

T.C.

ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI İLE
ATEROJENİK PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Miray AYDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. FATİH ÖZÇİÇEK

ERZİNCAN

2022

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Alkol Dışı (Nonalkolik) Yağlı Karaciğer Hastalığı	3
2.1.1 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanımı	3
2.1.2 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Epidemiyolojisi	4
2.1.3 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Risk Faktörleri.....	5
2.1.4 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Etyolojisi	8
2.1.5 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Patogenezi	9
2.1.6 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Histolojisi	12
2.1.7 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanısı.....	13
2.1.8 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Klinik ve Laboratuvar Bulguları	14
2.1.9 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Görüntüleme Yöntemleri	15
2.1.10 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tedavisi.....	17
2.1.11 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Prognozu	23
2.2 Visseral Adipozite İndeksi	23
2.3 Plazma Aterojenite İndeksi	24
2.4 NAYKH Fibrozis Skoru.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1 Etik Kurul Onayı.....	27
3.2 Çalışma Grubunun Seçimi	27
3.3 Dışlama Kriterleri	27
3.4 Antropometrik ve Klinik Ölçümler.....	28
3.5 Radyolojik Değerlendirme	28
3.6 İstatistiksel Değerlendirme	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	48
KAYNAKLAR	49

ÖZET

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı İle Aterojenik Parametreler Arasındaki İlişki

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH), aşırı alkol tüketimi olmaksızın hepatositlerde yağ birikimi ile başlayan, günümüzde kronik karaciğer hastalığının sık görülen bir sebebi olan, obezite, tip 2 diyabet, hiperlipidemi ve insülin direnci ile birliktelik gösteren bir hastalıktır. Tüm dünyada, NAYKH'nın insidansı coğrafik bölgelere göre değişmekle birlikte %5-30 arasındadır ve son birkaç onyılında insidansı hızla artmıştır. NAYKH basit karaciğer yağlanmasından başlayıp ciddi hepatosellüler karsinomaya uzanan yelpazede klinik sonuçlar doğurmakta ve metabolik sendromun hepatic bulgusu olarak kabul edilmektedir.

Visseral Adipozite İndeksi (VAİ), yeni, cinsiyete özgü, basit antropometrik ve fonksiyonel parametrelere duyarlı bir indekstir ve yağ dağılımı ve fonksiyonunun bir göstergesidir. VAİ, bel çevresi (BÇ), vücut kitle indeksi (VKİ), trigliserid (TG) ve high-density lipoprotein (HDL) ile birlikte bazı katsayılar kullanılarak hesaplanmaktadır. Hiperlipidemi ile NAYKH ilişkisi çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Plazma Aterojenite İndeksi (AIP), NAYKH açısından güçlü bir belirteç olarak tanımlanmış olup AIP yüksekliğinin VKİ, BÇ, ALT, GGT ve lipid profili ile uyum içerisinde olduğu saptanmıştır. Ayrıca AIP'nin ateroskleroz ve koroner kalp hastalıkları açısından da güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir.

Günümüzde NAYKH hastalarında en sık ölüm sebebinin kardiyovasküler hastalıklar olduğu tespit edilmiştir. Verilere göre NAYKH, obezite ve tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık açısından iyi bilinen risk faktörleridir ve ateroskleroz gelişimi ile yakından ilişkilidir.

NAYKH, kardiyovasküler hastalık risk öngördürücüsüdür. Kardiyovasküler morbidite ve mortalite başta olmak üzere kanser ve karaciğer kaynaklı ölüm riskinde de artışa yol açar. Dünyada NAYKH'na bağlı karaciğer transplantasyonu gereken hasta sayısı giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa kıtasında karaciğer transplantasyonunun en sık ikinci nedeni NAYKH'dır. Her ne kadar NAYKH, obezitesi ve insülin direnci olanlarda daha fazla görülse de obez olmayanlarda ve insülin direnci olmayanlarda da görülme sıklığı gittikçe artmaktadır.

Biz bu çalışmada, NAYKH ile aterojenik parametreler arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık. Çalışmamıza Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine rutin kontrol amacıyla başvuran 18-65 yaş arasındaki, tiroid disfonksiyonu olmayan, antihiperlipidemik ilaç kullanmayan, haftalık alkol tüketimi 40 gram üzerinde olmayan, herhangi bir viral veya otoimmün hepatit açısından serolojisi pozitif olmayan, Wilson Hastalığı veya Hemokromatozis gibi herediter hastalıkları olmayan, yakın zamanda parenteral nütrisyon tedavisi almamış olan, bariatrik cerrahi geçirmemiş olan ve jejuno-ileal by-pass veya ince bağırsak rezeksiyonu gibi operasyon öyküleri olmayan, bunlara ek olarak steatoz yaptığı bilinen ilaç kullanım öyküsü olmayan bireyler dâhil edilmiştir. Karaciğer yağlanması olan ve olmayan iki grup arasında karşılaştırmalar yapılmıştır.

Çalışmaya katılan bireylerin yaş, cinsiyet, VAI, AIP, NAYKH Fibrozis Skoru, VKİ, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, sigara kullanım süreleri ve bunlarla beraber bazı laboratuvar parametreleri karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmaların sonucunda yağlanması olan ve olmayan bireylerin bel çevresi, VKİ, sistolik ve diyastolik kan basınçları, VAI, AIP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Yağlanma olan ve olmayan grupların laboratuvar verileri kıyaslandığında trigliserid, HDL kolesterol, ALT, AST, GGT, ürik asit, ferritin ve NAYKH Fibrozis skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir.

Karaciğer yağlanması dereceleri ile ilişkili parametrelerin saptanması için yapılan korelasyon testi sonucunda ALT ile karaciğer yağlanması derecesi arasında orta düzeyde; bel çevresi, VAI, AIP, trigliserid, AST ve GGT değerleri ile karaciğer yağlanması derecesi arasında ise değişik oranlarda ve zayıf düzeyli anlamlı korelasyon olduğu gözlenmiştir. Yapılan regresyon analizinde, AIP'nin karaciğer yağlanması riski için en önemli belirleyici olduğu saptanmıştır. VKİ ve ferritin de karaciğer yağlanması riskinin belirleyicileri arasındadır.

NAYKH ile aterojenik parametreler arasında tespit edilen anlamlı istatistiksel ilişki, bu parametrelerin NAYKH'nı öngörmeye kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu sayede artmış kardiyovasküler hastalık, siroz, hepatosellüler karsinom gelişme riski olan hastalarda karaciğer yağlanmasını azaltmaya yönelik

yaşam tarzı değişikliklerinin ve medikal tedavilerin zamanında başlanmasının hastalara faydalı olacağı değerlendirilmektedir.

Anahtar kelimeler: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH), visseral adipozite indeksi (VAİ), plazma aterojenite indeksi (AIP)



ABSTRACT

The Relationship Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease And Atherogenic Parameters

Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is a disease which starts with fat accumulation in hepatocytes without excess alcohol consumption, it is associated with obesity, type 2 diabetes, hyperlipidemia and insulin resistance and one of the common causes of chronic liver disease today. NAFLD's incidence varies by geographical region, is between 5-30% and has increased rapidly in the last few decades. NAFLD results in a wide spectrum of diseases ranging from simple fatty liver to severe hepatocellular carcinoma and is accepted as the hepatic manifestation of metabolic syndrome.

Visceral Adiposity Index (VAI) is a new, sex-specific index and it is sensitive to simple antropometric and functional parameters. VAI is an indicator for fat distribution and function. Waist circumference (WC), body mass index (BMI), triglyceride (TG), high-density lipoprotein (HDL) and some other coefficients are used in VAI calculation. The relationship between NAFLD and hyperlipidemia has been proven by studies.

Atherogenic Index of Plasma (AIP) is defined as a strong indicator for NAFLD. Increase in AIP is correlated with increased BMI, WC and high levels of ALT, GGT and lipid profile. Also, AIP is shown as a potent marker for atherosclerosis and coronary heart diseases.

Today, it is found that the most common cause of death in NAFLD patients is cardiovascular diseases. According to the data, NAFLD, obesity and type 2 diabetes are well known risk factors for cardiovascular diseases and closely associated with atherosclerosis development.

NAFLD is a predictor for the risk of cardiovascular disease. It also increases the risk of cardiovascular morbidity and mortality, as well as cancer and liver related death. The number of patients who requires liver transplantation because of NAFLD is increasing gradually in the whole world. NAFLD is the second most common cause of liver transplantation in USA and Europe. Even though NAFLD is more common in patients who has obesity and insulin resistance, it's incidence is

increasing progressively in patients who is not obese and does not have insulin resistance.

In this study, we aimed to determine the relationship between NAFLD and atherogenic parameters. Our study was conducted with the participants who visited Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Internal Medicine outpatient clinic for routine control, are in between 18-65 ages and doesn't have thyroid dysfunction, doesn't use any antihyperlipidemic drug, doesn't consume over than 40 grams alcohol per week, are serologically negative for any viral or autoimmune hepatitis, doesn't have any hereditary condition like Wilson's Disease or Hemochromatosis, hasn't taken any parenteral nutrition treatment recently, hasn't been underwent any bariatric procedure, jejuno-ileal bypass procedure or small bowel resection and additionally doesn't have any history of drug usage which is known to cause steatosis. We made comparisons in between two groups with and without fatty liver.

The participants of the study are compared for age, gender, VAI, AIP, NAFLD Fibrosis Score, BMI, WC, systolic and diastolic blood pressure, smoking duration and certain laboratory parameters. As a result of these comparisons, a statistically significant difference was found between the WC, BMI, systolic and diastolic blood pressure, VAI, AIP of the two groups with and without steatosis. When we made a comparison between laboratory parameters of these two groups, there were a statistically significant difference for TG, HDL cholesterol, ALT, AST, GGT, uric acid, ferritin and NAFLD Fibrosis score.

We performed a correlation test to determine the parameters related to the degree of fatty liver and as a result of the test we have found that there was a moderate positive relationship between ALT and the degree of fatty liver. In addition to that, it is found that there was a weak positive correlation between WC, VAI, AIP, TG, AST, GGT and the degree of fatty liver. A regression analysis is performed and we found that AIP is the most significant indicator for fatty liver. Additionally, BMI and ferritin are also among the determinants of fatty liver risk.

The significant statistical relationship between NAFLD and atherogenic parameters that is found as a result of our study suggests that these parameters can be used to predict NAFLD. Thus, it is considered that timely initiation of lifestyle

changes and medical treatments to reduce fatty liver in patients who have an increased risk of developing cardiovascular disease, cirrhosis and hepatocellular carcinoma will be beneficial.

Keywords: Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), visceral adiposity index (VAI), atherogenic index of plasma (AIP)



SİMGELER VE KISALTMALAR

- AIP: Atherogenic Index of Plasma (Plazma Aterojenite İndeksi)
ALT: Alanin Aminotransferaz
AST: Aspartat Aminotransferaz
BÇ: Bel çevresi
BT: Bilgisayarlı Tomografi
DM: Diabetes Mellitus
EASL: European Association for the Study of the Liver (Avrupa Karaciğer Çalışma Cemiyeti)
FDA: United States Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
FIB-4: Fibrozis-4
GGT: Gama Glutamil Transferaz
GİS: Gastrointestinal sistem
HAART: Yüksek Aktiviteli Antiretroviral Tedavi
HDL: High-density lipoprotein
HU: Hounsfield Ünitesi
KAP: Kontrollü Atenüasyon Parametresi
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAYK: Nonalkolik Yağlı Karaciğer
NAYKH: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH: Nonalkolik Steatohepatit
NFS: NAYKH Fibrozis Skoru
NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı
PLR: Platelet Lenfosit Oranı
PN: Parenteral Nutrisyon
TG: Trigliserid
USG: Ultrasonografi
VAİ: Visseral Adipozite İndeksi
VKİ: Vücut kitle indeksi
VLDL: Very-low density lipoprotein

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH), bireyde aşırı alkol tüketimi ve karaciğerde yağlanma yapacak başka bir hastalık, operasyon öyküsü veya ilaç kullanımı olmaksızın hepatositlerin %5'inde steatoz ile karakterize olan bir karaciğer hastalığıdır (1). NAYKH, erkeklerde daha fazla görülen ve yaş arttıkça görülme sıklığı artan bir hastalıktır ve batı ülkelerinde genel popülasyonda NAYKH prevalansının %20 ila %30 arasında değiştiği bilinmektedir (2). NAYKH'nın klinik sonuçları, basit karaciğer yağlanması ile hepatosellüler karsinom arasında geniş bir spektrumda değişkenlik göstermektedir (3).

NAYKH ile metabolik sendromu oluşturan diyabet, obezite, hiperlipidemi gibi diğer hastalıklar arasında net bir ilişki olduğu çalışmalarla tespit edilmiştir (4, 5).

NAYKH'nın tanısında klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Hastalar klinik açıdan genellikle asemptomatik olup bazen karşımıza halsizlik, dispepsi, karaciğer bölgesinde künt ağrı ile çıkabilmektedir (6). Yine bu hastaların %20'sinde karaciğer enzimlerinde yükseklik tespit edilebilmektedir (6). Karaciğerdeki yağ infiltrasyonunu tespit etmede kabul edilen görüntüleme yöntemleri ise ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemedir (7).

NAYKH olan hastaların yönetimi, karaciğer hastalığının tedavisi ile birliktelik gösteren obezite, hiperlipidemi, insülin direnci ve Tip 2 DM gibi metabolik komorbiditelerin de tedavisini içermektedir ve bu tedavi yöntemleri yaşam tarzı değişikliklerinden ve farmakoterapilerden oluşmaktadır (8).

Hastalığın prognozuna bakıldığında zaman, son zamanlarda toplanan kanıtlar hastalığın doğal seyirinde hastaların steatohepatite ve sonrasında fibrozise ve siroza progresyon açısından daha önceleri düşünüldüğünden daha yüksek risk taşıdığını göstermektedir (1).

NAYKH'nın sonuçlarından biri kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artışa neden olmasıdır (1). VAI, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi öngörmede kullanıma giren bir parametredir ve yapılan çalışmalarla NAYKH gelişme riski ile VAI düzeyleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır (9, 10). NAYKH'nın yeni öngördürücülerinden biri olarak kabul edilen AIP üzerine yapılan çalışmalarda bu

parametre ile NAYKH arasında pozitif korelasyon olduğu ve AIP'nin NAYKH risk artışı ile ilişkili olduğunu sonuçlarına ulaşılmıştır (11, 12). NAYKH Fibrozis Skoru, NAYKH tanısı alan hastaların fibrozis derecelerini hastaları girişimsel bir işlem olan biyopsiye maruz bırakmadan öngörmek amacıyla kullanılan bir skorlama sistemidir (13).

Çalışmamızda, NAYKH olan ve olmayan grupların bazı klinik, demografik, laboratuvar verilerini karşılaştırdık. Bu laboratuvar verileri ile birlikte, her iki grubun bu parametreler yardımıyla hesaplanan VAI, AIP ve NAYKH Fibrozis skorlarını da kıyasladık. Bu analizler yardımıyla, kardiyovasküler ve karaciğer kaynaklı morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak görülen NAYKH'nın aterojenik parametreler ile ilişkisini ve bu parametrelerden hangilerinin NAYKH açısından daha değerli bir öngördürücü olduğunu tespit etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Alkol Dışı (Nonalkolik) Yağlı Karaciğer Hastalığı

2.1.1 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanımı

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH), ilk olarak 1980 yılında tanımlanmıştır ve kronik karaciğer hastalığı veya steatoza neden olabilecek sekonder bir neden yokluğunda radyolojik ve histolojik değerlendirmeler ile karaciğerde yağ birikimi görülmesi olarak tarif edilmektedir. NAYKH iki alt tipi kapsamaktadır, bunlar nonalkolik yağlı karaciğer (NAYK) ve nonalkolik steatohepatittir (NASH). İzole nonalkolik yağlı karaciğer, hepatositlerin en az yüzde beşinde steatoz ile karakterizedir (1).

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH), hızla dünya çapında en sık görülen karaciğer hastalığı haline gelmektedir. Batı ülkelerinde genel popülasyona bakıldığında NAYKH prevalansı %20 ila 30 arasında değişmektedir. Yine genel popülasyonun yaklaşık olarak %2 ila 3'ünde karaciğer sirozuna ve hepatokarsinoma ilerleme potansiyeli olan Nonalkolik Steatohepatit (NASH) olduğu düşünülmektedir (2). Patolojik açıdan incelendiğinde alkole bağlı karaciğer hasarına benzemekle beraber alkol bağımlılığı olmadığını ifade eden hastalarda görülmektedir. Nonalkolik karaciğer hastalığı basit, komplike olmayan steatohepatitten ilerlemiş fibroze ve siroza uzanan geniş bir yelpazede sonuçlar doğurmaktadır. Nonalkolik Steatohepatit (NASH), NAYKH spektrumu içerisindeki evrelerden birini temsil etmektedir ve histolojik olarak steatozis ile birlikte nekroinflamatuvar aktivitenin görülmesi şeklinde tanımlanır. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ilaçlar, hepatotoksinler, gastrointestinal cerrahi ve bazı metabolik/genetik hastalıklar gibi sekonder nedenlere bağlı gelişen hepatitle birlikte veya birlikte olmaksızın görülen steatozdan ayrılmalıdır. NAYKH tanısı aynı zamanda steatoz ile karşımıza çıkan diğer bazı viral, otoimmün ve metabolik/kalıtsal hastalıkların ve alkol bağımlılığının dışlanmasını gerektirmektedir (3).

Özetle NAYK, karaciğerin yağlanması ile karakterize olup parankimin %5'inden fazlası etkilenmiştir ancak hepatosit hasarına dair bir bulgu yoktur. Öte yandan NASH'te histolojik olarak nekroinflamatuvar bir süreç başlamıştır ve steatoz zemininde karaciğer hücreleri hasar görmüş hale gelmiştir (14).

Tablo 1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Tanımı ve Alt Kümeleri (7)

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
İnflamasyon olmaksızın %5'ten fazla hepatik yağ birikimi Hepatosit balon dejenerasyonu Fibrozis Sekonder hepatik yağ birikimi yapan diğer nedenlerin dışlanmış olması (Alkol, enfeksiyon, ilaç kullanımı vb.)
Nonalkolik Yağlı Karaciğer
Hepatosit balon dejenerasyonu ya da fibrozis olmaksızın hepatik steatoz gözlenmesi Siroz ya da hepatosellüler karsinoma progrese olma ihtimali minimal
Nonalkolik Steatohepatit (NASH)
Herhangi bir lob infiltrasyonu ile birlikte hepatik steatozun histolojik bulgularının görülmesi Fibrozis ile birlikte ya da fibrozis olmaksızın hepatosit balon dejenerasyonu
NASH Sirozu
Steatoz bulguları ile birlikte siroz varlığı veya histolojik olarak teşhis konmuş NASH
Kriptojenik Siroz
Geniş serolojik, klinik ve patolojik değerlendirme yapıldıktan sonra metabolik anormallikler ile pekiştirilmiş ve etyolojisi aydınlatılamamış siroz NAYKH'nın siroza progresyonu, NASH sirozu teşhisi konmasında zorluğa sebep olabilir ve bunun sebebi azalmış hepatik steatozdur

2.1.2 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Epidemiyolojisi

Genel popülasyondaki NAYKH prevalansı çeşitli tanısal araçlar ile değerlendirilmektedir. Günümüz şartlarında NAYKH tanısı ve evrelemesinde altın standart olarak kabul edilen yöntem invaziv bir yöntem olmakla beraber popülasyona dayalı çalışmalarda kullanılamaz (15). Genel olarak NAYKH prevalansı son 20 yılda

artmıştır (7) ve NAYKH'nın küresel prevalansının 1 milyar olduğu tahmin edilmektedir (16).

