlerinde de anlamlı derecede artış olduğu saptandı. Zhu C ve arkadaşlarının yaptıkları 393 obez hastalı bir çalışmada MAFLD tanılı hastalar şiddetli hepatik steatoz ve fibrozis olmak üzere gruplandırılmış ve fibroza doğru ilerledikçe hastalardaki CRP seviyelerinin yükseldiğini bulmuşlar(218). 627 obez hastadan oluşan bir çalışmada hastaların CRP değerleri histopatolojik olarak steatozdan steatohepatite gruplandırılan hastalarda

steatohepatit lehine doğru artış göstermiş(219). Yoneda M ve arkadaşlarının biyopsi ile değerlendirilmiş 100 hastadan oluşan bir çalışmada hem steatoz-steatohepatit açısından hem de fibroz şiddeti açısından yapılan incelemede steatoz şiddetlenmesinde de fibrozis şiddetlenmesinde de CRP seviyelerinin anlamlı biçimde yükseldiği görülmüş (220). Literatürdeki bu veriler steatozun şiddetlenmesiyle CRP yükselmesi açısından bulgularımızı destekler niteliktedir. Fakat CRP bir akut faz reaktanı proteindir ve NASH tanısı ve prognozunda kullanılabilmesi için diğer enfektif durumların ekarte edilmesi gerekliliği CRP' nin etkinliğini ve bu hususta belirteç olarak kullanılabilmesini sınırlandırır niteliktedir.

Çalışmamızda incelenen diğer inflamasyon parametrelerinden olan Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR) ve Platelet/Lenfosit oranı (PLR) açısından baktığımızda hepatik steatoz şiddeti yüksek olan hastalarda anlamlı derecede daha düşük NLR ve PLR değerleri saptandı ($p<0,05$). Zhao Y ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NAFLD olan hastalar ve olmayan kontrol grubu hastalar incelenmiş olup NAFLD olan grupta olmayan gruba göre daha yüksek NLR değeri bulunmuş, yine aynı çalışmada NAFLD olan grupta NLR nin tersi olacak şekilde PLR de anlamlı derecede düşüklük saptanmış (221). 4498 hastadan oluşan bir çalışmada ise hastalar NAFLD olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrılmış, Tek değişkenli analiz modeli, PLR' nin NAFLD ile negatif korelasyonlu olduğunu ve NLR' nin NAFLD ile anlamlı olarak ilişkili olmadığını göstermiştir. Çoklu lojistik regresyon, tüm kovaryanları ayarladıktan sonra NLR ve PLR ile NAFLD arasında korelasyon olmadığını göstermiştir. İlginç bir şekilde, tüm kafa karıştırıcı faktörler için parça doğrusal regresyon ayarlaması ile NLR ve PLR arasında NAFLD arasında doğrusal olmayan bir ilişki tespit edilmiş. NLR ve PLR' nin bükülme noktaları sırasıyla 1,23 ve 42,29'dur. Bükülme noktasının sol tarafında ($NLR < 1.23$), NLR ve NAFLD arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiş ($\beta = 2,35$, %95 GA: 1.20~4,61, $P = 0.013$) ve PLR' nin bükülme noktasının sağ tarafında NAFLD ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur ($\beta = 0.99$, %95 GA: 0.98~0.99, $P < 0.001$) (210).

Çalışmamızda yüksek yağlanma seviyelerindeki hastalarda düşük olan hastalara göre lenfosit seviyelerinde anlamlı artış görüldü, nötrofil ve platelet seviyelerinde benzer artış gözlenmedi. NLR ve PLR' nin yüksek yağlanma seviyelerinde daha düşük saptanmasının

nedeni yüksek yağlanma seviyelerindeki hastalarda lenfosit sayılarının düşük yağlanması olanlara göre yüksek olmasına bağlı düşünüldü. Aynı şekilde Zhou y ve ark. çalışmasında NAFLD olan grupta olmayan gruba göre lenfositte ve nötrofilde anlamlı artış görülmüş, fakat trombositte artış saptanmamış. NLR açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış ama PLR NAFLD olan grupta daha düşük saptanmış, dolayısıyla bu durum bize bahsedilen çalışmada lenfosit artışına bağlı PLR azalmasını , hem lenfosit hem nötrofil artışı sebebiyle stabil kalan NLR oranını düşündürmektedir. PLR bulgularımız literatürle uyumlu olacak şekilde çalışmamızı destekler nitelikte olmakla beraber NLR hususunda tutarsız veriler mevcuttur, daha ileri çalışmalar yapılması gerekliliği açıktır.

Çalışmamızdaki hastalar AST/ALT açısından incelendiğinde grade 1 hepatosteatozlu hastalarda grade 2 ve grade 3 hepatosteatozlu hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturacak düzeyde daha yüksek AST/ALT düzeyleri bulunmuştur($p=0,002$). Junior W. ve arkadaşlarının (222)yaptığı 259 hastadan oluşan bir çalışmada hastalar histopatolojik yağ derecelerine göre üç gruba ayrılarak incelenmiş, hastaların yağ derecelerine göre AST/ALT oranı kıyaslanmış, gruplar arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamış. 874 hastadan oluşan başka bir çalışmada 462 yağlı karaciğer hastası mevcut olup 462 hasta ultrasonografik yağlı karaciğer derecesine göre hafif ve şiddetli olmak üzere iki gruba ayrılmış, şiddetli yağlanması olan hasta grubunda hafif yağlanması olan hasta grubuna göre anlamlı derecede düşük AST/ALT oranı saptanmış(223). NAFLD de karaciğer enzimlerinden ALT' nin daha fazla artmasını beklemekteyiz dolayısıyla AST/ALT oranının hepatik yağlanma derecesi arttıkça azalması beklentimiz dahilinde olup bulgularımız literatürle uyumludur.

CRP/albumin oranı yeni inflamatuvar belirteçler arasında sayılmakta ve özellikle enfektif hastalıklar, cerrahi vakalar, onkolojik antiteler ve survey alanında çalışmaları ve kullanım alanı olan bir parametredir(206). Çalışmamızda grade 1 steatoz olan hastalarda grade 3 steatoz olan hastalara göre anlamlı ölçüde daha yüksek CRP/albumin oranı saptandı($p<0,05$). Wang G ve arkadaşlarının yaptığı 5013 hasta içeren bir çalışmada hastalar NAFLD olan ve NAFLD olmayan olarak 2 grupta incelenmiş. NAFLD olan grupta diğer gruba göre CRP/albumin oranı anlamlı derecede yüksek saptanmış($p<0,001$)(224).

FİB-4 skoru karaciğerdeki fibrosis tahmin etmeye yarayan ve güncel pratikte kullanıma girmiş parametrelerden biridir. Çalışmamız fibrosis değil steatoz üstüne bir çalışma olduğundan fibrosis belirteçleri istenilen performansları göstermeyebilir. Hastalarımızı ultrasonografik hepatosteatoz derecelerine göre üç gruba ayırıp incelemiştik. Çalışmamızda hepatosteatoz şiddetiyle FİB-4 skoru arasında gruplar birbiriyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı($p>0,05$). Literatür incelendiğinde 444 hepatosteatozlu hastadan oluşan Varanasi B. ve arkadaşlarının yaptığı 2022 yılındaki çalışmada hastalar ultrasonografik karaciğer yağ derecelerine göre gruplandırılmış, sonrasında FİB-4 skoru gruplar arasında kıyaslanmış. Hepatosteatoz derecesi arttıkça FİB-4 ortalamasının arttığını saptamışlar fakat bu artış istatistiksel açıdan anlamlı görülmemiş. Buna sebep olarak çalışmalarındaki hepatosteatoz derecesi düşük olan hastaların sayısının diğer derecelere göre çok daha fazla olmasını olabileceğini düşünmüşler(225).

