



MARMARA
ÜNİVERSİTESİ

T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA KARACİĞER SERTLİĞİNİN VE
YAĞLANMASININ FİBROSCAN İLE SAPTANMASI**

Dr. Meryem DEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2018



**MARMARA
ÜNİVERSİTESİ**

T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA KARACİĞER SERTLİĞİNİN VE
YAĞLANMASININ FİBROSCAN İLE SAPTANMASI**

Dr. Meryem DEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yusuf YILMAZ

İSTANBUL, 2018

ÖNSÖZ

Bu çalışma sürecinde ve tüm iç hastalıkları asistanlık dönemimde bana büyük katkısı olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her konuda destek olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Yusuf Yılmaz' a öncelikle teşekkürü bir borç bilirim. Gerek tıbbi bilgi ve beceri kazandırması, gerek azim ve çalışkanlık emsali olmasından ötürü kendisiyle çalışmak bir ayrıcalıktı. Geniş vizyonu, yol göstericiliği ve tecrübeleri mesleki hayatım boyunca destekçim ve motivasyon kaynağım olacaktır.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ihtisasımda engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım anabilim dalı başkanlarımız Prof.Dr. İshak Çetin Özener ve Prof.Dr. Haner Direskeneli'ye, Gastroenteroloji bilimdalı başkanımız Prof.Dr. Osman Cavit Özdoğan'a, tezimin Endokrinoloji bölümünün destekçisi Prof.Dr. Oğuzhan Deyneli'ye ve tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığa başladığım ilk günden beri dostlukları ve tüm destekleri ile her zaman yanımda olan kıymetli arkadaşlarım Dr. Atakan Topçu ile Dr. Caner Çınar'a ve eşkıdemlerime, tüm asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Hayattaki en büyük destekçim, kıymetlim, sevgili eşim Dr. Oğuzhan Demir'e, büyük fedakarlıklarla bizleri bugünlere getiren emektar annem Hadice Durğay'a, varlığını hep yanımda hissettiğim canım babam Şehit Kom.Yard. Zübeyir Durğay'a, dayanaklarım ağabeylerim Mehmet Ali Durğay, Yusuf Durğay ve tüm aileme müteşekkirim, tüm hayatım boyunca yanımda olmalarını temenni ederim.

Sevgi ve saygılarımla...

Dr. Meryem Demir

ÖZET

Giriş ve Amaç: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) dünyada en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır. NAFLD, özellikle Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), obezite ve metabolik sendrom tanısı olan hastalarda oldukça yaygındır. Transient elastografi (TE), karaciğerde yağ miktarı ve fibrozisi kantitatif olarak ölçen non-invaziv faydalı bir tekniktir. Biz bu çalışmada, diyabetik hastalarda karaciğer yağlanması ve fibrozisinin saptanmasında TE'nin bir tarama aracı olarak kullanımının potansiyel faydasını araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: T2DM tanılı 124 hastanın (46 erkek, 78 kadın; ortalama vücut kitle indeksi [VKİ]: $33,2 \pm 6,6$ kg/m²) transient elastografi ile 'Liver Stiffness Measurement' (fibrozisin bir ölçüsü olarak-LSM) ve 'Controlled Attenuation Parameter' (steatoz belirteci olarak-CAP) ölçümleri alındı. Çalışmamızda fazla kilolu, obez ve metabolik sendromu hasta oranları sırasıyla %28,2, %64,5 ve %77,4 idi. Prob spesifik LSM eşik değerleri ileri fibrozisi [$\geq F3$] ve sirozu [F4] belirlemek için kullanıldı (M probu: $F3 = 9,6-11,4$ kPa, $F4 \geq 11,5$ kPa; XL probu: $F3 = 9,3-10,9$ kPa, $F4 \geq 11,0$ kPa). Hafif, orta ve şiddetli steatoz sırasıyla CAP 222-232 dB / m, CAP 233-289 dB / m ve CAP ≥ 290 dB / m değerleri ile tanımlandı.

Sonuçlar: T2DM tanılı hastalarda ileri evre fibrozis 21 hastada (%16,9), siroz 10 (%8,0) hastada tespit edildi. TE ile tanımlanan hepatik steatoz varlığı (CAP > 222 dB / m) 117 (%94,3) hastada saptandı. Hafif, orta ve şiddetli steatoz sırasıyla 0, 29 ve 88 hastada tespit edildi.

Yorum: Transient elastografi, tip 2 diabetes mellitus tanısı olan Türk hastalarında karaciğer tutulumunu taramak için yararlı, invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Örneklemimizde TE ile saptanan yüksek fibrozis ve steatoz oranları hastaların eşlik eden yüksek ortalama vücut kitle indeksi ile ilişkilidir.

ABSTRACT

Background and Aims: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease worldwide. NAFLD is highly prevalent in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), obesity and metabolic syndrome. Here, we sought to investigate the potential usefulness of transient elastography (TE) – a technique that allows measuring both fibrosis and liver fat content simultaneously – as a screening tool for hepatic involvement in Turkish patients with T2DM.

Materials and Methods: We obtained 'Liver Stiffness Measurements' (LSM, as a measure of fibrosis) and 'Controlled Attenuation Parameter' (CAP, as a marker of steatosis) in 124 patients with T2DM (46 males, 78 females; mean body mass index [BMI]: $33,2 \pm 6,6$ kg/m²). The prevalence rates of overweight, obesity, and metabolic syndrome in our sample were 28,2%, 64,5%, and 77,4% respectively. Probe-specific LSM cut-off values were used to define advanced fibrosis [$\geq F3$] and cirrhosis [F4] (M probe: F3 = 9,6–11,4 kPa, F4 $\geq 11,5$ kPa; XL probe: F3 = 9,3–10,9 kPa, F4 $\geq 11,0$ kPa). Mild, moderate, and severe steatosis were defined as CAP 222–232 dB/m, CAP 233–289 dB/m, and CAP ≥ 290 dB/m, respectively.

Results: Advanced fibrosis and cirrhosis were identified in 21 (16,9%) and 10 (8,0%) patients, respectively. TE-defined hepatic steatosis (i.e., CAP >222 dB/m) was detected 117 patients (94,3%). Mild, moderate, and severe steatosis was identified in 0, 29, and 88 patients, respectively.

Conclusion: Transient elastography (TE) is a useful non-invasive imaging modality to screen for liver involvement in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus. High rates of TE-defined fibrosis and steatosis in our sample reflect the presence of an elevated mean BMI.

İÇİNDEKİLER

1	GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1	GİRİŞ	1
1.2	AMAÇ	2
2	GENEL BİLGİLER	5
2.1	TANIM.....	5
2.2	EPİDEMİYOLOJİ	7
2.2.1	Genel Toplumda Nafid İnsidansı	7
2.2.2	Genel Toplumda Nafid Prevalansı.....	8
2.2.3	Yüksek Riskli Gruplarda Nafid Prevalansı	9
2.3	PATOGENEZ.....	11
2.3.1	Trigliserid Birikimi	12
2.3.2	İnsülin Rezistansı	13
2.3.3	Hepatosellüler Hasarlanma	14
2.3.4	Antioksidanlar	15
2.3.5	Demir Birikimi	15
2.3.6	Leptin	16
2.3.7	Adiponektin	16
2.3.8	Resistin	16
2.3.9	İntestinal Mikrobiota	17
2.3.10	Diğer.....	17
2.3.11	Fibrozis.....	17
2.4	KLİNİK ÖZELLİKLER.....	17
2.4.1	Fiziksel Bulgular	18
2.4.2	Laboratuvar Bulguları	18
2.5	RADYOLOJİK BULGULAR.....	19
2.5.1	Ultrason.....	19
2.5.2	Fibroscan® (Transient Elastografi).....	19
2.5.3	BT, MR, MR Spektroskopi.....	21
2.6	BİYOPSİ	22
2.7	HİSTOPATOLOJİ	23
2.8	NON-İNVAZİV TANI YÖNTEMLERİ	27

2.8.1	NAFLD'da Steatohepatiti Öngörmede Non-İnvaziv Tanı Yöntemleri	27
2.8.2	NAFLD'da Fibrozisi Öngörmede Non-İnvaziv Tanı Yöntemleri	27
2.9	NAFLD DOĞAL SEYRİ VE SONUÇLARI	29
2.10	BİRİNCİL BAKIM, OBEZİTE VE DİYABETTE NAFLD TARANMASI 30	
2.11	TEDAVİ.....	32
2.11.1	Yaşam Tarzı Değişikliği.....	33
2.11.2	Metformin	33
2.11.3	Tiazolidinedionlar	33
2.11.4	Glukagon-like Peptid Analogları (Glp1-Analogları).....	34
2.11.5	E Vitamini	34
2.11.6	Bariatrik Cerrahi	34
2.11.7	Diğer.....	35
2.11.8	Umut Veren Ajanlar	35
3	ARAÇ VE YÖNTEM	36
3.1	Etik Kurul	36
3.2	Çalışma Popülasyonu	36
3.3	Klinik Değerlendirme.....	37
3.4	Fibroscan Uygulaması	39
3.5	İstatistiksel Analiz	40
4	SONUÇ	41
4.1	Hepatik Fibrozis	41
4.2	Hepatik Steatozis	43
4.3	TE Tanımlı Fibrozis Ve Steatozlu Hastalarda ALT Düzeyleri.....	45
5	TARTIŞMA	46
6	KAYNAKLAR.....	54

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER

Tablo 1. Yaygın Sekonder Hepatosteatozis Nedenleri	6
Tablo 2. Non-alkolik Yağlı Karaciğer ve İlgili Tanımlar	6
Tablo 3. NAFLD İle İlişkili Risk Faktörleri	10
Tablo 4. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Aktivite Skoru (NAS).....	24
Tablo 5. NAFLD Şüphesi Olan Hastalarda Evaluasyon Protokolü.....	31
Tablo 6. The National Cholesterol Education Program (NCEP/ATP III) Metabolik Sendrom tanı kriterleri	39
Tablo 7. Çalışmaya katılan 124 hastanın karakteristik özellikleri.....	42
Tablo 8. Transient elastografi ile tanımlanmış hepatik fibrozis ve steatozisin T2DM'li hastalarda ALT düzeyleri ile ilişkisi	45
Şekil 1. NAFLD spektrumu.....	5
Şekil 2. Fibroscan® 502 touch (Echosens, Paris, France) cihazı	20
Şekil 3. Hepatik parankimin yaklaşık %50'sini etkileyen yağlı vakuoller, NAFLD aktivite skoru:2.....	25
Şekil 4. NAFLD aktivite skoru: 6 (Steatozis 3, lobuler inflamasyon 2, balonlaşma 1)	25
Şekil 5. NAFLD aktivite skoru: 4 (Steatozis 3, balonlaşma 1, lobuler inflamasyon 0)	26
Şekil 6. SAF: Steatoz-Aktivite-Fibrozis Skoru.....	26
Şekil 7. NAFLD Fibrozis Skoru.....	28
Şekil 8. Fibrozis-4(FIB-4) İndeksi	28
Şekil 9. Metabolik risk faktörü ve NAFLD şüphesi varlığında tanısal akış şeması ...	32
Şekil 10. İnsülin direnci ölçümü için homeostatik model (HOMA-IR)	38
Şekil 11. Tahmini GFR hesaplama, 'Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate (MDRD eGFR)'	38
Şekil 12. Vücut kitle indeksine (VKİ) göre fibrozis oranları	43
Şekil 13. Çalışmaya katılan diyabetik hastaların vücut kitle indeksi oranları.....	44
Şekil 14. Vücut kitle indeksine göre steatozis oranları.....	44

KISALTMALAR

AASL: American Association for the Study of Liver

ADA: American Diabetes Association

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

ANA: Anti-nükleer antikor

Apo-C3: Apolipoprotein C3

APRI: Aspartat aminotransferaz [AST] ile trombosit oranı indeksi

ARFI: Akustik Radyasyon Güç İmpuls

AST: Aspartat aminotransferaz

ASMA: Anti-smooth muscle cell antikor

ATP: Adenozin trifosfat

BT: Bilgisayarlı tomografi

Bun: Blood urea nitrogen

CAP: Controlled attenuation parameter

CK-18: Sitokeratin-18

Cre: Kreatinin

CRP: C-reaktif protein

EASL: European Association for the Study of Liver

EASD: European Association for the Study of Diabetes

EASO: European Association for the Study of Obesity

eGFR: Estimated glomerular filtration rate

EPA: Eikosapentaenoik asit

FXNR: Farnesoid X nükleer reseptörü

GGT: Gama-glutamil transferaz

HbA1c: Hemoglobin A1c

HCC: Hepatocellüler carsinoma

HDL: High density lipoprotein

HFE: Hemokromatozis genleri

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance Index

ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

IDF: International Diabetes Federation

IL-6: İnterlökin-6

IQR/M: Interquartile range/median

IR: İnsülin rezistansı

Kcal: Kilokalori

kPA: Kilopaskal

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDL: Low-density lipoprotein

LSM: Liver stiffness measurement

MHz: Megahertz

MetS: Metabolik sendrom

MR: Manyetik rezonans

MRS: Manyetik rezonans spektroskopi

NAFL: Non-alcoholic fatty liver

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease

NAS: NAFLD activity score

NASH: Non-alcoholic steatohepatitis

NCEP/ATPIII: The National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel

PNPLA-3: Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3

PPAR-alfa: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha

PPARGC 1A: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

SAA: Serum amiloid A

SAF: Steatosis-Activity-Fibrosis

SYA: Serbest yağ asidi

T2DM: Tip 2 diyabetes mellitus

TE: Transient elastografi

Tg: Trigliserid

TNF-alfa: Tümör nekroz faktör-alfa

VKİ: Vücut kitle indeksi

VCTE: Vibrasyon kontrollü transient elastografi

VLDL: Very low density lipoprotein

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 GİRİŞ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), basit yağlanma ve fibrozisin eşlik edebildiği non-alkolik steatohepatiti (NASH) de kapsayan, siroza kadar ilerleyebilen kronik karaciğer hastalığıdır. Tüm dünyada erişkin popülasyonun %15-40'ını etkileyen, en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır [1]. NASH, NAFLD'nin %20-30 sıklıkta görülen progresif formu olup hücresel düzeyde inflamasyon ve balonlaşma ile birlikte. Tüm NASH hastalarının yaklaşık %10-20'lik kısmı siroza ilerleyebilir, ayrıca hepatoselüler kanser ile komplike olabilir [2, 3]. NAFLD tanısı koyabilmek için görüntüleme veya histolojik olarak hepatositlerde %5'ten fazla yağ birikiminin gösterilmesi, yağlanmaya sebep olabilecek ilaç (tamoksifen, amiodaron, glukokortikoidler, diltiazem, metotreksat vb.) kullanımının olmaması, eşlik edebilecek diğer kronik karaciğer hastalıklarının dışlanması, alkol kullanımının kadınlarda 20g/gün, erkeklerde 30g/gün'dan fazla olmaması gerekmektedir [4].

Tip 2 diyabetes mellitus, toplumun önemli bir kısmını etkilemenin yanında NAFLD gelişimi için majör risk faktörüdür. İnsülin rezistansı her iki hastalığın patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır ve bu iki hastalık birlikte sık görülmektedir. Bazı popülasyonlarda diyabetik hastalarda %90'a varan yağlı karaciğer sıklığı karşımıza çıkmaktadır [5]. Tip 2 diyabetin yanı sıra NAFLD gelişimine obezite, hiperlipidemi, sistemik hipertansiyon, metabolik sendrom(MetS) gibi komorbiditeler de katkı sağlamaktadır ancak bu birlikteliklerin sebep-sonuç etkisi ile bir kısır döngü içinde oldukları düşünülmekte ve hala tüm dünyada ilgi çekici bir araştırma alanı olarak birçok çalışmaya konu olmaktadır [6]. Ülkemizde de tip 2 diyabetes mellitus sıklığı ve obezite göze alındığında yağlı karaciğer sıklığının tahmin edildiğinden daha fazla olduğu düşünülmektedir.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi tarafından T.C. Sağlık Bakanlığı'nın sahada lojistik iş birliği ile gerçekleştirilen 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II

(TURDEP-II Çalışması)'nın araştırması Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezde tamamlanmıştır. Çalışmanın sonucunda diyabet prevalansı %13.7, obezite prevalansı %32 olarak bulunmuştur [7].