NAYKH prevalansı erkeklerde daha yüksektir ve yaşla birlikte artış göstermektedir. Ayrıca NAYKH prevalansı hem kullanılan tanısal yöntemden hem de popülasyonun özelliklerinden etkilenmektedir ve bunun en büyük örneklerinden biri yaşam tarzıdır. Popülasyona dayalı çalışmalar, klinik çalışmalara kıyasla NAYKH prevalansına dair daha iyi değerlendirmeler ortaya koymaktadır. NAYKH üzerine yapılan popülasyon çalışmalarında tanı için genelde ultrasonografiden faydalanılmaktadır. Obez yetişkinlerin %80 ila 90'ında NAYKH görülürken, bu oran diyabet hastalarında %30 ila 50 arasında değişmekte ve hiperlipidemisi olan hastalarda %90'a kadar yükselmektedir. Çocuklardaki NAYKH prevalansı %3 ila 10 iken, obez hastalarda %40 ila 70 arasında gözlenmektedir (2).

NAYKH'nın insidansı henüz net bir şekilde tanımlanmamış olmakla beraber NAYKH olan hastaların büyük kısmında NASH gelişmediği kabul edilmektedir. NAYKH insidansı muhtemelen batı ülkelerinde yükselmektedir ve bunun büyük oranda yaşam tarzına bağlı olduğu düşünülmektedir (2).

2.1.3 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Risk Faktörleri

NAYKH ile metabolik sendromu oluşturan diyabet, obezite, hiperlipidemi gibi diğer hastalıklar arasında net bir ilişki olduğu çalışmalarla tespit edilmiştir (4).

2.1.3.1 Yaş

NAYKH ve NAYKH'na bağlı fibrozis, yaşla beraber artmaktadır (17). Frith ve arkadaşlarının yaptığı 351 hastalık bir çalışmada biyopsi ile NAYKH tanısı alan hastalar yaşlı (60 yaş ve üstü), orta yaşlı (60 yaş altı ve 50 yaş ve üstü) ve genç (50 yaş altı) olarak üç gruba ayrılmış olup çalışma sonucunda NAYKH ve fibrozis prevalansının yaşla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (18). Ancak bu sonuç değerlendirilirken ileri yaşlı hastalarda hipertansiyon, obezite, diyabet, dislipidemi gibi diğer NAYKH risk faktörlerinin de gözlemlendiği akıldan çıkarılmamalıdır (15).

2.1.3.2 Cinsiyet

Erkek cinsiyet, NAYKH gelişmesi açısından daha yüksek risk altındadır ancak kadınlarda yaşa bağlı bazı önemli değişiklikler fizyopatolojik, klinik ve

terapötik açıdan anlam taşımaktadır. NAYKH epidemiyolojisi ve fizyopatolojisi menarş yaşı ve postmenopozal durumdan etkilenmektedir. Östrojen aktivasyonu ile birlikte gösteren erken menarşın NAYKH riski açısından koruyucu olması beklense de erken menarşın erişkin dönemdeki NAYKH riskini artırdığı ve bu artışın ilerlemiş adipoziteden kaynaklandığı bulunmuştur. Fertil çağa hepatosit hasarı ve inflamasyonu eşlik etmektedir ancak fibroze gidiş riski, erkek cinsiyet ve postmenopozal kadınlara göre azalmıştır (19).

2.1.3.3 Obezite

NAYKH prevalansı fazla kilolu ve obez hastalarda artmıştır. Wanless ve Lentz'in yaptığı bir otopsi çalışmasında obez hastaların %70'inde ve normal kilolu hastaların %35'inde steatoz tespit edilmiş olup söz konusu obez hastaların %18.5'unda, normal kilolu hastaların ise %3.5'unda NASH tespit edilmiştir (20).

2.1.3.4 Irk ve Etnisite

NAYKH prevalansı çalışmalar arasında değişken olmakla birlikte, özellikle popülasyona dayalı kohortlarda yapılan sistematik bir gözlemlerde NAYKH'nın Birleşik Devletler'de son derece yaygın olduğu göze çarpmaktadır. Her 6 Amerikalı vatandaştan birinde ve her 2 yüksek riskli bireyden birinde NAYKH olduğu tespit edilmiştir. NAYKH prevalansı Hispaniklerde en yüksek düzeyde olup siyahilerde en düşük oranda gözlenmektedir ancak ilerlemiş fibrozis oranı açısından farklı etnik gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (21).

NAYKH'nda ırksal/etnik farklılıkların siroza progresyon ve mortalite üzerine etkilerine dair veriler birbiriyle çelişmektedir (21).

2.1.3.5 Metabolik Sendrom ve Tip 2 Diyabetes Mellitus

Metabolik sendrom, bireyi tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimine yatkın hale getiren bir kardiyovasküler risk faktörleri kümesidir (22). Güncel tanı kriterleri, trigliserid düzeyinin 150 mg/dL veya üstünde olması; HDL (high-density lipoprotein) kolesterol düzeyinin erkeklerde 40 mg/dL altında ve kadınlarda 50 mg/dL altında olması; hiperglisemi (açlık glukozunun 100 g/dL veya üstünde olması); artmış bel çevresi (popülasyona özgün verilerle tanımlanan değerlere göre); hipertansiyondur (sistolik kan basıncının 130 mm Hg ve üstünde,

diyastolik kan basıncının 85 mm Hg veya üstünde olması) ve bu beş kriterden üçü metabolik sendrom tanısı koymak için gereklidir (23). Sahip olunan metabolik sendrom kriteri sayısı arttıkça NAYKH insidansının da arttığı belirtilmiştir (24).

Diyabeti olmayan hastalarla kıyaslandığında (yaş, cinsiyet ve ağırlık açısından denk gruplar ile karşılaştırma yapılarak) tip 2 diyabet hastalarının karaciğer yağ içeriğinin %80 daha yüksek olduğu bulunmuştur (25). İlginç bir şekilde, NAYKH olan tip 2 diyabet hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinin normal saptanabildiği tespit edilmiştir ve bu, bu hasta popülasyonunda NAYKH olan tip 2 diyabet hastalarının prevalansının bildirilenden çok daha fazla olduğunu düşündürmektedir (25). Buna ek olarak, tip 2 diyabet hastaları hem NAYKH gelişmesi açısından yüksek risk altındadır hem de yağlı karaciğer ile ilişkili komplikasyonların gelişmesi açısından iki ila dört kat kadar artmış risk altındadır (26).

2.1.3.6 Beslenme, Sigara İçimi ve Yaşam Tarzı

Diyetin NAYKH patogenezinin etkisi yapılan çalışmalarda detaylı bir şekilde gösterilmiştir. Günümüzde NAYKH'nın klinik yönetiminin iki önemli köşe taşı beslenme modifikasyonu ve fiziksel aktivitenin artırılmasıdır. Kanıta dayalı tıp çağında, Akdeniz diyetinin oksidatif metabolizma dengesizliğinden kaynaklı birçok hastalığın önlenmesinde altın standart olduğu kanaatine varılmıştır. Bu diyetin faydaları, diyetin antioksidan ve antiinflamatuvar özellik barındıran çeşitli yiyeceklerin kombinasyonu olmasından kaynaklanmaktadır. Şu an eldeki verilere dayanarak NAYKH olan hastalara Akdeniz diyetinin önerilmesi uygun terapötik yaklaşım olarak kabul edilmektedir (27).

Pasif sigara içiciliğinin ve yoğun aktif sigara içiciliğinin NAYKH hastalığı ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bilinmektedir. Aktif sigara içiciliği ile VKİ'nin NAYKH prevalansı üzerinde sinerjistik etkisi olduğu gösterilmiştir. Genel popülasyonda tütün içiciliği ve fazla kilolu/obez olma nispeten yaygın olduğundan, bu risk faktörlerinden kaçınmayı teşvik eden programların kronik hastalık ve mortaliteye yakınlığı azaltılabileceği düşünülmektedir (28). Buna ek olarak, sigara içiciliğinin NAYKH'nda karaciğer fibrozu ile de yakın bir ilişkisi vardır ve NAYKH tanısı alan sigara içicilerinde diyabet tespit edilmesi durumunda bu hastalarda sigara içmeyenlere göre karaciğer fibrozu gelişme riski artabilir (29).

Kişinin formda olma durumu ve sedanter davranış ile NAYKH ve NASH gelişme riski arasında ilişki olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Bununla birlikte NAYKH derecesi, fiziksel aktivitenin azaldığı hastalarda artmaktadır (30).

2.1.4 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Etyolojisi

NAYKH'nın etyolojisinde metabolik sendrom bileşenlerinin ve yaşam tarzının etkili olduğundan risk faktörleri başlığında bahsedilmiş olmakla beraber, hastalığın etyolojisinde bazı iyatrojenik ve genetik faktörlerin, ayrıca metabolik bozuklukların da yer aldığı çalışmalarla gösterilmiştir.

NASH, obez hastalara uygulanan jejunoileal by-pass ameliyatı ile ilişkili bulunmuştur (31). Bu grup hastalar, özel olarak progresif karaciğer hastalığına ve siroza yatkındırlar. Sonraları, karaciğer yetmezliği ile ilişkisinden dolayı bu prosedür terk edilmiştir ve ameliyatın geri alınması önerilmiştir. NAYKH ayrıca, başka diğer cerrahi prosedürlerden geçen hastalarda da tanımlanmıştır ve bu prosedürler arasında geniş ince bağırsak rezeksiyonu, gastroplasti ve biliyopankreatik diversiyon bulunmaktadır. İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma ve divertikülozisin de NASH hastalarında daha yüksek prevalansa sahip olduğu gösterilmiştir (32). Akut açlık, hızlı kilo kaybı ve hipotiroidizm de NASH ile birliktelik göstermektedir. Nadir görülen metabolik bozukluklardan olan Abetalipoproteinemi ve Wilson Hastalığı'nda da NASH görüldüğü tespit edilmiştir. Buna ek olarak Weber-Christian Sendromu'nda görülen klinik bulgulardan birinin hepatik steatoz olduğu saptanmıştır (33).

Birçok ilacın NAYKH'na ve dolayısı ile NASH'e yol açtığı tespit edilmiştir. Glukokortikoid, amiodaron, tamoksifen, metotreksat, izoniyazid ve diltiazemin steatohepatit oluşumunda rol aldığı belirtilmektedir (34). HIV enfeksiyonu nedeniyle Yüksek Aktiviteli Antiretroviral Tedavi (HAART) alan hastalarda bu ilaçların uzun dönem sonuçlarının dikkatle izlenmesi gerekmektedir zira bu ilaçların birçoğu şiddetli hiperlipidemi ve buna benzer şekilde insülin direncine yol açmaktadır ve bu iki bozukluğun da NASH gelişiminde yer aldığı bilinmektedir. Parenteral nütrisyonun (PN) uzamış ya da uygunsuz kullanımı da sıklıkla karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya, steatoza, steatohepatite, kolestaza ve hatta siroza yol açmaktadır. Tarih boyunca da evde uzun dönem parenteral nütrisyon tedavisi alan hastalar karaciğer yetmezliğine bağlı komplikasyonlardan hayatını kaybetmiştir.

Parenteral nütisyon ilişkili karaciğer hastalığının etyolojisi tam olarak anlaşılammakla beraber aşırı beslenme, PN infüzyonlarının yetersiz döngüsü, lipid oluşumu ve safranin enterohepatik dolaşımının bozulması bu hastalığın sebepleri arasında olabilir. Çalışma alanında bazı pestisitlere ve petrokimyasal maddelere maruziyetin de NAYKH'nın olası sebepleri arasında sayılabileceği düşünülmektedir (Tablo 2)(35).

Tablo 2. Karaciğer Yağlanması ile İlişkili Durumlar

Metabolik Hastalıklar (Kazanılmış)	Kalıtısal Metabolik Bozukluklar	Cerrahi Prosedürler	İyatrojeni k	Diğer
<ul style="list-style-type: none"> • Obezite • Diabetes Mellitus • Hipertrigliseridemi • Hipertansiyon • Metabolik Sendrom • Hızlı kilo kaybı • Parenteral Nütisyon • Açlık • Mauriac Sendromu • Lipoatrofi 	<ul style="list-style-type: none"> • Abetalipoproteinemi • Hipobetalipoproteinemi • Andersen Hastalığı • Weber-Christian Sendromu • Wilson Hastalığı • Tirozinemi 	<ul style="list-style-type: none"> • Jejunioileal By-pass • Biliyopankreatik Diversiyon • Geniş ince bağırsak rezeksiyonu • Gastroplasti 	<ul style="list-style-type: none"> • Amiodaron • Diltiazem • Tamoksifen • Steroidler • Yüksek Aktiviteli Antiretroviral Tedavi • Perheksilin Maleat • İzonyazid 	<ul style="list-style-type: none"> • Bakteriyel aşırı çoğalma • Yeniden Beslenme Sendromu

2.1.5 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Patogenezi

NAYKH, metabolik bir hastalıktır ve patogenezinde hormonal, nutrisyonel ve genetik faktörlerin kompleks etkileşimleri yer almaktadır (36).

2.1.5.1 Hormonların Rolü

NAYKH tanısı alan hastaların büyük çoğunluğu yüksek enerji alımı ve enerji tüketimi arasındaki dengesizlikten kaynaklanan obeziteden muzdariptir. Yağdan zengin yiyeceklerin ve şekerlerin fazla alınımın, beynin istemekten sorumlu bir bölgesi olan Nucleus Accumbens'teki opioid ve dopamin reseptörlerinin aktive olması ile bağlantısı kurulmuştur (37, 38). Buna ek olarak, bir makrobesin olan fruktoz beynin motivasyon ve ödülle ilgili bölümlerine kan akımını artırıp glukoza kıyasla iştahı azaltmada daha yetersizdir (39). Her ne kadar bu yollar NAYKH'nda özellikle incelenmediyse de bunun NAYKH tanısı alanlarda obeziteye yol açan yollardan biri olduğunu söylemek akla yatmaktadır. Bazı makrobesinlere yanıt olarak ödül merkezlerinin aktive olmasının beraberinde doygunluğu uyaran GİS kaynaklı hormonların (ör. Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1))(39, 40) sistemik azalması ve açlığı uyaran GİS hormonlarında (ör. grelin) artış gözlenmektedir (40). Bu değişiklikler dolaşımdaki trigliserid düzeylerinin artması ile ilişkili olup (40) bu nedenle NAYKH patogeneze dahil olmaktadır. GİS kaynaklı hormonların yanı sıra, adipoz dokudan kaynaklanan leptin ve adiponektinin de NAYKH patogenezinde rol oynadığından şüphelenilmektedir. Leptinin primer görevi, santral olarak besin alımını azaltmak ve enerji tüketimini artırmaktır (41). Adiponektin ise hepatik insülin duyarlılığını artırarak vücuttaki yağ dokuyu azaltmaktadır (42). NAYKH hastalarında leptin düzeyi yüksek bulunmaktadır ve bu da leptin direncinin patogeneze yer aldığını düşündürmektedir (43). Bununla birlikte bu hasta grubunda adiponektin düzeyleri düşüktür ve obez hastalarda NASH riskini belirlemede bağımsız bir faktör olarak kullanılabilir (44).

2.1.5.2 Besinlerin ve İntestinal Sistem Bozukluklarının Rolü

Prelinik çalışmalardan elde edilen verilere göre sukroz ve fruktozdan zengin beslenme steatojeniktir ve bu durum büyük olasılıkla anahtar lipid metabolizma yolları ve hormonlarının disregülasyonu veya intestinal sistem bozukluklarını desteklemeleri nedeniyle gerçekleşmektedir (45). Bu verileri destekler şekilde bazı çalışmalar da fruktozdan zengin diyetin (46) ve artmış gazlı içecek tüketiminin (47) insanlarda NAYKH riskini artırdığını göstermiştir.

2.1.5.3 İnsülin Direnci, Lipotoksisite ve Hepatik İnflamasyonun Rolü

Hem hiperinsülinemi hem de insülin direnci, NAYKH patofizyolojisinin merkezinde bulunmaktadır (48). Normal şartlar altında, pankreas beta hücreleri primer olarak dolaşımdaki glukoz düzeyine yanıt olarak insülin salgılar. İnsülin, birçok metabolik doku üzerinde etkisi olan bir hormondur ve bu dokular arasında yağ doku da bulunmaktadır. İnsülin, yağ doku üzerindeki etkisini yağ asitlerinin esterifikasyonu ve bu şekilde lipid damlacıkları içinde depolanmasını sağlayarak, diğer yandan lipoliz sürecini inhibe ederek göstermektedir. İnsülinin hepatositler içinde ise üç primer etkisi vardır ve bunlar glikojen depolanmasını kolaylaştırmak, glukoneogenezi inhibe etmek ve de novo lipogenezin anahtar düzenleyicilerini aktive etmek olarak sıralanabilir. NAYKH hastalarında, insülin direnci gelişmesi 1) adiposit lipolizini ve hepatik alıma hazır olan dolaşımdaki serbest yağ asitlerini artırır, 2) hepatik glukojen deposunu azaltır, 3) glukoneogenezi artırır. Belki de sistemik insülin direncine yanıt olarak hiperinsülinemi gelişmekte ve karaciğerdeki de novo lipogenez yolaklarını çoğaltmaktadır. Net etki, artmış hepatik lipid birikimi (steatoz) ve VLDL (very-low density lipoprotein) formunda trigliserid sekresyonunun önem kazanmasıdır. Artmış lipid yükü, dolaşımla adipoz dokuya katılır ve bu şekilde hâlihazırda bu lipidleri lipid damlacıkları şeklinde depolama yetisi azalmış olan adipositleri artırır. Hepatositler içinde, nötral lipidleri lipid damlacıklarına çeviremememe durumu hücreleri lipotoksik biyoaktif lipidlere maruz bırakır. Daha sonrasında lipotoksisite insülin sinyalleşmesine zarar verir ve oksidatif hasara neden olur ve böylece birçok sayıda mekanizma ile inflamasyon ve fibrozisi destekler (49). Bu olumsuz etkilerin NAYK'in NASH'e progresyonundan ve NAYKH hastalarında fibrozis ve hepatosellüler karsinom gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

2.1.5.4 Genlerin Rolü

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, kişileri NAYKH ve aterojenik dislipidemiye yatkın hale getiren ve sayısız polimorfizmlere sahip birçok gen tanımlamıştır. Bu genlere dair hangi mekanizmanın NAYKH patogenezini etkilediği net olmamakla birlikte bu mekanizmalar arasında inflamatuvar, profibrojenik ya da enerji düzenleyici yolaklar olabilir. Yakın zamanda yapılan sistematik bir gözlem çalışmasında altı genin üzerinde durulmuştur ve bunlar Patatin-Benzeri Fosfolipaz Domain-İçeren Protein 3 (PNLPA3), Apolipoprotein E (APOE), Süperoksit Dismutaz 2 (SOD2, mitokondriyal), TNF, Transmembran 6 Süperailisi Üyesi 2

(TM6SF2) ve Glukokinaz Regülatör (GCKR)'dir. Bu genler arasında yalnızca PNPLA3'ün NAYKH'na yatkınlıkla ilişkisi devamlı bulunmuştur (50).

