



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

BİR OBEZİTE MERKEZİNDE İZLENEN
HASTALARDA NON-ALKOLİK KARACİĞER
YAĞLANMASI İLE İNSÜLİN DİRENCİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Özge YARAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA, 2023



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİğİ KLİNİğİ

BİR OBEZİTE MERKEZİNDE İZLENEN
HASTALARDA NON-ALKOLİK KARACİğER
YAğLANMASI İLE İNSÜLİN DİRENCİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Özge YARAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Remziye NUR EKE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA, 2023

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI	2
2.2. İNSÜLİN DİRENCİ	8
2.3. NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE İNSÜLİN DİRENCİ	13
2.4. ARAŞTIRMANIN ÖNEMİ VE AMACI	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	17
3.2. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZLERİ	17
3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEM	17
3.4. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI	18
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	19
3.6. ARAŞTIRMANIN ETİK ONAYI	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
7. KAYNAKLAR	40
8. EKLER	50

TEŞEKKÜR

Aile Hekimliği asistanlık eğitimimde bilgisini, tecrübesini benimle her zaman paylaşan, akademik olarak destekleyen ve ayrıca bu zorlu tez sürecimde beni hiç yalnız bırakmayan, sabrı ve güler yüzüyle yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Remziye NUR EKE'ye

Aile Hekimliği uzmanlık yolunda bize yol gösteren, bilgi ve tecrübesiyle eğitimimize her daim katkı sağlayan, her türlü derdimize babacan tavrıyla koşan Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu Sayın Doç. Dr. Mehmet ÖZEN'e,

Uzmanlık yolunda bize katkı sağlayan tüm uzman hekimlerimize, asistan arkadaşlarıma, tüm klinik hemşirelerimiz ve sekreterlerimize,

Daha çocuklukta hayalini kurduğum hekimlik mesleğini icra etmem için elinden gelen her türlü çabayı gösteren, tüm zorlu süreçlerimde yanımda olan, her başarımda benimle birlikte mutlu olan canım aileme,

Üniversite sürecimden bu yana her zaman yanımda olan, benimle gülüp, benimle ağlayan, her türlü stresimi paylaşan, varlığını hep kalbimde hissettiğim biricik eşim Aykut YARAN'a

teşekkür ederim.

Dr. Özge YARAN

Antalya, 2023

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1. Karaciğer yağlanması ultrasonografik olarak derecelendirilmesi
- Tablo 2. Katılımcıların demografik özellikleri
- Tablo 3. Hastaların insülin direnci laboratuvar bulguları
- Tablo 4. Hastaların karaciğer fonksiyon testleri ve kan kolesterol düzeyleri
- Tablo 5. Karaciğer yağlanması tespiti için ultrasonografi yapılan hastaların dağılımı
- Tablo 6. Ultrasonografide ek bulgu dağılımı
- Tablo 7. Ultrasonografide tespit edilen ek bulgular
- Tablo 8. HOMA-IR ve VKİ karşılaştırması
- Tablo 9. Grade 1 karaciğer yağlanması ve HOMA-IR değerleri
- Tablo 10. Risk skorlaması
- Tablo 11. Grade 2 karaciğer yağlanması ve HOMA-IR değerleri
- Tablo 12. Risk skorlaması
- Tablo 13. Karaciğer yağlanması ile korelasyon gösteren değerler

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1. Non-alkolik karaciğer hastalığının gelişimi
- Şekil 2. Adipoz doku tarafından salgılanan (insülin direnci ve obezitenin patogeneğinde yer alan) adipositokinler
- Şekil 3. Takipli hastaların yaş histogramı
- Şekil 4. Takipli hastaların boy histogramı
- Şekil 5. Takipli hastaların vücut ağırlığı histogramı
- Şekil 6. Takipli hastaların VKİ histogramı
- Şekil 7. Grade 1 karaciğer yağlanması ile HOMA-IR ilişkisini gösteren ROC eğrisi
- Şekil 8. Grade 2 karaciğer yağlanması ile HOMA-IR ilişkisini gösteren ROC eğrisi
- Şekil 9. Grade 3 karaciğer yağlanması ile HOMA-IR ilişkisini gösteren ROC eğrisi

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DNL	: De novo lipogenezis
DPPOS	: Diabetes Prevention Program Outcomes Study
DPP	: Dipeptidil peptidaz
EAH	: Eğitim ve Araştırma Hastanesi
FDA	: Food and Drug Administration
FoxO	: Forkhead box O transkripsiyon faktörü
GFR	: Glomerül filtrasyon hızı
GGT	: Gama glutamil transpeptidaz
GIP	: Gastrik inhibitör polipeptid
GLP	: Glukagon benzeri peptid
GLUT	: Glikoz taşıyıcı
HBA1C	: Glikolize hemoglobin
HDL	: High density lipoprotein
HOMA	: Homeostasis Model Assesment
HSK	: Hepatoselüler karsinom
IL	: İnterlökin
IR	: İnsülin rezistansı
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KVS	: Kardiyovasküler sistem
LDL	: Low density lipoprotein
MetS	: Metabolik sendrom
MR	: Manyetik rezonans
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit

NAS	: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı aktivite skoru
NASH	: Non-alkolik steatohepatit
NAYKH	: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NF	: Nükleer faktör
OGTT	: Oral glikoz tolerans testi
PPAR	: Peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptör
QUICKI	: Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Hesaplama İndeksi
RKÇ	: Randomize kontrollü çalışma
SGLT	: Sodyum glukoz kotransporter
SREBP	: Sterol regulatory element binding protein
SYA	: Serbest yağ asidi
T2DM	: Tip 2 diyabetes mellitus
TNF	: Tümör nekroz faktör
TZD	: Tiyazolidinedionlar
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Very low-density lipoprotein

ÖZET

Bir Obezite Merkezinde İzlenen Hastalarda Non-alkolik Karaciğer Yağlanması ile İnsülin Direnci Arasındaki İlişkinin Retrospektif Olarak İncelenmesi

Giriş: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) patofizyolojisindeki esas rolü insülin direncinin oynadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda, NAYKH olan ve olmayan obezite hastalarında Homeostasis Model Assesment İnsülin Resistance (HOMA-IR) düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. NAYKH ile insülin direnci arasındaki olası ilişkinin tespit edilmesi, klinisyenleri insülin direncinin erken tanısının konulması konusunda daha hassas davranmaları yönünde destekleyerek, sürecin ilerleyip NAYKH ve/veya non-alkolik steatohepatit (NASH) gelişimini engelleyecek, erken dönemde daha kolay ve maliyet etkin tedavisinin sağlanmasına katkı sağlayacaktır.

Yöntem: Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH) Obezite Merkezinde yürütülmüş retrospektif tanımlayıcı bir araştırmadır. Araştırma, SBÜ Antalya EAH Obezite Merkezi'ne 01.11.2018 ile 31.10.2021 tarihleri arasında başvuran hastalar ile gerçekleştirilmiştir. Bu tarihler arasında Obezite Merkezi'ne başvuran tüm hastalar (530 hasta) araştırmanın evrenini oluşturmuştur. Hastaların karaciğer ultrasonografi, HOMA-IR ve laboratuvar tetkik sonuçları geriye dönük taranarak değerlendirilmiştir. Laboratuvar tetkikleri ve/veya karaciğer ultrasonografisi olmayan 19 hasta çıkarılarak araştırmaya 511 hasta ile devam edilmiştir.

Bulgular: Araştırmaya dahil edilen hastaların 460'ı (%90) kadın, yaş ortalaması 50,55±10,66 yıldır. Hastaların antropometrik ölçümlerine bakıldığında vücut ağırlığı ortanca değeri 97,38±19,10 (65-188) kg, boy ortanca değeri 159,59±7,91 (138-190) cm, vücut kitle indeksi (VKİ) ortanca değeri 38,43±8,88 (26,2-68,3) kg/m², bel çevresi ortanca değeri 108,85±32,24 (85-199) cm, kalça çevresi ortanca değeri 120,86±19,12 (53-200) cm'dir. Hastaların açlık kan şekeri (AKŞ) ortalaması 105±28,5 (63-412) mg/dL, açlık insülin düzeyi ortalaması 10,8±8,5 (0,93-82,72) µU/mL, HOMA-IR ortalaması 2,9±3,1 (0,23-38,86), glikolize hemoglobin (HbA1c) ortalaması %6,04±1,21 (4,2-15,5), ALT ortalaması 23,9±16,6 (4-189) U/L, AST

ortalaması 22,34±11,3 (8-111) U/L, GGT ortalaması 23,85±25,3 (6-429) U/L, ALP ortalaması 75,73±25,9 (33-256) IU/L, total kolesterol ortalaması 215±44,1 (100-370) mg/dL, HDL ortalaması 55,9±11,9 (31-105) mg/dL, LDL ortalaması 131,7±38,8 (54-285) mg/dL, trigliserit ortalaması 134,9±66,9 (13-670) mg/dL olarak saptanmıştır. Beş yüz on bir hastanın USG sonucuna göre 111'inde (%20,90) karaciğer yağlanması yoktur, grade 1 karaciğer yağlanması 148 (%27,90), grade 2 karaciğer yağlanması 206 (%38,90) ve grade 3 karaciğer yağlanması 46 (%8,70) hastada tespit edilmiştir. Karaciğer yağlanması olmayan toplam 111 hastanın 89'unda HOMA-IR < 2,5'tir. Grade 1 karaciğer yağlanması olan toplam 148 hastanın 50'sinde HOMA-IR > 2,5'tir. Karaciğer yağlanması ve HOMA-IR düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (p<0,05). HOMA-IR değerleri ile karaciğer yağlanması düzeyleri arasındaki korelasyon analizi incelendiğinde; karaciğer yağlanması ile VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, trigliserit, AST, ALT, GGT, ALP, AKŞ, HbA1c ve açlık insülin düzeyleri arasında pozitif korelasyon, HDL-K düzeyleri arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda, Obezite Merkezi'nde izlenen hastalarda karaciğer yağlanması derecesi arttıkça HOMA-IR değerinin arttığı görülmüştür. Ayrıca karaciğer yağlanması düzeyi ile VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, trigliserit, AST, ALT, GGT, ALP, AKŞ, HbA1c, açlık insülini ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif korelasyon; HDL-K ile negatif korelasyon saptanmıştır. NAYKH ile HOMA-IR arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koymak için, daha geniş örneklemler, yaşam tarzı değişikliği ve/veya medikal insülin direnci tedavisi sonrası ultrasonografik inceleme ile NAYKH açısından hastaların tekrar değerlendirildiği çok merkezli prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Karaciğer yağlanması, NAYKH, İnsülin direnci, HOMA-IR, Obezite, Vücut kitle indeksi.

ABSTRACT

Retrospective Investigation of the Relationship Between Non-alcoholic Fatty Liver and Insulin Resistance in Patients Followed in an Obesity Center

Introduction: Insulin resistance is thought to play the main role in the pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In our study, we aimed to evaluate Homeostasis Model Assessment Insulin resistance (HOMA-IR) levels in obesity patients with and without NAFLD. Detection of the possible relationship between NAFLD and insulin resistance will support clinicians to be more sensitive in the early diagnosis of insulin resistance, will prevent the development of NAFLD and/or nonalcoholic steatohepatitis (NASH), and contribute to the provision of easier and cost-effective treatment in the early period.

Method: This study is a retrospective study conducted in Obesity Center, at the University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital. It was carried out with patients who applied to Obesity Center between November 1st, 2018 and October 31th, 2021. All patients (530 patients) who applied to the Center between these dates constituted the population of the study. Liver ultrasonography (USG), HOMA-IR and laboratory test results of the patients were evaluated retrospectively. When 19 patients without laboratory tests and/or abdominal USG were excluded, the study continued with 511 patients.

Results: 460 (90%) of the patients included in the study were female, with a mean age of 50.55 ± 10.66 years. Considering the anthropometric measurements of the patients, the median weight was 97.38 ± 19.10 (65-188) kg, the median height was 159.59 ± 7.91 (138-190) cm, and the median body mass index (BMI) value was 38.43 ± 8.88 (26,2-68.3) kg/m^2 , median waist circumference was 108.85 ± 32.24 (85-199) cm, median hip circumference was 120.86 ± 19.12 (53-200) cm. The mean fasting blood glucose (FBG) of the patients was 105 ± 28.5 (63-412) mg/dL, the mean fasting insulin level was 10.8 ± 8.5 (0.93-82.72) $\mu\text{U/mL}$, the mean HOMA-IR was 2.9 ± 3.1 (0.23-38.86) The mean HbA1c was $6.04 \pm 1.21\%$ (4.2-15.5). The mean ALT was 23.9 ± 16.6 (4-189) U/L, the mean AST was 22.34 ± 11.3 (8-111) U/L, the mean GGT was 23.85 ± 25.3 (6-429) U/L, the mean ALP was $75.73 \pm 25,9$ (33-256) IU/l,

mean total cholesterol level was 215 ± 44.1 (100-370) mg/dL, the mean HDL was 55.9 ± 11.9 (31-105) mg/dL, the mean LDL was 131.7 ± 38.8 (54-285) mg/dL, the mean triglyceride level was 134.9 ± 66.9 (13-670) mg/dL. According to the USG results of 511 patients, 111 patients (20.90%) did not have fatty liver, 148 patients (27.90%) had grade 1 fatty liver disease, 206 (38.90%) had grade 2 fatty liver, and 46 (8.70%) had grade 3 fatty liver. Eighty nine of 111 patients without hepatic steatosis had HOMA-IR < 2.5 . HOMA-IR was > 2.5 in 50 of a total of 148 patients with grade 1 fatty liver disease. A positive correlation was found between fatty liver and HOMA-IR ($p < 0.05$). When the correlation analysis between HOMA-IR values and the level of fatty liver was examined; the positive correlation was found between the level of fatty liver and BMI, waist circumference, hip circumference, triglyceride, AST, ALT, GGT, ALP, FBG, HbA1c and fasting insulin levels, and negative correlation between HDL-C levels.

Conclusion: As a result of our study, it was observed that the HOMA-IR value increased as the degree of fatty liver increased in patients followed in the Obesity Center. In addition, while a positive correlation between the level of fatty liver and BMI, waist circumference, hip circumference, triglyceride, AST, ALT, GGT, ALP, FBG, HbA1c, fasting insulin and HOMA-IR values was found; a negative correlation was determined with HDL-C. In order to reveal the relationship between NAFLD and HOMA-IR more clearly; prospective, multicenter studies with larger samples, in which patients are reevaluated for NAFLD with ultrasonographic examination after lifestyle changes and/or medical insulin resistance treatment, are needed.

Keywords: Fatty liver, NAFLD, Insulin resistance, HOMA-IR, Obesity, Body mass index.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), aşırı alkol tüketimine bağlı olmayan hepatik steatozu ifade eder. NAYKH, iyi huylu non-alkolik yağlı karaciğerden ve daha şiddetli olan non-alkolik steatohepatitten (NASH) oluşur (1). Ludwig ve arkadaşları NASH'i, ilk kez 1980 yılında histolojik olarak alkolik hepatiti taklit eden ve aynı zamanda siroza ilerleyebilen, yeterince anlaşılmamış bir karaciğer hastalığı olarak tanımlamıştır (2).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansı çok net bilinmemektedir, bu da hastaların çoğunlukla asemptomatik olması ile ilişkilidir. Hastalığın sıklığı sosyoekonomik düzeyi daha yüksek olan ülkelerde fazla olmakla birlikte, diyet alışkanlıklarının ve yaşam tarzının değişerek obezite sıklığının artması ile artık tüm dünyada artış göstermektedir. Hastalığın prevalansı obezite, tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve hiperlipidemi gibi bilinen risk gruplarında toplum genelinden daha yüksektir (3).

İnsülin direnci, başta karaciğer, kas ve yağ dokusu olmak üzere hedef dokuların insülin stimülasyonuna bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanır. İnsülin direnci, glukoz atılımını bozarak, beta-hücresi insülin üretiminde ve hiperinsülinemide kompanseuar bir artışa neden olur. İnsülin direncinin ölçümü için altın standart, hiperinsülinemik-öglisemik glukoz klemp tekniğidir. Bu, sınırlı klinik uygulanabilirliği olan bir araştırma tekniğidir; bununla birlikte, Homeostasis Model Assessment (HOMA), insülin rezistansını (IR) değerlendirmede pratikte uygulanabilirliği açısından en çok tercih edilen yöntemdir.