Diyabetik hastalarda NAFLD, NASH ve fibrozis ilk olarak bariyatrik cerrahiler ve bu konuda yapılan çalışmalar ile gündeme gelmiştir. Bu çalışmalarda %14-28 sıklıkta olan tip 2 diyabetes mellitus prevalansı morbid obez hastalarda NAFLD ve NASH prediktörü olarak kabul edilmiştir [8]. NAFLD'a eşlik eden diyabet varlığında diyabeti olmayanlara göre siroz ve mortalite oranlarının arttığı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Diyabette glisemik kontrol, diyabet yaşı, lipid profili, mikro-makrovasküler komplikasyonların varlığı NAFLD ve NASH patolojisindeki evrelerde önemli rol oynamaktadır.

Yağlı karaciğer hastalığı çoğunlukla asemptomatik ve sinsi seyirlidir. Nadir olarak sağ üst kadranda dolgunluk, hafif karın ağrısı görülebilmekte, ancak ilerleyen dönemlerde kronik karaciğer hastalığı ve siroza özgü belirtiler verebilmektedir. Dikkatli olunması gereken konu hastalığın asemptomatik olmasının yanında beklenenin aksine çoğu zaman karaciğer transaminazlarının normal seyretmesi ve bu sebeple tanı için geç kalınmasıdır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında normal transaminaz sıklığı %80 civarındadır.

1.2 AMAÇ

NAFLD özellikle diyabeti, obezitesi ve hiperlipidemisi olan bireylerde yüksek oranda görülmekte olup uzun dönemde siroz gelişimine zemin hazırlamaktadır. NAFLD sıklığı popülasyonda farklılıklar göstermekle birlikte yağlanmanın saptanma yöntemi de bu çeşitliliğe katkı sağlamaktadır. Ülkemizde ve birçok ülkede güncel kılavuzlar diyabeti olan hastaların NAFLD açısından taranma yöntemi ve taranma gerekliliği konusunda henüz net bir öneride bulunmamaktadır.

Karaciğer biyopsisi NAFLD tanısı için altın standart olarak kabul edilse de invaziv bir işlemdir, komplikasyonla sonuçlanabilir, geniş popülasyonlarda tarama yöntemi olarak kullanılamaz. Bugüne kadar yağlı karaciğer tanısında

ilk basamakta kullanılan ultrason, nitelik bakımından bilgi verebilmekte fakat nicelik bakımından yeterli veri sağlayamamaktadır. Ayrıca ultrason operatör bağımlı bir yöntemdir, karaciğerde histolojik olarak en az %30 yağlanma olduğu durumlarda duyarlıdır. Obez kişilerde kullanımı uygun değildir. Fibroscan (Transient Elastografi); karaciğerde yağlanmayı ve fibrozis derecesini noninvazif olarak belirleyebilen duyarlı bir cihazdır. Ultrason benzeri bir prob ile ölçülen 'Controlled Attenuation Parameter (CAP)' ile karaciğerde yağlanmanın varlığını ve kantitatif verisini sağlamanın yanı sıra 'Liver Stiffness Measurement (LSM)' ile bir çeşit elastik dalga yöntemi ile karaciğerin sertlik derecesini saptamaktadır [9]. Fibrozisi olan diyabetik hastaların Fibroscan ile saptanması hastalığın erken tanısına, progresyonun dolayısıyla siroza gidişin önlenmesine büyük katkı sağlayacaktır.

Fibroscan, probundaki Vibrasyon Kontrollü Transient Elastografi (VCTE) ile karaciğerde 3 cm³'lük bir alana ultrasonik düşük frekanslı(50MHz) titreşimler gönderir. Elastik dalga (enine dalga, shear wave) karaciğer dokusunda yayılır. Dokunun esnekliği (elastisitesi) dalganın iletim hızı ile ilişkilidir. Sertlik (stiffness) arttıkça dalganın dağılım hızı artar ve bu hız kilopaskal (kPa) birimi ile ifade edilir. Bu değer karaciğerdeki fibrozis miktarını yansıtır [9].

Fibroscan'ın yanı sıra NAFLD'nin non-invaziv saptanmasında Akustik Radyasyon Güç İmpuls(ARFI), Manyetik Rezonans Elastografi(MRE) de bulunmakta, duyarlılıkları yüksek olup erişim ve uygulama kolaylığı açısından ikinci planda kalmaktadırlar [10]. Literatürde yeterli sayıda çalışmaları da olmadığından rutinde kullanımları önerilmemektedir.

Non-alkolik yağlı karaciğerin saptanmasında non-invaziv görüntüleme yöntemlerinin yanısıra çeşitli skorlamaların ve biyobelirteçlerin de güvenilirlikleri yüksek olup günlük hayatımıza pratiklik katmaktadırlar. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanı NAFLD Fibrozis Skoru'dur (NFS). Rutin demografik, klinik ve laboratuvar değişkenleri dikkate alınarak pratik bir şekilde NAFLD ve ciddiyetini öngören bu skorelama yönteminde yaş, vücut kitle indeksi, hiperglisemi, platelet sayımı, albumin düzeyi ve AST/ALT oranı kullanılarak ileri evre fibrozis predikte edilebilmekte ve karaciğer biyopsisinin gerekliliğini

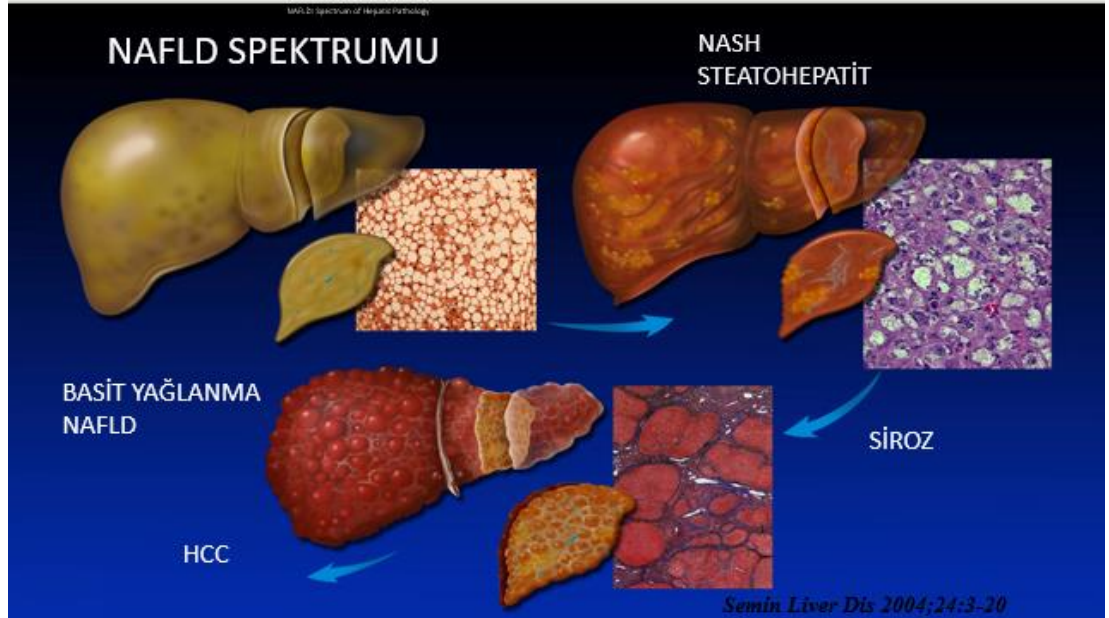
gündeme getirmektedir. NFS, ileri evre fibrozis için düşük olasılığa işaret ediyorsa biyopsi yapılmasına gerek kalmayabilir [11]. AST/ALT oranı (AAR), FIB4 indeksi (yaş, platelet, AST, ALT), FibroTest (haptoglobin, α 2-makroglobulin, apolipoprotein A1, total bilirubin, GGT), FibroMeterTM-VCTE (Fibroscan ile elde edilen karaciğer sertlik değerinin (LSM, kPa cinsinden), alfa-2 makroglobulin, platelet sayısı, protrombin indeksi, AST, ALT, üre ve GGT değeri ile kombine edildiği test), hücre içi apoptozis kaskad ürünü olan Sitokeratin 18(CK18) gibi birçok skor ve biyobelirteç NAFLD ve NASH hakkında öngörü sağlamaktadır [10].

Bu çalışmada; Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları kliniklerine başvuran 18-65 yaş arası tip 2 diyabetes mellitus tanılı 127 hastanın (n:127) klinik, antropometrik ve laboratuvar bulguları toplanmış, hastalar Fibroscan ile NAFLD açısından taranmıştır. Bizim bu çalışmadaki öncelikli amacımız tip 2 diyabetik hastalarda Fibroscan ile karaciğer sertliğinin, dolayısıyla fibrozis oranının ve yağlanma miktarının saptanmasıdır. Sekonder amacımız ise hastaların mevcut klinik bilgilerini kullanarak (antropometrik ölçümler, mevcut laboratuvar bulguları) fibrozis ve yağlanma arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TANIM

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) tanım olarak karaciğerin %5 ve fazlasında yağlanmanın histolojik veya görüntüleme ile kanıtlanmasının yanında önemli oranda alkol kullanımı, uzun süreli steatojenik ilaç kullanımı, herediter bozukluklar gibi sekonder karaciğer yağlanması sebeplerinin olmama durumudur (Tablo 1). NAFLD histolojik olarak non-alkolik yağlı karaciğer (NAFL) ve non-alkolik steatohepatit (NASH) olarak başlıca iki başlık altında kategorize edilmiş, ilişkili tanımlamalar yapılmıştır (Tablo 2) [12]. Çoğunlukla NAFLD; obezite, tip 2 diyabetes mellitus, dislipidemi gibi metabolik hastalıklar ile birlikte olup karaciğerde basit yağlanmadan siroza kadar geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır.



Şekil 1. NAFLD spektrumu

Tablo 1. Yaygın Sekonder Hepatosteatozis Nedenleri

Makroveziküler Steatozis	Mikroveziküler Steatozis
Aşırı alkol tüketimi	Reye Sendromu
Hepatit C (genotip 3)	Hamileliğin akut yağlı karaciğeri
Wilson Hastalığı	HELLP sendromu
Lipodistrofi	İlaçlar (valproat, antiretroviral ilaçlar)
İlaçlar (Amiodaron, metotreksat, tamoksifen, kortikosteroidler vb.)	Konjenital metabolizma bozuklukları (lesitin-kolesterol açıltransferaz eksikliği, Wolman hastalığı)
Parenteral beslenme	
Abetalipoproteinemi	
Açlık	

Tablo 2. Non-alkolik Yağlı Karaciğer ve İlgili Tanımlar

NAFL	Karaciğerde $\geq$ %5 yağlanmanın olup hepatositlerde balonlaşma hasarı veya fibrozisin olmama durumudur. Siroza ilerlemesi ve karaciğer yetmezliği riski en az olarak kabul edilir.
NAFLD	Bireylerde önemli alkol tüketimi olmaksızın basit yağlanmadan siroza kadar tüm yağlı karaciğer hastalıkları spektrumunu kapsar.
NASH	Karaciğerde $\geq$ %5 yağlanmaya ek olarak inflamasyon ve hepatositlerde balonlaşma hasarının olmasıdır. NASH'e fibrozis eşlik edebilir veya etmeyebilir. NASH'in siroza ve karaciğer yetmezliğine yol açma riski mevcuttur.
İleri Fibrozis	Evre 3 ve 4 fibrozisin tariflendiği köprüleşme fibrozisi ve sirozu kapsar.
NASH Siroz	Şuanki veya histolojik olarak kanıtlanmış eski steatoz veya steatohepatit varlığında siroz gelişmesidir.
Kriptojenik Siroz	Etyolojisi tam olarak belirlenemeyen sirozdur, çoğunlukla obezite, metabolik sendrom gibi risk faktörleri ile birliktedir.

NAFL: Non-alkolik yağlı karaciğer, NAFLD: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, NASH: Non-alkolik steatohepatit

NAS: NAFLD aktivite skoru; steatoz, lobüler inflamasyon ve balonlaşma puanlamasıdır. Klinik çalışmalarda NAFLD hastalarında karaciğer histolojisindeki değişimleri belirlemek için yararlıdır, fibrozis ayrıca skorlanır [13].

SAF skorlaması: Steatoz, aktivite (lobüler inflamasyon ve balonlaşma) ve fibrozisin semikantitatif skorlamasıdır [14].

NAFLD' da alkol kullanım miktarını hastalarda kesinleştirmek her zaman kolay olmayabilir. NAFLD tanısı koyarken devam eden veya son iki yıl içindeki önemli miktarda alkol alınmamış olması gerekmektedir. Eşik değerler kadınlar için 20g/gün, erkekler için 30g/gün üzerinde alkol olarak gösterilmiştir. NASH çalışmaları için aday uygunluğunu standardize etmek adına önemli oranda alkol kullanımı iki yıl süre ile erkeklerde >21 standart içki/hafta, kadınlarda >14 standart içki/hafta olarak belirlenmiştir. Standart içki ise 14 gr saf alkol içeren herhangi bir içki olarak tanımlanmaktadır [15].

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

2.2.1 Genel Toplumda NAFLD İnsidansı

Genel popülasyona ait non-alkolik yağlı karaciğer insidansı net olarak saptanamamıştır. NAFLD insidansı topluma ve saptama yöntemine göre farklılıklar göstermekte olup batı ülkelerine kıyasla Asya ülkelerinde daha yaygın görülmektedir. Bazı ülkelerde yapılan araştırmalar sonucu bulgular şöyledir:

*Sung K.C. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yıl boyunca 11,448 olgu takip edilmiş ve ultrasonografi ile gösterilen NAFLD insidansı % 12 (n = 1,418) olarak bulunmuştur [16].

*Tsuneto A. ve arkadaşlarının yaptığı 11,6 yıl boyunca takip edilen 635 Nagazaki atom bombası kazazedesi üzerinde yapılan bir çalışmada, ultrasonografi ile belgelenen NAFLD insidansı 1,000 kişi-yılında 19,9 idi [17].

*Wong VW.ve arkadaşlarının takip ettiği 565 olguda, manyetik rezonans (MR) ve transient elastografi (TE) kullanılarak tanı konan NAFLD insidansı 3-5 yılda %13,5 (1,000 kişi-yılında 34) olarak saptanmıştır [18].

*Whalley S. ve arkadaşları İngiltere'den Uluslararası Hastalıkların Sınıflandırılması, Onuncu Düzenleme (ICD-10) kodları kullanarak yaptıkları bir çalışmada, 100.000 kişi-yılında NAFLD insidansını 29 olarak saptamışlardır. ICD-10 gibi hekime bağlı kodlamanın eksik girilmiş olabileceği dikkate alındığında, bu çalışmanın büyük olasılıkla NAFLD'nin gerçek insidansından daha düşük bir veri saptamış olduğu düşünülmektedir [19].

* Yakın zamanda sunulan bir meta-analizde, Asya'da NAFLD'nin bölgesel insidansının 1.000 kişi-yılı için 52,34 (% 95 güven aralığı [CI], 28,31-96,77) iken, Batı'dan gelen insidans oranının 1.000 kişi-yıl için yaklaşık 28 olduğu tahmin edilmektedir (% 95 CI, 19,34-40,57) [20].

2.2.2 Genel Toplumda NAFLD Prevalansı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında insidans verilerinin aksine oldukça fazla sayıda prevalans çalışması ve verisi bulunmaktadır. NAFLD epidemiyolojisi yakın zamanda yayınlanan meta-analizler ile özetlenmiştir.

*Younossi ZM. Ve arkadaşlarının 2016'da yayınladıkları en kapsamlı meta-analiz, görüntüleme ile teşhis edilen NAFLD'nin global prevalansının % 25,24 (% 95 CI, 22,10-28,65) olduğunu tahmin etmektedir [20]. NAFLD'nin en yüksek oranda Orta Doğu'dan (% 31,79 [% 95 CI, 13,48-58,23]) ve Güney Amerika'dan (% 30,45 [% 95 CI, 22,74-39,40]) bildirilirken, beklendiği üzere en düşük oranda Afrika'dan bildirilmiştir (% 13,48) [20].

NASH tanısı için referans standart karaciğer biyopsisidir. Genel popülasyon çalışmalarında karaciğer biyopsisinin mümkün olmadığı göz önüne alındığında, NASH insidansı veya prevalansının doğrudan bir değerlendirmesi yoktur. Bununla birlikte, NASH'ın yaygınlığını dolaylı yoldan tahmin etmeye yönelik bazı girişimlerde bulunulmuştur [20, 21]. NASH'ın genel popülasyondaki yaygınlığına ilişkin veriler özetlenecek olursa;

*Klinik endikasyon ile karaciğer biyopsisi yapılan NAFLD hastalarında NASH prevalansı % 59,10 (% 95 CI, 47,55-69,73) olarak saptanmıştır [20].