2.1.6 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Histolojisi

Birçok vakada, NAYKH'nın histolojik özelliklerini alkole bağlı karaciğer hastalığından ayırmak güçtür, bu nedenle de klinisyenin etyolojiyi belirlerken alkol kullanımını dışlamasının patoloji uzmanına yardımcı olması beklenir. Teşhis açısından, patologlar NAYKH'nı NAYK ve NASH olarak ikiye ayırmaktadır. NASH'in histolojik özellikleri arasında makroveziküler steatoz, hepatositlerin balon dejenerasyonu, dağınık (genelde lobüler) inflamasyon ve apoptotik cisimler, Mallory-Denk cisimleri bulunmaktadır (51).

NAYKH'nda belli bir derece fibrozis sıklıkla görülürken teşhis için fibroz görünmesi şart değildir. NAYK'in aksine, NASH'te spesifik bir karaciğer hasarı paterni vardır ve diğer karaciğer hastalıklarının varlığında dahi tanınabilmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde, histolojik değişikliklerin ayırt edici bir dağılımı vardır ve bunların en belirginini asiner zon 3'tedir. Her biyopside steatohepatite ait özellikler eşit oranlarda bulunmaz ve tek başına bir özellik tanı koydurucu değildir, bu durum tanı koymayı bazen zorlaştırmaktadır. Hastalığın karmaşık olması ve bulguların geniş bir spektrumda gözlenmesi nedeniyle, patologların NAYKH şiddetini değerlendirmesine yardımcı olması için skorlama sistemleri geliştirilmiştir (51).

Steatoz, NAYKH'nın çeşitli formlarını birbirine bağlayan histolojik özellik olmakla birlikte birçok karaciğer hastalığının da arka planında görülebilen yaygın ve tamamen nonspesifik bir lezyondur. Geleneksel olarak, steatozun klinik olarak anlamlı kabul edilmesi için hepatositlerin %5'inden fazlasında görülmesi gerekmektedir (52) ve bu iyi bir genel kural olarak kabul edilmektedir. NAYKH'ndaki steatoz tipik olarak makrovezikülerdir (53) ancak büyük ve küçük vakuollerin karışımından oluşmuş olarak görülebilirler. Gerçek mikroveziküler steatoz, karakteristik köpüksü sitoplazmik görünümü ile birlikte, hepatositlerde tek tek veya küçük yamalar halinde görülebilir ama hiçbir zaman diffüz değildir (51).

NASH'teki inflamasyon mikst inflamatuvar infiltrasyondan oluşmaktadır ve genelde lobüler dağılım göstermektedir. Bahsi geçen lobüler infiltrat çoğunlukla

dağılmış Kupffer hücre kümeleriyle (mikrogranülomlar) CD4(+) ve CD8(+) T lenfositlerinin karışımlarından oluşmaktadır (54). Özellikle Mallory-Denk cisimlerinin etrafında olmak üzere polimorfonükleer lökositler (PMNler) görülebilmektedir. Bazı vakalarda eozinofiller görülmekte olup sürekli karşılaşılan bir bulgu değildir. Portal alanlarda ya da hepatik venlere bitişik halde lipogranülomlar görülebilir. NASH'te portal inflamasyon sık görülmeyen bir şey değildir ancak genellikle hafif düzeydedir. Portal infiltrata CD8(+) T hücreleri ve makrofajlar hâkimdir ve portal inflamasyonun şiddeti ile fibrozis evresi arasında ilişki bulunmuştur (55, 56). Ne var ki portal traktlarda şiddetli inflamasyon gözlenirse, viral ya da otoimmün hepatit de olabileceği düşünülmelidir. Artmış portal inflamasyon NASH tanısında gerekli olmasa bile, sıklıkla hastalık progresyonu ile ilişkili bulunmaktadır (57).

2.1.7 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanısı

NAYKH tanısı, daha sonra histolojik değerlendirmenin de eşlik ettiği klinik anamnez, laboratuvar ve radyolojik çalışmalara dayanmaktadır. NAYKH teşhisi dört aşamalı bir yaklaşımdan oluşmaktadır ve bu aşamalar 1) hepatik steatoz (görüntüleme veya histoloji ile), 2) alkol tüketiminin dışlanmış olması, 3) hepatik steatoz için rakip bir etyolojik faktör olmaması, 4) kronik karaciğer hastalığı açısından başka bir nedenin tanımlanmamış olmasıdır (8).

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, birçok durumda biyokimya parametrelerinde değişiklik veya başka amaçla yapılan bir görüntüleme tetkikinde karaciğer steatozu tespit edildiğinde rastlantısal olarak bulunan bir hastalığı temsil eder (58). Rastlantısal olarak fark edilmediği durumlarda, hastalar genellikle karaciğer dekompensasyonu gelişene kadar asemptomatiktir ancak hasta değerlendirilirken insülin direnci, obezite ya da metabolik sendromla ilişkili başka faktörler ortaya çıkıyor ise dekompensasyon gelişmeden çok daha öncesinde teşhis konulabilir (58). Hastanın fiziksel değerlendirmesinde, VKİ ve visseral adipozite NAYKH'nın olası varlığını anlamaya yardımcı olabilen ipuçlarıdır fakat zayıf hastalarda tanı koymak çok daha zorlu olabilmektedir (58). NAYKH gelişmesi açısından riskli hastaların taranması işe yarar bir girişim gibi görünmekle beraber, NAYKH/NASH olan hastaların karaciğer fonksiyon testleri normal aralıkta olabilmektedir ve ultrason, bir popülasyonun büyük bir kısmını tarama için fazla

pahalı ve zahmetli bir yöntemdir ancak şüphe kuvvetli ise iyi bir başlangıç noktası olarak kabul edilmektedir (8).

Klinik ve laboratuvar veriler, karaciğer hastalığının diğer sebeplerini dışlıyor ise NAYKH tanısı için karaciğer biyopsisi yapılması gerekemeyebilir ve abdominal görüntüleme ile steatozun açığa çıkarılması yeterli olabilir. Ne var ki, NASH'i basit steatozdan ayırmada karaciğer biyopsinin önemli bir rolü vardır ve hastalığın yönetiminde de etkinlik sahibi olabilir zira basit steatoza nazaran NASH'in progresyon riski daha yüksektir (14). Histolojik olarak steatoz, inflamasyon, hücresel balonlaşma ve fibrozis özelliklerinin dördü birden gözlemlendiğinde NASH doğrulanmış olur (14, 59).

NAYKH hastalarında ilerlemiş fibrozis varlığına ilişkin klinik olarak karar alınırken, görüntüleme ve karaciğer biyopsisinden ayrı olarak belli başlı noninvaziv testlerden yardım alınabilir. NAYKH Fibrozis Skoruması (NFS) altı değişken yardımıyla hepatik fibrozisin şiddetini değerlendirmeyi sağlayan ve en yaygın kullanılan non-invaziv testlerden biridir. Bu altı değişken yaş, VKİ, hiperglisemi, trombosit sayısı, albümin ve ALT (Alanin Aminotransferaz)/AST (Aspartat Aminotransferaz) oranıdır (13). Hesaplama sonucunda < -1.45 'in altında kalan skor ilerlemiş fibrozisi dışlamada %90 duyarlılığa sahipken, > 0.67 'nin üzerindeki bir skor ise ilerlemiş fibrozis varlığını tanımlamada %97 özgüllüğe sahiptir (60). FIB-4 İndeksi, çalışmalarda ilerlemiş fibrozisi tahmin etme amacıyla kullanılan bir başka algoritmik skorlama sistemidir. Bu skorlama sistemi yaş, trombosit sayısı, AST ve ALT değerlerine dayalıdır ve bu skorlama ile yapılan hesaplama sonucunda > 3.25 değerine sahip hastalarda ilerlemiş fibrozis görülmesi muhtemelken, < 1.45 puan alan hastalarda ilerlemiş fibrozis görülme ihtimali düşüktür (61). Imajo ve arkadaşları, çeşitli risk skorları ve elastografiyi karaciğer histolojisi ile karşılaştırdıkları bir çalışma yapmıştır ve bu çalışma NFS ve FIB-4'ün, AST trombosit oranı indeksi (APRI) ya da AST/ALT oranı gibi diğer noninvaziv skorlama indekslerinden daha iyi olduğunu göstermiştir (62). Dahası, NFS ve FIB-4'ün, biyopsi ile NAYKH olduğu kanıtlanmış hastalarda ilerlemiş fibrozisi tahmin etmede MR elastografi kadar iyi olduğu da raporlanmıştır.

2.1.8 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Klinik ve Laboratuvar Bulguları

NAYKH'ndan etkilenen hastalar genelde hayatlarının dördüncü ila altıncı dekadında olup sıklıkla fazla kilolu veya obezlerdir (63). NAYKH bulunan hastaların büyük çoğunluğu klinik olarak asemptomatiktir ancak bazıları karşımıza halsizlik, dispepsi, karaciğer bölgesinde künt ağrı ve hepatosplenomegali ile çıkabilmektedir (6). NAYKH hastalarının yaklaşık %20'sinde karaciğer enzim yüksekliği tespit edilmektedir (6). Aspartat Aminotransferaz (AST) ve Alanin Aminotransferaz (ALT) düzeyleri normal veya ılımlı olarak artmış olabilir (normal üst sınırın 1.5 ila 2 katı olacak şekilde) ve ALT/AST oranı 1'den küçük saptanır, bu veriler söz konusu enzimlerin yağlı karaciğer açısından zayıf göstergeler olduğunu düşündürmektedir (5, 64). Bunların yanı sıra, Alkalen Fosfataz (ALP) ve Gamaglutamil Transpeptidaz (GGT) düzeyleri VKİ'nden bağımsız olarak değişkenlik gösterebilir (65). Stranges ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda, VKİ'nin güvenilir bir gösterge olmadığı ve tanı konulmamış bir yağlı karaciğerde abdominal uzunluğun, ALT ve GGT ile daha iyi korelasyon gösterdiği sonucuna varılmıştır (66). Yine Shimada ve arkadaşlarına ait bir çalışmada serum adiponektin düzeyi, homeostatik model değerlendirme insülin direnci skoru ve serum tip 4 kollajen 7S düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi ile erken evre NASH vakalarının %90'ının tahmin edilebildiği bildirilmiştir (67). Değerlendirilmesi gereken diğer metabolik belirteçler arasında pro-aterojenik serum lipid profili, ürik asit (NAYKH hastalarının %20'sinde hiperurisemi mevcuttur), idrar mikroalbümini, yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (CRP), serum ferritin düzeyleri (NASH'te normalin üst sınırının 1.5 katı yüksekliktedir), açlık glukozu, insülin, pro-insülin ve C-peptid düzeyleri bulunmaktadır (63, 64). Bunlara ek olarak, son zamanlarda bağırsak florasındaki değişikliklerin de NAYKH ile ilişkili olduğu bulunmuştur (64).

2.1.9 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Görüntüleme Yöntemleri

Karaciğerdeki yağ infiltrasyonunu tespit etmede ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme kabul edilen yöntemlerdir (7).

Geleneksel ultrasonografi hepatik steatoz teşhisinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir çünkü yaygın bulunmaktadır, gelişmiştir, iyi tolere edilir ve ucuzdur. Tipik ultrasonografik özellikler, sağ böbrek parankimine kıyasla hiperekojenite, distal atenüasyon ve fokal tutulum alanlarının varlığıdır (68). Steatoz derecesi, subjektif olarak hafif, orta, şiddetli şeklinde ayrılabilir ya da bazı

çalışmalarda bildirildiği gibi ordinal ultrasonografi skorları kullanılarak skorlama yapılabilir (69, 70). Büyük bir meta-analiz çalışmasında (çalışma sayısı 34 olmakla beraber şüpheli ya da kesin olarak karaciğer hastalığı olan 2815 hasta ile) ultrasonografinin steatoz yokluğunda orta-şiddetli yağlı karaciğer hastalığını ayırt etme duyarlılığı ve özgüllüğü, karaciğer biyopsisi referans alındığında, sırasıyla %85 (%80-89) ve %93 (%87-97) olarak tespit edilmiştir (68). Obezitesi ve eşlik eden renal hastalığı olan hastalarda karaciğer steatozu teşhisi için ultrasonografinin kesinliği azalmaktadır (71, 72). Yine de, NAYKH yönetimi için hazırlanan Avrupa kılavuzlarında NAYKH açısından risk altındaki yetişkinlerde görüntüleme yapılırken ilk seçenek olarak ultrasonografinin kullanılması önerilmektedir (73).

Kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT), karaciğer yağlanması şiddetini değerlendirmek amacıyla 1970'ten beri klinik kullanımı olan bir yöntemdir ve hepatik yağ içeriğinin hepatik atenüasyon ile ters bir ilişkisi olduğu bilgisine dayanmaktadır. Normal karaciğerin atenüasyon değeri 50-65 HU (Hounsfield Ünitesi) aralığında ve dalak atenüasyonundan 8-10 HU fazladır. Ne var ki, karaciğerin atenüasyon değeri yağlı infiltrasyon olduğu zaman 40 HU'nun altına düşebilir. Kontrastsız BT, karaciğer yağlanması şiddetini belirlemede ultrasonografiden üstündür ve bunun sebebi yüksek derecede (> %30) hepatik steatozu teşhis etmede %100 özgüllük ve %82 duyarlılığa sahip olmasıdır (74). Kontrastlı BT görüntülemesi, kontrastsız BT görüntülemede maruz kalınan radyasyonu azaltabilecek başka bir BT modelidir (75). Fakat kontrastlı BT, standart referans olarak paraspinal ya da interkostal kaslar kullanıldığında şiddetli hepatik steatoz için daha uygun olabilir (76) çünkü hafif-orta steatozu tespit etmedeki duyarlılığı sadece %25'tir (77). BT aynı zamanda, çift enerji BT ve hepatik atenüasyon ölçümü gibi yöntemlerle hepatik yağ miktarını belirlemek için kullanılabilir ancak bu yöntemlerin yağlı karaciğer değerlendirmedeki yerinin tam anlaşılması için ileride yapılacak klinik çalışmalardan elde edilecek yeni veriler gerekmektedir (78). Her ne kadar, hepatik steatozu değerlendirmede BT daha etkili olsa da hafif-orta steatozu göstermedeki yetersizliği ve özellikle çocuklarda radyasyon maruziyeti nedeniyle kısıtlı bir yöntemdir (76).

Kontrollü Atenüasyon Parametresi (KAP), Fibroscan ile yapılan bir ölçüm tekniğidir ve bu yöntemde karaciğer dokusunun bir tarafından diğer tarafına geçen ultrason ışınlarının atenüasyonu ölçülür. KAP, karaciğer sertlik ölçümü ile birlikte

değerlendirilir ve aynı radyolojik floroskopi datası kullanılır (79). Ölçüm sonucu metre başına desibel şeklinde belirtilir (dB/m) ve 100 ila 400 dB/m arasında değişmektedir. Bu teknik, Fibroscan sisteminde M ve XL problemleri ile kullanılabilir ve iki prob arasında seçim yapılırken cilt ve karaciğer kapsülü arasındaki mesafeye bakılmaktadır (25 mm'ye kadar ya da 25 mm'den uzun) (80).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), karşı faz veya yağ saturasyonu üzerindeki sinyal yoğunluğu farklılıklarına dayanarak steatozu belirlemektedir (81). MRG'ye dayalı teknikler artık, proton dansiteli yağ fraksiyonu (MRI-PDFF) ve elastografi (MRE) değerlendirmeleri aracılığıyla sırasıyla hepatik steatoz ve fibrozisin noninvaziv, hassas, tekrarlanabilir ve kesin ölçümleri için kullanılabilir. Bu biyobelirteçlerin NAYKH'nda yüksek düzeyde doğru, güvenilir ve hassas göstergeler oldukları gösterilmiştir ve diğer invaziv (karaciğer biyopsisi) ve noninvaziv (MRG ve USG) değerlendirme tekniklerine göre belirgin şekilde birçok avantaj barındırmaktadır (82).

2.1.10 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tedavisi

NAYKH olan hastaların yönetimi, karaciğer hastalığının tedavisi ile birlikte birliktelik gösteren obezite, hiperlipidemi, insülin direnci ve Tip 2 DM gibi metabolik komorbiditelerin de tedavisini içermektedir. Steatohepatiti olmayan NAYKH hastalarının karaciğer açısından prognozu çok iyi olduğu için, karaciğer hastalığını iyileştirmeye yönelik tedavilerin uygulanacağı popülasyon NASH olan hastalarla sınırlı olmalıdır (8). NASH hastalarında diyet ve yaşam tarzı değişikliği günümüzde ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Avrupa'da 2016'da yayınlanan kılavuza göre farmakoterapi tercih edilecek NASH hastalarının fibrozis derecesi 2 veya üzeri olmalı ya da hasta fibrozisin ilk evrelerinde olsa bile progresyon açısından yüksek risk altında olan (ileri yaş, diyabetik, metabolik sendromlu, artmış ALT düzeyine sahip, nekroinflamatuvar aktivitesi yüksek olan hastalar) hasta grubunda yer almalıdır (8).