NAYKH patofizyolojisindeki esas rolü insülin direncinin oynadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda, NAYKH olan ve olmayan obezite hastalarında HOMA-IR düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. NAYKH ile insülin direnci arasındaki olası ilişkinin tespit edilmesi, klinisyenleri insülin direncinin erken tanısının konulması konusunda daha hassas davranmaları yönünde destekleyerek, sürecin ilerleyip NAYKH ve/veya NASH gelişimini engelleyecek, erken dönemde daha kolay ve maliyet etkin tedavisinin sağlanmasına katkı sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, karaciğer bozukluklarının bir spektrumudur. NAYKH; alkol tüketimi az ya da hiç olmayan kişilerde hepatositlerin %5'inden fazlasında steatoz varlığı ile tanımlanan bir durumdur. NAYKH, iyi huylu non-alkolik yağlı karaciğerden ve daha şiddetli olan NASH'den oluşur (4).

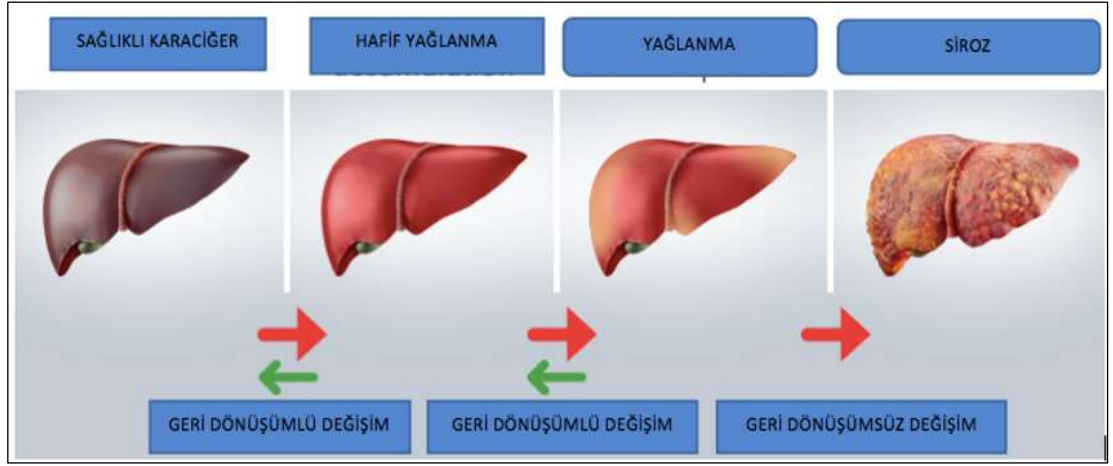
2.1.1. Karaciğer Steatozu

Hepatik steatoz, karaciğer ağırlığının en az %5'i kadar intrahepatik yağ olarak tanımlanır. Triaçilgliserollerin karaciğerde basit birikimi hepatoprotektif olabilir; bununla birlikte, uzun süreli hepatik lipid depolanması, karaciğerde metabolik işlev bozukluğuna, iltihaplanmaya ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının ilerlemiş formlarına yol açabilir. Alkolsüz hepatik steatoz, obezite, tip 2 DM ve dislipidemi ile ilişkilidir. Karaciğere artan yağ asitleri akışı, artan de novo lipogenez ve/veya β -oksidasyon veya çok düşük yoğunluklu lipoprotein sekresyonu yoluyla azalan klirens dahil olmak üzere intrahepatik yağ birikiminde çeşitli mekanizmalar yer alır (5).

2.1.2. Non-alkolik Steatohepatit

Non-alkolik steatohepatit, NAYKH'nin daha ilerleyici bir şeklidir ve steatoz, hepatoselüler balonlaşma, lobüler inflamasyon ve en sonunda fibrozis ile sonuçlanır. Yıldız hücreler tarafından üretilen tip I kollajen, hepatositlerde fibrozis oluşturur ve NASH, siroza ilerler. Siroz, karaciğer nakli gerektiren veya hepatoselüler karsinoma (HSK) yol açabilen son dönem bir organ yetmezliğidir (4).

Non-alkolik karaciğer hastalığının gelişimi Şekil 1'de gösterilmiştir (6).



Şekil 2. Non-alkolik karaciğer hastalığının gelişimi.

Kaynak: Klassen L, Tuma D. Immune mechanisms of alcohol-induced liver disease. *Hepatology*, 1995, 22(1):355-357.

2.1.3. Epidemiyoloji

NAYKH'nin dünya çapındaki prevalansı, Afrika'da %13, Avrupa'da %23 ve Orta Doğu'da %32, tüm dünyada yaklaşık %25'tir. Coğrafi çeşitlilik ve etnik gruplar da hastalığın insidansı ve şiddetindeki farklılıklarda rol oynar. Siyah etnik kökenin etkisi, kısmen NAYKH ile ilişkili genetik risk varyantları (örneğin; dislipidemi ve metabolik sendrom) hastalığın görülme sıklığını değiştirmektedir. Sonuç olarak, artan obezite oranlarına paralel olarak hastalık yükü 2005 yılında %15 iken 2010 yılında %25 olarak artış göstermiştir (7-10).

NAYKH'deki olumsuz sonuçların en önemli belirleyicisi, NASH'ın histolojik özelliklerinden ziyade fibrozun varlığıdır (11). Erken fibrozisin, karaciğerle ilişkili mortalitede önemli bir etkisi yoktur, ancak özellikle artan evre ile birlikte mortalite yükselir. Özellikle köprü fibrozis ve siroz ile karaciğer hastalığı mortalite oranları sırasıyla binde 7,92 ve 23,3 şeklinde artış gösterir (12). Fibrozisin gelişme hızı NAYKH'de tipik olarak çok yavaştır, ancak NASH'li hastalarda süreç daha hızlıdır. NAYKH'da fibroz gelişiminde risk faktörleri; yaş, artan VKİ ve diyabet olarak gösterilebilir (10, 13).

2.1.4. Etiyoloji

NAYKH sıklığı etnik kökene göre önemli ölçüde değişir, Hispaniklerde (%45) Kafkasyalılara (%10-33) ve Afrikalı Amerikalılara (%24) göre daha siktir. Bu obezite ve insülin direnci prevalansının daha yüksek olmasıyla ilişkilidir. Burada

etnik gruptaki direncin yanı sıra genetik faktörlerin de etkisi vardır (14, 15). NAYKH'deki genetik polimorfizmlerin, metabolik sendromun (glikoz ve lipid metabolizmasının yanı sıra hipertansiyon) ve inflamasyonun özelliklerinin varlığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Tip 2 DM gibi yüksek riskli gruplarda NAYKH prevalansı daha da yüksektir (16). Diğer yüksek riskli popülasyonlar arasında hipertansiyon, obezite ve dislipidemi bulunur (17, 18).

2.1.5. Patogenez

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının nedeni tam bilinmemekle birlikte farklı mekanizmalar öne sürülmüştür. Fakat NAYKH'nin patogenezinde en önemli faktörün insülin direnci olduğu yönünde görüş birliği vardır (19). Karaciğerde yağlanma; diyet, barsak florası, genetik faktörler ve lipojenik transkripsiyon faktörlerinin yukarı doğru regülasyonuna bağlı olarak karaciğerde lipogenezin artması ile oluşur (20). Karaciğerde yağlanmadaki artış üç ana sebeple ortaya çıkmaktadır:

- 1) Diyet ile fazla alım ya da bozuk barsak mikrobiyotası nedeniyle bağırsaktan karaciğere artan diyetsel yağ dağıtımı,
- 2) Esterleşmemiş havuzdan (başlıca beyaz yağ dokusundan) serbest yağ asit akışımının artması,
- 3) Çok fazla karbonhidrata (ve veya hiperinsülinemi) bağlı artan de novo hepatik lipogenez (21, 22).

Barsak sisteminden emilen serbest yağ asitlerinin bir kısmı oksitlenir bir kısmı da trigliserid haline sentezlenir ve çok düşük dansiteli lipoprotein (very low density lipoprotein) (VLDL) olarak karaciğerden dokulara taşınır. İnsülin direnci mevcut hastalarda lipoprotein lipaz enzim aktivasyonu ile birlikte karaciğere gelen serbest yağ asidi miktarı artar. Karaciğerin kapasitesinin üstünde serbest yağ asidi girişi, artmış trigliserid sentezine sebep olur. İnsülin direnci ile birlikte karaciğerde oksidasyon ve VLDL miktarında azalma meydana gelir. Sonuç olarak hepatositlerde yağ damlacıkları birikmeye başlar. Biriken yağ damlacıkları genelde trigliserid olarak depolanır. Bunun yanında biriken diğer yağlar, hepatositlere lipotoksik etki eder. Meydana gelen oksidatif stres karaciğerde inflamasyonu, sonrasında da

fibrozisi tetikler. Sonuç olarak hepatosteatoz, NAKYH'ye, o da NASH'ye ve hatta siroza doğru klinik yol izler (23).

2.1.6. Tanı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı saptanan çoğu kişide rutin karaciğer fonksiyon testleri tamamen normal olabilir. Hastaların bir kısmında ise farklı düzeylerde karaciğer fonksiyon bozuklukları görülebilmektedir. Karaciğer yağlanması en sık bulgusu, normalin 3 katına çıkabilen alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliğidir. Transaminaz artışı daha fazla olan kişiler vardır ancak çok azınlıkta görülür ve bu durum genellikle geçicidir. Sirotik evredeki hastaların haricinde AST/ALT oranı 1'den küçüktür (ALT>AST). Çoğu hastada gama glutamil transpeptidaz (GGT) yüksek seviyededir. NAYKH'nin kendine özgü biyokimyasal bir belirteci yoktur (24). Bazı yayınlarda demir ve ferritin düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir ancak ülkemizde yapılan araştırmalarda parankimal demir birikimi çok az görülmüştür. Hastaların laboratuvar bulguları değerlendirilirken, metabolik bozuklukları açısından da araştırılmalıdır. İnsülin direnci HOMA yöntemi ile değerlendirildiğinde bu değer $>2,5$ olması, hepatosteatoz ve insülin direnci varlığını destekler (25). Ek olarak ayırıcı tanıda serolojik testlere de bakılmalı otoimmün hepatit, hemokromatozis gibi hastalıkların ayrımı yapılmalıdır.

Karaciğer yağlanması özellikli bir semptom ve laboratuvar bulgusu olmaması tanı koymada radyolojik incelemelerin önemini artırmaktadır. Son yıllarda karaciğer yağlanması bilinen bir hastalık haline gelmesinde görüntüleme yöntemlerinin sağladığı tanı kolaylığının büyük katkısı vardır. Buna rağmen USG, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi yöntemler, NAYKH tanısının konmasında sadece yağlanmayı saptamak ile sınırlı kalmaktadır. Yaygın olarak karaciğerde steatoz; USG ile grade I-III arasında derecelendirilir bu derecelendirmenin klinik önemi bulunmamaktadır (Tablo 1) (26).

Tablo 1. Karaciğer yağlanması ultrasonografik olarak derecelendirilmesi

Grade I	Hafif difüz ekojenite artışı mevcuttur, diyafram ve intrahepatik damarların duvarları normal görünümündedir
Grade II	Orta derecede ekojenite artışı, diyafram ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur
Grade III	Belirgin eko artışı, diyafram, intrahepatik damar duvarları ve sağ lob posteriorunun görüntüsünde ileri derecede veya tamamen silinme mevcuttur.

Kaynak: Vuppalanchi R. Relationship among histologic, radiologic, and biochemical assessments of hepatic steatosis: a study of human liver samples. Journal of Clinical Gastroenterology, 2007; 41(2):206-210.

2.1.7. Tedavi

2.1.7.1. Yaşam tarzı değişikliği

Non-alkolik steatohepatit yönetiminde ilk adım olarak kilo verme önerilir. Orlistat gibi farmakolojik ajanlar kilo vermeye yardımcı olabilir, ancak bunların kilo kaybının ötesinde ek bağımsız fayda sağlayıp sağlamadığı belirsizdir (27). Bu nedenle, özellikle onaylanmış farmakoterapinin yokluğunda, yaşam tarzı değişikliği kilo verme için birincil tedavi olmaya devam etmektedir; diyet, fiziksel aktivite (aerobik ve direnç) ve davranış değişikliği veya üçünün bir kombinasyonunu kapsar. Kırk sekiz hafta boyunca sürdürülen %7'den fazla kilo kaybının, NASH'nin histolojik şiddetinde önemli azalma ile ilişkili olduğu gösterilmektedir (28). Kardiyovasküler sistem (KVS) üzerinde daha az külfetli olan direnç egzersizlerinin daha yorucu aerobik egzersizde görülen metabolik iyileşmelerle benzer sonuçlar sağladığı ve daha sürdürülebilir olduğu görünmektedir (29). Bununla birlikte, yaşam tarzı değişikliklerini uygulamada başarısız olan veya biyopside ilerlemiş hastalığı (köprü fibrozisi) olan birçok hastada karaciğere yönelik spesifik farmakoterapi gerekebilir. Şu anda özel olarak NASH tedavisi için lisanslı hiçbir ilaç yoktur; bu boşluğu kapatmak için uygun son noktaları olan iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara (RKÇ) acil ihtiyaç vardır (30-33). NASH için kanıta dayalı tedavinin önerildiği çok az sayıda RKÇ yayınlanmıştır. NASH'de potansiyel yararı olan tedaviler arasında tiyazolidinedionlar (TZD) ve E vitamini bulunur.

2.1.7.2. Tiyazolidinedionlar

En kapsamlı ve en iyi verilerin mevcut olduğu çalışmalar, NASH tedavisinde tiyazolidinedionların (TZD) kullanımına yöneliktir (34). Etkilerinin merkezinde,

insülin direncini iyileştirme ve periferik olarak yağ asidi alımını teşvik etme yetenekleri vardır (35). Böylece serbest yağ asitleri karaciğerden yağ dokusuna doğru yönlendirilir. TZD'ler, preadipositlerin insüline duyarlı, yağ depolayan adipositlere transdiferansiyasyonuna izin vererek, ana adiposit farklılaşma düzenleyicisi olan peroksizom proliferatör-aktive edilmiş reseptörü (PPAR- γ) aktive eder (36). İlginç bir şekilde, PPAR- γ ligandları, hepatik stellat hücrelerin aktive edilmiş miyofibroblastlara transdiferansiyasyonunu baskılayarak karaciğer fibrozunu zayıflatır, bu da ek hepatoprotektif etkisinin olduğunu düşündürür (37). Ayrıca antiinflamatuvar etkilere sahiptirler (38) ve antisteatojenik ve insülin duyarlılaştırıcı bir adipokin olan dolaşımdaki adiponektini artırırlar (39, 40).

Bugüne kadarki en büyük çok merkezli RKC, 96 hafta boyunca pioglitazon (30 mg/gün), E vitamini (800 IU/gün) veya plasebo alan, biyopsi ile kanıtlanmış NASH'li, diyabetik olmayan sirotik olmayan 247 hastayı içermiştir. Pioglitazon ile plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir etki elde edilememiştir. Bununla birlikte, NAYKH aktivite skoru (NAS) her bir bileşenini (steatoz, lobüler inflamasyon ve balonlaşma) önemli ölçüde iyileştirmiştir (30). Birkaç çalışma, TZD'ler ile steatoz, nekroinflamasyon ve balonlaşmada iyileşmeler göstermiştir (41, 42). Ancak bugüne kadar hiçbir çalışma fibroziste kesin bir iyileşme göstermemiştir ki bu, çoğu çalışmadaki nispeten kısa takip süreleri göz önüne alındığında şaşırtıcı değildir. Ne yazık ki, yan etkiler; kilo alımı (43), kemik kaybı/kırık riski (44), rosiglitazon ile artan miyokard enfarktüsü riski (45), pioglitazon ile artmış mesane kanseri riski (46) ve olası uzun süreli tedavi (47), çoğu ülkede rosiglitazonun piyasadan çekilmesine neden olmuştur. Pioglitazon kullanımı halen mevcuttur ve mevcut kılavuzlar, yaşam tarzı müdahalesini benimseyemeyen veya sürdüremeyen, metabolik risk faktörleri devam eden biyopsi ile kanıtlanmış ileri fibrozu olan yaşlı hastalarda düşünülmesini önermektedir; diyabetli veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (48).