Literatürde non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalar ile ultrasonografik steatoz derecesine göre gruplandırılarak yapılmış olan ve APRI belirtecinin kıyaslanıp incelendiği bir adet çalışma görüldü. Rigamonti A. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ağır obez çocuk ve ergenlerde ultrasonografik steatoz derecesine göre hastalar üç gruba ayrılmış, farklı steatozis seviyeleri birbiri arasında kıyaslandığında APRI skoru açısından gruplar arasında istatistiksel planda anlamlı fark saptanmamış(226).Bizim çalışmamızda da non alkolik yağlı karaciğer hastaları ultrasonografik steatoz şiddetine göre gruplandırıldı. APRI skoru her üç grup arasında incelendi ve gruplar arasında istatistiksel anlamda fark saptanmadı($p> 0,05$), fakat sayısal değerler bakımından incelendiğinde grade 3 hepatosteatoz hastalarında grade 1 ve grade 2 hastalara göre sayısal olarak daha yüksek bir APRI ortalaması bulundu. Literatürdeki çalışma verileri bizim bulgularımızı destekler nitelikte olmakla beraber çalışma sayısı bu açıdan çok azdır, daha anlamlı ve sağlıklı verileri için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda dahil edilen 253 hastanın demografik, biyokimyasal, inflamatuvar ve fibrosis belirteçleri incelendi, bazı hastaların($n=94$) demografik verilerinde veri eksikliği mevcuttu. NAFLD fibrosis ve BARD skorları 253 hasta içinden verisi mevcut olan

hastalara göre hesaplandı. 159 hastanın NAFLD fibrosis skor ve BARD skorları; hastaların yağlı karaciğer derecelerine göre gruplandırılarak skorlar incelendi ve hem NAFLD fibrosis skoru hem de BARD skoru hasta grupları arasında kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermedi($p>0,05$). Literatürde ultrasonografik steatoz şiddetine göre NAFLD ve BARD skorlarını inceleyen 106 hastalık bir çalışmada VKİ>25 olan hastalar ultrasonografik karaciğer steatoz derecesine göre üç gruba ayrılmış, bu hasta grupları arasında hem NAFLD fibrosis skoru hem de BARD skoru incelenmiş, istatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış. NAFLD fibrosis skoru için P değeri 0,12 ve BARD skoru için p değeri 0,18 olarak bulunmuş(227). Çalışmamızla literatürdeki bu çalışma birbirini destekler niteliktedir. NAFLD ve fibrozisin biyokimyasal göstergelerinden olan NAFLD fibroz skoru ve BARD skoru, ultrasonografik olarak saptanan karaciğer yağlanması bulguları ile korelasyon göstermemektedir. Bu durum, ultrasonografik yağlı karaciğer bulgularının, hastalardaki gerçek fibrozis derecesi ile doğrudan ilişkili olmayabilir. Dolayısıyla, NAFLD hastalarının noninvaziv tanısı, evrelendirmesi ve takibinde çeşitli yöntemlerin birlikte kullanılması gerekliliği öne çıkmaktadır. Bu alanda yapılacak çalışmalar, daha kesin sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir.

2016 yılında Ageely H. ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir diğer çalışmada (228) 120 hasta ultrasonografik hepatosteatoz şiddetine göre gruplandırılmış ve incelenmiş. Hastalar VKİ seviyesine bakılmaksızın üç gruba ayrılmış ve BARD skoru üç grup arasında kıyaslanmış, steatoz şiddetiyle BARD skoru korelasyon göstermiş ve steatoz şiddeti arttıkça BARD skorunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yükseklik saptanmış, Bu durum, BARD veya NAFLD fibroz skorları şeklinde fibroz veya NAFLD'nin biyokimyasal kanıtlarının yağlı karaciğerin ultrasonografi kanıtlarıyla korelasyon göstermediğini bildiren Kakrani ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumlu değildir. İki çalışma arasındaki bu farklılıklar denek seçim kriterlerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Kakrani ve arkadaşlarının çalışmasındaki tüm katılımcılar (106 hasta) 25 ve üzeri VKİ'ye sahipken, Ageely ve arkadaşlarının çalışmasındaki katılımcılar farklı VKİ kategorilerindeydi.

Çalışmamızda fibrozis belirteçleri anlamlı performans göstermedi, çalışmamızın fibroz değil yağlanma üzerine bir çalışma olması ve hastaların biyopsi ve/veya fibroscan gibi fibrozisi daha ayrıntılı gösteren yöntemlerle incelenmemiş olması bunun sebepleri olarak varsayılabilir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, günümüzde karaciğer yağlanması tanısı, tıbbi teknolojinin hızlı ilerleyişi sayesinde artık daha basit ve non-invaziv yöntemlerle yapılabilmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastalar, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı konmuş bireylerden oluşmakta olup, bu hastalar ultrasonografik yöntemle belirlenen hepatosteatoz derecelerine göre gruplara ayrılarak incelenmiştir. Çalışma kapsamında, hasta grupları arasında hepatik fibrozis, inflamasyon ve biyokimyasal belirteçler değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, ultrasonografik olarak belirlenen hepatosteatoz derecesi yüksek olan hastaların düşük olanlara göre kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), diyabet varlığı, karaciğer enzimlerinden AST ve ALT seviyeleri, CRP ve lenfosit düzeylerinde anlamlı artışlar görüldüğünü belirtmektedir. Ayrıca, kadın hastalar incelendiğinde, hepatik steatoz derecesinin artışının kadınlarda daha belirgin olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın çeşitli sınırlamaları da mevcuttur. İlk olarak, araştırma tek bir merkezde yürütüldüğünden dolayı, elde edilen sonuçların genellenebilirliği kısıtlı kalabilir; bu durum farklı merkezlerden sağlanacak verilerin önemini ortaya koymaktadır. İkinci olarak, çalışmada bazı belirteçlere ait hasta verilerinde eksiklikler bulunmakta olup, bu da bulguların kapsamını belirli ölçüde sınırlandırmaktadır. Hepatosteatozun tanısı, takibi ve tedavisine yönelik olarak daha yeni biyokimyasal parametrelerin ve gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin araştırılmasına yönelik çalışmalar devam etmekte; ancak daha yüksek hasta sayılarıyla ve çok merkezli verilerle gerçekleştirilecek güncel çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tür kapsamlı ve çok yönlü araştırmalar, hepatosteatozun daha iyi anlaşılması, doğru tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ve etkin tedavi stratejilerinin oluşturulmasına katkı sağlayacaktır.

7. ÖZET

Amaç: Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), aşırı alkol tüketimi olmadığı ve karaciğer hastalığının diğer nedenleri bulunmadığı halde, karaciğerde yağ birikiminin var olmasıyla karakterize bir durum olup, birçok popülasyonda yağlı karaciğerin en yaygın nedenidir ve yüksek prevalansı artmaya devam etmektedir.

Karaciğer biyopsisi yapılarak karaciğerden doku örneği alınması, alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı tanısı için altın standart olmasına rağmen, kanama ve organ hasarına yol açma potansiyeli ve ek maliyetleri nedeniyle, genel popülasyonu içeren çalışmalarda rutin olarak kullanılması her zaman mümkün olmamaktadır. Alternatif bir yöntem olarak, karaciğerin ultrason ile incelenmesi, invaziv olmayan (doku hasarı oluşturmayan), nispeten ucuz ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. NAFLD'ye sahip olduğundan şüphelenilen hastaların taraması amacıyla erken dönemde kullanımı, giderek daha fazla kabul görmektedir.

Çalışmamızda, yağlı karaciğer hastalığı bulunan bireylerde, ultrasonografik olarak tespit edilen yağlanma derecesi ile standart olarak hesaplanan biyoşimik karaciğer sertleşmesi (fibrozis) ve inflamasyon göstergeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve metod: 2017-2023 yılları arasında yağlı karaciğer hastalığı tanısı konmuş hastalar tarandı ve çalışmaya dahil kriterlerine uyan 253 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastane otomasyon sistemindeki kayıtları, e nabız verileri, yapılan biyoşimik tetkikler (hemogram, CRP, biyokimya, seroloji, hormon ölçümleri) ve abdomen ultrasonografik görüntülemeleri ve varsa karaciğer biyopsileri retrospektif olarak tarandı. Hastane laboratuvarında kayıtlı biyoşimik (non-invaziv) serum test sonuçları kullanılarak, standart biyoşimik karaciğer sertleşmesi (fibrozis) ve inflamasyon göstergeleri (serum biyobelirteçleri) ((FIB-4, APRI, NLR (Nötrofil/Lenfosit oranı), CAR (CRP/Albümin oranı), Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks(Sİİ)) hesaplandı. Karaciğer yağlanması açısından hastalar, ultrasonografik derecelendirilmesine göre, 3 grupta (grade1-2-3) sınıflanarak incelendi. Bu 3 hasta grubu birbiri içinde, biyoşimik karaciğer sertleşmesi (fibrozis) ve inflamasyon göstergeleri (serum biyobelirteçleri) açısından kıyaslanacak ve istatistiksel olarak incelendi. Çalışmamızda, yağlı karaciğer hastalığı bulunan bireylerde, ultrasonografik olarak tespit edilen yağlanma derecesi ile standart olarak hesaplanan

biyoşimik karaciğer sertleşmesi (fibrozis) ve inflamasyon göstergeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi ve incelemeyi amaçladık.