2.1.10.1 Yaşam Tarzı Değişikliği

Yaşam tarzı değişiklikleri, özellikle de kilo kaybı, fiziksel egzersiz ve bilişsel davranış terapisi NASH tedavisinde önerilen yöntemlerdir. Bu yaklaşım, NAYKH patogenezinde ve NAYKH'nın NASH'e progresyonunda aynı zamanda fibrogeze

geçişte rol alan insülin direnci ve bunun sonucu olan yağ asidi lipotoksitesinin sebebi olarak tanımlanan kompleks faktörlerin varlığından köken almaktadır. Ayrıca azalmış fiziksel aktivitenin NAYKH şiddetinde artış ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (83). Bunun aksine, artmış fiziksel aktivite ise azalmış abdominal yağ, azalmış intrahepatik yağ ve artmış insülin sensitivitesi ile ilişkilendirilmiştir (84, 85). Vücut ağırlığının %5-10'u gibi az miktarda kilo kaybının aminotransferaz düzeylerinin normal düzeye inmesini ve bununla tutarlı şekilde karaciğer hasarı derecesinin azalmasını sağlayabildiği bazı çalışmalarla gösterilmiştir (86, 87). Vücut ağırlığının %3-5'i kadar bir kilo kaybı ise steatozu iyileştirmektedir. Beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi ile %10 veya daha fazla kilo kaybı ve buna ek olarak egzersizin nekroinflamasyon düzeyinin iyileşmesinde ek olarak etkisi olduğu görülmüştür. Kilo kaybında bunun gibi değişikliklerin fibrozise progresyon üzerine uzun dönem sonuçları, daha uzun süreli çalışmalarla belirlenmeyi beklemektedir. Kilo kaybı için özelleşmiş ilaç tedavisi ile makul bir kilo kaybına ulaşan bireylerde, tedavinin kesilmesini takiben tipik olarak verilen kilonun geri alındığı gözlenmiştir. Orlistat, bir lipaz inhibitörü, FDA tarafından onaylanmış bir ilaç olup on iki haftaya kadar kullanımında makul bir kilo kaybı sağlanmaktadır ancak kullanımı çeşitli gastrointestinal yan etkilere sebep olmaktadır (88). Davranış değişikliğine dayalı kilo kaybı programları egzersizi artırma, kalori alımını azaltma, tedaviye uyumu bozucu düşünce tarzını yeniden düzenleme ve hedef belirleme yöntemleriyle vücudun enerji dengesini sağlama odaklıdır. Bu programların başarısı, eski alışkanlıklara yeniden dönme ve bunun sonucu olarak da yaşam tarzı değişikliği programının sonlanmasına neden olan kilo alımı sıklığının yüksek olması nedeniyle sınırlıdır (89). Genel popülasyonun yaklaşık %2'sinde aşırı yeme bozukluğu gözleendiği ve bunun da sıklıkla artmış VKİ ile birliktelik gösterdiği de tahmin edilmektedir. Kilo kaybı üzerine yapılan çalışmalarda, aşırı yeme bozukluğu varlığının, kilo kaybı programında daha zayıf sonuçlar elde edilmesi ile birlikte gözleendiği raporlanmıştır. Aşırı yeme davranışının azaltılması için tek başına davranışsal kilo yönetimi programlarındansa bilişsel davranış terapisine başvurulması daha etkilidir (90).

2.1.10.2 Farmakolojik Ajanlar

2.1.10.2.1 Metformin

Metformin, insülinin etkisini artırma ve hipoglisemi yapmadan plazma glukozunu düşürme, dahası bunlarla birlikte kilo kaybı sağlayabilme özellikleri göz önünde bulundurularak tip 2 diyabetin başlangıç tedavisi olarak kabul edilmiştir (91). NAYKH/NASH hastalarında insülin direnci gözlenmesi nedeniyle, metformin üzerine bu zeminde geniş çaplı çalışmalar vardır. İlk çalışmalar histolojik açıdan fayda sağladığını göstermekte olup, bunun daha çok beraberinde getirdiği kilo kaybı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (92, 93). Metformin tarafından indüklenmiş AMPK (5' adenosine monophosphate activated protein kinase) aktivasyonu yağ asidi sentezini azaltır ve yağ asidi oksidasyonunu artırır. Bu da karaciğerin yağ yükünün azalmasına ve NAYKH tanısı olan hastaların insülin duyarlılığının artmasına katkıda bulunur (94). Buna ek olarak metformin takviyesinin NAYKH hastalarında hipertansiyon ve hiperlipidemiye azalttığı, böylece kardiyovasküler morbiditede azalma sağladığı gösterilmiştir (95). Bozulmuş açlık glukozu, hipertansiyon ve dislipidemi regülasyonunun yanı sıra NAYKH hastalarında kilo düzenlenmesi de gerekmektedir. Metformin, iştahı azaltıp insüline duyarlılığı artırarak kilo kaybına yardımcı olan bir ajandır. Hepatik steatoz üzerine fare modellerinde yapılan bir çalışmada, metforminin ALT düzeylerini normale getirmedeki rolünü tümör nekrozis faktör ekspresyonunu azaltarak yerine getirdiği gösterilmiştir (92). Her ne kadar insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi, VKİ gibi metabolik parametrelerde iyileşme sağlasa da Avrupa Karaciğer Çalışma Cemiyeti (EASL) kılavuzları, hepatik steatozun histolojik bulgularını geriletmesi açısından faydası gösterilmemiş olması nedeniyle metformin kullanımını önermemektedir (73).

2.1.10.2 Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör (PPAR) Agonistleri

Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör (PPAR) Agonistleri, ligand ile aktive olan nükleer reseptörlerdir ve üç izoformu bulunmaktadır. Bu izoformlar PPAR-alfa, PPAR-delta ve PPAR-gammadır. Her izoform, yaptığı etki açısından birbirinden ayrılmaktadır. Bir PPAR-alfa agonisti olan fenofibratın trigliserid düzeyini düşürme ve apolipoprotein sentezini azaltmaya yardımcı etkileri bulunmaktadır. Buna ek olarak, anti-inflamatuar ve antioksidan etkileri de nekroinflamasyonu, apoptozisi ve fibrozisi azaltmaya yardımcı olur. Ne var ki, fenofibratın NASH'e etkilerine dair veriler yeterli değildir (96). Bir PPAR-gamma agonisti olan pioglitazon, Tip 2 diyabet tanısı olan hastalar için önerilmektedir.

Pioglitazon, insülin ve glukoz parametrelerini iyileştirirken ciltaltı yağ dokuda yağ depolanmasını artırır, adiponektin düzeyini yükseltir ve karaciğerdeki lipotoksisiteyi azaltır (97). PIVENS çalışmasında, NASH tanısı alan ve diyabeti olmayan hastalara 30 miligram pioglitazon tedavisi verilmiştir ve plaseboya kıyasla pioglitazonun karaciğerdeki inflamasyonu azalttığı ancak fibrozise etki etmediği sonucuna ulaşılmıştır (97). Tip 2 diyabet ve dislipideminin birlikte görülüyor olması nedeniyle dual PPAR agonistleri geliştirilmiştir. PPAR-alfa/gamma agonisti olan saroglitazarın deneysel NASH modelleri üzerinde karaciğer histopatolojisinde ve biyokimyasında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (98).

2.1.10.2.3 İnkretin Bazlı Tedaviler: Glukagon-Benzeri Peptid 1 (GLP-1) Agonistleri ve Dipeptidil Peptidaz 4 (DPP-4) İnhibitörleri

İnkretinler, oral glukoz alımı sonrası insülin cevabının %70'inden sorumludurlar. Bu hormonlara, besin sindirimi sonrası gastrointestinal trakttaki enteroendokrin hücrelerden salınan GLP-1 ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) aracılık etmektedir. Bu hormonlar, DPP-4 tarafından yıkıma uğramaları nedeniyle çok kısa yarılanma ömrüne sahiptirler. Bu yarılanma ömrü, DPP-4 inhibitörü kullanılarak uzatılabilir ya da GLP-1 reseptör agonistleri kullanılarak bu hormonların düzeylerinin artması sağlanabilir (99).

DPP-4 inhibitörleri, plazmadaki GLP-1'in hızlı bir şekilde inaktivasyonunu geciktirerek inkretinin etkisini artırır. NAYKH olan bireylerde karaciğerden DPP-4 ekspresyonu anlamlı şekilde artmıştır. DPP-4 inhibitörleri üzerine yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu bu grubun en erken çıkan ve bu hasta grubunda yaygın kullanılan molekül olan sitagliptini kullanmaktadır. Iwasaki ve arkadaşlarının (100) NAYKH olan 30 hastaya günlük 50 miligram sitagliptin vererek yaptıkları bir çalışmada bu hastalarda glisemik parametrelerde iyileşmeye ek olarak AST, ALT ve GGT düzeylerinde anlamlı bir düşüşün gözlemlendiği tespit edilmiştir. Yılmaz ve arkadaşlarının (101) yaptığı bir çalışmada, 1 yıllık sitagliptin tedavisi ile NASH skorlarında anlamlı bir düşüş ve hepatik steatozda iyileşmeye eğilim olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçların aksine, Fukuhara ve arkadaşlarının (102) biyopsi ile kanıtlanmış NAYKH olan 44 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, sitagliptinin Hba1c'de düşüş sağlamasına karşın karaciğer transaminazlarında anlamlı bir değişiklik yapmadığı sonucuna varılmıştır. Cui ve arkadaşlarının (103) NAYKH ile

birlikte prediyabeti veya erken dönem diyabeti olan hastalar üzerinde yaptığı 24 haftalık bir çalışmada ise günlük 100 miligram sitagliptin ile plasebo karşılaştırılmıştır ve çalışmanın sonunda MR ile yapılan ölçümlerde karaciğerdeki yağ oranındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. DPP-4 inhibitörleri iyi tolere edilen ve glisemik kontrolü iyileştiren ajanlardır ancak hâlihazırda bu ajanların NASH'te kullanımını destekleyen kanıtlar bulunmamaktadır.

GLP-1 reseptör agonistleri, glukoz ve lipid metabolizması üzerindeki geniş spektrumlu etkileri göz önüne alındığında tip 2 diyabeti ve NASH'i olan hastalar için çekici bir tedavi seçeneği haline gelebilmektedir. GLP-1 reseptör agonistlerinin glukoz düşürücü etkisi insülin sekresyonunu artırmalarına, postprandiyal glukagon konsantrasyonunu azaltmalarına bağlanmaktadır ve bu ajanlar santral sinir sistemi düzeyinde iştahı baskılayıp, kilo kaybını tetiklerken hepatositlerde ve adipoz dokuda insülinin etkilerini artırmaktadır (104). Bu ajanların karaciğerdeki faydalı metabolik etkilerinin bir kısmının hepatik GLP-1 reseptörlerine direkt bağlanabilmelerinden kaynaklı olduğu da ileri sürülmüştür (105-107). Birçok hayvan çalışmasında GLP-1 analoglarının karaciğerin insülin duyarlılığını artırdığı ve steatozu azalttığı (105, 107-109) ve hatta fibrozis derecesini geriletmediği (110) de gösterilmiştir. Newsome ve arkadaşlarının yaptığı, 72 hafta süren ve plasebo ve semaglutidin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise semaglutid tedavisinin steatozu azalttığı ancak fibrozis üzerine anlamlı bir etkide bulunmadığı gösterilmiştir (111). Bu çelişkili sonuçlar, bu ajanların NAFLD/NASH'te kullanımında daha net sonuçlara ulaşmak için daha geniş çaplı çalışmalar yapılması gerektiğine işaret etmektedir.

2.1.10.2.4 Sodyum Bağımlı Glukoz Ko-Transporter 2 (SGLT-2) İnhibitörleri

Bu ajanlar, proksimal tübüler sistemden glukoz reabsorbsiyonunu inhibe ederler ve bununla birlikte plazma glukoz düzeylerinde belirgin şekilde düşüş sağlarlar (112, 113). Günümüzde bu gruptan onaylanmış üç ajan bulunmaktadır ve bunlar dapagliflozin, canagliflozin ve empagliflozindir. Bu ajanların kullanımı ile hem kalori kaybı hem de artmış diürezin etkisi olan total vücut ağırlığında azalma sağlanmaktadır (114). Yakın zamanda, empagliflozinin kardiyovasküler mortalitede azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (115). Kemirgenlerde yapılan çalışmalarla da SGLT-2 inhibitörlerinin plazma glukoz konsantrasyonunun azalmasını sağlamasına

ek olarak karaciğerde trigliserid birikiminde ve diğer inflamatuvar biyobelirteçlerin düzeylerinde de azalma sağladığı gösterilmiştir (116, 117). Bu ajanlar, günümüz pratiğinde tip 2 diyabet tedavisinde iyi bilinen terapötik ajanlar olmakla birlikte NAYKH'na etkileri henüz belirsizliğini sürdürmektedir. 52 hafta boyunca günlük 100-300 miligram canagliflozin alımının plazma karaciğer aminotransferaz düzeyinde düşme ile birliktelik gösterdiği bulunmuştur ancak bu ajanın karaciğer histolojisine etkisi bilinmemektedir (118). Daha küçük çaplı bir çalışmada dapagliflozinin böyle bir etkisi gösterilememekle (119) beraber, Bailey ve arkadaşları (120) daha büyük çaplı olan 24 haftalık bir çalışmada plazma ALT konsantrasyonunda azalma bildirmişlerdir. Bu ajanların, hiperglisemiyi iyileştirdiği, kilo kaybı sağladığı ve insülin duyarlılığını geliştirebileceği göz önüne alınarak tip 2 diyabetli NAYKH/NASH hastalarının tedavisinde kullanımı üzerine araştırmalar devam etmektedir.

2.1.10.3 Statinler

Statinler, 3 Hidroksi 3 Metil Glutaril Koenzim A (HMG-CoA) Redüktaz'ı inhibe ederek kolesterol biyosentezini azaltırlar. Buna ek olarak antiinflamatuvar, antioksidan ve antifibrotik etkileri sayesinde NASH tedavisinde faydalı ajanlar olabilirler (121). Statinlerin alt sınıfları oral absorpsiyonları, biyoyararlanımları, karaciğerden atılmaları, proteine bağlanmaları ve HMG-CoA Redüktaz aktiviteleri açısından farklı şekillerde işlev göstermektedir. Atorvastatin, lovastatin, simvastatin ve fluvastatin lipofilik yapıdadır ve Sitokrom p450 sistemi tarafından metabolize edilirler. Öte yandan pravastatin ve pitavastatin hidrofilik yapıdadır ve bu nedenle karaciğerde metabolizasyonları minimaldir. Rosuvastatin ise bu iki grubun arasında bir davranış sergilemektedir. Hidrofobik statinlerin yani lovastatin ve simvastatinin, hidrofilik bir statin olan pravastatine kıyasla karaciğerde daha yüksek konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiştir (122). Ne var ki bu farklılıkların kliniğe yansıma şekilleri belirsizdir (123). Tip 2 diyabeti ve NAYKH olan hastalar sadece diyabeti olan hastalara nazaran kardiyovasküler hastalıklar açısından daha yüksek risk altında olmasına rağmen, NASH'te statinler yeteri kadar reçete edilmemektedir. Bunun temel sebebinin bazı hastalarda karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulma olması nedeniyle bu ajanların güvenli kullanımı açısından endişe duyulması olduğu düşünülmektedir (123). EASL/Avrupa Diyabet Çalışma Birliği/Avrupa Obezite Çalışma Birliği kılavuzları NAYKH/NASH'te statin başlanmasını önermemektedir

ancak dislipidemisi olan NAYKH/NASH hastalarında statinlerin güvenle reçete edilebileceğini belirtmektedirler. Dekompanse sirozu olan ve akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise statin tedavisi kontrendikedir (73, 124).

2.1.10.4 Vitamin E

E vitamininin antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik özellikleri bu ajanı biyopsi ile kanıtlanmış ancak diyet ve yaşam tarzı değişikliğinden fayda sağlanamayan NASH hastalarında yararlı bir tedavi seçeneği haline getirmiştir (125). NAYKH, NASH ve Kronik Hepatit C zemininde verilen E vitamini tedavisi ile AST ve ALT düzeylerinde sağlanan değişikliklerin değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında bu üç hastalıkta da E vitamini tedavisi ile ALT ve AST düzeylerinde iyileşme sağlandığı ve en büyük iyileşmenin NASH grubunda olduğu sonucuna varılmıştır (126).

2.1.11 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Prognuzu

NAYKH, hem Birleşik Devletler’de hem de dünya çapında gittikçe yaygınlaşan epidemik bir hastalık olup, klinik ve ekonomik etkileri artan obezite, diyabet ve metabolik sendrom oranları ile paralel bir şekilde artmaya devam etmektedir. NAYKH hastalığının doğal ilerleyişinde steatozu olan hastaların steatohepatite ve akabinde fibrozise ve siroza progresyon açısından daha önce sanıldığından daha yüksek risk altında olabileceği düşünülmektedir (1). Son zamanlarda yapılan çalışmalar bunlara ek olarak bu hastaların kardiyovasküler, malignensi ve karaciğer ilişkili morbidite ve mortalite açısından da artmış risk altında olduğunu öne sürmektedir ancak HCV hastalarına kıyasla progresyon, dekompensasyon ve hepatosellüler karsinom gelişimi açısından daha düşük risk altında olabilecekleri düşünülmektedir (127, 128). NAYKH’nın doğal ilerleyişi üzerine üst düzey ve prospektif olarak tasarlanmış çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. NAYKH’nın doğal ilerleyişinin daha iyi şekilde anlaşılması, progresyonu ve uzun dönem sonuçları ile ilişkili faktörlerin tanımlanması; önlem, tarama, sürveyans ve tedavi modalitelerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır (1).

2.2 Visseral Adipozite İndeksi

Visseral Adipozite İndeksi (VAİ) visseral adipozite disfonksiyonun tanımlanması için geliştirilen bir parametredir (129). VAİ basit ve cinsiyete özgü bir

belirteç olup antropometrik veriler ile lipid profilini bir araya getiren güvenilir bir göstergedir. Birçok çalışma, VAI ile kardiyometabolik risk arasında güçlü bir ilişki saptamıştır (129, 130). Amato ve arkadaşları (129), bu indeksi geliştirmek için vücut kitle indeksi 20 ila 30 kg/m² arasında olan 315 sağlıklı birey üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Yapılan bu çalışmada VAI'nin visseral yağ disfonksiyonunun tespiti için bir belirteç olduğu ve koroner kalp hastalığı ve/veya miyokardiyal infarktüs ve geçici iskemik atak ve/veya iskemik inme ile bağımsız olarak ilişkisi olduğu sonucuna varılmıştır. İncelenen tüm değişkenler arasında sadece VAI'nin, olayın yaşandığı yaşın, sigara kullanımının ve erkek cinsiyetin kardiyovasküler olaylar ile bağımsız olarak korele olduğu gözlenmiştir. Ancak bel çevresi, vücut kitle indeksi ve diğer klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile analiz yapıldığında, kardiyovasküler olaylar ile bağımsız korelasyon saptanmamıştır. Bunun olası nedeninin, VAI hesaplamasında hem fiziksel hem de metabolik parametrelerin kullanılması ve bunun dolaylı olarak adipositokin üretiminde değişiklik, artmış lipoliz, plazmadaki serbest yağ asitleri gibi diğer klasik olmayan risk faktörlerini yansıtması olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle de VAI hem yağ dağılımı hem de fonksiyonu açısından değerli bir indeks olabilir (129).