2.1.7.3. E vitamini

Yararlı karaciğer etkilerine sahip olabilecek MetS tedavilerinin yanı sıra, NASH'de karaciğere özgü tedaviler de araştırılmıştır. Özellikle oksidatif stresin hastalık patogenezindeki rolü, başta E vitamini olmak üzere birçok antioksidan çalışmasını

başlatmıştır. E vitamini sekiz tokoferolden oluşur; α -tokoferol en aktif olanıdır. Hücre zarlarının fosfolipid çift tabakasındaki varlığı, hücre bileşenlerinin serbest radikaller tarafından enzimatik olmayan oksidasyonunun önlenmesine izin verir. E Vitamini ayrıca profibrotik aktiviteyi (49, 50) inhibe edebilir ve karaciğerde nükleer faktör (NF- κ B) aracılı inflamatuvar yolları azaltır (51). Klinik öncesi in vitro ve in vivo çalışmalar, iki fibroz modelinde, E vitamininin hem apoptotik yolları hem de mitokondriyal toksisiteyi bloke eden karaciğer hasarını iyileştirebileceğini göstermiştir (52). Ayrıca, 35.000 hastayı içeren geniş bir araştırmaya göre, E vitamini tedavisinin 50 yaşın üzerindeki erkeklerde prostat kanserinde artış ve hemorajik inme riskinde %20 artış ile ilişkili olabileceği bulunmuştur (53). Bu risklerin ışığında, mevcut Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği kılavuzları, NASH'li diyabetik olmayan erişkinlerde E vitamini kullanımının düşünülebileceğini, ancak diyabetik hastalar veya çocuklarda düşünülmemesinin daha uygun olacağını bildirmektedir (54).

2.2. İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci, insülin stimülasyonuna özellikle karaciğer, kas ve yağ dokusu olmak üzere hedef dokuların cevabının bozulması olarak tanımlanabilir. İnsülin direnci, glukoz atılımını bozarak, beta-hücresi insülin üretiminde ve hiperinsülinemide artışa neden olur (55, 56) (57). İnsülin direncinin metabolik sonuçları hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, visseral adipozite, hiperürisemi, yüksek inflamatuvar belirteçler, endotel disfonksiyonu ve protrombik bir durumla sonuçlanabilir. İnsülin direncinin ilerlemesi MetS, NAYKH ve T2DM'ye yol açabilir.

2.2.1. Epidemiyoloji

İnsülin direncinin epidemiyolojik değerlendirmesi tipik olarak MetS veya insülin direnci sendromunun prevalansına göre ölçülür. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III verilerine göre, insülin direnci sendromunun çok yaygın olduğu ve 20 yaşından büyük ABD yetişkinlerinin yaklaşık %24'ünün bu durumdan etkilendiği gösterilmiştir. Çocukluk çağı obezitesi ve T2DM'de hızlı bir artış olmasına rağmen, günümüzde çocukluk çağı insülin direnci için kesinleşmiş bir tanı kriteri yoktur. İnsülin direncinin sıklığı yaş grupları ve cinsiyete göre değişim göstereceği gibi ırk grupları arasında da farklılıklar göstermektedir.

2.2.2. Etiyoloji

İnsülin direnci öncelikle aşırı vücut yağıyla ilgili kazanılmış bir durumdur, ancak genetik nedenler de tanımlanmıştır. İnsülin direnci için genel kabul görmüş bir test olmadığı için insülin direncinin klinik tanımı belirsizliğini korumaktadır (58, 59). İnsülin direnci olan kişilerin büyük çoğunluğunda neden kazanılmış sebepler kategorisine girer. Kazanılmış sebepler; ileri yaş, sedanter yaşam, dengesiz beslenme, bazı ilaçlar (glukokortikoidler, anti-adrenerjikler, proteaz inhibitörleri, atipik antipsikotikler ve bazı ekzojen insülinler) artan sodyum diyetleri, glikoz toksisitesi ve lipotoksisitedir. İnsülin direncinin yukarıdaki etiyojilerinin kalıtsal bileşenlerine ek olarak, insülin direnci ile ilişkili bir dizi genetik sendrom vardır. Miyotonik distrofi, ataksi-telanjipektazi, lipodistrofi ve polikistik over sendromu insülin direncine neden olan genetik hastalıklar olarak karşımıza çıkabilmektedir (60).

2.2.3. Patogenez

İnsülin direnci, hedef organların insülinin etkisine normal şekilde yanıt verememesi olarak tanımlanır. İnsülin sinyal kaskadı adımlarından herhangi birinde meydana gelen değişiklik, normalde insülin bağlanmasıyla aktive olan hücre içi sinyallerin bozulmasına ve buna bağlı olarak hücre düzeyde görülen insülin direncine sebep olur. Bu sinyal zincirini farklı tipte kinazlar ve fosfatazlar oluşturur (61). Genel olarak, tirozin fosforilasyonu aktive olur ve serin/treonin fosforilasyonu insülin reseptörü ve IRS proteinlerini inaktive eder ve böylece glikoz alımını, glikojen sentaz aktivasyonunu ve ayrıca forkhead box protein O'nun (FOXO) fosforilasyonunu azaltır, bu da daha sonra hepatik glukoneogenez stimülasyonu ile sonuçlanır (62). İnsülin direnci, hepatik glukoz çıkışının tam olarak baskılanmamasına ve periferde (iskelet kası ve adipoz) insülin aracılı glukoz alımının bozulmasına neden olarak insülin gereksinimlerinin artmasına neden olur. Artan insülin gereksinimleri, artan insülin seviyeleri ile eşleşmediğinde, hiperglisemi gelişir (63). İnsülin direncinin metabolik sonuçları hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, visseral adipozite, hiperürisemi, yüksek inflamatuvar belirteçler, endotel disfonksiyonu ve protrombotik bir durumla sonuçlanabilir. İnsülin direncinin ilerlemesi MetS'ye, NAYKH ve T2DM'ye yol açabilir .

2.2.3.1. Yağ dokusu

Araştırmacılar, hiperinsülinemik-öglisemik kıskaç tekniğini kullanarak, lipolizin en çok insüline duyarlı olduğunu belirlediler. İnsülinin dirençli yağ dokusunda, özellikle visseral yağ dokusunda lipolizi baskılayamaması, dolaşımdaki serbest yağ asitlerini arttırır. Dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin (SYA) artması, doğrudan karaciğer ve kas metabolizmasını etkileyerek insülin direncini şiddetlendirir (64).

2.2.3.2. Kas dokusu

Bir kalori yükünün alınmasından ve glikoza dönüştürülmesinden sonra, doku glikoz alımının %70'ine kadar sorumlu olan kas, glikozun atılması için birincil bölgedir. Aşırı kalori yükü ile kas tarafından glikoz alımı kapasiteyi aşar ve fazla glikoz, de novo lipogenezisi (DNL) tetiklediği karaciğere geri döner. Artan DNL, trigliserit ve SYA üretimini artırarak karaciğer, kas ve yağ dokusunda ektojik yağ birikmesine neden olur. Kas dokusunda insülin direncini etkileyen diğer faktörler de genetik yapı ve azalmış fiziksel aktivite olarak yer alır (65).

2.2.3.3. Karaciğer dokusu

Kastaki insülin direnci, ilişkili enflamasyon ve ektojik lipid birikimi ile DNL'yi tetikleyen karaciğere glikoz substratının daha fazla verilmesine neden olur. Yağ dokusundaki insülin direnci, adipositlerde lipolizi arttırır, bu da dolaşımdaki SYA'nın artmasına ve kas dokusunda yağ birikimine ve insülin direncinin daha da şiddetlenmesine sebep olur. Kalori alımının varlığında insülin, glikojenolizi inhibe ederek hepatic glukoz üretimini azaltır. İnsülin direnci ile bu mekanizma bozulur ve hepatic glukoz üretimi diyet sonrası glukoz artışı olsa bile yükselmeye devam eder. Yüksek glikoz seviyeleri ile ilişkili glukotoksisite, ayrıca insülin direncine katkıda bulunur (65).

2.2.4. Tanı

2.2.4.1. İnsülin direncini ölçme yöntemleri

Klemp tekniklerinin invaziv olması pratikte kullanılmasını zorlaştırmaktadır. İnsülin direncini belirleyebilmek için açlık glukoz ve insülin değerlerine veya oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında ölçülmüş insülin değerlerine bakılarak insülin duyarlılığı değerlendirilmektedir. İnsülin sensitivite indeksi ve HOMA-IR bu amaçla

kullanılan iki kavramdır. Bu tekniklerin öglisemik hiperinsülinemik klemp teknikleri ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (66).

2.2.4.2. Homeostasis model assessment (HOMA) yöntemi

Homoeostaz modeli değerlendirmesi HOMA ve kantitatif insülin duyarlılığı hesaplama indeksi (QUICKI) açlık parametrelerine dayalı en yaygın kullanılan indekslerdir (67, 68). İlk olarak 1985'te tanımlanan HOMA, açlık glikozu ve insülin değerleri ile beta hücrelerinin sekresyon fonksiyonunu değerlendirerek insülin direncini hesaplayan bir yöntemdir (67). HOMA-IR formülü, bu matematiksel modelin basitleştirilmiş halidir ve açlık glikozu ile açlık insülininin bir sabite bölünmesiyle elde edilen ürün olarak tanımlanabilir.

HOMA yönteminde; (insülin düzeyi (mIU/mL) X plazma glikoz düzeyi (mg/dL) / 405) denklemi kullanılarak IR hesaplanmaktadır. HOMA'nın, çeşitli popülasyonlarda klemp sonuçlarıyla iyi korelasyonlar göstererek büyük epidemiyolojik çalışmalarda yararlı olduğu kanıtlanmıştır. İlginç bir şekilde, beta hücre fonksiyonunun HOMA'sı, insülin sekresyonunun tahminine izin veren tamamlayıcı bir formüldür (69).

HOMA-IR: (açlık insülin (mIU/mL) x açlık kan şekeri* (mmol/L) / 22.5) (*Kan şekeri mg/dL /18 = mmol/L)

Payda, 5 U/mL insülin seviyeleri ile 4,5 mmol/L glikoz seviyelerinin çarpımının sonucu olarak normal açlık değerlerine dayanan normalizasyonu yansıtır. Yapılan araştırmalar sonucunda HOMA-IR ölçme yönteminin öglisemik hiperinsülinemik klemp ile en uyumlu sonuç veren teknik olduğu görülmüştür (67).

2.2.5. Tedavi

2.2.5.1. Yoğun yaşam tarzı değişikliği

Yaşam tarzı müdahalesi, insülin direnci tedavisinin temel taşı temsil eder. Diyet müdahalesi, kalori kısıtlaması ve yüksek glisemik indeksli karbonhidratların azaltılması kombinasyonunu içermelidir (70-72). Fiziksel aktivite, kas dokusunda hem kalori harcanmasını hem de insülin duyarlılığını artırır. İnsülin direnci olan kişilerde T2DM gelişme riski yüksektir. Diyabet Önleme Programı ve Sonuçları Çalışması (DPP & DPPOS), yaşam tarzı müdahalesinin yüksek riskli yetişkinlerde

diyabetin önlenmesi için hem önemli hem de uygun maliyetli bir müdahale olduğunu göstermiştir (73).

2.2.5.2. Kan şekeri yönetimi için spesifik farmakolojik müdahaleler

İnsülin direncinin tedavisi için hiçbir ilaç FDA (*Food and Drug Administration*) onaylı olmasa da genel yaklaşımlar aşağıdakileri içerir:

Metformin: Bu, T2DM'nin ilaç tedavisi için birinci basamak tedavi olarak kabul edilir ve polikistik over sendromunda kullanımı onaylanmıştır. DPP & DPPOS çalışması, metformin ve yaşam tarzı müdahalelerinin eklenmesinin tıbbi açıdan faydalı ve uygun maliyetli olduğunu göstermiştir. Hafif ila orta şiddette böbrek fonksiyon bozukluğunda kullanım endişelerine rağmen, Amerikan Geriatri Derneği ve KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) kılavuzları dahil olmak üzere birçok kuruluş, glomerül filtrasyon hızı (GFR) 30'dan büyük olduğu sürece kullanımını onaylamaktadır (72).

Glukagon benzeri peptit 1 inhibitörleri: GLP-1 reseptör agonistleri, pankreastaki GLP-1 reseptörlerini aktive eder, insülin salınımını artırır ve glukagon sekresyonunu azaltır. GLP-1 agonistleri, kilo kaybı ile insülin direncini azaltır. Liraglutide, FDA onaylı bir ilaçtır (74).

Sodyum-glikoz kotransporter iki inhibitörü: SGLT2 inhibitörleri, idrar glukozunun atılımını artırır, böylece plazma glukoz seviyelerini ve insülin ihtiyacını azaltır. SGLT2 inhibitörleri, hem insülin direncini azaltır hem de kilo kaybına neden olur (75).

Tiyazolidinedionlar: TZD'ler, kas ve yağ dokusunda insüline bağımlı glikoz atılımını artırarak ve hepatik glikoz çıkışını azaltarak insülin duyarlılığını artırır. Etkili olmasına rağmen, ilişkili ikincil kilo alımı ve sıvı tutulması, ilişkili kardiyovasküler kaygılar ile kullanımlarını sınırlar (76).

Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri: DPP-4 inhibitörleri, endojen GLP-1 ve gastrik inhibitör polipeptidin (GIP) bozulmasını engelleyerek etkisini uzatır (77).

2.2.5.3. Obezite cerrahisi

Obeziteye sahip nitelikli bireyler için tüp mide, bantlama ve bypass şeklinde cerrahi müdahale mevcuttur. Bariatrik cerrahi ile ilişkili aşırı yağ kaybı, insülin duyarlılığını

artırır. “Cerrahi Tedavi ve İlaçlar Potansiyel Olarak Diyabeti Verimli Bir Şekilde Ortadan Kaldırabilir” (STAMPEDE; *Surgical Therapy and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently*) çalışması, bariyatrik cerrahinin T2DM üzerindeki yararına dair iyi kanıtlar göstermiştir (78).

2.3. NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE İNSÜLİN DİRENCİ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, basit yağlı karaciğerden (saf steatoz), fibrozlu veya fibrozissiz NASH’ye, karaciğer yetmezliğine, HSK’ye ve kriptojenik siroza kadar geniş bir karaciğer hasarı yelpazesini temsil eder (79). Birçok çalışmaya göre artık NAYKH; MetS, obezite, T2DM, dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci ile ilişkili klinik bulguların hepatik sonucu olarak kabul edilmektedir (80).

İnsülin direnci, insülin seviyelerinin normal bir metabolik tepkiye ulaşamadığı veya daha fazla olduğu bir durum olarak tanımlanır. Karaciğerde, insülin normalde glikojenolizi ve glukoneogenezi baskılamak ve glikojen sentezini ve lipogenezi artırmak için hücre yüzeyi reseptörleri ile etki eder.

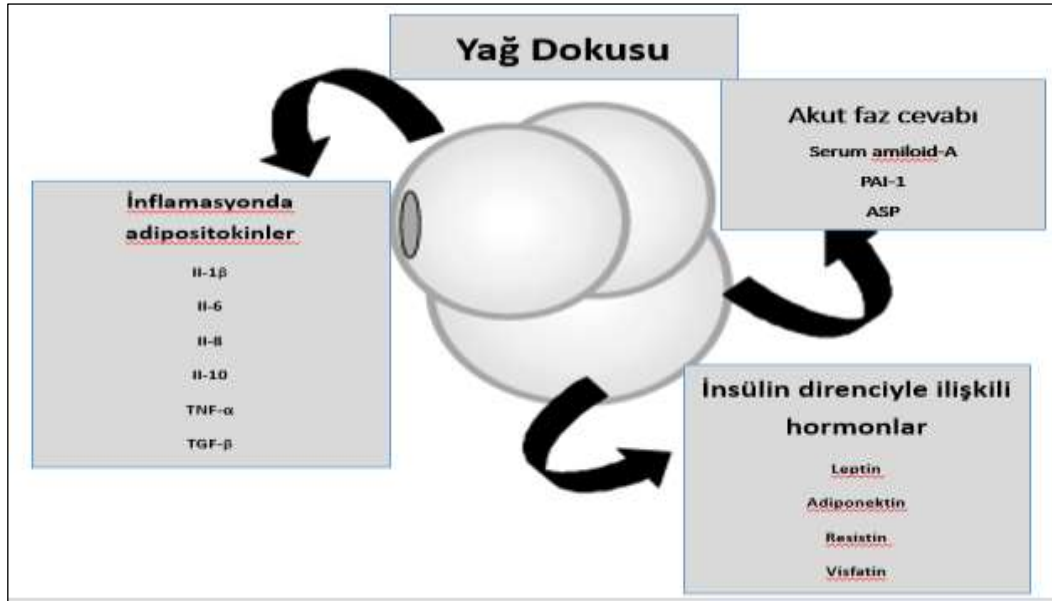
Hepatik insülin direnci, insülinin hepatik glukoneogenezi baskılama yeteneğinin bozulması anlamına gelir. İnsülin etkisinin azalması, genellikle hormonun düşük seviyelerine bağlı değildir, çünkü obezite ve diyabetle ilişkili sistemik insülin direncinde dolaşımdaki insülin seviyeleri sıklıkla yüksektir. İnsüline dirençli hepatositlerde insülin sinyali bozulur ve bunun sonucunda hepatik glikoz üretimini baskılayan insülinle uyarılan sinyal iletim yolu normal çalışmaz (81).