Bulgular: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine 01/01/2017- 31/12/2023 tarihleri arasında başvurmış ve yağlı karaciğer tanısı almış olan 331 hasta retrospektif incelendi. İnceleme sonucunda çalışmaya dahil etme kriterlerine uyan 253 hasta çalışmaya alındı. Hastalar ultrasonografi karaciğer yağlanma derecelerine göre grade 1, grade 2 ve grade 3 olarak 3 grupta incelendi. 253 hastanın yaş ortalaması $54,7 \pm 11,5$ olarak bulundu. Hasta sayısı incelendiğinde kadın hastaların sayısı %50,6 (n=128) ve erkek hastaların sayısı %49,4 (n=125) olarak saptandı. Hastaların başvuru ultrasonografik verileri incelendiğinde grade 1 yağlı karaciğer olan hasta sayısı %33,2(n=84), grade 2 yağlı karaciğer görülen hasta sayısı %33,6 (n=85) ve grade 3 yağlı karaciğer görülen hasta sayısı %33,2 (n=84) olarak bulundu. Cinsiyet açısından incelendiğinde kadın cinsiyette 3 grup arasında kıyaslandığında grade 3 grubunda kadın hastaların oranı grade 1'deki hasta oranına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(p=0,014). Hastalar kilo açısından değerlendirildiğinde grade 3 hasta grubu kilo açısından grade 1 hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,001). Hastalar VKİ açısından değerlendirildiğinde grade 3 hasta grubu grade 1 hasta grubuna göre VKİ açısından anlamlı derecede yüksek bulundu(p<0,001).Hastalar diyabet açısından değerlendirildiğinde grade 3 hasta grubundaki diyabet oranı grade 1 hasta grubuna göre anlamlı farklılık olacak derecede yüksek saptanmıştır (p=0,014).Hastalar lenfosit açısından değerlendirildiğinde grade 2 ve grade 3 hastalarında grade 1 hastalarına göre anlamlı farklılık olacak derecede yükseklik saptanmıştır (p=0,002 ve p<0,001). Hastalar AST açısından incelendiğinde grade 2 ve grade 3 hastalarında grade 1 hastalarına göre anlamlı farklılık olacak derecede yükseklik bulunmuştur (p=0,044 ve 0,002). Hastalar ALT açısından incelendiğinde grade 2 ve grade 3 hasta grubunda grade 1 hasta grubuna göre ALT değeri anlamlı farklılık olacak derecede yüksek saptanmıştır. (p=0,003 ve <0,001). Hastalar CRP açısından değerlendirildiğinde grade 3 hasta grubunda grade 1 hasta grubuna göre CRP değerleri anlamlı farklılık olacak derecede yüksek saptanmıştır(p=0,009). Bu 3 grup hasta NLR açısından değerlendirildiğinde grade 1 grubunda grade 2 ve grade 3 grubuna göre anlamlı farklılık olacak derecede yüksek saptanmıştır (p=0,008 ve 0,024). Hastalar PLR açısından değerlendirildiğinde grade 1 hasta grubunda grade 2 ve grade 3 hasta

grubuna göre anlamlı farklılık olacak şekilde yüksek saptanmıştır. ($p=0,002$ ve $0,003$). Bu 3 grup hasta AST/ALT oranı değerlendirildiğinde grade 1 hasta grubunda grade 2 ve grade 3 hasta gruplarına göre anlamlı farklılık olacak şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$ ve $0,008$).

Sonuç: Çalışmamıza dahil edilen hastalar non-alkolik yağlı karaciğer tanısı mevcut olan hastalardı ve hastalar ultrasonografik yöntemle belirlenmiş hepatosteatoz derecelerine gruplara ayrıldı. Hepatik fibrozis belirteçleri, inflamasyon belirteçleri ve biyokimyasal belirteçler hasta grupları arasında incelendi. Ultrasonografik hepatosteatoz derecesi arttıkça kilo, VKİ, diyabet, AST, ALT, CRP, lenfosit değerlerinin arttığı görüldü, kadın cinsiyette hepatik steatoz derecesinin artışıyla hasta sayısının artışı istatistiksel olarak anlamlı görüldü.

Anahtar kelimeler: NAFLD, Ultrasonografi, İnflamasyon, Fibrosis

ABSTRACT

Objective: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), a condition characterized by the presence of fatty deposits in the liver in the absence of excessive alcohol consumption and other causes of liver disease, is the most common cause of fatty liver in many populations and its high prevalence continues to increase. Although liver biopsy to obtain a tissue sample from the liver is the gold standard for the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), it is not always routinely used in studies involving the general population due to its potential for bleeding and organ damage and its additional costs. As an alternative method, ultrasound examination of the liver is a non-invasive (non-tissue damaging), relatively inexpensive and widely used method. Its early use for screening patients suspected of having NAFLD is becoming increasingly accepted. In our study, we aimed to evaluate the relationship between ultrasonographically detected degree of adiposity and standardly calculated biosimic indicators of liver hardening (fibrosis) and inflammation in individuals with fatty liver disease.

Material and method: Patients diagnosed with fatty liver disease between 2017 and 2023 were screened and 253 patients who met the inclusion criteria were included in the study. Their records in the hospital automation system, e-nabız data, biochemical tests (hemogram, CRP, biochemistry, serology, hormone measurements), abdominal ultrasonographic imaging and liver biopsies, if available, were retrospectively reviewed. Standard biosimic indicators of liver hardening (fibrosis) and inflammation (serum biomarkers) ((FIB-4, APRI, NLR (Neutrophil/Lymphocyte ratio), CAR (CRP/Albumin ratio), Systemic Immune Inflammatory Index (SII)) were calculated using biosimic (non-invasive) serum test results recorded in the hospital laboratory. In terms of fatty liver disease, patients were classified into 3 groups (grade1-2-3) according to ultrasonographic grading. These 3 patient groups were compared and statistically analyzed in terms of biosimic liver stiffening (fibrosis) and inflammation indicators (serum biomarkers). In our study, we aimed to evaluate and examine the relationship between ultrasonographically detected degree of fatty liver disease and standardly calculated biosimic liver stiffening (fibrosis) and inflammation indicators in individuals with fatty liver disease.

Results: We retrospectively analyzed 331 patients who were admitted to Kocaeli University Faculty of Medicine Hospital Gastroenterology outpatient clinic between 01/01/2017 and 31/12/2023 and diagnosed with fatty liver disease. As a result of the examination, 253 patients who met the inclusion criteria were included in the study. Patients were analyzed in 3 groups as grade 1, grade 2 and grade 3 according to the degree of ultrasonography fatty liver. The mean age of 253 patients was 54.7 ± 11.5 years. The number of female patients was 50.6% (n=128) and the number of male patients was 49.4% (n=125). When the admission ultrasonographic data of the patients were analyzed, the number of patients with grade 1 fatty liver was 33.2% (n=84), the number of patients with grade 2 fatty liver was 33.6% (n=85) and the number of patients with grade 3 fatty liver was 33.2% (n=84). When analyzed in terms of gender, the proportion of female patients in the grade 3 group was found to be significantly higher than the proportion of patients in grade 1 ($p=0.014$). When the patients were evaluated in terms of weight, grade 3 patient group was significantly higher than grade 1 patient group in terms of weight ($p<0.001$). When the patients were evaluated in terms of BMI, the grade 3 patient group was found to be significantly higher in terms of BMI than the grade 1 patient group ($p<0.001$). When the

patients were evaluated in terms of diabetes, the rate of diabetes in the grade 3 patient group was found to be significantly higher than the grade 1 patient group ($p=0.014$). When the patients were evaluated in terms of lymphocytes, grade 2 and grade 3 patients were found to be significantly higher than grade 1 patients ($p=0.002$ and $p<0.001$). When the patients were analyzed in terms of AST, a significant difference was found in grade 2 and grade 3 patients compared to grade 1 patients ($p=0.044$ and 0.002). When the patients were analyzed in terms of ALT, ALT values were found to be significantly higher in grade 2 and grade 3 patients compared to grade 1 patients ($p=0.003$ and <0.001). When the patients were evaluated in terms of CRP, CRP values were found to be significantly higher in the grade 3 patient group compared to the grade 1 patient group ($p=0.009$). When these 3 groups of patients were evaluated in terms of NLR, it was found to be significantly higher in the grade 1 group than in the grade 2 and grade 3 groups ($p=0.008$ and 0.024). When the patients were evaluated in terms of PLR, it was found to be significantly higher in the grade 1 patient group than in the grade 2 and grade 3 patient groups ($p=0.002$ and 0.003). When these 3 groups of patients were evaluated in terms of AST/ALT ratio, it was found to be significantly higher in the grade 1 patient group than in the grade 2 and grade 3 patient groups ($p=0.001$ and 0.008).

Conclusion: The patients included in our study were diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease and were divided into groups according to the degree of hepatosteatosis determined by ultrasonographic method. Hepatic fibrosis markers, inflammation markers and biochemical markers were analyzed between patient groups. It was observed that weight, BMI, diabetes, AST, ALT, CRP, lymphocyte values increased with increasing ultrasonographic hepatosteatosis grade, and the increase in the number of patients with increasing hepatic steatosis grade in female gender was statistically significant.