Sonuç olarak her ne kadar VAI kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar için bir tanı aracı olmasa da bel çevresi ve vücut kitle indeksinin ölçümünün ve buna ek olarak trigliserid ve HDL değerlendirmesinin kolay olması, bu indeksi visseral yağ disfonksiyonun değerlendirilmesinde kolay uygulanabilir bir indeks kılmaktadır. Bu nedenle de VAI günlük klinik pratikte ve visseral adipozite ilişkili kardiyometabolik risk değerlendirmesi yapılan popülasyon çalışmalarında yararlı bir araç olabilir (129).

2.3 Plazma Aterojenite İndeksi

Plazma Aterojenite İndeksi (AIP), plazma trigliseridinin (TG) yüksek dansiteli lipoprotein kolesterole (HDL) bölünmesinin 10 tabanında logaritması alınarak hesaplanmaktadır (131) ve kardiyovasküler hastalıklar ve ateroskleroz gibi bazı kronik hastalıklarla ilişkisi olduğu hâlihazırda gösterilmiştir. Klinik pratikte

kullanılan vücut kitle indeksi, NAYKH'nı öngörmede hassas bir indeks değildir. Wang ve arkadaşları (12) AIP ile obez hastalarda NAYKH'nın ilişkisini ortaya koymak için 538 hasta üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada AIP üç grupta sınıflandırılmıştır ve bunlar düşük (<0.11), orta ($0.11-0.21$) ve yüksek (>0.21) risk gruplarıdır. Çalışmanın sonucunda artmış AIP ile uyumlu olarak vücut kitle indeksi, bel çevresi, ALT, GGT ve lipid profili parametrelerinde de yükseklik tespit edilmiştir. AIP'nin, NAYKH ile güçlü bir ilişkisi vardır. Düşük riskli grupla kıyaslandığında yüksek risk grubunda NAYKH açısından 5.37 kat daha fazla risk olduğu bulunmuştur. Bu veriler ışığında plazma aterositenite indeksinin NAYKH tanısında yardımcı bir parametre olarak kullanılabilmesi söylenebilir (12).

2.4 NAYKH Fibrozis Skoru

NAYKH olan hastaların birçoğu asemptomatik olarak basit yağlanma ile takip edilse de, fibrozis gelişen hastalar özofageal varis ve hepatosellüler karsinom oluşumu riskleri nedeniyle yakından takip edilmelidir. NAYKH ile birlikte ilerlemiş karaciğer fibrozisi olan hastalar, son dönem karaciğer hastalığına ilerleme açısından en yüksek risk altındaki hastalardır. NAYKH Fibrozis Skoru ile, rutin olarak ölçülen ve kolayca bulunabilen klinik ve laboratuvar verileri ile ilerlemiş fibrozisi olan ve olmayan hastaları birbirinden ayırmada kullanılacak bir skorlama sistemi oluşturulmuştur. Karaciğer biyopsisi ile doğrulanmış NAYKH olan 733 hasta 2 gruba ayrılarak bu skorlama sisteminin geçerliliği denetlenmiştir. Fibrozisin yokluğu veya ilerlemiş fibrozis varlığını tahmin etmek amacıyla rutin demografik, klinik ve laboratuvar değişkenler çok değişkenli modelleme sistemi ile analiz edilmiştir. Yaş, hiperglisemi, vücut kitle indeksi, trombosit sayısı, albümin ve AST/ALT oranı ilerlemiş karaciğer fibrozisi için birbirinden bağımsız belirteçlerdir. Bu 6 değişkenin kullanıldığı bu skorlama sisteminin ilerlemiş fibrozisi dışlamada yüksek doğruluk oranına sahip olduğu (tahmin ve doğrulama gruplarındaki negatif prediktif değerleri sırasıyla %93 ve %88 olmak üzere) gösterilmiştir. Benzer şekilde ilerlemiş fibrozis teşhisi koymada da yüksek doğruluk oranına sahip olduğu (tahmin ve doğrulama gruplarındaki pozitif prediktif değeri sırasıyla %90 ve %82 olmak üzere) tespit edilmiştir. Bu 733 hastanın 549'unda (%75'inde) bu skorlama sisteminin kullanımı ile karaciğer biyopsisinden kaçınılabileceği ve bunun 496 hastada (%90) doğru tahmin ile sonuçlanacağı ortaya konmuştur (13).

Sonuç olarak basit bir skorlama sistemi ile ilerlemiş fibrozisi olan NAYKH hastaları olmayanlardan ayrılabilmekte ve bu skorlama sistemi hastaların azımsanmayacak bir kısmında ilerlemiş fibrozis olup olmadığını göstermek için yapılan karaciğer biyopsisini gereksiz kılmaktadır (13).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onayı

“Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ile Aterojenik Parametreler Arasındaki İlişki” isimli çalışmanın, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kürsü Kurulu’nun “01.06.2020” tarihli “02” sayılı oturumunun “01” sayılı kararı ve Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun “27.09.2021” tarih “10” sayılı oturumunun “10/15” sayılı kararı ile Doç. Dr. Fatih ÖZÇİÇEK denetiminde Arş. Gör. Dr. Miray AYDOĞAN tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüştür.

3.2 Çalışma Grubunun Seçimi

Kesitsel olarak planlanmış olan çalışmamıza, 01.10.2021 ve 31.10.2021 tarihleri arasında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine genel tetkik yaptırmak amacıyla başvuran 18 yaş ve üzeri, 65 yaş altı hastalar dahil edilmiştir. Hasta grubun karaciğer yağlanması tanısı ultrasonografi ile konulmuştur ve beraberinde rutin yapılan bazı biyokimyasal parametreler de değerlendirilmiştir. Bu parametreler arasında serum kreatinin düzeyi, lipid profili, açlık kan şekeri düzeyi, ALT ve AST düzeyleri, ürik asit ve TSH bulunmaktadır. Ayrıca bunlara ek olarak hemogram tahlili çalışılmış ve MPV, PLT, nötrofil, lenfosit, monosit değerleri ve nötrofil/lenfosit, monosit/HDL oranları da incelenmiştir.

3.3 Dışlama Kriterleri

Çalışmamıza 18 yaş altı ve 65 yaş üstü bireyler dâhil edilmemiş olup tiroid disfonksiyonu olan, antihiperlipidemik ilaç kullanıyor olan, haftalık alkol tüketimi 40 gram üzerinde olan, herhangi bir viral veya otoimmün hepatit açısından serolojisi pozitif olan, Wilson Hastalığı veya Hemokromatozis gibi herediter hastalıkları olan, yakın zamanda parenteral nütrisyon tedavisi almış olan ve jejunoileal by-pass, bariatrik cerrahi veya ince bağırsak rezeksiyonu gibi operasyon öyküleri olan hastalar, bunlara ek olarak steatoz yaptığı bilinen ilaç kullanımı tespit edilen hastalar dâhil edilmemiştir.

3.4 Antropometrik ve Klinik Ölçümler

Tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alınıp alkol kullanımları etraflıca sorgulanmıştır. Hastaların boy, kilo ölçümleri yapılarak, beden kitle indeksleri kilogram cinsinden vücut ağırlığı metre cinsinden boy ölçümünün karesine bölünerek hesaplanmıştır.

Hastaların tansiyon ölçümleri hastalar ölçüm öncesinde 5 dakika dinlendirildikten sonra standart erişkin sfingomanometresi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bel çevresi ölçümü ise hastalar ayakta iken iliya çıkıntı ve son kostanın orta noktası baz alınarak, mezura yere paralel duracak şekilde bel çevresinin sarılması kaydıyla yapılmıştır.

Hastaların VAI değerleri,

$$\text{Erkekler: VAI} = \left(\frac{\text{Bel çevresi}}{39.68 + (1.88 \times VKI)} \right) \times \left(\frac{\text{Trigliserid}}{1.04} \right) \times \left(\frac{1.31}{HDL} \right)$$

$$\text{Kadınlar: VAI} = \left(\frac{\text{Bel çevresi}}{36.58 + (1.89 \times VKI)} \right) \times \left(\frac{\text{Trigliserid}}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{HDL} \right)$$

formülleri kullanılarak hesaplanmıştır (129). AIP değerleri ise, plazma trigliseridinin (TG) yüksek dansiteli lipoprotein kolesterole (HDL kolesterol) bölünmesinin 10 tabanında logaritması alınarak hesaplanmıştır (131).

3.5 Radyolojik Değerlendirme

Ultrasonografi bulguları temel alınarak yapılan çalışmamızda karaciğer yağlanma düzeyleri Grade I, Grade II ve Grade III olarak ifade edilmiştir.

Grade I (Hafif derecede yağlanma): Karaciğer parankimin ekosunda minimal diffüz bir artış gözlenmekle beraber diyafram ve intrahepatik damar sınırları normal görünümündedir.

Grade II (Orta derecede yağlanma): Karaciğer parankimindeki diffüz ekojenite artışı orta düzeydedir ve buna ek olarak diyafram ve intrahepatik damar sınırlarında hafif bozulma gözlenmeye başlar.

Grade III (Şiddetli derecede yağlanma): Karaciğer parankimindeki ekojenite artışı belirginleşmiştir ve bununla birlikte intrahepatik damar sınırları, diyafram ve sağ lobun posterioru net bir şekilde seçilemez ya da yetersiz gözlenir.

3.6 İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, “Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0” (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı aracılığıyla analiz edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu ise Shapiro-Wilk testi kullanılarak incelenmiştir. Değişkenler özetlenirken, tanımlayıcı istatistik olarak, tablolarımızda ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maximum) değerler sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalar yapılırken, normal dağılım gösteren veriler için Student’s *t* testi kullanılırken, dağılımı bozuk veriler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise Ki-Kare testi kullanılmıştır. Korelasyon analizi non-parametrik veriler için, Spearman korelasyon testi ile yapılmıştır.

Karaciğer yağlanması riskini etkileyen faktörleri belirlemek için tekil analizde anlamlı çıkan değişkenler kullanılarak lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Modele cinsiyet ve yaş biyolojik faktör olduğu için enter metodu ile eklenmiştir, daha sonra Forward LR metodu kullanılarak anlamlı değişkenler belirlenmiştir. Sonuçlar OR (Odds-ratio) ve % 95’lik güven aralığı olarak sunulmuştur.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi, $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza alınan 171 katılımcının ortalama yaşı 46.7 ± 11.5 yıl olarak tespit edilmiştir. Tüm bireyler değerlendirildiğinde; ortalama vücut kitle indeksi 28.7 ± 4.2 kg/m^2 olarak bulunmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen 171 katılımcıdan 115'inin (tüm bireylerin %67.3'ü) karaciğer yağlanması olduğu ve 56'sının karaciğer yağlanması olmadığı (tüm bireylerin %32.7'si) tespit edilmiştir.

Çalışmamıza 89 kadın (%52) ve 82 erkek katılımcı (%48) alınmıştır. Kadınların 58'inin (%65.2), erkeklerin ise 57'sinin (%69.5) karaciğer yağlanması olduğu belirlenmiştir. Karaciğer yağlanması olan hastalar ve olmayan bireyler cinsiyet bazında değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0.62$).

Çalışmamızdaki karaciğer yağlanması olan hastaların VKİ ortalaması 30.3 ± 3.9 kg/m^2 , karaciğer yağlanması olmayanların VKİ ortalaması 25.3 ± 2.7 kg/m^2 olup iki grup arasında VKİ değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.001$). Benzer şekilde karaciğer yağlanması olan hastaların bel çevrelerinin ortalaması 102.5 ± 9.1 cm olup karaciğer yağlanması olmayan kişilerin bel çevrelerinin ortalamaları 92.7 ± 7.8 cm olarak saptanmıştır ve iki grubun bel çevreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$; Tablo 3).

Çalışmamızda karaciğer yağlanması olmayan kişilerin ortalama VAI değeri 5.17 ± 4.3 , karaciğer yağlanması olan hastaların ortalama VAI değeri 7.7 ± 4.9 olarak tespit edilmiştir. Karaciğer yağlanması olmayan kişiler ve olan hastaların ortalama AIP değerleri ise sırasıyla 0.36 ± 0.3 ve 0.58 ± 0.3 olarak sonuçlanmıştır. Her iki grup da VAI ve AIP değerleri açısından karşılaştırıldığında p değerleri <0.001 olarak bulunmuş ve NAYKH olmayan kişiler ile olan hastaların VAI ve AIP değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir (Tablo 3).

Karaciğer yağlanması olmayan ve olan grupların ortalama kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı düzeyleri arasında p değerleri sırasıyla 0.002 ve 0.032 olmak üzere anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3).

Karaciğer yağlanması olmayan ve olan grupların karşılaştırmasında TG ($p<0.001$), ALT ($p<0.001$), AST ($p<0.001$), GGT ($p=0.003$), HDL kolesterol ($p=0.01$), ürik asit ($p<0.001$), ferritin ($p<0.001$), NAYKH Fibrozis Skoru ($p<0.001$) değerlerinin birbirinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Karaciğer yağlanması olmayan ve olan gruplar kıyaslandığında sigara kullanım süresi (Tablo 3), total kolesterol, LDL kolesterol, açlık plazma glukozu, kreatinin, albümin, lökosit, MPV, trombosit, PCT, nötrofil, lenfosit, monosit, PLR, NLR, monosit/HDL, TSH, CRP, demir, demir bağlama kapasitesi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 3. Hepatosteatoz olan ve olmayan grupların demografik ve klinik verileri

Parametre	Grup-1 (Yağlanma olmayan) n= 56	Grup-2 (Yağlanma olan) n = 115	p değeri
Yaş (yıl)*	45.9±12.5 47.5 (19-64)	47.1±10.9 49 (18-64)	0.69
Cinsiyet (Kadın/Erkek)**	31/25	58/57	0.62
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)*	25.3±2.7 25.35 (18.8-32.4)	30.3±3.9 30.1 (22.1-43.4)	<0.001
Bel çevresi (cm)***	92.7±7.8 93 (72-109)	102.5±9.1 102 (83-123)	<0.001
Sistolik kan basıncı (mm Hg)*	121.7±13 120 (90-150)	129.3±13.9 130 (100-170)	0.002
Diyastolik kan basıncı (mm Hg)*	76.7±7.8 80 (60-90)	80.3±8.9 80 (50-100)	0.032
VAI*	5.17±4.3 3.44 (1.27-20.06)	7.7±4.9 6.27 (2.02-26.84)	<0.001
AIP***	0.36±0.3 0.28 (-0.23-1.1)	0.58±0.3 0.55 (0.06-1.21)	<0.001

Sigara Kullanım Süresi (paket-yıl)*	6.93±12.3 0 (0-40)	5.46±9.7 0 (0-40)	0.74
<p>*Mann-Whitney U uygulanmıştır. ** Ki-kare testi uygulanmıştır. *** Student's testi uygulanmıştır. (Tablodaki sonuçlar ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) değerler olarak sunulmuştur.)</p>			

Tablo 4. Hepatosteatoz olan ve olmayan grupların laboratuvar verileri

Parametre	Grup-1 (Yağlanma olmayan) n= 56	Grup-2 (Yağlanma olan) n = 115	p değeri
Total Kolesterol (mg/dL)*	202.9±44.7 197 (113-373)	212.1±48.7 211 (116-383)	0.18
HDL Kolesterol (mg/dL)*	51.9±11.9 50.5 (27-75)	46.08±10.3 45 (17-72)	0.01
LDL Kolesterol (mg/dL)*	128.2±34.6 124 (74-242)	132.9±38.4 133 (46-262)	0.32
Trigliserid (mg/dL)*	142.4±105.1 108 (41-565)	198.9±114.2 161 (49-644)	<0.001
Açlık Plazma Glukozu (mg/dL)*	111±47 98 (73-314)	120,9±60 102 (74-413)	0.11
ALT (U/L)*	23.9±19.1 16 (7-92)	41.3±34.3 28 (5-189)	<0.001
AST (U/L)*	21.8±11.6 19 (10-88)	29.6±14.9 25 (11-100)	<0.001
GGT (U/L)*	28.2±22.1 22 (7-115)	40.9±38.6 31 (9-326)	0.003
Kreatinin (mg/dL)*	0.85±0.1 0.83 (0.62-1.24)	0.89±0.17 0.88 (0.55-1.93)	0.12
Albümin (g/dL)*	4.2±0.3 4.2 (3.2-5)	4.2±0.3 4.2 (2.4-5.1)	0.77

WBC (10 ³ /mm ³)*	7.27±2.38 6.8 (4-16.8)	7.12±1.72 6.95 (3.9-13.2)	0.66
MPV (fL)*	10,2±0,9 10.2 (8.8-14)	10.2±0.8 10.2 (8.2-12.7)	0.89
PLT (10 ³ /mm ³)*	249.9±65.3 233(141-447)	256.8±69.1 248 (137-586)	0.36
PCT (%)*	0.25±0.06 0.24 (0.17-0.45)	0.26±0.07 0.25 (0.13-0.63)	0.35
Nötrofil (10 ³ /mm ³)*	4.31±2.19 3.91 (1.93-15.1)	4.05±1.44 3.79 (1.56-9.9)	0.89
Lenfosit (10 ³ /mm ³)**	2.21±0.7 2.09 (0.54-4.11)	2.32±0.7 2.31 (0.47-4.61)	0.32
Monosit (10 ³ /mm ³)*	0.55±0.2 0.52 (0.23-1)	0.55±0.2 0.51 (0.14-1.15)	0.7
PLR*	126.2±56.3 117.8 (53.9-390.7)	121.9±54.7 111.7 (47.4-444.6)	0.51
NLR*	2.35±2.6 1.76 (0.6-18.41)	2.02±1.9 1.69 (0.59-21.06)	0.43
Monosit/HDL*	0.011±0.01 0.011 (0.004-0.027)	0.012±0.01 0.011 (0.002-0.064)	0.26
TSH (µU/mL)*	1.63±0.9 1.4 (0.56-5)	1.87-0.99 1.67 (0.53-5.33)	0.06
CRP (mg/L)*	3.88±2.1 3 (2-16)	5.67±6.5 3 (2-40)	0.06
Ürik Asit (mg/dL)**	4.5±1.1 4.5 (2.4-7.9)	5.35±1.3 5.2 (3-9.1)	<0.001
Ferritin (ng/mL)*	48.9±40.3 37 (1.8-149)	94.9±75.3 72 (2.9-368)	<0.001
Demir (mcg/dL)**	70.3±33 66 (11-172)	79.8±38.7 77 (13-188)	0.18
Demir Bağlama Kapasitesi	280.1±70.8 274.5 (118-458)	280.9±77.3 281 (117-494)	0.95

(μ U/dL)**			
NAYKH	-0.077 \pm 0.59	-1.488 \pm 1.3	<0.001
Fibrozis Skoru*	0 (-2.49-2.38)	-1.67 (-5.21-2.37)	
<p>* Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. **Student's testi uygulanmıştır. HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, CRP: C-Reaktif Protein, WBC: Beyaz Küre Sayısı, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi (Tablodaki sonuçlar ortalama\pmstandart sapma ve medyan (minimum-maksimum) değerler olarak sunulmuştur.)</p>			

Yağlanma derecelerine göre grupların demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında VKİ ($p<0.001$), bel çevresi ($p<0.001$), VAI ($p<0.001$), AIP ($p<0.001$), sistolik kan basıncı, HDL kolesterol, trigliserid, ALT ($p<0.001$), AST ($p<0.001$), GGT, ürik asit ($p<0.001$), ferritin ve NAYKH Fibrozis Skoru ($p<0.001$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlenmiştir (Tablo 5).