*Belirli bir klinik endikasyon olmaksızın random karaciğer biyopsisi yapılan NAFLD hastaları arasında NASH prevalansı (canlı donörler için vb.) % 6,67'den (% 95 CI, 2,17-18,73) % 29,85'e (% 95 CI , 22,72-38,12) olarak gözlenmiştir [20].

*Bu tahminler dikkate alındığında, genel popülasyonda NASH prevalansının % 1,5 ile % 6,45 arasında değiştiği tahmin edilmektedir [20].

*Ülkemizden yapılan bir çalışmanın sonucunda ise sağlıklı genç popülasyonda non-alkolik yağlı karaciğer sıklığı %10,6 olarak saptanmıştır [22] .

* Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji bölümünce sağlıklı tıp fakültesi öğrencilerinde yapılan transient elastografi sonucunda zayıf sağlıklı popülasyonda %23 oranında karaciğer yağlanması saptanmıştır [23].

2.2.3 Yüksek Riskli Gruplarda NAFLD Prevalansı

Metabolik sendromun (MetS) özellikleri sadece NAFLD hastalarında yüksek oranda görülmekle kalmaz, aynı zamanda MetS bileşenleri de NAFLD gelişme riskini artırır [20]. NAFLD ile MetS bileşenleri arasındaki bu iki yönlü bağlantı birçok çalışma ile güçlü kanıtlara dayalı olarak gösterilmiştir.

NAFLD ile güçlü ilişkili durumlar; obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi ve yeni gelişen alarme edici durumlar; uyku apnesi, kolorektal kanser, osteoporoz, psöriazis, endokrinopatiler ve obeziteden bağımsız polikistik over sendromu olarak belirtilmektedir. (Tablo 3) [24, 25].

Tablo 3. NAFLD İle İlişkili Risk Faktörleri

Kuvvetli İlişki	Zayıf İlişki
Obezite	Hipotirodizm
Tip 2 Diyabetes Mellitus	Hipopitüatarizm
Dislipidemi	Hipogonadizm
Metabolik Sendrom	Obstrüktif uyku apnesi
Polikistik Over Sendromu	Pankreatikoduodenal rezeksiyon
	Psöriazis

Obezite

Obezite (artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ve visseral obezite); NAFLD için net bir şekilde ilişkisi gösterilen en yaygın risk faktörüdür. Obezitenin fazla kilolu (VKİ: 25,0-29,9 kg/m²), obezite (VKİ≥30kg/m²) ve morbid obezite (VKİ≥40 kg/m²) olarak sınıflanan tüm gruplarında NAFLD riski artmış olarak saptanmıştır [26].

Diyabet

Tip 2 diyabet (T2DM) tanısı olan bireylerde bazı çalışmalarda 1/3-2/3 gibi yüksek oranlarda NAFLD prevalansı olduğu saptanmıştır [27-29]. T2DM ve NAFLD arasındaki çift yönlü ilişki dikkat çekmektedir. Bunun yanında T2DM ve NAFLD bir bireyde simultane biçimde ortaya çıkabilmekte olup diyabetik hastada NAFLD prevalansını ve NAFLD'ı olan hastada diyabet prevalansını karmaşık hale getirebilmektedir. Bu ikili arasındaki bağlantı ve çift yönlü sebepsel ilişki ileri araştırmalar gerektirmekte, dünya genelinde birçok araştırmaya konu olmaktadır.

Biyopsi kanıtlı NAFLD tanısı olan 280 hastanın tarandığı çalışmada prediyabet ve T2DM tanılı hasta sayısı sırasıyla 102 (%36,4) ve 92 (%32,8) olarak saptanmıştır [30].

Dislipidemi

Non-alkolik yağlı karaciğeri olan bireylerde yüksek trigliserid (TG) ve düşük high-density lipoprotein (HDL) değerleri gözlenmektedir. Dislipidemi tanılı hastalarda %50'lere varan NAFLD prevalansı saptanmıştır [31].

Yaş, Cinsiyet ve Etnik Köken

NAFLD prevalansı yaş, cinsiyet ve etnik kökene bağlı olarak çalışmalarda değişkenlik göstermiştir. NAFLD sıklık ve karaciğer hasar derecesi de yaş ile birlikte artmaktadır. Erkek cinsiyet NAFLD için risk faktörü olarak gösterilmiş, kadınlara nazaran NAFLD prevalansı 2 kat fazla bulunmuştur [32].

İspanyolların, hispanik olmayan beyazlara kıyasla yüksek oranda NAFLD prevalansına sahip olmaları, aksi yönde hispanik olmayan siyahi ırkın oldukça düşük NAFLD prevalansına sahip olmaları etnik ve genetik nedenlere dikkatimizi çekmektedir. NAFLD'ın patatin benzeri fosfolipaz domeni içeren protein 3 (PNPLA-3) geni ile ilgili genetik varyasyon ile açıklanabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur [33].

Özetle, NAFLD insidansı dünya genelinde, 1.000 kişi-yılında 28,01 (95% CI, 19,34-40,57) ile 52,34'e (%95 CI, 28,31-96,77) kadar değişmektedir.

2.3 PATOGENEZ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, karaciğerde alkol ile indüklenen hasara benzeyen, karaciğerde izole yağ depolanması ile 'basit steatoz' dan, fibrozis olsun ya da olmasın yağlanma ile birlikte nekroinflamasyonun olduğu

steatohepatite kadar geniş bir yelpazesi olan kliniko-histopatolojik bir tablodur.

NAFLD patogenezi henüz net bir şekilde aydınlatılamasa da temel mekanizma 'insülin direnci (IR)' üzerine kurulmuştur. Çift vuruş hipotezine göre, insülin direncine bağlı karaciğer yağlanma ilk darbeyi oluşturmaktadır, böylece karaciğer duyarlı hale gelip steatohepatitin nekroinflamatuvar bileşeninin ortaya çıkmasına açık hale gelebilir. İkinci darbeyi sitokinler, adipokinler, endotoksinler, mitokondriyal disfonksiyon, endoplazmik retikulum stresi vurabilir [34]. Daha sonraki çoklu vuruş hipotezine göre ise bu darbeler tek başına değil aynı anda çoklu olarak meydana gelebilir [35]. İki farklı vuruş hipotezine göre ise basit yağlanma ve NASH tamamen farklı antite olarak kabul edilebilir, NASH önce yağlanma olmaksızın inflamasyon ile başlayıp da gelişebilir [36].

2.3.1 Trigliserid Birikimi

Karaciğer yağlanması, karaciğerde aşırı trigliserit birikiminin sonucudur. Bu, adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin (SYA) aşırı miktarda açığa çıkmasında ve SYA'nin azalan hepatik çıkışından (çok düşük yoğunluklu lipoprotein [VLDL]'in azalmış sentezine veya sekresyonuna sekonder) veya SYA'nin bozulmuş beta-oksidasyonundan kaynaklanabilir. Trigliseritlerin başlıca kaynakları, yağ dokularında depolanan yağ asitlerinden ve de novo lipojenez yoluyla yeni karaciğerde yapılan yağ asitleridir [37]. Obezite, hızlı kilo kaybı ile serbest yağ asit salınımında artma ve total parenteral nütrisyon gibi karbonhidrat ve proteinlerin yağ asidine fazla dönüşümü gibi tablolar NAFLD gelişimine katkı sağlamaktadır.

Bunun yanında bozulmuş VLDL sentezi ve sekresyonu abetalipoproteinemi veya protein malnütrisyonunda kaynaklanabilir. Apoprotein ve reseptör düzeyindeki defektler özellikle amiodaron, tetrasiklin gibi ilaç ilişkili karaciğer yağlanmasında önemli rol oynamaktadır [38].

Hipertrigliserideminin eikosapentaenoik asit (EPA) ile tedavisinin, NASH çalışmalarında steatozu, oksidatif stresi, inflamasyonu ve fibrozisin ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir [39].

SYA'nin adenosin trifosfata (ATP) beta-oksidasyonu, vitamin B5 (pantotenik asit) eksikliği, aşırı alkol tüketimi veya koenzim A eksikliği (valproik asit veya kronik aspirin kullanımı ile ortaya çıkabileceği gibi) ile görülebilir. Peroksizom proliferatr ile aktive edilen reseptör alfa (PPAR-alfa)'nın aktivasyonu, NASH'de beta-oksidasyonun uyarılmasında ve hepatik yağ asitlerinin atılmasında merkezi bir role sahip gibi görünmektedir [40].

Yağdan üretilen bir hormon olan adiponektin, yağ asidi oksidasyonunu iyileştirmede ve yağ asidi sentezini azaltmada önemli bir noktadadır [41].

2.3.2 İnsülin Rezistansı

İnsülin rezistansı, hepatik steatoz ve steatohepatitte kilit rol oynamaktadır. NAFLD'da perifer al insülin direncinin arttığı obezite ve T2DM gibi durumların sıklığı artmış olmakla birlikte insülin rezistansının obez olmayan ve kan şekeri normal olan yağlı karaciğer hastalarında da ön planda olduğu gözlenmiştir [42].

Apolipoprotein C3(Apo-C3), İnterlökin-6(IL-6), trigliserid metabolizması, peroksizom proliferatr ile aktive olan reseptör-gama koaktivatör 1-alfa (PPARGC1A) genindeki polimorfizmlerin NAFLD gelişmesi için artmış risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Klinik alışmalarda, PPARGC1A reseptör alfa ve delta agonist ajanı 'Elafibranor' ile NASH'ın fibrozis, karaciğer enzimleri, glikoz ve lipid profillerinde ve sistemik inflamatuvar belirteçlerinde iyileşmeler olduğu gözlenmiştir [43].

Benzer şekilde insülin rezistansı hedef alınan tedavi araştırmalarında 'Rosiglitazon' karaciğerden akut faz reaktanları (C-reaktan protein (CRP) ve serum amiloid A(SAA) sentezini ve nekroinflamasyonu baskılayarak,

'Pioglitazon' yağ dokuda insülin duyarlılığını arttırarak NAFLD ve NASH'de faydalı bulunmuştur [44].

İnsülin etkisine direnç lipid metabolizmasında artmış periferik lipoliz, artmış trigliserit sentezi, yağlı asitlerin hepatik alımı ve hepatosteatoz ile sonuçlanır. NAFLD ve tip 2 diabetes mellituslu hastalarda, NAFLD'siz tip 2 diyabetiklerle karşılaştırıldığında, serbest yağ asit düzeylerinde anlamlı bir artış mevcuttur.

Lipofilik safra asitlerinin, insülin duyarlılığını arttırdığı ve farnesoid X nükleer reseptörüne (FXNR) bağlanarak hepatik glukoneogenezi ve trigliseridemiye azalttığı gösterilmiştir. Bir çalışmada, 'Obetikolik asit' (potent FXNR aktivatörü) alan hastaların yüzde 45'inin tedavi sonrasında karaciğer biyopsisinde NAFLD aktivite skorunda iki puan veya daha fazla iyileşme olduğu sunulmuştur [45].

2.3.3 Hepatosellüler Hasarlanma

Serbest yağ asitlerinin sitokrom p-450''yi indüklemesi ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyon kusurları ile serbest radikal oluşumu, hepatosellüler hasarlanma ve fibrozis tetiklenir. Bir grup görüş, NAFLD'ın insülin rezistansı ile serbest radikal birikiminin yarattığı ikinci bir darbe ile oluştuğunu savunmaktadır.

Bunun yanında tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa), kompleman sistemi, plazma myeloperoksidaz gibi birçok sitokinin aktivasyonu hepatik hasarlanmaya katkıda bulunmaktadır.

Aksine östrojenler NAFLD hastalarında fibrogeneze karşı koruma sağlayabileceği savunulmuş ve postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre fibrozis riski yüksek bulunmuştur [46].

2.3.4 Antioksidanlar

Lipid peroksidasyonu ve serbest oksijen radikalleri glutatyon, E vitamini, beta-karoten ve C vitamini gibi antioksidan enzimleri tüketir ve böylece karaciğeri oksidatif hasara duyarlı bir karaciğere dönüştürür. Reaktif oksijen türlerinin üreticisi olan ksantin oksidazın serum düzeyleri, nonalkolik steatohepatitli (NASH) hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek, antioksidan enzimlerin düzeyleri daha düşüktür. Ek olarak, antioksidan bir savunma enzimi olan hem oksijenaz-1'in indüksiyonu, steatohepatitin ilerlemesini, bir antioksidan yolağı indükleyerek ve proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak kesmiştir [47].

Bu bağlamda Vitamin E, Vitamin C alımı ile diyetle antioksidan tüketiminin artırılmasının yağlı karaciğerden korunmada faydalı olabileceği düşünülmektedir.

2.3.5 Demir Birikimi

Karaciğerde artmış demir, NASH gelişiminde, fibrozisin ilerlemesinde rol oynamaktadır ve bu insülin direnci ile bağlantılıdır.

Heterozigot hemokromatozis gen mutasyonları (HFE), hepatik demir birikimi ve artmış ALT değerleri ile birlikte NAFLD sıklığını arttırabilmektedir. Bir çalışmada primer hipertrigliseridemili vakalarda yüksek HFE heterozigot mutasyon ve demir yükü varlığında NAFLD sıklığının arttığı görülmüştür [48].

Demir birikiminin nekroinfalamasyonu tetikleme patogenezi net aydınlatılamasa da Fe^{+3} 'ün Fe^{+2} 'ye indirgemesi ile açığa çıkan serbest oksijen radikalleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

2.3.6 Leptin

Leptin primer olarak yağ dokudan üretilen bir peptittir ve yokluğu obezite ile ilişkilidir.

Leptin, insülin-reseptör substrat 1'in defosforilasyonunu indükleyerek hepatositleri daha insüline dirençli hale getirir ve NASH'de fibrozis gelişimine katkıda bulunabilir. Kronik hepatit C hastalarında kan leptin düzeyleri fibrozis derecesi ile korelasyon gösterse de ilişkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [49, 50].

2.3.7 Adiponektin

Adiponektin, lipid metabolizması üzerinde yararlı etkileri olan, yağ asitlerinin beta oksidasyonunu ve insülin duyarlılığını arttıran adipoz doku tarafından salgılanan bir hormondur. Pioglitazon'un bu noktada adiponektin seviyelerini arttırarak NAFLD için yararlı olabileceği gösterilmiştir.

Adiponektinin karaciğerde TNF-alfa üretimini baskılayan direkt anti-inflamatuar etkileri de vardır. Bir çalışmada düşük serum adiponektin düzeylerinin NAFLD, hepatik fibrozis ve metabolik sendromun şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir [51].

2.3.8 Resistin

Resistin, insülin direncinin gelişmesinde önemli bir fizyolojik role sahip olabilen, adipoz doku kökenli bir proteindir. Hayvan modellerinde resistinin aşırı ekspresyonu, glikoz intoleransı, hiperinsülinemiye ve serbest yağ asidi düzeylerinin bozulmuş baskılanmasına yol açmıştır [52].

2.3.9 İntestinal Mikrobiata

İntestinal bakteriler, potansiyel bir hepatotoksik oksidatif hasar kaynağı olarak gösterilmiştir. Bir çalışmada NASH hastalarında, kontrollerle karşılaştırıldığında, intestinal bakteriyel aşırı çoğalması daha sık görülmüştür [53].

İntestinal mikrobiatanın NAFLD ile ilişkisi artmış intestinal geçirgenlik, bakteriyel artmış alkol ve hepatik endotoksin üretimi ile ilişkilendirilmiştir.

2.3.10 Diğer

Obstrüktif uyku apnesinin NAFLD'da inflamasyonu indüklemeye rolü olduğu savunulmuştur. Kronik hipoksiye maruziyet özellikle bariatrik cerrahi geçiren hastalarla yapılan çalışmalarda karaciğerde hasarlanma ve fibrozis şiddeti ile ilişkili bulunmuştur [54].

Diyetteki yağ tüketimi ve yüksek VLDL düzeyleri hepatik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir [55].

2.3.11 Fibrozis

NASH'li hastalarda perisinüzoidal (zon 3) fibrozis, esas olarak lobüler stellat hücrelerinin aktivasyonu ile kronik inflamatuvar sürecin bir sonucudur. Portal fibrozis genellikle ilerleyici hastalığın bir özelliğidir.

2.4 KLİNİK ÖZELLİKLER

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olan hastaların çoğu asemptomatiktir, ancak NASH tanılı bazı hastalar yorgunluk, halsizlik ve müphem bir sağ üst abdominal rahatsızlıktan şikayet edebilirler. Hastalar

daha çok artmış karaciğer aminotransferazları gibi laboratuvar testleri ve abdominal görüntülemelerde yağlanma bulguları ile saptanır.