Keywords: NAFLD, Ultrasonography, Inflammation, Fibrosis

8. KAYNAKÇA

1. Vizzutti F, Arena U, Nobili V, Tarquini R, Trappoliere M, Laffi G, et al. Non-invasive assessment of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol* [Internet]. 2009 [cited 2024 Apr 22];8(2):89–94. Available from: www.medigraphic.com
2. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Dec 12 [cited 2024 Apr 22];23(47):8263. Available from: [/pmc/articles/PMC5743497/](http://pmc/articles/PMC5743497/)
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Apr 22];64(1):73–84. Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2016/07000/global_epidemiology_of_nonalcoholic_fatty_liver.14.aspx
4. Golabi P, Paik JM, AlQahtani S, Younossi Y, Tuncer G, Younossi ZM. Burden of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, the Middle East and North Africa: Data from Global Burden of Disease 2009-2019. *J Hepatol*. 2021 Oct 1;75(4):795–809.
5. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2024 Apr 22];53(2):372–84. Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827810004149/fulltext>
6. Caviglia GP, Rosso C, Fagoonee S, Saracco GM, Pellicano R. Liver fibrosis: the 2017 state of art. *Panminerva Med* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2024 Apr 22];59(4):320–31. Available from: <https://iris.unito.it/handle/2318/1650094>
7. Green CJ, Hodson L. The Influence of Dietary Fat on Liver Fat Accumulation. *Nutrients* 2014, Vol 6, Pages 5018-5033 [Internet]. 2014 Nov 10 [cited 2024 Apr 22];6(11):5018–33. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/6/11/5018/htm>

8. Wang D, Wei Y, Pagliassotti MJ. Saturated Fatty Acids Promote Endoplasmic Reticulum Stress and Liver Injury in Rats with Hepatic Steatosis. *Endocrinology* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2024 Apr 22];147(2):943–51. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/en.2005-0570>
9. Puri P, Mirshahi F, Cheung O, Natarajan R, Maher JW, Kellum JM, et al. Activation and Dysregulation of the Unfolded Protein Response in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2008 Feb 1;134(2):568–76.
10. Juanola O, Martínez-López S, Francés R, Gómez-Hurtado I. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Metabolic, Genetic, Epigenetic and Environmental Risk Factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021, Vol 18, Page 5227 [Internet]. 2021 May 14 [cited 2024 Apr 22];18(10):5227. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/10/5227/htm>
11. Delli Bovi AP, Marciano F, Mandato C, Siano MA, Savoia M, Vajro P. Oxidative Stress in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. An Updated Mini Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Feb 26;8:595371.
12. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease A Feature of the Metabolic Syndrome. *Diabetes* [Internet]. 2001 Aug 1 [cited 2024 Apr 22];50(8):1844–50. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/diabetes.50.8.1844>
13. Hsiao PJ, Kuo KK, Shin SJ, Yang YH, Lin WY, Yang JF, et al. Significant correlations between severe fatty liver and risk factors for metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2024 Jul 19];22(12):2118–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1746.2006.04698.x>
14. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2024 Apr 22];34(3):274–85. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>
15. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2024 Apr 22];98(5):960–7. Available from:

- https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2003/05000/the_prevalence_and_etiology_of_elevated.6.aspx
16. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology* [Internet]. 2011 Sep 2 [cited 2024 Apr 22];54(3):1082–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.24452>
 17. Farrell GC, Wong VWS, Chitturi S. NAFLD in Asia—as common and important as in the West. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2013 10:5 [Internet]. 2013 Mar 5 [cited 2024 Apr 22];10(5):307–18. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2013.34>
 18. Hassan K, Bhalla V, El Regal ME, Hesham A-Kader H. Nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of a growing epidemic. *World Journal of Gastroenterology : WJG* [Internet]. 2014 Sep 9 [cited 2024 Apr 22];20(34):12082. Available from: <http://pmc/articles/PMC4161796/>
 19. Kleiner DE, Makhlouf HR. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2024 Apr 22];20(2):293–312. Available from: <http://www.liver.theclinics.com/article/S1089326115001129/fulltext>
 20. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Apr 26];67(1):328–57. Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2018/01000/the_diagnosis_and_management_of_nonalcoholic_fatty.31.aspx
 21. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2002 Apr 18 [cited 2024 Apr 25];346(16):1221–31. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra011775>
 22. Rinella M, Charlton M. The globalization of nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence and impact on world health. *Hepatology* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Apr 25];64(1):19–22. Available from:

- https://journals.lww.com/hep/fulltext/2016/07000/the_globalization_of_nonalcoholic_fatty_liver.6.aspx
23. Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, Bohon A, Zografakis JG, Dan A. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2015 Jan 1;11(1):137–41.
 24. Leung JCF, Loong TCW, Wei JL, Wong GLH, Chan AWH, Choi PCL, et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients. *Hepatology* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Apr 25];65(1):54–64. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28697>
 25. Wang AY, Dhaliwal J, Mouzaki M. Lean non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Nutrition*. 2019 Jun 1;38(3):975–81.
 26. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019 Mar 1;70(3):531–44.
 27. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Vanni E, Grieco A, Miele L, et al. Risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease and low visceral adiposity. *J Hepatol*. 2011 Jun 1;54(6):1244–9.
 28. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* [Internet]. 2009 Apr 30 [cited 2024 Apr 25];2(5–6):231–7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1242/dmm.001180>
 29. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - A new worldwide definition. *Lancet* [Internet]. 2005 Sep 24 [cited 2024 Apr 27];366(9491):1059–62. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673605674028/fulltext>
 30. Käräjämäki AJ, Bloigu R, Kauma H, Kesäniemi YA, Koivurova OP, Perkiömäki J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease with and without metabolic syndrome: Different long-term outcomes. *Metabolism*. 2017 Jan 1;66:55–63.
 31. Allen AM, Therneau TM, Larson JJ, Coward A, Somers VK, Kamath PS. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: A 20 year-community study. *Hepatology* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Apr 25];67(5):1726–36. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.29546>

32. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of Very Low–Density Lipoproteins Is the Hallmark of the Dyslipidemia in the Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2024 Apr 25];28(7):1225–36. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/ATVBAHA.107.160192>
33. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among a Largely Middle-Aged Population Utilizing Ultrasound and Liver Biopsy: A Prospective Study. *Gastroenterology*. 2011 Jan 1;140(1):124–31.
34. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2024 Apr 25];56(3):943–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.25772>
35. Leite NC, Salles GF, Araujo ALE, Villela-Nogueira CA, Cardoso CRL. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver International* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2024 Apr 25];29(1):113–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1478-3231.2008.01718.x>
36. Bril F, Cusi K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The New Complication of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2024 Apr 25];45(4):765–81. Available from: <http://www.endo.theclinics.com/article/S0889852916300639/fulltext>
37. Fukuda T, Hamaguchi M, Kojima T, Hashimoto Y, Ohbora A, Kato T, et al. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on incident type 2 diabetes mellitus in non-overweight individuals. *Liver International* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Apr 25];36(2):275–83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.12912>
38. Choudhury J, Sanyal AJ. Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2024 Apr 25];8(3):575–94. Available from: <http://www.liver.theclinics.com/article/S1089326104000364/fulltext>

39. Krssak M, Brehm A, Bernroider E, Anderwald C, Nowotny P, Dalla Man C, et al. Alterations in Postprandial Hepatic Glycogen Metabolism in Type 2 Diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2004 Dec 1 [cited 2024 Apr 25];53(12):3048–56. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/diabetes.53.12.3048>
40. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2024 Apr 25];31(5):936–44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jgh.13264>
41. Johnson AMF, Olefsky JM. The Origins and Drivers of Insulin Resistance. *Cell* [Internet]. 2013 Feb 14 [cited 2024 Apr 25];152(4):673–84. Available from: <http://www.cell.com/article/S0092867413001335/fulltext>
42. Moller DE, Kaufman KD. Metabolic syndrome: A clinical and molecular perspective. *Annu Rev Med* [Internet]. 2005 Feb 18 [cited 2024 Apr 25];56(Volume 56, 2005):45–62. Available from: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev.med.56.082103.104751>
43. Moschen AR, Kaser S, Tilg H. Non-alcoholic steatohepatitis: A microbiota-driven disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2024 Apr 25];24(11):537–45. Available from: <http://www.cell.com/article/S104327601300091X/fulltext>
44. Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among United States Adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J Pediatr*. 2013 Mar 1;162(3):496-500.e1.
45. Doycheva I, Watt KD, Rifai G, Abou Mrad R, Lopez R, Zein NN, et al. Increasing Burden of Chronic Liver Disease Among Adolescents and Young Adults in the USA: A Silent Epidemic. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2024 Apr 26];62(5):1373–80. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-017-4492-3>
46. Choi SY, Kim D, Kim HJ, Kang JH, Chung SJ, Park MJ, et al. The relation between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of coronary heart disease in Koreans.