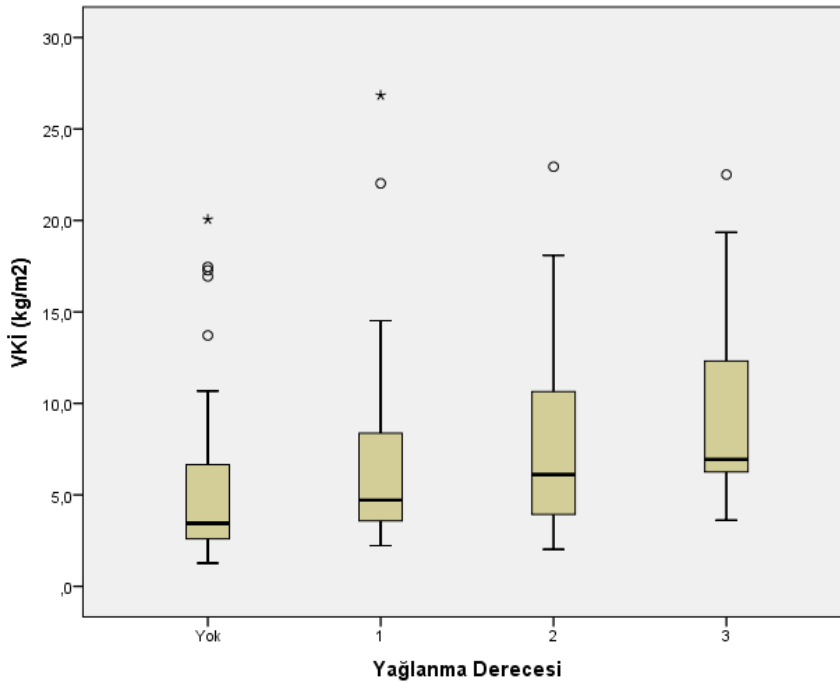
Tablo 5'te, yağlanma derecelerine göre gruplar kıyaslanmış olup yaş, diyastolik kan basıncı, sigara kullanım süresi, total kolesterol, LDL kolesterol, açlık plazma glukozu, PLR, NLR, monosit/HDL, CRP parametreleri arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 5. Yağlanma derecelerine göre grupların demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

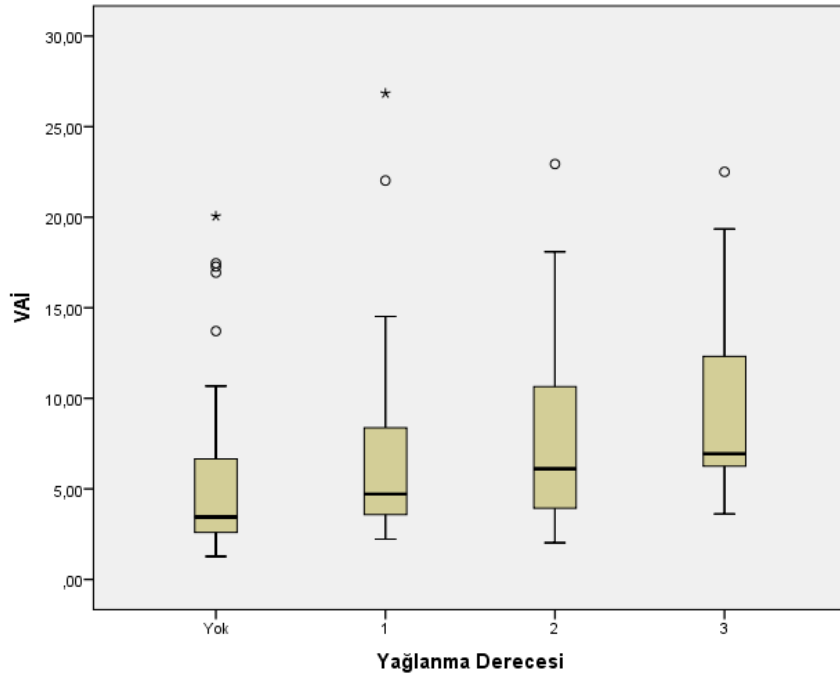
Parametre	Yağlanma derecesi				P değeri
	Yağlanma yok (n=56)	1 (n=45)	2 (n=48)	3 (n=22)	
Yaş (yıl)*	45.9 \pm 12.6 47.5 (19-64)	47.4 \pm 9.6 48 (22-64)	47.2 \pm 11.7 50 (18-64)	45.9 \pm 12 49.5 (19-60)	0.96
VKİ (kg/m ²) **	25.3 \pm 2.7 25.350 (18.8-32.4)	29.6 \pm 3.6 29.400 (22.1-42.0)	30.4 \pm 4.1 29.9 (23.5-43.4)	31.5 \pm 3.63 30.75 (23.7-38.9)	<0.001
Bel Çevresi (cm)**	92.7 \pm 7.8 93.5 (72-109)	98.4 \pm 8 98 (83-118)	104.6 \pm 9.2 103 (84-123)	106.3 \pm 7.9 107.5 (89-122)	<0.001

VAİ*	5.16±4.34 3.44 (1.27- 27.06)	6.82±4.97 4.72 (2.22- 26.84)	7.6±4.8 6.13 (2.02- 22.94)	9.44±4.9 6.93 (3.62- 22.51)	<0.001
AIP**	0.356±0.303 0.285 (-0.23- 1.10)	0.517±0.265 0.48 (0.11- 1.21)	0.591±0.269 0.545 (0.06- 1.20)	0.709±0.228 0.690 (0.23- 1.21)	<0.001
Sistolik Kan Basıncı (mm Hg)*	121.7±13 120 (90-150)	127.5±14.6 125 (100-160)	130.9±14.1 130 (100- 170)	129±12.3 130 (110- 160)	0.011
Diyastolik Kan Basıncı (mm Hg)*	76.7±7.8 80 (60-90)	78,6±9,9 80 (50-100)	81.9±8.5 80 (60-100)	80±7.2 80 (70-100)	0.054
Sigara Kullanım Süresi (paket-yıl)*	6.9±12.3 0 (0-40)	4.7±8.5 0 (0-30)	5.0±9.8 0 (0-40)	7.9±11.8 1 (0-40)	0.41
Total Kolesterol (mg/dL)**	202.9±44.7 197 (113-373)	201±45.9 192 (117-304)	217.7±45.8 224 (128- 348)	222.7±57.7 218.5 (116- 383)	0.13
HDL Kolesterol (mg/dL)**	51.1±11.9 50.5 (27-75)	47±9.9 46 (17-70)	45.6±10.4 42.5 (22-72)	45.3±10.9 44 (31-68)	0.039
LDL Kolesterol* *	128.3±34.6 124 (74-242)	128±35.5 122 (46-195)	135.5±38.6 133.5 (56- 262)	137.5±43.9 136 (71-259)	0.58
Trigliserid (mg/dL)*	142.4±105.1 108 (41-565)	175±111.6 134 (75-521)	200.1±115.8 174 (49-644)	245±106.2 230 (100- 499)	<0.001
Glukoz (mg/dL)*	111±47 99 (73-314)	122.8±71.5 98 (76-413)	117.4±55.1 102 (74-347)	124.7±44.7 109.5 (82- 256)	0.15
ALT (U/L)*	23.9±19.1 16 (7-92)	22.7±9.9 20 (5-50)	52.9±37.7 38 (10-157)	52.7±41.2 41 (10-189)	<0.001
AST (U/L)*	21.8±11.6 19 (10-88)	22.6±8.3 20 (11-61)	34.4±17.2 31 (13-100)	32.5±14.2 27.5 (14-63)	<0.001
GGT (U/L)*	28.2±22.2 22 (7-115)	36.3±49.8 23 (10-326)	43.2±30.6 36 (11-147)	45.2±28.5 37 (9-107)	0.001
PLR*	126.2±56.3 117.8 (53.9- 390.7)	129.9±51.9 118.9 (51- 249.6)	114.5±42.8 107 (47.9- 249.1)	121.9±79.2 110.8 (47.5- 444.7)	0.45

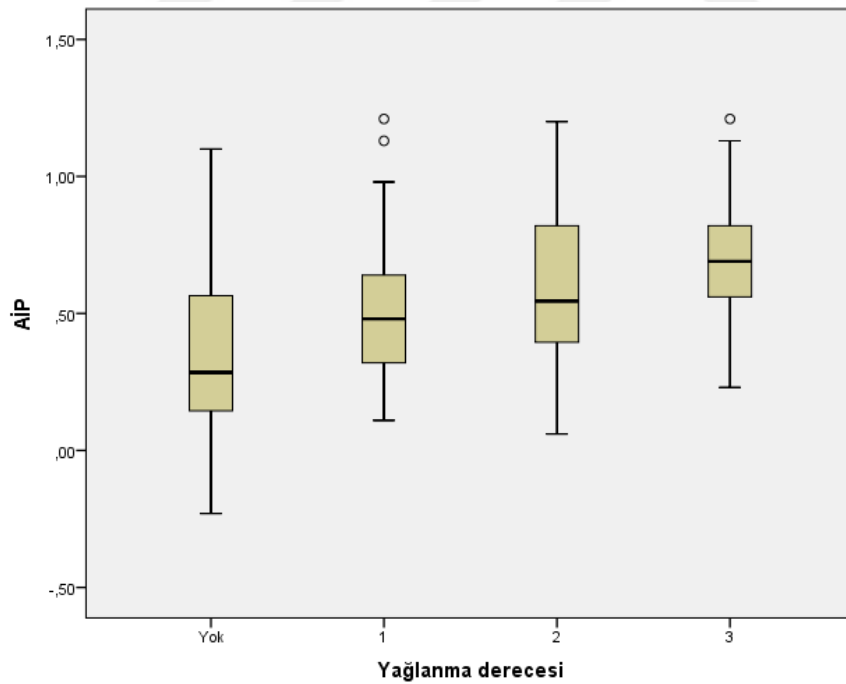
NLR*	2.35±2.6 1.76 (0.60-18.41)	2±0.9 1.89 (0.71-5.62)	1.76±0.7 1.62 (0.59-4.05)	2.62±4.18 1.45 (0.76-21.06)	0.42
Monosit/HDL*	0.012±0.005 0.011 (0.004-0.027)	0.013±0.009 0.011 (0.004-0.064)	0,013±0,005 0,012 (0,005-0,027)	0.013±0.007 0.0113 (0.002-0.027)	0.6
CRP (mg/L)*	3.9±2.2 3 (2-16)	6±6.9 3 (2-32)	5±5.4 3 (3-38)	6.5±8.1 3.5 (3-40)	0.11
Ürik Asit (mg/dL)**	4.6±1.1 4.5 (2.4-7.9)	4.8±1.2 4.65 (3-7)	5.6±1.1 5.6 (3.4-8.4)	5.8±1.7 5.5 (3.3-9.1)	<0.001
Ferritin (ng/mL)*	48.8±40.3 37 (1.8-149)	71.2±68.4 47.5 (2.9-227)	104.9±87.2 96 (9-293)	126.2±87.2 108.5 (27-368)	0.009
NAYKH Fibrozis Skoru*	-0.077±0.592 0 (-2.49-2.38)	-1.622±1.309 -1.910 (-5.21-1.86)	-1.526±1.392 -1.975 (-4.20-2.37)	-1.135±1.058 -1.015 (-3.11-0.56)	<0.001
*Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. **One Way Anova testi kullanılmıştır.					



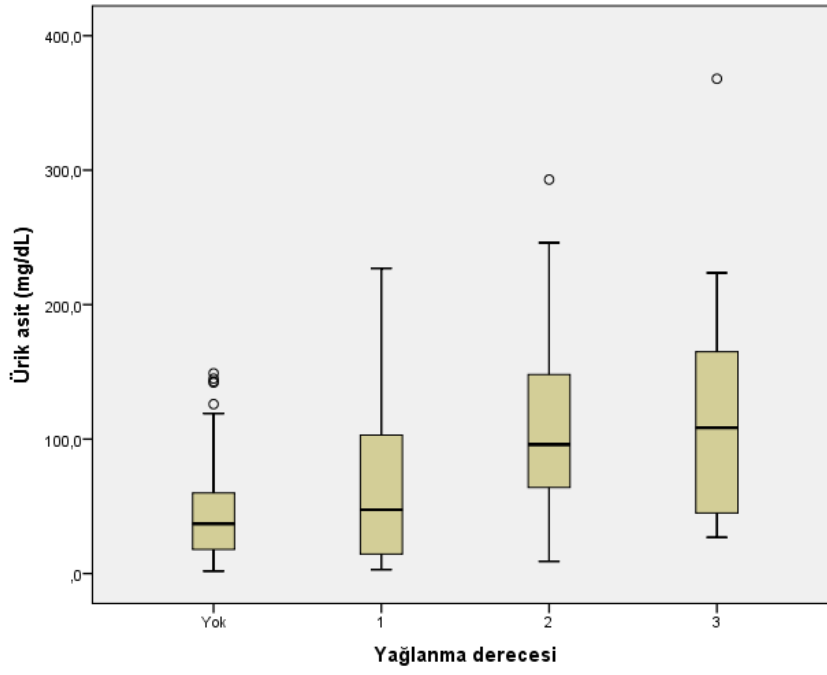
Şekil 1. Karaciğer yağlanması olan (yağlanma derecesine göre) ve olmayan gruplarda vücut kitle indeksi değerlerinin dağılımı



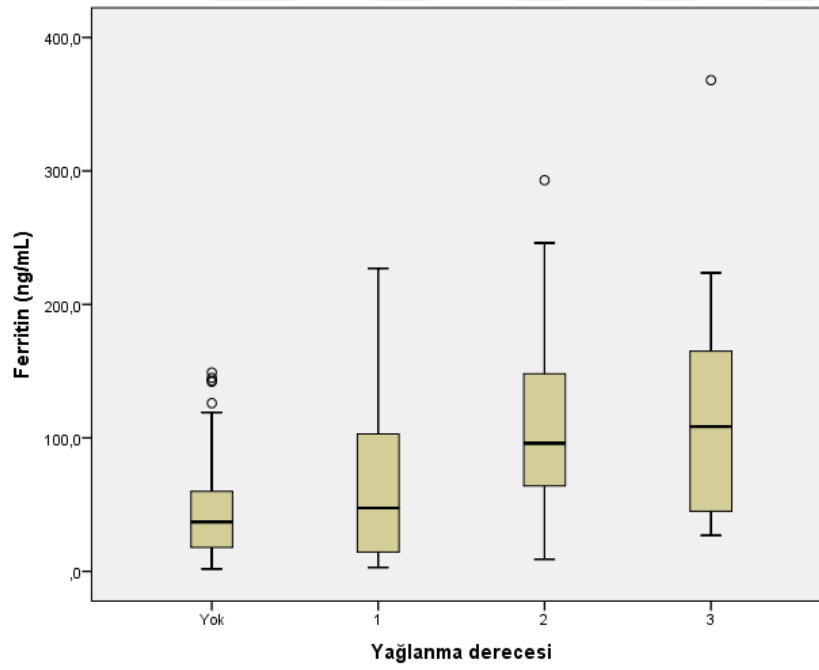
Şekil 2. Karaciğer yağlanması olan (yağlanma derecesine göre) ve olmayan gruplarda VAI değerlerinin dağılımı



Şekil 3. Karaciğer yağlanması olan (yağlanma derecesine göre) ve olmayan gruplarda AİP değerlerinin dağılımı



Şekil 4. Karaciğer yağlanması olan (yağlanma derecesine göre) ve olmayan gruplarda ürik asit değerlerinin dağılımı



Şekil 5. Karaciğer yağlanması olan (yağlanma derecesine göre) ve olmayan gruplarda ferritin değerlerinin dağılımı

Karaciğer yağlanması dereceleri ile ilişkili parametrelerin saptanması için yapılan korelasyon testi sonucunda ALT ile karaciğer yağlanması derecesi arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır. Bel çevresi, VAI, AIP, trigliserid, AST ve GGT değerleri ile karaciğer yağlanması derecesi arasında ise değişik oranlarda ve zayıf düzeyli anlamlı korelasyon olduğu gözlenmiştir. VKİ'nin ise karaciğer yağlanması derecesi ile düşük bir ilişkisinin olduğu sonucuna varılmıştır (Tablo 6).

Karaciğer yağlanması riskini etkileyen faktörleri belirlemek için tekil analizde anlamlı çıkan değişkenler kullanılarak lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Yaş ve cinsiyet, biyolojik faktörler olarak modelde sabit tutulmuştur. Aralarında yüksek korelasyon bulunan değerlerden yalnızca biri modele eklenmiştir. Yapılan regresyon analizi sonucunda VKİ, AIP ve ferritinin karaciğer yağlanması riskini anlamlı olarak artırdığı görülmüştür. İstatistik sonucunda VKİ'ndeki artışın yağlanma riskini 1.6 kat, AIP'deki artışın yaklaşık olarak 7.1 kat, ferritindeki artışın ise 1.01 kat artırdığı tespit edilmiştir (Tablo 7).

Tablo 6. Yağlanma derecesi ile anlamlı ilişki gösteren parametrelere ait korelasyon analizi

Parametre	Korelasyon katsayısı (r_s)	p değeri*
VKİ	0.185	0.047
BÇ	0.372	0.000
VAİ	0.238	0.011
AIP	0.267	0.004
Trigliserid	0.294	0.001
ALT	0.447	0.000
AST	0.365	0.000
GGT	0.265	0.005
Ürik asit	0.296	0.002
Ferritin	0.311	0.002
*Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. p değeri<0,05 olan durumlarda korelasyonla ilgili yorum şu şekilde yapılır: r_s : 0.00-0.19: İlişki yok ya da önemsenmeyecek derecede düşük ilişki 0.20-0.39: Zayıf ilişki 0.40-0.69: Orta düzeyde ilişki 0.70-0.89: Kuvvetli ilişki 0.90-1.00: Çok kuvvetli ilişki		

Tablo 7. Yağlanmayı etkileyen risk faktörlerini belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizine ait sonuçlar

	p	OR	OR için %95 GA	
			Alt sınır	Üst sınır
Cinsiyet*	0.776	1.175	0.39	3.56
Yaş*	0.787	0.994	0.95	1.04
VKİ	<0.001	1.649	1.35	2.01
AIP	0.036	7.043	1.14	43.69
Ferritin	0.031	1.012	1.001	1.022

*Cinsiyet ve yaş biyolojik faktör olduğu için modelde sabit tutulmuştur. Tekil analizde anlamlı çıkan VAI değişkeni AIP ile yüksek korelasyona sahip olduğundan modele eklenmedi.
OR: Odds-ratio, GA:Güven aralığı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda, NAYKH ile ilişkili değişkenler belirlenmiş ve NAYKH'nı öngörmeye değerli olabilecek başlıca faktörler ortaya konmuştur.