2.4.1 Fiziksel Bulgular

Yağlı karaciğeri olan hastalarda en sık fizik muayene bulgusu izole hepatomegalidir. Bunun prevalansı da oldukça değişkendir.[56]

* 1168 katılımcının alındığı bir toplum çalışmasında, NAFLD %9, bunun da %5 inde hepatomegali saptanmıştır [57].

* NASH'lı 144 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, %18'inde muayene ve / veya ultrasonunda hepatomegali olduğu ve daha ileri fibrozisi olanların %28'inde hepatomegali olduğu gösterilmiştir [58].

NAFLD ve NASH'in ileri evre fibrozis ve siroza ilerlemesi halinde kronik karaciğer yetmezliğine özgü spider anjiom, palmar eritem, asit gibi bulgular ortaya çıkabilmektedir.

2.4.2 Laboratuvar Bulguları

Non-alkolik yağlı karaciğeri olan hastalarda aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferazda (ALT) normal olabilmenin yanında hafif veya orta derecede yükselebilir. NAFLD'li hastalarda anormal transaminazların gerçek prevalansı belirsizdir, çünkü NAFLD'li birçok hasta, anormal aminotransferazlara sahip oldukları için taranmış ve teşhis edilmiştir. NAFLD'a bağlı AST ve ALT yüksekliği normalin üst sınırının 2-5 katıdır, AST/ALT oranı genellikle <1'dir, aksine alkole bağlı transaminaz yüksekliğinde tipik olarak AST/ALT>2 'dir. Aminotransferaz elevasyonunun derecesi, hepatik inflamasyon veya fibrozisin derecesini öngörmez ve normal aminotransferaz değerleri NAFLD'ı dışlamaz.

Alkalen fosfataz (ALP) değerleri 2-3 kata kadar artış gösterebilir.

Siroz gelişmesi halinde albümin değerlerinde düşme, bilirubinde artma, trombositopeni, protrombin zamanında uzama gibi bulgular görülebilir.

NAFLD'li hastalarda artmış serum ferritin konsantrasyonu veya transferrin saturasyonu görülebilir. NAFLD'li hastalarda normalin üst sınırının 1.5 katından fazla serum ferritininin daha yüksek non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı aktivite skoru (ve dolayısıyla NASH) ve ileri hepatik fibrozis ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır [59]. Ek olarak NAFLD'li hastalarda da pozitif serum otoantikörleri (antinükleer antijen (ANA), düz kas antikoru (ASMA) olabilir ancak bunların klinik önemi bilinmemektedir.

2.5 RADYOLOJİK BULGULAR

2.5.1 Ultrason

Ultrasonografi sıklıkla diffüz yağlı infiltrasyon nedeniyle hiperekoik bir doku veya parlak bir karaciğer oluşturur. 4720 hastayı içeren 49 çalışmanın meta-analiz, karaciğer biyopsisini altın standart olarak kabul ederken, ultrason için duyarlılık ve özgüllüğün sırasıyla %85 ve %94 olduğunu bulmuştur [60].

Ancak morbid obez olan hastalarda duyarlılık azalmaktadır. Bariatrik cerrahi geçiren 187 morbid obez hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hepatik steatoz histolojik olarak % 95 oranında olmasına rağmen ultrasonla sadece % 49 oranında saptanmıştır [61].

2.5.2 Fibroscan® (Transient Elastografi)

Fibroscan® (Echosens, Paris, France); bir prob, elektronik sistem ve kontrol ünitesinden oluşan bir cihazdır (Şekil 2).



Şekil 2. Fibroscan® 502 touch (Echosens, Paris, France) cihazı

Vibrasyon kontrollü transient elastografi (VCTE) tekniği uygulayan Fibroscan, ultrasonik dönüştürücü prob ile karaciğer dokusuna düşük frekanslı (50 MHz) ve amplitüdlü titreşimler gönderir. Bunun sonucunda oluşan elastik dalga (enine dalga; shear wave) doku içerisinde çoğalarak yayılır. Dalganın iletim hızı içinden geçtiği dokunun elastikiyeti ile ilişkilidir. Sertlik (stiffness) arttıkça dalganın yayılım hızı artar, bu hız probdaki dedektör ile saptanır, kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir ve karaciğerdeki fibrozis miktarını yansıtır. Fibroscan® ile sertliği ölçülen karaciğer hacmi 3 cm³ tür, bu da karaciğer biyopsisi ile alınabilen dokunun en az 100 katı büyüklüktedir. Fibroscan®'in pediatrik vakalardan obez erişkinlere kadar kullanılabilen dört farklı probu vardır [62].

Fibroscan® uygulaması hasta için kolay ve konforludur, ağrı vermez, birkaç dakika sürer. Hasta sırt üstü yatarken sağ kolunu ensesine götürerek kosta aralığını daha genişletir ve prob için uygun yer ekranda optimal veri sağlandığında belirlenir. Başarı oranının yüksek olması için minimum 10 geçerli ölçüm yapılmalıdır ve başarı oranının %60 ve üzerinde tutulması önerilir.

Ultrason atenuasyonu, ultrason dalgalarının maddelerin içinden ilerledikçe enerjisini kaybetmesine dayanan bir fiziksel özelliktir. Yağ birikimi

ultrason dalgalarını yavaşlatır. Ultrasonik zayıflama katsayısı 3.5 MHz frekansında birim uzaklıkta toplam ultrason atenuasyonu şeklinde hesaplanır ve dB/m birimiyle verilir (Controlled Attenuation Parameter [CAP]). Bu ölçüm elastografi ölçümüyle aynı zamanda yapılır ve ancak elastografi ölçümü doğruysa sonuç verir. Eşik değeri olarak 257 dB/m önemli ölçüde steatoz varlığını yokluğundan ayırmaktadır ve yağlanma çalışmalarında ufak farklılıklar gösteren eşik değerler ile kantitatif olarak S1-S2-S3 olarak değerlendirilebilmektedir [63].

Karaciğer elastikiyetini, dolaylı olarak sertliğini (liver stiffness measurement, LSM) doğru olarak yansıtan geçerli ölçümlerin median değeri 2,5 ile 75 kPa aralığında rapor edilmektedir.

Fibroscan® kolayca kullanım özelliklerinin yanında bazı kısıtlılıkları da vardır. Asitli hastalarda elastik dalga yayılımı değiştiğinden verimli bilgiler elde edilemeyebilir. Yeterli veri olmaması nedeniyle gebe ve implate cihazı olanlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir. Obezlerde kullanılabilecek XL prob ölçüm başarısını arttırmıştır. Ancak XL proba rağmen, özellikle VKI >40 kg/m² olanlarda obezite, uygulayıcı deneyimine bağlı olarak kısıtlılık yaratabilmektedir.

Viral hepatit hastalarında nekroinflamatuvar aktivite ile transient elastografi arasında etkileşim olması ve olduğundan yüksek değerler saptanması nedeniyle akut viral hepatit evresinde kullanımı önerilmemektedir. Hemodiyaliz, sağ kalp yetmezliği, sarılık veya kolestaz LSM değerini etkileyebileceğinden bu durumlarda yapılması tavsiye edilmez.

2.5.3 BT, MR, MR Spektroskopisi

Hem bilgisayarlı tomografi (BT) hem de manyetik rezonans görüntüleme (MR), steatozu tanımlayabilir ancak inflamasyonu veya fibrozisi saptamak için yeterince duyarlı değildir. Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ise kantitatif ölçüm verme ve yüksek duyarlılık avantajına sahiptir ancak yaygın olarak bulunmaz.

131 malignite hastası için çekilen kontrastsız BT, kontrastlı BT veya MRG sonucunda hepatosteatoz saptama duyarlılıkları sırasıyla %33, 50 ve 88 olarak, spesifitesi ise sırasıyla yüzde 100, 83 ve yüzde 63 olarak saptanmıştır [64].

Bununla birlikte, diyabetli NAFLD riski taşıyan 33 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, karaciğer steatozu için faz MRG'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla yüzde 95 ve 98 idi [65].

MR-spektroskopi, hepatik yağ miktarının kantitatif ölçülmesini sağlar ve az miktarda yağlanmaları saptayabilir. MRS'yi 12 hastada karaciğer biyopsisi ile karşılaştıran bir çalışmada MRS ile intrahepatoselüler lipidin ölçümü ile sirozun histolojik değerlendirmesi arasında yakın bir ilişki bulunmuştur [66]. Bununla birlikte, tüm tarayıcılar, spektroskopik diziler elde etme yeteneğine sahip değildir ve rutin olarak kullanılmamaktadır.

2.6 BİYOPSİ

Karaciğer biyopsisi, NAFLD tanısı için altın standarttır. Ancak birçok durumda, diğer bozukluklar dışlandığında, hastanın öyküsüne, laboratuvar testlerine ve görüntüleme bulgularına dayanan bir ön tanı konulabilir. Klinik şüphe ile birlikte non-invaziv testlerin şüpheyi desteklemesi halinde karaciğer biyopsisi endikedir.

Ek olarak, görüntüleme çalışmaları ve laboratuvar testleri NAFLD'li hastaları NASH'li olanlardan güvenilir bir şekilde ayıramaz. NASH tanısını kesin olarak doğrulamak veya hariç tutmak ve hastalık şiddetini belirlemek için tek yol, karaciğer biyopsisidir.

Karaciğer biyopsisi önerilen durumlar;

1) Steatohepatit veya ileri derecede fibrozise sahip olma riskinde olan NAFLD'li hastalarda,

2)Fibroscan ile saptanmış karaciğer sertliği varlığı, metabolik sendrom, diyabet gibi risk faktörlerinin yanında NFS veya FIB-4 skor ile belirlenen yüksek riskli hastalarda,

3)Kronik karaciğer hastalığı bulguları olan, splenomegali, trombositopeni, ferritin>1,5 kat gibi destekleyici bulguları olan hastalarda,

4)NAFLD'ın yanında ayırıcı tanıdaki etyolojileri dışlamak adına karaciğer biyopsisi önerilir [67].

2.7 HİSTOPATOLOJİ

Klinik olarak yeterli bilgiye sahip bir patoloji raporu, 'NAFL, basit steatoz, 'NAFL ve inflamasyon' ve 'NASH (lobüler ve portal steatoz ile hepatoselüler balonlaşma) arasında bir ayrım içermelidir. Ciddiyet (hafif, orta veya şiddetli) hakkında bir yorum gerekmektedir.

NAFLD Aktivite Skoru (NAS) veya Steatoz-Aktivite-Fibrozis (SAF) gibi özel skorum sistemi kullanılabilir (Tablo 4) [68, 69]. Buna ek olarak fibrozun varlığı veya yokluğu açıklanmalıdır. Varsa, yer, miktar ve parankimal yeniden modelleme ile ilgili başka bir açıklama yapılmalıdır.

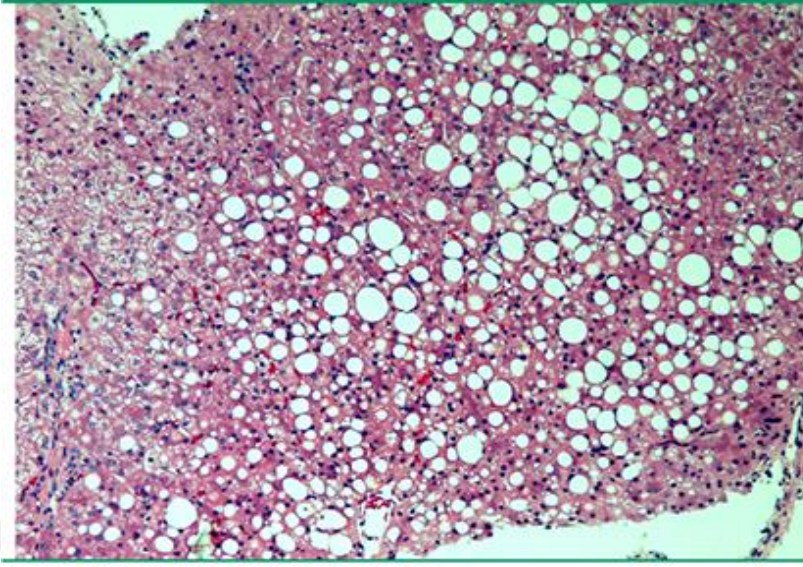
Tablo 4. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Aktivite Skoru (NAS)

Özellik	Puan	Kriter
A. Steatoz	0	<5%
	1	5 – 33%
	2	33 – 66%
	3	>66%
B. Lobuler İnflamasyon	0	Yok
	1	<2 odak/200x alan
	2	2 – 4 odak/200x alan
	3	>4 odak/200x alan
C. Balonlaşma	0	Yok
	1	Az miktarda balonlaşma
	2	Çok hücre/belirgin balonlaşma

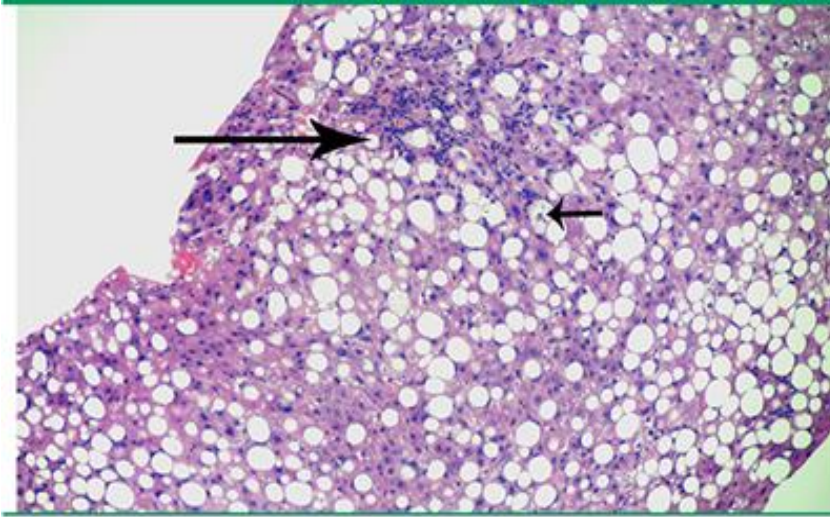
NAS 0 ila 8 arasındadır. Fibrozis NAS'a dahil değildir. 0-2 arası NASH için anlamlı değil, 3-4 borderline, 5-8 puanları NASH için kuvvetli pozitifliği ifade etmektedir. Pratikte NAS, NASH'ın histolojik tanısını koymak yerine NASH aktivitesini derecelendirmek için kullanılır (Tablo 4).

Steatoz-Aktivite-Fibrozis (SAF) sistemi ile NASH tanısı konulabilir. Steatoz, aktivite ve fibrozis ayrı ayrı değerlendirilir ve lobüler inflamasyon ve balonlama aktivitesi skorları toplamı ile aktivite skoru 2 veya daha büyük olan hastalara NASH tanısı konur.

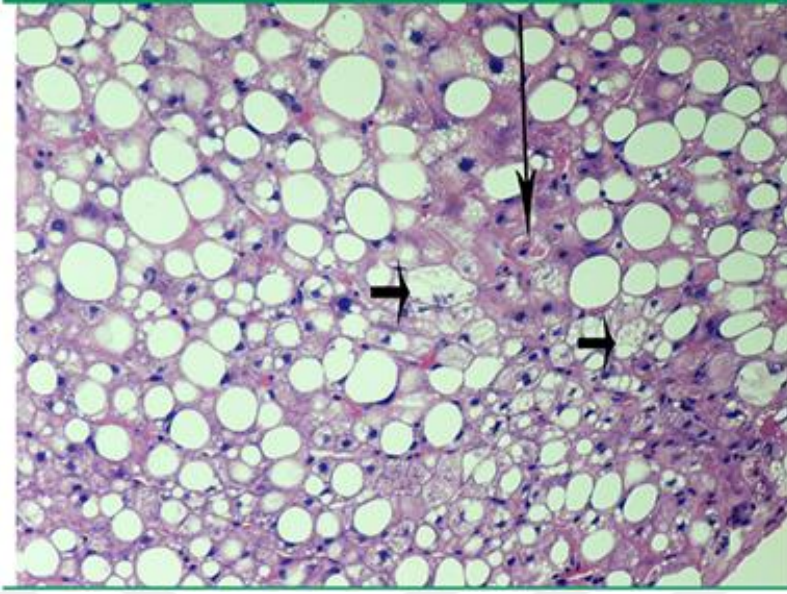
NAFLD Aktivite Skoru: Steatozis skoru 2



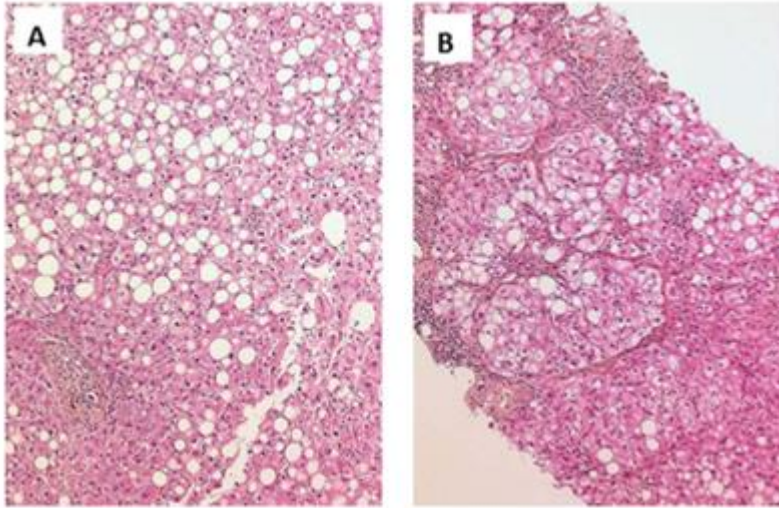
Şekil 3. Hepatik parankimin yaklaşık %50'sini etkileyen yağlı vakuoller, NAFLD aktivite skoru:2



Şekil 4. NAFLD aktivite skoru: 6 (Steatozis 3, lobuler inflamasyon 2, balonlaşma 1) *Uzun ok iki grup inflamatuvar hücreye işaret etmekte, kısa ok balonlaşmış hepatosite işaret etmekte.*



Şekil 5. NAFLD aktivite skoru: 4 (Steatozis 3, balonlaşma 1, lobuler inflamasyon 0) *Kısa ok balonlaşmış hepatositi; uzun ok Mallory-Denk hiyalini göstermekte. Anlamli inflamasyon bulunmamakta.*



Şekil 6. SAF: Steatoz-Aktivite-Fibrozis Skoru

Obez hastalarda karaciğer biyopsisi.