- American Journal of Gastroenterology [Internet]. 2009 Aug [cited 2024 Apr 26];104(8):1953–60. Available from: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2009/08000/the_relation_between_non_alcoholic_fatty_liver.20.aspx
47. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar E, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2024 Apr 26];178(1):38–45. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/aje/kws448>
 48. Kagansky N, Levy S, Keter D, Rimón E, Taiba Z, Fridman Z, et al. Non-alcoholic fatty liver disease – a common and benign finding in octogenarian patients. *Liver International* [Internet]. 2004 Dec 1 [cited 2024 Apr 26];24(6):588–94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1478-3231.2004.0969.x>
 49. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, Guy CD, Smith AD, Diehl AM, et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2024 Apr 26];59(4):1406–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.26761>
 50. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Genetics* 2008 40:12 [Internet]. 2008 Sep 25 [cited 2024 Apr 26];40(12):1461–5. Available from: <https://www.nature.com/articles/ng.257>
 51. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjærg-Hansen A, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Genetics* 2014 46:4 [Internet]. 2014 Feb 16 [cited 2024 Apr 26];46(4):352–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/ng.2901>
 52. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JBS, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nature Communications* 2014 5:1 [Internet]. 2014 Jun 30 [cited 2024 Apr 26];5(1):1–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/ncomms5309>

53. Kim CH, Kallman JB, Bai C, Pawloski L, Gewa C, Arsalla A, et al. Nutritional assessments of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Surg* [Internet]. 2010 Feb 17 [cited 2024 Apr 26];20(2):154–60. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11695-008-9549-0>
54. McCarthy EM, Rinella ME. The Role of Diet and Nutrient Composition in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Acad Nutr Diet*. 2012 Mar 1;112(3):401–9.
55. Keating SE, George J, Johnson NA. The benefits of exercise for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015 Oct 3 [cited 2024 Apr 26];9(10):1247–50. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/17474124.2015.1075392>
56. Hallsworth K, Thoma C, Moore S, Ploetz T, Anstee QM, Taylor R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with higher levels of objectively measured sedentary behaviour and lower levels of physical activity than matched healthy controls. *Frontline Gastroenterol* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2024 Apr 26];6(1):44–51. Available from: <https://fg.bmj.com/content/6/1/44>
57. Yuan H, Shyy JYJ, Martins-Green M. Second-hand smoke stimulates lipid accumulation in the liver by modulating AMPK and SREBP-1. *J Hepatol*. 2009 Sep 1;51(3):535–47.
58. Zein CO, Unalp A, Colvin R, Liu YC, McCullough AJ. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2011 Apr 1;54(4):753–9.
59. Son JY, Lee JT, Kim KH, Jung K, Bell ML. Characterization of fine particulate matter and associations between particulate chemical constituents and mortality in Seoul, Korea. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2012 Jun [cited 2024 Apr 26];120(6):872–8. Available from: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1104316>
60. Zhang H, Jiang YF, He SM, Sun J, Gu Q, Feng XW, et al. Etiology and prevalence of abnormal serum alanine aminotransferase levels in a general population in Northeast China. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2011 Sep [cited 2024 Apr 26];124(17):2661–8. Available from: https://journals.lww.com/cmj/fulltext/2011/09010/etiology_and_prevalence_of_abnormal_serum_alanine.17.aspx

61. Wang R, Lu Q, Feng J, Yin F, Qin C, Liu B, et al. Coexistence of non-alcoholic fatty liver disease with elevated alanine aminotransferase is associated with insulin resistance in young Han males. *Endocrine* [Internet]. 2012 Jul 28 [cited 2024 Apr 26];41(1):70–5. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-011-9511-0>
62. Yu F, Wang Z, Zhang T, Chen X, Xu H, Wang F, et al. Deficiency of intestinal Bmal1 prevents obesity induced by high-fat feeding. *Nature Communications* 2021 12:1 [Internet]. 2021 Sep 7 [cited 2024 Apr 26];12(1):1–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-25674-5>
63. Verna EC, Berk PD. Role of fatty acids in the pathogenesis of obesity and fatty liver: Impact of bariatric surgery. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2008 Nov [cited 2024 Apr 26];28(4):407–26. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0028-1091985>
64. Postic C, Girard J. The role of the lipogenic pathway in the development of hepatic steatosis. *Diabetes Metab*. 2008 Dec 1;34(6):643–8.
65. Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, Guicciardi ME, Bronk SF, Rydzewski R, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2024 Apr 26];40(1):185–94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.20283>
66. Yamaguchi K, Yang L, McCall S, Huang J, Xing XY, Pandey SK, et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2024 Apr 26];45(6):1366–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.21655>
67. Cheol SC, Savage DB, Kulkarni A, Xing XY, Liu ZX, Morino K, et al. Suppression of diacylglycerol acyltransferase-2 (DGAT2), but not DGAT1, with antisense oligonucleotides reverses diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 2007 Aug 3 [cited 2024 Apr 26];282(31):22678–88. Available from: <http://www.jbc.org/article/S002192582054725X/fulltext>

68. Crespo J, Cayón A, Fernández-Gil P, Hernández-Guerra M, Mayorga M, Domínguez-Díez A, et al. Gene expression of tumor necrosis factor [alpha] and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology*. 2001 Dec 1;34(6):1158–63.
69. van der Poorten D, Milner KL, Hui J, Hodge A, Trenell MI, Kench JG, et al. Visceral fat: A key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2024 Apr 26];48(2):449–57. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.22350>
70. Day CP. From fat to inflammation. *Gastroenterology* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2024 Apr 26];130(1):207–10. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508505022973/fulltext>
71. Pikarsky E, Porat RM, Stein I, Abramovitch R, Amit S, Kasem S, et al. NF- κ B functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature* 2004 431:7007 [Internet]. 2004 Aug 25 [cited 2024 Apr 26];431(7007):461–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature02924>
72. Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med*. 2012 Jan 1;52(1):59–69.
73. Zámbo V, Simon-Szabó L, Szelényi P, Kereszturi É, Bánhegyi G, Csala M. Lipotoxicity in the liver. *World J Hepatol* [Internet]. 2013 Oct 10 [cited 2024 Apr 26];5(10):550. Available from: [/pmc/articles/PMC3812457/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24571245/)
74. Yin X, Guo X, Liu Z, Wang J. Advances in the Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Apr 26];24(3). Available from: [/pmc/articles/PMC9917647/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4176471/)
75. Eguchi A, Iwasa M. The Role of Elevated Liver-Type Fatty Acid-Binding Proteins in Liver Diseases. *Pharm Res* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Apr 26];38(1):89–95. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11095-021-02998-x>
76. Chmurzyńska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): Function, structure and polymorphism. *J Appl Genet* [Internet]. 2006 [cited 2024 Apr 26];47(1):39–48. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03194597>

77. Wang Y, Yu W, Li S, Guo D, He J, Wang Y. Acetyl-CoA Carboxylases and Diseases. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Mar 11 [cited 2024 Apr 26];12:836058. Available from: www.frontiersin.org
78. Okumura T. Role of lipid droplet proteins in liver steatosis. *J Physiol Biochem* [Internet]. 2011 Aug 17 [cited 2024 Apr 26];67(4):629–36. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13105-011-0110-6>
79. Jeong SH, Kim HB, Kim MC, Lee JM, Lee JH, Kim JH, et al. Hippo-mediated suppression of IRS2/AKT signaling prevents hepatic steatosis and liver cancer. *J Clin Invest* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Apr 26];128(3):1010–25. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI95802>.
80. Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, Bashmakov Y, Brown MS, Goldstein JL. Decreased IRS-2 and Increased SREBP-1c Lead to Mixed Insulin Resistance and Sensitivity in Livers of Lipodystrophic and ob/ob Mice circulation (O'Brien and Granner, 1996). The transcriptional regulatory proteins that are responsible for this downregulation have not been identified. On the positive side, insulin increases the mRNAs encoding lipogenic enzymes, including glucokinase (which initiates the con. *Mol Cell*. 2000;6:77–86.
81. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AMS, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2009 Aug 1;51(2):371–9.
82. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017 Dec 1;67(6):1265–73.
83. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatol Int* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Apr 26];12(1):34–43. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12072-017-9808-z>
84. Kawano Y, Cohen DE. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Apr 9 [cited 2024 Apr 26];48(4):434–41. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00535-013-0758-5>

85. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2024 Apr 26];52(5):1836–46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.24001>
86. Baranova A, Younossi ZM. The future is around the corner: Noninvasive diagnosis of progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2008 Feb [cited 2024 Apr 26];47(2):373–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18220279/>
87. Gao X, Fan JG. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease and related metabolic disorders: consensus statement from the Study Group of Liver and Metabolism, Chinese Society of Endocrinology. *J Diabetes* [Internet]. 2013 Dec [cited 2024 Apr 26];5(4):406–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23560695/>
88. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* [Internet]. 2001 [cited 2024 Apr 26];121(1):91–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11438497/>
89. Saiman Y, Duarte-Rojo A, Rinella ME. Fatty Liver Disease: Diagnosis and Stratification. *Annu Rev Med* [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 26];73:529–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34809436/>
90. Anania C, Massimo Perla F, Olivero F, Pacifico L, Chiesa C. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2018 May 21 [cited 2024 Apr 26];24(19):2083–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29785077/>
91. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 Apr 26];69(6):2672–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30179269/>
92. Maria Pendino G, Mariano A, Surace P, Antonio Caserta C, Teresa Fiorillo M, Amante A, et al. Prevalence and Etiology of Altered Liver Tests: A Population-Based Survey in a Mediterranean Town. 2005 [cited 2024 May 8]; Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.20689>

93. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2024 Apr 30];37(6):1286–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1053/jhep.2003.50229>
94. Charatcharoenwithaya P, Lindor KD, Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2012 Jul 29 [cited 2024 May 8];57(7):1925–31. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-012-2098-3>
95. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 May 8];22(1). Available from: [/pmc/articles/PMC8919523/](https://pmc/articles/PMC8919523/)
96. Kechagias S, Nasr P, Blomdahl J, Ekstedt M. Established and emerging factors affecting the progression of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* [Internet]. 2020 [cited 2024 May 8];154:183. Available from: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:liu:diva-170975><https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154183>Original publication available at :<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154183><http://www.elsevier.com/>
97. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The fatty liver index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2006 Nov 2 [cited 2024 May 8];6(1):1–7. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/1471-230X-6-33>
98. Zhou JH, She ZG, Li HL, Cai JJ. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2019 Mar 3 [cited 2024 May 8];25(11):1307. Available from: [/pmc/articles/PMC6429343/](https://pmc/articles/PMC6429343/)
99. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*. 2010 Jul 1;42(7):503–8.
100. Poynard T, Ratziu V, Naveau S, Thabut D, Charlotte F, Messous D, et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis.