Karaciğer yağlanması olan ve olmayan bireyler karşılaştırıldığında VKİ, bel çevresi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, VAI ve AIP parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca karaciğer yağlanması olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında TG, ALT, AST, GGT, ürik asit, ferritin gibi laboratuvar parametrelerinin ve NAYKH Fibrozis Skoru değerlerinin de iki grupta birbirinden anlamlı olarak farklı olduğu sonucu ortaya çıkmıştır.

Çalışmaya alınan bireylerin karaciğer yağlanması derecelerine göre gruplandırılmasıyla yapılan analizler sonucunda, gruplar arasında VKİ, bel çevresi, VAI, AIP, sistolik kan basıncı, HDL kolesterol, trigliserid, ALT, AST, GGT, ürik asit, ferritin ve NAYKH Fibrozis Skoru değerlerinin arasında anlamlı olarak fark görüldüğü tespit edilmiştir.

Çalışmamızda NAYKH derecelerinin VKİ, bel çevresi, VAI, AIP, TG, ALT, AST, GGT, ürik asit ve ferritin ile pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği görülmüştür. Bu parametrelerden VKİ, AIP ve ferritin ise karaciğer yağlanması riskini en belirgin artıran parametreler olduğu ortaya konmuştur.

NAYKH, kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışının önemli sebeplerinden biri olarak görülmekte olup karaciğer kaynaklı ölümlerin de başında gelmektedir (127, 128). NAYKH, genel olarak erkeklerde daha fazla görülmekte ve yaşla birlikte artış göstermektedir (2). Tang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada özellikle 50 yaşın üzerindeki kadınların NAYKH'na erkeklerden daha yatkın oldukları sonucunu elde etmişlerdir ve bunu postmenopozal kadınlarda östrojenin koruyucu etkisinin daha zayıf olması ile açıklamışlardır (132). Literatürde NAYKH ve fibrozisin yaş ile ilişkisi olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (17, 18). Bu sonuçlar değerlendirilirken ileri yaşlı hastalarda hipertansiyon, obezite, diyabet, dislipidemi gibi diğer NAYKH risk faktörlerinin de gözlemlendiği akıldan çıkarılmamalıdır (15). Shimada ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, sadece karaciğer yağlanması olan hastalarla NASH gelişen hastaları karşılaştırdıklarında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı bir fark saptamamışlardır (67). Bizim çalışmamızda

karaciğer yağlanması olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Yağlanma derecelerine göre gruplar karşılaştırılarak analiz edildiğinde de, gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Yapılan çalışmalarda, obez hastalarda NAYKH'na daha sık rastlandığı tespit edilmiştir. Wanless ve arkadaşlarının yaptığı 351 hastalık bir otopsi çalışmasında, obez hastalarda NAYKH'na daha sık rastlandığı ve obezite derecesi arttıkça karaciğer yağlanması derecesinin de arttığı belirlenmiştir (20). Bu çalışma, obez kişilerde steatohepatit görülme oranı %18.5 iken, zayıf kişilerde bu oranın %2.7 olduğunu göstermiştir (20). Yine bu çalışmada ulaşılan sonuca göre, obez hastalardaki fibrozis prevalansı zayıf hastalara göre daha yüksektir (20). Tang ve arkadaşlarının 1994 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışma sonucunda, VKİ yüksek olan bireylerin NAYKH'na daha yatkın oldukları ve bu sonucun yaş ve cinsiyetten etkilenmediği tespit edilmiştir (132). Bizim çalışmamızda karaciğer yağlanması olmayan bireylerin VKİ ortalaması 25.3 ± 2.7 kg/m² olarak tespit edilirken karaciğer yağlanması olan hastaların VKİ ortalaması 30.3 ± 3.9 kg/m² olarak tespit edilmiştir ve literatüre benzer şekilde yağlanma olmayan ve olan grupların VKİ'leri arasında anlamlı fark gözlenmiştir. Ek olarak, literatürle uyumlu olarak VKİ arttıkça yağlanma derecesinin de arttığı görülmüştür. Yaptığımız regresyon analizi sonucuna göre de VKİ'deki artışın karaciğer yağlanması riskini 1.6 kat artırdığı ortaya konmuştur ve bu sonuca göre karaciğer yağlanması riskini en belirgin artıran parametrelerden birisi VKİ'dir.

VAİ, visseral adipoz fonksiyon için değerli bir belirteçtir ve VAİ artışının kardiyometabolik risk artışı ile kuvvetli bir ilişkisi bulunmaktadır (129). NAYKH ile ateroskleroz arasındaki ilişki düşünülerek son zamanlarda VAİ'nin NAYKH ile ilişkisini inceleyen çalışmalar da yapılmıştır (9, 10). Okamura ve arkadaşlarının 8399 hasta ile yaptıkları prospektif bir çalışma sonucunda VAİ düzeylerinin NAYKH gelişimi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (9). Bu çalışmaya katılan bireylerin takibinde 1078 katılımcıda NAYKH geliştiği gözlenmiştir. Çalışmadaki bireyler VAİ değerlerine göre dört katile ayrılmıştır ve sonuç olarak NAYKH görülme riskinin, en yüksek VAİ değerlerinin olduğu kartilde diğer kartillere göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (9). Benzer şekilde Xu ve arkadaşlarının yaptığı ve hastaların 4 yıl boyunca izlendiği başka bir prospektif çalışmada da VAİ düzeyinin

NAYKH açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu ve VAI düzeyi ile NAYKH riski arasında doz-davranış ilişkisi olduğu sonucuna ulaşılmıştır (10). Bu çalışmada da hastalar VAI değerleri açısından dört kartile ayrılmıştır ve hastaların VAI değerlerine göre yer aldıkları kartil seviyesi arttıkça, NAYKH insidansının da anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Bu dört grup arasında, ilk kartil NAYKH açısından en az risk altında bulunurken dördüncü kartil en yüksek risk altında tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında çalışma sonucunda VAI düzeyinin NAYKH insidansını öngörmeye kullanılabileceği ifade edilmiştir (10). Çalışmamızda, karaciğer yağlanması olmayan bireylerin ortalama VAI değeri 5.17 ± 4.3 iken karaciğer yağlanması olan hastaların ortalama VAI değeri 7.7 ± 4.9 'dur ve bahsi geçen çalışmalardaki sonuçlara benzer şekilde iki grup arasında VAI değerleri açısından anlamlı fark vardır.

AIP, NAYKH'nın yeni öngördürücülerinden biri olarak kabul edilmektedir (11, 12). Wang ve arkadaşlarının obez hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, AIP'nin NAYKH ile kuvvetli ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, AIP değerine göre yüksek riskli grubun düşük riskli gruba kıyasla NAYKH açısından 5.37 kat daha büyük risk altında olduğu tespit edilmiştir (12). Dong ve arkadaşlarının obez olmayan NAYKH hastalarında yaptığı çalışma sonucunda da AIP ile NAYKH arasında pozitif korelasyon olduğu ve AIP'nin NAYKH olup obez olmayan hastalarda yeni bir tarama belirteci olarak kullanılabileceği sonuçlarına varılmıştır (11). Bu çalışmada AIP ile birlikte yaş, GGT, ALT, albümin, direkt bilirubin, ürik asit, açlık plazma glukozu, LDL kolesterol, VKİ gibi başka parametrelerin de yağlı karaciğer progresyonu ile bağımsız olarak pozitif korelasyon gösterdiği, ancak bunlar arasında en güçlü faktörün AIP olduğu sonucuna ulaşılmıştır (11). Bizim çalışmamızda NAYKH ile AIP düzeyleri kıyaslandığında yağlanma olmayan bireylerin ortalama AIP değeri 0.36 ± 0.3 iken, yağlanma olan hastaların ortalama AIP değeri 0.58 ± 0.3 olarak bulunmuştur. Ulaştığımız bu sonuca göre, literatürdeki çalışmalarda ulaşılan sonuçlara benzer şekilde, karaciğer yağlanması olan hastalar ile olmayan bireylerin AIP değerleri arasında anlamlı fark vardır. Çalışmamızda AIP düzeyindeki artışın karaciğer yağlanması riskini yaklaşık 7.1 kat artırdığı saptanmıştır. Sonuçlarımıza göre AIP karaciğer yağlanması riskini en belirgin şekilde artıran parametre olup, karaciğer yağlanması öngördürücüsü olarak kullanılabilir.

Metabolik Sendrom, NAYKH'nın en iyi bilinen risk faktörlerinden biridir ve bireyde bulunan metabolik sendrom kriteri sayısı arttıkça NAYKH derecesinin de arttığı bildirilmektedir (24). Smits ve arkadaşları tarafından yapılan Third National Health and Nutrition Examination Survey'de yer alan 3846 hastanın veri analizi sonucunda, hiçbir metabolik sendrom kriterine sahip olmayan bireylerde NAYKH prevalansı %17.2 iken, beş metabolik sendrom kriterinin de bulunduğu bireylerin NAYKH prevalansı %90.8 olarak tespit edilmiştir ve metabolik sendrom ile NAYKH arasında kuvvetli bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (24). Ayrıca NAYKH ile bel çevresi, VKİ, TG, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, glukoz ve HOMA arasında pozitif, HDL kolesterol arasında ise negatif ilişki olduğu tespit edilmiştir (24). Çalışmamıza alınan iki grupta, metabolik sendrom tanısında kullanılan TG, HDL kolesterol, açlık plazma glukozu, bel çevresi ve kan basıncı düzeyleri de karşılaştırılmıştır. NAYKH olan ve olmayan gruplarda metabolik sendrom parametreleri değerlendirildiğinde TG, bel çevresi, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı, HDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanırken, açlık plazma glukozu düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

NAYKH ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite ilişkisi iyi bilinmektedir (1). Monositler, ateroskleroz sürecinin ilk basamağında önemli bir role sahiptir (133). HDL kolesterol ise monositlerin proinflamatuvar ve pro-oksidan etkilerini nötralize ederek antiaterosklerotik etki ortaya koymaktadır (134). Bu nedenle monosit birikimi ve HDL kolesterol düzeyindeki azalmanın ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklarda yeri olabileceği düşünülmektedir (134). Günümüzde monosit/HDL oranının (MHR) kardiyovasküler hastalıkların seyrinde bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağına dair çalışmalar mevcuttur (135, 136). Ganjali ve arkadaşlarının 37 çalışmayı inceleyerek yaptıkları derlemenin sonucunda monosit/HDL oranının kardiyovasküler hastalıklar açısından pratik, maliyet-etkin bir öngördürücü olduğu sonucuna ulaşılmıştır (135). Hastalığı öngörmeye bu indeksin kullanımının avantajlarından biri klinik ortamında ölçümünün kolay olmasıdır. Bu belirtecin kullanımı aynı zamanda ekonomik açıdan da avantajlıdır ve bu indeksin değerlendirilmesi interlökinler, tümör nekrozis faktör-alfa, serum amiloid A gibi diğer inflamatuvar belirteçlerden daha ucuzdur. Bu derlemenin sonucunda, birçok farklı kardiyovasküler olayda monosit/HDL oranının kötü sonuçlar ile pozitif

korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (135). Çalışmalar heterojenite gösterse de, genel olarak ortaya çıkan veri MHR düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar açısından kötü sonuçlarla ilişkili olduğu ve daha ciddi hastalık ve kötü prognoz göstergesi olduğudur (135). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda ise monosit/HDL oranının majör advers kardiyovasküler olaylar açısından bağımsız bir öngördürücü olduğunu gösteren sonuçlar elde edilmiştir (136). Çalışmamızda, karaciğer yağlanması olmayan ve olan grupların monosit/HDL değerleri kıyaslandığında iki grup arasında monosit/HDL değeri bakımından anlamlı farklılık olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Nötrofil lenfosit oranı (NLR), metabolik sendrom ve metabolik sendrom ile ilişkili hastalıklara tanı koymada yeri olduğu gösterilmiş bir belirteçtir (137). Liu ve arkadaşlarının 34,013 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışma sonucunda NLR'nin, metabolik sendrom açısından iyi bir öngördürücü olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca ulaşımı kolay ve ucuz bir testtir (137). Michalak ve arkadaşlarının yaptığı 142 hastalık bir çalışmada ise NAYKH hastalarında NLR düzeyinde anlamlı bir artış olduğu tespit edilirken, PLR düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmadığı sonucuna varılmıştır (138). Bizim çalışmamızda ise karaciğer yağlanması olan ve olmayan grupların hem NLR hem PLR değerleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

Çalışmamızda karaciğer yağlanması olan ve olmayan grupların ferritin düzeyleri de karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonucunda her iki grupta ferritin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Aynı zamanda ferritin artışının karaciğer yağlanması riskini en belirgin artıran parametrelerden biri olduğu ortaya konmuştur. Attar ve arkadaşları, NAYKH tanısı alan hastaların büyük çoğunluğunda serum ferritin düzeylerinin normalin üst sınırından 1.5 kat daha yüksek olduğunu ve daha önemlisi ferritin yüksekliğinin NAYKH'nın histolojik açıdan ilerlemiş alt gruplarından olan NASH ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (64). Çalışmamızda ulaştığımız sonuç, bu veri ile benzerlik göstermektedir. Buna ek olarak, Shimada ve arkadaşları yaptıkları çalışmada NASH evreleri ile ferritin düzeyleri arasında da ilişki olduğunu ve NASH evresi arttıkça ferritin düzeyinin de arttığını göstermişlerdir (67).

Artmış ürik asit düzeyi, NAYKH olma riskini 1.29 kat artırmaktadır (64). NAYKH hastalarının yaklaşık %20'inde hiperürisemi mevcuttur ve bunların bir kısmı da Gut hastasıdır (64). Darmawan ve arkadaşlarının serum ürik asit düzeyi ile NAYKH arasındaki ilişkiyi inceledikleri meta-analiz çalışması sonucunda, NAYKH ile serum ürik asit düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (139). Çalışmada en yüksek ürik asit düzeyine sahip grupla en düşük ürik asit düzeyine sahip grup NAYKH riski açısından karşılaştırıldığında, yüksek ürik asit düzeyine sahip grubun 2 kat daha fazla riske sahip olduğu saptanmıştır (139). Tang ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile de serum ürik asit düzeyi ile NAYKH arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (132). Sumiyoshi ve arkadaşlarının 14,793 katılımcıyı değerlendirdikleri ve ürik asit düzeyi ile metabolik sendrom varlığını inceledikleri çalışmalarında, serum ürik asit düzeylerinin metabolik sendrom vakaları ile diğer faktörlerden bağımsız bir ilişkisi olduğu sonucuna varılmıştır (140). Japonya'da yapılan bu çalışmada, yüksek ürik asit düzeyine sahip katılımcıların aynı zamanda VKİ, bel çevresi, TG ve ortalama kan basıncı düzeylerinin de yüksek olduğu, HDL kolesterol düzeylerinin ise düşük olduğu tespit edilmiştir (140). Bizim çalışmamızda da yağlanma olan ve olmayan grupların ürik asit düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda iki grup arasında ürik asit düzeyi açısından anlamlı fark saptanmıştır. Yağlanma derecelerine göre gruplar karşılaştırıldığında da, gruplar arasında ürik asit düzeyi açısından anlamlı fark tespit edilmiştir.

NAYKH, basit karaciğer yağlanmasından başlayıp maligniteye uzanan geniş bir spektrumda sonuçlar doğurmaktadır. Bu hastalığa sahip bireylerin bir kısmı asemptomatik olarak takip edilmektedir ancak spektrumun diğer ucunda olan ve fibrozis gelişen hasta grubu, özofageal varis ve hepatosellüler karsinom oluşumu açısından risk altındadır. NAYKH Fibrozis Skoru, yakın takip gerektiren bu hasta grubunun belirlenmesi için geliştirilen bir skorlama sistemidir. Bu skorlama sisteminin yardımıyla, fibrozis gelişen hastaların büyük çoğunluğu girişimsel bir işlem olan biyopsiye gerek kalmadan belirlenebilmektedir (13). Bizim çalışmamızda da karaciğer yağlanması olan ve olmayan grupların NAYKH Fibrozis skorları hesaplanarak karşılaştırıldığında, iki grup arasında NAYKH Fibrozis skorları açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Çalışmamıza ait belirtilmesi gereken bazı kısıtlılıklar vardır ve bunlardan en önemlisi çalışmamızın tek merkezli ve kesitsel olması nedeniyle bulguların

yorumlanması esnasında sebep-sonuç ilişkisi kurmanın zorlaşmasıdır. Bir diğer kısıtlılık ise, NAYKH üzerine yapılan birçok diğer çalışmada olduğu gibi hasta sayısının tüm popülasyonu yansıtmada yetersiz kalabilecek olmasıdır.



6. SONUÇ

Çalışmamızda NAYKH'nın başlıca AIP, VAI, NAYKH Fibrozis Skoru olmak üzere aterojenik parametreler ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Karaciğer yağlanması olan ve olmayan bireyler arasında bu parametreler açısından anlamlı fark saptanmıştır. Bunlara ek olarak laboratuvarında rutin tetkikler arasında ve beraberinde kolaylıkla ölçülebilecek testler olan TG, ALT, AST, GGT, ürik asit, ferritin düzeylerinin de her iki grupta birbirinden anlamlı olarak farklı olduğu tespit edilmiştir. NAYKH'ni öngördüren parametreler VKİ, AIP ve ferritin olarak belirlenmiştir.