SAF skoru: S3A2F1; anlamlı steatozis, orta aktivite ve ılımlı fibrozis(A)

SAF skoru: S1A3F4; ciddi aktivite ve ılımlı steatozisin olduğu siroz (B)

2.8 NON-İNVAZİV TANI YÖNTEMLERİ

2.8.1 NAFLD'da Steatohepatiti Öngörmede Non-İnvaziv Tanı Yöntemleri

Metabolik sendrom, tip 2 diyabet, insülin rezistansı, hiperlipidemi, visseral obezite NAFLD'da steatohepatit varlığı için önemli prediktörler olarak kabul edilmektedir.

Radyolojik görüntülemelerin yanında Sitokeratin-18(CK-18) steatohepatiti öngörmede en yeni biyomarkır olarak çalışmalarda yer almaktadır ancak klinikte rutin kullanıma henüz geçilmemiştir [70].

2.8.2 NAFLD'da Fibrozisi Öngörmede Non-İnvaziv Tanı Yöntemleri

NAFLD'de gelişmiş fibrozis varlığını değerlendirmek için birçok test ve skarlama geliştirilmiştir;

-NAFLD fibrosis skoru (NFS; yaş, VKİ, glukoz/DM, AST, ALT, Platelet, Albumin) (Şekil 7)

-FIB-4 indeksi (yaş, platelet, AST, ALT) (Şekil 8)

-Aspartat aminotransferaz [AST] ile trombosit oranı indeksi [APRI])

-Serum biyobelirteçleri (ELF paneli, Fibrometer, FibroTest ve Hepascore) [71, 72]

NAFLD fibrosis score

Online calculator

Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. **The NAFLD fibrosis score**
A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD
Hepatology 2007;45(4):846-854 [doi:10.1002/hep.21496](https://doi.org/10.1002/hep.21496)

Age (years)

BMI (kg/m²)

IGF/diabetes ☐

AST

ALT

Platelets (×10⁹/l)

Albumin (g/l)

BMI: body mass index
IGF: impaired fasting glucose

Şekil 7. NAFLD Fibrozis Skoru

Fibrosis-4 (FIB-4) Index for Liver Fibrosis

Noninvasive estimate of liver scarring in HCV and HBV patients, to assess need for biopsy.

Age		years
AST Aspartate aminotransferase	Norm: 0 - 40	U/L
Platelet count	Norm: 150 - 350	×10 ⁹ /L ↗
ALT Alanine aminotransferase	Norm: 0 - 35	U/L

Şekil 8. Fibrozis-4(FIB-4) İndeksi

2.9 NAFLD DOĞAL SEYRİ VE SONUÇLARI

*NAFLD tanısı olan bireylerde olmayanlara göre genel mortalite yüksek saptanmıştır. NASH, değişken oranlarda fibrozis ile siroz ve karaciğer ilişkili mortalitede artışa sebep olmaktadır [73].

*NAFLD tanısı olan bireylerde en yaygın ölüm sebebi diğer metabolik hastalıklardan bağımsız olarak kardiyovasküler olaylardır.

*Karaciğer kaynaklı ölümler genel popülasyonda 12.sırada ölüm sebebidir, NAFLD tanısı olanlarda 2 veya 3.sıra sebep olarak gösterilmiştir [74].

* Kanser ilişkili mortalite, NAFLD'lı bireylerde ilk üç ölüm nedeni arasındadır [74].

* NAFLD'ın uzun dönem mortalite ile ilişkili en önemli histolojik özelliği fibrozisdir. Zon 3 sinüzoidal fibroz ve periportal fibrozdan (evre 2), ilerlemiş köprüleşme fibrozisi (evre 3) veya siroza (evre 4) fibrozis evreleri karaciğer kaynaklı ölümler için bağımsız prediktif değer taşır.

*Hepatosellüler kanser (HCC) nedenleri arasında NAFLD 3.sırayı almaktadır [75].

*Bir çalışmada HCC tanısı olanların %13'ünde siroz saptanmamıştır. NAFLD'ın siroz olmaksızın başka faktörler ile de HCC ye zemin hazırladığı savunulmaktadır [76].

Unutulmaması gereken önemli nokta şudur ki kriptojenik sirozun önemli bir kısmının 'burn-out NAFLD' olarak tanımlanan yağlı karaciğer zemininde gelişmiş olabileceği kabul edilmektedir. Kriptojenik sirozlu bu özel hasta grubu, metabolik risk faktörlerinin (T2DM, obezite ve MetS) belirgin yüksek prevalansına sahiptir. NAFLD'lı hastaları andırır, ancak patolojik değerlendirme nadiren NASH ile uyumlu histolojik özellikleri veya siroz varlığında steatozu rapor eder [77].

NASH, karaciğer naklinin ikinci en yaygın nedeni olarak sıralanmıştır ve gelecekte hepatit C virüsü (HCV) hastalarının küratif antiviral rejimler ile

tedavi edilmesinden dolayı gelecekte karaciğer naklinin en sık nedeni olması öngörülmektedir.

2.10 BİRİNCİL BAKIM, OBEZİTE VE DİYABETTE NAFLD TARANMASI

NAFLD açısından obezite ve diyabet gibi yüksek risk taşıyan bireylerde tarama yapılması toplum adına yararlı olabilir. Tip 2 diyabette NAFLD yüksek prevalansının yanı sıra mortaliteyi arttıran NASH ve ileri evre fibrozis de sık görülmektedir ancak NAFLD'nin doğal seyri, tedavi seçenekleri ve kost-efektivite bağlamındaki bilgi eksiklikleri nedeniyle farklı kılavuzlar farklı önerilerde bulunmuştur.

Karaciğer transaminaz değerlerinin NAFLD'da sıklıkla normal olduğu göz önüne alındığında tarama testi olarak kullanılması uygun olmayacaktır. Bunun yerine ultrason ve transient elastografi çok daha duyarlı olmakla birlikte tarama araçları olarak erken teşhiste yararlı olabilecekleri savunulmuştur. NAFLD ve NASH yüksek öngörüsü için klinik şüpheyeye ek olarak non-invasive testler, skorlamalar ve görüntülemelerin birlikte kullanılması önerilmektedir.

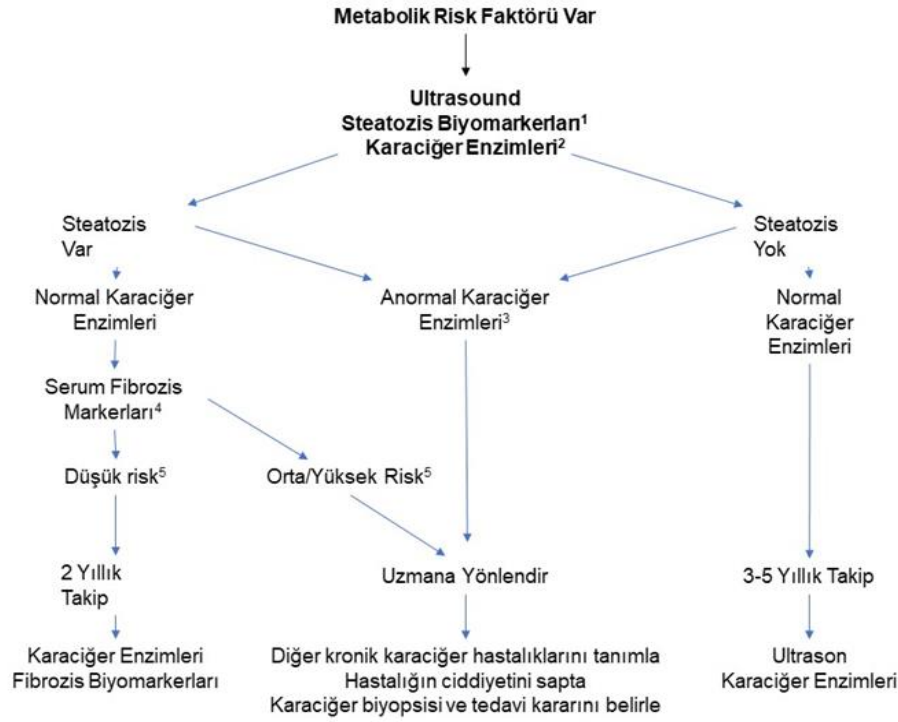
AASL (American Association for the Study of Liver) 2018 NAFLD kılavuzunda; obezite, diyabet, metabolik sendrom gibi komorbiditelerin NAFLD sıklığını anlamlı ölçüde artırdığı önemle belirtilmiş ancak kost-efektivite ve henüz yetersiz tedavi seçenekleri olması nedeniyle rutin NAFLD taraması önerilmemiştir.

EASL (European Association for the Study of Liver), EASD (European Association for the Study of Liver) ve EASO (European Association for the Study of Obesity) 2015 NAFLD kılavuzu; NAFLD saptanan bireylerde açlık glukozu, random glukoz ölçümü, 75 gr oral glukoz tolerans testi veya HbA1c ile diyabetin taranması, aynı şekilde tip 2 diyabet, obezite veya metabolik sendromu olan kişilerin karaciğer transaminaz değerlerine bakılmaksızın NAFLD'nin taranması gerektiğini kuvvetle önermiştir.

Bu kılavuzlar NAFLD saptanmasında tanıda ek veriler sağlaması nedeniyle birinci basamak olarak ultrasonu önermekle birlikte, non-invasiv belirteçler ve Fibroscan'ın NAFLD saptanmasında oldukça faydalı olduğunu, önemli sayıda karaciğer biyopsisine gerek kalmadan ileri evre fibrozis ve sirozu tespit ettiğini belirtmiştir.

Tablo 5. NAFLD Şüphesi Olan Hastalarda Evaluasyon Protokolü

BAŞLANGIÇ TETKİKLER	
	1. Alkol alımı <20g/gün (kadın), <30g/gün (erkek)
	2. Bireysel veya ailede diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık öyküsü
	3. Vücut kitle indeksi, bel çevresi, vücut ağırlığında değişme
	4. Hepatit B/Hepatit C enfeksiyonu
	5. Yağlanma ilişkili ilaç kullanımı
	6. Karaciğer transaminaz enzimleri(aspartat ve alanin transaminaz)
	7. Açlık glukozu, HbA1c, OGTT,HOMA-IR
	8. Tam kan sayımı
	9. Lipid profili, ürik asit düzeyi
	10. Ultrasonografi bulguları
İLERİ TETKİKLER	
	1. Ferritin ve transferrin saturasyonu ²
	2. Çöliak ve tiroid fonksiyon testleri
	3. Polikistik over sendromu bulguları
	4. Wilson hastalığı
	5. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği



Şekil 9. Metabolik risk faktörü ve NAFLD şüphesi varlığında tanısal akış şeması

¹Steatosis biyomarkerları: Fatty Liver Index, SteatoTest, NAFLD Fat score. ²Karaciğer enzimleri: ALT, AST, GGT ³ALT, AST, GGT’de üst limitin üstünde değer. ⁴ Serum fibrosis markerları: NAFLD Fibrosis Skoru (NFS), FIB, FibroTest, FibroMeter. ⁵ Düşük risk: fibrosis yok veya hafif fibrosis göstergesi; Orta/yüksek risk: anlamlı fibrosis veya siroz göstergesi

2.11 TEDAVİ

NAFLD yönetimi, karaciğer hastalığının yanı sıra obezite, hiperlipidemi, IR ve T2DM gibi ilişkili metabolik komorbiditelerin tedavisinden oluşmalıdır. Basit yağlanmanın yaşam tarzı değişikliği ile mükemmel prognoza sahip olduğu göz önünde bulundurulduğunda, öncelikle karaciğer hastalığını iyileştirmeye yönelik farmakolojik tedaviler, genellikle biyopsi ile kanıtlanmış NASH ve fibrosis olanlarla sınırlandırılmalıdır.

2.11.1 Yaşam Tarzı Değişikliği

Kilo kaybı genellikle ya hipokalorik diyetle ya da artmış fiziksel aktivite ile birlikte hepatosteatozu azaltır. Günlük 500-1000 kcal azaltma ile hipokalorik bir diyetin orta yoğunlukta egzersiz (150dk/hafta) ile kombinasyonu, kilo kaybını sağlıklı bir şekilde sürdürülebilir hale getirecek ve karaciğerde yağlanmayı azaltacaktır. Buna ek olarak insülin rezistansında azalma, diyabette iyi kan şekeri kontrolü ve kardiyovasküler korumaya katkı sağlayacaktır.

Steatozu iyileştirmek için vücut ağırlığının en az% 3 -% 5'lik kaybı gerekli olmakla birlikte, NASH'in histopatolojik özelliklerinin çoğunu iyileştirmek için daha fazla kilo kaybı (% 7 -% 10) gereklidir [78].

2.11.2 Metformin

Metformin kullanımı karaciğer aminotransferaz değerleri ve insülin rezistansında düzelmede etkili olsa da NASH'in histolojik iyileşmesine katkıda bulunmamakta, rutin kullanımı önerilmemektedir [79].

2.11.3 Tiazolidinedionlar

PPR-Gamma üzerinden glukoz ve lipid metabolizması üzerinde olumlu etkiler yapmaktadır. Rosiglitazon, obezite ve T2DM'de kullanılan bu ajanlar adipoz doku disfonksiyonunu geri çevirir, insülin duyarlılığını artırır ve NASH'de yararlı olabileceği gösterilmiştir. Ancak ilaca erişim sorunları ve kardiyovasküler olay sıklığı ile ilgili çelişkili çalışmalar nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır [80].

Pioglitazon ile diabetik NAFLD'ı olan hastalarda yapılan bir çalışmada pioglitazon verilen grupta insülin duyarlılığı artmış, aminotransferaz

düzeylerinde, inflamasyon, balonlaşma ve NAS skorlarında iyileşme gösterilmiştir [81].

Pioglitazon diyabetik ve non-diyabetiklerde biyopsi ile kanıtlanmış NASH varlığında kar-zarar oranına dikkat edilerek seçili hastalarda tedavide verilebilir.

2.11.4 Glukagon-like Peptit Analogları (GLP 1-Analogları)

Liraglutid ile yapılan bir çalışmada 48 hafta boyunca ilaç uygulanan 52 NASH hastasında steatohepatitte gerileme, fibrozis progresyonunda azalma ve anlamlı kilo kaybı görülmüştür [82]. Ancak kılavuzlar liraglutidin tedavide rutin kullanımı konusunda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmektedir.

2.11.5 E Vitamini

Günlük 800 IU / gün dozunda uygulanan E vitamini (rrr a-tokoferol), biyopsi ile kanıtlanmış NASH olan diyabetik olmayan yetişkinlerde karaciğer histolojisini iyileştirir ve bu nedenle bu hasta popülasyonu için düşünülebilir. Riskler ve faydalar tedaviye başlamadan önce her hasta ile tartışılmalıdır. Etkinliğini destekleyen başka veriler elde edilinceye kadar, E vitamini diyabetik hastalarda NASH, karaciğer biyopsisi olmayan NAFLD, NASH sirozu veya kriptojenik siroz tedavisinde önerilmemektedir [83].