- Comp Hepatol [Internet]. 2005 Dec 23 [cited 2024 May 8];4(1):1–14. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/1476-5926-4-10>
101. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gut [Internet]. 2010 [cited 2024 May 8];59(9):1265–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20801772/>
 102. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Comparison of Noninvasive Markers of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2009 Oct 1;7(10):1104–12.
 103. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2003 Aug 1;38(2):518–26.
 104. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. Hepatology [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2024 Apr 27];66(5):1486–501. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.29302>
 105. Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study. Gastroenterology. 2004 Dec 1;127(6):1704–13.
 106. Alkhouri N, Feldstein AE. Noninvasive Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Are We There Yet? Metabolism [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2024 May 8];65(8):1087. Available from: [/pmc/articles/PMC4931968/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26931968/)
 107. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. J Hepatol. 2018 Feb 1;68(2):305–15.
 108. Lv S, Jiang S, Liu S, Dong Q, Xin Y, Xuan S. Noninvasive Quantitative Detection Methods of Liver Fat Content in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. J Clin Transl Hepatol [Internet]. 2018 Jun 6 [cited 2024 Apr 27];6(2):217. Available from: [/pmc/articles/PMC6018305/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3018305/)

109. Heyens LJM, Busschots D, Koek GH, Robaey G, Francque S. Liver Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: From Liver Biopsy to Non-invasive Biomarkers in Diagnosis and Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Apr 14;8:615978.
110. Patton H, Lavine JE, Van Natta ML, Schwimmer JB, Kleiner D, Molleston J, et al. Clinical Correlates of Histopathology in Pediatric Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008 Dec 1;135(6):1961-1971.e2.
111. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley K V., McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2010 May 6 [cited 2024 Apr 27];362(18):1675–85. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0907929>
112. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, Kim WR, Roberts RO, Therneau TM, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2024 Apr 27];60(6):2008–16. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.27199>
113. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2024 Apr 27];41(6):1313–21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.20701>
114. Juluri R, Vuppalanchi R, Olson J, Ünalp A, Van Natta ML, Cummings OW, et al. Generalizability of the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network histologic scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2024 Apr 27];45(1):55–8. Available from: https://journals.lww.com/jcge/fulltext/2011/01000/generalizability_of_the_nonalcoholic.12.aspx
115. Gawrieh S, Knoedler DM, Saeian K, Wallace JR, Komorowski RA. Effects of interventions on intra- and interobserver agreement on interpretation of nonalcoholic fatty liver disease histology. *Ann Diagn Pathol*. 2011 Feb 1;15(1):19–24.
116. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol*. 2013 Sep 1;59(3):550–6.

117. Pais R, Pascale A, Fedchuck L, Charlotte F, Poynard T, Ratziu V. Progression from isolated steatosis to steatohepatitis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011 Jan 1;35(1):23–8.
118. Nouredin M, Yates KP, Vaughn IA, Neuschwander-Tetri BA, Sanyal AJ, McCullough A, et al. Clinical and histological determinants of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients. *Hepatology* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2024 Apr 27];58(5):1644–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.26465>
119. Söderberg C, Stål P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2024 Apr 27];51(2):595–602. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.23314>
120. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2024 Apr 27];142(7):1592–609. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508512004945/fulltext>
121. Bril F, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Freckleton M, Chintapalli K, et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver International* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2024 Apr 27];35(9):2139–46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.12840>
122. Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marrazzo A, Romagnoli D, Targher G, et al. Ultrasonographic fatty liver indicator detects mild steatosis and correlates with metabolic/histological parameters in various liver diseases. *Metabolism*. 2017 Jul 1;72:57–65.
123. Nelson SM, Hoskins JD, Lisanti C, Chaudhuri J. Ultrasound Fatty Liver Indicator: A Simple Tool for Differentiating Steatosis From Nonalcoholic Steatohepatitis: Validity in the Average Obese Population. *Journal of Ultrasound in Medicine* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Apr 27];39(4):749–59. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jum.15154>

124. Xavier SA, Monteiro SO, Arieira CM, Castro FD, Magalhães JT, Leite SM, et al. US-FLI score – Is it possible to predict the steatosis grade with an ultrasonographic score? *Mol Genet Metab*. 2021 Mar 1;132(3):204–9.
125. Byra M, Han A, Boehringer AS, Zhang YN, O’Brien WD, Erdman JW, et al. Liver Fat Assessment in Multiview Sonography Using Transfer Learning With Convolutional Neural Networks. *Journal of Ultrasound in Medicine* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Apr 27];41(1):175–84. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jum.15693>
126. Han A, Byra M, Heba E, Andre MP, Erdman JW, Loomba R, et al. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease and quantification of liver fat with radiofrequency ultrasound data using one-dimensional convolutional neural networks. *Radiology* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Apr 27];295(2):342–50. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020191160>
127. Sanabria SJ, Pirmoazen AM, Dahl J, Kamaya A, El Kaffas A. Comparative Study of Raw Ultrasound Data Representations in Deep Learning to Classify Hepatic Steatosis. *Ultrasound Med Biol*. 2022 Oct 1;48(10):2060–78.
128. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: Prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Feb [cited 2024 Apr 27];288(2 51-2):462–8. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00064.2004>
129. Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. *Cells* 2020, Vol 9, Page 1005 [Internet]. 2020 Apr 17 [cited 2024 Apr 27];9(4):1005. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/4/1005/htm>
130. Loomba R, Neuschwander-Tetri BA, Sanyal AJ, Chalasani N, Diehl AM, Terrault N, et al. Multicenter Validation of Association Between Decline in MRI-PDFF and Histologic Response in NASH. *Hepatology* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Apr 27];72(4):1219–29. Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2020/10000/multicenter_validation_of_association_between.11.aspx
131. Bae JS, Lee DH, Suh KS, Kim H, Lee KB, Lee JY, et al. Noninvasive assessment of hepatic steatosis using a pathologic reference standard: comparison of CT, MRI, and

- US-based techniques. Ultrasonography [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Apr 27];41(2):344. Available from: [/pmc/articles/PMC8942731/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3542731/)
132. Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. J Magn Reson Imaging [Internet]. 2013 Mar [cited 2024 Apr 27];37(3):544–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23423795/>
 133. Yin M, Glaser KJ, Talwalkar JA, Chen J, Manduca A, Ehman RL. Hepatic MR Elastography: Clinical Performance in a Series of 1377 Consecutive Examinations. Radiology [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Apr 27];278(1):114–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26162026/>
 134. Kontrick A V., VanWagner LB, Yeh C, Courtney DM. Hepatic Steatosis: An Incidental Finding That Deserves Attention. Academic Emergency Medicine [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Apr 27];28(5):578–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acem.14174>
 135. Vuppalanchi R, Weber R, Russell S, Gawrieh S, Samala N, Slaven JE, et al. Is Fasting Necessary for Individuals with Nonalcoholic Fatty Liver Disease to Undergo Vibration-Controlled Transient Elastography? American Journal of Gastroenterology [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 Apr 30];114(6):995–7. Available from: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2019/06000/is_fasting_necessary_for_individuals_with.28.aspx
 136. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, et al. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150619> [Internet]. 2015 Jun 16 [cited 2024 Apr 30];276(3):845–61. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2015150619>
 137. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. Hepatology [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2024 Apr 30];55(1):199–208. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.24624>

138. Loomba R, Wolfson T, Ang B, Hooker J, Behling C, Peterson M, et al. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A prospective study. *Hepatology* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2024 Apr 30];60(6):1920–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.27362>
139. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Apr 30];68(1):349–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.29721>
140. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019 Apr 1;156(5):1264-1281.e4.
141. Sasso M, Miette V, Sandrin L, Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): A novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan®. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Feb 1;36(1):13–20.
142. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017 May 1;66(5):1022–30.
143. Lutz HH, Trautwein C, Tacke F. Prognoseabschätzung der nichtalkoholischen fettlebererkrankung. *Gastroenterologie* [Internet]. 2010 Mar 5 [cited 2024 Apr 30];5(2):129–33. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11377-009-0374-3>
144. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2024 Apr 30];44(4):865–73. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.21327>
145. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2006 Mar [cited 2024 Apr 30];40(SUPPL. 1). Available from: https://journals.lww.com/jcge/fulltext/2006/03001/the_epidemiology_of_nonalcoholic_fatty_liver.3.aspx