Steatozla ilişkili insülin direncinde bu sinyal yolağındaki kusurların, FoxO1 (Forkhead box-O transkripsiyon faktörleri) fosforilasyonundaki kusurlar ve glukoneogenezdeki artışlar olarak ortaya çıkan belirli sinyal yollarında meydana geldiği düşünülmektedir (82). İnsülinin hepatik glukoneojenik yolak üzerindeki etkisinin bu yönleri bozulurken, insülinin hepatik SREBP-1c’ye (Sterol Regulatory Element Binding Proteins) ve lipojenik yola sinyal göndermesinin bozulmadan kaldığı ve aşırı uyarıldığı düşünülmektedir (83). Böylece hepatik lipid sentezini ve steatozu artırır. İnsülinin, lipogenezi değil, hepatik glikoz üretimini baskılama üzerindeki etkilerine karşı spesifik direnç, seçici insülin direnci olarak adlandırılır

(84). Böylece, insüline dirençli obezite ve T2DM durumlarında, hepatic lipit üretimi, artan hepatic glikoz üretimi ile orantılı paradoksal olarak artar.

2.3.1. Yağ Dokusu Hücreleri Adipositler (Obezite) ile İnsülin Direnci Arasındaki İlişki

Obezite ve insülin direnci bağlantılı olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Yağ dokusunun birikimi ve anatomik dağılımının insülin direnci ile ilişkili olabileceği mekanizmalar yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Adipoz doku bir enerji depolama organı olarak kabul edilmiştir, ancak son yıllarda adipoz dokunun bir endokrin organ olarak yeni bir rolü ortaya çıkmıştır (85). Yağ dokusunun şu anda farklı işlevlere sahip çok sayıda faktör salgıladığı bilinmektedir. Bu faktörler, glikoz homeostazı üzerinde fizyolojik ve patofizyolojik etkileri olan serbest yağ asitlerini ve çeşitli metabolik fonksiyonları kontrol etmek için otokrin, parakrin veya endokrin tarzda hareket eden adipositokinler olarak adlandırılan proteinleri içerir (Şekil 3), (86).



Şekil 3. Adipoz doku tarafından salgılanan (insülin direnci ve obezitenin patogeneğinde yer alan) adipositokinler

Kaynak: Boden G, Shulman G. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. European journal of clinical investigation 2002;32:14-23.

Bu adipositokinlerin bazılarının, IR'nin gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.

2.3.2. Leptin

Leptin, Ob geni ürünü olan ve esas olarak olgun adipositler tarafından yapılan ve salgılanan ve hipotalamustaki reseptörüne bağlanan bir hormondur. Leptin, hipotalamusta oreksijenik peptid ekspresyonunu azaltarak ve anoreksijenik peptid ekspresyonunu artırarak iştahı ve kilo alımını inhibe eder (87). Leptinin karaciğer, kas ve yağ gibi insüline duyarlı dokularda insülin duyarlılığı üzerindeki doğrudan etkilerine ilişkin çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Bununla birlikte, obezitede leptin ekspresyonu ve salgılanmasının arttığı ve vücut yağ depoları ile leptin plazma konsantrasyonları arasında güçlü bir korelasyon olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır (88). İştahı bastırıcı etkisiyle uyumlu olarak, leptin ekspresyonu beslenme sırasında uyarılır ve açlık sırasında baskılanır (85). İnsülin, leptin mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunun ve protein sekresyonunun güçlü bir aktivatörüdür. Bu sebeple insülin, artan tokluk sonrası leptin konsantrasyonunun ana belirleyicisi olmuştur (89).

2.3.3. Adiponektin

Adiponektin yapısal olarak kompleman Iq'ya benzer, beyaz ve kahverengi adipöz dokudan salgılanır (90). Plazma konsantrasyonu VKİ ile negatif koreledir. Obez, insülin direnci olan hastalarda adiponektin seviyeleri düşük bulunmuştur (91). Düşük adiponektin seviyelerinin kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, MetS gibi hastalıklarla birlikteliği sıklıkla gözlenmiştir (92, 93).

2.4. ARAŞTIRMANIN ÖNEMİ VE AMACI

Alkolik olmayan karaciğer yağlanması klinik önemi; fibrozis, siroz, karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanserine yol açabilme potansiyelinden ileri gelmektedir. NASH prevalansı çok iyi bilinmemektedir; bunun en önemli nedeni hastaların çoğunun asemptomatik olmasıdır. Hastalığın sıklığı Batı toplumlarında fazla olmakla birlikte, diyet alışkanlıklarının değişmesi, kalori alımında artış ve sedanter yaşama geçişle artık tüm dünyada artış göstermektedir. NASH olgusu patogenezinin, doğal seyri ve tedavisine kadar birçok alanda belirsizlikler sergilemektedir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmada, NAYKH olan hastaların %83-98'inde HOMA-IR

değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (94). Bir diğer çalışmada ise; NAYKH derecesinde artış olan grade II ve grade III'te, HOMA-IR'nin daha yüksek çıkması da bu araştırmalar ile örtüşmektedir (95). Non alkolik karaciğer yağlanması belirgin olarak etkileyen parametreler cinsiyet, yaş ve HOMA indeksi olarak öne çıkmaktadır. Bir birim HOMA indeksindeki artış karaciğer yağlanması evresini 1,35 kat arttırmaktadır. Erkek olmak karaciğer yağlanması yaklaşık iki kat arttırmaktadır (96).

İnsülin direnci; insülinin sentezinden, salgılanması veya hedef hücrelerde etkilerini oluşturuncaya kadar olan aşamalarda ortaya çıkabilen, insülinin beklenen etkilerinin azalması durumudur. HOMA; insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. NASH'ın patofizyolojisindeki esas rolü insülin direncinin oynadığı düşünülmektedir. Giderek yaygınlaşan non-alkolik karaciğer yağlanması etiolojisinin, insülin direnci ile bağlantılı olup olmadığını araştırmayı hedeflediğimiz bu çalışmada; non-alkolik karaciğer yağlanması ile insülin direnci HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlamaktayız.

Çalışmadaki hedefimiz normal karaciğer yağ değerleriyle HOMA-IR'nin üst sınırı arasında korelasyon gösteren araştırmalar ışığında non-alkolik karaciğer yağlanması belirlenen hastalarda HOMA- IR ile ilişkisini ortaya koymaktır. Çalışmamızdaki NASH'lı hastaların HOMA-IR değerlerini normal değerlerle karşılaştırılarak, bu yönde bilgi edinilmesinin etiolojik açıdan klinisyenlere tanı ve tedavide kolaylık sağlayacağı düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ

NAYKH ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi konu alan bu araştırma; tek merkezli, kesitsel, tanımlayıcı bir çalışma olarak yürütülmüştür. Araştırma sürecinde SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH) Obezite Merkezi'nde takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

3.2. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZLERİ

H₀: NAYKH ile HOMA-IR düzeyleri arasında belirgin bir ilişki yoktur.

H₁: NAYKH ile HOMA-IR düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon vardır.

3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEM

Bu çalışma, SBÜ Antalya EAH Obezite Merkezi'ne 01.11.2018 ile 31.10.2021 tarihleri arasında başvuran hastalar ile gerçekleştirilmiştir. Bu tarihler arasında Merkez'e başvuran tüm hastalar (530 hasta) araştırmanın evrenini oluşturmuştur. Hastaların batın ultrasonografi (USG) ve laboratuvar sonuçları geriye dönük taranarak değerlendirilmiştir. Laboratuvar tetkikleri ve/veya batın USG olmayan 19 hasta çıkarıldığında araştırmaya 511 hasta ile devam edilmiştir.

Araştırmaya dahil etme kriterleri:

- SBÜ Antalya EAH Obezite Merkezi'ne başvurmuş olmak
- On sekiz yaşından büyük olmak
- Batın USG yapılmış olması
- HOMA-IR düzeylerine bakılmış olması

Araştırmanın dışında tutma kriterleri:

- On sekiz yaşından küçük olmak
- Batın USG yapılmamış olması
- HOMA-IR düzeylerine bakılmamış olması

3.4. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI

Obezite Merkezinde uygulanan tedavi ve takip programı çerçevesinde ilk başvuru sırasında; tüm hastaların antropometrik ölçümleri yapılmakta, içerisinde açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülini, HOMA-IR, ALT, AST, ALP, GGT, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, trigliserit testlerinin de bulunduğu rutin kan tetkikleri yapılmakta ve batin USG ile obezite ilişkili ve/veya ilişkisiz abdominal patolojilerin tespit edilmesi sağlanmaktadır.

Araştırma sürecinde; hastaların demografik özellikleri, ilk başvuru sırasındaki antropometrik ölçümleri ile laboratuvar verilerine elektronik ve fiziki hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Tüm veriler Ek 1'de örneği yer alan veri toplama formlarına kaydedilmiştir.

Obezite Merkezi'nde hastaların antropometrik ölçümleri (boy, kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi) aynı yardımcı personeller tarafından yapılmaktadır. Boy ölçümü yapılırken, çıplak ayakla, dik bir postürle TESS marka boy ölçer kullanılmaktadır. Vücut ağırlığı ve VKİ ölçümleri ise ince giysiler ve hasta çıplak ayaklı olacak şekilde analizatörün uygun kısımları üzerine çıkartılarak, biyoelektrik empedans analizi (TANITA MC 580) ile sağlanmaktadır. Bel çevresi ölçümleri düz bir zeminde, ayaklar omuz hizasında açık olarak dik dururken mezura umbilikus hizasından geçecek şekilde; kalça çevresi ölçümleri de aynı postürde mezura kalçaların en geniş bölgesinden geçecek şekilde yapılmaktadır.

Tüm biyokimyasal testler (AKŞ, HbA1c, açlık insülini, HOMA-IR, ALT, AST, ALP, GGT, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, trigliserit) ise on iki saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinde çalışılmıştır. AKŞ, ALT, AST, total kolesterol, trigliserit, HDL seviyeleri, Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter Inc., CA, ABD) otoanalizöründe spektrofotometrik yöntemle ve Beckman coulter ticari kitleriyle ölçülmüştür. HbA1c seviyeleri, ticari olarak temin edilebilen yüksek performanslı sıvı kromatografisi (Tosoh HLC 723 G8; Tosoh Bioscience, Japonya) kullanılarak; LDL düzeyleri, Friedewald ve arkadaşları tarafından geliştirilen formüle göre belirlenmiştir (72). HOMA-IR ise (açlık plazma glikozu (mg/dL) X açlık serum insülini (uU/mL)/405) formülüne göre hesaplanmıştır.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS Statistics 18 (IBM, Copyright SPSS Inc. 1989), 2010 paket programı ile yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler n(%), ortalama±standart sapma (min-maks) ve medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda ise Student's t testi kullanılmıştır. Bağımlı gruplarda iki defa tekrarlayan ölçüm analizlerinde normal dağılım gösteren verilerde paired samples t testi, normal dağılım göstermeyen verilerde Wilcoxon signed ranks test kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir. Ayrıca HOMA-IR değerine etki edebilecek faktörler için tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış, elde edilen sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi (p) 0,05 olarak kabul edilmiştir.

3.6. ARAşTIRMANIN ETİK ONAYI

Çalışma için, SBÜ Antalya EAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.04.2022 tarih ve 9/8 karar no ile onay alındıktan sonra, Helsinki Bildirgesi'ne ve iyi klinik uygulamalar ilkelerine uygun olarak yrtlmştir.

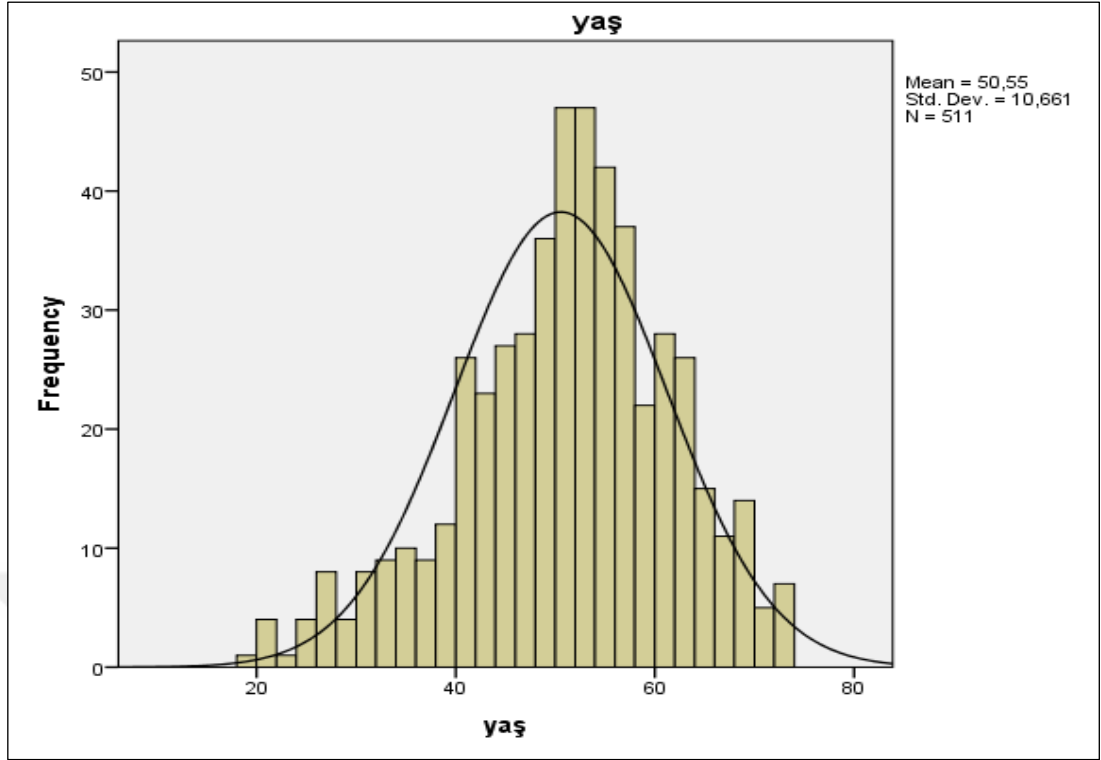
4. BULGULAR

Araştırma evrenini oluşturan hastaların sayısı 530 idi; ancak bunlardan 19'unun dosyasında karaciğer USG sonucu bulunmadığı için çalışma dışında bırakılarak 511 kişinin bulguları değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 460'ı (%90) kadın, 51'i (%10) erkektir. Hastaların yaş ortalaması 50,55±10,66 yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların antropometrik ölçümlerine bakıldığında kilo ortalaması 97,38±19,10 kg (min:65-maks:188), boy ortalaması 159,59±7,91 cm (min: 138 - maks: 190) VKİ ortalaması 38,43±8,88 kg/m² (26,2-68,3) bel çevresi ortalaması 108,85±32,24 cm (85-199) kalça çevresi ortalaması 120,86±19,12 cm (min: 53 - maks: 200) olarak bulunmuştur. Hastaların 40'mının (%9) bekar, 437'sinin (%85,50) evli, 28'inin (%5,50) ayrı ya da boşanmış olduğu saptanmıştır. Eğitim durumlarına bakıldığında hastaların 147'si (%28,80) ilkokul, 143'ü (%28) ortaokul, 162'si (%31,70) lise, 26'sı (%5,10) yüksekokul, 32'si (%6,30) lisans, 1'i (%0,20) lisansüstü mezundur. Toplam 511 hasta içinde 131 (%25,60) kişi sigara içmekte iken hiçbir hasta alkol kullanmamaktadır. Hastaların kronik hastalıkları incelendiğinde; 181 (%35,4) kişide hipertansiyon, 165 (%32,3) kişide DM, 43 (%8,4) kişide kalp hastalığı, 33 (%6,5) kişide solunum sistem hastalığı, 16 (%3,1) kişide romatolojik hastalık, 7 (%1,4) kişide kanser, 3 (%0,6) kişide kronik böbrek hastalığı ve 240 (%47) kişide kategorize edilemeyen çeşitli diğer kronik rahatsızlıklar saptanmıştır (Tablo 2).