2.11.6 Bariatrik Cerrahi

NAFLD veya NASH'i olan obez hastalarda bariatrik cerrahi uygun olabilir ancak cerrahinin tipi, etkinliği ve güvenilirliği net belirlenememiştir, vaka bazında düşünülmelidir.

2.11.7 Diğer

Ursodeoksikolik asitin NAFLD ve NASH tedavisinde yeri yoktur.

Omega-3 preparatlarının NAFLD ve NASH'te spesifik kullanımı yoktur ancak eşlik eden hipertrigilseridemi varlığında önerilir.

NAFLD'li hastalar kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altındadır. Bu nedenle, NAFLD'li tüm hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörlerinin agresif modifikasyonu göz önünde bulundurulmalıdır. NAFLD veya NASH'li hastalarda, statinlerin ciddi karaciğer hasarı açısından riski yüksek değildir. Statinler NAFLD ve NASH hastalarında dislipidemiye tedavi etmek için kullanılabilir. Statinler, NASH sirozu olan hastalarda kullanılabilirken dekompanse sirozlu hastalarda kaçınılmalıdır [84].

2.11.8 Umut Veren Ajanlar

Obetikolik asit (farnesoid X reseptör agonisti) ve Elafibranor (dual PPARa/d agonisti) NASH alanında faz 3 çalışmalarda test edilmektedir.

3. ARAÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Etik kurul onay tarihi: 03 Temmuz 2015, protokol numarası 09.2015.164) ve Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi (SAG-C-TUP-080715-0320). Çalışmaya dahil edilecek hastalara çalışma dizaynı ve amacı ayrıntılı olarak anlatıldı ve yazılı olarak bilgilendirilmiş onamları alındı (Ek-1,2).

3.2 Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Ağustos 2015-Ağustos 2017 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran 18-65 yaş arası 124 (n:124, Erkek/Kadın:46/78) tip 2 diyabetes mellitus tanılı hasta dahil edildi. Diyabet tanısı için 'American Diabetes Association '(ADA) kriterlerine uygunluk kabul edildi [85].

Dışlanma kriterleri;

1-Yağlı karaciğer hastalığı dışında eşlik eden kronik karaciğer hastalıkları olanlar (viral hepatit, otoimmün hepatitis vb.)

2- Aktif malignitesi olanlar

3- Ciddi kalp yetmezliği olan hastalar (New York Heart Association-Sınıf 3-4)

4- Son dönem böbrek yetmezliği olanlar (Glomerüler filtrasyon hızı<15 ml/dk)

5- Kadınlarda 20 gr/gün, erkeklerde 30gr/gün üzerinde alkol kullanımı olanlar

6- Yağlanmaya neden olabilecek ilaç kullanmakta olan hastalar (Amiodarone, Metotreksat, Tamoksifen vb.)

- 7- Gebelik,
 - 8- İmplant medikal cihazı (kardiyak pacemaker vb.) olanlar,
 - 9- Geçerli ve güvenilir CAP/LSM ölçümü alınamaması
- olarak belirlendi ve çalışmadan dışlandı.

3.3 Klinik Değerlendirme

Hastalara poliklinik başvurusunda çalışma hasta takip formu dolduruldu. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, bel çevresi(cm), kalça çevresi(cm), arteriyel tansiyon(mmHg) değerleri kaydedildi. Hastanın ek kronik hastalıkları, diyabet tanısı, sigara ve alkol kullanma durumu, kullandıkları ilaçları not edildi. Hastaların tam kan sayımı, biyokimya ve idrar tetkikleri değerlendirildi. Laboratuvar analizlerinden; trombosit, AST, ALT, kan üre azotu (BUN), kreatin(cr), tahmini glomerüler filtrasyon hızı(eGFR), glukoz, glikozile hemoglobin A1c (HbA1c), total kolesterol, LDL, HDL, Trigliserid, spot idrarda albümin, spot idrar kreatinin, insülin, c-peptit, TSH değerleri kaydedildi.

'Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) Index'(şekil 10) (www.mdcalc.com/homa-ir-homeostatic-model-assessment-insulin-resistance) [86] ile insülin rezistansı(IR), 'Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate(MDRD)' formülü ile eGFR (ml/dk(1.73m²) (şekil 11) (http://nephron.org/mdrd_gfr_si) [87], mikroalbüminüri spor idrar protein/spot idrar kreatinin değerleri oranlanarak hesaplandı. <30mg/gün: normal, 30-300 mg/gün: mikroalbüminüri, >300mg/gün: makroalbüminüri olarak kabul edildi. Vücut kitle indeksi (VKİ), kilonun boy² 'sine oranlanması ile bulundu (kg/m²). VKİ eşik değerler normal kilolu, fazla kilolu ve obezite için sırasıyla 18-24,9 kg/m², ≥25-30 kg/m², ≥30 kg/m² olarak referans alındı [88]. Glukoz, HbA1c ve lipid değerleri minimum 8 saat açlık sonrası bakıldı ve arteriyel tansiyon ölçümleri 15 dakika istirahat sonrası oturur pozisyonda 2 kez sağ koldan ölçüldü ve ortalaması alındı. AST için normal eşik değer <37U/L, ALT için <40 U/L kabul

edildi. Metabolik sendrom için “The National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel (NCEP/ATP III)” ve “International Diabetes Federation (IDF)” tarafından tanımlanan ATPIII kriterlerinden en az 3 tanesinin varlığı tanısal kabul edildi [89]. (Tablo 6)

HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance)

$$\text{Açlık Glukoz(mg/dL)} \times \text{Açlık İnsülin(uIU/mL)} / 405$$

Şekil 10. İnsülin direnci ölçümü için homeostatik model (HOMA-IR)

GLOMERÜL FİLTASYON HIZI (KISA MDRD FORMÜLÜ İLE HESAPLANMIŞ)

$$\text{FORMÜL : Glomerüler Filtrasyon Hızı} = 186 * \text{SerumKreat}^{-1.154} * \text{Yaş}^{-0.203} * \text{Cinsiyet} * \text{Irk}$$

* Kreatinin mg/dl :
* Yaş Yıl :
* Cinsiyet : Kadın (0.742) ▼
* Irk : Siyah (1.21) ▼

Şekil 11. Tahmini GFR hesaplama, ‘Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate (MDRD eGFR)’

Tablo 6. The National Cholesterol Education Program (NCEP/ATP III)”
Metabolik Sendrom tanı kriterleri

Abdominal obezite (bel çevresi erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm

Serum trigliserid seviyesi >150 mg/dL veya hipertrigliseridemi için ilaç alanlar

Serum HDL kolesterol düzeyi erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL veya düşük HDL için ilaç alanlar

Kan basıncı >130/85 mmHg olanlar veya antihipertansif ilaç alanlar

Açlık kan glukozu >100 mg/dL olanlar veya hiperglisemi için ilaç kullananlar

3.4 Fibroscan Uygulaması

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Enstitüsü’nde deneyim ve yetkinliğe sahip tek uygulayıcı tarafından Fibroscan ölçümleri yapıldı.

Fibroscan 502 (Echosens, Paris, Fransa) Transient Elastografi cihazı kullanıldı. Steatoz derecesini kantitatif olarak değerlendirme için CAP değerleri dB/m cinsinden, karaciğerin sertlik derecesini ve fibrozisini ölçmek için LSM değerleri kPa cinsinden ölçüldü. Hastalar en az 3 saatlik açlık sonrası sırtüstü yatırılarak elleri başının altına koyacak şekilde pozisyon verildi. Hastalar için uygun olan prob (M-prob, XL-prob; hastanın kilosu ve yağ dokusu kalınlığına göre) seçilerek karaciğer sağ lobda en uygun interkostal aralıktan mid-aksiller çizgi üzerinde ölçümler yapıldı. M-prob ile 25-65mm, XL-prob ile 35-75mm derinlikten ölçümler alındı. Hastalardan en az 10 geçerli ölçüm alınmış olması, LSM değeri için IQR/M oranının ≤ 0.3 olması güvenilir ölçüm olarak kabul edildi. Geçerli ölçüm alınması, ancak en az 10 geçerli ölçüme ulaşılamaması veya IQR/M oranının %30’dan büyük

olması ‘güvenilir olmayan ölçüm’olarak tanımlandı. Hiçbir geçerli ölçüm elde edilememesi ‘ölçüm başarısızlığı’ olarak belirlendi. İleri fibrozis [$\geq F3$] ve siroz [F4] tanımlamak için LSM eşik değerleri kullanıldı (M probu: $F3 = 9,6-11,4$ kPa, $F4 \geq 11,5$ kPa; XL probu: $F3 = 9,3-10,9$ kPa, $F4 \geq 11,0$ kPa) [1]. Daha önceki çalışmalarda bildirilen metodoloji ile uyumlu olarak, CAP değeri (100 ve 400 dB / m aralığında) en az 10 geçerli ölçümün medyan değeri idi [88]. Hafif, orta ve şiddetli steatoz CAP:222-232 dB / m, CAP:233-289 dB / m ve CAP: ≥ 290 dB / m olarak tanımlandı [1].

3.5 İstatistiksel Analiz

Normal dağılımlı veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilirken, çarpık(skewed) değişkenler için medyan ve çeyrekler arası aralıklar kullanıldı. Kategorik veriler sayısal olarak sunuldu. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman's korelasyon katsayısı kullanılarak test edildi. T2DM'li hastalarda CAP ve LSM'nin bağımsız belirleyicilerini tanımlamak için çok değişkenli basamaklı doğrusal regresyon analizleri kullanıldı. Tablo 7'de listelenen tüm değişkenlerin, prediktör/ortak değişken olarak çok değişkenli modele girişi yapıldı. Farklı transient elastografi ölçümleri (TE) ile tanımlı gruplar arasında ALT düzeylerinin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel hesaplamalar SPSS 20.0 yazılımı (IBM, Armonk, NY, ABD) ile gerçekleştirildi. P değerleri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. SONUÇ

T2DM olan ve TE incelemesi yapılan toplam 127 hastadan 3 hasta (%2,3) güvenilir olmayan sonuçlar nedeniyle dışlandı. Başarısız ölçümü olan (hiçbir geçerli ölçüm alınamayan) hasta yoktu. Çalışmanın analizleri toplam 124 hasta (n:124, 46 erkek, 78 kadın; ort. VKİ: $33,2 \pm 6,6 \text{ kg / m}^2$) ile yapıldı. Katılımcıların genel karakteristik özellikleri tablo 7'de gösterilmiştir.

4.1 Hepatik Fibrozis

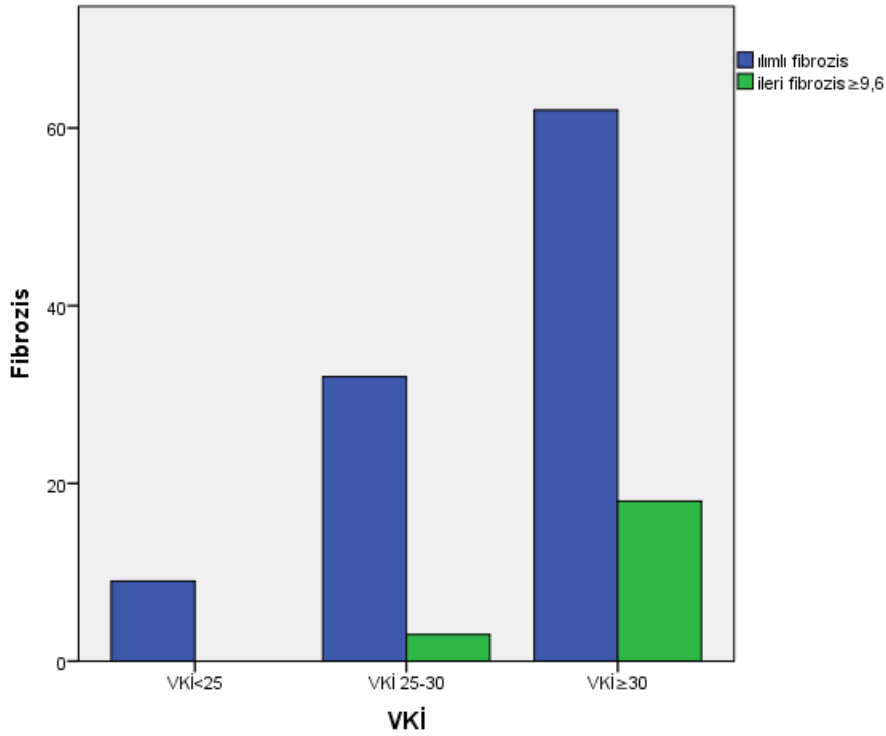
M prob 115 (%92,7) hastada, XL prob 9 (%7,3) hastada kullanıldı. Ortalama LSM değeri $7,1 \pm 3,4 \text{ kPa}$ (minimum 2,9 kPa ve maksimum 25,1 kPa) saptandı. Prob spesifik LSM eşik değerleri kullanıldığında, sırasıyla ileri fibrozis ($\geq F3$) ve sirozlu (F4) hasta sayıları 21 (%16,9) ve 10 (%8,0) olarak bulundu. Vücut kitle indeksi (VKİ) ($r = 0.41$, $P < 0.001$), bel çevresi ($r = 0.36$, $P < 0.001$), kalça çevresi ($r = 0.32$, $P < 0.001$), sistolik kan basıncı ($r = 0.23$, $P = 0.01$), diyastolik kan basıncı ($r = 0.21$, $P = 0.02$) ve AST değerleri ($r = 0.29$, $P < 0.001$) ile LSM değerleri arasında anlamlı korelasyon bulundu. Çok değişkenli basamaklı doğrusal regresyon analizlerinde VKİ, LSM'nin tek bağımsız belirleyicisi olarak bulundu ($\beta = 0.35$, $t = 4.1$, $P < 0.001$).

Tablo 7. Çalışmaya katılan 124 hastanın karakteristik özellikleri

Cinsiyet, Kadın/Erkek	78/46
Yaş	53±7
Boy, cm	161±9
Kilo, kg	86±16
Bel çevresi, cm	111±13
Kalça çevresi, cm	113±11
Sistolik kan basıncı, mmHg	139±19
Diyastolik kan basıncı, mmHg	78±10
Vücut kitle indeksi (VKİ)kg/m ²	33±6
Hipertansiyon öyküsü, var/yok	75/49
Hiperlipidemi var/yok	77/47
Sigara, hiç içmemiş/eski içici/aktif içici	72/52/0
Diyabet yaşı	8±6
Oral antidiyabetik kullanımı	97
İnsülin kullanımı	53
Açlık glukozu, mg/dL	149±68
HbA1c, %	7,0±1,0
HOMA-IR*	4,6 (2,9-6.5)
AST, U/L normal/yüksek	100/24
ALT, U/L normal/yüksek	87/37
Kreatinin, mg/dL	0,8±0,3
Glomerüler filtrasyon oranı, eGFR	96±27
Albüminüri, yok/mikroalbüminüri/makroalbüminüri	20/66/34
Total kolesterol, mg/dL	213±46
Trigliserit, mg/dL	176±136
HDL, mg/dL	49±13
LDL, mg/dL	129±40
Platelet, x10 ³ /µL	277±63
Metabolik sendrom, var/yok	96/28
CAP skoru, dB/m	317±54
LSM skoru, kPa	7,1±3,4
Steatozis, var/yok	117/7
İleri evre fibrozis (≥F3)	21

HbA1c:hemoglobin A1c, HOMA-IR:açlık glukozu mg/dL x açlık insülini uIU/mL/405 mg/dL, AST:aspartat aminotransferaz, normal:<37 U/L, ALT: alanin aminotransferaz, normal:<40 U/L, eGFR: MDRD ile hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon oranı, mikroalbüminüri yok:<30mg/gün, mikroalbüminüri: 30-300 mg/gün, makroalbüminüri: >300mg/gün, metabolik sendromu: NCEP/ATPIII kriterleri, CAP:controlled attenuation parameter, steatozis var>222 dB/m, LSM: liver stiffness measurement, ılımlı fibrozis <9,6 kPa, ileri fibrozis ≥9,6 kPa