146. Cryptogenic Cirrhosis and NAFLD: Are They Related? : Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG [Internet]. [cited 2024 Apr 30]. Available from:
https://journals.lww.com/ajg/abstract/2006/03000/cryptogenic_cirrhosis_and_nafl_d_are_they_related_.37.aspx
147. Bugianesi E. Non-alcoholic Steatohepatitis and Cancer. *Clin Liver Dis*. 2007 Feb 1;11(1):191–207.
148. Chávez-Tapia NC, Méndez-Sánchez N, Uribe M, Nutrición Salvador Zubirán M. Role of nonalcoholic fatty liver disease in hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol* [Internet]. 2009 [cited 2024 Apr 30];8(1):34–9. Available from:
www.medigraphic.com
149. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2000 [cited 2024 Apr 30];45(10):1929–34. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1023/A:1005661516165>
150. Goessling W, Massaro JM, Vasan RS, D’Agostino RB, Ellison RC, Fox CS. Aminotransferase Levels and 20-Year Risk of Metabolic Syndrome, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Gastroenterology*. 2008 Dec 1;135(6):1935-1944.e1.
151. Ruhl CE, Everhart JE. Elevated Serum Alanine Aminotransferase and γ -Glutamyltransferase and Mortality in the United States Population. *Gastroenterology*. 2009 Feb 1;136(2):477-485.e11.
152. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008 Oct 1;49(4):608–12.
153. Haring R, Wallaschofski H, Nauck M, Dörr M, Baumeister SE, Völzke H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. *Hepatology* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2024 Apr 30];50(5):1403–11. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.23135>
154. Struben VMD, Hespenheide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med*. 2000 Jan 1;108(1):9–13.
155. Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 May

- 12];95(1124):314–22. Available from: <https://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-136316>
156. Fan JG, Kim SU, Wong VWS. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J Hepatol*. 2017 Oct 1;67(4):862–73.
 157. Hydes TJ, Summers N, Brown E, Alam U, Thomaides-Brears H, Wilding JPH, et al. Mechanisms, screening modalities and treatment options for individuals with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 May 12];37(11):1793–806. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dme.14356>
 158. Zhang C, Yang M, Vairetti M, Ferrigno A. Current Options and Future Directions for NAFLD and NASH Treatment. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol 22, Page 7571 [Internet]. 2021 Jul 15 [cited 2024 May 12];22(14):7571. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/14/7571/htm>
 159. Trauner M, Fuchs CD. Novel therapeutic targets for cholestatic and fatty liver disease. *Gut* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 May 12];71(1):194–209. Available from: <https://gut.bmj.com/content/71/1/194>
 160. Marchesini G, Roden M, Vettor R. Response to: Comment to “EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease.” *J Hepatol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 May 12];66(2):466–7. Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827816306481/fulltext>
 161. Thomsen MN, Skytte MJ, Samkani A, Carl MH, Weber P, Astrup A, et al. Dietary carbohydrate restriction augments weight loss-induced improvements in glycaemic control and liver fat in individuals with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 May 12];65(3):506–17. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-021-05628-8>
 162. Hallsworth K, Thoma C, Hollingsworth KG, Cassidy S, Anstee QM, Day CP, et al. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Clin Sci* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 May 12];129(12):1097–105. Available from: </clinsci/article/129/12/1097/71861/Modified-high-intensity-interval-training-reduces>

163. Cuthbertson DJ, Shojaee-Moradie F, Sprung VS, Jones H, Pugh CJA, Richardson P, et al. Dissociation between exercise-induced reduction in liver fat and changes in hepatic and peripheral glucose homeostasis in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 May 12];130(2):93–104. Available from: [/clinsci/article/130/2/93/71355/Dissociation-between-exercise-induced-reduction-in](https://clinsci/article/130/2/93/71355/Dissociation-between-exercise-induced-reduction-in)
164. Sabag A, Barr L, Armour M, Armstrong A, Baker CJ, Twigg SM, et al. The Effect of High-intensity Interval Training vs Moderate-intensity Continuous Training on Liver Fat: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2022 Feb 17 [cited 2024 May 12];107(3):862–81. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgab795>
165. Gross B, Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD. *Nature Reviews Endocrinology* 2016 13:1 [Internet]. 2016 Sep 16 [cited 2024 May 12];13(1):36–49. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2016.135>
166. Le P, Chaitoff A, Rothberg MB, McCullough A, Alkhouri N. Trends in pioglitazone use among U.S. adults with type 2 diabetes and suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 May 12];29(2):205–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13543784.2020.1704731>
167. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Sanyal AJ, Neuschwander-Tetri BA. Improvements in Histologic Features and Diagnosis Associated With Improvement in Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: Results From the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Treatment Trials. *Hepatology* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2024 May 12];70(2):522–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.30418>
168. Gawrieh S, Wilson LA, Yates KP, Cummings OW, Vilar-Gomez E, Ajmera V, et al. Relationship of ELF and PIIINP With Liver Histology and Response to Vitamin E or Pioglitazone in the PIVENS Trial. *Hepatol Commun* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 May 12];5(5):786–97. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep4.1680>

169. Corey KE, Wilson LA, Altinbas A, Yates KP, Kleiner DE, Chung RT, et al. Relationship between resolution of non-alcoholic steatohepatitis and changes in lipoprotein sub-fractions: a post-hoc analysis of the PIVENS trial. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 May 12];49(9):1205–13. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apt.15216>
170. Lian J, Fu J. Pioglitazone for NAFLD Patients With Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 Apr 28 [cited 2024 May 12];12:615409. Available from: www.frontiersin.org
171. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2007 Jun 14 [cited 2024 May 12];356(24):2457–71. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa072761>
172. Bril F, Biernacki DM, Kalavalapalli S, Lomonaco R, Subbarayan SK, Lai J, et al. Role of Vitamin E for Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2024 May 12];42(8):1481–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc19-0167>
173. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al. Rosiglitazone for Nonalcoholic Steatohepatitis: One-Year Results of the Randomized Placebo-Controlled Fatty Liver Improvement With Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology*. 2008 Jul 1;135(1):100–10.
174. Dong J, Viswanathan S, Adami E, Singh BK, Chothani SP, Ng B, et al. Hepatocyte-specific IL11 cis-signaling drives lipotoxicity and underlies the transition from NAFLD to NASH. *Nature Communications* 2021 12:1 [Internet]. 2021 Jan 4 [cited 2024 May 12];12(1):1–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-20303-z>
175. Gurka MJ, Mack JA, Chi X, DeBoer MD. Use of metabolic syndrome severity to assess treatment with vitamin E and pioglitazone for non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 May 12];36(1):249–56. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jgh.15131>

176. Singh S, Osna NA, Kharbanda KK. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Sep 9 [cited 2024 May 12];23(36):6549. Available from: [/pmc/articles/PMC5643281/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/301406736/)
177. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet* [Internet]. 2016 Feb 13 [cited 2024 May 12];387(10019):679–90. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S014067361500803X/fulltext>
178. Siddiqui MS, Vuppalanchi R, Van Natta ML, Hallinan E, Kowdley K V., Abdelmalek M, et al. Vibration-Controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019 Jan 1;17(1):156-163.e2.
179. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis | Enhanced Reader.
180. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 May 12];28(6):1050–61. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/oby.22794>
181. Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, Chow F, Davies MJ, Jódar E, et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1–7 trials. *Diabetes Metab*. 2019 Oct 1;45(5):409–18.
182. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Aug 29 [cited 2024 May 12];381(9):841–51. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1901118>
183. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O’Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2022 Jan 11 [cited 2024 May 12];327(2):138–50. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2787907>

184. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *The Lancet* [Internet]. 2018 Aug 25 [cited 2024 May 12];392(10148):637–49. Available from:
<http://www.thelancet.com/article/S0140673618317732/fulltext>
185. Nauck MA, Meier JJ. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 May 12];181(6):R211–34. Available from:
<https://dx.doi.org/10.1530/EJE-19-0566>
186. Brown E, Rajeev SP, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. A review of the mechanism of action, metabolic profile and haemodynamic effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 May 12];21(S2):9–18. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.13650>
187. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *The Lancet* [Internet]. 2021 Jul 17 [cited 2024 May 12];398(10296):262–76. Available from:
<http://www.thelancet.com/article/S0140673621005365/fulltext>
188. Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Davies MJ, Patsko E, Dhalwani NN, et al. Efficacy and tolerability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 May 12];22(7):1035–46. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.14008>
189. Neuschwander-Tetri BA. Therapeutic Landscape for NAFLD in 2020. *Gastroenterology*. 2020 May 1;158(7):1984-1998.e3.
190. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 May 12];19(3):348–55. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.12825>

191. Zhang DY, Zhu L, Liu HN, Tseng YJ, Weng SQ, Liu TT, et al. The protective effect and mechanism of the FXR agonist obeticholic acid via targeting gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2019 [cited 2024 May 12];13:2249–70. Available from: <http://doi.org/10.2147/DDDT.S207277>
192. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 May 12];69(9):1691–705. Available from: <https://gut.bmj.com/content/69/9/1691>
193. O'Brien PE, Hindle A, Brennan L, Skinner S, Burton P, Smith A, et al. Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 or More Years for All Bariatric Procedures and a Single-Centre Review of 20-Year Outcomes After Adjustable Gastric Banding. *Obes Surg* [Internet]. 2019 Jan 15 [cited 2024 May 12];29(1):3–14. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11695-018-3525-0>
194. Aminian A, Wilson R, Al-Kurd A, Tu C, Milinovich A, Kroh M, et al. Association of Bariatric Surgery With Cancer Risk and Mortality in Adults With Obesity. *JAMA* [Internet]. 2022 Jun 28 [cited 2024 May 12];327(24):2423–33. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2793220>
195. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, et al. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology*. 2020 Oct 1;159(4):1290-1301.e5.
196. Robertson AGN, Wiggins T, Robertson FP, Huppler L, Doleman B, Harrison EM, et al. Perioperative mortality in bariatric surgery: meta-analysis. *British Journal of Surgery* [Internet]. 2021 Aug 19 [cited 2024 May 12];108(8):892–7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/bjs/znab245>
197. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. *JAMA* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 May 12];324(9):879–87. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770015>
198. Ohta M, Seki Y, Wong SKH, Wang C, Huang CK, Aly A, et al. Bariatric/Metabolic Surgery in the Asia-Pacific Region: APMBSS 2018 Survey. *Obes Surg* [Internet].