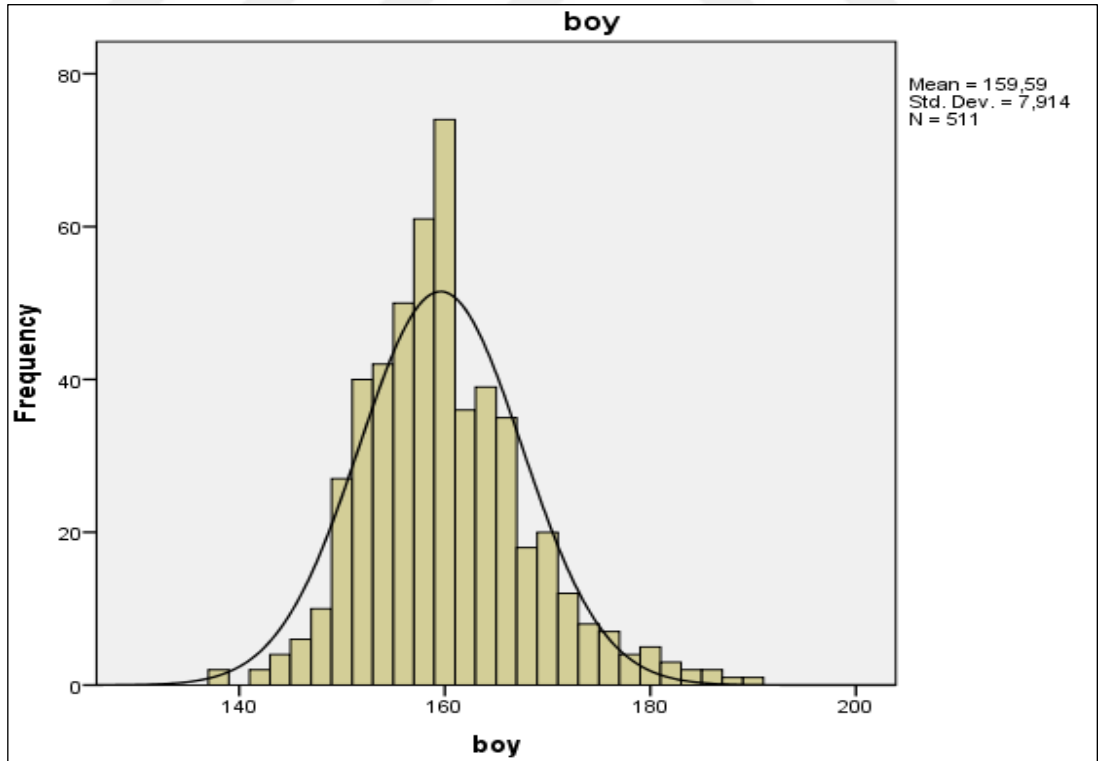
Tablo 2. Katılımcıların demografik özellikleri

Değişkenler		$\bar{X}\pm SS$	Medyan (IQR)
Yaş (yıl)		50,55±10,66	51 (44-58)
Boy (cm)		159,59±7,91	159 (154-164)
Kilo (kg)		97,38±19,10	93,25 (83,67-105,00)
VKİ (kg/m ²)		38,43±8,88	37,00 (33,50-41,30)
Bel çevresi (cm)		108,85±32,24	110 (100-122)
Kalça çevresi (cm)		120,86±19,12	118 (111-127)
Değişkenler		N	%
Cinsiyet	Kadın	460	90
	Erkek	51	10
Medeni Durum	Bekar	46	9,00
	Evli	437	85,50
	Boşanmış/Ayrı	28	5,50
Öğrenim Düzeyi	İlköğretim	290	56,80
	Lise	162	31,70
	Lisans	59	11,60
Sigara	Kullanmıyor	380	74,40
	Kullanıyor	131	25,60
Kronik hastalıklar	Hipertansiyon	181	35,40
	Diyabetes mellitus	165	32,30
	Kalp hastalığı	43	8,40
	Solunum sistemi hastalığı	33	6,50
	Romatolojik hastalıklar	16	3,10
	Kanser	7	1,40
	Kronik böbrek hastalığı	3	0,60
	Diğer	240	47,00

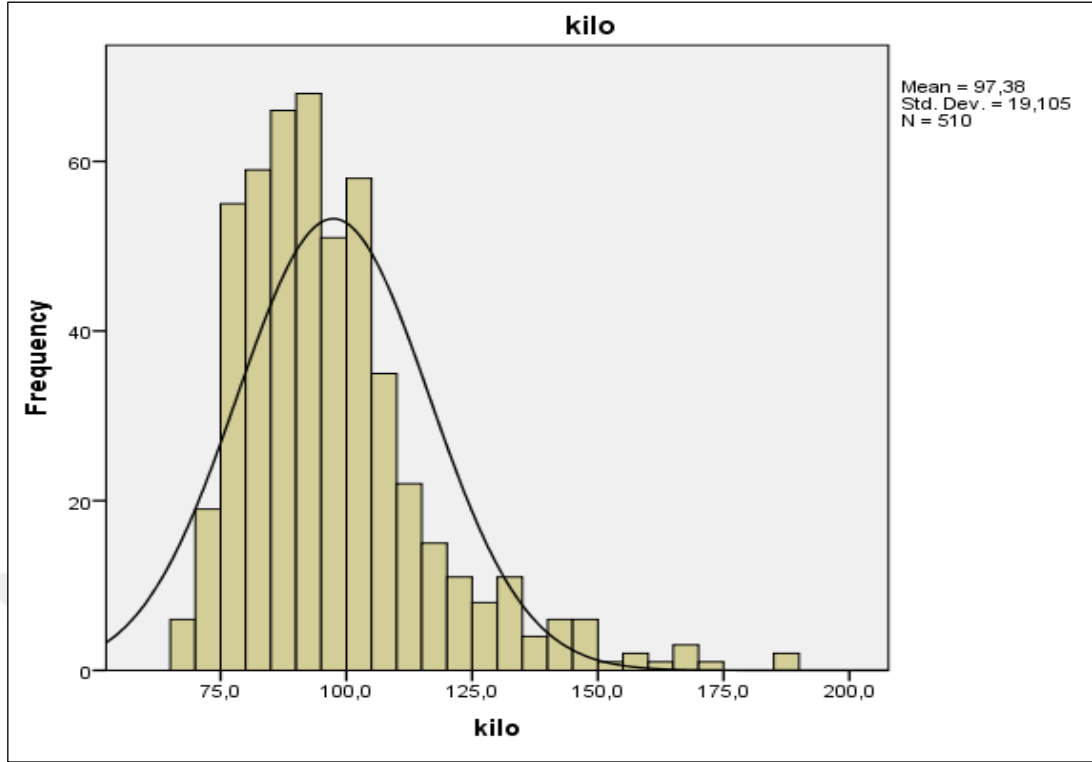
Hastaların yaş histogramı Şekil 3'te, boy histogramı Şekil 4'te, vücut ağırlığı histogramı Şekil 5'te, VKİ histogramı Şekil 6'da gösterilmiştir.



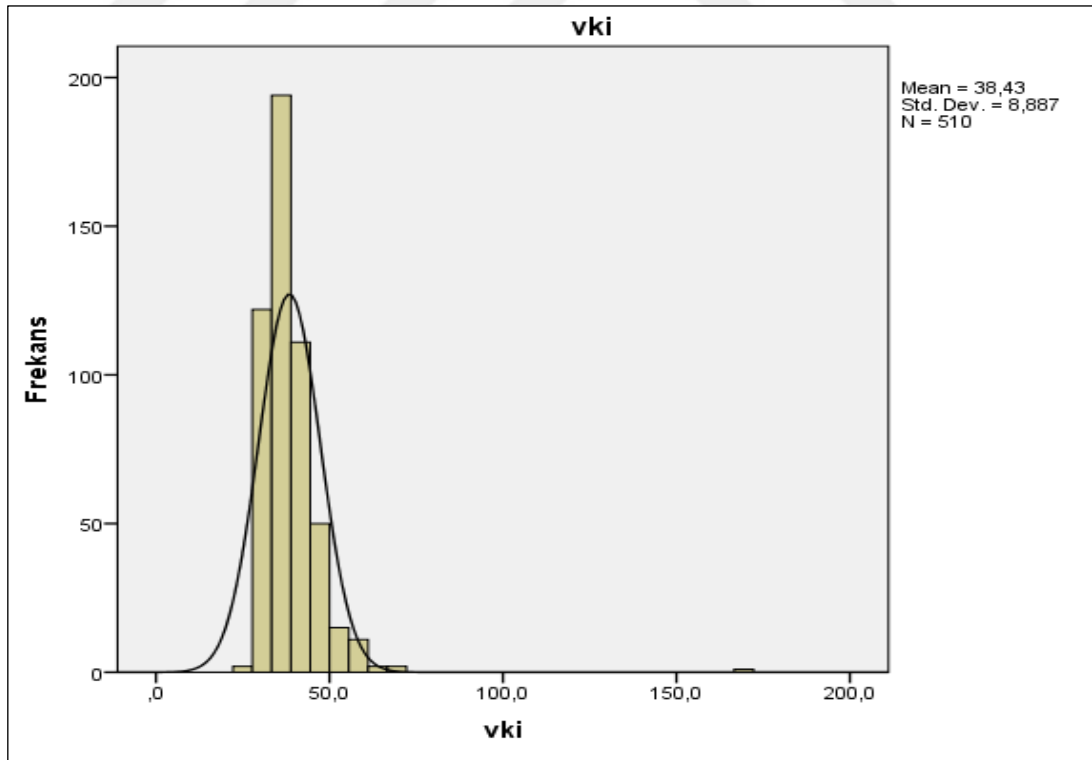
Şekil 4. Takipli hastaların yaş histogramı



Şekil 5. Takipli hastaların boy histogramı



Şekil 6. Takipli hastaların vücut ağırlığı histogramı



Şekil 7. Takipli hastaların VKİ histogramı

Hastaların insülin direncini belirlemek için laboratuvar bulgularına baktığımızda, AKŞ ortalama $105 \pm 28,5$ mg/dL (min: 63 - maks: 412) açlık insülin düzeyi ortalama $10,8 \pm 8,5$ μ U/mL (min: 0,93 - maks: 82,72) HOMA-IR ortalama $2,9 \pm 3,1$ (min: 0,23 - maks: 38,86) HbA1c ortalama % $6,04 \pm 1,21$ (min: 4,2 - maks: 15,5) olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların insülin direnci laboratuvar bulguları

	Açlık kan şekeri (mg/dL)	HbA1c (%)	Açlık insülin (μ U/mL)	HOMA-IR
Hasta sayısı	511	511	511	510
Ortalama	105,18	6,04	10,87	2,96
Standart Sapma	28,51	1,21	8,57	3,13
En düşük	63	4,20	0,93	0,23
En yüksek	412	15,50	82,72	38,86

Hastaların karaciğer fonksiyon testleri ve kan kolesterol düzeyleri incelendiğinde; ALT ortalama $23,9 \pm 16,6$ U/L (min:4-maks:189) AST ortalama $22,34 \pm 11,3$ U/L (min:8-maks:111) GGT ortalama $23,85 \pm 25,3$ U/L (min:6-maks:429) ALP ortalama $75,73 \pm 25,9$ IU/l (min:33-maks:256) total kolesterol ortalama $215 \pm 44,1$ mg/dL (min:100-maks:370) HDL ortalama $55,9 \pm 11,9$ mg/dL (min:31-maks:105) LDL ortalama $131,7 \pm 38,8$ mg/dL (min:54-maks:285) trigliserit ortalama $134,9 \pm 66,9$ mg/dL (min:13-maks:670) olduğu görülmüştür (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların karaciğer fonksiyon testleri ve kan kolesterol düzeyleri

	Total-K	HDL	LDL	Trigliserit	ALT	AST	GGT	ALP
Ortalama	215,86	55,97	131,73	134,96	23,90	22,34	23,85	75,73
Standart sapma	44,15	11,93	38,82	66,92	16,66	11,39	25,37	25,93
En düşük	100	31	54	13	4	8	6	33
En yüksek	370	105	285	670	189	111	429	256

Çalışmamızda toplam incelenen hasta sayısı 530'dur, bu hastalardan 19'u karaciğer USG yaptırmadığı için çalışma dışında bırakılmıştır. Geri kalan 511 hastanın USG sonucuna göre 111 kişide (%20,90) karaciğer yağlanması görülmemiştir. 148 (%27,90) kişide grade 1, 206 (%38,90) kişide grade 2 ve 46 (%8,70) kişide grade 3 karaciğer yağlanması görülmüştür (Tablo 5).

Tablo 5. Karaciğer yağlanması tespiti için ultrasonografi yapılan hastaların dağılımı

		Sayı (n)	Yüzde %
Toplam		530	100,00
Ultrasonografi yaptırmayanlar		19	3,60
Ultrasonografi yaptıranlar		511	96,40
Karaciğer yağlanması	Yok	111	20,90
	Grade1	148	27,90
	Grade2	206	38,90
	Grade3	46	8,70

Obezite Merkezi'nde batın USG'si obezite ilişkili ya da ilişkisiz patolojileri saptamak amacıyla yapılmaktadır. Ultrasonografik değerlendirme ile karaciğer yağlanması dışında hastalarda rastlantısal olarak ek bulgular/patolojiler tespit edilmiştir. Beş yüz on bir hasta içinde 92 (%18,10) kişide ek bulgu saptanmıştır. Bu hastaların 34'ünde (%37) safra kesesi taşı, 22'sinde (%23,90) böbrekte kist, 9'unda (%9,80) karaciğerde hemanjiom bulunmuştur (Tablo 6 ve Tablo 7).

Tablo 6. Ultrasonografide ek bulgu dağılımı

Ultrasonografi bulgusu	Sayı (n)	Yüzde %
Ek bulgu yok	419	81.90
Ek bulgu var	92	18.10
Toplam	511	100

Tablo 7. Ultrasonografide tespit edilen ek bulgular

Ek bulgu	Sayı (n)	Yüzde %
Safra kesesi taşı	34	37,00
Böbrekte kist	22	23,90
Karaciğerde hemanjiom	9	9,80
Böbrekte anjiomyolipom	7	7,60
Karaciğerde kist	6	6,50
Böbrek taşı	5	5,40
Uterusta myom	4	4,30
Overde kist	2	2,20
Uterusta kist	2	2,20
At nalı böbrek	1	1,10
Toplam	92	100

Çalışmamızdaki 511 hastanın VKİ değeri 35 kg/m^2 'nin altında ve 35 kg/m^2 'nin üstünde, HOMA-IR değeri 2,5'in altında ve 2,5'in üstünde olmak üzere alt gruplara ayrılarak karşılaştırma yapılmıştır. VKİ $<35 \text{ kg/m}^2$ olan toplam 186 hastanın 132'sinde HOMA-IR $<2,5$ ve 54'ünde HOMA-IR $>2,5$ bulunmuştur. VKİ $>35 \text{ kg/m}^2$ olan toplam 325 hastanın ise 165'inde HOMA-IR $<2,5$ ve 160'ında HOMA-IR $>2,5$ olarak hesaplanmıştır. HOMA-IR $<2,5$ olan toplam 297 hasta, HOMA-IR $>2,5$ olan toplam 214 hasta saptanmıştır. VKİ ve HOMA-IR ilişkisi istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 8).

Tablo 8. HOMA-IR ve VKİ karşılaştırması

VKİ	HOMA-IR		Toplam	p
	$<2,5$	$>2,5$		
$<35 \text{ kg/m}^2$	132	54	186	$<0,001$
$>35 \text{ kg/m}^2$	165	160	325	$<0,001$
Toplam	297	214	511	$<0,001$

(Pearson Ki-kare testi $p<0,001$)

Grade 1 karaciğer yağlanması olan ve karaciğer yağlanması olmayan hastalarımızın HOMA-IR değerlerine bakılmıştır. Karaciğer yağlanması olmayan toplam 111 hastanın 89’unda HOMA-IR <2,5 ve 22’sinde HOMA-IR >2,5 bulunmuştur. Grade 1 karaciğer yağlanması olan toplam 148 hastanın 98’inde HOMA-IR <2,5 ve 50’sinde HOMA-IR >2,5 hesaplanmıştır. Karaciğer yağlanması ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Grade 1 karaciğer yağlanması ve HOMA-IR değerleri

Karaciğer yağlanması	HOMA-IR		Toplam	p
	<2,5	>2,5		
Yok	89	22	111	$p<0,05$
Grade 1	98	50	148	$p<0,05$
Toplam	187	72	259	$p<0,05$

(Pearson Ki-kare testi $p<0,05$)

Grade 1 karaciğer yağlanması olanlarda karaciğer yağlanması olmayanlara göre HOMA-IR’nin artma riski 2,064 kat fazla hesaplanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Risk skorlaması

Risk skorlaması	Değer	%95 güven aralığı	
		Alt sınır	Alt sınır
Odds riski	2,064	1,158	3,678

Grade 2 karaciğer yağlanması olan hastalar ile karaciğer yağlanması olmayan hastaların HOMA-IR değerlerine bakılmıştır. Karaciğer yağlanması olmayan toplam 111 hastanın 89’unda HOMA-IR <2,5 ve 22’sinde HOMA-IR >2,5 olarak hesaplanmıştır. Grade 2 karaciğer yağlanması olan toplam 206 hastanın 98’inde HOMA-IR <2,5 ve 108’inde HOMA-IR >2,5 saptanmıştır. Grade 2 karaciğer yağlanması ve HOMA-IR ilişkisi istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 11).