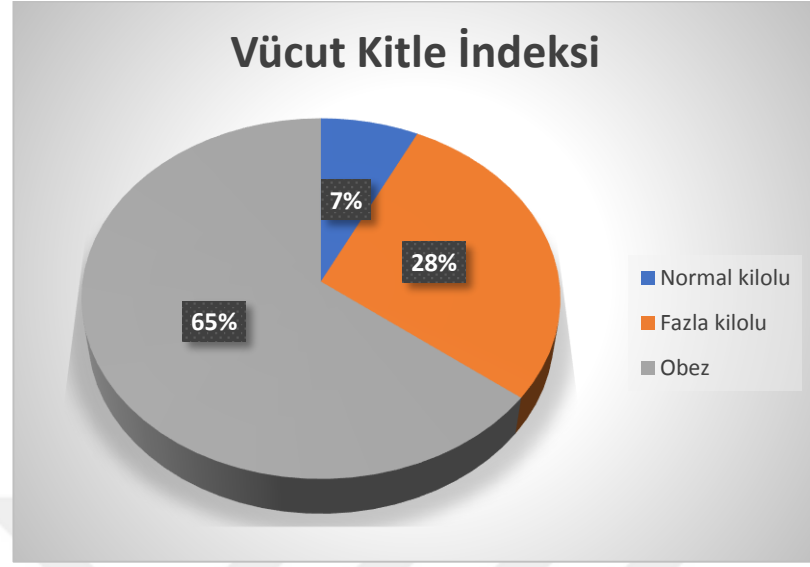
*İnsülin kullanmayan hastalardaki HOMA-IR değeri



Şekil 12. Vücut kitle indeksine (VKİ) göre fibrozis oranları

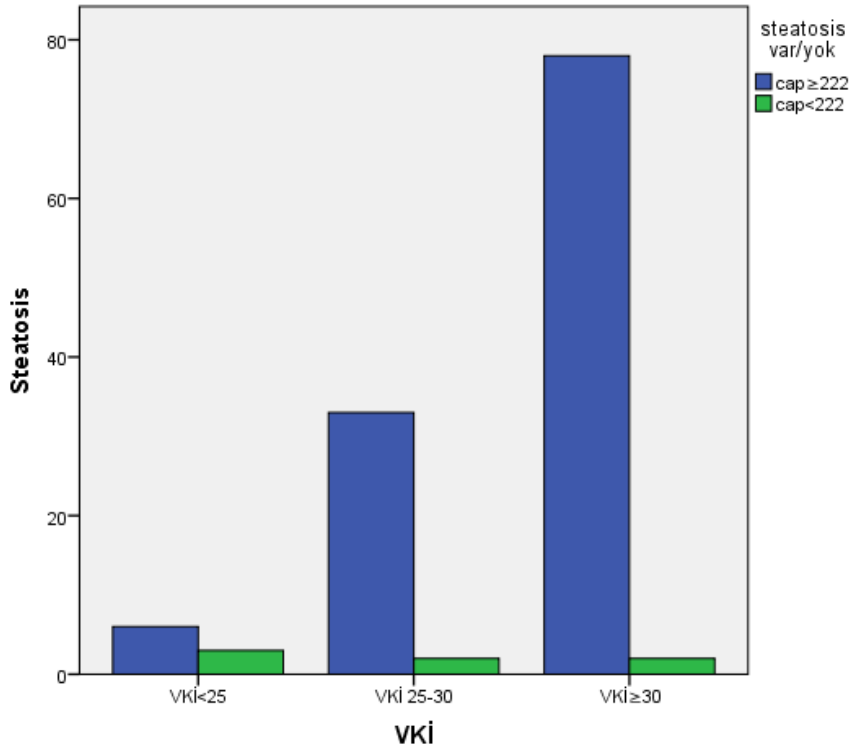
4.2 Hepatik Steatozis

CAP değerleri minimum 184 dB/m ve maksimum 400 dB/m ile ortalama 317 ± 54 dB/m olarak saptandı. Hastaların büyük çoğunluğunda transient elastografi tanımlı hepatik steatoz (CAP> 222 dB/m) saptanmıştır (n = 117, %94,3). Hafif, orta ve şiddetli steatoz sırasıyla 0, 29 ve 88 hastada tespit edildi. Tek değişkenli korelasyon analizleri, CAP değerlerinin VKİ (r = 0.47, P <0.001), bel çevresi (r = 0.44, P <0.001), kalça çevresi (r = 0.33, P <0.001), AST (r = 0.20 P= 0.02), ALT (r = 0.22, P = 0.01), trigliserid (r = 0.25, P = 0.006) ve toplam kolesterol (r = 0.19, P = 0.02) değerleri ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu gösterdi. Çok değişkenli basamaklı doğrusal regresyon analizlerinde VKİ, CAP'nin tek bağımsız belirleyicisi olmuştur (beta = 0.46, t = 5.5, P <0.001).



Şekil 13. Çalışmaya katılan diyabetik hastaların vücut kitle indeksi oranları

Normal kilolu: VKİ <25, fazla kilolu: VKİ 25-30, obez: VKİ ≥30



Şekil 14. Vücut kitle indeksine göre steatozis oranları

4.3 TE Tanımlı Fibrozis Ve Steatozlu Hastalarda ALT Düzeyleri

Karaciğer enzimleri, klinik pratikte NAFLD'ı taramak için yaygın olarak kullanıldığından TE-tanımlı hepatik fibrozis ve steatozisin T2DM'li hastalarda ALT düzeyleri ile ilişkisini incelemeyi de amaçladık (Tablo 8). F3 / 4 fibrozisi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, F3 fibrozisli hastalarda daha yüksek ALT düzeyleri ($P < 0.05$) gözlemlendi ancak F4 fibrozu olanlarda gözlenmedi ($P = 0.54$). Orta ve şiddetli yağlanmaya sahip her iki hasta grubu (S2, S3) da olmayanlara göre daha yüksek ALT seviyelerine sahipti (her ikisi grupta $P < 0.05$). Bununla birlikte, ALT değerleri steatoz şiddetine göre anlamlı farklılık göstermedi ($P = 0.69$).

Tablo 8. Transient elastografi ile tanımlanmış hepatik fibrozis ve steatozisin T2DM'li hastalarda ALT düzeyleri ile ilişkisi

Fibrozis derecesi			
	Yok-F3/4	$\geq F3$	F4
ALT, U/L	21 (17–29)	39 (23–50)	24 (19–35)
Steatozis derecesi			
	Yok	Orta	İleri
ALT, U/L	19 (15–30)	31 (22–47)	34 (20–54)

5. TARTIŞMA

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) toplumda görülen en sık kronik karaciğer hastalığıdır [1]. NAFLD basit yağlanma veya inflamasyon, balonlaşma ve fibrozisin eşlik edebildiği non-alkolik steatohepatiti (NASH) şeklinde karşımıza çıkabilir. NAFLD siroza ilerleyebilmesi ve hepatosellüler kansere neden olabilmesi sebebiyle klinik olarak önemli bir antite haline gelmiştir. Yapılan meta-analizlerle NAFLD'nin evrensel prevalansı %25 (22-28) ile en yüksek Orta Doğu ve Güney Amerika'da, Afrika'da en düşük olarak saptanmıştır. NAFLD ile ilişkili metabolik komorbiditeler obezite (%51), tip 2 diyabet (%22), hiperlipidemi (%69), hipertansiyon (%39) ve metabolik sendrom olarak saptanmıştır.

NASH'daki fibrozis progresyon oranı %40 ve ortalama yıllık ilerleme hızı 0,09 olarak bulunmuştur. NAFLD hastaları arasında HCC insidansı 1.000 kişi-yıl başına 0.44 olarak görülmüştür[20].

NAFLD etyolojisine bakıldığında en önemli predispozan faktörler arasında diyabetes mellitus, hiperlipidemi, obezite ve metabolik sendrom dikkati çekmektedir. Bu birlikteliklerin temel patofizyolojisinde en önemli rolü insülin rezistansı oynamaktadır ancak multifatöriyel olduğu düşünülmektedir.

Diyabet ve NAFLD sıklığı göz önünde bulundurulduğunda özellikle komorbiditeleri ve ek risk faktörleri bulunan bireylerde yağlı karaciğerin non-invaziv yöntemlerle taranması faydalı olacaktır. Yağlı karaciğerin uzun dönem asemptomatik kalması, fizik muayene bulgusunun siroz dönemine kadar olmaması ve karaciğer transaminazlarının çoğu hastada normal olması nedeniyle tanıda gecikme ve siroza gidiş önüne geçilemez hale gelmektedir.

Bu çalışmada tip 2 diyabet tanılı 124 hastaya Fibroscan uygulandı. Çalışmamızda deneyimli (>3000 ölçüm) tek uygulayıcı tüm transient elastografi ölçümlerini optimal şekilde almış ve CAP ile hepatositlerde %10'luk düzeydeki dahi yağlanmayı saptayabilmiştir. Uygulayıcının deneyimi,

Fibroscan ölçümlerinin geçerli ve güvenilir olmasında kilit noktadır. CAP ile eş zamanlı LSM ölçümleri sayesinde yağlanma kantitatif olarak gösterilmenin yanı sıra karaciğerdeki sertlik derecesi ile hastalığın ciddiyeti saptanmıştır. Klinik pratikte yağlı karaciğerin saptanmasında birinci basamak olan ultrasonografiye üstünlüğü buradadır.

Çalışmaya katılan hastaların büyük çoğunluğunda karaciğerde yağlanma ve artmış karaciğer sertliği saptanmıştır. En dikkat çekici hasta popülasyonu ise diyabetik olup asemptomatik ve normal karaciğer transaminaz, platelet, protrombin zamanı gibi laboratuvar verilerine sahip olan ileri evre fibrozis- sirozu destekleyen bulguların saptandığı grup olmuştur. Bu hastalar klinik bulguları ile birlikte değerlendirilmiş, zeminde yatan ek kronik karaciğer hastalıkları ileri tetkiklerle evaluate edilmiş ve endikasyonu olanlar karaciğer biyopsisine yönlendirilmiştir. Bu verilerin ileri çalışmalarımızda sunulması planlanmıştır.

Artan kanıtlar, NAFLD epidemiyolojisinin etnik yapıdan da önemli ölçüde etkilendiğini göstermektedir [90]. Bu nedenle, daha önce farklı coğrafik popülasyonlarda klinik olarak yararlı olduğu gösterilen TE'nin, tip 2 diyabetik Türk popülasyonunda da yüksek riskli bir kohortta hepatik fibrozis ve steatozun tanımlanması için non-invazif tarama modalitesi olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırdık [91-93]. Çalışmamızın sonucunda ilk olarak, hastalarda TE-tanımlı ileri fibrozis ($\geq F3$) ve sirozun (F4), sırasıyla %16,9 ve %8,0 oranında mevcut olduğunu gösterdik. İkincisi, TE-tanımlı steatozu, hastalarımızın %94'ünde saptadık. Dikkat çekici bir şekilde, tüm steatoz vakaları orta dereceden şiddetliydi, hafif formlar gözlemlenmedi.

Çalışmamızın bir diğer önemli sonucu olarak VKİ, çok değişkenli analizde hem TE tanımlı fibrozis hem de steatozun tek bağımsız belirleyicisi olarak tanımlandı. Laboratuvar tetkikleri incelendiğinde klinik pratikte NAFLD'ın taranmasında en yaygın olarak kullanılan ALT seviyeleri TE-tanımlı sirozlu hastalarda şaşırtıcı şekilde değişmemişti ve farklı TE-teşhisi steatoz dereceleri arasında ayırım yapmadı. Tüm sonuçlar birlikte ele alındığında, bizim sonuçlarımız bir Türk örnekleminde T2DM'li hastalarda hepatik

tutulumu tanımlamak için TE'nin klinik olarak yararlı bir invaziv olmayan tarama modalitesi olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda Türk T2DM'li hastalarında Romanya [91], Hong Kong [1], Kore [92] ve Fransa [93] gibi daha önce yapılan çalışmalara paralel olarak hepatik fibrozis ve steatoz yaygın olarak saptandı. TE'nin geleneksel ultrason üzerindeki iyi bilinen avantajları nedeniyle (örn. Fibrozis ve hatta düşük dereceli yağ birikimini tanımlama, makine ve operatör bağımlılığı riskinin tecrübe ile düşük olması) bu yüksek riskli grupta değerli bir tarama modalitesi olarak kullanılabileceğine inanıyoruz. Çalışmamızda VKİ ile fibrozis ve / steatoz arasında güçlü bir ilişki olması nedeniyle TE'nin fazla kilolu / obez olan T2DM hastaları için özellikle önerilmesi oldukça yararlıdır. Bununla birlikte, bu görüntüleme modalitesinin maliyet-etkinliği, büyük ölçekte uygulamaya geçmeden önce beklenen faydalara göre değerlendirilmelidir [94]. Farklı toplumlarda yaşam tarzları, kalori tüketimi, fiziksel aktivite düzeyleri ve NAFLD'nin genetik belirleyicileri açısından farklılık gösterebilmektedir. Çalışmamızda hastalar eş zamanlı ultrasonografi ile değerlendirilmedi, farklı çalışmalarda ultrasonografi ile transient elastografinin duyarlılık ile eş zamanlı maliyet-etkinliğinin bir arada kıyaslanması faydalı olacaktır. Bununla birlikte, şu andaki verilerimiz, karaciğer enzimlerinin tek başına ölçümü T2DM tanısında karaciğer tutulumunu tespit etmek için yeterli olmadığını kuvvetle göstermektedir. Bu sebeple klinik şüphe halinde laboratuvar değerleri radyolojik bir yöntem ile desteklenmelidir.

Etik nedenlerden ötürü çalışmamızda TE bulgularının tanısal doğrulanması için karaciğer biyopsisi yapılamamıştır. Bizim örneğimizde TE tanımlı steatoz prevalansının çok yüksek (%94,3) olmasına rağmen, verilerimizin yayınlanmış literatürle uyumlu olduğuna inanıyoruz. Örneğin, Hong Kong'da Kwok ve ark. [1], TE tanımlı steatoz için %70'lik bir prevalansı bildirmişlerdir. Benzer olarak yüksek steatoz oranlarının yanında hasta profillerinin bizim çalışmamızdaki VKİ değerlerinden daha düşük (sırasıyla 26,6'ya karşılık $33,2 \pm 6,6$ kg / m²) olduğunu gördük. Mevcut çalışmamızın örneklem büyüklüğü nispeten küçük olduğu için, bulgularımızın genellenebilirliğinin daha büyük araştırmalarda doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmamızda LSM ve CAP değerlerinin tekrarlanan veya seri ölçümleri mevcut değildi. Bununla birlikte, çalışmamızın bir güçlü yanı, güvenilir olmayan ölçümleri olan hasta sayısını 3'tü ($n = 3$), bu uygulayıcı deneyimine ve obez hastalarda XL-prob kullanılmasına atfedildi.

Masarone M. Ve arkadaşlarının 2017'de yayınlamış oldukları çalışmalarında metabolik sendrom (MS) ve T2DM tanılı hastalarda NAFLD sıklığının invaziv olarak saptanması amaçlanmıştır. 135 metabolik sendrom ve 63 T2DM tanılı hastaya karaciğer biyopsisi uygulanmış ve NAFLD varlığı araştırılmıştır. MS hastalarında NAFLD prevalansı %94,8 ve T2DM hastalarında %100 olarak görülmüştür. NASH ise MS hastalarının %58,5'inde, T2DM hastalarının %96,8'inde saptanmıştır. Bu çalışma da karaciğer biyopsisi kullanarak çalışmamıza paralel olarak T2DM veya MS'li hastaların hemen hemen hepsinin NAFLD ve NASH'e sahip olduğunu ortaya koymuştur.[95]

Sonuç olarak çalışmamızda, tip 2 diyabetli hastalarda hepatik fibrozis (LSM) ve steatozun (CAP) eş zamanlı taranması için transient elastografinin kullanılması, farklı etnik gruplarda olduğu gibi Türk popülasyonda da faydalı bulunmuş, daha önceki kanıtları desteklenmiştir.

6. EKLER

EK-1: HASTA BİLGİLENDİRME FORMU

Çalışmanın adı: Tip 2 diyabetli hastalarda karaciğer sertliğinin ve yağlanmasının Fibroscan ile saptanması

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) dünyada en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır, siroza ilerleyebilir. Diyabeti (şeker hastalığı) olan hastalarda yağlı karaciğer hastalığı diyabeti olmayan hastalara göre daha sık görülmektedir. Yağlı karaciğer hastalığı zamanla karaciğerde hasara yol açarak karaciğerin sertleşip siroza ilerlemesine yol açabilir. Fibroscan cihazı karaciğerin sertliğini ve içindeki yağ miktarını ölçmeye yarayan ultrason gibi bir cihazdır. Fibroscan ölçümü, ağrısız, zararsız bir işlemdir, ortalama 5 dakika sürer. Bu ölçüm sonucunda karaciğerindeki olası hasar ve yağlanma miktarı söylenebilir. Bizim bu bilimsel araştırmadaki amacımız karaciğerinizin sertliğini ve yağ miktarını ölçmektir. Böylece şeker hastalarında hangi oranda karaciğer hasarı ve yağlanma olduğunu ortaya çıkarabileceğiz

Araştırmaya katılmak tamamen sizin kararınızdır. Çalışmaya katılmayı reddetmek veya çalışmadan ayrılmayı istemek durumunda poliklinik takibinizde herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmaya katılmak, size ek bir yük getirmeyecektir. Elde edilen veriler, ilgili kişilerce değerlendirilebilir ve bilimsel toplantılarda sunulabilir. Ancak tüm sunumlarda kimliğiniz gizli tutulacaktır.

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU

Çalışmanın Adı:

Tip 2 diyabetli hastalarda karaciğer sertliğinin ve yağlanması Fibroscan ile saptanması

Araştırmacılar: Dr. Meryem Demir, Prof. Dr. Oğuzhan Deyneli, Prof. Dr. Yusuf Yılmaz

Bana sunulan metni okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını tamamen anladım. Bu çalışmayı reddetme hakkına sahip olduğum ve katılmayı reddettiğim takdirde takip ve tedavimde herhangi bir aksama olmayacağı anlatıldı.

Bu çalışmaya, kendi isteğimle ve hiçbir baskı altında olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:

Adı-soyadı

İmza

Hasta

Doktor

Tanık

EK 2-Hasta takip formu

Adı Soyadı:

Tarih:

Doğum Tarihi ve Yaş:

Dosya no:

Cinsiyeti:

Boy:

Kg:

BMI:

Bel Çev:

Kalça Çev:

TA(mmHg):

Eşlik eden hastalıklar:

HT, Hiperlipidemi

Diğer:

Kullandığı ilaçlar:

Sigara(paket/yıl):

Alkol (gr/gün).

Diyabet yaşı(yıl):

AST		HbA1c	
ALT		Total kolesterol	
PLT		LDL	
Glukoz		HDL	
BUN		Trigliserid	
Cr		İnsülin	
GFR		C-peptit	
Mikroalbüminüri			
İdrarda albümin/Cr oranı			

Fibroscan sonucu: LSM:

CAP:

Metabolik Sendrom ATP III (≥ 3 kriter)	
Glukoz ≥ 100	
HDL < 40 mg/dl(E), < 50 mg/dl(K)	
TG ≥ 150 mg/dl veya tedavi alıyor	
TA $\geq 130/85$ veya tedavi alıyor	
Bel Çevresi ≥ 102 (E), ≥ 88 (K)	

7. KAYNAKLAR

1. Kwok, R., et al., *Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study*. Gut, 2016. **65**(8): p. 1359-68.
2. Bhala, N., et al., *The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study*. Hepatology, 2011. **54**(4): p. 1208-1216.
3. Wong, V.W., et al., *Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years*. Gut, 2010. **59**(7): p. 969-74.
4. Festi, D., et al., *Review article: the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease -- availability and accuracy of non-invasive methods*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2013. **37**(4): p. 392-400.
5. Amarapurkar, D.N., et al., *How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences?* Journal Of Gastroenterology And Hepatology, 2007. **22**(6): p. 788-93.
6. Ludwig, J., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease*. Mayo Clinic Proceedings, 1980. **55**(7): p. 434-8.
7. Satman, I., et al., *Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults*. European journal of epidemiology, 2013. **28**(2): p. 169-180.
8. Lima, M.L., et al., *Hepatic histopathology of patients with morbid obesity submitted to gastric bypass*. Obesity Surgery, 2005. **15**(5): p. 661-9.
9. Alahdab, Y.Ö. and Y. Yılmaz, *Transient Elastografi (Fibroscan®): Karaciğer Fibrozisinin Değerlendirilmesinde Yeni Ufuk*. Güncel Gastroenteroloji. **17**: p. 59-64.
10. Alkhouri, N. and A.E. Feldstein, *Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: Are we there yet?* Metabolism: Clinical And Experimental, 2016. **65**(8): p. 1087-95.
11. Angulo, P., et al., *The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD*. Hepatology (Baltimore, Md), 2007. **45**(4): p. 846-54.
12. Chalasani, N., et al., *The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology, 2018. **67**(1): p. 328-357.
13. Kleiner, D.E. and E.M. Brunt, *Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research*. Seminars In Liver Disease, 2012. **32**(1): p. 3-13.
14. Bedossa, P., *Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology (Baltimore, Md), 2014. **60**(2): p. 565-75.
15. Sanyal, A.J., et al., *Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology (Baltimore, Md), 2011. **54**(1): p. 344-53.
16. Sung, K.-C., S.H. Wild, and C.D. Byrne, *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): p. 1040-1045.

17. Tsuneto, A., et al., *Fatty liver incidence and predictive variables*. Hypertension Research: Official Journal Of The Japanese Society Of Hypertension, 2010. **33**(6): p. 638-43.
18. Wong, V.W., et al., *Incidence of non-alcoholic fatty liver disease in Hong Kong: a population study with paired proton-magnetic resonance spectroscopy*. Journal Of Hepatology, 2015. **62**(1): p. 182-9.
19. Whalley, S., et al., *Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs*. Clinical Medicine (London, England), 2007. **7**(2): p. 119-24.
20. Younossi, Z.M., et al., *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes*. Hepatology (Baltimore, Md), 2016. **64**(1): p. 73-84.
21. Golabi, P., et al., *Current complications and challenges in nonalcoholic steatohepatitis screening and diagnosis*. Expert Review Of Gastroenterology & Hepatology, 2016. **10**(1): p. 63-71.
22. Okur, G. and Z. Karacaer, *The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in healthy young persons*. Northern clinics of Istanbul, 2016. **3**(2): p. 111.
23. Kaya, E., et al., *Prevalence of hepatic steatosis in apparently healthy medical students: a transient elastography study on the basis of a controlled attenuation parameter*. European journal of gastroenterology & hepatology, 2016. **28**(11): p. 1264-1267.
24. Fujioka, K., *Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities*. Diabetes, Obesity & Metabolism, 2015. **17**(11): p. 1021-32.
25. VanWagner, L.B. and M.E. Rinella, *Extrahepatic Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Current Hepatology Reports, 2016. **15**(2): p. 75-85.
26. Subichin, M., et al., *Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery*. Surgery For Obesity And Related Diseases: Official Journal Of The American Society For Bariatric Surgery, 2015. **11**(1): p. 137-41.
27. Leite, N.C., et al., *Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus*. Liver International: Official Journal Of The International Association For The Study Of The Liver, 2009. **29**(1): p. 113-9.
28. Prashanth, M., et al., *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus*. The Journal Of The Association Of Physicians Of India, 2009. **57**: p. 205-10.
29. Fan, N., et al., *Sex-Specific Association between Serum Uric Acid and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetic Patients*. Journal Of Diabetes Research, 2016. **2016**: p. 3805372.
30. Yilmaz, Y., et al., *Not only type 2 diabetes but also prediabetes is associated with portal inflammation and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. Journal of Diabetes and its Complications, 2014. **28**(3): p. 328-331.
31. Wu, K.T., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol*. Journal Of Clinical Lipidology, 2016. **10**(2): p. 420-5 e1.
32. Park, K.S., et al., *Factors associated or related to with pathological severity of nonalcoholic fatty liver disease*. The Korean Journal Of Internal Medicine, 2004. **19**(1): p. 19-26.
33. Dongiovanni, P., Q.M. Anstee, and L. Valenti, *Genetic predisposition in NAFLD and NASH: impact on severity of liver disease and response to treatment*. Current Pharmaceutical Design, 2013. **19**(29): p. 5219-38.

34. Day, C.P. and O.F. James, *Steatohepatitis: a tale of two "hits"?* 1998, Elsevier.
35. Tilg, H. and A.R. Moschen, *Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis*. *Hepatology*, 2010. **52**(5): p. 1836-1846.
36. Yilmaz, Y., *is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions?* *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2012. **36**(9): p. 815-823.
37. Donnelly, K.L., et al., *Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. *The Journal Of Clinical Investigation*, 2005. **115**(5): p. 1343-51.
38. Letteron, P., et al., *Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein: another mechanism for drug-induced steatosis in mice*. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2003. **38**(1): p. 133-40.
39. Kajikawa, S., et al., *Highly purified eicosapentaenoic acid ethyl ester prevents development of steatosis and hepatic fibrosis in rats*. *Digestive Diseases And Sciences*, 2010. **55**(3): p. 631-41.
40. Ip, E., et al., *Central role of PPARalpha-dependent hepatic lipid turnover in dietary steatohepatitis in mice*. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2003. **38**(1): p. 123-32.
41. Xu, A., et al., *The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice*. *The Journal Of Clinical Investigation*, 2003. **112**(1): p. 91-100.
42. Chitturi, S., et al., *NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome*. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2002. **35**(2): p. 373-9.
43. Ratzl, V., et al., *Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α ; and - δ ; Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening*. *Gastroenterology*, 2016. **150**(5): p. 1147-1159 e5.
44. Kelley, D.E., et al., *Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance*. *American Journal Of Physiology Endocrinology And Metabolism*, 2003. **285**(4): p. E906-16.
45. Neuschwander-Tetri, B.A., et al., *Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial*. *Lancet (London, England)*, 2015. **385**(9972): p. 956-65.
46. Yang, J.D., et al., *Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis*. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2014. **59**(4): p. 1406-14.
47. Baskol, G., M. Baskol, and D. Kocer, *Oxidative stress and antioxidant defenses in serum of patients with non-alcoholic steatohepatitis*. *Clinical Biochemistry*, 2007. **40**(11): p. 776-80.
48. Solanas-Barca, M., et al., *Mutations in HFE causing hemochromatosis are associated with primary hypertriglyceridemia*. *The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism*, 2009. **94**(11): p. 4391-7.
49. Crespo, J., et al., *Plasma leptin and TNF-alpha levels in chronic hepatitis C patients and their relationship to hepatic fibrosis*. *Digestive Diseases And Sciences*, 2002. **47**(7): p. 1604-10.
50. Angulo, P., et al., *Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease*. *Journal Of Hepatology*, 2004. **41**(6): p. 943-9.

51. Savvidou, S., et al., *Low serum adiponectin levels are predictive of advanced hepatic fibrosis in patients with NAFLD*. Journal Of Clinical Gastroenterology, 2009. **43**(8): p. 765-72.
52. Satoh, H., et al., *Adenovirus-mediated chronic "hyper-resistinemia" leads to in vivo insulin resistance in normal rats*. The Journal Of Clinical Investigation, 2004. **114**(2): p. 224-31.
53. Miele, L., et al., *Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology (Baltimore, Md), 2009. **49**(6): p. 1877-87.
54. Aron-Wisnewsky, J., et al., *Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese*. Journal Of Hepatology, 2012. **56**(1): p. 225-33.
55. Wouters, K., et al., *Dietary cholesterol, rather than liver steatosis, leads to hepatic inflammation in hyperlipidemic mouse models of nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology (Baltimore, Md), 2008. **48**(2): p. 474-86.
56. Sheth, S.G. and S. Chopra, *Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults*. Waltham (MA): UpToDate, 2017.
57. Amarapurkar, D., et al., *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study*. Annals Of Hepatology, 2007. **6**(3): p. 161-3.
58. Angulo, P., et al., *Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology (Baltimore, Md), 1999. **30**(6): p. 1356-62.
59. Kowdley, K.V., et al., *Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology (Baltimore, Md), 2012. **55**(1): p. 77-85.
60. Hernaez, R., et al., *Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis*. Hepatology (Baltimore, Md), 2011. **54**(3): p. 1082-1090.
61. Mottin, C.C., et al., *The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients*. Obesity Surgery, 2004. **14**(5): p. 635-7.
62. Aykut, U.E., et al., *A comparison of FibroMeter (TM) NAFLD Score, NAFLD fibrosis score, and transient elastography as noninvasive diagnostic tools for hepatic fibrosis in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease*. Scandinavian Journal Of Gastroenterology, 2014. **49**(11): p. 1343-8.
63. Karlas, T., et al., *Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis*. Journal Of Hepatology, 2017. **66**(5): p. 1022-1030.
64. Cho, C.S., et al., *Preoperative radiographic assessment of hepatic steatosis with histologic correlation*. Journal Of The American College Of Surgeons, 2008. **206**(3): p. 480-8.
65. Borra, R.J., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: rapid evaluation of liver fat content with in-phase and out-of-phase MR imaging*. Radiology, 2009. **250**(1): p. 130-6.
66. Cowin, G.J. and Jonsson, *Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis*. Journal Of Magnetic Resonance Imaging: JMRI, 2008. **28**(4): p. 937-45.
67. Chalasani, N., 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): p. 328-357.

68. Kleiner, D.E., et al., *Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology (Baltimore, Md), 2005. **41**(6): p. 1313-21.
69. Bedossa, P., et al., *Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients*. Hepatology (Baltimore, Md), 2012. **56**(5): p. 1751-9.
70. Cusi, K., et al., *Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. Journal Of Hepatology, 2014. **60**(1): p. 167-74.
71. Kaswala, D.H., M. Lai, and N.H. Afdhal, *Fibrosis Assessment in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in 2016*. Digestive Diseases And Sciences, 2016. **61**(5): p. 1356-64.
72. Angulo, P., et al., *The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD*. Hepatology, 2007. **45**(4): p. 846-854.
73. Adams, L.A., et al., *The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study*. Gastroenterology, 2005. **129**(1): p. 113-21.
74. Younossi, Z. and L. Henry, *Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality*. Gastroenterology, 2016. **150**(8): p. 1778-85.
75. Mohamad, B., et al., *Characterization of hepatocellular carcinoma (HCC) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients without cirrhosis*. Hepatology International, 2016. **10**(4): p. 632-9.
76. Mittal, S., et al., *Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Clinical Gastroenterology And Hepatology: The Official Clinical Practice Journal Of The American Gastroenterological Association, 2016. **14**(1): p. 124-31 e1.
77. Caldwell, S.H., et al., *NASH and cryptogenic cirrhosis: a histological analysis*. Annals Of Hepatology, 2009. **8**(4): p. 346-52.
78. Musso, G., et al., *Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials*. Diabetologia, 2012. **55**(4): p. 885-904.
79. Li, Y., et al., *Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta - analysis*. Biomedical reports, 2013. **1**(1): p. 57-64.
80. Hiatt, W.R., S. Kaul, and R.J. Smith, *The cardiovascular safety of diabetes drugs--insights from the rosiglitazone experience*. The New England Journal Of Medicine, 2013. **369**(14): p. 1285-7.
81. Belfort, R., et al., *A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis*. The New England Journal Of Medicine, 2006. **355**(22): p. 2297-307.
82. Armstrong, M.J., et al., *Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study*. The Lancet, 2016. **387**(10019): p. 679-690.
83. Sato, K., et al., *Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Nutrition, 2015. **31**(7-8): p. 923-930.
84. Chalasani, N., et al., *Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity*. Gastroenterology, 2004. **126**(5): p. 1287-92.
85. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2014. **37 Suppl 1**: p. S81-90.

86. Antuna-Puente, B., et al., *How can we measure insulin sensitivity/resistance?* Diabetes & Metabolism, 2011. **37**(3): p. 179-88.
87. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation.* Annals of internal medicine, 1999. **130**(6): p. 461-470.
88. Yilmaz, Y., et al., *Microalbuminuria in nondiabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis.* Metabolism: Clinical And Experimental, 2010. **59**(9): p. 1327-30.
89. Grundy, S.M., et al., *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement.* Circulation, 2005. **112**(17): p. 2735-52.
90. Rich, N.E., 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): p. 198-210 e2.
91. Sporea, I., et al., *Liver Stiffness Evaluation by Transient Elastography in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Ultrasound-proven Steatosis.* Journal Of Gastrointestinal And Liver Diseases: JGLD, 2016. **25**(2): p. 167-74.
92. Chon, Y.E., et al., *The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Measured by Controlled Attenuation Parameter.* Yonsei Medical Journal, 2016. **57**(4): p. 885-92.
93. Roulot, D., et al., *Concomitant screening for liver fibrosis and steatosis in French type 2 diabetic patients using Fibroscan.* Liver International: Official Journal Of The International Association For The Study Of The Liver, 2017. **37**(12): p. 1897-1906.
94. Brener, S., *Transient Elastography for Assessment of Liver Fibrosis and Steatosis: An Evidence-Based Analysis.* Ontario Health Technology Assessment Series, 2015. **15**(18): p. 1-45.
95. Masarone, M., et al., *Liver biopsy in type 2 diabetes mellitus: Steatohepatitis represents the sole feature of liver damage.* PloS one, 2017. **12**(6): p. e0178473.