- 2019 Feb 15 [cited 2024 May 12];29(2):534–41. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11695-018-3539-7>
199. Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, Khalil M, Suso P, Lloyd J, et al. Original article: The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa. *Gut* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2024 Sep 15];65(8):1369. Available from: [/pmc/articles/PMC4975834/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2695834/)
 200. Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL, Ferraz MLG, Silva AEB, Carvalho-Filho RJ. The γ -glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) in HBV patients: just adding up? *Gut* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Sep 15];66(6):1169–70. Available from: <https://gut.bmj.com/content/66/6/1169>
 201. Lemoine M, Thursz M, Mallet V, Shimakawa Y. Diagnostic accuracy of the gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) using transient elastography as a reference. *Gut* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Sep 15];66(1):195–6. Available from: <https://gut.bmj.com/content/66/1/195>
 202. Boyd A, Bottero J, Lacombe K. The γ -glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio as a predictor of liver fibrosis in patients co-infected with HBV and HIV. *Gut* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Sep 15];65(4):718–20. Available from: <https://gut.bmj.com/content/65/4/718>
 203. Li Q, Lu C, Li W, Huang Y, Chen L. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio for non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and non-alcoholic fatty liver disease. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Apr 4 [cited 2024 Sep 15];8(17):28641. Available from: [/pmc/articles/PMC5438679/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28641/)
 204. Fairclough E, Cairns E, Hamilton J, Kelly C. Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. *Clinical Medicine*. 2009 Feb 1;9(1):30–3.
 205. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LCP, Park M. C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts 90-Day Mortality of Septic Patients. *PLoS One* [Internet]. 2013 Mar 12 [cited 2024 Sep 15];8(3):e59321. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0059321>

206. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio, a Novel Inflammation-Based Prognostic Score, Predicts Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015 Sep 5 [cited 2024 Sep 15];22(3):803–10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-014-4048-0>
207. Huang SS, Xie DM, Cai YJ, Wu JM, Chen RC, Wang XD, et al. C-reactive protein-to-albumin ratio is a predictor of hepatitis B virus related decompensated cirrhosis: Time-dependent receiver operating characteristics and decision curve analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 [cited 2024 Sep 15];29(4):472–80. Available from: https://journals.lww.com/eurojgh/fulltext/2017/04000/c_reactive_protein_to_albumin_ratio_is_a_predictor.16.aspx
208. Abdel-Razik A, Mousa N, Shabana W, Refaey M, ElMahdy Y, Elhelaly R, et al. A novel model using mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio as a marker of nonalcoholic steatohepatitis in NAFLD patients: multicentric study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 [cited 2024 Jul 17];28(1):e1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26469357/>
209. Alkhouri N, Morris-Stiff G, Campbell C, Lopez R, Tamimi TAR, Yerian L, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver International* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2024 Jul 17];32(2):297–302. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1478-3231.2011.02639.x>
210. Zhou Y, Tian N, Li P, He Y, Tong L, Xie W. The correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Jul 18];34(11):1158–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36170685/>
211. Yan C, Zhang W, Xiao Y, Sun Y, Peng X, Cai W, et al. The predictive role of the platelet-to-lymphocyte ratio for the risk of non-alcoholic fatty liver disease and cirrhosis: a nationwide cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2024 Jul 8 [cited 2024 Jul 18];15:1376894. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2024.1376894/full>

212. Palekar NA, Naus R, Larson SP, Ward J, Harrison SA. Clinical model for distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver International* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2024 Jul 19];26(2):151–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1478-3231.2005.01209.x>
213. Mustapic S, Ziga S, Matic V, Bokun T, Radic B, Lucijanic M, et al. Ultrasound Grade of Liver Steatosis Is Independently Associated with the Risk of Metabolic Syndrome. *Can J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jul 19];2018. Available from: [/pmc/articles/PMC6126110/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/306126110/)
214. Tutunchi H, Saghafi-Asl M, Asghari-Jafarabadi M, Ostadrahimi A. The relationship between severity of liver steatosis and metabolic parameters in a sample of Iranian adults. *BMC Research Notes* 2020 13:1 [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2024 Jul 19];13(1):1–5. Available from: <https://bmresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-020-05059-5>
215. Paraschou EM, Shalit A, Paschou SA. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: diagnostic and therapeutic considerations. *Hormones* [Internet]. 2023 Dec 14 [cited 2024 Jul 19];1:1–3. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42000-023-00514-x>
216. Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2024 Jul 19];15(3):310–5. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1381/0960892053576820>
217. Kim HC, Choi SH, Shin HW, Cheong JY, Lee KW, Lee HC, et al. Severity of ultrasonographic liver steatosis and metabolic syndrome in Korean men and women. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2005 Sep 9 [cited 2024 Jul 21];11(34):5314. Available from: [/pmc/articles/PMC4622801/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/164622801/)
218. Zhu C, Huang D, Ma H, Qian C, You H, Bu L, et al. High-Sensitive CRP Correlates With the Severity of Liver Steatosis and Fibrosis in Obese Patients With Metabolic Dysfunction Associated Fatty Liver Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022 May 6 [cited 2024 Jul 19];13:848937. Available from: www.frontiersin.org

219. Zimmermann E, Anty R, Tordjman J, Verrijken A, Gual P, Tran A, et al. C-reactive protein levels in relation to various features of non-alcoholic fatty liver disease among obese patients. *J Hepatol* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2024 Jul 19];55(3):660–5. Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827811000043/fulltext>
220. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Iida H, Yonemitsu K, Kato S, et al. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. *J Gastroenterol*. 2007;42:573–82.
221. Zhao Y, Xia J, He H, Liang S, Zhang H, Gan W. Diagnostic performance of novel inflammatory biomarkers based on ratios of laboratory indicators for nonalcoholic fatty liver disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 28;13:981196.
222. Júnior WS, Nonino-Borges CB. Clinical predictors of different grades of nonalcoholic fatty liver disease. *Obes Surg* [Internet]. 2012 Feb 20 [cited 2024 Jul 23];22(2):248–52. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11695-011-0438-6>
223. Wang CC, Tseng TC, Hsieh TC, Hsu CS, Wang PC, Lin HH, et al. Severity of fatty liver on ultrasound correlates with metabolic and cardiovascular risk. *Kaohsiung J Med Sci*. 2012 Mar 1;28(3):151–60.
224. Wang G, Zhao Y, Li Z, Li D, Zhao F, Hao J, et al. Association between novel inflammatory markers and non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Jul 19];36(2):203–9. Available from: https://journals.lww.com/eurojgh/fulltext/2024/02000/association_between_novel_inflammatory_markers_and.9.aspx
225. Varanasi B, Alen T, Mu K, Venkataraman J, Y B V, Karthikeyan M, et al. FIB-4 as a non-invasive marker in predicting fatty liver in select populations from Tamil Nadu State. 2022 Feb 28 [cited 2024 Jul 24]; Available from: <https://www.researchsquare.com>
226. Rigamonti AE, Bondesan A, Rondinelli E, Cella SG, Sartorio A. The Role of Aspartate Transaminase to Platelet Ratio Index (APRI) for the Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Severely Obese Children and

- Adolescents. *Metabolites* 2022, Vol 12, Page 155 [Internet]. 2022 Feb 8 [cited 2024 Jul 23];12(2):155. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-1989/12/2/155/htm>
227. Kakrani AL, Sharma ZD, Singh Thind S, Gokhale VS, Radiodiagnosis DY, Sharma Z. Correlation of NAFLD fibrosis score and BARD score with ultrasonographic evidence of nonalcoholic fatty liver disease in overweight patients: A prospective study. *Int J Med Public Health* [Internet]. [cited 2024 Jul 23];(2). Available from: www.ijmedph.org
228. Ageely HM, Elmakki EM, Bani IA, Mohamed HO, Taher AA, Hadi TO, et al. Use of BARD scoring system in non-alcoholic fatty liver disease patients and its correlation with ultrasonographic grading in Gizan, Saudi Arabia. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* [Internet]. 2016 [cited 2024 Jul 23];15(4):841–6. Available from: <http://www.tjpr.org>