Tablo 11. Grade 2 karaciğer yağlanması ve HOMA-IR değerleri

Karaciğer yağlanması	HOMA-IR		Toplam	p
	<2,5	>2,5		
Yok	89	22	111	p<0,001
Grade 2	98	108	206	p<0,001
Toplam	187	130	317	p<0,001

(Pearson Ki-kare testi p<0,001)

Grade 2 karaciğer yağlanması olanlarda karaciğer yağlanması olmayanlara göre HOMA-IR'nin artma riski 4,458 kat fazla bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. Risk skorlaması

Risk skorlaması	Değer	%95 güven aralığı	
		Alt sınır	Alt sınır
Odds Riski	4,458	2,596	7,657

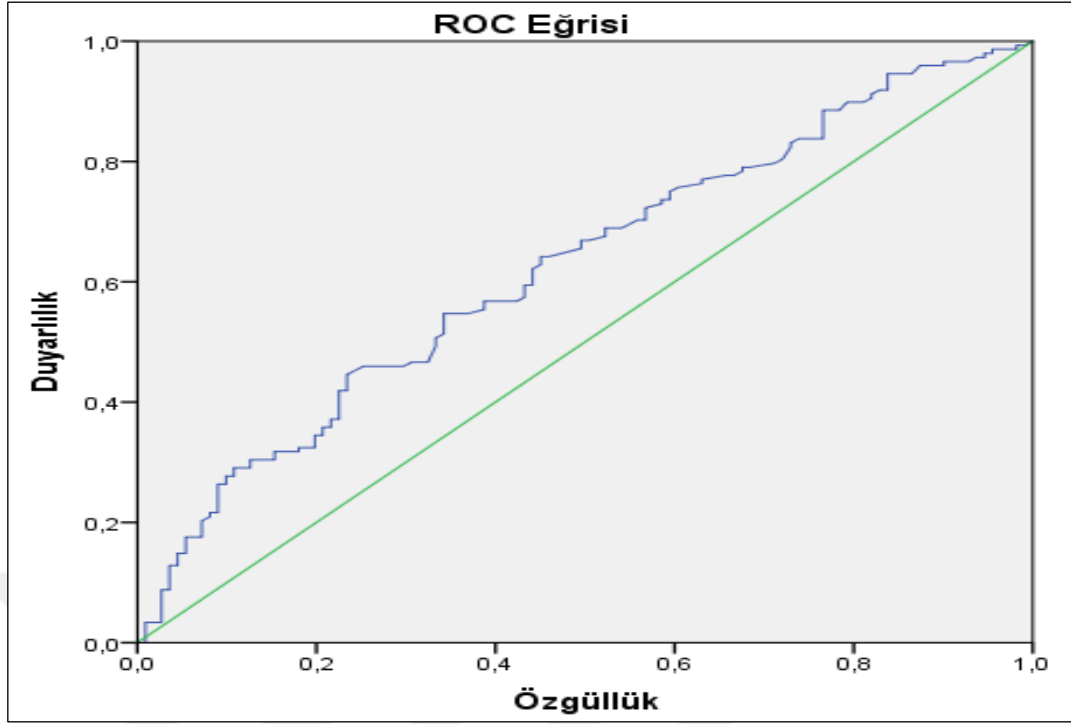
VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, trigliserit, AST, ALT, GGT, ALP, AKŞ, HbA1c, açlık insülin ve HOMA-IR değerleri ile karaciğer yağlanması düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. HDL-K ile karaciğer yağlanması düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Yaş, total-K ve LDL-K ile karaciğer yağlanması düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Karaciğer yağlanması ile korelasyon gösteren değerler

Değişkenler	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Sayı (n)
Yaş (yıl)	0,015	0,371	511
VKİ (kg/m ²)	0,345**	<0.001	510
Bel çevresi (cm)	0,315**	<0.001	508
Kalça çevresi (cm)	0,298**	<0.001	483
Total-K (mg/dL)	-0,048	0,140	510
HDL-K (mg/dL)	-0,226**	<0.001	510
LDL-K (mg/dL)	-0,069	0,059	510
Trigliserit (mg/dL)	0,274**	<0.001	510
ALT (U/L)	0,398**	<0.001	511
AST (U/L)	0,160**	<0.001	510
GGT (U/L)	0,432**	<0.001	510
ALP (U/L)	0,122*	0,017	297
AKŞ (mg/dL)	0,297**	<0.001	511
HbA1c (%)	0,419**	<0.001	511
Açlık insülin (µU/mL)	0,352**	<0.001	511
HOMA-IR	0,411**	<0.001	510

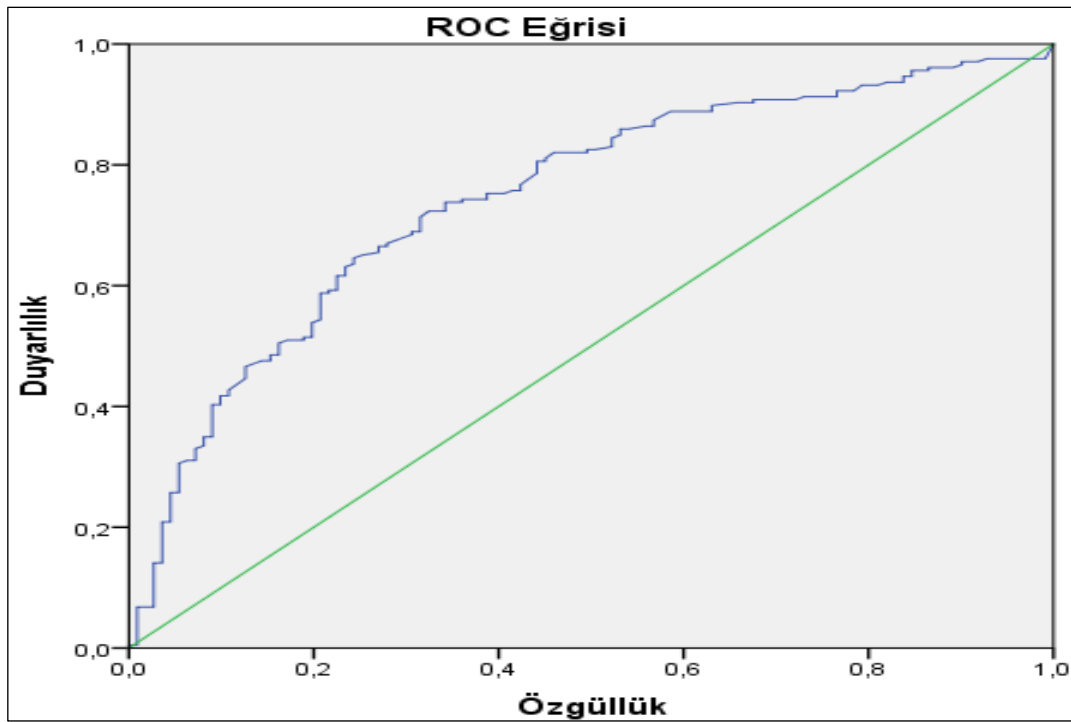
(*p değeri 0,005 için anlamlı, ** p değeri 0,001 için anlamlı)

HOMA-IR'nin 2,5'dan büyük olması karaciğerde birinci derece yağlanmayı % 0,337 sensitivite ve % 0,801 spesifite ile ROC eğrisi altında kalan alan 0,625 ile ön görmede anlamlı bulunmuştur (CI %95: 0,557 – 0,692), (Şekil 7).



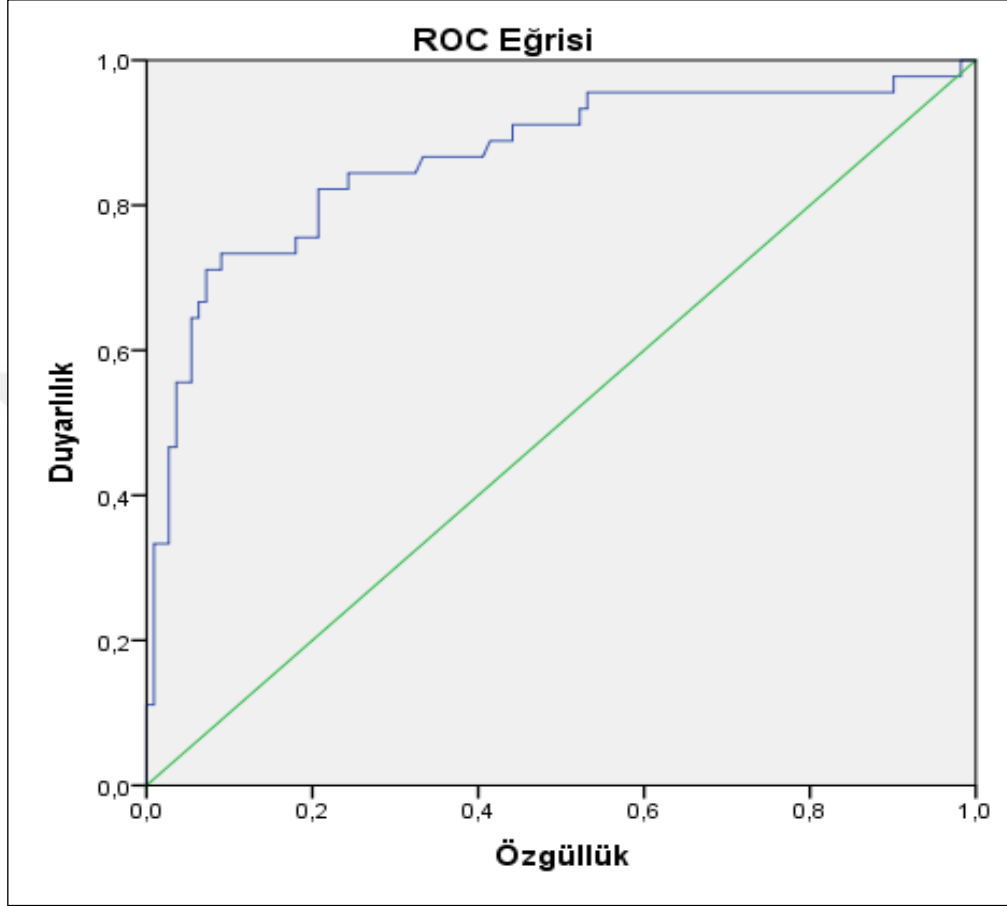
Şekil 8. Grade 1 karaciğer yağlanması ile HOMA-IR ilişkisini gösteren ROC eğrisi

HOMA-IR'nin 2,5'dan büyük olması karaciğerde ikinci derece yağlanmayı %0,524 sensitivite ve %0,801 spesifite ile ROC eğrisi altında kalan alan 0,746 ile öngörmeye anlamlı bulunmuştur (CI %95; 0,690 – 0,802), (Şekil 8).



Şekil 9. Grade 2 karaciğer yağlanması ile HOMA-IR ilişkisini gösteren ROC eğrisi.

HOMA-IR'nin 2,5'dan büyük olması karaciğerde üçüncü derece yağlanmayı %0,739 sensitivite ve %0,801 spesifite ile ROC eğrisi altında kalan alan 0,865 ile öngörmeye anlamlı bulunmuştur (CI %95: 0,794 – 0,936), (Şekil 9).



Şekil 10. Grade 3 karaciğer yağlanması ile HOMA-IR ilişkisini gösteren ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Bu araştırma, SBÜ Antalya EAH Obezite Merkezi'nde izlenen hastalarda non-alkolik karaciğer yağlanması ile insülin direnci düzeyi arasındaki ilişkiyi ve karaciğer yağlanması arttıkça HOMA-IR düzey değişikliğini incelemek amacıyla tasarlanmıştır. Bu bağlamda çalışmanın dahil etme/hariç bırakma kriterlerini karşılayan 511 kişi üzerinden çalışma gerçekleştirilmiştir.

Yaptığımız çalışmada VKİ ve HOMA-IR ilişkisi istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur. Bu bağlamda bel çevresi, kalça çevresinin de HOMA-IR değerini doğru orantılı olarak etkilediği görülmüştür. Karaciğer yağlanması ile HOMA-IR düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmış, karaciğer yağlanması derecesi arttıkça HOMA-IR değerinin arttığı tespit edilmiştir. Hastaların laboratuvar testlerine bakıldığında trigliserit, AST, ALT, GGT, ALP, AKŞ, HbA1c, açlık insülin ve HOMA-IR değerleri ile karaciğer yağlanması düzeyleri arasında pozitif korelasyon, HDL-K ile karaciğer yağlanması düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, tüm dünyada en yaygın karaciğer hastalığı olarak gösterilmektedir. Bu hastaların karaciğer biyopsilerinde inflamasyonla ilişkili olsun/olmasın saf steatoz ya da siroza eşlik eden/etmeyen steatohepatit görülebilmektedir (97). Çalışmalar, IR şiddetinin, iyi huylu steatozdan NASH'ye ilerleme olasılığı ve fibrozis gelişimi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (98, 99). IR, hem steatoz oluşumunda hem de hastalığın NASH gibi daha ileri formlara ilerlemesinde merkezi bir role sahiptir, bu da onu NAYKH'nin ana patojenik mekanizması yapar (100, 101). IR ve artan serbest yağ asitlerinin NASH'nin oluşumunda "ilk vuruş" olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (102, 103). Enflamasyon ise, reaktif oksijen türlerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin artan üretimi ile "ikinci vuruş" adı altında önemli bir rol oynar. NAYKH olan kişilerde anti-inflamatuvar adiponektin düzeyleri düşük; proinflamatuvar resistin, TNF- α , IL-6 düzeyleri ise yüksek bulunmuştur (104). Ek olarak, yapılan farklı çalışmalar da visseral yağ dokusu ile NASH arasındaki güçlü bağlantıyı desteklemektedir (105, 106). Epidemiyolojik veriler hepatik steatozun IR, dislipidemi ve obezite, özellikle santral

obezite ile ilişkili olduğunu göstermektedir (107). Literatürde çeşitli hasta gruplarında NAYKH ile IR arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar olmasına karşın (108, 109). Özellikle yapılandırılmış bir kilo verme programına dahil olan obezite hastalarında yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu araştırmamızın güçlü yanlarından biri olarak gösterilebilir. Bir diğeri ise HOMA-IR düzeyinin 2,5 üstüne çıktığında grade 2 karaciğer yağlanması, 3 üzerine çıktığında grade 3 karaciğer yağlanması tahmin etmede yüksek spesifite ve sensitivite göstermiş olmasıdır.

Araştırmaya dahil ettiğimiz hastaların 460'ı (%90) kadın, 51'i (%10) erkektir. Bu farkın Obezite Merkezi'ne başvuran hastaların çoğunlukla kadın olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda; hastaların antropometrik ölçümlerine bakıldığında kilo ortalaması 97,38 kg, boy ortalaması 159,5 cm, VKİ ortalaması 38,43 kg/m², bel çevresi ortalaması 108,85 cm, kalça çevresi ortalaması 120,86 cm olarak bulunmuştur. Bu analiz sonuçlarına göre, hastaların antropometrik ölçümleri (ağırlık, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi) ile karaciğer yağlanması arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Uludağ Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada da hastalar karaciğer yağlanması göre gruplandırıldıklarında yağlı karaciğeri olan grupta VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi ortalamalarının daha yüksek olduğu görülmüştür (110).