NAYKH'nın da kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışına katkısı bilindiğinden, bu morbidite ve mortaliteyi azaltmak için hastaların erken evrelerde tespit edilmesi ve karaciğer yağlanmasını azaltıcı yaşam tarzı değişikliği ve gerekirse medikal tedaviye başlanması açısından erken davranılmasının hastalara katkısı olacağını düşünmekteyiz. Bunun yanı sıra, siroz ve hepatosellüler karsinom gelişimi açısından risk altında olan bu hasta grubunun NAYKH Fibrozis Skoru gibi noninvaziv parametreler ile hastalığın derecesi açısından değerlendirilmesinin de gerekli ve faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamız, hastaneye rutin tetkik yaptırmak amacıyla başvuran hastalar ile yapılmış kesitsel bir çalışmadır. Tüm toplumu yansıtabilecek daha büyük ölçekli çalışmalar yapılarak NAYKH ile aterojenik parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lindenmeyer CC, McCullough AJ. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-An Evolving View. *Clinics in liver disease*. 2018;22(1):11-21.
2. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive diseases*. 2010;28(1):155-61.
3. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(16):1221-31.
4. Andronescu CI, Purcarea MR, Babes PA. Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. *J Med Life*. 2018;11(1):20-3.
5. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietiläinen KH, Yki-Järvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(9):3490-7.
6. 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. *Journal of diabetes*. 2013;5(4):406-15.
7. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(47):8263-76.
8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2012;55(6):2005-23.
9. Okamura T, Hashimoto Y, Hamaguchi M, Obora A, Kojima T, Fukui M. The visceral adiposity index is a predictor of incident nonalcoholic fatty liver disease: A population-based longitudinal study. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2020;44(3):375-83.
10. Xu C, Ma Z, Wang Y, Liu X, Tao L, Zheng D, et al. Visceral adiposity index as a predictor of NAFLD: A prospective study with 4-year follow-up. *Liver International*. 2018;38(12):2294-300.
11. Dong BY, Mao YQ, Li ZY, Yu FJ. The value of the atherogenic index of plasma in non-obese people with non-alcoholic fatty liver disease: a secondary analysis based on a cross-sectional study. *Lipids in health and disease*. 2020;19(1):148.
12. Wang Q, Zheng D, Liu J, Fang L, Li Q. Atherogenic index of plasma is a novel predictor of non-alcoholic fatty liver disease in obese participants: a cross-sectional study. *Lipids in health and disease*. 2018;17(1):284.
13. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;45(4):846-54.
14. 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 (Baltimore, Md)*. 2005;41(6):1313-21.
15. 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. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(3):274-85.
16. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2013;10(11):686-90.
17. Amarapurkar D, Kamani P, Patel N, Gupte P, Kumar P, Agal S, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Annals of hepatology*. 2007;6(3):161-3.

18. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology*. 2009;55(6):607-13.
19. Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marrazzo A, Romagnoli D, Lonardo A. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Advances in therapy*. 2017;34(6):1291-326.
20. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1990;12(5):1106-10.
21. Rich NE, Oji S, Mufti AR, Browning JD, Parikh ND, Odewole M, et al. Racial and Ethnic Disparities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Prevalence, Severity, and Outcomes in the United States: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2018;16(2):198-210.e2.
22. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes care*. 2005;28(7):1769-78.
23. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
24. Smits MM, Ioannou GN, Boyko EJ, Utzschneider KM. Non-alcoholic fatty liver disease as an independent manifestation of the metabolic syndrome: results of a US national survey in three ethnic groups. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28(4):664-70.
25. Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2015;47(12):997-1006.
26. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *Journal of hepatology*. 2014;60(5):1040-5.
27. Abenavoli L, Boccuto L, Federico A, Dallio M, Loguercio C, Di Renzo L, et al. Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Mediterranean Way. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(17).
28. Liu Y, Dai M, Bi Y, Xu M, Xu Y, Li M, et al. Active smoking, passive smoking, and risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population-based study in China. *Journal of epidemiology*. 2013;23(2):115-21.
29. Ou H, Fu Y, Liao W, Zheng C, Wu X. Association between Smoking and Liver Fibrosis among Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*. 2019;2019:6028952.
30. Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Seminars in liver disease*. 2015;35(3):221-35.
31. Requarth JA, Burchard KW, Colacchio TA, Stukel TA, Mott LA, Greenberg ER, et al. Long-term morbidity following jejunoileal bypass. The continuing potential need for surgical reversal. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1995;130(3):318-25.
32. Shanab AA, Scully P, Crosbie O, Buckley M, O'Mahony L, Shanahan F, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8. *Digestive diseases and sciences*. 2011;56(5):1524-34.

33. Wasserman JM, Thung SN, Berman R, Bodenheimer HC, Jr., Sigal SH. Hepatic Weber-Christian disease. *Seminars in liver disease*. 2001;21(1):115-8.
34. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2001;121(3):710-23.
35. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433-8.
36. Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterology clinics of North America*. 2016;45(4):639-52.
37. Pelchat ML, Johnson A, Chan R, Valdez J, Ragland JD. Images of desire: food-craving activation during fMRI. *NeuroImage*. 2004;23(4):1486-93.
38. Kelley AE, Bakshi VP, Haber SN, Steininger TL, Will MJ, Zhang M. Opioid modulation of taste hedonics within the ventral striatum. *Physiology & behavior*. 2002;76(3):365-77.
39. Page KA, Chan O, Arora J, Belfort-Deaguier R, Dzuira J, Roehmholdt B, et al. Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways. *Jama*. 2013;309(1):63-70.
40. Teff KL, Elliott SS, Tschöp M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(6):2963-72.
41. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annual review of physiology*. 2000;62:413-37.
42. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World journal of gastroenterology*. 2011;17(23):2801-11.
43. Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketos A, Lin R, Fung C, et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2002;36(2):403-9.
44. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Scala L, Zenari L, et al. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical endocrinology*. 2006;64(6):679-83.
45. Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, Marasco G, Taddia M, Colecchia A. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(43):16079-94.
46. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2008;48(6):993-9.
47. Abid A, Taha O, Nseir W, Farah R, Grosovski M, Assy N. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *Journal of hepatology*. 2009;51(5):918-24.
48. Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Current diabetes reviews*. 2013;9(1):25-53.
49. Gao B, Tsukamoto H. Inflammation in Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Friend or Foe? *Gastroenterology*. 2016;150(8):1704-9.
50. Wood KL, Miller MH, Dillon JF. Systematic review of genetic association studies involving histologically confirmed non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ open gastroenterology*. 2015;2(1):e000019.
51. Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism: clinical and experimental*. 2016;65(8):1080-6.
52. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011;54(1):344-53.
53. Wree A, Schlattjan M, Bechmann LP, Claudel T, Sowa JP, Stojakovic T, et al. Adipocyte cell size, free fatty acids and apolipoproteins are associated with non-alcoholic

- liver injury progression in severely obese patients. *Metabolism: clinical and experimental*. 2014;63(12):1542-52.
54. Lefkowitch JH, Haythe JH, Regent N. Kupffer cell aggregation and perivenular distribution in steatohepatitis. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2002;15(7):699-704.
 55. Gadd VL, Skoien R, Powell EE, Fagan KJ, Winterford C, Horsfall L, et al. The portal inflammatory infiltrate and ductular reaction in human nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2014;59(4):1393-405.
 56. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Unalp A, Behling CE, Lavine JE, et al. Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD-Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;49(3):809-20.
 57. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of hepatology*. 2009;51(2):371-9.
 58. Patel V, Sanyal AJ, Sterling R. Clinical Presentation and Patient Evaluation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinics in liver disease*. 2016;20(2):277-92.
 59. Juluri R, Vuppalanchi R, Olson J, Unalp A, Van Natta ML, Cummings OW, et al. Generalizability of the nonalcoholic steatohepatitis Clinical Research Network histologic scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2011;45(1):55-8.
 60. Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis Assessment in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in 2016. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(5):1356-64.
 61. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2006;43(6):1317-25.
 62. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology*. 2016;150(3):626-37.e7.
 63. Monsour HP, Jr., Frenette CT, Wyne K. Fatty liver: a link to cardiovascular disease--its natural history, pathogenesis, and treatment. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2012;8(3):21-5.
 64. Attar BM, Van Thiel DH. Current concepts and management approaches in nonalcoholic fatty liver disease. *TheScientificWorldJournal*. 2013;2013:481893.
 65. Thamer C, Tschritter O, Haap M, Shirkavand F, Machann J, Fritsche A, et al. Elevated serum GGT concentrations predict reduced insulin sensitivity and increased intrahepatic lipids. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2005;37(4):246-51.
 66. Stranges S, Dorn JM, Muti P, Freudenheim JL, Farinero E, Russell M, et al. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population-based study. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2004;39(3):754-63.
 67. Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, Fukura M, Yano H, Tsuchishima M, et al. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(9):1931-8.
 68. 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 (Baltimore, Md)*. 2011;54(3):1082-90.
 69. Ballestri S, Lonardo A, Romagnoli D, Carulli L, Losi L, Day CP, et al. Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic

- parameters in NAFLD. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012;32(8):1242-52.
70. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, Harano Y, Fujii K, Nakajima T, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(12):2708-15.
 71. de Moura Almeida A, Cotrim HP, Barbosa DB, de Athayde LG, Santos AS, Bitencourt AG, et al. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound. *World journal of gastroenterology*. 2008;14(9):1415-8.
 72. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obesity surgery*. 2004;14(5):635-7.
 73. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2016;64(6):1388-402.
 74. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology*. 2006;239(1):105-12.
 75. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA, Abdalla EK, et al. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;188(5):1307-12.
 76. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *Journal of hepatology*. 2009;51(3):433-45.
 77. Panicek DM, Giess CS, Schwartz LH. Qualitative assessment of liver for fatty infiltration on contrast-enhanced CT: is muscle a better standard of reference than spleen? *Journal of computer assisted tomography*. 1997;21(5):699-705.
 78. Ma X, Holalkere NS, Kambadakone RA, Mino-Kenudson M, Hahn PF, Sahani DV. Imaging-based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2009;29(5):1253-77.
 79. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound in medicine & biology*. 2010;36(11):1825-35.
 80. Ferraioli G, Tinelli C, Lissandrin R, Zicchetti M, Rondanelli M, Perani G, et al. Interobserver reproducibility of the controlled attenuation parameter (CAP) for quantifying liver steatosis. *Hepatology international*. 2014;8(4):576-81.
 81. Springer F, Machann J, Claussen CD, Schick F, Schwenzer NF. Liver fat content determined by magnetic resonance imaging and spectroscopy. *World journal of gastroenterology*. 2010;16(13):1560-6.
 82. Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice. *Journal of hepatology*. 2016;65(5):1006-16.
 83. Krasnoff J, Painter P, Wallace J, Bass N, Merriman R. Health-Related Fitness and Physical Activity in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008;47:1158-66.
 84. Perseghin G, Lattuada G, Cobelli F, Ragona F, Ntali G, Esposito A, et al. Habitual Physical Activity Is Associated With Intrahepatic Fat Content in Humans. *Diabetes care*. 2007;30:683-8.
 85. Mikines KJ. The influence of physical activity and inactivity

- on insulin action and secretion in man. *Acta Physiologica Scandinavica*, Supplement. 1992;146(609):1-43.
86. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology*. 1990;99(5):1408-13.
 87. Suzuki A, Lindor K, St Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2005;43(6):1060-6.
 88. Ioannides-Demos LL, Piccenna L, McNeil JJ. Pharmacotherapies for Obesity: Past, Current, and Future Therapies. *Journal of Obesity*. 2011;2011:179674.
 89. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(1 Suppl):222s-5s.
 90. Masheb RM, Grilo CM, Rolls BJ. A randomized controlled trial for obesity and binge eating disorder: low-energy-density dietary counseling and cognitive-behavioral therapy. *Behaviour research and therapy*. 2011;49(12):821-9.
 91. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-9.
 92. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;29(2):172-82.
 93. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(5):1082-90.
 94. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang XM, Braddock DT, Albright RA, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*. 2014;510(7506):542-6.
 95. Thomopoulos C, Katsimagklis G, Makris T. Metformin and blood pressure lowering: a questioned association. *Journal of hypertension*. 2017;35(1):27-8.
 96. Kostapanos MS, Kei A, Elisaf MS. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of hepatology*. 2013;5(9):470-8.
 97. Chalasani NP, Sanyal AJ, Kowdley KV, Robuck PR, Hoofnagle J, Kleiner DE, et al. Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design. *Contemporary clinical trials*. 2009;30(1):88-96.
 98. Jain MR, Giri SR, Trivedi C, Bhoi B, Rath A, Vanage G, et al. Saroglitazar, a novel PPAR α / γ agonist with predominant PPAR α activity, shows lipid-lowering and insulin-sensitizing effects in preclinical models. *Pharmacology research & perspectives*. 2015;3(3):e00136.
 99. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-57.
 100. Iwasaki T, Yoneda M, Inamori M, Shirakawa J, Higurashi T, Maeda S, et al. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic Fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. *Hepato-gastroenterology*. 2011;58(112):2103-5.
 101. Yilmaz Y, Yonal O, Deyneli O, Celikel CA, Kalayci C, Duman DG. Effects of sitagliptin in diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Acta gastro-enterologica Belgica*. 2012;75(2):240-4.
 102. Fukuhara T, Hyogo H, Ochi H, Fujino H, Kan H, Naeshiro N, et al. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *Hepato-gastroenterology*. 2014;61(130):323-8.

103. Cui J, Philo L, Nguyen P, Hofflich H, Hernandez C, Bettencourt R, et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Journal of hepatology*. 2016;65(2):369-76.
104. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell metabolism*. 2013;17(6):819-37.
105. Ding X, Saxena NK, Lin S, Gupta NA, Anania FA. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2006;43(1):173-81.
106. Gupta NA, Mellis J, Dunham RM, Grakoui A, Handy J, Saxena NK, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010;51(5):1584-92.
107. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, Agostinelli L, De Minicis S, Candelaresi C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011;31(9):1285-97.
108. Ben-Shlomo S, Zvibel I, Shnell M, Shlomai A, Chepurko E, Halpern Z, et al. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic lipogenesis via activation of AMP-activated protein kinase. *Journal of hepatology*. 2011;54(6):1214-23.
109. Lee J, Hong S-W, Chae SW, Kim DH, Choi JH, Bae JC, et al. Exendin-4 Improves Steatohepatitis by Increasing Sirt1 Expression in High-Fat Diet-Induced Obese C57BL/6J Mice. *PLOS ONE*. 2012;7(2):e31394.
110. Trevaskis JL, Griffin PS, Wittmer C, Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Dolman CS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonism improves metabolic, biochemical, and histopathological indices of nonalcoholic steatohepatitis in mice. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2012;302(8):G762-72.
111. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *The New England journal of medicine*. 2021;384(12):1113-24.
112. Haas B, Eckstein N, Pfeifer V, Mayer P, Hass MD. Efficacy, safety and regulatory status of SGLT2 inhibitors: focus on canagliflozin. *Nutrition & diabetes*. 2014;4(11):e143.
113. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(4):372-82.
114. Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR. Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors: Effects on Renal and Intestinal Glucose Transport: From Bench to Bedside. *Diabetes care*. 2015;38(12):2344-53.
115. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2015;373(22):2117-28.
116. Hayashizaki-Someya Y, Kurosaki E, Takasu T, Mitori H, Yamazaki S, Koide K, et al. Ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, exhibits a prophylactic effect on hepatic steatosis and fibrosis induced by choline-deficient l-amino acid-defined diet in rats. *European journal of pharmacology*. 2015;754:19-24.
117. Yokono M, Takasu T, Hayashizaki Y, Mitsuoka K, Kihara R, Muramatsu Y, et al. SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin reduces body fat mass by increasing fatty acid oxidation in high-fat diet-induced obese rats. *European journal of pharmacology*. 2014;727:66-74.
118. Lavalley-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*. 2013;56(12):2582-92.

119. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(4):650-7.
120. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9733):2223-33.
121. Janicko M, Drazilova S, Pella D, Fedacko J, Jarcuska P. Pleiotropic effects of statins in the diseases of the liver. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(27):6201-13.
122. Gazzero P, Proto MC, Gangemi G, Malfitano AM, Ciaglia E, Pisanti S, et al. Pharmacological actions of statins: a critical appraisal in the management of cancer. *Pharmacological reviews*. 2012;64(1):102-46.
123. Pastori D, Polimeni L, Baratta F, Pani A, Del Ben M, Angelico F. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2015;47(1):4-11.
124. 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 (Baltimore, Md)*. 2018;67(1):328-57.
125. Perumpail BJ, Li AA, John N, Sallam S, Shah ND, Kwong W, et al. The Role of Vitamin E in the Treatment of NAFLD. *Diseases (Basel, Switzerland)*. 2018;6(4).
126. Ji HF, Sun Y, Shen L. Effect of vitamin E supplementation on aminotransferase levels in patients with NAFLD, NASH, and CHC: results from a meta-analysis. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2014;30(9):986-91.
127. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113-21.
128. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, Sud A, Farrell GC, Byth K, et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2003;38(2):420-7.
129. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes care*. 2010;33(4):920-2.
130. Kang YM, Jung CH, Cho YK, Jang JE, Hwang JY, Kim EH, et al. Visceral adiposity index predicts the conversion of metabolically healthy obesity to an unhealthy phenotype. *PLoS one*. 2017;12(6):e0179635.
131. Holmes DT, Frohlich J, Buhr KA. The concept of precision extended to the atherogenic index of plasma. *Clinical biochemistry*. 2008;41(7-8):631-5.
132. Tang Z, Pham M, Hao Y, Wang F, Patel D, Jean-Baptiste L, et al. Sex, Age, and BMI Modulate the Association of Physical Examinations and Blood Biochemistry Parameters and NAFLD: A Retrospective Study on 1994 Cases Observed at Shuguang Hospital, China. *BioMed research international*. 2019;2019:1246518.
133. Ammirati E, Moroni F, Magnoni M, Di Terlizzi S, Villa C, Sizzano F, et al. Circulating CD14+ and CD14(high)CD16- classical monocytes are reduced in patients with signs of plaque neovascularization in the carotid artery. *Atherosclerosis*. 2016;255:171-8.
134. Usta A, Avci E, Bulbul CB, Kadi H, Adali E. The monocyte counts to HDL cholesterol ratio in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16(1):34.
135. Ganjali S, Gotto Jr AM, Ruscica M, Atkin SL, Butler AE, Banach M, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(12):9237-46.
136. Zhang Y, Li S, Guo YL, Wu NQ, Zhu CG, Gao Y, et al. Is monocyte to HDL ratio superior to monocyte count in predicting the cardiovascular outcomes: evidence from a

large cohort of Chinese patients undergoing coronary angiography. *Annals of medicine*. 2016;48(5):305-12.

137. Liu CC, Ko HJ, Liu WS, Hung CL, Hu KC, Yu LY, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker of metabolic syndrome. *Medicine*. 2019;98(43):e17537.

138. Michalak A, Cichoż-Lach H, Guz M, Kozicka J, Cybulski M, Jeleniewicz W, et al. Towards an evaluation of alcoholic liver cirrhosis and nonalcoholic fatty liver disease patients with hematological scales. *World journal of gastroenterology*. 2020;26(47):7538-49.

139. Darmawan G, Hamijoyo L, Hasan I. Association between Serum Uric Acid and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Acta medica Indonesiana*. 2017;49(2):136-47.

140. Sumiyoshi H, Ohyama Y, Imai K, Kurabayashi M, Saito Y, Nakamura T. Association of Uric Acid with Incident Metabolic Syndrome in a Japanese General Population. *International heart journal*. 2019;60(4):830-5.