Brezilya'da 2010 yılında, sağlıklı bireylerin ve NAYKH olan hastaların HOMA-IR değerlerinin karşılaştırıldığı, yaş ortalamasının 41 yıl olduğu hasta grubunda; HOMA-IR ortalama değeri 3,3, açlık insülini 15,7 µU/mL, AKŞ 94,5 mg/dL olarak bulunmuştur (111). Fuji ve arkadaşlarının NAYKH ile IR ilişkisini araştırdıkları, ortalama yaşın 48,9 yıl olarak hesaplandığı çalışmada; hastaların VKİ ortalama 26,7 kg/m², AKŞ ortalama 99 mg/dL, açlık insülin ortalama 12,0 µU/mL ve HOMA-IR düzeyi ortalama 2,88 bulunmuştur. Bu çalışmada, HOMA-IR'nin ilerlemiş karaciğer yağlanmasının bağımsız bir belirleyicisi olduğu öne sürülmüştür. Aynı çalışmada, dahil edilen 360 hasta arasında en sık görülen kronik hastalıklar 171 (%30) kişide hipertansiyon ve 256 kişide (%27) hiperlipidemi şeklinde tespit edilmiştir (112). Bir Obezite Merkezi'nde takip edilen obezite hastalarında NAYKH ile HOMA-IR arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmamızda; hastaların ortalama HOMA-IR düzeyi 2,9, açlık insülini ortalama 10,8 µU/mL, AKŞ ortalama 105 mg/dL bulunmuş

ve VKİ ortalama 38 kg/m² olarak hesaplanmıştır. Araştırmamızda hastaların kronik hastalıkları incelendiğinde; en sık olarak 181 (%35,4) kişide hipertansiyon, ikinci sıklıkta 165 (%32,3) kişide DM, üçüncü sıklıkta 43 (%8,4) kişide kalp hastalığı olduğu gözlenmiştir. Bahsedilen bu çalışmalarda ve bizim çalışmamızda da görüldüğü üzere VKİ ve HOMA-IR yakından ilişkilidir. Günümüzde artan sedanter yaşam tarzı, fast-food diyet alışkanlığı vb. sebeplerle obezite ve ilişkili olarak insülin direnci olan vakaların sıklığı ülkemizde de tüm dünyada olduğu gibi gün geçtikçe artmakta ve beraberinde önemli komorbiditeler oluşturarak ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir.

Ülkemizde Fenkçi ve arkadaşlarının yapmış oldukları NAYKH olan obez kadınlarda visseral obezitenin ultrasonografik ve biyokimyasal değerlendirilmesi çalışmasında; şiddetli hepatosteatozu olan grupta serum açlık insülin düzeyinin ve HOMA-IR indeksinin diğer gruplardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu verilerin ışığında visseral adipoz doku, HOMA-IR ve serum ürik asit düzeyinin obez hastalarda NAYKH'nın ana belirteçleri olduğu ileri sürülmüştür (113). Venturi ve arkadaşları normal glikoz toleranslı ve NAYKH tanılı 86 obezite hastasını incelemiş ve HOMA-IR düzeyi ile VKİ arasında pozitif bir korelasyon saptamıştır. Bu araştırmada insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerlerinin obez hastalarda anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (114). Bizim çalışmamızda da 511 hasta VKİ 35'in altında ve 35'in üstünde, HOMA-IR 2,5'in altında ve 2,5'in üstünde olarak alt gruplara ayrılmış; VKİ<35 olan toplam 186 hastanın 54'ünde (%29,03) HOMA-IR>2,5, VKİ>35 olan toplam 325 hastanın ise 160'ında (%49,23) HOMA-IR>2,5 olarak bulunmuştur. VKİ ve HOMA-IR ilişkisi istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur.

2012'de Metin ve arkadaşları NAYKH olan hastalarda aterosklerotik belirteçleri araştırdıkları çalışmalarında; 161 hastanın 44'ünde hepatik ultrasonografi sonuçlarını normal, 42'sinde grade 1 hepatosteatoz, 53'ünde grade 2 hepatosteatoz ve 22'sinde grade 3 hepatosteatoz bulmuşlardır (115). Bizim çalışmamızda; 511 hastanın USG sonucuna göre 111 kişide (%20,9) karaciğer yağlanması saptanmamış, 148 (%27,9) kişide grade 1, 206 (%38,9) kişide grade 2 ve 46 (%8,7) kişide grade 3 karaciğer yağlanması görülmüştür.

NAYKH genellikle herhangi bir semptom göstermemekte ve tesadüfen veya karaciğer fonksiyon testi anormallikleri araştırılırken tespit edilmektedir (116). Semptomsuz NAYKH, çeşitli patolojik süreçlerin başladığı daha ileri evrelere ilerleyebilmektedir. Bu nedenle NAYKH'de laboratuvar bulguları çok önemlidir. Kalyon ve arkadaşlarının yağlı karaciğer hastalığının tanısında biyokimyasal yeni bir belirteci araştırdıkları çalışmalarında; hepatosteatozu olan hastaların açlık kan şekeri, HOMA-IR, trigliserid ve LDL düzeyleri hepatosteatozu olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (117). Yoo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Kore'li 53,477 yetişkin birey değerlendirilmiş ve karaciğer yağlanması ile insülin direnci, trigliserid yüksekliği, açlık kan şekeri değerleri arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon; HDL düşüklüğü ile ise negatif yönde bir korelasyon tespit edilmiştir (118). Dal ve arkadaşlarının IGF-1 ile NAYKH arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında; yapılan tetkik sonuçlarında HbA1c, ürik asit, CRP, AST, ALT, GGT, insülin, C-peptid, HOMA-IR ve trigliserit ölçümleri NAYKH olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada HDL düzeyleri ise NAYKH olan hastalarında anlamlı derecede düşük bulunmuştur (119). Erol ve arkadaşlarının obez bireylerde IR ve NAYKH ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında; araştırmaya dahil edilen hastalar obez grup ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmış, obez grupta ortalama HDL ($52,15 \pm 16,23$ mg/dL) kontrol grubundan ($59,73 \pm 13,43$ mg/dL) anlamlı olarak düşük, ortalama trigliserit düzeyi ise obez grupta anlamlı olarak yüksek ($112,47 \pm 51,74$ mg/dL) bulunmuştur. Ortalama ALT düzeyi, obez grupta ($25,93 \pm 14,67$ U/L) kontrol grubuna ($14,92 \pm 4,77$ U/L); ortalama açlık insülin düzeyi obez grupta ($21,81 \pm 16,65$ mU/mL) kontrol grubuna ($10,12 \pm 9,54$) ve ortalama HOMA-IR düzeyi, obez grupta ($4,94 \pm 4,2$) kontrol grubuna ($2,29 \pm 2,36$) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (120).

Literatüre bakıldığında; NAYKH için risk faktörlerinin obezite, hiperlipidemi, insülin direnci ve diyabet olarak sıralanabileceğinden daha önce de bahsetmiştik. Erol ve arkadaşları obezite ile insülin direnci ve NAYKH ilişkisini araştırmışlar ve son otuz yıldır görülen obezitede ani bir artışla birlikte NAYKH prevalansının da arttığını tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada karaciğer yağlanması ve obezitesi olan hastalarda LDL kolesterol, trigliserit, açlık insülini ve HOMA-IR düzeyleri, karaciğer yağlanması olmayıp obezitesi olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek

bulunmuştur (120). Bizim çalışmamızda da hastaların karaciğer fonksiyon testleri, kan kolesterol değerleri, insülin direnci ölçümlerine bakılmış ve trigliserit, AST, ALT, GGT, ALP, AKŞ, HbA1c, açlık insülini ve HOMA-IR değerleri ile karaciğer yağlanması düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca araştırmamızda literatürle uyumlu olarak HDL-K ile karaciğer yağlanması düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir. HDL-K düzeyindeki bu azalma, insülin direncine paralel olarak trigliseritten zengin VLDL, LDL ve HDL partiküllerinin karaciğerden salınımının artması ve trigliseritten zengin HDL partiküllerinin daha hızlı hidrolize olması ile açıklanabilir. Benzer şekilde, LDL partikülleri daha fazla lipolize uğrar ve ateroskleroza artıran küçük, yoğun LDL partiküllerine dönüşür (121). Sunulan veriler ışığında, tek başına HDL kolesterol ile ilgili bulgu bile obez hastalarda insülin direnci ve hepatosteatozun önemini kanıtlamaktadır.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren bir başka çalışmada ise, NAYKH olan hastaların %83-98'inde HOMA-IR değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (94). Willner ve arkadaşları, NAYKH ile IR arasında güçlü bir ilişki bildirmiş, NAYKH olan hastaların %80'inde IR olduğunu göstermiştir (122). Banu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; HOMA-IR >2,2 olan vakaları insülin rezistansı olarak değerlendirmiş ve çalışmaya alınan vakaların ultrasonografik incelemesinde, 38 vakanın %47,37'sinde grade 1, %39,47'sinde grade 2 ve % 13,16'sında grade 3 karaciğer yağlanması olduğunu raporlamışlardır. HOMA-IR >2,2 olan vakalarla HOMA-IR <2,2 olanlar grade 1'de aynı sayıdaiken (n=9), grade 3'te HOMA-IR >2,2'ların daha fazla olduğunu saptamışlardır. Bu bulgu ile insülin direnci yüksek olan vakaların grade 3'e ilerleme olasılığının daha fazla olduğunu ileri sürmüşlerdir (123).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının obeziteyle ilişkisi, diyetle yağ alımı ile bağlantılı olduğu, araştırmacılar tarafından dile getirilen bir başka konudur. Yine onlara göre; NAYKH'da, hem artan serbest yağ asitleri hem de denovo hepatik lipogenez nedeniyle, hepatositte aşırı trigliserit birikimi görülmüş ve sonuçta hepatik steatoz gelişmiştir (124). Damar ve arkadaşları, obez kişilerde USG ve biyokimyasal belirteçler arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve hastaların MetS parametrelerine göre değerlendirildiğinde, hepatosteatozu grade 2 ve üzerinde olan hastaların, grade 2'den

düşük olanlara göre kardiyovasküler hastalık riski, insülin direnci ve transaminaz düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır (125). Bizim çalışmamızda da karaciğer yağlanması olan hastalar derecelerine göre gruplandırılmış ve HOMA-IR değerleri karşılaştırılmıştır. Grade 1 karaciğer yağlanması olan toplam 148 hastanın 98'inde HOMA-IR $<2,5$ ve 50'sinde HOMA-IR $>2,5$ bulunmuştur. Karaciğer yağlanması ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Aynı şekilde grade 2 karaciğer yağlanması olan hastalara baktığımızda, grade 2 karaciğer yağlanması olan toplam 206 hastanın 98'inde HOMA-IR $<2,5$ ve 108'inde HOMA-IR $>2,5$ bulunmuştur. Grade 2 karaciğer yağlanması ile HOMA-IR düzeyinin istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ilişkili olduğu gözlenmiştir. Karaciğer yağlanması ve HOMA-IR Odds risk skorlamasına baktığımızda, grade 1 karaciğer yağlanması olanların karaciğer yağlanması olmayanlara göre HOMA-IR düzeyi artma riski 2,06 kat fazla ve yine grade 2 karaciğer yağlanması olanların karaciğer yağlanması olmayanlara göre HOMA-IR düzeyi artma riski 4,46 kat fazla olduğu görülmüştür. Bu ilişki iki etkili bir teori ile açıklanır. İlk etki, obezite veya diyabette yaygın olan insülin direncidir. Lipidler (özellikle trigliseritler), insülin direnci gelişimine paralel olarak hepatositlerde depolanır. İkinci etki hepatosit membranlarında lipid peroksidasyonuna neden olan oksidatif stres olarak tanımlanır (126).

Karaciğer yağlanması ve HOMA-IR değerlerine ROC eğrisi ile baktığımızda; grade 1 karaciğer yağlanması olan hastalarda eğri altında kalan alan 0,625, grade 2 karaciğer yağlanması olan hastalarda 0,746 ve grade 3 karaciğer yağlanması olan hastalarda 0,865 olarak anlamlı bulunmuştur (%95 güven aralığında). Bu veriler doğrultusunda karaciğer yağlanmasının derecesi ile HOMA-IR düzeyleri arasında yakından ilişki olduğu literatürü destekler şekilde görülmüştür.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Bunlar; araştırmamızın tek merkezde yürütülmüş olması ve merkezde takip edilen hastaların büyük kısmını kadın cinsiyetin oluşturuyor olması olarak gösterilebilir. Hastaların prospektif olarak takip edilip kilo verdikten sonra kontrol laboratuvar bulguları ile USG sonuçlarının değerlendirilmemiş olması ise bir diğer kısıtlılık olarak kabul edilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Obezite Merkezi'ne başvuran 511 hastanın verileri değerlendirilmiş olup;

- Katılımcıların %91,4'ü (139 kişi) kadındır,
- Hastaların yaş ortalamaları $50,55 \pm 10,66$ yıldır,
- Katılımcıların VKİ ortalaması $38,43 \pm 8,88 \text{ kg/m}^2$ 'dir,
- Katılımcıların HOMA-IR ortalaması $2,9 \pm 3,1$ 'dir,
- VKİ ve HOMA-IR ilişkisi istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$),
- Karaciğer yağlanması ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0,05$),
- Grade 1 karaciğer yağlanması olanlarda karaciğer yağlanması olmayanlara göre HOMA-IR'nin artma riski 2,064 kat fazla bulunmuştur,
- Grade 2 karaciğer yağlanması ve HOMA-IR ilişkisi istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$),
- Grade 2 karaciğer yağlanması olanlarda karaciğer yağlanması olmayanlara göre HOMA-IR'nin artma riski 4,458 kat fazla bulunmuştur,
- HOMA-IR değerleri ile karaciğer yağlanması düzeyleri arasında korelasyon analizi incelendiğinde; VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, trigliserit, AST, ALT, GGT, ALP, AKŞ, HbA1c, açlık insülin düzeyleri arasında pozitif korelasyon HDL-K düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır,
- Grade 1 karaciğer yağlanması ile HOMA-IR ilişkisi %95 güven aralığında ROC eğrisi altında kalan alan 0,625; Grade 2 karaciğer yağlanmasında 0,746; Grade 3 karaciğer yağlanmasında 0,865 olarak anlamlı bulunmuştur,
- Günümüzde pek çok çalışma karaciğer yağlanması ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon olduğuna işaret etmektedir. Araştırmamızda bu hipotezi destekler nitelikte sonuçlar ortaya koymuştur.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı günümüzde giderek artış göstermektedir. Değişen yaşam koşulları, günümüzde hızlıca ilerleyen teknoloji insan hareketini oldukça sınırlandırmıştır. Ayrıca sanayileşmiş yiyecekler ve çevresel faktörler,

NAYKH'nın ilişkili olduğu obezite, diyabet gibi hastalıkları da doğrudan etkilemektedir. NAYKH patofizyolojisindeki esas rolü IR'nin oynadığı düşünölmektedir.

Bu çalışma ile ulaşılan sonuçlar, karaciğer yağlanması ve HOMA-IR arasında doğrudan bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Bu ilişki iki yönlü sebep-sonuç ilişkisi şeklinde görünmektedir. Hangisi diğerinin sebebi olursa olsun bu kısır döngünün kırılması yönünde yapılacak en önemli adım yaşam tarzı değişikliği düşturunun oturtulması ve obezite ile mücadele edilmesidir. Özellikle birinci basamakta takip ettikleri hastalarının sağlık arama davranışını en iyi bilen biz aile hekimlerinin doğru beslenme ve hareketli yaşamın önemi konusunda hastalarımızı düzenli olarak bilgilendirmemiz, gerektiğinde sağlıklı hayat merkezleri ya da obezite merkezlerine yönlendirerek multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilmelerini sağlamamız bu konuda alacağımız başarılı sonuçları arttıracaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Smith B, Adams L. Non-alcoholic fatty liver disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011; 48(3):97-113.
2. Ludwig J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980; 55(7):434-8.
3. Çolak Y, Tuncer A. Nonalkolik karaciğer yağlanması ve steatohepatit. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, 2010; 73(3):85-91.
4. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab Rev.* 2017; 49(2):197-211.
5. Nassir F. Pathogenesis and prevention of hepatic steatosis. *Gastroenterol Hepatol (NY)*, 2015; 11(3):167-75.
6. Klassen L, Tuma D. Immune mechanisms of alcohol-induced liver disease. *Hepatology*, 1995; 22(1):355-357.
7. Younossi Z. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 2016; 64(1):73-84.
8. Bambha K. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2012; 55(3):769-780.
9. Romeo S. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*, 2008; 40(12):1461-1465.
10. Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Med (Lond)*. 2018; 18(3):245-250.
11. Ekstedt M. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*, 2015; 61(5):1547-1554.
12. Dulai P. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 2017; 65(5):1557-1565.
13. Angulo P. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 2007; 45(4):846-854.
14. Younossi Z. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 15(1):11-20.
15. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int.* 2006; 26(7):856-863.

16. Miyaaki H, Nakao K. Significance of genetic polymorphisms in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin J Gastroenterol*. 2017; 10(3):201-207.
17. Oikonomou D. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 30(9):979-985.
18. Campos-Murguía A, Ruiz-Margáin A, González-Regueiro JA, Macías-Rodríguez RU. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(39):5919-5943.
19. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000; 106(2):171-176.
20. Anderson N, Borlak J. Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis. *Pharmacol Rev*. 2008; 60(3):311-357.
21. Asrih M, Jornayvaz FR. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: the good and the bad. *Clin Nutr*. 2014; 33(2):186-190.
22. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2014; 146(3):726-735.
23. Medina J, Fernández-Salazar LI, García-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care*, 2004; 27(8):2057-2066.
24. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*, 2001; 120(5):1183-1192.
25. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 2003; 37(4):917-923.
26. Vuppalanchi R, Cummings OW, Saxena R, Ulbright TM, Martis N, Jones DR, et al. Relationship among histologic, radiologic, and biochemical assessments of hepatic steatosis: a study of human liver samples. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2007; 41(2):206-210.
27. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. *Hepatology*, 2009; 49(1):80-86.
28. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2010; 51(1):121-129.

29. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*, 2011; 60(9):1278-1283.
30. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 2010; 362(18):1675-1685.
31. Orlando R, Azzalini L, Orando S, Lirussi F. Bile acids for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007; 304(1):678-680.
32. Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier M; (EPE-A study group). No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology*, 2014; 147(2):377-384.
33. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, Lopez R, Kirwan JP, Feldstein AE, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*, 2011; 54(5):1610-1619.
34. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *Journal of Hepatology*, 2010; 53(2):372-384.
35. Frohnert BI, Hui TY, Bernlohr DA. Identification of a functional peroxisome proliferator-responsive element in the murine fatty acid transport protein gene. *Journal of Biological Chemistry*, 1999; 274(7):3970-3977.
36. Tontonoz P, Hu E, Graves RA, Budavari AI, Spiegelman BM. mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes & Development*, 1994; 8(10):1224-1234.
37. Galli A, Crabb DW, Ceni E, Salzano R, Mello T, Svegliati-Baroni G, et al. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation in vivo and in vitro. *Gastroenterology*, 2002; 122(7):1924-1940.
38. Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, Morel CR, Subramanian V, Mukundan L, et al. Macrophage-specific PPAR γ controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature*, 2007; 447(7148):1116-1120.
39. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes*, 2002; 51(10):2968-2974.
40. Tonelli J, Li W, Kishore P, Pajvani UB, Kwon E, Weaver C, et al. Mechanisms of early insulin-sensitizing effects of thiazolidinediones in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2004; 53(6):1621-1629.

41. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, 2006; 355(22):2297-2307.
42. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology*, 2008; 135(1):100-110.
43. Mahady SE, Webster AC, Walker S, Sanyal A, George J. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis—a systematic review and meta analysis. *Journal of Hepatology*, 2011; 55(6):1383-1390.
44. Murphy CE, Rodgers PT. Effects of thiazolidinediones on bone loss and fracture. *Annals of Pharmacotherapy*, 2007; 41(12):2014-2018.
45. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA*, 2007; 298(10):1189-1195.
46. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia*, 2012; 55(2):1953-1962.
47. Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, Promrat K, Heller T, Ghany M, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2007; 46(2):424-429.
48. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 2012; 55(6):2005-2023.
49. Parola M, Muraca R, Dianzani I, Barrera G, Leonarduzzi G, Bendinelli P, et al. Vitamin E dietary supplementation inhibits transforming growth factor β 1 gene expression in the rat liver. *FEBS Letters*, 1992; 308(3):267-270.
50. Houglum K, Venkataramani A, Lyche K, Chojkier M. A pilot study of the effects of d-alpha-tocopherol on hepatic stellate cell activation in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 1997; 113(4):1069-1073.
51. Morante M, Sandoval J, Gómez-Cabrera MC, Rodríguez JL, Pallardó FV, Viña JR, et al. Vitamin E deficiency induces liver nuclear factor- κ B DNA-binding activity and changes in related genes. *Free Radical Research*, 2005; 39(10):1127-1138.
52. Soden JS, Devereaux MW, Haas JE, Gumprich E, Dahl R, Gralla J, et al. Subcutaneous vitamin E ameliorates liver injury in an in vivo model of steatocholestasis. *Hepatology*, 2007; 46(2):485-495.

53. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, 2011; 306(14):1549-1556.
54. Sears IB, MacGinnitie MA, Kovacs LG, Graves RA. Differentiation-dependent expression of the brown adipocyte uncoupling protein gene: regulation by peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Molecular and Cellular Biology*, 1996; 16(7):3410-3419.
55. Seong J, Kang JY, Sun JS, Kim KW. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. *Arch Pharm Res*. 2019; 42(5):383-392.
56. Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. The Value of anthropometric measures in nutrition and metabolism: Comment on anthropometrically predicted visceral adipose tissue and blood-based biomarkers: A cross-sectional analysis. *Nutr Metab Insights*. 2019; 12(3):1178638819831712.
57. Deacon CF. Physiology and pharmacology of DPP-4 in glucose homeostasis and the treatment of type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 2019; 10:80.
58. Hossan T, Kundu S, Alam SS, Nagarajan S. Epigenetic modifications associated with the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2019; 19(6):775-786.
59. Bothou C, Beuschlein F, Spyroglou A. Links between aldosterone excess and metabolic complications: A comprehensive review. *Diabetes & Metabolism*, 2020; 46(1):1-7.
60. Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance. [Updated 2022 Sep 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. [cited 2023 Apr 08] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>
61. Copps KD, White MF. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia*, 2012; 55(10):2565-2582.
62. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr Mol Med*. 2009; 9(3):299-314.
63. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004; 89(2):447-452.
64. Zhang X, Shao H, Zheng X. Amino acids at the intersection of nutrition and insulin sensitivity. *Drug Discov Today*. 2019; 24(4):1038-1043.
65. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019; 73(8):948-963.

66. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Pediatrics*, 2003;143(4):500-505.
67. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985; 28(7):412-419.
68. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000; 85(7):2402-2410.
69. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care*, 1999; 22(5):818-822.
70. Rác O, Linková M, Jakubowski K, Link R, Kuzmová D. [Barriers of the initiation of insulin treatment in type 2 diabetic patients - conquering the "psychological insulin resistance"]. *Orvosi Hetilap*, 2019; 160(3):93-97.
71. Yaribeygi H, Atkin SL, Simental-Mendía LE, Sahebkar A. Molecular mechanisms by which aerobic exercise induces insulin sensitivity. *J Cell Physiol*. 2019; 234(8):12385-12392.
72. He X, Wu D, Hu C, Xu T, Liu Y, Liu C, et al. Role of metformin in the treatment of patients with thyroid nodules and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*, 2019; 29(3):359-367.
73. Herman WH, Edelstein SL, Ratner RE, Montez MG, Ackerman RT, Orchard TJ, et al (Diabetes Prevention Program Research Group). The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care*, 2012; 35(4):723-730.
74. Crane J, McGowan B. The GLP-1 agonist, liraglutide, as a pharmacotherapy for obesity. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 2016; 7(2):92-107.
75. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition—a novel strategy for diabetes treatment. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2010; 9(7):551-559.
76. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+ TZD). *Diabetes Care*, 2009; 7(2):92-107.
77. Thornberry NA, Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009; 23(4):479-486.

78. Kashyap SR, Bhatt DL, Schauer PR. Bariatric surgery vs. advanced practice medical management in the treatment of type 2 diabetes mellitus: rationale and design of the Surgical Therapy And Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently trial (STAMPEDE). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2010; 12(5):452-454.
79. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*, 2002; 346(16):1221-1231.
80. Cleeman JI, Grundy SM, Becker D, Clark L. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP III). *JAMA*, 2001; 285(19):2486-2497.
81. Haas JT, Biddinger SB. Dissecting the role of insulin resistance in the metabolic syndrome. *Current Opinion in Lipidology*, 2009; 20(3):206-210.
82. Gross DN, van den Heuvel APJ, Birnbaum MJ. The role of FoxO in the regulation of metabolism. *Oncogene*, 2008;27(16):2320-2336.
83. Farese RV, Sajan MP. Metabolic functions of atypical protein kinase C: “good” and “bad” as defined by nutritional status. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2010; 298(3):385-394.
84. Brown MS, Goldstein J. Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox. *Cell Metabolism*, 2008; 7(2):95-96.
85. Ahima RS, Flier J. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2000;11(8):327-332.
86. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. *European Journal of Clinical Investigation*, 2002; 32 (Suppl. 3):14-23.
87. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annual Review of Physiology*, 2000; 62(1):413-437.
88. Kellerer M, Lammers R, Fritsche A, Strack V, Machicao F, Borboni P, et al. Insulin inhibits leptin receptor signalling in HEK293 cells at the level of janus kinase-2: a potential mechanism for hyperinsulinaemia-associated leptin resistance. *JAMA*, 2001; 44(9):1125-1132.
89. Vicennati V, Vottero A, Friedman C, Papanicolaou D. Hormonal regulation of interleukin-6 production in human adipocytes. *Diabetologia*, 2002; 26(7):905-911.
90. Shapiro L, Scherer P. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Current Biology*, 1998; 8(6):335-340.
91. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ Is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *Journal of Biological Chemistry*, 1996; 271(18):10697-10703.
92. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Rimm E. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*, 2004; 291(14):1730-1737.

93. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension*, 2003; 42(3):231-234.
94. Bhat G, Baba CS, Pandey A, Kumari N, Choudhuri J. Life style modification improves insulin resistance and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Hepatology*, 2012; 4(7):209-217.
95. Alihan Oral A, Şahin T. Karaciğer biyopsi ile nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı alan 220 hastanın retrospektif değerlendirilmesi. *International Anatolia Academic Online Journal Health Sciences*, 2020; 6(1):50-64.
96. Öz ÖE. Non-alkolik Karaciğer Yağlanması ve HOMA İndeks İlişkisinin Retrospektif Olarak Araştırılması. Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi; Sakarya, 2019.
97. Patrick L. Nonalcoholic fatty liver disease: relationship to insulin sensitivity and oxidative stress. Treatment approaches using vitamin E, magnesium, and betaine (Fatty Liver). *Alternative Medicine Review*, 2002; 7(4):276-292.
98. Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C, et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2012; 55(5):1389-1397.
99. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *The American Journal of Medicine*, 1999; 107(5):450-455.
100. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease*, 2001; 21(1):27-42.
101. Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, Fukura M, Yano H, Tsuchishima M, et al. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *Official Journal of the American College of Gastroenterology*, 2007; 102(9):1931-1938.
102. Tiniakos DG. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2010; 2(6):643-650.
103. Scheen AJ, Luyckx FH. Nonalcoholic steatohepatitis and insulin resistance: interface between gastroenterologists and endocrinologists. *Acta Clinica Belgica*, 2003; 58(2):106-116.
104. Tsochatzis EA, Papatheodoridis GV, Archimandritis A. Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy. *Mediators of Inflammation*, 2009; 22(6):643-650.

105. Choudhary NS, Duseja A, Kalra N, Das A, Dhiman RK, Chawla Y. Correlation of adipose tissue with liver histology in Asian Indian patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Annals of Hepatology*, 2012; 11(4):478-486.
106. Kern PA, di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression. *Diabetes*, 2003;52(7):1779-1785.
107. Younossi ZM. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2008; 28(1):2-12.
108. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*, 2002; 35(2):373-379.
109. Sorrentino P, Terracciano L, D'angelo S, Ferbo U, Bracigliano A, Vecchione R. Predicting fibrosis worsening in obese patients with NASH through parenchymal fibronectin, HOMA-IR, and hypertension. *American College of Gastroenterology*, 2010; 105(2):336-344.
110. Özişik S. Kilolu ve Obez Kadınlarda İnsülin Direnci, Karaciğer Yağlanması, Visfatin Düzeyi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bursa; 2012.
111. Salgado A, Carvalho L, Oliveira AC, Santos V, Vieira JG, Parise E. Insulin resistance index (HOMA-IR) in the differentiation of patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy individuals. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2010; 47:165-169.
112. Fujii H, Imajo K, Yoneda M, Nakahara T, Hyogo H, Takahashi H, et al. HOMA-IR: An independent predictor of advanced liver fibrosis in nondiabetic non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019; 34(8):1390-1395.
113. Fenkci S, Rota S, Sabir N, Akdag B. Ultrasonographic and biochemical evaluation of visceral obesity in obese women with non-alcoholic fatty liver disease. *European Journal of Medical Research*, 2007; 12(2):68-73.
114. Venturi C, Zoppini G, Zamboni C, Muggeo M. Insulin sensitivity and hepatic steatosis in obese subjects with normal glucose tolerance. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2004; 14(4):200-204.
115. Kucukazman M, Ata N, Yavuz B, Dal K, Sen O, Deveci OS, et al. Evaluation of early atherosclerosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2013; 25(2):147-151.
116. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *The American Journal of Gastroenterology*, 1999; 94(10):3010-3014.

117. Kalyon S, Altun Ö, Pala AS, Tükek T. Apelin: A new biomarker in fatty liver disease. *European Journal of Inflammation*, 2021; 19:20587392211042443.
118. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circulation Journal*, 2005; 69(8):928-933.
119. Dal K, Bulur O, Ata N, Yeniova AO, Baser S, Karakaya S, et al. The role of insulin - like growth factor - 1 on steatohepatitis. *Acta Gastroenterol Belg*. 2017; 80(1):21-24.
120. Erol M, Gayret OB, Nacaroglu HT, Yigit O, Zengi O, Akkurt MS, et al. Association of osteoprotegerin with obesity, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease in children. *Iran Red Crescent Med J*. 2016; 18(11):41873.
121. Rojas JM, Bruinstroop E, Printz RL, Alijagic-Boers A, Foppen E, Turney MK. Central nervous system neuropeptide Y regulates mediators of hepatic phospholipid remodeling and very low-density lipoprotein triglyceride secretion via sympathetic innervation. *Molecular Metabolism*, 2015; 4(3):210-221
122. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 2001; 96(10):2957-2961.
123. İlk B, Güzel S, Çelebi A, Güzel EÇ, Sayalı E, Ekizoğlu. Nondiyabetik obez kadınlarda hepatosteatoz ve insülin direnci arasındaki ilişki. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 2008; 48(4):203-207.
124. Sharma DL, Lakhani HV, Klug RL, Snoad B, El-Hamdani R, Shapiro JI, et al. Investigating molecular connections of non-alcoholic fatty liver disease with associated pathological conditions in West Virginia for biomarker analysis. *Journal of Clinical & Cellular Immunology*, 2017; 8(5):523.
125. Damar Ç, Işık E, Güngör Ş. Relationship between quantitative sonographic measurements and serum biochemical parameters in childhood obesity. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 2021; 24(5):470-482.
126. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: A tale of two "hits"? *Gastroenterology*, 1998; 114(4):842-845.

8. EKLER

Ek 1. Veri Toplama Formu

“Bir Obezite Merkezinde İzlenen Hastalarda Non-alkolik Karaciğer Yağlanması ile İnsülin Direnci Düzeyi Arasındaki İlişkinin Retrospektif Olarak İncelenmesi” Araştırması

VERİ TOPLAMA FORMU

HASTA BİLGİLERİ: Form no:

1. Yaşı:
2. Cinsiyeti: () Kadın () Erkek
3. Medeni durumu: () Bekar () Evli () Ayrı/boşanmış
4. Eğitim durumu (*en son bitirilen okul*):
() İlkokul () Ortaokul () Lise () Yüksekokul () Lisans () Lisansüstü
5. İlk başvurusundaki vücut ağırlığı: kg
6. İlk başvurusundaki boyu: cm
7. İlk başvurusundaki BKİ: kg/m²
8. Başka kronik hastalığı var mı? () Yok () Var
9. Varsa kronik hastalıkları:
() Hipertansiyon () Diyabet () Kalp hastalığı () Böbrek hastalığı () Kanser
() Akciğer hastalığı () Romatizmal hastalık () Diğer (.....)
10. Sürekli kullandığı ilaç/lar var mı? () Yok () Var (.....)
11. Sigara kullanıyor mu? () Hayır () Evet (..... yıldır adet / gün)
12. Alkol kullanıyor mu? () Hayır () Evet (..... yıldır birim / gün - hafta - ay)
13. Karaciğer yağlanması var mı? () Hayır () Evet
14. Evet ise; derecesi:
15. USG’de saptanan başka bulgu var mı? () Hayır () Evet (.....)
16. KCFT Değerleri: AST: ALT: GGT:
17. AKŞ Değeri:
18. Açlık İnsülin Değeri:
19. HOMA-IR Değeri:
20. HbA1c Değeri: