



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ÜMRANIYE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANIYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

METABOLİK İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

TANISI OLAN VE OLMAYAN HASTALARDA

TRİGLİSERİD/GLUKOZ İNDEKSİ İLE SARKOPENİ

ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Şeyma Nur Güneş Yılmaz

İSTANBUL/2023



T.C. SAĞLIK BAKANLIğI
ÜMRANIYE
EĞİTİM VE ARAşTIRMA
HASTANESİ

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANIYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

METABOLİK İLİşKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

TANISI OLAN VE OLMAYAN HASTALARDA

TRİGLİSERİD/GLUKOZ İNDEKSİ İLE SARKOPENİ

ARASINDAKİ İLİşKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. şeyma Nur Güneş Yılmaz

Tez Danışmanı Prof. Dr. Sema Basat

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve kişisel gelişimimde büyük rolü olan, çok kıymetli hocam Prof. Dr. Sema BASAT'a,

Asistanlığa başladığım ilk günden itibaren, bir abla özverisiyle, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve hem mesleki donanımı hem de tecrübesiyle örnek aldığım, tez danışmanım sevgili Uzm.Dr. Selda Çakın ÜNNÜ'ye,

Hayatımın her anında olduğu gibi, uzmanlık eğitimim boyunca da pek çok fedakarlığa katlanarak, her zaman manevi destekçim olan, bana güvenen, beni yüreklendiren ve dualarını eksik etmeyen değerli annem Semra GÜNEŞ ve babam Bayram GÜNEŞ'e,

Tez yazımında büyük emeği geçen, varlığı ve sevgisi en büyük motivasyon kaynağım olan yol arkadaşım, kıymetli eşim Dr. Öğretim Üyesi Abdurrahman YILMAZ'a ve onu yetiştiren çok sevgili ailesine,

Son olarak da asistanlığım süresince küçücük dünyasından büyük fedakarlıklar yapmak zorunda kalan canım kızın Ahsen Neva YILMAZ'a yürekten teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar LİSTESİ	v
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. SARKOPENİ.....	1
2.1.1. Tanım.....	1
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Patofizyoloji ve Risk Faktörleri.....	5
2.1.4. Sarkopenide Sınıflandırma	8
2.1.5. Klinik Uygulamada ve Araştırmalarda Sarkopeni Tanımı	10
2.1.6. Sarkopeni Tedavisi	18
2.2. MAFLD (METABOLİK İŞLEV BOZUKLUĞU İLE İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI).....	20
2.2.1. İsimlendirme.....	20
2.2.2. Tanım.....	21
2.2.3. Epidemiyoloji	22
2.2.4. Patogenez.....	24
2.2.5. MAFLD ve İnsülin Direnci	25
2.2.6. MAFLD ve Sarkopeni	26
2.2.7. MAFLD’da Tedavi Seçenekleri	27
2.3. İNSÜLİN DİRENCİ VE TRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİ	33
2.3.1. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. SARKOPENİ TEŞHİSİ VE EVRELEMESİ	38

3.1.1. Kas Gücü Değerlendirmesi	38
3.1.2. Kas Kütlesi Değerlendirmesi.....	38
3.1.3. Fiziksel Performans Değerlendirmesi	38
3.2. MAFLD TEŞHİSİ VE HASTALARIN GRUPLANDIRILMASI...	39
3.3. İNSÜLİN DİRENCİNİN HESAPLANMASI.....	39
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	48
5.1. KISITLILIKLAR	50
6. SONUÇLAR	52



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: EWGSOP Sarkopeni tanımı ve evrelemesi [27].....	2
Tablo 2: EWGSOP2 sarkopeni kesme noktaları [32].	17
Tablo 3: Hastalara ait Tanımlayıcı İstatistik Tablosu	41
Tablo 4: Gruplar Arası Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması	41
Tablo 5: Grupların Cinsiyet ve Komorbidite Karşılaştırma Tablosu	42
Tablo 6: Grupların Ölçüm Değerleri Karşılaştırma Tablosu	43
Tablo 7: MAFLD Grubu Korelasyon Tablosu.....	44
Tablo 8: Non-MAFLD Grubu Korelasyon Tablosu.....	45
Tablo 9: Grupların Sarkopeni Durum Karşılaştırma Tablosu.....	45
Tablo 10: MAFLD Grubu için SMMI, KG ve TyG İndeksi Korelasyon Tablosu ...	46
Tablo 11: Non-MAFLD Grubu için SMMI, KG ve TyG İndeksi Korelasyon Tablosu	46
Tablo 12: SMMI, KG ile Yaş Korelasyon Tablosu	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Asya yayınlarında sıklıkla kullanılan sarkopeni tanımı ve evrelemesi [29, 30]	3
Şekil 2: EWGSOP2 Sarkopeni tanımı [32]	4
Şekil 3: Sarkopeni Etyolojisindeki Faktörler	6
Şekil 4: Sarkopeni Risk Faktörleri [27, 56]	8
Şekil 5: Sarkopeni sınıflandırması [32]	9
Şekil 6: SARC-F anketi (Toplam skor 0-10 arasındadır. 4 ve üzeri puanlar sarkopeni ve kötü prognozu öngörmektedir) [6]	11
Şekil 7: EWGSOP2 tanı kriterlerine göre sarkopeni tanı algoritması [32]	12
Şekil 8: Kas Gücü Değerlendirmesi Uygulama Örneği	13
Şekil 9: Sarkopeni Tedavi	20
Şekil 10: MAFLD ve NAFLD tanımlama kriterleri [109]	22
Şekil 11: MAFLD tanı algoritması [21]	23
Şekil 12: MAFLD Etyolojisi ve Tedavi Seçenekleri	32

KISALTMALAR LİSTESİ

AAH: Afrikalı Amerikan Sağlık

AASLD: Amerikan karaciğer hastalıkları çalışmaları derneği (American Association for the Study of Liver Diseases)

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACEI: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

AICAR: 5-aminoimidazol-4-karboksamid-1-beta-4-ribafuranosid

ALT: Alanin aminotransferaz

ASM: Apendiküler iskelet kası kütlesi (Appendicular skeletal muscle mass)

ASMI: Apendiküler iskelet kası indeksi

AST: Aspartat aminotransferaz

AWGSOP: Asya sarkopeni çalışma grubu

BIA: Biyoelektrik empedans analizi

BLSA: Ulusal sağlık ve beslenme incelemesi

BMI: Vücut ağırlık kütle indeksi

BT: Bilgisayarlı tomografi

CIGMA: Model değerlendirme ile sürekli glukoz infüzyonu (Continuous infusion of glucose with model assessment)

CPT: Karnitin palmitoiltransferaz

CRP: C-reaktif protein

DPA: Çift foton absorpsiyometri (Dual-photon absorptiometry)

DXA: Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (Dual-energy X-ray absorptiometry)

E: Erkek

EASD: Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği (European Association for the Study of Diabetes)

EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (European Association for the Study of the Liver)

EASO: Avrupa İltica Destek Ofisi (European Asylum Support Office)

EWGSOP: Avrupa Yaşlı İnsanlarda Sarkopeni Çalışma Grubu (European Working Group on Sarcopenia in Older People)

EWGSOP2: Avrupa Yaşlı İnsanlarda Sarkopeni Çalışma Grubu 2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People 2)

FFM: Yağsız vücut kütlesi (Free fat mass)

FSIVGTT: Sık örnekleme yapılan intravenöz glukoz tolerans testi (Frequently sampled intravenous glucose tolerance test)

FXR: Farnesoid X aktifleştirilmiş reseptör (Farnesoid X Nuclear Receptor)

GH: Büyüme hormonu

GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1 (Glucagon-like peptide-1)

HbA1c: Hemogloblin A1c

HCC: Hepatosellüler karsinom (Hepatocellular carcinoma)

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein (High-density lipoprotein)

HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (Human immunodeficiency virüs)

HMG-CoA: 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A

HOMA-IR: İnsülin direncinin homeostatik modeli değerlendirilmesi (Homeostasis model assessment-estimated insulin resistance)

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IL: Interlökin

IR: İnsülin direnci

K: Kadın

KG: Kas gücü

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein (Low-density lipoprotein)

MAFLD: Metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (Metabolic associated fatty liver disease)

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme (Magnetic resonance imaging)

NAFLD: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (Non-alcoholic fatty liver disease)

NAS: NAFLD aktivite skoru

NASH: Non-Alkolik SteatoHepatit (Nonalcoholic steatohepatitis)

NO: Nitrik oksit

OCA: Obeticholic asit

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PNPLA3: Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3

PUFA: Çoklu doymamış yağ asitleri

QUICKY: Kantitatif insülin duyarlılığı hesaplama indeksi (Quantitative insulin sensitivity check index)

SARC-F: Güç, yardımla yürüme, sandalyeden kalkma, merdiven çıkma, düşme (Strength, Assisted walking, Rise from a chair, stair Climbing and Falls)

SGLT-2: Sodyum-glukoz yardımcı taşıyıcı-2

SMM: İskelet kas kütlesi (Skeletal muscle mass)

SMMI: İskelet kas kütle indeksi (Skeletal muscle mass index)

SPPB: Kısa fiziksel performans bataryası (Short Physical Performance Battery)

SREBP-2: Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 2

T2DM: Tip 2 diyabetes mellitus (Type 2 Diabetes Mellitus)

TyG: Trigliserid glukoz

TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa

T.Kol: Total kolesterol

TUG: Zamanlı kalk ve yürü testi (Timed-up and go test)

USG: Ultrasonografi

VFA: Visseral yağ kütlesi (Visceral fat area)

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (Very-low-density lipoprotein)



ÖZET

Giriş-Amaç:

Sarkopeni, kas kütlesi ve kuvvetinde azalmaya neden olan bir hastalıktır ve pek çok kronik hastalığın klinik seyrine eklenebilmektedir. İnsülin direnci (IR), sarkopeni için bir risk faktörüdür ve aynı zamanda metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) etyolojisindeki primer faktördür. Bu nedenle MAFLD hastaları sarkopeni açısından risk altındadır. Çalışmamızda MAFLD tanılı hastalarda sarkopeni sıklığının noninvaziv testler eşliğinde incelenmesi ve trigliserid glukoz (TyG) indeksi ile korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamız 140 hasta üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmadır. 18-65 yaş, vücut ağırlık kütle endeksi (BMI) 20-40 arasında olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar, MAFLD ve kontrol (non-MAFLD) gruplarına ayrılmıştır. Hastaların kilo ve kas kütleleri biyoelektrik impedans analizi (BIA)-tanita cihazı kullanılarak ölçülmüştür. 4m yürüme hızı testi ve el dinamometresi ile sıkma testi yapılmıştır. Ultrasonografi (USG) ile hepatosteatoz tespit edilen hastalar tanı algoritmasında belirtilen kriterleri karşılıyorsa MAFLD olarak tanımlanmıştır. Kas kütlesinin erkeklerde 11,1 kg/m² ve altı değerler, kadınlarda ise 8,9 kg/m² ve altı değerlere sahip olması düşük kas kütlesi (presarkopeni) olarak tanımlanmıştır. Kas gücünün erkeklerde 27 kg'ın altı ve kadınlarda 16 kg'ın altında olması düşük kas kuvveti (olası sarkopeni-diapeni) olarak tanımlanmıştır. İnsülin direncinin tespitinde ise kolay ulaşılabilir ve güncel bir tetkik TyG indeksi kullanılmıştır Hastaların kilo, boy, BMI ve laboratuvar tetkikleri hastane sistemi üzerinden doğrulanarak kaydedilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir.

Bulgular:

MAFLD grubundaki hastalarda olası-sarkopeni, presarkopeni ve sarkopeni sıklığı sırasıyla %18.6, %7.1, %2.9 olarak saptanırken, kontrol grubunda bu oranların %4.3, %1.4 ve %0 olduğu görüldü. Gruplar arasında olası sarkopeni açısından anlamlı fark izlendi (p = 0,008) ve MAFLD hastaları kontrol grubuna göre olası-sarkopeni açısından riskli olarak değerlendirildi. MAFLD grubunda TyG indeksi 9,287±0,723

kontrol grubunda ise $8,815 \pm 0,89$ olarak hesaplandı ve iki grup arasında anlamlı fark bulundu ($p = 0.001$). Gruplarda kas gücü ve TyG indeksi arasında ilişki gösterilemezken, iskelet kas kütle indeksi (SMMI) ve kas gücü arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon saptandı ($r = 0,514$, $p = 0,0001$). Gruplar birlikte değerlendirildiğinde yaş ile kas gücü arasında negatif ilişki gözlenirken ($r = -0,208$, $p = 0,013$), SMMI ile yaş arasında ilişki kurulamadı.

Sonuç:

Çalışmamız MAFLD hastalarında olası-sarkopeni, presarkopeni ve sarkopeni sıklığının daha yüksek olduğunu gösterdi. MAFLD olan hastalarda TyG indeksi daha yüksektir. Ancak sarkopeni ile TyG indeksi arasında bir ilişki yoktur.

Anahtar Kelimeler: MAFLD, Sarkopeni, Trigliserid/glukoz indeksi

ABSTRACT

Introduction-Aim:

Sarcopenia is a disease that causes a decrease in muscle mass and strength and can be added to the clinical course of many chronic diseases. Insulin resistance (IR) is a risk factor for sarcopenia and is also the primary factor in the etiology of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). Therefore, MAFLD patients are at risk for sarcopenia. The aim of this study is to investigate the frequency of sarcopenia in patients diagnosed with MAFLD using non-invasive tests and to evaluate its correlation with the triglyceride glucose (TyG) index.

Material-Method:

In this cross-sectional study, we aimed to investigate the frequency of sarcopenia in patients diagnosed with metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) using non-invasive tests and evaluate its correlation with the triglyceride-glucose (TyG) index. A total of 140 patients between the ages of 18-65, with a body mass index (BMI) between 20-40, were included in the study. Patients were divided into two groups: MAFLD and non-MAFLD. Weight and muscle mass were measured using bioelectrical impedance analysis (BIA)-Tanita device. The 4-meter walking speed test and handgrip strength test were performed. Patients with hepatosteatosis detected by ultrasound (USG) were defined as MAFLD if they met the criteria specified in the diagnostic algorithm. Low muscle mass (presarcopenia) was defined as having muscle mass values of 11.1 kg/m² or less for men and 8.9 kg/m² or less for women. Low muscle strength (possible sarcopenia-diapenia) was defined as having muscle strength values of less than 27 kg for men and less than 16 kg for women. The TyG index, a readily available and up-to-date test, was used to determine insulin resistance. Patients' weight, height, BMI, and laboratory tests were recorded and verified through the hospital system. The statistical significance level was set at 0.05.

Results:

The frequency of possible sarcopenia, presarcopenia, and sarcopenia in the MAFLD group was found to be 18.6%, 7.1%, and 2.9%, respectively, while in the control group, these rates were found to be 4.3%, 1.4%, and 0%, respectively. A

significant difference was observed between the groups in terms of possible sarcopenia ($p = 0.008$), and MAFLD patients were considered at risk for possible sarcopenia compared to the control group. The TyG index was calculated as 9.287 ± 0.723 in the MAFLD group and 8.815 ± 0.89 in the control group, and a significant difference was found between the two groups ($p = 0.001$). While no relationship was found between muscle strength and TyG index in both groups, a positive moderate correlation was found between skeletal muscle mass index (SMMI) and muscle strength ($r = 0.514$, $p = 0.0001$). When the groups were evaluated together, a negative relationship was observed between age and muscle strength ($r = -0.208$, $p = 0.013$), while no relationship was established between SMMI and age.

Conclusion:

Our study demonstrated that the frequency of possible sarcopenia, pre-sarcopenia, and sarcopenia is higher in patients with MAFLD. Patients with MAFLD have a higher TyG index. However, there is no relationship between sarcopenia and TyG index.

Keywords: MAFLD, Sarcopenia, Triglyceride-glucose index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkopeni, kas kütlesi, kas kuvveti ve işlevlerinde azalma ile seyreden ve progresyon gösteren yaygın bir kas hastalığıdır. Kullanılan literatür tanımına bağlı olarak, 60-70 yaş aralığındaki prevalans %5-13 olarak bildirilirken, 80 yaş üstü kişilerde ise %11 ila %50 arasında değişmektedir [1]. 2000 yılında dünyadaki 60 yaş üstü insan sayısının 600 milyon olduğu tahmin edilmekte ve bu rakamın 2025'te 1,2 milyara, 2050'de ise 2 milyara çıkması beklenmektedir [2]. Sarkopeni bugün 50 milyondan fazla insanı etkilemektedir ve önümüzdeki 40 yıl içinde 200 milyondan fazla kişiyi etkilemesi öngörülmektedir.

Sarkopeni tedavi edilmediğinde yüksek kişisel, sosyal ve ekonomik yüklerle sebep olmaktadır. [3]. Düşme ve kırık riskini artırmakta [4, 5], günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme yeteneğini bozmakta [6], kalp hastalığı [7], solunum hastalığı [8] ve kognitif bozukluk [9] ile ilişkilendirilmektedir. Aynı zamanda hareket bozukluklarına yol açmakta [10], ve yaşam kalitesinin düşmesine [11], bağımsızlık kaybına veya uzun süreli bakım ihtiyacına [12, 13, 14] ve hatta ölüme [15] sebebiyet verebilmektedir. Finansal açıdan sarkopeni sağlık sistemleri için maliyetlidir. Sarkopeninin varlığı hastaneye yatış riskini artırmakta ve hastanede yatış süresince bakım maliyetlerini yükseltmektedir [16]. Hastaneye yatırılan yaşlı erişkinler arasında, kabul sırasında sarkopenisi olanların, sarkopenisi olmayanlara göre hastane maliyetlerinin 5 kattan daha fazla olması öngörülmektedir [17]. Çek Cumhuriyeti'nde yapılan toplum temelli büyük bir çalışmada, sarkopenili yaşlı insanlar için doğrudan sağlık bakım maliyetlerinin, olmayanlara göre 2 kattan daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle sarkopenin önlenmesi için taramanın yaygınlaştırılması ve engelleyici yaklaşımların uygulamaya geçirilmesinde farkındalık artırılmalıdır. Sarkopenili kişiler için ise progresyonu azaltmak için optimal bakım sağlanmalıdır.

Sarkopenin uluslararası kabul gören ortak bir klinik tanımını yapabilmek amacıyla 2010 yılında geriatric popülasyonla ilgilenen pek çok kuruluş bir araya gelerek bir konsensus raporu hazırlamak için EWGSOP'u (Avrupa Yaşlı İnsanlarda Sarkopeni Çalışma Grubu) oluşturmuştur. EWGSOP sarkopeniyi "fiziksel sakatlık, düşük yaşam kalitesi ve ölüme neden olan, iskelet kas kütlelerinin ve gücünün progresif

kaybı” olarak tanımlamıştır. Ve sarkopeni tanısı için kas kütlesi ve kas işlev bozukluğunun (düşük güç ve/veya düşük fiziksel performans) saptanması önerilmiştir.

2018 yılında EWGSOP çalışma grubu, güncellenmiş bir tarama ve değerlendirme yolu önermek amacıyla EWGSOP2 olarak revize edilmiştir. EWGSOP2’de kas gücünün önemi EWGSOP’a göre daha ön plana çıkarılmış ve sarkopeni teşhisinde tarama parametresi olarak kullanılması önerilmiştir. EWGSOP2 de sarkopenin tespiti için kesme noktası daha net olarak belirtilmiş, sarkopenin taranması ve tespiti için net algoritmalar oluşturulmuştur.

Litaratürde en güncel ve uluslararası konsensusta, klinik uygulamada en kabul gören yaklaşım EWGSOP2 olduğu için, çalışmamızda (pek çok yayınlara beraber) EWGSOP2’nin tanımlamaları, sınıflandırmaları ve kesme noktaları da büyük ölçüde yer almıştır.

Sarkopenin yaşla beraber prevalansı artmaktadır. Fakat günümüzde sarkopeni oluşumunun, yaşamın erken dönemlerinde başladığı kabul edilmektedir [18]. Sarkopeninin yaşlanmanın ötesinde birçok nedeni bulunmaktadır [19, 20] ve pek çok kronik hastalığın seyrine de eşlik edebilmektedir. Dünya üzerinde yaşam süresinin uzaması ve buna bağlı olarak kronik hastalıklarda artış olması, günümüzde sarkopeninin daha önemli bir sağlık sorunu haline gelmesine yol açmıştır.

Günümüzde kronik karaciğer hastalıklarının çok büyük bir bölümü hepatosteatoz zemininde oluşmaktadır ve progrese olması halinde NASH (Non-Alkolik SteatoHepatit) ve karaciğer yetmezliğine gidiş oluşmaktadır.

Yağlı karaciğer hastalığı kapsamında MAFLD (Metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalığı) literatüre çok yakın tarihte girmiş bir tanımlamadır. MAFLD tanısı hepatik steatoza (serum biyobelirteç skorları, görüntüleme teknikleri veya histoloji ile saptanan) eşlik eden (a) fazla kilo/obezite, (b) tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) ve (c) metabolik düzensizlik (artan bel çevresi, hipertrigliseridemi, düşük serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyeleri, hipertansiyon, bozulmuş açlık plazma glukozu, insülin direnci (IR) ve kronik subklinik inflamasyon arasında en az iki faktör anlamına gelir) kriterlerinden en az birinin varlığı ile konulmaktadır [21, 22]. Daha eskiden kullanılan NAFLD (Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı) teriminin yerine, daha kapsayıcı olması ve metabolik komponenti daha öne çıkararak tedavi ve takip

açısından daha yararlı olacağı öngörüldüğü için MAFLD adlandırmasının kullanılması pek çok otorite tarafından kabul edilmiştir.

Birçok çalışma, MAFLD tanılı hastaların da sarkopeni açısından risk altında olduğunu göstermektedir. MAFLD'a gidişte primer olarak insülin direnci suçlanmaktadır. Bununla birlikte, IR'nin sarkopeniye neden olan bağımsız bir risk faktörü olduğu da literatürdeki çalışmalarda yer almaktadır.

İnsülin rezistansının tespitinde birçok laboratuvar testi kullanılmaktadır. Kolay ulaşılabilirliği nedeni ile çalışmamızda IR'yi değerlendirmede güncel bir tetkik olan TyG indeksi kullanılmıştır.

Sarkopenin erken tespiti; sarkopeni ilişkili komplikasyonların önlenmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve yüksek sağlık maliyetlerinin önüne geçilmesi açısından anahtar rol oynamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda MAFLD tanılı hastalarda, sarkopeni sıklığını noninvaziv testler eşliğinde değerlendirmek ve TyG indeksi ile kas gücü, kas kütlesi ve fiziksel performans arasındaki ilişkiyi saptamak amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SARKOPENİ

2.1.1. Tanım

Sarkopeni kas kütlesi, kas gücü ve fonksiyonlarının progresif azalması olarak tanımlanmaktadır. Yunanca'da 'sarx (kas)' ve 'penia (kayıp)' anlamına gelen kelimelerden oluşmaktadır. Sarkopeni ilk kez Roubenoff ve Rosenberg tarafından tanımlanmıştır [23]. İşlevsel tanımlamasını ise 1993 yılında ilk defa Baumgartner ve arkadaşları çift foton absorpsiyometri (DPA) kullanarak yapmışlardır. DPA ile vücut kütlelerini kemik, yağ ve yağsız yumuşak doku olarak ayırtmışlardır. Ekstremitelerdeki yağ ve kemik içermeyen kütleli appendiküler iskelet kası kütlesi (ASM) olarak tanımlamış ve ASM'yi boyun karesine oranlayarak boy ve kas kütlesi arasında bir ilişki ortaya koymuşlardır. Kas kütlelerinin genç erişkin popülasyon kas kütlesi ortalamasına göre 2 standart sapmanın altında kalmasını ise sarkopeni olarak tanımlamışlardır.

Janssen ve arkadaşları ise biyoimpedans analizi (BIA) ölçümüne dayanan ve iskelet kas kütlelerinin toplam vücut ağırlığının yüzdesi olarak ifade edilmesini esas alan bir sarkopeni tanımı geliştirmişlerdir [24]. Bu tanıma göre, genç erişkinlerin ortalamasına göre 1-2 standart sapma aralığındakiler sınıf 1 sarkopeni, 2 standart sapmanın altındakiler ise sınıf 2 sarkopeni olarak sınıflandırılmıştır. Janssen ve arkadaşlarının tanımlamasına göre Clark ve Manini tarafından 2008 de yapılan çalışmada sınıf 2 sarkopeni prevalansı erkeklerde %7, kadınlarda ise %10 olarak bulunmuştur [25].

Janssen ve arkadaşları 60 yaş üzeri 4449 katılımcı ile yaptıkları National Health Nutrition Examination Survey (NHANES III) de kadın ve erkekler için fiziksel disabilitelerine göre farklı kesme noktaları tanımlamışlardır. Bu çalışmada BIA ölçümüne göre iskelet kas kütle indeksi (SMMI), erkeklerde $>10,76 \text{ kg/m}^2$, kadınlarda $>6,76 \text{ kg/m}^2$ üzerindeki ölçümleri normal olarak kabul edilmektedir [26, 24]. Erkek ve kadın için sırasıyla $10,76 \text{ kg/m}^2$ ve $6,76 \text{ kg/m}^2$ altında orta seviyede dizabilite riski; $8,76 \text{ kg/m}^2$ ve $5,76 \text{ kg/m}^2$ ve altı değerlerde ciddi dizabilite riski taşıdığı kabul edilmiştir [26].

Sarkopenin uluslararası kabul gören ortak bir klinik tanımını yapabilmek amacıyla 2010 yılında Avrupa Birliği Geriatri Derneği, Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği, Uluslararası Gerontoloji ve Geriatri Birliği ve Uluslararası Beslenme ve Yaşlanma Birliği tarafından bir çalışma grubu “EWGSOP” oluşturulmuştur [27]. EWGSOP sarkopeniyi “fiziksel sakatlık, düşük yaşam kalitesi ve ölüme neden olan, iskelet kas kütlelerinin ve gücünün progresif kaybı” olarak tanımlamıştır. Ve sarkopeni tanısı için kas kütlesi ve kas işlev bozukluğunun (düşük güç ve/veya düşük fiziksel performans) saptanması önerilmiştir.

Sarkopeninin teşhisi için EWGSOP hem düşük kas kütlesi hem de düşük kas fonksiyonunun (kuvvet veya performans) varlığının kullanılmasını önermektedir. Kas kuvveti yalnızca kas kütlelerine bağlı değildir ve kuvvet ile kütle arasındaki ilişki lineer değildir [26, 28]. Bu nedenle, sarkopeniyi yalnızca kas kütlesi açısından tanımlamak çok dardır ve klinik değeri sınırlıdır. Ayrıca bazı yazarlar dinapeni teriminin yaşa bağlı kas gücü ve fonksiyon kaybını tanımlamak için daha uygun olduğunu savunmuştur [25].

EWGSOP, Tablo 1’de görüldüğü üzere 'presarkopeni', 'sarkopeni' ve 'şiddetli sarkopeni' olarak kavramsal bir evreleme ve tanımlama önermektedir. 'Presarkopeni' aşaması, kas gücü veya fiziksel performans üzerinde etkisi olmayan düşük kas kütlesi ile karakterize edilmektedir. Bu aşama, yalnızca kas kütlelerini doğru bir şekilde ve standart popülasyonlara göre ölçen tekniklerle tanımlanabilmektedir. 'Sarkopeni' aşaması, düşük kas kütlesi artı düşük kas kuvveti veya düşük fiziksel performans ile karakterize edilmektedir. 'Şiddetli sarkopeni' ise üç kriterin de (düşük kas kütlesi, düşük kas kuvveti ve düşük fiziksel performans) karşılanması ile tanımlanmaktadır. Sarkopeninin aşamalarını tanımak, tedavilerin seçilmesine ve uygun iyileşme hedeflerinin belirlenmesine yardımcı olmaktadır.

Tablo 1: EWGSOP Sarkopeni tanımı ve evrelemesi [27].

Adlandırma	Kas Kütlesi	Kas Kuvveti	Fiziksel Performans
Pre-sarkopeni	↓		
Sarkopeni	↓	↓ veya	↓
Şiddetli Sarkopeni	↓	↓	↓

Aynı zamanda Asya’da yapılan pek çok çalışmada Şekil 1’deki gibi kas gücü ve kuvveti beraber değerlendirilmiş ve presarkopeni, sarkopeni ve dinapeni (düşük kas kütlesi olmaksızın düşük kas kuvveti olması durumu) tanımı sıklıkla kullanılmıştır [29, 30].

Kas Fonksiyonu	Normal	Pre-sarkopeni Normal kas fonksiyonu + Düşük kas kütlesi	Normal Normal kas fonksiyonu + Normal kas kütlesi
	Düşük	Sarkopeni Düşük kas fonksiyonu + Düşük kas kütlesi	Dinapeni Düşük kas fonksiyonu + Normal kas kütlesi
		Düşük	Normal
		Kas Kütlesi (kg/m²)	

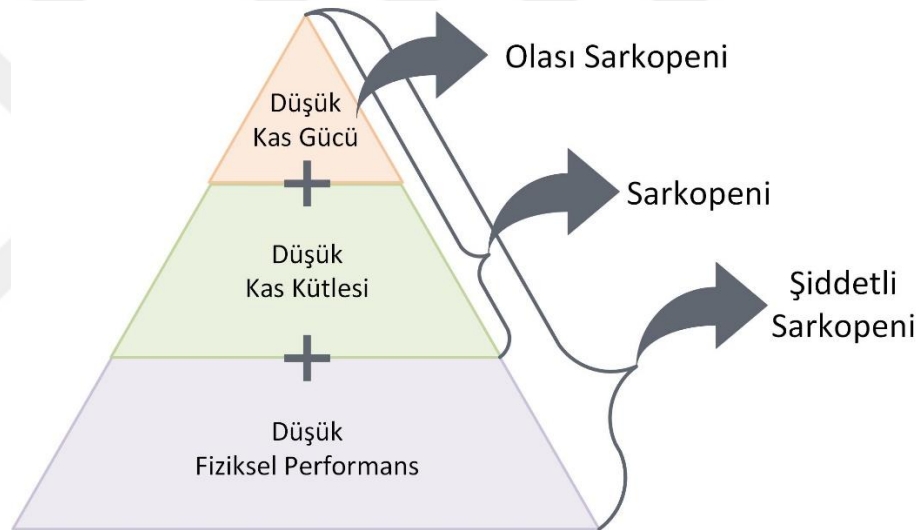
Şekil 1: Asya yayınlarında sıklıkla kullanılan sarkopeni tanımı ve evrelemesi [29, 30]

2018 yılında EWGSOP çalışma grubu: iskelet kası hakkında bilimsel, epidemiyolojik ve klinik bilgilerdeki son gelişmeleri yansıtan bir sarkopeni tanımı oluşturmak, sarkopeniyi en iyi tespit eden ve sonuçları tahmin eden değişkenleri belirlemek ve her bir değişkeni ölçmek için en iyi araçları belirlemek, ölçülen değişkenler için kesme noktaları önermek ve klinik uygulamada kullanımı kolay, güncellenmiş bir tarama ve değerlendirme yolu önermek amacıyla EWGSOP2 olarak güncellemiştir.

EWGSOP’ta, belirli kesme noktaları önerilmemekte ve kesme noktaları üzerindeki anlaşmazlıklar, çalışma tutarlılığının olmaması nedeniyle alandaki araştırma ve geliştirmeyi engellemekteydi. Yakın zamanlarda, Asya Sarkopeni Çalışma Grubu (AWGSOP), sarkopeni teşhisinde kullanılan ölçüm değerleri için kesme noktaları belirlemiş ve EWGSOP tabanlı bir konsensus geliştirmiştir [31]. Asya konsensusundaki kesme noktalarının, önerilen sarkopeni tedavisinin uygulanması için çok yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle, EWGSOP2, sarkopeni çalışmalarının uyumunu artırmak için farklı parametreler için kesme noktaları önermiştir.

EWGSOP sarkopeni tanısında kas kütlesini ve kas kuvvetini beraber değerlendirmeyi kabul etmekteyken, EWGSOP2’de sarkopeni tanımında ilk

parametre olarak düşük kas gücü kullanılmıştır. Şekil 2’de görüldüğü üzere sarkopeni teşhisinde birinci, basamak olarak düşük kas gücünün taranmasını önermektedir. Kas gücü günümüzde kas fonksiyonunun en güvenilir ölçüsü olarak kabul edilmektedir. Düşük kas gücü varlığı olası sarkopeni; düşük kas gücüne eşlik eden düşük kas kütlesi sarkopeni ve bunlara eşlik eden düşük fiziksel performans durumu da şiddetli sarkopeni olarak tanımlanmaktadır. Fiziksel performans, eskiden sarkopeninin temelini oluştururken artık sarkopeninin şiddetini değerlendirmede katkı sağlamaktadır. EWGSOP2’de sarkopeni teşhisi, doğrulanması ve şiddetinin belirlenmesi için kullanılabilir klinik algoritma revize edilmiş, sarkopeniyi tanımlayan ve karakterize eden değişkenlerin ölçümleri için net kesim noktaları belirlenmiştir [27, 32].



Şekil 2: EWGSOP2 Sarkopeni tanımı [32]

2.1.2. Epidemiyoloji

Günümüzde popülasyonları nitelendiren en önemli epidemiyolojik eğilim nüfusun yaşlanmasıdır. Sarkopeni prevalansı da tüm dünyada artan yaşlı nüfusun bir sonucu olarak artmaya devam etmektedir.

EWGSOP tanımını kullanan toplumlarda sarkopeni prevalansı, (E+K) %1-33'tür ve daha yaşlı, daha komplike veya akut hastalık gelişen kişilerde prevalans artmaktadır [33]. Kas kütlesi ve gücü yaşam boyunca değişir; genellikle gençlik ve genç erişkinlikteki büyümeyle artar, orta yaşta korunur ve daha sonra yaşlanmayla azalır. Genç erişkinlikte (~40 yaşına kadar), erkeklerde kadınlara göre daha yüksek

olmak üzere kas kütlesinde maksimum seviyelere ulaşılır [19]. Yaklaşık 40 yaşından itibaren ilerleyici bir kas kütlesi kaybı meydana gelir. Bu kaybın 70 yaşına kadar her on yılda yaklaşık %8 olduğu tahmin edilmektedir, daha sonra bu kayıp on yılda %15'e çıkmaktadır [34]. 70 yaşına kadar her on yılda %10-15'lik bir bacak kuvveti kaybı görülür, sonrasında on yılda %25 ila %40 arasında değişen daha hızlı bir kayıp meydana gelir. 50 yaşın üzerinde, bacak kas kütlesi kaybı (yılda %1-2) ve güç kaybı (yılda %1,5-5) bildirilmiştir [35].

Uluslararası Sarkopeni Girişimi'nin yapmış olduğu sistematik bir derlemede, 50 yaş ve üzeri kişilerde sarkopeninin %5 görüldüğü, bakımevlerindeki yaşlılarda ise %33 gibi yüksek oranlara ulaştığı saptanmıştır. Yine aynı derlemede, sarkopeni prevalansı tarama yapılan sahaya ve yaşa bağlı olarak %1-29 arasında değişkenlik göstermekte olup kısa süreli hastane yatışlarında %10, uzun süreli yatışlarda ise %33'e kadar yükselmektedir [36]. Dünya üzerinde 2000 yılında 60 yaş üzeri sarkopenili birey sayısı 600 milyon olup bu sayının 2025 yılına kadar 1,2 milyar, 2050 yılına kadar 2 milyara yükselmesi tahmin edilmektedir [27]. Sarkopeni prevalansında %10,5'lik bir azalmanın Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sağlık bakım maliyetlerinde yılda 1,1 milyar ABD doları azalmaya neden olacağı öngörülmektedir [37].

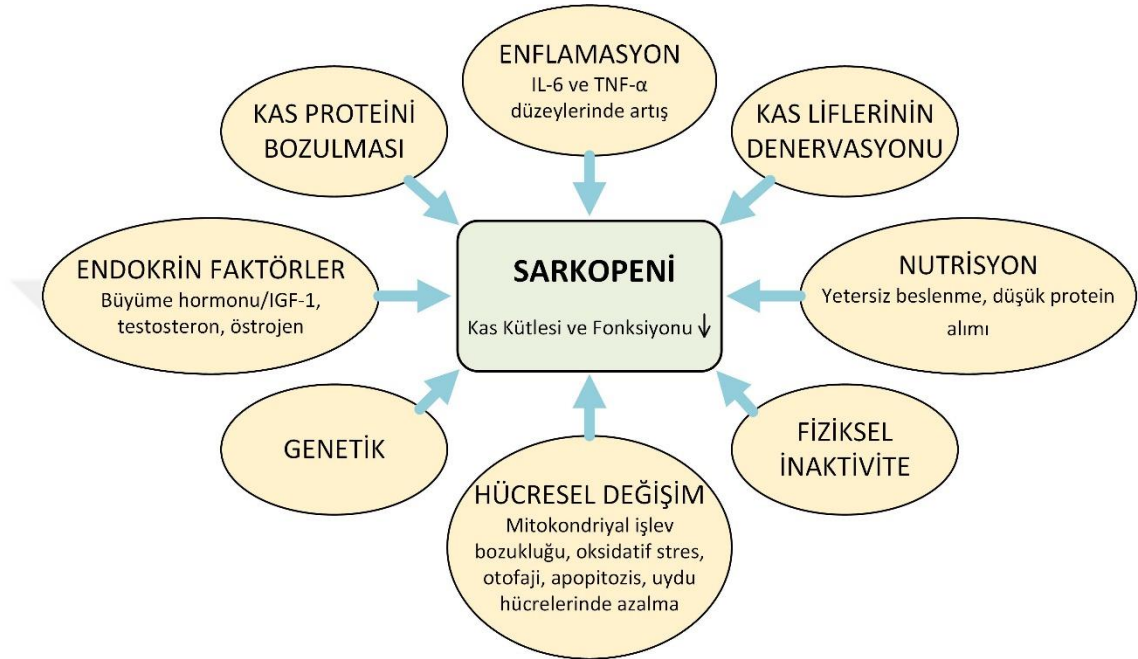
2.1.3. Patofizyoloji ve Risk Faktörleri

Sarkopeni etyolojisinde ve patofizyolojisinde nöromusküler yaşlanma, hormon seviyelerinde ve hassasiyette yaşa bağlı değişiklikler, sarkopenik obezite, kaşeksi, immobilité, genetik faktörler, mitokondriyal fonksiyon değişiklikleri, anabolik hormon düzeylerindeki düşüklükler, inflamatuvar sitokin artışı, IR, protein aktivasyon kusurları, enflamatuvar faktörlerde yaşa bağlı değişiklikler gibi Şekil 3'te gösterilen pek çok mekanizma rol almaktadır.

2.1.3.1. İnsülin Direnci (IR)

Yaşlı bireylerde, iskelet kası protein sentezi, insülinin anabolik etkisine dirençlidir [38]. Bu nedenle IR'nin, sarkopeni olarak da adlandırılan yaşa bağlı kas kaybı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Aksine, insüline yanıt veren en büyük hedef doku olan iskelet kasının kaybı da IR üretebilmektedir. Sayer ve ark. [39] azalmış kavrama kuvvetinin, IR (IR'nin homeostatik modeli değerlendirmesi, HOMA-IR) ve

metabolik sendrom ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada HOMA-IR seviyeleri SMI ile negatif, VFA (visseral yağ kütlesi) ile pozitif korelasyon göstermektedir [40]. Ayrıca, Park ve ark. [41] tarafından Health ABC çalışmasının 3 yıllık takibinde T2DM'nin hızlandırılmış kas gücü ve kütle kaybı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.



Şekil 3: Sarkopeni Etyolojisindeki Faktörler

2.1.3.2. İnflamatuvar Sitokin Artışı

Yaşlılarda dolaşımdaki tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlökin (IL)-6, IL-1 ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri artmaktadır ve sarkopeniye gidişte rol almaktadır [42]. Aynı zamanda Yağ dokusunun, sistemik inflamatuvar durumu etkileyen, hormonları ve sitokinleri salgılayan aktif bir endokrin organ olduğu da artık anlaşılmıştır. Yağ dokusundaki adipositler veya infiltrate makrofajlar, karaciğerde CRP üretimini indükleyen adipokinler ve IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler üretmektedir. Schrage ve ark. [43] InCHIANTI çalışmasından elde edilen kesitsel verileri kullanarak, Obezitenin inflamasyonu doğrudan etkilediğini ve bunun da kas gücünü azalttığını bulmuşlardır. Ayrıca, Stenholm ve ark. [44] yüksek vücut yağ yüzdesine eşlik eden düşük el kavrama kuvvetinin artan CRP seviyeleri ile ilişkili olduğunu saptamıştır. Yapılan başka bir çalışmada, yüksek hassasiyetli (hs)-CRP seviyeleri önemli ölçüde ve bağımsız olarak sarkopenik obezite ile ilişkili bulunmuştur

[40]. Bu nedenle, düşük dereceli inflamasyon, yaşlılarda sarkopeni ve obezite kısır döngüsünde rol oynayan başlıca faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir.

2.1.3.3. Anabolik hormon düzeylerinde azalma

Yaşlanma süreci, farklı anabolik hormonlarda önemli bir düşüşe neden olmaktadır. Kadınlarda östrojen ve diğer seks hormonları menopozdan sonra azalmaktadır [27, 45]. Ayrıca, plazma insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) konsantrasyonları hem erkeklerde hem de kadınlarda yaşla önemli ölçüde ilişkilidir. Dolaşımdaki IGF-1, mTORC1 yolunun aktivasyonu ile protein sentez sürecinde ve negatif geri besleme mekanizması ile de büyüme hormonu (GH) salgılanmasının düzenlenmesinde aktif bir rol oynamaktadır [46, 47]. Hem testosteron hem de GH, kas protein sentezini ve kas kütlelerinde artışı destekleyen güçlü anabolik ajanlardır [48]. Ayrıca östrojen, uydur hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalması dahil olmak üzere kas onarımı ve rejeneratif süreçlerin uyarılmasında önemli bir rol oynamaktadır [27, 45, 46, 47, 48, 49].

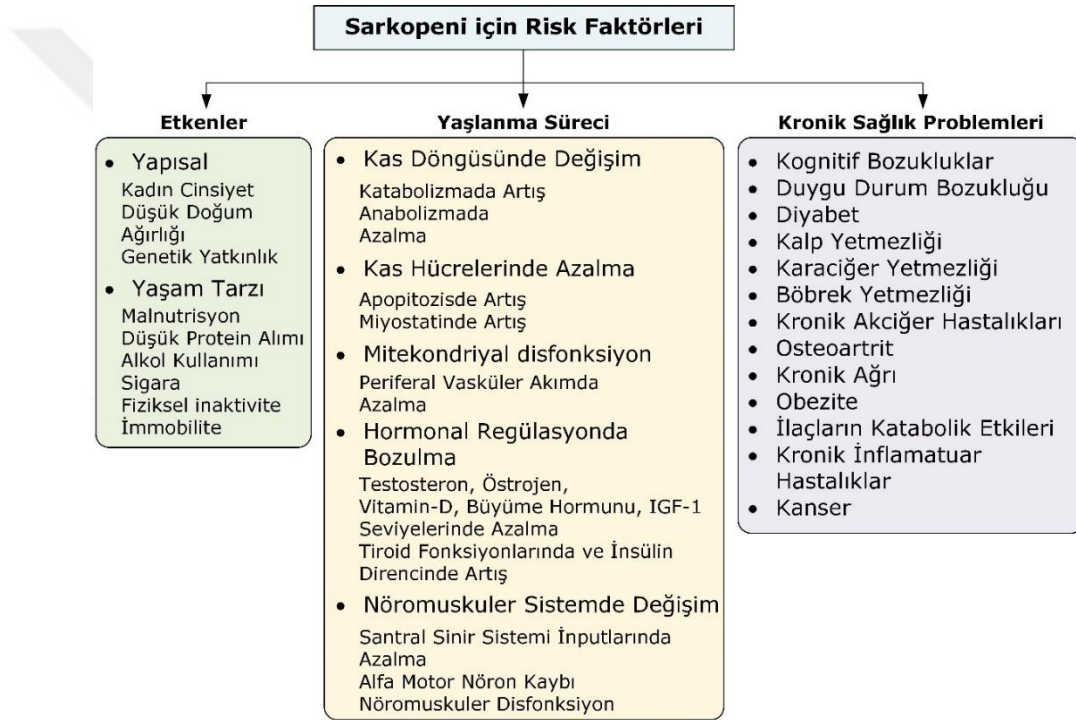
2.1.3.4. Sarkopenik Obezite

Yaşlılarda kas kütlesi kaybı, artan yağ kütlesi ile ilişkili olabilmektedir. Yaşlı bireylerde SMI ve visseral yağ kütlesi arasındaki dengesizlik, vücut ağırlık kütle endeksi (BMI) indeksinde değişiklik yapmamakla beraber metabolik bozukluklar ve ölüm dahil olmak üzere kötü sonuçlara yol açabilmektedir [50, 51]. Kas ve yağ kütlesi arasındaki dengesizlik bazı bireylerde aşırıdır ve obezite ile sarkopeninin bir kombinasyonu olan “sarkopenik obezite” olarak adlandırılmaktadır. Kas kütlesi kaybının (sarkopeni) ve gücün azalmasının (dinopeni) yaşlanma süresince fiziksel aktivitenin azalmasına neden olması muhtemeldir [25]. Kas kütlesi ve fiziksel aktivite düzeyindeki azalmalar toplam enerji harcamalarını azaltmaktadır, bu da yağ kütlesi, özellikle visseral yağ birikimi ile sonuçlanmaktadır [52, 53]. Visseral yağ birikimi ile birlikte, insüline en duyarlı hedef olan iskelet kası kaybı, metabolik sendromu destekleyen IR'ye yol açmaktadır. Ayrıca, VFA'daki artışlar, IR'yi daha da artıran proinflamatuvar adipokinlerin daha fazla salgılanmasına ve kaslar üzerinde potansiyel olarak doğrudan katabolik etkilere yol açabilir [43, 54]. Böylece, vücutta kas kaybı ve yağ artışı arasındaki kısır döngü devam ederek daha fazla sarkopeniye ve ardından daha ileri metabolik problemlere yol açmaktadır [50].

2.1.3.5. Vitamin D Eksikliği

Düşük kan D vitamini düzeylerinin de kas gücünün azalmasıyla ilişkili olduğu günümüzde çok iyi bilinmektedir, ancak D vitamini replasmanı sonuçları hala araştırılmaktadır. Visser ve ark. [55] düşük 25-hidroksivitamin D düzeylerinin yaşlı erkek ve kadınlarda sarkopeni riskini artırdığını bildirmiştir.

Sarkopeni gelişiminde pekçok mekanizma yer almakta ve bu mekanizmaları tetkikleyen pek çok risk faktörü bulunmaktadır. Bu nedenle hızlı ve etkin bir değerlendirme için risk faktörleri olan hastalar tespit edilmelidir [32, 56, 57]. Sarkopeni risk faktörleri Şekil 4'te belirtilmiştir.



Şekil 4: Sarkopeni Risk Faktörleri [27, 56]

2.1.4. Sarkopenide Sınıflandırma

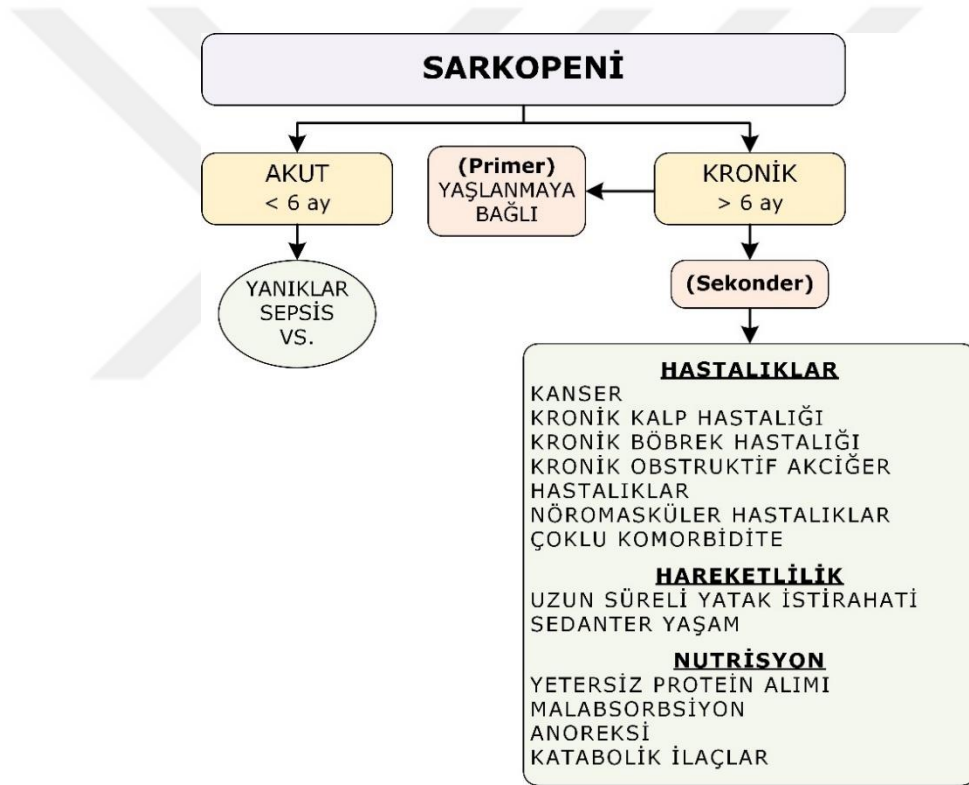
2.1.4.1. Akut ve kronik sarkopeni

EWGSOP2, sarkopeninin alt kategorilerini akut ve kronik olarak tanımlamaktadır. 6 aydan kısa süren sarkopeni akut bir durum olarak kabul edilirken, ≥ 6 ay süren sarkopeni kronik bir durum olarak kabul edilmektedir. Akut sarkopeni genellikle akut bir hastalık veya yaralanma ile ilişkiliyken, kronik sarkopeninin kronik ve ilerleyici durumlarla ilişkili olması muhtemeldir ve mortalitesi daha yüksektir.

Sarkopeninin akut ve kronik ayrımı ne kadar hızlı geliştiğini veya kötüleştiğini belirlemek için periyodik muayenelerin yapılmasını desteklemektedir. Hastaların takibe alınması, sarkopeni progresyonunu önlemeye veya geciktirmeye yardımcı olabilecek erken tedavilerin uygulanmasını kolaylaştıracaktır.

2.1.4.2. Primer ve sekonder sarkopeni

Sarkopeni yaşlanmayla doğrudan ilişkilidir fakat, aynı zamanda yaşlanmadan bağımsız olarak etyolojisinde pek çok faktör yer almaktadır. Bu nedenle, klinik uygulamada Şekil 5'te de görüldüğü üzere primer ve sekonder sarkopeni olarak kategorize edilmiştir [27].



Şekil 5: Sarkopeni sınıflandırması [32]

Sarkopeni, başka bir spesifik neden olmadığında 'primer' (veya yaşa bağlı) olarak kabul edilirken, yaşlanma dışında (veya buna ek olarak) başka faktörler belirgin olduğunda ise 'sekonder' olarak kabul edilmektedir. Sarkopeni, sistemik bir hastalığa, özellikle de inflamatuvar süreçleri başlatabilen malignite veya organ yetmezliği gibi bir hastalığa sekonder olarak ortaya çıkabilmektedir. Fiziksel hareketsizlik ve sedanter yaşam sarkopeni gelişimine katkıda bulunur [58]. Ayrıca sarkopeni, anoreksiya,

emilim bozukluğu, yetersiz enerji veya protein alımının bir sonucu olarak gelişebilir. Yaşlı bireylerde sarkopeni multifaktöriyel kaymaklı olduğundan primer ve sekonder ayrımı yapmak güçtür [32].

2.1.5. Klinik Uygulamada ve Araştırmalarda Sarkopeni Tanımı

Günümüzde klinik pratikte ve araştırmalarda sarkopeniyi tanımlamak için pek çok test ve araçlar kullanılmaktadır [59, 60]. Araç seçimi: hastanın klinik durumuna (engellilik, hareketlilik), ölçüm yapılan merkezde teknik kaynaklara erişim olanağına veya testin amacına (progresyon takibi, rehabilitasyon, iyileşme takibi vs) göre belirlenmektedir.

EWGSOP sarkopeni tanı testlerini kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performans ölçümüne dayalı olarak kategorize etmiştir. Kas kütlesi ölçümü için görüntüleme yöntemleri (bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA)), BIA, antropometrik ölçümler (baldır çevresi, uyluk çevresi, üst kol orta çevresi); kas gücü ölçümü için el kavrama gücü (el dinamometresi ile); fiziksel performans ölçümü için de yürüme hızları, yürüme süresi, zamanlanmış kalk git testi, merdiven tırmanma gücü gibi testler kullanılmaktadır. 2018 yılında toplanan EWGSOP2, sarkopeni tarama testi olarak beş sorudan (güç, yardımla yürüme, sandalyeden kalkma, merdiven çıkma, düşme) oluşan SARC-F anketini önermiş ve güncel pratik bir algoritma oluşturmuştur. Sarkopeni tanısında kullanılan yöntemler gelecek kısımlarda ayrıntılandırılmıştır.

2.1.5.1. Sarkopeni Vakalarının Bulunması

Klinikte vakaların tespiti, hastanın; düşme, zayıf hissetme, yavaş yürüme hızı, sandalyeden kalkmada zorluk veya kilo kaybı/kas erimesi gibi sarkopeni semptomlarını veya belirtilerini bildirmesiyle başlayabilir ve böyle durumlarda sarkopeninin teşhisi için daha ileri testler yapılması önerilmektedir [61].

Hastaların sarkopeni semptomlarını değerlendirmek için EWGSOP2 tarafından Şekil 6'da görülen SARC-F anketinin kullanılması önerilmektedir. SARC-F her türlü klinik ortamda kolaylıkla kullanılabilen, sarkopeninin taranması amacıyla kullanılan 5 soruluk bir ankettir [6]. Hastaların yürüme, sandalyeden kalkma,

merdiven çıkma, ağırlık kaldırma kapasiteleri ve düşme hikayelerine göre puanlanır. SARC-F anketi, Afrikalı Amerikan Sağlık (AAH) Çalışması, Baltimore Boyuna Yaşlanma Çalışması ve Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi çalışması (BLSA) [6] ve Çinli erkek ve kadınlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada [62] sarkopeni ile ilişkili olumsuz sonuç riski taşıyan kişileri belirlemek için anlamlı ve tutarlı olarak saptanmıştır. Bu çalışmalar ışığında anketin skorlaması 4 puan altı ve üstü olarak değerlendirilmektedir. 4 puandan daha az alan hastaların kas gücü ve fiziksel performanslarının 4 puan ve daha fazla alan gruba göre daha olumlu sonuç verdiği ve daha kısa hastaneye yatış süresi aynı zamanda düşük mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Kuvvet → 4.5 kg'lık bir yükü kaldırma ve taşımada ne derece zorlanırsınız?	<ul style="list-style-type: none"> • Hiç = 0 • Biraz = 1 • Çok fazla zorlanırım/yapamam = 2
Yardım almadan yürüme → Bir oda boyunca yürümede ne derece zorlanırsınız?	<ul style="list-style-type: none"> • Hiç = 0 • Biraz = 1 • Çok fazla zorlanırım/yapamam, yardımcı alet kullanırım = 2
Sandalyeden kalkma → Bir yatak veya sandalyeden kalkmada ne derece zorlanırsınız?	<ul style="list-style-type: none"> • Hiç = 0 • Biraz = 1 • Çok fazla zorlanırım/yardımsız yapamam = 2
Merdiven tırmanma → Bir kat merdiven veya 10 basamak çıkmakta ne derece zorlanırsınız?	<ul style="list-style-type: none"> • Hiç = 0 • Biraz = 1 • Çok fazla zorlanırım/yapamam = 2
Düşme → Son bir yıl içinde kaç kere düştünüz?	<ul style="list-style-type: none"> • Hiç = 0 • 1-3 kere = 1 • ≥ 4 kere = 2
* ≥ 4 olması halinde sarkopeni için aday olarak değerlendirilir.	

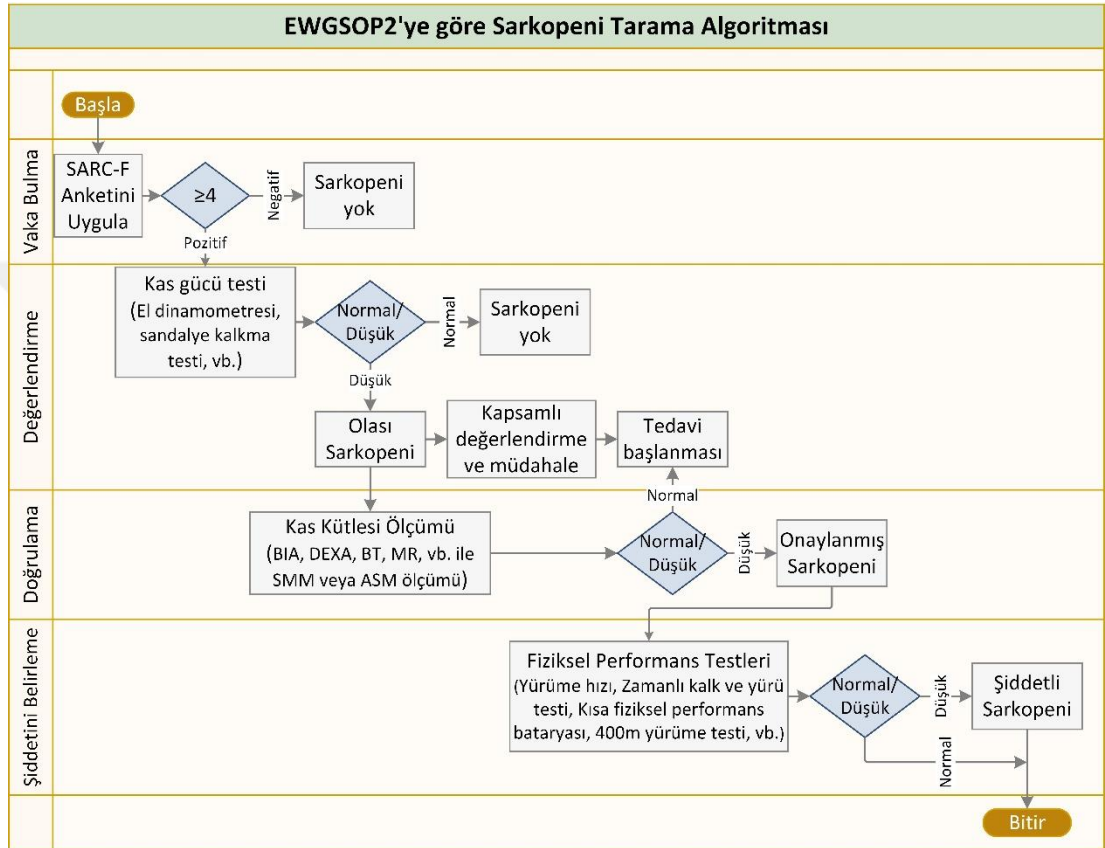
Şekil 6: SARC-F anketi (Toplam skor 0-10 arasındadır. 4 ve üzeri puanlar sarkopeni ve kötü prognozu öngörmektedir) [6]

SARC-F, düşük kas gücünü öngörmeye çok yüksek özgüllüğe (%81) sahip olması nedeni ile [63] özellikle ciddi vakaları tespit etmektedir. Sarkopeni açısından risk taraması için ucuz ve kullanışlı bir yöntemdir. Bu nedenle EWGSOP2 tarafından sarkopeninin değerlendirilmesini ve tedavisini klinik uygulamaya sokmanın etkin bir yolu olarak kabul görmüştür.

Klinisyenler tarafından SARC-F'ye alternatif olarak, farklı vaka bulma araçları tercih edilebilmektedir [64]. Örneğin, Ishii tarama testi, yaş, kavrama gücü ve baldır

çevresi olmak üzere üç değişkene dayalı, denklemden türetilen bir skor kullanarak sarkopeni olasılığını tahmin eden başka bir yöntemdir [65].

Sarkopeni taraması ve teşhisi için, EWGSOP2, Vakaları Bul-Değerlendir-Onayla-Şiddeti belirle (Find-Assess-Confirm-Severity (F-A-C-S)), şeklinde pratik bir algoritma kullanılmasını önermektedir (bknz. Şekil 7).



Şekil 7: EWGSOP2 tanı kriterlerine göre sarkopeni tanı algoritması [32]

Vakaları bulun: Sarkopeni riski altındaki bireyleri belirlemek ve sarkopeni ile ilişkili semptomları bulmak için SARC-F anketinin veya klinik şüphenin kullanılmasını önerir.

Değerlendirin: Sarkopeniyi değerlendirmek için, kavrama kuvvetinin kaldırma testi veya diz fleksiyonu/ekstansiyonu testinin kullanılmasını önerir.

Onaylayın: Düşük kas miktarı ve kalitesini tespit ederek sarkopeniyi doğrulamak için klinik uygulamada DXA, BIA, BT veya MRI yapılmasını önerir.

Şiddeti Belirleyin: sarkopenin şiddeti yürüme hızı, SPPB (Kısa fiziksel performans bataryası), TUG (Zamanlı kalk ve yürü testi) ve 400 m yürüme testleri gibi fiziksel performans ölçütleriyle değerlendirilebilir.

2.1.5.2. Sarkopeni parametrelerinin ölçülmesi ve kesme noktaları

2.1.5.2.1. Kas kuvvetinin ölçülmesi

Kavrama gücünü ölçmek basit ve ucuzdur. Düşük kavrama gücü, hastanede kalış süresinde uzama, fonksiyonel kapasitede regresyon, kötü yaşam kalitesi ve mortalite ile ilişkilidir [66, 67]. Kavrama gücünün doğru ölçümü, iyi tanımlanmış test koşullarında uygun şekilde kalibre edilmiş bir el dinamometresi ile yapılabilir [68]. İzometrik el kavrama gücü, diğer vücut bölümlerindeki kas gücü ile koreledir. Bu nedenle kol ve bacak kas gücü için de doğru ölçüm vermektedir.

El dinamometresi ile Şekil 8'deki gibi yapılan ölçümlerde dominant kullanılan el ile art arda yapılan üç ölçümden en yüksek olanı değerlendirmeye alınır. EWGSOP2'de, kavrama gücü kadınlarda 16 kg'dan düşük ve erkeklerde 27 kg'dan düşük olanlar 'kavrama gücü düşüklüğü' olarak kabul edilmektedir [32].



Şekil 8: Kas Gücü Değerlendirmesi Uygulama Örneği

Sandalyeden kalkma testi proksimal bacak kaslarının kas gücünü ölçmek için kullanılmaktadır. Hastanın kollarını kullanmadan oturur pozisyondan beş kez kalkması için gereken süreyi ölçmektedir. Zamanlı sandalyeden kalkma testi ise hastanın 30 saniyelik bir aralıkta kaç kez kalkıp sandalyeye oturabileceğini sayan bir varyasyondur [69, 70, 71]. EWGSOP2'nin tanı kriterlerine göre sandalyeden 5 kez kalkma süresi 15 saniyeden uzun olması düşük kas gücü olarak tanımlanmaktadır.

Sandalyeden kalkma testi hem güç hem de dayanıklılık gerektirdiğinden nitelikli bir güç ölçüsü olarak kabul edilmektedir [32, 71].

2.1.5.2.2. Kas kütleinin belirlenmesi

Kas miktarı veya kütlesi çeşitli tekniklerle ölçülebilir ve ölçülen sonucu boy veya BMI için ayarlamamanın birçok yöntemi vardır [72, 73, 74]. Kas miktarı, toplam vücut iskelet kas kütlesi (SMM), ASM olarak veya belirli kas gruplarının veya vücut konumlarının kas kesit alanı olarak ifade edilebilmektedir.

Temel olarak, kas kütlesi vücut büyüklüğü ile ilişkilidir; yani daha büyük vücut boyutuna sahip bireyler normalde daha büyük kas kütleine sahiptir. Bu nedenle, kas kütleini ölçerken, SMM veya ASM'nin mutlak seviyesi, boy karesi (ASM/boy^2), ağırlık ($ASM/ağırlık$) veya vücut kitle indeksi (ASM/BMI) kullanılarak vücut boyutuna göre farklı şekillerde ayarlanabilir [75]. Tercih edilen ayarlama ve aynı yöntemin tüm popülasyonlar için kullanılıp kullanılmayacağı konusunda devam eden bir tartışma vardır.

Kas kütleini değerlendirmede kullanılacak yöntem, maliyet, kullanım kolaylığı ve klinikte uygulanabilirlik göz önünde bulundurularak seçilmektedir [32, 75].

MRI ve BT, kas miktarı/kütlesinin invazif olmayan değerlendirilmesi için altın standartlar olarak kabul edilmektedir [69]. Ancak bu yöntemler, yüksek ekipman maliyetleri, taşınabilir olmayışı ve ekipmanı kullanmak için yüksek eğitimli personel gereksinimi nedeniyle birinci basamakta yaygın olarak kullanılmamaktadır [69]. Ayrıca, düşük kas kütlesi için kesme noktaları bu ölçümler için henüz tam olarak tanımlanmamıştır.

DXA, kas miktarını (toplam vücut yağsız doku kütlesi veya ASM) invazif olmayan bir şekilde belirlemek için daha kolay ulaşılabilir bir araçtır, ancak farklı DXA cihaz markaları tutarlı sonuçlar vermemektedir [76, 77, 78]. Yine de DXA şu anda bazı klinisyenler ve araştırmacılar tarafından kas kütleini ölçmek için tercih edilmektedir [76]. Aynı cihaz ve aynı kesme noktaları kullanıldığında birkaç dakika içinde tekrarlanabilir bir ASM tahmini sağlayabilmesi DXA'nın avantajı iken,

taşınabilir olmaması ve ölçümlerin hastanın hidrasyon durumundan etkilenmesi ise dezavantajdır.

SMM veya ASM tahmini için BIA kullanılması da araştırılmıştır [79]. BIA cihazı kas kütleini doğrudan ölçmez, bunun yerine tüm vücudun elektriksel iletkenliğine dayalı bir kas kütlesi tahmini elde eder. BIA, belirli bir popülasyonda DXA ile ölçülen yağsız kütle referansıyla kalibre edilmiş bir dönüştürme denklemi kullanır [80, 81, 82, 83]. Standart koşullar altında kullanılan BIA ölçüm teknikleri, 10 yıldan fazla süre boyunca incelenmiş [84] ve standart koşullar altındaki BIA sonuçlarının MRI tahminleriyle iyi bir şekilde korele olduğu bulunmuştur [85].

BIA cihazları uygun fiyatlı, (özellikle tek frekanslı cihazlar olmak üzere), kolay erişilebilir ve taşınabildir. Farklı cihaz markaları ve farklı referans popülasyonları kullanıldığında kas kütlesi tahminleri farklılık göstermektedir. Bu nedenle standardizasyon için çapraz doğrulanmış Sergi denklemi kullanılması önerilmektedir [82, 86]. BIA ölçümleri türetildiği popülasyonlarla ilişkilidir. Sergi denklemi ise daha eski Avrupa popülasyonlarına dayanmaktadır. Klinikte bu popülasyonlar ve hastalar arasındaki yaş, etnik köken ve diğer farklılıklar dikkate alınmalıdır. Ayrıca BIA ölçümleri hastanın hidrasyon durumundan da etkilenebilir. Maliyet açısından ve taşınabilir oluşundan ötürü BIA tabanlı kas kütlesi belirlemeleri DXA'ya tercih edilebilir; ancak, belirli popülasyonlar için tahmin denklemlerini doğrulamak amacıyla daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir [83, 87].

Daha önce de belirtildiği gibi kas kütlesi vücut büyüklüğü ile ilişkilidir. Bu nedenle, kas kütleini ölçerken, vücut büyüklüğüne göre SMM veya ASM'nin mutlak değeri hesaplanmaktadır. Mutlak değer için boyun karesi (ASM/boy^2), ağırlık ($ASM/ağırlık$) veya beden kitle indeksi kullanılabilir (ASM/BMI). EWGSOP2 kesme noktalarına göre ASM'nin erkeklerde <20 kg ve kadınlarda <15 kg olması ve ASM/boy^2 'nin erkeklerde $<7,0$ kg/m², kadınlarda $<5,5$ kg/m² olması düşük kas kütlesi olarak tanımlanmıştır [32] (bkz Tablo 2).

Kas kütlesi değerlendirmede, SMM'nin hasta boyunun metre cinsinden karesine bölünmesi ile bulunan ve birimi kg/m² olan SMMI da kullanılmaktadır. SMMI, aynı zamanda ağırlık ($SMM \times 100 / vücut \ ağırlığı$) ve beden kitle indeksine (SMM/BMI) göre de belirlenebilmektedir.

Avrupa’da ve Asya’da yapılan çoğu yayında kas kütlesini değerlendirmek için ASMI kullanılmaktadır. EWGSOP ve AWGSOP’da da ASM ve ASMI için kesme noktaları belirlenmiştir. EWGSOP yazarlarından Bahat ve ark.’nın Türkiye merkezli yaptığı bir çalışmada el dinamometresi ile ölçülen kavrama gücünün kesme noktaları, erkekte 26 kg ve kadında 16 kg olarak alındığında; sarkopeni için SMMI (boy) değerinin kesme noktaları erkekte 11,1 kg/m² ve kadında 8,9 kg/m²; SMMI (kilo) değerinin kesme noktaları erkekte %40,6 ve kadında %33,2; SSMI (BMI) değerleri için kesme noktaları ise erkekte 1,049 kg/BMI ve kadında 0,823 kg/BMI olarak belirlenmiştir [88].

Antropometri bazen yaşlı erişkinlerde beslenme durumunu yansıtmak için kullanılsa da kas kütlesinin iyi bir ölçüsü değildir [89]. Bazı çalışmalarda baldır çevresinin yaşlı insanlarda performansı ve sağ kalımı öngördüğü gösterilmiştir (kesim noktası <31 cm) [90]. Bu nedenle, baldır çevresi ölçümleri, başka hiçbir kas kütlesi tanı yönteminin bulunmadığı ortamlarda yaşlı yetişkinler için tanı aracı olarak kullanılabilir.

2.1.5.2.3. Fiziksel performansın değerlendirilmesi

Fiziksel performans, vücut hareketleriyle ilgili objektif olarak olarak ölçülebilen tüm bedensel fonksiyonlar olarak tanımlanmıştır. Fiziksel performans çok boyutlu bir kavramdır. Sadece kasların değil aynı zamanda dengeyi sağlamakla görevli merkezi ve periferik sinirlerin de fonksiyonlarını da içermektedir [91]. Fiziksel performans, yürüyüş hızı teti, SPPB ve TUG testi ile çeşitli şekillerde ölçülmektedir. Fakat hastanın kliniğine bunama, yürüme bozukluğu veya denge bozukluğu eşlik ediyorsa, performansı belirlemek için bahsedilen testleri kullanmak her zaman mümkün olmamaktadır.

Yürüyüş hızı testi, sarkopeni için hızlı ve oldukça güvenilir bir test olarak kabul edilmekte ve pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır [92]. Yürüme hızının sarkopeni ile ilgili disabilite, kognitif bozukluk, hastaneye yatış, düşmeler ve mortalite gibi olumsuz sonuçları öngördüğü gösterilmiştir [93, 94, 95, 96]. En yaygın olarak 4 metrelik normal yürüme hızı testi kullanılmaktadır. Tez kapsamında da bu test kullanılmıştır. Test esnasında 4 metrelik mesafede geçen süre bir kronometre ile manuel olarak veya elektronik cihaz yardımıyla ölçülmektedir [97, 98]. EWGSOP2

tarafından şiddetli sarkopeninin bir göstergesi olarak kesme noktası $\leq 0,8$ m/s olarak belirlenmiştir. Cesari ve ark. nın yaptığı çalışmada yürüme hızının ciddi hareket kısıtlaması ve mortalite tahmini açısından etkin olduğu görülmüştür. Fakat diğer fiziksel performans testlerine göre prognoz belirlemede daha düşük etkinliği olduğu saptanmıştır [27, 70].

SPPB, yürüme hızı değerlendirilmesi, denge testi ve sandalye duruş testini içeren birleşik bir testtir [99]. Denge, yürüme, kuvvet ve dayanıklılığı ölçmektedir. Ayaklar yan yana, arka arkaya olacak şekilde ayakta durabilme, 8 ft yürüme süresi ve 5 kez sandalye otur kalk testi yapılarak uygulanmaktadır. Maksimum puan 12 puandır ve ≤ 8 puan kötü fiziksel performansı gösterir [27, 69].

Tablo 2: EWGSOP2 sarkopeni kesme noktaları [32].

Ölçek	Erkeklerde	Kadınlarda
Düşük kas kuvveti için kesme noktaları		
Kavrama Gücü	<27kg	<16kg
Sandalyeden Kalkma	5 otur-kalk için >15s	
Düşük kas kütlesi için kesme noktaları		
ASM	<20kg	<15kg
ASM/boy ² (ASMI)	<7,0kg/m ²	<5,5kg/m ²
Düşük performans için kesme noktaları		
Yürüyüş Hızı	$\leq 0,8$ m/s	
SPPB	≤ 8 puan	
400m Yürüme Testi	Tamamlayamama veya ≥ 6 dakikada tamamlama	

TUG testi fiziksel işlevi değerlendirir. TUG testi için bireylerden bir sandalyeden kalkmaları, 3 m uzaklıktaki bir işaretçiye yürümeleri, arkalarını dönmeleri, geri yürümeleri ve tekrar oturmaları istenir [100]. Hastanın bu testi 10 sn'den kısa sürede tamamlaması hedeflenmektedir. 20 sn'den uzun sürüyorsa ciddi denge bozukluğu olarak kabul edilmekte ve destek tedavi gerekmektedir [100].

400 m yürüme testi, yürüme kabiliyetini ve dayanıklılığını değerlendirir. Bu test için hastalardan 20 m'lik 20 turu, her turda mümkün olduğu kadar hızlı tamamlamaları istenir ve test sırasında iki dinlenme molasına kadar izin verilir.

Bu fiziksel performans testlerinin her biri (yürüme hızı, SPPB, TUG, 400 m yürüme) çoğu klinik ortamda gerçekleştirilebilir. Kullanım kolaylığı ve sarkopeni ile ilgili sonuçları tahmin etme yeteneği açısından, fiziksel performansın değerlendirilmesi için EWGSOP2 tarafından, 4 metrelik yürüme hızı tavsiye edilmektedir [101]. SPPB de fiziksel performansı doğru olarak değerlendirmektedir [102], ancak testin uygulanması 10 dk'dan fazla sürdüğü için klinik değerlendirmelerden çok araştırmalarda kullanılır. Benzer şekilde, 400 m yürüme testi de mortaliteyi tahmin eder ancak test parkurunu kurmak için 20 m'den daha uzun bir koridor gerekmektedir [103]. Aynı şekilde TUG testinin de mortaliteyi öngördüğü çalışmalarda gösterilmiştir [104].

2.1.6. Sarkopeni Tedavisi

Sarkopeni tedavisi genel anlamda egzersiz, nutrisyonel destek ve hormonal tedavilerden oluşmaktadır [60].

Sarkopeni etyolojisinde genetik/çevresel faktörlerin yeri oldukça önemlidir. Bu nedenle beslenme ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliklerinin sarkopeni oluşumunu yavaşlatacağı düşünülmektedir ve genç yaşlarda kas gücü ve kütlesinin korunması açısından gerekli tedbirlerin alınması önerilmektedir. Sarkopeni tedavisindeki güncel yaklaşımlar Şekil 9'da özetlenmiştir.

Fiziksel aktivite ve egzersiz: Kas kütlesi ve gücünün korunmasında direnç tipi egzersizlerin ve aerobiklerin koruyucu rolü bulunmaktadır. Yapılan bir derlemede haftada 2-3 kez direnç egzersizi yapan yaşlı bireylerin kas gücünün belirgin olarak arttığı ve fiziksel işlevlerinin iyileştiği gösterilmiştir [61].

Beslenme: Yetersiz protein alımı vücut kas kütlesinde azalmaya ve kas işlevlerinde gerilemeye neden olmaktadır. Litaratürde sarkopeninin engellenmesi için protein alımının 1,3 g/kg/gün olarak planlanması, ileri yaşta 1,5 g/kg/gün'e kadar artırılması ve öğünlere de orantılı bir şekilde dağıtılması önerilmektedir. Cruz-Jentoft ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada protein miktarının yanı sıra lösin, D vitamini ve omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (n-3 PUFA) gibi ek besin takviyelerinin de kas kütlesi, gücü ve fonksiyonu üzerinde olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır [60,61].

Hormon tedavileri:

Testosteron: Yaşlanma ile beraber kas gücü ve kas fonksiyonlarında gerileme izlenmektedir. Aynı zamanda ileri yaşta serum testosteron seviyeleri de azalmaktadır. Bu durum sarkopeninin hormon düzeyi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada düşük testosteron seviyesi olan sağlıklı yaşlı erkeklerde, testosteron takviyesi ile yağsız vücut kütlelerinin arttığı ve yağ kütlelerinin ise azaldığı izlenmiştir. Fakat bazı vakalarda kas gücü ve fonksiyonlarında iyileşme izlenmemiştir. Bu nedenle hormon takviyesinin uzun vadede güvenilirliği ve etkinliği henüz tam olarak netleşmemiştir [62].

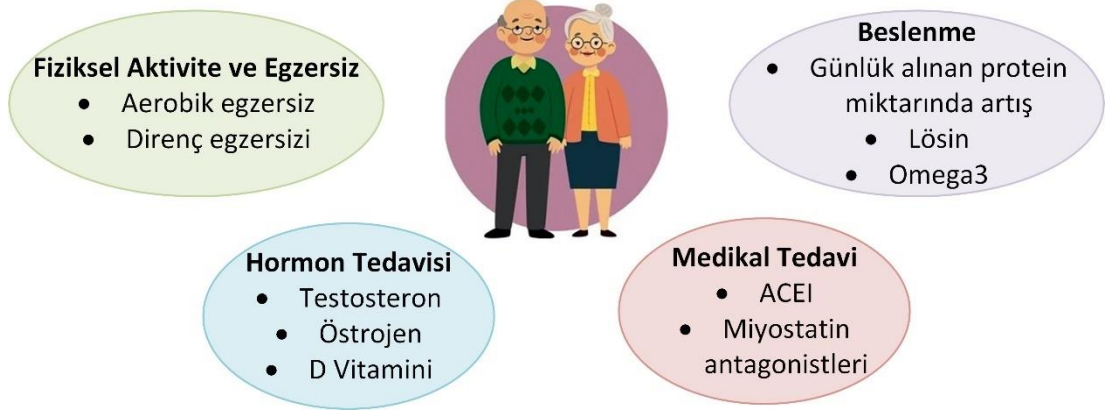
Östrojen: Serum östrojen düzeyindeki azalma, kas kütlelerinin azalmasına ve osteoporozaya yol açmaktadır. Bir çalışmada uzun süreli hormon replasmanının kas kütlelerinde artışla ve sarkopeni prevalansında azalmayla korele olduğu gösterilmiştir [62].

Vitamin D: D vitamini seviyesinde azalma, zayıf kas gücü ile ilişkilidir. D vitamini replasmanı ile vitamin seviyesi düşük hastalarda kas gücü ve fonksiyonlarında iyileşme olduğu izlenmiştir [61].

Diğer tedavi seçenekleri:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI): ACEI'ların farklı mekanizmalarla kas gücü ve fonksiyonu üzerine olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmalar arasında endotelial disfonksiyonu üzerine olumlu etki, mitokondri miktarında ve IGF-1 seviyelerinde artış sağlama, antiinflamatuvar etki ve anjiyogenezin düzenlenmesi ile iskelet kası kan akımının artırılması yer almaktadır [63].

Çalışma aşamasındaki yeni ajanlar: Miyostatin antagonistleri (follistatin), SyntheticPeroxisomeProliferator-ActivatedReceptor- γ agonistleri ve AICAR (5-aminoimidazol-4-karboksamid-1-beta-4-ribafuranosid) sarkopeni tedavisinde fayda sağlayabileceği düşünülen bazı ajanlardır fakat henüz bu ajanların klinik kullanımı ile ilgili araştırmalar yeterli düzeyde değildir [64].



Şekil 9: Sarkopeni Tedavi

2.2. MAFLD (METABOLİK İŞLEV BOZUKLUĞU İLE İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI)

Son yıllarda pek çok yayında hepatosteatoz ve sarkopeni arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir. Patogenezlerinde rol alan ortak bileşenlerin bu ilişkide önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Bu bölümde MAFLD'ın tanımı ve sarkopeni ile ilişkisi üzerinde durulacaktır.

2.2.1. İsimlendirme

Metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı oldukça yaygındır, nüfusun dörtte birini etkiler ve günümüzde onaylanmış bir farmakolojik tedavi henüz bulunmamaktadır. Farmakoterapiler gelişim aşamasındadır, fakat yanıtlar yeterince parlak değildir. Klinik araştırmaları ve ilaç gelişimini doğru yönlendirmek, metabolik yağlı karaciğer hastalıklarının heterojen patogenezini kapsayabilmek, aynı zamanda terminoloji ve tanımlardaki yanlışlıkları düzeltebilmek için yeniden adlandırma gerekli hale gelmiştir. Bu bağlamda uzmanlar fikir birliğine varmışlar ve metabolik (disfonksiyon) yağlı karaciğer hastalığı "MAFLD" daha uygun bir kapsayıcı terim olarak NAFLD/NASH terminolojilerinin yerine önerilmiştir [22].

NAFLD terimi, Ludwig ve arkadaşları tarafından 1980'de önemli alkol alımının yokluğunda ortaya çıkan yağlı karaciğer hastalığını tanımlamak için kullanılmıştır [105].

2020 yılı öncesinde, literatürde yağlı karaciğer hastalığı iki gruba ayrılmaktadır. Sadece hepatosteatoz mevcutsa ancak karaciğerde herhangi bir hasar yoksa, hastalığa NAFLD denilmektedir. Karaciğerde hepatosteatozla karaciğer hücresi hasarı belirtileri eklendiyse hastalığa NASH denilmektedir.

Hastanın bakış açısından değerlendirildiğinde, "alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)" adlandırması, "olmayan" gibi terimleri dahil ederek sorunu önemsizleştirmekte ve aynı zamanda "alkolik" gibi sözcükleri içerdiği için, suçu hastalara yükleyerek aşağılayıcı bir ifade oluşturmaktadır [22].

Avrupa Karaciğer Hastaları Derneği tarafından, 2018 yılında Avrupa Komisyonu ile düzenlenen bir toplantıda, isimlendirmede değişik yapılmasının temel gereksinimlerden biri olduğu öne sürülmüştür. Bu gereksinimi karşılamamanın ilk adımı olarak, hastalığın terminolojisini ve tanımını gözden geçirmenin çok önemli olduğu belirtilmiştir [22].

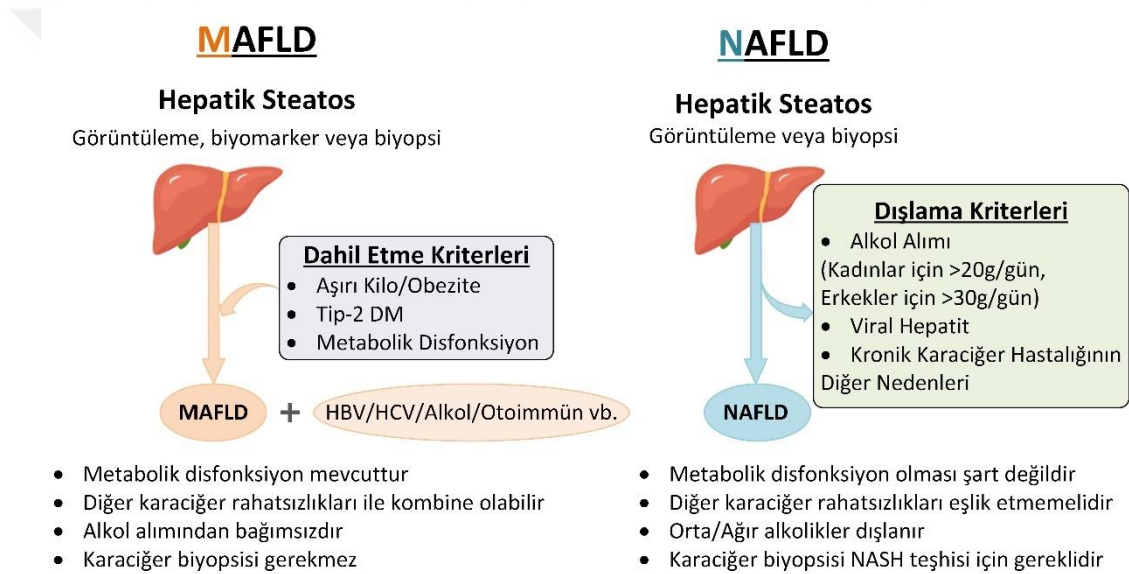
Eski NAFLD/NASH kısaltmaları, tanı kriterlerini ve risk profillerini oluştururken ve tedaviye yanıtı değerlendirirken, heterojen hasta grubunun yeterince dikkate alınmamasına yol açarak, etkili tedavilere doğru ilerlemeyi zorlaştırmıştır. Konsensus grubu, NAFLD/NASH'ın yerini alması gereken metabolik işlev bozukluğu ile ilişkili yağlı karaciğer hastalıkları hakkındaki mevcut bilgileri daha doğru yansıttığına inanılan bir kısaltma olarak MAFLD'ı önermiştir [22].

2.2.2. Tanım

2020 yılında bazı yazarlar tarafından terminolojinin NAFLD'dan MAFLD'a dönüştürülmesi önerilmiştir [21, 22]. NAFLD tanısı (a) serum biyobelirteç skorları, görüntüleme yöntemleri veya histoloji ile hepatik steatoz, (b) aşırı alkol tüketimi olmaması ve (c) hepatik steatoz için başka bir neden olmaması kriterlerine dayanmaktadır [106]. MAFLD tanısı ise hepatik steatoza (serum biyobelirteç skorları, görüntüleme teknikleri veya histoloji ile saptanan) eşlik eden (a) fazla kilo/obezite, (b) T2DM ve (c) metabolik düzensizlik (artan bel çevresi, hipertrigliseridemi, düşük serum HDL seviyeleri, hipertansiyon, bozulmuş açlık plazma glukozu, IR ve kronik subklinik inflamasyon arasında en az iki faktör anlamına gelir) kriterlerinden en az birinin varlığı ile konulmaktadır [21, 22]. NAFLD kriterleri "negatif" varsayımlara dayanırken, MAFLD kriterleri "pozitif" varsayımlara dayanmakta ve heterojen bir hasta grubunu tanımlayabilmektedir. NAFLD ve MAFLD tanımlamasındaki farklılıklar Şekil 10'da kısaca özetlenmiştir.

Yağlı karaciğer için bir risk faktörünün dışlanmasına dayanan "alkolsüz" kullanımı tanıyı basitleştirmekte ve hastayı damgalamaktadır. Ayrıca NAFLD terimi,

yağlı karaciğer hastalığının gelişiminde ve ilerlemesinde ana rol oynayan metabolik özelliklerle doğrudan bağlantılı değildir. Bu nedenle, birçok uzman, sağlık hizmeti sunanları bu hastalık konusunda eğitmek ve NAFLD'ı belirli halk sağlığı politikalarına entegre etmek için NAFLD kısaltmasını bir engel olarak görmektedir [107]. Aynı zamanda NAFLD kriterleri, spesifik hastalık etkenlerine dayanmadıkları için yeni tedavilerin geliştirilmesini sınırlandırmaktadır. Ek olarak NAFLD'ın obez çocukların ve/veya ergenlerin yaklaşık %40'ında ve genel pediatrik popülasyonun yaklaşık %10'unda [108] meydana geldiği tahmin edildiğinden, NAFLD tanımında karaciğer biyopsisi ve alkol tüketiminin kullanılması, bu popülasyonda NAFLD'nin teşhisini ve önlenmesini de zorlaştırmaktadır.



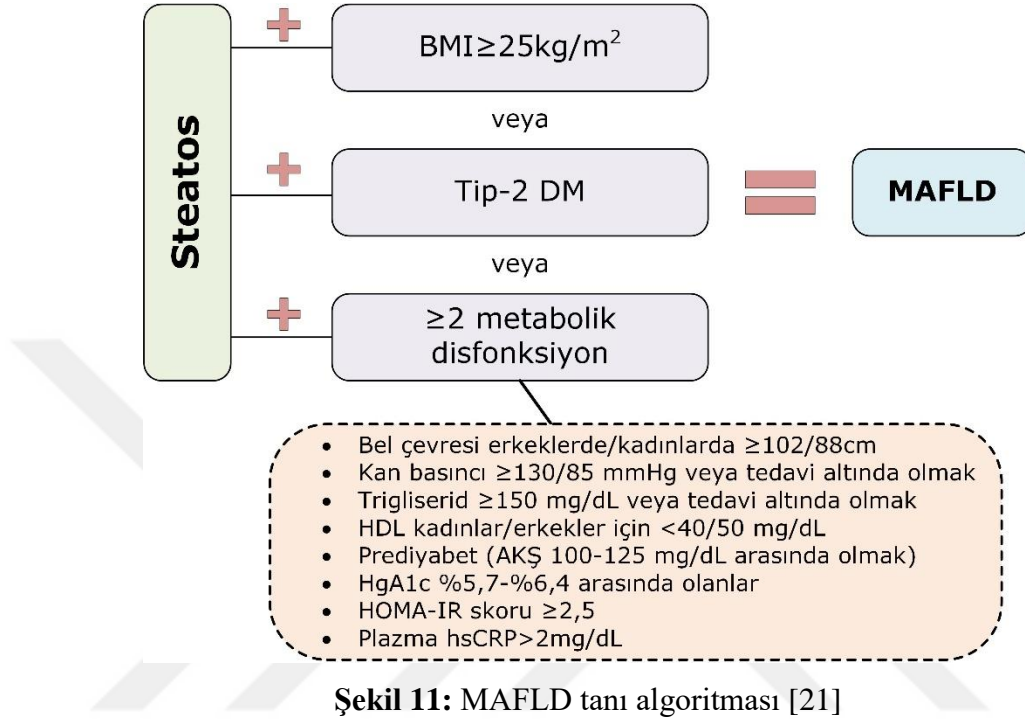
Şekil 10: MAFLD ve NAFLD tanımlama kriterleri [109]

Histolojik olarak MAFLD, karaciğer hücrelerinin $\geq 5\%$ 'i yağ içerdiğinde ortaya çıkar ve karaciğer biyopsisinde karaciğer hücrelerinin $\geq 30\%$ 'u yağ içerdiğinde ise şiddetli olarak kabul edilmektedir [110]. MAFLD tanı algoritması Şekil 11'de verilmiştir.

2.2.3. Epidemiyoloji

MAFLD tanımı henüz çok güncel olduğu için literatürden NAFLD/NASH prevalansı baz alınmıştır. MAFLD tanılı hasta popülasyonunun NASH'lı hasta profilini de kapsadığı göz önüne alınırsa prevalansının daha yüksek olduğu öngörülmektedir. Küresel obezite pandemisine paralel olarak MAFLD prevalansı sürekli artmaktadır ve en yüksek oranlar Güney Amerika ve ABD'de iken en düşük oranlar Afrika'da

bildirilmektedir. MAFLD için küresel prevalans yaklaşık %25 olarak tahmin edilmektedir [111, 112]. NASH prevalansı ise yaklaşık %3 ila %5 arasında değişmektedir [111, 112]. Ayrıca bir meta-analiz çalışmasında MAFLD hastalarının %51'inin ve NASH'li hastaların ise %82'sinin obez olduğu bildirilmiştir [113].



Şekil 11: MAFLD tanı algoritması [21]

MAFLD, batı popülasyonlarında yaygın bir kronik karaciğer hastalığıdır. Hipertansiyon; dislipidemi, T2DM ve obezite ile ilişkilidir. MAFLD vakalarının yaklaşık %20'si NASH'a ilerlemektedir [114]. Şiddetli NASH vakaları ise potansiyel olarak fibrozis, siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) ilerleme riski taşımaktadır [114].

MAFLD prevalansının obez bireyler veya T2DM'li obezler arasında %70 ile %80 arasında olduğu öngörülmektedir. 1979'da Adler ve Schaffner [115] obezite ve MAFLD arasındaki ilişkiyi yayınlamışlar ve o zamandan beri, MAFLD ve NASH, sıklıkla obezite, hipertrigliseridemi, düşük HDL, hipertansiyon ve hiperglisemi ile karakterize edilen metabolik sendromla ilişkilendirilmektedir [116, 117].

Hem metabolik sendrom hem de MAFLD bağımsız olarak T2DM ve KVH (kardiyovasküler hastalık) riskini artırmaktadır [118]. Aynı zamanda MAFLD, T2DM, obezite ve hipertansiyon gibi majör kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda daha sık görülmektedir [119].

MAFLD hem periferik hem de hepatik IR ile ilişkilidir [120] Hastalarda, hepatik ve periferik IR, aterojenik dislipidemiye indüklemekte ve proinflamatuvar faktörleri, vazoaktif faktörleri ve trombojenik molekülleri serbest bırakmaktadır [121, 122]. Bu da KVH riskini artırmaktadır.

Progresif adipoz doku disfonksiyonu ve IR, MAFLD gelişiminde ve hepatik fibroz progresyonunda yer alan anahtar süreçlerdir [123, 124]. MAFLD/NASH, ABD'de karaciğer transplantasyonu için üçüncü en yaygın endikasyondur ve HCC'li hastalarda karaciğer transplantasyonu için ikinci endikasyondur [125].

2.2.4. Patogenez

MAFLD ve NASH'ın patofizyolojisi karmaşık ve çok faktörlüdür. Day ve ark. [126], MAFLD/NASH patogenezini açıklamak için “iki vuruş” hipotezini önermişlerdir. İlk vuruş hepatositlerde yağ birikmesine ve ikinci vuruş ise karaciğerde fibrozis ile sonuçlanabilen iltihaplanma ve oksidatif strese neden olmaktadır. Günümüzde ise, MAFLD/NASH patogenezine yönelik bir “çoklu vuruş” hipotezi öne sürülmüştür; IR etyolojide diğer nedenlere göre daha ön plana çıkmaktadır [126, 127, 128, 129].

MAFLD, trigliseritlerin hepatik sentez hızı, yağ asitlerinin katabolizmasını aştığında ortaya çıkmaktadır [130].

Karaciğerde aşırı yağ asitlerinin birikmesi; adipoz dokudan lipoliz, de novo lipogenez ve diyetle aşırı yağ ve şeker alımı olmak üzere üç yolla meydana gelmektedir [113].

Asetil-koenzim-A karboksilaz 1 de novo lipogenezdeki ilk anahtar enzimdir ve asetil-koenzim-A'yı malonil-CoA'ya dönüştürür; malonil-CoA birikimi, yağ asitlerini mitokondriye taşıyan karnitin palmitoiltransferaz (CPT)-1'i inhibe ederek β -oksidasyonunu azaltır. Malonil-CoA'yı palmitik aside dönüştüren enzimin NASH hastalarında bozulmuş bir işlev gösterdiği saptanmıştır [131]. Özetle, enzimlerdeki değişiklikler trigliserit sentezini önler ve bu da toksik serbest yağ asitlerinin birikmesine yol açar. NASH'te ayrıca hepatik inflamasyonu ve fibrozu tetikleyen hepatik serbest kolesterolde de artış görülmektedir [131, 132]. Buna paralel olarak, NASH hastalarında hem sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 2 (SREBP-2) hem de 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) artar; SREBP-2, de novo

kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı bir enzim olan HMG-CoA transkripsiyonel bir düzenleyicisidir [131, 132]. Bu nedenle NASH, yüksek trigliseritler, düşük HDL ve artan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ile karakterize edilir [133].

Leptin, resistin, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar mediatörler, yağ dokusu düzensizliğine ve sistemik insüline dirençli duruma neden olabilir [134, 135]. Anti-inflamatuvar ve anti-lipojenik bir adipokin olan adiponektin, glukoneogenezi inhibe ederek serbest yağ asidi oksidasyonuna neden olur ve NASH'de azalır [116, 136].

NASH'de ayrıca CRP, IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar belirteçlerde ve ayrıca prokoagülan faktörlerde (fibrinojen, faktör VIII ve plazminojen aktivatör inhibitörü) bir artış vardır.

İnsülin, Langerhans adacıklarının pankreatik β -hücrelerinde pre-proinsülin (tek zincir) olarak sentezlenen güçlü bir anabolik hormondur; Endoplazmik retikulum içinde proinsüline dönüştürülür, endopeptidazlar tarafından işlenir ve böylece olgun insülin formunu oluşturur [123, 137]. İnsülin iskelet kası, miyokard ve yağ dokusu gibi hedef dokularda glikoz alımını ve aynı zamanda iskelet kaslarında glikojen sentezini artırır. Ayrıca hepatik glukoz üretimini baskılar ve adipositlerde lipolizi inhibe eder [137]. İnsülin direnci ise hiperglisemi oluşturarak oksidatif stresi tetiklemekte, hücre hasarına yol açmakta ve inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır [137]. Bu inflamatuvar süreç de MAFLD, ateroskleroz, KVVH gibi pek çok durumla sonuçlanmaktadır.

2.2.5. MAFLD ve İnsülin Direnci

"İnsülin direnci" (IR) çeşitli dokulardaki fizyolojik insülin seviyelerine yetersiz hücre sel yanıt olarak tanımlanmaktadır. Kritik durumlarda, glikozun çoğu beyne yönlendirildiğinden periferik ihtiyaçlar için insülin aracılığı ile glikoliz ve serbest yağ asidi salınımı artırılmaktadır [138, 139]. Yüksek kalorili alım, insülin reseptörü sinyallemesine zarar vererek yağ hücrelerinden serbest yağ asitlerinin kusurlu bir şekilde salınmasına ve ayrıca nitrik oksit (NO) salınımının kusurlu olmasına neden olmaktadır. IR ve inflamasyon bir kısır döngü oluşturmakta ve lipotoksisteye yol açmaktadır. Bu durum da MAFLD /NAFLD ve diğer metabolik bozuklukların gelişimi hızlanmaktadır [140]. Hem obez hem de zayıf bireylerde, yüksek IR'nin NAFLD için en önemli prediktif faktör olduğu saptanmış [141] ve araştırmalar, serum insülin

düzeylerinin balonlaşma ve hepatik lobüler inflamasyon ile sıkı bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir [142].

Kessoku ve ark. 1365 biyopsi raporu ile kanıtlanmış NAFLD hastasını değerlendirmişler ve HOMA-IR'nin hepatik fibrozisin derecesine bağlı olarak önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir. İtalya'da yapılan başka bir çalışma, biyopsi ile kanıtlanmış 118 NAFLD hastasını (T2DM ile birliktelik %25) araştırmış ve HOMA-IR'nin bağımsız olarak ilerlemiş hepatik fibrozisi öngördüğünü bildirmiştir. Ek olarak yakın zamanda, T2DM'si olmayan biyopsiyle kanıtlanmış 361 Japon NAFLD hastası araştırılmış ve HOMA-IR 2,90'un üzerinde saptanan diyabetik olmayan NAFLD hastalarında, HOMA-IR nin ileri fibrozisin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir [124]. Buna paralel olarak, 5 yıllık bir takip çalışmasında biliopankreatik diversiyon uygulanan hastalarda operasyon sonrası IR'nin kırılması ile NASH remisyonunun sağlanabildiği gösterilmiştir.

2.2.6. MAFLD ve Sarkopeni

Birkaç kohort ve kesitsel çalışma, SMI'nin (iskelet kası kitle indeksi) hepatosteatoz insidans oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir [143, 144, 145, 146]. Ek olarak, bazı araştırmacılar SMM'deki azalmanın metabolik bozukluklara neden olabileceğini ve karaciğerdeki yağlanmayı kötüleştireceğini bulmuşlardır [147, 148]. Sarkopeni, genellikle fonksiyonel bozulma, fiziksel sakatlık ve artan mortalite ile ilişkili genel ve ilerleyici bir hastalık ve SMM kaybı ile karakterize bir durumdur [27]. Son birkaç yılda sarkopeni ile hepatosteatoz varlığı ve şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmak için birçok yüksek kaliteli çalışma ortaya çıkmıştır [149, 150].

Son zamanlarda, pek çok çalışma iskelet kası kütlesi, sarkopeni ve hepatosteatoz arasındaki ilişkiye odaklanmaktadır, ancak cevap tartışmalıdır. Bazı çalışmalar sarkopenili hastaların NAFLD geliştirme riskinin daha düşük olduğunu bildirirken [149, 151], diğerleri ise tam tersi sonuca varmıştır [148, 152].

Artmış vücut ağırlığı, metabolik sendrom (santral obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon) T2DM, IR, ileri yaş NAFLD için en yaygın ve en güçlü risk faktörleridir [153, 154]. Bununla birlikte, son yıllarda fiziksel hareketsizlik, sağlıksız beslenme ve kas zayıflığı gibi diğer risk faktörleri de tanımlanmıştır [155]. Bu bağlamda, kas gücü ve miktarında yaşa bağlı azalma olan sarkopeni, hastalığın

erken evrelerinden beri hepatostatoz için bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Enerji metabolizmasında iskelet kasının işlevi göz önüne alındığında, sarkopeninin etyolojideki rolü akla yatkındır. Ek olarak, kas atrofisi ve zayıflığı, MAFLD ile bağlantılı olan IR ile ilişkilidir [156, 157]. Sistemik inflamasyon, fiziksel hareketsizlik ve beslenme yetersizlikleri de IR gibi her iki durumun altında yatan mekanizmalardandır [156, 157].

Kas kaybı ve şiddetli NALFD arasındaki biyolojik mekanizma henüz keşfedilmemiş olsa da steatoz ve inflamasyonu şiddetlendirebilen IL-6 ve irisin gibi miyokinlerdeki azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [158, 159]. Ayrıca kas, insülinin önemli bir hücresel hedefidir. Kas miktarındaki kayıp, IR'yi tetikleyebilmekte, lipoliz ve serbest yağ asitlerinin oluşumu ile sonuçlanarak NAFLD'nin gelişimine ve/veya ilerlemesine katkıda bulunabilmektedir [160]. Aynı zamanda daha zayıf kas veya fonksiyonel yetenek kaybına sahip olan hastaların, fiziksel aktiviteye daha az eğilimli olduğu saptanmıştır [161] ve bu durumun da şiddetli MAFLD'a yatkınlık oluşturabildiği düşünülmektedir.

Sarkopeni ve kas gücünde azalma, karaciğer hastalığı olan kişilerde sıklıkla görülmektedir. İlerlemiş karaciğer hastalığı olan hastaların yaklaşık %70'inde sarkopeni vardır [162]. Düşük kavrama kuvveti ve kas kütlesi şiddetli NAFLD vakalarının %17,7'sini ve %33,1'ini oluşturmaktadır. Bu yüksek prevalans nedeniyle, çalışmalar ve kılavuzlar, karaciğer hastalığı olan hastaları takip eden klinisyenler tarafından kas kaybı, sarkopeni ve kırılabilirliğin değerlendirilmesini önermiştir [146, 162, 163]. Japonya Hepatoloji Derneği 2015 yılında karaciğer hastalığı olan kişilerde sarkopeniyi değerlendirmek için özel kılavuzlar oluşturmuştur. Kullanılan sarkopeni tanımının, özellikle kas kütlesinin nasıl tanımlandığının, sarkopeni ve NAFLD arasındaki ilişkiye ilişkin bulguları önemli ölçüde etkileyebileceği düşünüldüğü için bu kılavuzlarda sarkopeniyi tanımlamak için farklı eşik değerler önerilmiştir [163].

2.2.7. MAFLD'da Tedavi Seçenekleri

MAFLD günümüzde kronik karaciğer hastalıkları arasında en sık saptanandır ve dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Genel popülasyondaki yetişkinlerin yaklaşık %30'unu ve T2DM'li hastaların ise %70'ini etkilemektedir [164, 165]. Son on yılda, MAFLD ve NASH tedavisi için bazı potansiyel ajanlar geniş çapta

araştırılmıştır. Bunlar arasında bazı glikoz düşürücü ilaçlar (pioglitazon, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri, sodyum-glikoz ko-taşıyıcı-2 (SGLT-2) inhibitörleri gibi), antioksidanlar (E vitamini gibi), statinler veya diğer lipid düşürücü ajanlar, safra ve safra asidi olmayan farnesoid X aktiveleştirilmiş reseptör (FXR) agonistleri yer almaktadır [166]. Fakat, MAFLD'ın epidemiyolojisi, patogenezi ve doğal seyri hakkında varolan mevcut bilgilere rağmen, şimdiye kadar bu hastalık için hiçbir spesifik farmakolojik tedavi onaylanmamıştır. MAFLD yönetimi için: 1- diyet ve fiziksel aktivite ile kilo kaybını teşvik etmek ve yaşam tarzı değişikliği, 2- ana kardiyometabolik risk faktörlerinin kontrolü, 3- ileri MAFLD formlarının gelişimine ve ilerlemesine yol açan tüm değiştirilebilir risk faktörlerinin düzeltilmesi ve 4- hepatik ve ekstra hepatik komplikasyonların önlenmesi gibi genel stratejiler önerilmiştir [166].

MAFLD için uygulanacak optimal tedavi yöntemi; hepatik steatozu, parankim inflamasyonunu ve hatta fibrozisi azalatarak karaciğerle ilgili ciddi komplikasyonları önlemelidir. Ayrıca T2DM, KVH ve ekstrahepatik kanserleri önlemek amacıyla metabolik disfonksiyonu da iyileştirmelidir. Tek bir yaklaşımın bu hedeflere ulaşamayacağını varsaymak mantıklıdır. Bu nedenle, Şekil 12'de özetlendiği gibi birkaç yararlı terapötik yaklaşım mevcuttur ve çeşitli çalışmalarda bu yaklaşımlar hala test edilmektedir [167].

2.2.7.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Çok sayıda kanıt, MAFLD yönetiminde öncelikli yaklaşım olarak yaşam tarzı değişikliğinin rolünü güçlü bir şekilde desteklemektedir [168, 169, 170, 167, 171]. Kilo kaybı, KVH'nın ve T2DM riskinin azalmasıyla birlikte karaciğer hastalığını da geriletebilmektedir [171]. ≥ 10 'luk bir kilo kaybı hepatosteatozu azaltmanın yanı sıra fibroziste de en az bir basamak iyileşme sağlayabilmektedir [171]. Orta düzeyde kilo kaybı (%5'ten %10'a kadar), NAFLD aktivite skorunun (NAS) çeşitli bileşenlerine fayda sağlayabilmektedir [171]. Bu nedenlerle, Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL), Avrupa İltica Destek Ofisi (EASO), Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği (EASD) ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği (AASLD) yağlı karaciğer hastalığı yönetimine ilişkin uygulama kılavuzları, aşırı kilolu/obez NAFLD hastalarında ana hedefin %5-10 kilo kaybı olduğunu göstermektedir [168,

169]. Ayrıca bazı sonuçlar obez olmayan yağlı karaciğer hastalarının %3-10'luk ılımlı bir kilo kaybıyla remisyona sağlayabildiğini ve hatta obez hastalara kıyasla zamanla kilo vermenin ve normal karaciğer enzimlerini korumanın daha olası olduğunu göstermektedir [172].

Kilo kaybının histolojik iyileşme üzerindeki etkisi, kullanılan yöntemden ziyade kilo verme düzeyi ile ilişkili görünmektedir [171]. Hipokalorik diyet, fiziksel egzersiz ve ilaçlarla indüklenen kilo kaybı (örn., orlistat) veya bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybı da dahil olmak üzere tüm yaşam tarzı müdahaleleri, hepatosteatozda düzelme ve fibroz regresyonu üzerinde benzer olumlu bir etkiye sahip gibi görünmektedir [171]. MAFLD olan tüm hastaların, T2DM'nin varlığından bağımsız olarak, alkol tüketiminden (orta derecede) ve mümkünse hepatotoksik ilaçların kullanımından kaçınması önerilmektedir [168, 173]. Ayrıca yapılan çalışmalarda sigara [168, 173] ve fruktoz içeren içecek ve yiyeceklerden de [174, 175] uzak durulması önerilmektedir.

Hepatosteatoz olan hastalarda birkaç farklı diyet denenmiştir [176, 177]. Çalışmalar Akdeniz usulu beslenmenin, MAFLD olan hastalarda kilo kaybından bağımsız olarak karaciğerde steatozu azaltabildiğini ve aynı zamanda metabolik profili de iyileştirebildiğini belgelemiştir [177, 178, 179]. Bu nedenle güncel kılavuzlarda hepatosteatoz olan hastalarda en çok önerilen diyet modeli Akdeniz diyetidir [168, 173, 177]. Ryan ve ark. Akdeniz diyetinin karaciğer yağlanmasını azalttığını ve insülin duyarlılığını iyileştirdiğini bildirmiştir [180].

Farklı fiziksel egzersiz biçimleri (aerobik egzersiz, direnç egzersizi veya yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz) karaciğer yağ içeriği üzerinde benzer etkilere sahip görünmektedir [167, 171, 181, 182]. Bununla birlikte, Oh ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, direnç antrenmanı, yüksek yoğunluklu interval aerobik antrenmanı ve orta yoğunluklu sürekli aerobik antrenmanı, hepatik yağ içeriğini azaltmada eşit derecede etkili saptanmış, ancak hepatik yağ içeriğini iyileştirmede ve Kupffer hücre fonksiyonunu geri kazanmada sadece yüksek yoğunluklu interval aerobik antrenmanı etkili bulunmuştur [183].

Egzersize bağılı olarak karaciğer yağ içeriğini azaltan mekanizmalar aynı zamanda insülin duyarlılığında ve dolaşımdaki lipidler üzerinde de olumlu etkiler göstermektedir [167, 171, 184, 185]. Egzersiz, hepatik ve sistemik insülin duyarlılığını artırarak insülini daha etkili kılmakta ve de novo lipogenezi azaltmaktadır [171, 184, 185]. Aynı zamanda, çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL) klirensinde artış sağlamakta, glisemik kontrol ve lipid akışı üzerinde doğrudan etki etmekte ve böylece karaciğer yağ içeriğinin azalmasını sağlamaktadır [171, 184, 185]. Ek olarak, egzersizle visseral yağ dokusunda da önemli bir azalma meydana gelmektedir [171, 184, 185]. VFA, IR ve hepatik steatozdan bağımsız olarak karaciğer iltihabı ve fibrozis ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir [171, 184, 185].

2017 yılında yapılan 24 çalışmanın dahil edildiği bir derlemede, kilo kaybından bağımsız olarak egzersizin, intrahepatik trigliserid içeriğinde %20-30 bir azalma sağladığı bildirilmiştir [186].

Yine yakın tarihte Zhang ve ark. yaptığı randomize kontrollü çalışmada, 220 obez NAFLD hastası, Şiddetli/orta derecede egzersiz, orta düzeyde egzersiz veya egzersiz yapmama (kontroller) olarak rastgele üç gruba atanmışlardır. 12 aylık takipte İntrahepatik trigliserit içeriğinin (proton manyetik rezonans spektroskopisinde) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında iki egzersiz grubunda da önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir [187]. Fakat hastalar egzersize devam etmezlerse faydalar kaybolmaktadır [171].

2.2.7.2. Bariatrik Cerrahi

Bariatrik cerrahi, midenin tutabileceği gıda miktarını kısıtlayarak ve/veya besinlerin emilimini engelleyerek, kilo kaybına neden olan cerrahi işlemlerden oluşmaktadır. Dünya çapında en yaygın bariatrik cerrahi prosedürleri laparoskopik sleeve gastrektomi, laparoskopik Roux-en-Y gastrik bypass, laparoskopik ayarlanabilir gastrik bantlama ve duodenal switch'tir. Vücut ağırlığının azaltılmasının yanı sıra bariatrik cerrahi, IR'yi, obeziteyi, T2DM'yi, hipertansiyonu, dislipidemi ve obstrüktif uyku apnesini iyileştirebilmektedir [188]. Daha da önemlisi, bariatrik cerrahi, fibrozis de dahil olmak üzere MAFLD'nin tüm histolojik özelliklerini belirgin şekilde iyileştirebilmektedir [168, 169, 188].

Bariatrik cerrahiden elde edilen karaciğer ile ilgili faydalar, kilo kaybının ötesine geçebilir [189]. Bariatrik cerrahi dolaşımdaki GLP-1 seviyelerini artırabilir, bu da iştahı azaltır, mide boşalmasını yavaşlatır ve insülin duyarlılığını geliştirir [189]. Bu verilerle mevcut kılavuzlar, obezite cerrahisinin T2DM'li hastalarda veya şiddetli obezitesi olanlarda (yani BMI >35 kg/m²) potansiyel bir seçenek olabileceğini göstermektedir [168, 169].

Bariatrik cerrahinin olası yan etkileri ve uzun vadeli sonuçları dikkatle düşünülmelidir [168, 169]. Bariatrik cerrahinin faydalı etkileri klinik olarak olsa da MAFLD remisyonunun kalıcı olup olmadığını belirlemek ve ayrıca belirli hastalarda hepatosteatoz nüksünün sıklığını belirlemek için uzun vadeli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca literatürde, farklı bariatrik prosedürlerin, karaciğer yağ içeriği üzerindeki etkilerinin karşılaştırılmasına dair henüz tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır.

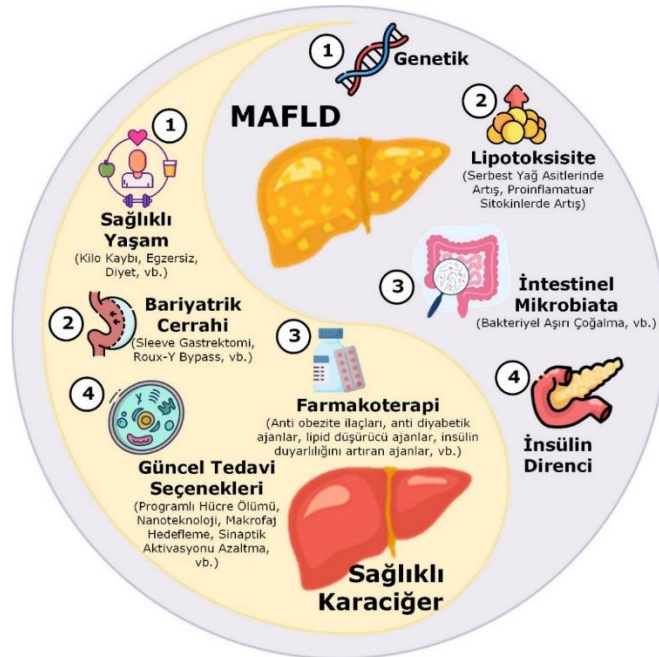
2.2.7.3. Karaciğer Nakli

NASH ile ilişkili siroz, gelişmiş ülkelerin çoğunda karaciğer nakli için ilk üç endikasyon arasında yer almaktadır [168, 169]. NASH ile ilişkili siroz nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık sonuçlar, diğer endikasyonlar için olanlarla büyük ölçüde benzerlik göstermektedir [190, 191, 192]. Bununla birlikte, karaciğer nakli yapılan NASH'e sekonder sirozu olan hastalardaki genel mortalite, daha sık olarak alıcının yaşı (yani >60 yaş), obezite varlığı (yani BMI ≥ 30 kg/m²), T2DM ile ilişkili görünmektedir [190, 192, 193, 194]. NASH nüksü, karaciğer transplantasyonundan sonra da yaygındır, tanı için kullanılan tekniklere bağlı olarak vakaların %20 ila %40'ı arasında değişmektedir [190, 192, 193, 194]. Nakil sonrası kilo alımı, steroid kullanımı, metabolik sendrom varlığı, alıcıda PNPLA3 (Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3) rs738409 pozitifliği NASH nüksü ile ilişkili risk faktörleridir [190, 192, 193, 194]. Ek olarak, NASH ile ilişkili sirozdan farklı nedenlerle nakledilen hastaların yaklaşık %30'u, genellikle karaciğer naklinden sonraki 3 yıl içinde de novo NASH geliştirebilir [190, 192, 193, 194]. Sonuç olarak, bu verilere dayanarak, metabolik sendrom bileşenlerinin yakın yönetimi bu hastalarda uzun süreli sağkalım için oldukça önemli görülmektedir. [190, 192, 193, 194].

2.2.7.4. Farmakolojik Yaklaşım

Günümüzde MAFLD tedavisi için onaylanmış spesifik ajanlar olmamasına rağmen, son yıllarda hiperglisemiye önleyici ilaçlar (metformin, pioglitazon, GLP-1 reseptör agonistleri ve SGLT-2 inhibitörleri), statinler ve diğer lipid düşürücü tedaviler, anti-hipertansif ilaçlar ve obetolik asit gibi diğer olası ajanlar kullanılmaktadır. MAFLD tedavisine yönelik temel ajanların ve özelliklerinin bir özeti Şekil 12'de yer almaktadır.

MAFLD hastalarının heterojenliği göz önüne alındığında, tedavi kombinasyonu için uygun bireylerin belirlenmesi ana esastır [195, 196]. Spesifik genetik polimorfizmlerin tanımlanması, tedaviye yanıtla ilgili yararlı ve önemli bilgiler sağlayabilmektedir [196]. Örneğin ADORA1 genindeki tek bir nükleotid polimorfizmi rs903361, yakın zamanda pioglitazon ile tedavi edilen hastalarda hepatosteatozun gerilemesiyle ilişkilendirilmiştir [196, 197]. Yine CELA3B genine yakın rs75508464 varyantı, obeticholic asit (OCA) alan hastalarda hepatosteatozun regresyonunda oldukça etkili görünmektedir [196, 198]. Sonuç olarak, hangi MAFLD hastalarının (monoterapi veya kombinasyon tedavisi olarak) spesifik bir ajanla daha yüksek bir tedavi yanıtı alacağını öngörmek için hala ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



Şekil 12: MAFLD Etiyolojisi ve Tedavi Seçenekleri

2.3. İNSÜLİN DİRENCİ VE TRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİ

IR, vücudun insülinin etkisine yanıt vermediği durumu tanımlamaktadır. IR, önemli bir morbidite nedenidir. Sedanter yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları ve genetik özellikler etyolojide rol oynamaktadır. IR, obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi ile ilişkisi nedeniyle büyük öneme sahiptir. Sağlıklı bireylerde %25 oranında IR saptanmıştır. Bu direnç, öglisemiye sağlayabilmek için pankreasın hiperinsülinemi ile yanıt vermesine neden olmaktadır. Hiperinsülinemi de kilo artışı ile metabolik sendroma gidişten sorumlu tutulmaktadır. İnsülin direnci tedavi edilmezse, T2DM, KVH ve MAFLD gibi diğer metabolik sendrom durumların gelişmesine yol açabilmektedir.

2.3.1. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

Himsworth ve Kerr 1930'lu yıllarda, insülin duyarlılığını invivo olarak ölçmek için, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlar, sonuçta bugünkü sınıflama ile Tip1 diyabetik bireyleri ekzojen insüline daha duyarlı, T2DM'lileri ekzojen insüline daha dirençli bulmuşlardır. Sonraki yıllarda serum insülin ve c-peptid seviyelerinin daha hassas bir biçimde tespit edilebilmesi, periferik IR'nin kantitatif olarak saptanmasına imkân sağlamıştır [199].

Zaman içerisinde IR'yi ölçmek için pek çok yöntem geliştirilmiş ve kullanılmıştır.

2.3.1.1. İnsulin, Glukoz, C-Peptid Oranları

Klinik uygulamada açlık insülin, glukoz ve C-peptid oranları kolay erişilebilir, maliyeti düşük ve pratik bir seçenektir. Güncel çalışmalar açlık insülin düzeyinin tek başına IR'yi doğruya yakın olarak tespit edebileceğini göstermektedir. Sağlıklı bireylerden açlık insülin düzeyi >13 IU/ml olanların %74'ünde, >18 IU/ml olanların ise tamamında IR saptanmıştır [199].

2.3.1.2. Oral Glukoz Tolerans Testi

75 gr glukozun oral alımı sonrası 2 saat içinde alınan değerlerde insülin değerlerinin 100 IU/ml'nin üzerinde bulunması IR varlığını düşündürür [199].

2.3.1.3. Model Değerlendirmesi ile Sürekli Glukoz İnfüzyonu (CIGMA)

5mg/ ideal kilo dozunda glukoz infüzyonu başlanarak 0, 50, 55 ve 60. dakikalarda alınan örneklerde glikoz, insülin ile C-peptid düzeyi llr ve ortalamalarından β hücre fonksiyonu ve IR değerlendirilir [200].

2.3.1.4. Minimal Model İle Sık rneklemeye Yapılan İntrevenz Glukoz Tolerans Testi (FSIVGTT)

Test sabah 08.00 de 10 saatlik açlık sonrasında başlatılmaktadır. Kan rnekleri alındıktan sonra 0.5gr/kg intravenöz glukoz verilmekte ve sonrasında tekrar kan rneği alınmaktadır. Daha az invaziv olması, kompleks donanım gerektirmemesi, sonuçların oldukça duyarlı olması nedeniyle bilimsel çalışmalarda sıklıkla uygulanmaktadır [200].

2.3.1.5. İnsülin Tolerans Testi

İnsülinin parenteral yolla verilmesini izleyerek azalan glisemi düzeyi insülin sensitivitesini yansıtır. 12 saatlik açlık sonrası bazal kan rneği alınıp, 0.05-0.1 IU/kg dozunda kısa etkili insülin parenteral yolla verildikten sonra 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden glukoz yarılanma zamanı ($T_{1/2}$) Least Square Analysis yöntemi ile bulunur [200].

2.3.1.6. Hiperinsülinemik glisemik Klemp Testi

Periferik IR'yi belirlemede "Altın standart" olarak yer almaktadır. Testin amacı, hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda Normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanım hızını saptamaktır. Test süresi 120-180 dakikadan oluşmaktadır. Normal bireylerde glukoz kullanım hızı 4,7-8,8 mg/kg/dk iken İnsülin resistansı olan bireylerde glukoz kullanım hızı azalmış olarak saptanmaktadır. İnvaziv, zel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden, rutinde değil, araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir [200].

2.3.1.7. Homeostatik Model Değerlendirmesi (HOMA)

1985'de tanımlanan HOMA testi hem IR hem de β -hücre fonksiyonunu gösterebilen diğer yöntemlere göre uygulanması daha kolay bir testtir. HOMA: açlık

insülini ($\mu\text{u/ml}$) \times açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405] denklemi ile hesaplanır. HOMA testi ile ölçülen IR'nin (HOMA-IR), hiperinsülinemik öglisemik klemp, açlık insülin konsantrasyonu ve hiperglisemik klemp ile ölçülen IR ile kuvvetli korelasyon gösterdiği bulunmuştur [199].

2.3.1.8. QUICKY (Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Hesaplama İndeksi)

Bazal insülin ve glukoz düzeyleri kullanılarak hesaplanan ve klemp tekniği ile korelasyon gösteren bir yöntemdir. Ancak açlık glukozu ve açlık insülin düzeyi kullanıldığından QUICKY daha çok hepatik insülin sensitivitesini göstermektedir [201].

2.3.1.9. Trigliserid-glukoz (TyG) indeksi hesaplanması

HOMA ve QUICKY gibi yukarıda bahsedilen çoğu IR skoru, klinik uygulamada çeşitli sınırlamaları olan açlık plazma insülinine dayanmaktadır. Plazma insülin seviyesi süreye göre değişmekte ve açlıktan etkilenmektedir, Aynı zamanda hemolize bağlı etkileşimler yaygındır ve uzun süreli diyabeti olan, insülin salgısı bozulmuş hastalarda iyi bir gösterge değildir. Yakın zamanlarda, IR'yi değerlendirmek için alternatif bir yöntem olarak trigliserid-glukoz (TyG) indeksi önerilmiştir. TyG indeksi, ucuz ve rutin biyobelirteçler olan açlık plazma glukozu ve serum trigliseritleri [202] kullanılarak hesaplanmaktadır. TyG indeksinin ilk olarak T2DM'li hastaları içeren bir popülasyonda insülin duyarlılığını tespit etmekte altın standart yöntem kabul edilen glukoz klemp değerlendirmesi ile korele olduğu gösterilmiştir [203] ve o zamandan beri çocuklar ve ergenler de dahil olmak üzere birçok başka popülasyonda kullanılmıştır [202, 204].

İnsülin direnci ve MAFLD patofizyolojik olarak birçok ortak özelliği paylaştığından, insülin duyarlılığı indeksleri karaciğer hasarının şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. TyG indeksinin NAFLD'nin hem prevalansını hem de insidansını öngördüğü gösterilmiştir ve küçük bir asemptomatik kadın grubunda NAFLD ve NASH taramasında etkili olduğu öne sürülmüştür [205].

TyG indeksi, IR ile yüksek oranda ilişkilidir [203] ve plazma insülin dozu gerektirmeden NAFLD özelliklerini öngörmeye [206] HOMA-IR'den bile daha iyi

performans göstermektedir. Birinci basamakta kullanılan iki parametreye de kolayca ulaşılabilmektedir. Tek bir değer vererek birleşik bir indeks kullanmak, trigliseritleri ve glikozu ayrı ayrı düşünmekten daha kolaydır. Yapılan bir çalışmada birinci basamaktan ileri tetkike sevk için 9,2 eşiği kullanıldığında, sevk edilen bu hastaların %46 ıla 60'ında gerçekten NASH saptanmış. Biraz daha düşük bir eşiğin (9.0) duyarlılığı artıracağı öngörölmüşür.

TyG indeksi, gece boyunca aç kalınması şartıyla çok az değişkenliğe sahiptir ve statinlerden de etkilenmektedir.

Geniş bir yaş ve BMI aralığına sahip, çoğunlukla sağlıklı kişilerden oluşan 4 ıla 10 bin örnekleme yapılan bir çalışmada 8,5 ıla 8,7'lik bir eşiğ ile TyG indeksinin NAFLD'ı öngörebileceği bildirilmiştir. Ayrıca Çinli yetişkinlerde yürütölen bir kesitsel analizde TyG indeksinin hepatik steatozun ciddiyeti ile pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır [206].

TyG indeksi = $\text{Ln} [1/2\text{FPG (mg/dL)} \times \text{TG (mg/dL)}]$ [207] formölü ile hesaplanmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 10 Nisan 2022-10 Ekim 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 18-65 yaş aralığında MAFLD ve non-MAFLD tanımlamasına uygun olan 140 hasta üzerinde retrospektif olarak gerçekleştirildi. Hastalar MAFLD ve non-MAFLD (kontrol grubu) olmak üzere 2 ana gruba ayrıldı. Gruplardaki kadın ve erkek sayısı eşit olarak planlandı ve her iki grubun benzer özelliklere sahip, aynı yaş grubu bireylerden oluşmasına dikkat edildi.

Çalışmamızda iç hastalıkları polikliniğine başvuran 18-65 yaş aralığında, çalışmaya dahil edilecek bireylerin verileri hastane sistemi üzerinden alındı. Çalışma kapsamında, hastaların lipid profilleri, aspartat aminotransferaz (AST), ALT, açlık glukozu ve hemoglobin A1c (HbA1c) değerleri hastane sistemi üzerinden doğrulanarak kaydedildi. Hastaların karaciğer ultrasonografi görüntülerinin son bir yıla ait olmasına dikkat edildi. Son 5 yıl içerisinde kanser öyküsü olan, kronik renal replasman tedavisi almakta olan (hemodiyaliz, periton diyalizi veya renal transplantasyon), gebe ve insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) talılı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen kişilerin boy ve kilo ölçümü yapılarak vücut kitle indeksleri hesaplandı.

Çalışmamızda sarkopeni değerlendirilmesi için çalışmaya dahil edilen her hasta için, el dinamometresi ile kas kuvveti ölçümü, BIA ile kas kütlesi ölçümü ve 4 metre yürüme testi ile fiziksel performans değerlendirildi. Sadece kas gücünde azalma olan hastalar olası sarkopenik, sadece kas kütlesinde azalma olan hastalar presarkopenik, kas gücündeki azalmaya kas kütlesinde azalma eşlik eden hastalar sarkopenik, üç parametrede de (kas gücü, kas kuvveti, fiziksel performans) azalma görülen hastalar ise ciddi sarkopenik olarak sınıflandırıldı.

Hastanemiz etik kurulundan karar no:360 ile etik kurul onayı alındı.

3.1. SARKOPENİ TEŞHİSİ VE EVRELEMESİ

3.1.1. Kas Gücü Değerlendirmesi

Kas gücü (kuvveti) ölçümü dijital el dinamometresi (Baseline Smedley Digital Hand Dynamometer) kullanılarak yapıldı. Katılımcılara yazı yazmak için kullandıkları ve günlük hayatta kuvvet gerektiren aktivitelerde öncelikle tercih ettikleri el sorularak baskın el belirlendi. Hastalara dinamometreyi nasıl kullanacakları anlatıldı ve baskın elleri ile her bir ölçüm için 3-5 saniye boyunca olabildiğince sert sıkmaları söylendi. 3 defa ölçüm yapılarak ve en yüksek olan sonuç değerlendirme için kaydedildi. EWGSOP2'nin kesme noktaları kullanılarak kadınlardan 16 kg'dan düşük olanlar erkeklerden 27 kg'dan düşük olanlar 'kas gücü (kuvveti) düşüklüğü' (olası sarkopeni) olarak değerlendirildi.

3.1.2. Kas Kütlesi Değerlendirmesi

Kas kütlesi ölçümü için BIA kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, ucuz ve mobil bir yöntem olduğu için tez çalışmamızda tercih edildi. Çalışmamızda 'Tanita BC-601 Segmental Vücut Kompozisyon Monitörü' cihazı kullanıldı. BIA ile ölçüm öncesi, hastalar için en az 4-5 saat açlık, son 24 saat içerisinde alkol ve kafein içeren yiyecek -içecek tüketmemiş olmak ve son 12 saat içerisinde egzersiz yapmamış olmak ve üzerlerinde de metal aksesuar bulunmaması gerekmektedir. Tez çalışmamızda bu hususlara azami dikkat edildi.

Hastaların kas kütleleri BIA ile otomatik olarak ölçülen yağsız vücut kütlesi (FFM) kullanılarak hesaplandı. FFM'nin 0,566 katsayısı ile çarpımı SMM'yi vermektedir. Kas kütlesi vücut büyüklüğü ile orantılı olduğu için, SMM'nin boyun karesine bölünmesi ile elde edilen SMMI= SMM/m^2 sarkopeni tespitinde kullanıldı.

SMMI değerleri erkeklerde 11,1 kg/m^2 ve kadınlarda 8,9 kg/m^2 'nin altında olan hastalar presarkopenik olarak değerlendirildi.

Kas gücü düşüklüğü (olası sarkopeni) ve kas kütlesi düşüklüğü (presarkopeni) beraber olan hastalar ise sarkopeni olarak değerlendirildi.

3.1.3. Fiziksel Performans Değerlendirmesi

Klinik şartlarında gerek süre kısıtlılığı gerekse fiziksel kısıtlılıklar nedeniyle, görece daha pratik olması göz önünde bulundurularak yürüme hızı testi tercih edildi.

Yürüme hızı, hastaların 4 metreyi kaç saniyede kat ettikleri ölçülerek kaydedildi. EWGSOP2'nin kesme noktalarına göre 0,8 m/sn'den yavaş yürüme 'yürüme hızı düşüklüğü' (düşük fiziksel performans) olarak değerlendirildi.

3.2. MAFLD TEŞHİSİ VE HASTALARIN GRUPLANDIRILMASI

MAFLD tanısı hepatik steatoza (serum biyobelirteç skorları, görüntüleme teknikleri veya histoloji ile saptanan) eşlik eden (a) fazla kilo/obezite (BMI >25), (b) T2DM ve (c) metabolik düzensizlik (artan bel çevresi, hipertrigliseridemi, düşük serum HDL seviyeleri, hipertansiyon, bozulmuş açlık plazma glukozu, IR ve kronik subklinik inflamasyon arasında en az iki faktör anlamına gelir) kriterlerinden en az birinin varlığı ile konulmaktadır.

MAFLD algoritmasında birinci basamak olarak yer alan hepatosteatozun tespiti için hepatobiliyer ultrasonografi (USG) tercih edildi. Hastaların hepatobiliyer USG'lerinin son bir yıla ait olmasına dikkat edildi. Hastaların özgeçmişleri sorgulanarak hipertansiyon ve T2DM tanısı olup olmadığı kontrol edildi. Boy ve kilo ölçümü yapılarak beden kitle indeksi hesaplandı. Lipid profilleri hastane sistemindeki tetkikleri incelenerek kaydedildi.

Güncel MAFLD tanı algoritmasına göre hastalar MAFLD ve non-MAFLD (kontrol) grubu olarak gruplandırıldı. Gruplar arasında kadın ve erkek sayısı eşit tutuldu ve her iki grup üyelerinin aynı yaş grubu ve benzer özelliklere sahip olmasına dikkat edildi.

3.3. İNSÜLİN DİRENCİNİN HESAPLANMASI

İnsülin direncinin hesaplanması için güncel bir yöntem olan ve klinikte hastaların teşhis ve tedavisini yönetmek için sıklıkla istediğimiz tetkikler (açlık trigliserid ve açlık glukozu) kullanılarak hesaplanan TyG indeksi kullanıldı. İndeksin hesaplanmasında TyG indeksi = $\text{Ln} [1/2\text{FPG (mg/dL)} \times \text{TG (mg/dL)}]$ formülü kullanıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analiz edilecektir. Kolmogorov Smirnov testi ile verilerin dağılımının normal dağılıp dağılmadığına bakılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Ortalama, standart sapma, medyan, IQR, frekans, oran) kullanılmıştır. Parametrik dağılım gösteren iki grup karşılaştırması için Independent t testi, non-parametrik gösteren iki grup karşılaştırması için ise Man Whitney U testi, kullanılmıştır. Sayısal veriler arasındaki ilişkinin tespiti için korelasyon analizi kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Ve anlamlılık bütün değerler için $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirilecektir.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuz, MAFLD ve non-MAFLD grubu 70'şer kişi olmak üzere toplam 140 kişiden oluşmaktadır. Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı %42,86 (60) erkek, %57,14 (80) kadın katılımcılardan oluşmaktadır. Çalışma grubunun genel yaş ortalaması $42,8 \pm 6,616$, BMI değeri ortalaması $29,162 \pm 4,616$ olarak tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Hastalara ait Tanımlayıcı İstatistik Tablosu

		Ort \pm Std
	Yaş	$42,8 \pm 6,616$
	Boy	$1,659 \pm 0,095$
	Ağırlık	$80,562 \pm 13,919$
	BMI	$29,162 \pm 4,616$
	ALT	$23,986 \pm 16,86$
	AST	$19,464 \pm 6,905$
	Glukoz	$125,843 \pm 75,328$
	HbA1c	$6,574 \pm 1,752$
	Total kolesterol (T.Kol)	$199,5 \pm 37,455$
	LDL	$118,843 \pm 39,497$
	Trigliserid (TG)	$180,886 \pm 123,536$
	HDL	$46,679 \pm 11,342$
		n (%)
Cinsiyet	Kadın	80 (57,14)
	Erkek	60 (42,86)
T2DM	Var	71 (50,71)
	Yok	69 (49,29)
HT	Var	77 (55)
	Yok	63 (45)

Çalışma grubu komorbidite açısından incelendiğinde %50,71 (71) kişide T2DM, %55,0 (77) kişide Ht olduğu gözlemlenmiştir. Laboratuvar tetkiklerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 3'te yer almaktadır.

Tablo 4: Gruplar Arası Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması

		Ort \pm Std	Medyan (IQR)	Test Değeri	P
Yaş	Non-MAFLD	$42,557 \pm 7,719$	44 (8)	-,433	,666*
	MAFLD	$43,043 \pm 5,336$	44 (6)		
BMI	Non-MAFLD	$27,063 \pm 3,671$	26,6 (4,5)	-6,023	,000*

	MAFLD	31,26 ± 4,529	31,65 (6,4)		
ALT	Non-MAFLD	16,171 ± 7,098	14 (8)	-6,167	,000**
	MAFLD	31,8 ± 19,958	23 (22)		
AST	Non-MAFLD	16,886 ± 4,113	16 (5)	-4,077	,000**
	MAFLD	22,043 ± 8,102	19,5 (11)		
Glukoz	Non-MAFLD	123,986 ± 85,758	95,5 (36)	-1,886	,059**
	MAFLD	127,7 ± 63,792	103 (39)		
HbA1c	Non-MAFLD	6,244 ± 1,732	5,6 (1,6)	-3,499	,000**
	MAFLD	6,903 ± 1,722	6,3 (1,7)		
T.Kol	Non-MAFLD	189,743 ± 40,84	183,5 (52)	-3,182	,002*
	MAFLD	209,257 ± 31,065	206 (49)		
LDL	Non-MAFLD	115,157 ± 48,444	108,5 (56)	-1,986	,047**
	MAFLD	122,529 ± 27,717	123 (32)		
TG	Non-MAFLD	150,614 ± 123,534	110,5 (79)	-4,249	,000**
	MAFLD	211,157 ± 116,72	187 (166)		
HDL	Non-MAFLD	49,029 ± 12,303	50 (15)	-2,736	,000**
	MAFLD	44,329 ± 9,829	42 (14)		

*Independent t test, **Man Whitney U test

Tablo 4’te görüldüğü üzere hasta grupları arasında demografik ve laboratuvar tetkikleri açısından farklılık olup olmadığı test edilmiştir. Gerçekleştirilen istatistiksel testler sonucu gruplar arasında BMI, ALT, AST, HbA1c, T.Kol, LDL, Trigliserid, HDL ortalama/medyan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). Tespit edilen farklılıklarda BMI, ALT, AST, HbA1c, T.Kol, LDL, Trigliserid değerlerinin MAFLD grubunda daha yüksek olduğu gözlemlenirken, HDL değeri açısından Non-MAFLD grubunda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

İki grup arasında yaş ve glukoz değer ortalama/medyan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (p>0,05).

Tablo 5: Grupların Cinsiyet ve Komorbidite Karşılaştırma Tablosu

		Non-MAFLD		MAFLD		Test Değeri	p
		n	%	n	%		
Cinsiyet	Kadın	40	57,10	40	57,10	,000	1,000
	Erkek	30	42,90	30	42,90		
T2DM	Var	24	34,30	47	67,10	15,117	,000
	Yok	46	65,70	23	32,90		
HT	Var	35	50,00	42	60,00	1,414	,234
	Yok	35	50,00	28	40,00		

Chi-Square (KiKare) Test

İki grup cinsiyet, T2DM ve hipertansiyon açısından karşılaştırılmak amacı ile yapılan Ki-kare test sonucuna göre Tablo 5’te görüldüğü üzere hastaların MAFLD olma durumları ile T2DM olma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). MAFLD olan hastalarda %67,10 oranında daha sık T2DM görüldüğü tespit edilmiştir.

Cinsiyet ve Hipertansiyon açısından ise gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 6: Grupların Ölçüm Değerleri Karşılaştırma Tablosu

		Ort \pm Std	Medyan (IQR)	Test Değeri	p
TyG	Non-MAFLD	8,815 \pm 0,894	8,674 (0,97)	3,431	,001
	MAFLD	9,287 \pm 0,723	9,286 (1,1)		
Kas gücü (KG)	Non-MAFLD	29,96 \pm 9,716	27,824 (13,3)	,447	,655
	MAFLD	30,683 \pm 9,397	30,789 (11,62)		
SMMI	Non-MAFLD	11,105 \pm 1,319	11,142 (2,17)	3,258	,001
	MAFLD	11,825 \pm 1,297	11,805 (1,77)		

Independent t testi

Tablo 6’da gerçekleştirilen Independent t testi sonuçlarına göre gruplar arasında TyG indeksi ve SMMI ölçüm değer ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Tespit edilen bu farklılıkların her iki parametrede de MAFLD grubunda daha yüksek olduğu görülmektedir.

İki grup arasından KG değer ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

MAFLD grubunda bulunan hastaların SMMI, KG değerleri ile yaş ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkinin tespiti için yapılan korelasyon analizi (bkz. Tablo 7) sonuçlarına göre;

SMMI ile yaş, BMI, ALT ve AST değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). SMMI ile yaş arasında negatif yönlü ve orta düzey ($r= -,327$), SMMI ile BMI, ALT ve AST arasında ise pozitif yönlü ve orta düzeyli ($r= ,342$; $r= ,424$; $r=,340$), bir ilişki olduğu görülmektedir.

KG ile yaş ve alt değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu tespit edilmiştir($p<0,05$). KG ile yaş arasında negatif yönlü ve orta düzey ($r= -,430$), KG ile ALT arasında ise pozitif yönlü ve orta düzeyli ($r=,352$) bir ilişki olduğu görülmektedir.

Tablo 7: MAFLD Grubu Korelasyon Tablosu

		SMMI	KG	Yaş	BMI	HDL	LDL	T.Kol	HbA1c	Glukoz	ALT	AST
SMMI	r	1,000										
	p	.										
KG	r	,591	1,000									
	p	,000	.									
Yaş	r	-,327	-,430	1,000								
	p	,006	,000	.								
BMI	r	,342	-,034	,037	1,000							
	p	,004	,780	,759	.							
HDL	r	-,080	-,122	,269	,039	1,000						
	p	,512	,315	,024	,751	.						
LDL	r	-,183	-,049	,080	-,163	,192	1,000					
	p	,129	,687	,508	,176	,111	.					
T.Kol	r	-,174	-,095	,118	-,200	,191	,791	1,000				
	p	,151	,432	,332	,097	,113	,000	.				
HbA1c	r	-,076	-,130	,311	,038	-,109	,121	,228	1,000			
	p	,532	,283	,009	,752	,367	,317	,058	.			
Glukoz	r	-,008	-,034	,301	-,005	-,195	,067	,137	,716	1,000		
	p	,950	,779	,011	,967	,106	,581	,258	,000	.		
ALT	r	,424	,352	-,229	,120	-,280	-,212	-,146	-,009	,172	1,000	
	p	,000	,003	,056	,324	,019	,079	,229	,941	,155	.	
AST	r	,340	,222	-,191	,212	-,193	-,163	-,101	-,081	,106	,791	1,000
	p	,004	,064	,114	,078	,109	,178	,407	,503	,384	,000	.

Spearman Korelasyon

Non-MAFLD grubunda bulunan hastaların SMMI, KG değerleri ile yaş ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkinin tespiti için yapılan korelasyon analizi (bknz. Tablo 8) sonuçlarına göre;

SMMI ile BMI, HDL, HbA1c, glukoz, ALT ve AST değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). SMMI ile HDL arasında negatif yönlü ve orta düzey ($r = -,395$), SMMI ile BMI, ALT ve glukoz arasında ise pozitif yönlü ve orta düzeyli ($r = ,581$; $r = ,521$; $r = ,315$), SMMI ile AST ve HbA1c arasında ise pozitif yönlü ve düşük düzeyli ($r = ,244$; $r = ,289$) bir ilişki olduğu görülmektedir.

Tablo 8: Non-MAFLD Grubu Korelasyon Tablosu

		SMMI	KG	Yaş	BMI	HDL	LDL	T.Kol	HbA1c	Glukoz	ALT	AST
SMMI	r	1,000										
	p	.										
KG	r	,744	1,000									
	p	,000	.									
Yaş	r	,119	,109	1,000								
	p	,328	,369	.								
BMI	r	,581	,307	,118	1,000							
	p	,000	,010	,330	.							
HDL	r	-,395	-,538	-,212	-,223	1,000						
	p	,001	,000	,078	,063	.						
LDL	r	,017	,013	,098	-,005	,144	1,000					
	p	,886	,916	,422	,970	,233	.					
T.Kol	r	,072	-,010	,144	-,004	,239	,904	1,000				
	p	,556	,935	,233	,976	,047	,000	.				
HbA1c	r	,289	,351	,235	,320	-,430	-,091	-,037	1,000			
	p	,015	,003	,050	,007	,000	,452	,759	.			
Glukoz	r	,315	,457	,196	,273	-,411	-,027	-,020	,782	1,000		
	p	,008	,000	,104	,022	,000	,823	,868	,000	.		
ALT	r	,521	,561	,037	,269	-,385	,143	,023	,094	,247	1,000	
	p	,000	,000	,761	,025	,001	,238	,850	,441	,039	.	
AST	r	,244	,305	,000	,079	-,205	-,010	-,061	-,162	-,029	,583	1,000
	p	,042	,010	,997	,516	,089	,933	,617	,179	,812	,000	.

Spearman Korelasyon

KG ile HDL, HbA1c, glukoz, ALT ve AST değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). KG ile HDL arasında negatif yönlü ve orta düzey ($r = -,538$), KG ile HbA1c, glukoz, ALT, AST arasında ise pozitif yönlü ve orta düzeyli ($r = ,351$; $r = ,457$; $r = ,561$; $r = ,305$) bir ilişki olduğu görülmektedir.

Tablo 9: Grupların Sarkopeni Durum Karşılaştırma Tablosu

		Non-MAFLD		MAFLD		Test Değeri	p
		n	%	n	%		
Olası Sarkopeni	Var	3	4,30	13	18,60	7,056	,008
	Yok	67	95,70	57	81,40		
Pre-Sarkopeni	Var	1	1,40	5	7,10	2,786	,209
	Yok	69	98,60	65	92,90		

Sarkopeni	Var	0	0,00	2	2,90	,507	,496
	Yok	70	100,00	68	97,10		

Chi-Square (KiKare) Test

Pre-sarkopeni ve sarkopeni açısından ise gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Her iki gruba da dahil olan hastaların tamamında 4 metre yürüme hızı normal olarak ölçüldü ve şiddetli sarkopeni hiçbir hastada tespit edilmedi.

Tablo 10: MAFLD Grubu için SMMI, KG ve TyG İndeksi Korelasyon Tablosu

		SMMI	KG	TyG
SMMI	r	1,000		
	p	.		
KG	r	,514	1,000	
	p	,0001	.	
TyG	r	-,081	-,144	1,000
	p	,507	,235	.

Spearman Korelasyon

MAFLD grubunda bulunan hastaların SMMI, KG ve TyG indeksi parametreleri arasındaki ilişkinin tespiti için yapılan korelasyon analizi (bkz. Tablo 10) sonuçlarına göre;

SMMI ile KG değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). SMMI ile KG arasında pozitif yönlü ve orta düzey ($r= ,514$) bir ilişki olduğu görülmektedir. TyG indeksi değerleri ile SMMI ve KG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye sahip olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 11: Non-MAFLD Grubu için SMMI, KG ve TyG İndeksi Korelasyon Tablosu

		SMMI	KG	TyG
SMMI	r	1,000		
	p	.		
KG	r	,698	1,000	
	p	,000	.	
TyG	r	,309	,227	1,000
	p	,009	,058	.

Spearman Korelasyon

Non-MAFLD grubunda bulunan hastaların SMMI, KG ve TyG indeksi parametreleri arasındaki ilişkinin tespiti için yapılan korelasyon analizi (bkz. Tablo 11) sonuçlarına göre;

SMMI ile KG ve TyG indeksi değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). SMMI ile KG ve TyG indeksi arasında pozitif yönlü ve orta düzey ($r = ,698$; $r = ,309$) bir ilişki olduğu görülmektedir. TyG indeksi değerleri ile KG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye sahip olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$).

Tablo 12: SMMI, KG ile Yaş Korelasyon Tablosu

		SMMI	KG	Yaş
SMMI	r	1,000		
	p	.		
KG	r	,596	1,000	
	p	,000	.	
Yaş	r	-,131	-,208	1,000
	p	,124	,013	.

Pearson Korelasyon

Tablo 12’de görüldüğü üzere tüm hastaların SMMI, KG ve Yaş değerleri arasında ilişkinin tespiti için yapılan korelasyon analizi sonuçlarına göre;

SMMI ile KG değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). SMMI ile KG arasında pozitif yönlü ve orta düzey ($r = ,596$) bir ilişki olduğu görülmektedir.

KG ile Yaş değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). SMMI ile KG arasında negatif yönlü ve düşük düzey ($r = - ,208$) bir ilişki olduğu görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Biz yapmış olduğumuz bu çalışmamızda MAFLD tanısı olan ve olmayan hasta gruplarında sarkopeni sıklığını ve her iki grupta TyG indeksi ile sarkopeni arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda MAFLD grubunda; olası sarkopeni, presarkopeni ve sarkopeni sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi. TyG indeksinin MAFLD grubunda daha yüksek olduğu görüldü. TyG indeksi ile sarkopeni arasında ise her iki grupta da ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda MAFLD grubu hastalarda TyG indeksi kontrol grubuna göre daha yüksek izlendi. Hepatosteatoza gidişte primer sorumlu mekanizmalardan biri de IR'dir ve pek çok çalışmada HOMA-IR ile yağlı karaciğer arasındaki ilişki gösterilmiştir [124, 141]. Bu nedenle İnsülin rezistansının güncel bir göstergesi olan TyG indeksinin MAFLD grubunda daha yüksek saptanması beklenen bir sonuçtu. Aynı zamanda MAFLD grubunda kontrol grubuna göre karaciğer fonksiyon testleri, BMI, lipid profili ve HbA1c düzeyi de daha yüksek görüldü MAFLD, metabolik sendromun karaciğer parakimi üzerindeki bir tezahürü olarak ortaya çıkmaktadır. Tanı kriterleri arasında BMI, HbA1c, LDL yüksekliği ve HDL düşüklüğü de yer almaktadır bu nedenle kontrol grubuna göre bu parametrelerin daha yüksek saptanması literatürle benzer ve olağan bir sonuç olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda MAFLD grubu hastaların %67'sinde T2DM %60'ında hipertansiyon tanısı varken kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla %50 %60 olarak tespit edildi. Özellikle her iki grup arasında diyabet yüzdesi açısından MAFLD lehine farklılık olması literatürde pek çok çalışmada yer alan diyabet ile karaciğer yağlanması arasındaki ilişkiyi destekler nitelikte bulundu.

Sarkopeni ve kas gücünde azalma, karaciğer hastalığı olan kişilerde sıklıkla görülmektedir. İlerlemiş karaciğer hastalığı olan hastaların yaklaşık %70'inde sarkopeni vardır [162]. Şiddetli NAFLD vakalarının yaklaşık %17,7'sine düşük kavrama kuvveti ve %33,1'ine de düşük kas kütlesi eşlik etmektedir [162, 163]. Bizim çalışmamızda ise kas gücü ölçümlerinde kontrol grubu ile MAFLD grubu arasında farklılık saptanmazken, SMMI ölçümleri beklenilenin aksine, MAFLD grubunda daha yüksek hesaplandı. Bunda kullanmış olduğumuz biometre yönteminin sadece

apendiküler kas ölçümü değil tüm vücut yağsız kas ölçümü esasına dayanması ve BMI'yi yüksek olan hastalarda, vücut ağırlığındaki artışla beraber, özellikle gövdedeki yağsız vücut kütlelerinde de artış olması ve buna bağlı olarak SMMI'nin göreceli olarak daha yüksek hesaplanmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz. Hem MAFLD hem de kontrol grubunda BMI ile SMMI arasında pozitif korelasyon saptanması bu savımızı destekler niteliktedir. Yine her iki grupta da SMMI ile ALT ve AST düzeyleri arasında pozitif yönde ilişkili bulundu. BMI ile karaciğer enzimleri arasında korelasyon olması yağlanma artışı ile açıklanırken, SMMI ile karaciğer enzim düzeyleri arasındaki korelasyon, yukarıda belirtildiği gibi kullanmış olduğumuz tanıtma cihazının ölçüm yönteminin total vücut yağsız kütlelerini referans almasından kaynaklanan bir kısıtlılık olarak değerlendirildi. Yani yüksek beden kitle indeksine sahip olan hastaların daha yüksek karaciğer enzim düzeylerine ve daha yüksek SMMI'ya sahip olduğu görüldü.

MAFLD grubunda yapılan analizler sonucunda SMMI ve kas gücü ile yaş arasında negatif bir ilişki tespit edildi. Sarkopenin yaş ile sıklığının arttığı ve yaşlanmanın sarkopeniye gidişte en büyük etken olduğunu göz önüne alınırsa MAFLD grubunda saptanan ilişkinin beklenen bir durum olduğu ortadadır. Fakat çalışmamızda kontrol grubunda yaş ile sarkopeni parametreleri olan SMMI ve kas gücü arasında korelasyon saptanmadı. Çalışmanın sınırlı örnekleme yapılmasının korelasyonu göstermede kısıtlılık oluşturduğunu düşünmekteyiz.

Kontrol grubunda HDL düzeyi ile kas gücü arasında pozitif korelasyon izlenirken MAFLD grubunda herhangi bir ilişki saptanmadı. Bu da bize hepatosteatoz geliştikten sonra dislipidemideki iyileşmenin kas gücü üzerindeki etkisinin metabolik sendromun diğer bileşenlerinin ardında kaldığı ve HDL düzeyleri yükselse dahi sağlıklı karaciğere sahip kontrol grubundakiler gibi kas gücünü olumlu yönde etkileyemediğini düşündürmektedir.

Kas gücü ve kas kütlelerinin IR ile negatif ilişkili olduğu, diyabetin ve IR'nin sarkopeniye gidişte önemli rolü olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmamızda MAFLD grubunda IR ile SMMI arasında ilişki saptanmazken kontrol grubunda TyG indeksi ile SMMI arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu durum bize hepatosteatoz gelişene dek vücut kütlelerindeki artışın hem IR'yi hem de total vücut iskelet kasını artırdığını fakat yağlanma ve metabolik

disfonksiyon geliştikten sonra (MAFLD tanısı alındıktan sonra) iyice artan IR'nin total vücut kütlesinde kastan çok yağ miktarını artırarak IR ile SMMI arasındaki korelasyonu bozduğunu düşündürmektedir.

Her iki grupta da kas gücü ve TyG indeksi arasında ilişki gösterilemezken, SMMI ve kas gücü arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu ilişki bize, EWGSOP2'de de önerildiği üzere, kas gücü düşüklüğü olan hastaların sarkopeni açısından taranması gerektiğini göstermektedir. Çalışmamızda yer alan 16 hastada kas gücü düşüklüğü saptandı ve bunların ikisinde kas kütlesinde de azalma olduğu tespit edilerek sarkopeni teşhisi koyuldu. Sarkopeni teşhisi koyulan her iki hasta da MAFLD grubunda yer almaktaydı. Bunun yanında her iki grupta toplam 6 hastada kas gücü normal ölçülmesine rağmen, düşük kas kütlesi tespit edilerek presarkopeni olarak tanısı koyuldu ve bu 6 hastanın 5'i (%83'ü) MAFLD grubunda idi. Bu da bize sarkopeni taramasında birinci basamak olarak sadece kas gücü ölçümü esas alındığında özellikle MAFLD grubunda henüz kas gücünde kayıp olmayan, fakat kas kütlesinde kayıp başlayan yani presarkopeni olarak adlandırılan hasta grubunun atlanabileceğini ve metabolik sendromlu yağlı karaciğeri olan hastalarda özellikle sarkopenik obeziteyi atlamamak için kas gücü ölçümü yanında kütlenin de ölçülmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Son olarak çalışmamızdaki tüm hastalar değerlendirildiğinde her iki grupta da yaş ve kas gücü arasında negatif ilişki olduğu saptanırken yaş ile SMMI arasında ise ilişki kurulamadı. Bunda kas kültesi üzerinde (özellikle 50 yaş sonrasında) her on yıllık yaşlanmada, kademeli olarak meydana gelecek olan yaşla ilişkili sarkopeninin, MAFLD'nin kas kütlesi üzerine olan etkisini gölgelememesi için, çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların her iki grupta da ortalama 45 yaş civarında seçilmiş olması etkili olmuştur.

5.1. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın tek merkezli ve 140 hasta ile yapılması, sarkopeni tespitinde kullanılan tanita cihazımızın apendiküler kas ölçüm özelliğinin olmamışı ve total yağsız vücut kas kütlesi üzerinden total iskelet kas kütlesinin hesaplanarak SMMI ile

sarkopeni teŖhisinin koyulması çalışmamızı kısıtlandıran faktörler olarak sıralanabilir.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda MAFLD grubunda; olası-sarkopeni, presarkopeni ve sarkopeni sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi. MAFLD grubunda TyG indeksi kontrol grubuna göre daha yüksek izlendi. TyG indeksi ile sarkopeni arasında ise her iki grupta da ilişki saptanmadı. Literatürde yağlı karaciğer ile sarkopenin beraberliği sıklıkla yer almaktadır. Fakat daha geniş hasta gruplarıyla MAFLD'lı bireylerin sarkopeni riski açısından prospektif olarak incelenmesi bu hasta gruplarında sarkopeni gelişim riskini daha net olarak ortaya koymak için hala gereklidir. Sarkopenin erken tespit ve önlenmesi için metabolik disfonksiyonu olan yağlı karaciğer hastalarının taramaya alınması katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] J. E. Morley, «Sarcopenia: diagnosis and treatment,» *The Journal of Nutrition Health and Aging*, cilt 12, no. 452, 2008.
- [2] A. a. I. course, «World Health Organization,» 2009. [Çevrimiçi]. Available: <http://www.who.int/ageing/en/>. [Erişildi: 24 1 2023].
- [3] D. M. Mijnders, Y. C. Luiking, R. J. G. Halfens, S. M. A. A. Evers, E. L. A. Lenaerts, S. Verlaan, M. Wallace, J. M. G. A. Schols ve J. M. M. Meijers , «Muscle, Health and Costs: A Glance at their Relationship,» *The journal of nutrition, health & aging*, cilt 22, pp. 766-773, 2018.
- [4] H. A. Bischoff-Ferrari, J. E. Orav , J. A. Kanis, R. Rizzoli , M. Schlögl , H. B. Staehelin , W. C. Willett ve B. Dawson-Hughes, «Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older,» *Osteoporosis International*, cilt 26, pp. 2793-2802, 2015.
- [5] L. A. Schaap, N. M. van Schoor, P. Lips ve M. Visser, «Associations of Sarcopenia Definitions, and Their Components, With the Incidence of Recurrent Falling and Fractures: The Longitudinal Aging Study Amsterdam,» *The Journals of Gerontology: Series A*, cilt 73, no. 9, pp. 1199-1204, 2018.
- [6] T. K. Malmstrom , D. K. Miller , E. M. Simonsick , L. Ferrucci ve J. E. Morley, «SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes,» *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, cilt 7, no. 1, pp. 28-36, 2015.
- [7] G. Bahat ve B. İlhan, «Sarcopenia and the cardiometabolic syndrome: A narrative review,» *European Geriatric Medicine*, cilt 7, no. 3, pp. 220-223, 2016.
- [8] A. E. Bone , N. Heggul , S. Kon ve M. Maddocks , «Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease,» *Chronic Respiratory Disease*, cilt 14, no. 1, pp. 85-99, 2016.
- [9] K.-V. Chang, T.-H. Hsu , W.-T. Wu, K.-C. Huang ve D.-S. Han , «Association Between Sarcopenia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis,» *Journal of the American Medical Directors Association*, cilt 17, no. 12, pp. 1164.e7-1164.e15, 2016.
- [10] J. E. Morley, A. M. Abbatecola, J. M. Argiles, V. Baracos, J. Bauer, S. Bhasin, T. Cederholm, A. J. S. Coats, S. R. Cummings ve W. J. Evans, «Sarcopenia with limited mobility: an international consensus,» *Journal of the American Medical Directors Association*, cilt 12, no. 6, pp. 403-409, 2011.

- [11] C. Beaudart, E. Biver, J.-Y. Reginster, R. Rizzoli, Y. Rolland, I. Bautmans, J. Petermans, S. Gillain, F. Buckinx, N. Dardenne ve O. Bruyère, «Validation of the SarQoL, a specific health-related quality of life questionnaire for Sarcopenia,» *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, cilt 8, no. 2, pp. 238-244, 2017.
- [12] L. Dos Santos, E. S. Cyrino, M. Antunes, D. A. Santos ve L. B. Sardinha, «Sarcopenia and physical independence in older adults: the independent and synergic role of muscle mass and muscle function,» *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, cilt 8, no. 2, pp. 245-250, 2017.
- [13] T. Akune, S. Muraki, H. Oka, S. Tanaka, H. Kawaguchi, F. Tokimura, H. Yoshida, T. Suzuki, K. Nakamura ve N. Yoshimura, «Incidence of certified need of care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: The ROAD study,» *Geriatrics & gerontology international*, cilt 14, no. 3, pp. 695-701, 2014.
- [14] M. a. B. R. W. Steffl, L. Sontakova, J. J. Tufano, K. Shiells ve I. Holmerova, «Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis,» *Clinical interventions in aging*, cilt 12, pp. 835-845, 2017.
- [15] S. L. a. P. M. a. T. Y. E. De Buysse, K. R. Toye, J.-M. Kaufman, B. Lapauw ve S. Goemaere, «Validation of the FNIH sarcopenia criteria and SOF frailty index as predictors of long-term mortality in ambulatory older men,» *Age and ageing*, cilt 45, no. 5, pp. 602-608, 2016.
- [16] P. M. Cawthon, L.-Y. Lui, B. C. Taylor, C. E. McCulloch, J. A. Cauley, J. Lapidus, E. Orwoll ve K. E. Ensrud, «Clinical definitions of sarcopenia and risk of hospitalization in community-dwelling older men: the osteoporotic fractures in men study,» *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, cilt 72, no. 10, pp. 1383-1389, 2017.
- [17] A. C. Antunes, D. A. Araujo, M. T. Verissimo ve T. F. Amaral, «Sarcopenia and hospitalisation costs in older adults: a cross-sectional study,» *Nutrition & dietetics*, cilt 74, no. 1, pp. 46-50, 2017.
- [18] A. Sousa, R. Guerra, I. Fonseca, F. Pichel , S. Ferreira ve T. F. Amaral, «Financial impact of sarcopenia on hospitalization costs,» *European Journal of Clinical Nutrition*, cilt 70, pp. 1046-1051, 2016.
- [19] R. M. Dodds, H. E. Syddall , R. Cooper, M. Benzeval , . I. J. Deary , E. M. Dennison, G. Der , C. R. Gale, H. M. Inskip , C. Jagger , T. B. Kirkwood , D. A. Lawlor , S. M. Rob, J. M. Starr ve A. Steptoe , «Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies,» *PLoS One*, cilt 9, p. e113637, 2014.

- [20] A. A. Sayer , H. E. Syddall, H. J. Gilbody, E. M. Dennison ve C. Cooper, «Does sarcopenia originate in early life? Findings from the Hertfordshire cohort study,» *The Journals of Gerontology: Series A*, cilt 59, no. 9, pp. M930-M934, 2004.
- [21] M. Eslam, P. N. Newsome, S. K. Sarin, Q. M. Anstee, G. Targher, M. Romero-Gomez, S. Zelber-Sagi, V. W.-S. Wong, J.-F. Dufour, J. M. Schattenberg ve others, «A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement,» *Journal of hepatology*, cilt 73, no. 1, pp. 202-209, 2020.
- [22] M. Eslam, A. J. Sanyal ve J. George, «MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease,» *Gastroenterology*, cilt 158, no. 7, pp. 1999-2014, 2020.
- [23] C. Beaudart, S. Gillain, J. Petermans, J. Reginster ve O. Bruyere, «Sarcopenia: what's new in 2014,» *Revue Medicale de Liege*, cilt 69, no. 5-6, pp. 251-257, 2014.
- [24] I. Janssen, S. B. Heymsfield ve R. Ross, «Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability,» *Journal of the American Geriatrics Society*, cilt 50, no. 5, pp. 889-896, 2002.
- [25] B. C. Clark ve T. M. Manini, «Sarcopenia \neq dynapenia,» *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, cilt 63, no. 8, pp. 829-834, 2008.
- [26] I. Janssen, R. N. Baumgartner, R. Ross, I. H. Rosenberg ve R. Roubenoff, «Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women,» *American journal of epidemiology*, cilt 159, no. 4, pp. 413-421, 2004.
- [27] A. J. Cruz-Jentoft, J. P. Baeyens, J. M. Bauer, . Y. Boirie, T. Cederholm, F. Landi, F. C. Martin, J.-P. Michel, Y. Rolland, S. M. Schneider, E. Topinková, M. Vandewoude ve M. Zamboni, «Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People,» *Age and Ageing*, cilt 39, no. 4, pp. 412-423, 2010.
- [28] B. H. Goodpaster, S. W. Park, T. B. Harris, S. B. Kritchevsky, M. Nevitt, A. V. Schwartz, S. M. Eleanor, F. A. Tylavsky, M. Visser ve A. B. Newman, «The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study,» *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, cilt 61, no. 10, pp. 1059-1064, 2006.
- [29] K. Kobayashi, S. Imagama, K. o, H. Nakashima, M. Machino, M. Morozumi, S. Kanbara, S. Ito, T. Inoue, H. Yamaguchi ve others, «Dynapenia and physical performance in community-dwelling elderly people in Japan,» *Nagoya Journal of Medical Science*, cilt 82, no. 3, pp. 415-424, 2020.

- [30] H. Jung, S. Tanaka ve R. Tanaka, «Body Composition Characteristics of Community-Dwelling Older Adults With Dynapenia or Sarcopenia,» *Frontiers in Nutrition*, cilt 9, no. 827114, 2022.
- [31] S. K. Inouye, S. Studenski, M. E. Tinetti ve G. A. Kuchel, «Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept,» *Journal of the American Geriatrics Society*, cilt 55, no. 5, pp. 780-791, 2007.
- [32] A. J. Cruz-Jentoft, G. Bahat, . J. Bauer, Y. Boirie, O. Bruyère, T. Cederholm, C. Cooper, F. Landi, . Y. Rolland, A. A. Sayer, S. M. Schneider, C. C. Sieber, E. Topinkova, M. Vandewoude, M. Visser ve M. Zamboni, «Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis,» *Age Ageing*, cilt 48, no. 1, pp. 16-31, 2019.
- [33] B. Ö. SAĞLAM ve Ö. KÜÇÜKGÜÇLÜ, «Yaşlılarda Sarkopeni ve Hemşirelik,» *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, cilt 14, no. 4, pp. 461-470, 2021.
- [34] G. Grimby ve B. Saltin, «The ageing muscle,» *Clinical physiology*, cilt 3, no. 3, pp. 209-218, 1983.
- [35] K. KELLER ve M. ENGELHARDT, «Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss,» *Muscles, ligaments and tendons journal*, cilt 3, no. 4, pp. 346-350, 2013.
- [36] A. J. Cruz-Jentoft, F. Landi, S. M. Schneider, C. Zúñiga, H. Arai, Y. Boirie, L.-K. Chen, R. A. Fielding, F. C. Martin, J.-P. Michel, C. Sieber, J. R. Stout, S. A. Studenski, B. Vellas, J. Woo, M. Zamboni ve T. Cederholm, «Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS),» *Age and ageing*, cilt 43, no. 6, pp. 748-759, 2014.
- [37] I. Janssen, D. S. Shepard, P. T. Katzmarzyk ve R. Roubenoff, «The healthcare costs of sarcopenia in the United States,» *Journal of the American Geriatrics Society*, cilt 52, no. 1, pp. 80-85, 2004.
- [38] B. B. Rasmussen, S. Fujita, R. R. Wolfe, B. Mittendorfer, M. Roy, V. L. Rowe ve E. Volpi, «Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging,» *The FASEB journal*, cilt 20, no. 6, pp. 768-769, 2006.
- [39] A. A. Sayer, H. Syddall, E. Dennison, H. Martin, D. Phillips, C. Cooper ve C. Byrne, «Grip strength and the metabolic syndrome: findings from the Hertfordshire Cohort Study,» *QJM: An International Journal of Medicine*, cilt 100, no. 11, pp. 707-713, 2007.
- [40] T. N. Kim, M. S. Park, K. I. Lim, H. Y. Choi, S. J. Yang, H. J. Yoo, H. J. Kang, W. Song, H. Choi ve S. H. Baik, «Relationships between sarcopenic obesity and insulin resistance, inflammation, and vitamin D status: the Korean Sarcopenic Obesity Study,» *Clinical endocrinology*, cilt 78, no. 4, pp. 525-532, 2013.

- [41] S. W. Park, B. H. Goodpaster, E. S. Strotmeyer, L. H. Kuller, R. Broudeau, C. Kammerer, N. De Rekeneire, T. B. Harris, A. V. Schwartz ve F. A. Tylavsky, «Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study,» *Diabetes care*, cilt 30, no. 6, pp. 1507-1512, 2007.
- [42] D. R. Thomas, «Sarcopenia,» *Clinics in geriatric medicine*, cilt 26, no. 2, pp. 331-346, 2010.
- [43] M. A. Schrager, E. J. Metter, E. Simonsick, A. Ble, S. Bandinelli, F. Lauretani ve L. Ferrucci, «Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study,» *Journal of applied physiology*, cilt 102, no. 3, pp. 919-925, 2007.
- [44] S. Stenholm, T. Rantanen, M. Heliövaara ve S. Koskinen, «The Mediating Role of C-Reactive Protein and Handgrip Strength Between Obesity and Walking Limitation,» *Journal of the American Geriatrics Society*, cilt 56, no. 3, pp. 462-469, 2008.
- [45] A. Kalinkovich ve G. Livshits, «Sarcopenia – The search for emerging biomarkers,» *Ageing Research Reviews*, cilt 22, pp. 58-71, 2015.
- [46] H. Crossland, A. A. Kazi, C. H. Lang, J. A. Timmons, P. Pierre, D. J. Wilkinson, K. Smith, N. J. Szewczyk ve P. J. Atherton, «Focal adhesion kinase is required for IGF-I-mediated growth of skeletal muscle cells via a TSC2/mTOR/S6K1-associated pathway,» *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, cilt 305, no. 2, pp. E183-E193, 2013.
- [47] M. Sandri, L. Barberi, A. Bijlsma, B. Blaauw, K. Dyar, G. Milan, C. Mammucari, C. Meskers, G. Pallafacchina, A. Paoli ve others, «Signalling pathways regulating muscle mass in ageing skeletal muscle. The role of the IGF1-Akt-mTOR-FoxO pathway,» *Biogerontology*, cilt 14, p. 303–323, 2013.
- [48] D. W. West ve S. M. Phillips, «Anabolic processes in human skeletal muscle: restoring the identities of growth hormone and testosterone,» *The Physician and sportsmedicine*, cilt 38, no. 3, pp. 97-104, 2010.
- [49] M. Tieland, I. Trouwborst ve B. C. Clark, «Skeletal muscle performance and ageing,» *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, cilt 9, no. 1, pp. 3-19, 2018.
- [50] M. Zamboni, G. Mazzali, F. Fantin, A. Rossi ve V. Di Francesco, «Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly,» *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, cilt 18, no. 5, pp. 388-395, 2008.
- [51] S. Stenholm, T. B. Harris, T. Rantanen, M. Visser, S. B. Kritchevsky ve L. Ferrucci, «Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences,» *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, cilt 11, no. 6, pp. 693-700, 2008.

- [52] R. Roubenoff, «Sarcopenic obesity: the confluence of two epidemics,» *Obesity Research*, cilt 12, no. 6, pp. 887-888, 2004.
- [53] K. S. Nair, «Aging muscle,» *The American Journal of Clinical Nutrition*, cilt 81, no. 5, p. 953–963, 2005.
- [54] R. Roubenoff, «Catabolism of aging: is it an inflammatory process?,» *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, cilt 6, no. 3, pp. 295-299, 2003.
- [55] M. Visser, D. J. H. Deeg ve P. Lips, «Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam,» *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, cilt 88, no. 12, p. 5766–5772, 2003.
- [56] Y. Boirie, «Physiopathological mechanism of sarcopenia,» *The journal of nutrition, health & aging*, cilt 13, p. 717–723, 2009.
- [57] I. Torre-Villalvazo, G. Alemán-Escondrillas, R. Valle-Ríos ve L. G. Noriega, «Protein intake and amino acid supplementation regulate exercise recovery and performance through the modulation of mTOR, AMPK, FGF21, and immunity,» *Nutrition Research*, cilt 72, pp. 1-17, 2019.
- [58] D. M. Mijnders, A. Koster, J. M. G. A. Schols, J. M. M. Meijers, R. J. G. Halfens, V. Gudnason, G. Eiriksdottir, K. Siggeirsdottir, S. Sigurdsson, P. V. Jónsson, O. Meirelles ve T. Harris, «Physical activity and incidence of sarcopenia: the population-based AGES-Reykjavik Study,» *Age Ageing*, cilt 45, no. 5, pp. 614-620, 2016.
- [59] J.-Y. Reginster, C. Cooper, R. Rizzoli, J. A. Kanis, G. Appelboom, I. Bautmans, H. A. Bischoff-Ferrari, M. Boers, M. L. Brandi, O. Bruyère, A. Cherubini, B. Flamion, R. A. Fielding, A. I. Gasparik, L. V. Loon, E. McCloskey, B. H. Mitlak, A. Pilotto, S. Reiter-Niesert, Y. Rolland, Y. Tsouderos, M. Visser ve A. J. Cruz-Jentoft, «Recommendations for the conduct of clinical trials for drugs to treat or prevent sarcopenia,» *Aging Clinical and Experimental Research*, cilt 28, pp. 47-58, 2016.
- [60] D. M. Mijnders, J. M. M. Meijers, R. J. G. Halfens, S. t. Borg, Y. C. Luiking, S. Verlaan, D. Schoberer, A. J. C. Jentoft, L. J. C. van Loon ve J. M. G. A. Schols, «Validity and reliability of tools to measure muscle mass, strength, and physical performance in community-dwelling older people: a systematic review,» *Journal of the American Medical Directors Association*, cilt 14, no. 3, pp. 170-178, 2013.
- [61] J. E. Morley, A. M. Abbatecola, J. M. Argiles, V. Baracos, J. Bauer, S. Bhasin, T. Cederholm, A. J. S. Coats, S. R. Cummings, W. J. Evans, K. Fearon, L. Ferrucci, R. A. Fielding, J. M. Guralnik, T. B. Harris, A. Inui, K. Kalantar-Zadeh, B.-A. Kirwan, G. Mantovani, M. Muscaritoli,

- A. B. Newman, F. Rossi-Fanelli, G. M. C. Rosano, R. Roubenoff, M. Schambelan, G. H. Sokol, T. W. Storer, B. Vellas, S. von Haehling, S.-S. Yeh ve S. D. Anker, «Sarcopenia with limited mobility: an international consensus,» *The Journal of Post-Acute and Long-Term Care Medicine*, cilt 12, no. 6, pp. 403-409, 2011.
- [62] J. Woo, J. Leung ve J. E. Morley, «Defining sarcopenia in terms of incident adverse outcomes,» *The Journal of Post-Acute and Long-Term Care Medicine*, cilt 16, no. 3, pp. 247-252, 2015.
- [63] G. Bahat, O. Yilmaz, C. Kiliç, M. M. Oren ve M. A. Karan, «Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures,» *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, cilt 22, p. 898–903, 2018.
- [64] M. Locquet, C. Beaudart, J.-Y. Reginster, J. Petermans ve O. Bruyère, «Comparison of the performance of five screening methods for sarcopenia,» *Clinical Epidemiology*, cilt 10, pp. 71-82, 2018.
- [65] S. Ishii, T. Tanaka, K. Shibasaki, Y. Ouchi, T. Kikutani, T. Higashiguchi, S. P. Obuchi, K. Ishikawa-Takata, H. Hirano, H. Kawai, T. Tsuji ve K. Iijima, «Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults,» *Geriatrics & Gerontology International*, cilt 14, no. S1, pp. 93-101, 2014.
- [66] K. Ibrahim, C. May, H. P. Patel, M. Baxter, A. A. Sayer ve H. Roberts, «A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRIMP): study protocol,» *Pilot and Feasibility Studies*, cilt 2, no. 27, pp. 1-10, 2016.
- [67] D. P. Leong, K. K. Teo, S. Rangarajan, P. Lopez-Jaramillo, A. Avezum Jr, A. Orlandini, P. Seron, S. H. Ahmed, A. Rosengren, R. Kelishadi, R. Omar, S. Swaminathan , R. Iqbal , R. Gupta , S. A. Lear , A. Oguz , K. Yusoff , K. Zatonska , J. Chifamba , E. Igumbor , V. Mohan , R. M. Anjana , H. Gu , W. Li ve S. Yusuf, «Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study,» *Lancet*, cilt 386, no. 9990, pp. 266-273, 2015.
- [68] H. C. Roberts, H. J. Denison, H. J. Martin, H. P. Patel, H. Syddall, C. Cooper ve A. A. Sayer, «A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach,» *Age Ageing*, cilt 40, no. 4, pp. 423-429, 2011.
- [69] C. Beaudart, E. McCloskey, O. Bruyère, M. Cesari, Y. Rolland, R. Rizzoli, I. A. de Carvalho, J. A. Thiyagarajan, I. Bautmans, M.-C. Bertièrè, M. L. Brandi, N. M. Al-Daghri, N. Burlet, E. Cavalier , F. Cerreta , A. Cherubini , R. Fielding , E. Gielen , F. Landi , J. Petermans , J.-Y. Reginster , M. Visser , J. Kanis ve C. Cooper , «Sarcopenia in daily practice: assessment and management,» *BMC Geriatrics*, cilt 16, no. 1, p. 170, 2016.

- [70] M. Cesari, S. B. Kritchevsky, A. B. Newman, E. M. Simonsick, T. B. Harris, B. W. Penninx, J. S. Brach, F. A. Tylavsky, S. Satterfield, D. C. Bauer, S. M. Rubin, M. Visser ve M. Pahor, «Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study,» *Journal of the American Geriatrics Society (JAGS)*, cilt 57, no. 2, pp. 251-259, 2009.
- [71] C. J. Jones, R. E. Rikli ve W. C. Beam, «A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults,» *Research Quarterly for Exercise and Sport*, cilt 70, no. 2, pp. 113-119, 1999.
- [72] T. M. Maden-Wilkinson, H. Degens, D. A. Jones ve J. S. McPhee, «Comparison of MRI and DXA to measure muscle size and age-related atrophy in thigh muscles,» *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*, cilt 13, no. 3, pp. 320-328, 2013.
- [73] C. Cooper, R. Fielding, M. Visser, L. J. van Loon, Y. Rolland, E. Orwoll, K. Reid, S. Boonen, W. Dere, S. Epstein, B. Mitlak, Y. Tsouderos, A. A. Sayer, R. Rizzoli, J. Y. Reginster ve J. A. Kanis, «Tools in the assessment of sarcopenia,» *Calcified Tissue International and Musculoskeletal Research*, cilt 93, p. 201–210, 2013.
- [74] P. M. Cawthon, K. W. Peters, M. D. Shardell, R. R. McLean, T.-T. L. Dam, A. M. Kenny, M. S. Fragala, T. B. Harris, D. P. Kiel, J. M. Guralnik, L. Ferrucci, S. B. Kritchevsky, M. T. Vassileva, S. A. Studenski ve D. E. Alley, «Cutpoints for low appendicular lean mass that identify older adults with clinically significant weakness,» *The Journals of Gerontology: Series A Biological and Medical Sciences*, cilt 69, no. 5, pp. 567-575, 2014.
- [75] K. M. Kim, H. C. Jang ve S. Lim, «Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia,» *Korean Journal of Internal Medicine*, cilt 31, no. 4, pp. 643-650, 2016.
- [76] F. Buckinx, F. Landi, M. Cesari, R. A. Fielding, M. Visser, K. Engelke, S. Maggi, E. Dennison, N. M. Al-Daghri, S. Allepaerts, J. Bauer, I. Bautmans, M. L. Brandi, O. Bruyère, T. Cederholm, F. Cerreta, A. Cherubini, C. Cooper, A. Cruz-Jentoft, E. McCloskey, B. Dawson-Hughes, J.-M. Kaufman, A. Laslop, J. Petermans, J.-Y. Reginster, R. Rizzoli, S. Robinson, Y. Rolland, R. Rueda, B. Vellas ve J. A. Kanis, «Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard,» *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, cilt 9, no. 2, pp. 269-278, 2018.
- [77] F. Masanés, X. R. I. Luque, v. A, J. A. Serra-Rexach, I. Artaza, F. Formiga, F. Cuesta, A. López Soto, D. Ruiz ve A. J. Cruz-Jentoft, «Cut-off Points for Muscle Mass - Not Grip Strength or Gait Speed - Determine Variations in Sarcopenia Prevalence,» *The journal of nutrition, health & aging*, cilt 21, p. 825–829, 2017.

- [78] H. Hull, Q. He, J. Thornton, F. Javed, L. Allen, J. Wang, R. N. Pierson Jr ve D. Gallagher, «iDXA, Prodigy, and DPXL dual-energy X-ray absorptiometry whole-body scans: a cross-calibration study,» *Journal of Clinical Densitometry*, cilt 12, no. 1, pp. 95-102, 2009.
- [79] A. P. Rossi, F. Fantin, R. Micciolo, M. Bertocchi, P. Bertassello, V. Zanandrea, A. Zivelonghi, L. Bissoli ve M. Zamboni, «Identifying sarcopenia in acute care setting patients,» *The Journal of Post-Acute and Long-Term Care Medicine*, cilt 15, no. 4, pp. 303.E7-303.E12, 2014.
- [80] Y. Yamada, M. Nishizawa, T. Uchiyama, Y. Kasahara, M. Shindo, M. Miyachi ve S. Tanaka, «Developing and Validating an Age-Independent Equation Using Multi-Frequency Bioelectrical Impedance Analysis for Estimation of Appendicular Skeletal Muscle Mass and Establishing a Cutoff for Sarcopenia,» *International Journal of Environmental Research and Public Health*, cilt 14, no. 7, p. 809, 2017 .
- [81] U. G. Kyle, L. Genton, D. Hans ve C. Pichard, «Validation of a bioelectrical impedance analysis equation to predict appendicular skeletal muscle mass (ASMM),» *Clinical Nutrition*, cilt 22, no. 6, pp. 537-543, 2003.
- [82] G. Sergi, M. De Rui, N. Veronese, F. Bolzetta, L. Berton, S. Carraro, G. Bano, A. Coin, E. Manzato ve E. Perissinotto, «Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults,» *Clinical Nutrition*, cilt 34, no. 4, pp. 667-673, 2015 .
- [83] M. C. Gonzalez ve S. B. Heymsfield, «Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating?,» *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, cilt 8, no. 2, pp. 187-189, 2017.
- [84] «Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement,» *The American Journal of Clinical Nutrition*, cilt 64, no. 3, p. 524S–532S, 1996.
- [85] I. Janssen, S. B. Heymsfield, R. N. Baumgartner ve R. Ross, «Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis,» *Journal of Applied Physiology*, cilt 89, p. 465–471, 2000.
- [86] S. C. Y. Yu, A. Powell, K. S. F. Khoo ve R. Visvanathan, «The Performance of Five Bioelectrical Impedance Analysis Prediction Equations against Dual X-ray Absorptiometry in Estimating Appendicular Skeletal Muscle Mass in an Adult Australian Population,» *Nutrients* , cilt 8, no. 4, p. 189, 2016 .
- [87] J. Reiss, B. Iglseder, M. Kreutzer, I. Weilbuchner, W. Treschnitzer, H. Kässmann, C. Pirich ve R. Reiter, «Case finding for sarcopenia in geriatric inpatients: performance of bioimpedance

- analysis in comparison to dual X-ray absorptiometry,» *BMC Geriatrics*, cilt 16, no. 52, pp. 1-8, 2016 .
- [88] G. Bahat, A. Tufan, C. Kilic, T. Aydin, T. S. Akpınar, M. Kose, N. Erten, M. A. Karan ve A. J. Cruz-Jentoft, «Cut-off points for height, weight and body mass index adjusted bioimpedance analysis measurements of muscle mass with use of different threshold definitions,» *The Aging Male*, cilt 23, no. 5, pp. 382-387, 2020.
- [89] M. Tosato, E. Marzetti, M. Cesari, G. Saveria, R. R. Miller, R. Bernabei, F. Landi ve R. Calvani, «Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers,» *Aging Clinical and Experimental Research*, cilt 29, no. 1, pp. 19-27, 2017.
- [90] F. Landi, G. Onder, A. Russo, R. Liperoti, M. Tosato, A. M. Martone, E. Capoluongo ve R. Bernabei, «Calf circumference, frailty and physical performance among older adults living in the community,» *Clinical Nutrition*, cilt 33, no. 3, pp. 539-544, 2014.
- [91] C. Beaudart, Roll, Y. A. J. Cruz-Jentoft, J. M. Bauer, C. Sieber, C. Cooper, N. Al-Daghri, I. Araujo de Carvalho, I. Bautmans, R. Bernabei, O. Bruyère , M. Cesari , A. Cherubini , B. Dawson-Hughes, J. A. Kanis , J.-M. Kaufman , F. Landi , S. Maggi , E. McCloskey , J. Petermans , L. R. Mañas , J.-Y. Reginster , R. Roller-Wirnsberger, L. A. Schaap , D. Uebelhart , R. Rizzoli ve R. A. Fielding , «Assessment of muscle function and physical performance in daily clinical practice,» *Calcified Tissue International*, cilt 105, no. 1, pp. 1-14, 2019.
- [92] O. Bruyere, C. Beaudart, J.-Y. Reginster, F. Buckinx, D. Schoene, V. Hirani, C. Cooper, J. A. Kanis, R. Rizzoli, E. McCloskey, T. E. Cederholm, A. J. Cruz Jentoft ve E. Freiburger, «Assessment of muscle mass, muscle strength and physical performance in clinical practice: an international survey,» *European Geriatric Medicine*, cilt 7, no. 3, pp. 243-246, 2016.
- [93] G. A. van Kan, Y. Rolland, S. Andrieu, J. Bauer, O. Beauchet, M. Bonnefoy, M. Cesari, L. M. Donini, S. G. Guyonnet, M. Inzitari, F. Nourhashemi, G. Onder, P. Ritz, A. Salva, M. Visser ve B. Vellas, «Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force,» *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, cilt 13, p. 881–889, 2009.
- [94] N. M. Peel, S. S. Kuys ve K. Klein, «Gait speed as a measure in geriatric assessment in clinical settings: a systematic review,» *The Journals of Gerontology: Series A*, cilt 68, no. 1, pp. 39-46, 2013 .
- [95] S. Studenski, S. Perera, K. Patel, C. Rosano, K. Faulkner, M. Inzitari, J. Brach, Ch, J. ler, P. Cawthon, E. B. Connor, M. Nevitt , M. Visser , S. Kritchevsky , S. Badinelli , T. Harris , A. B. Newman , J. Cauley , L. Ferrucci ve J. Guralnik, «Gait speed and survival in older adults,» *JAMA Network*, cilt 305, no. 1, pp. 50-58, 2011.

- [96] J. M. Guralnik, L. Ferrucci, C. F. Pieper, S. G. Leveille, K. S. Markides, G. V. Ostir, S. Studenski, L. F. Berkman ve R. B. Wallace, «Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery,» *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, cilt 55, no. 4, pp. M221-M231, 2000.
- [97] M. Maggio, G. P. Ceda, A. Ticinesi, F. De Vita, G. Gelmini, C. Costantino, T. Meschi, R. W. Kressig, M. Cesari, M. Fabi ve F. Lauretani, «Instrumental and Non-Instrumental Evaluation of 4-Meter Walking Speed in Older Individuals,» *Plos One*, cilt 11, no. 4, p. e0153583, 2016.
- [98] E. Rydwick, A. Bergland, L. Forsén ve K. Frändin, «Investigation into the reliability and validity of the measurement of elderly people's clinical walking speed: a systematic review,» *Physiotherapy Theory and Practice*, cilt 28, no. 3, pp. 238-256, 2012 .
- [99] J. M. Guralnik, «National Insitute on Aging (NIA),» [Çevrimiçi]. Available: <https://www.nia.nih.gov/research/labs/leps/short-physical-performance-battery-sppb>. [Erişildi: 16 January 2023].
- [100] D. Podsiadlo ve S. Richardson, «The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons,» *Journal of the American Geriatrics Society*, cilt 39, no. 2, pp. 142-148, 1991.
- [101] M. Cesari, S. B. Kritchevsky, A. B. Newman, E. M. Simonsick, T. B. Harris, B. W. Penninx, J. S. Brach, F. A. Tyllavsky, S. Satterfield, D. C. Bauer, S. M. Rubin, M. Visser ve M. Pahor, «Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study,» *Journal of the American Geriatrics Society*, cilt 57, no. 2, pp. 251-259, 2009.
- [102] R. Pavasini, J. Guralnik, J. C. Brown, M. d. Bari, M. Cesari, F. Landi, B. Vaes, D. Legrand, J. Verghese, C. Wang, S. Stenholm, L. Ferrucci, J. C. Lai, A. A. Bartes, J. Espauella, M. Ferrer, J.-Y. Lim, K. E. Ensrud, P. Cawthon , A. Turusheva , E. Frolova , Y. Rolland , V. Lauwers , A. Corsonello , G. D. Kirk , R. Ferrari , S. Volpato ve G. Campo , «Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis,» *BMC Medicine*, cilt 14, no. 1, p. 215, 2016.
- [103] S. Vestergaard, K. V. Patel, S. Bandinelli ve L. G. J. M. Ferrucci, «Characteristics of 400-meter walk test performance and subsequent mortality in older adults,» *Rejuvenation Research*, cilt 12, no. 3, pp. 177-184, 2009.
- [104] A. Bergland, L. Jørgensen, N. Emaus ve B. H. Strand, «Mobility as a predictor of all-cause mortality in older men and women: 11.8 year follow-up in the Tromsø study,» *BMC Health Services Research*, cilt 17, no. 1, p. 22, 2017.

- [105] J. Ludwig, T. Viggiano, D. McGill ve B. Ott, «Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease,» *Mayo Clinic Proceedings*, cilt 55, no. 7, pp. 434-438, 1980.
- [106] A. Lonardo, F. Nascimbeni, G. Targher, M. Bernardi, F. Bonino, E. Bugianesi, A. Casini, ro, A. Gastaldelli, G. Marchesini, F. Marra ve others, «AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions,» *Digestive and Liver Disease*, cilt 49, no. 5, pp. 471-483, 2017.
- [107] G. Shiha, M. Korenjak, W. Eskridge, T. Casanovas, P. Velez-Moller, S. Högrström, B. Richardson, C. Munoz, S. Sigurðardóttir, A. Coulibaly ve others, «Redefining fatty liver disease: an international patient perspective,» *The lancet Gastroenterology & hepatology*, cilt 6, no. 1, pp. 73-79, 2021.
- [108] V. Nobili, A. Alisi, L. Valenti, L. Miele, A. E. Feldstein ve N. Alkhouri, «NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs,» *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, cilt 16, no. 9, pp. 517-530, 2019.
- [109] A. Mantovani, «MAFLD vs NAFLD: Where are we?,» *Digestive and Liver Disease*, cilt 53, no. 10, pp. 1368-1372, 2021.
- [110] A. Ismaiel ve D. L. Dumitraşcu, «Cardiovascular risk in fatty liver disease: the liver-heart axis—literature review,» *Frontiers in Medicine*, cilt 6, p. 202, 2019.
- [111] Z. M. Younossi, A. B. Koenig, D. Abdelatif, Y. Fazel, L. Henry ve M. Wymer, «Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes,» *Hepatology*, cilt 64, no. 1, pp. 73-84, 2016.
- [112] Z. M. Younossi, «Non-alcoholic fatty liver disease—a global public health perspective,» *Journal of hepatology*, cilt 70, no. 3, pp. 531-544, 2019.
- [113] S. E. Mathews, R. B. Kumar ve A. P. Shukla, «Nonalcoholic steatohepatitis, obesity, and cardiac dysfunction,» *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, cilt 25, no. 5, pp. 315-320, 2018.
- [114] Q. M. Anstee, G. Targher ve C. P. Day, «Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis,» *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, cilt 10, no. 6, pp. 330-344, 2013.
- [115] M. Adler ve F. Schaffner, «Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients,» *The American journal of medicine*, cilt 67, no. 5, pp. 811-816, 1979.

- [116] P. Kanwar ve K. V. Kowdley, «The metabolic syndrome and its influence on nonalcoholic steatohepatitis,» *Clinics in liver disease*, cilt 20, no. 2, pp. 225-243, 2016.
- [117] N. Tanaka, T. Aoyama, S. Kimura ve F. J. Gonzalez, «Targeting nuclear receptors for the treatment of fatty liver disease,» *Pharmacology & therapeutics*, cilt 179, pp. 142-157, 2017.
- [118] L. Han, W.-J. Shen, S. Bittner, F. B. Kraemer ve S. Azhar, «PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- β/δ and PPAR- γ ,» *Future cardiology*, cilt 13, no. 3, pp. 279-296, 2017.
- [119] S. Alkagiet, A. Papagiannis ve K. Tziomalos, «Associations between nonalcoholic fatty liver disease and ischemic stroke,» *World Journal of Hepatology*, cilt 10, no. 7, p. 474, 2018.
- [120] E. Bugianesi, A. Gastaldelli, E. Vanni, R. Gambino, M. Cassader, S. Baldi, V. Ponti, G. Pagano, E. Ferrannini ve M. Rizzetto, «Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms,» *Diabetologia*, cilt 48, no. 4, pp. 634-642, 2005.
- [121] A. Lonardo, S. Sookoian, C. J. Pirola ve G. Targher, «Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease,» *Metabolism*, cilt 65, no. 8, pp. 1136-1150, 2016.
- [122] P. Kasper, A. Martin, S. Lang, F. Kütting, T. Goeser, M. Demir ve H.-M. Steffen, «NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review,» *Clinical research in cardiology*, cilt 110, no. 7, pp. 921-937, 2021.
- [123] A. Armandi, C. Rosso, G. P. Caviglia ve E. Bugianesi, «Insulin resistance across the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease,» *Metabolites*, cilt 11, no. 3, p. 155, 2021.
- [124] H. Fujii, N. Kawada ve J. S. G. o. N. (JSG-NAFLD), «The role of insulin resistance and diabetes in nonalcoholic fatty liver disease,» *International Journal of Molecular Sciences*, cilt 21, no. 11, p. 3863, 2020.
- [125] R. J. Wong, R. Cheung ve A. Ahmed, «Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the US,» *Hepatology*, cilt 59, no. 6, pp. 2188-2195, 2014.
- [126] C. P. Day ve O. F. James, «Steatohepatitis: a tale of two "hits"?,» *Gastroenterology*, cilt 114, no. 4, pp. 842-845, 1998.
- [127] H. Tilg ve A. R. Moschen, «Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis,» *Hepatology*, cilt 52, no. 5, pp. 1836-1846, 2010.
- [128] E. Buzzetti, M. Pinzani ve E. A. Tsochatzis, «The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD),» *Metabolism*, cilt 65, no. 8, pp. 1038-1048, 2016.

- [129] H. El Hadi, A. Di Vincenzo, R. Vettor ve M. Rossato, «Cardio-metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease,» *International journal of molecular sciences*, cilt 20, no. 9, p. 2215, 2019.
- [130] R. D. Santos, L. Valenti ve S. Romeo, «Does nonalcoholic fatty liver disease cause cardiovascular disease? Current knowledge and gaps,» *Atherosclerosis*, cilt 282, pp. 110-120, 2019.
- [131] J. Boeckmans, A. Natale, K. Buyl, V. Rogiers, J. De Kock, T. Vanhaecke ve R. M. Rodrigues, «Human-based systems: Mechanistic NASH modelling just around the corner?,» *Pharmacological research*, cilt 134, pp. 257-267, 2018.
- [132] A. Caligiuri, A. Gentilini ve F. Marra, «Molecular pathogenesis of NASH,» *International journal of molecular sciences*, cilt 17, no. 9, p. 1575, 2016.
- [133] S. Ballestri, A. Lonardo, S. Bonapace, C. D. Byrne, P. Loria ve G. Targher, «Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease,» *World journal of gastroenterology: WJG*, cilt 20, no. 7, p. 1724, 2014.
- [134] A. Vecchié, F. Dallegrì, F. Carbone, A. Bonaventura, L. Liberale, P. Portincasa, G. Frühbeck ve F. Montecucco, «Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases,» *European journal of internal medicine*, cilt 48, pp. 6-17, 2018.
- [135] A. Elagizi, S. Kachur, C. J. Lavie, S. Carbone, A. Pandey, F. B. Ortega ve R. V. Milani, «An overview and update on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases,» *Progress in cardiovascular diseases*, cilt 61, no. 2, pp. 142-150, 2018.
- [136] N. C. Leite, G. F. Salles, C. R. L. Cardoso ve C. A. Villela-Nogueira, «Serum biomarkers in type 2 diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis,» *Hepatology Research*, cilt 43, no. 5, pp. 508-515, 2013.
- [137] V. Ormazabal, S. Nair, O. Elfeky, C. Aguayo, C. Salomon ve F. A. Zuñiga, «Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease,» *Cardiovascular diabetology*, cilt 17, no. 1, pp. 1-14, 2018.
- [138] H. Kitade, G. Chen, Y. Ni ve T. Ota, «Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments,» *Nutrients*, cilt 9, no. 4, p. 387, 2017.
- [139] N. Akuta, Y. Kawamura, S. Fujiyama, H. Sezaki, T. Hosaka, M. Kobayashi, M. Kobayashi, S. Saitoh, F. Suzuki, Y. Suzuki ve others, «Predictors of insulin secretion in Japanese patients with histopathologically-confirmed non-alcoholic fatty liver disease,» *Internal Medicine*, cilt 59, no. 3, pp. 329-338, 2020.

- [140] S.-h. Hong ve K. M. Choi, «Sarcopenic obesity, insulin resistance, and their implications in cardiovascular and metabolic consequences,» *International Journal of Molecular Sciences*, cilt 21, no. 2, p. 494, 2020.
- [141] J.-F. Huang, P.-C. Tsai, M.-L. Yeh, C.-F. Huang, C.-I. Huang, M.-H. Hsieh, C.-Y. Dai, J.-F. Yang, S.-C. Chen, M.-L. Yu ve others, «Risk stratification of non-alcoholic fatty liver disease across body mass index in a community basis,» *Journal of the Formosan Medical Association*, cilt 119, no. 1, pp. 89-96, 2020.
- [142] K. Enooku, M. Kondo, N. Fujiwara, T. Sasako, J. Shibahara, A. Kado, K. Okushin, H. Fujinaga, T. Tsutsumi, R. Nakagomi ve others, «Hepatic IRS1 and β -catenin expression is associated with histological progression and overt diabetes emergence in NAFLD patients,» *Journal of gastroenterology*, cilt 53, no. 12, pp. 1261-1275, 2018.
- [143] E. K. Choe, H. Y. Kang, B. Park, J. I. Yang ve J. S. Kim, «The association between nonalcoholic fatty liver disease and CT-measured skeletal muscle mass,» *Journal of Clinical Medicine*, cilt 7, no. 10, p. 310, 2018.
- [144] G. Kim, S.-E. Lee, Y.-B. Lee, J. E. Jun, J. Ahn, J. C. Bae, S.-M. Jin, K. Y. Hur, J. H. Jee, M.-K. Lee ve others, «Relationship between relative skeletal muscle mass and nonalcoholic fatty liver disease: a 7-year longitudinal study,» *Hepatology*, cilt 68, no. 5, pp. 1755-1768, 2018.
- [145] H. Y. Kim, C. W. Kim, C.-H. Park, J. Y. Choi, K. Han, A. T. Merchant ve Y.-M. Park, «Low skeletal muscle mass is associated with non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults: the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey,» *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, cilt 15, no. 1, pp. 39-47, 2016.
- [146] M. J. Lee, E.-H. Kim, S.-J. Bae, G.-A. Kim, S. W. Park, J. Choe, C. H. Jung, W. J. Lee ve H.-K. Kim, «Age-related decrease in skeletal muscle mass is an independent risk factor for incident nonalcoholic fatty liver disease: a 10-year retrospective cohort study,» *Gut and Liver*, cilt 13, no. 1, p. 67, 2019.
- [147] T.-C. Peng, L.-W. Wu, W.-L. Chen, F.-Y. Liaw, Y.-W. Chang ve T.-W. Kao, «Nonalcoholic fatty liver disease and sarcopenia in a Western population (NHANES III): the importance of sarcopenia definition,» *Clinical Nutrition*, cilt 38, no. 1, pp. 422-428, 2019.
- [148] B. K. Koo, D. Kim, S. K. Joo, J. H. Kim, M. S. Chang, B. G. Kim, K. L. Lee ve W. Kim, «Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis,» *Journal of hepatology*, cilt 66, no. 1, pp. 123-131, 2017.

- [149] H. Shen ve S. Liangpunsakul, «Association between sarcopenia and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study from the third national health and nutrition examination survey,» *Gastroenterology*, cilt 150, no. 4, pp. S1143-S1144, 2016.
- [150] H. C. Hong, S. Y. Hwang, H. Y. Choi, H. J. Yoo, J. A. Seo, S. G. Kim, N. H. Kim, S. H. Baik, D. S. Choi ve K. M. Choi, «Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study,» *Hepatology*, cilt 59, no. 5, pp. 1772-1778, 2014.
- [151] Y. Zhai, Q. Xiao ve J. Miao, «The relationship between NAFLD and sarcopenia in elderly patients,» *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, cilt 2018, 2018.
- [152] Y.-h. Lee, K. S. Jung, S. U. Kim, H.-j. Yoon, Y. J. Yun, B.-W. Lee, E. S. Kang, K.-H. Han, H. C. Lee ve B.-S. Cha, «Sarcopaenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011),» *Journal of hepatology*, cilt 63, no. 2, pp. 486-493, 2015.
- [153] M. S. Mundi, S. Velapati, J. Patel, T. A. Kellogg, B. K. Abu Dayyeh ve R. T. Hurt, «Evolution of NAFLD and its management,» *Nutrition in Clinical Practice*, cilt 35, no. 1, pp. 72-84, 2020.
- [154] S. Mitra, A. De ve A. Chowdhury, «Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases,» *Translational gastroenterology and hepatology*, cilt 5, no. 16, pp. 1-17, 2020.
- [155] M. Nachit ve I. A. Leclercq, «Emerging awareness on the importance of skeletal muscle in liver diseases: time to dig deeper into mechanisms!,» *Clinical Science*, cilt 133, no. 3, pp. 465-481, 2019.
- [156] A. A. Li, D. Kim ve A. Ahmed, «Association of Sarcopenia and NAFLD: An Overview,» *Clinical Liver Disease*, cilt 16, no. 2, p. 73–76, 2020.
- [157] I. Mikolasevic, T. Pavic, T. F. Kanizaj, D. V. Bender, V. Domislovic ve Z. Krznaric, «Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Sarcopenia: Where Do We Stand?,» *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, cilt 2020, 2020.
- [158] A. M. Miller, H. Wang, A. Bertola, O. Park, N. Horiguchi, S. H. Ki, S. Yin, F. Lafdil ve B. Gao, «Inflammation-associated interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 activation ameliorates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in interleukin-10–deficient mice,» *Hepatology*, cilt 54, no. 3, pp. 846-856, 2011.
- [159] P. Boström, J. Wu, M. P. Jedrychowski, A. Korde, L. Ye, J. C. Lo, K. A. Rasbach, E. A. Boström, J. H. Choi, J. Z. Long, S. Kajimura, M. C. Zingaretti, B. F. Vind, H. Tu, S. Cinti, K. Højlund, S. P. Gygi ve B. M. Spiegelman, «A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis,» *Nature*, cilt 481, p. 463–468, 2012.

- [160] K. M. Utzschneider ve S. E. Kahn, «The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease,» *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, cilt 91, no. 12, pp. 4753-4761, 2006.
- [161] V. Baert, E. Gorus, T. Mets, C. Geerts ve I. Bautmans, «Motivators and barriers for physical activity in the oldest old: A systematic review,» *Ageing Research Reviews*, cilt 10, no. 4, pp. 464-474, 2011.
- [162] F. R. Ponziani ve A. Gasbarrini, «Sarcopenia in Patients with Advanced Liver Disease,» *Current Protein and Peptide Science*, cilt 19, no. 7, pp. 681-691, 2018.
- [163] H. Nishikawa, M. Shiraki, A. Hiramatsu, K. Moriya, K. Hino ve S. Nishiguchi, «Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria,» *Hepatology Research*, cilt 46, no. 10, pp. 951-963, 2016.
- [164] Z. M. Younossi, P. Golabi, L. de Avila, J. M. Paik, M. Srishord, N. Fukui, Y. Qiu, L. Burns, A. Afendy ve F. Nader, «The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis,» *Journal of hepatology*, cilt 71, no. 4, pp. 793-801, 2019.
- [165] A. Mantovani, E. Scorletti, A. Mosca, A. Alisi, C. D. Byrne ve G. Targher, «Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease,» *Metabolism*, cilt 111, p. 154170, 2020.
- [166] A. Mantovani ve A. Dalbeni, «Treatments for NAFLD: state of art,» *International journal of molecular sciences*, cilt 22, no. 5, p. 2350, 2021.
- [167] M. L. Petroni, L. Brodosi, E. Bugianesi ve G. Marchesini, «Management of non-alcoholic fatty liver disease,» *BMJ*, cilt 372, 2021.
- [168] E. A. f. t. S. o. t. L. (EASL), E. A. f. t. S. o. D. (EASD) ve E. A. f. t. S. o. O. (EASO), «EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease,» *Journal of Hepatology*, cilt 64, no. 6, pp. 1388-1402, 2016.
- [169] N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine, M. Charlton, K. Cusi, M. Rinella, S. A. Harrison, E. M. Brunt ve A. J. Sanyal, «The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases,» *Hepatology*, cilt 67, no. 1, pp. 328-357, 2018.
- [170] J. Glen, L. Floros, C. Day ve R. Pryke, «Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance,» *BMJ*, cilt 354, 2016.

- [171] M. Romero-Gómez, S. Zelber-Sagi ve M. Trenell, «Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise,» *Journal of Hepatology*, cilt 67, no. 4, pp. 829-846, 2017.
- [172] V. W.-S. Wong, G. L.-H. Wong, R. S.-M. Chan, S. S.-T. Shu, B. H.-K. Cheung, L. S. Li, A. M.-L. Chim, C. K.-M. Chan, J. K.-Y. Leung, W. C.-W. Chu ve others, «Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease,» *Journal of hepatology*, cilt 69, no. 6, pp. 1349-1356, 2018.
- [173] M. Kleinert, C. Clemmensen, S. M. Hofmann, M. C. Moore, S. Renner, S. C. Woods, P. Huypens, J. Beckers, M. H. De Angelis, A. Schürmann ve others, «Animal models of obesity and diabetes mellitus,» *Nature Reviews Endocrinology*, cilt 14, no. 3, pp. 140-162, 2018.
- [174] F. Kanwal, J. R. Kramer, S. Mapakshi, Y. Natarajan, M. Chayanupatkul, P. A. Richardson, L. Li, R. Desiderio, A. P. Thrift, S. M. Asch ve others, «Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease,» *Gastroenterology*, cilt 155, no. 6, pp. 1828-1837, 2018.
- [175] C. D. Byrne ve G. Targher, «NAFLD as a driver of chronic kidney disease,» *Journal of hepatology*, cilt 72, no. 4, pp. 785-801, 2020.
- [176] N. Fujiwara, T. Qian, B. Koneru ve Y. Hoshida, «Omics-derived hepatocellular carcinoma risk biomarkers for precision care of chronic liver diseases,» *Hepatology Research*, cilt 50, no. 7, pp. 817-830, 2020.
- [177] S. H. Wild, J. J. Walker, J. R. Morling, D. A. McAllister, H. M. Colhoun, B. Farran, S. McGurnaghan, R. McCrimmon, S. H. Read, N. Sattar ve others, «Cardiovascular disease, cancer, and mortality among people with type 2 diabetes and alcoholic or nonalcoholic fatty liver disease hospital admission,» *Diabetes Care*, cilt 41, no. 2, p. 341–347, 2018.
- [178] E. J. Mayer-Davis, A. R. Kahkoska, C. Jefferies, D. Dabelea, N. Balde, C. X. Gong, P. Aschner ve M. E. Craig, «ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents,» *Pediatric diabetes*, cilt Suppl 27, pp. 7-19, 2018.
- [179] F. Koutny, D. Weghuber, E. Bollow, S. Greber-Platzer, K. Hartmann, A. Körner, T. Reinehr, M. Roehl, G. Simic-Schleicher, M. Wabitsch ve others, «Prevalence of prediabetes and type 2 diabetes in children with obesity and increased transaminases in European German-speaking countries. Analysis of the APV initiative,» *Pediatric obesity*, cilt 15, no. 4, p. e12601, 2020.
- [180] J. P. Arab, M. Arrese ve M. Trauner, «Recent insights into the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease,» *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, cilt 13, pp. 321-350, 2018.

- [181] G. Marchesini, S. Petta ve R. Dalle Grave, «Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice,» *Hepatology*, cilt 63, no. 6, pp. 2032-2043, 2016.
- [182] E. Bacchi, C. Negri, G. Targher, N. Faccioli, M. Lanza, G. Zoppini, E. Zanolin, F. Schena, E. Bonora ve P. Moghetti, «Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial),» *Hepatology*, cilt 58, no. 4, pp. 1287-1295, 2013.
- [183] S. Oh, R. So, T. Shida, T. Matsuo, B. Kim, K. Akiyama, T. Isobe, Y. Okamoto, K. Tanaka ve J. Shoda, «High-intensity aerobic exercise improves both hepatic fat content and stiffness in sedentary obese men with nonalcoholic fatty liver disease,» *Scientific reports*, cilt 7, no. 43029, pp. 1-12, 2017.
- [184] P. Golabi, C. T. Locklear, P. Austin, S. Afdhal, M. Byrns, L. Gerber ve Z. M. Younossi, «Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review,» *World Journal of Gastroenterology*, cilt 22, no. 27, p. 6318–6327, 2016.
- [185] J. P. Thyfault ve A. Bergouignan, «Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle,» *Diabetologia*, cilt 63, pp. 1464-1474, 2020.
- [186] R. Hashida, T. Kawaguchi, M. Bekki, M. Omoto, H. Matsuse, T. Nago, Y. Takano, T. Ueno, H. Koga, J. George ve others, «Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review,» *Journal of hepatology*, cilt 66, no. 1, pp. 142-152, 2017.
- [187] H.-J. Zhang, L.-L. Pan, Z.-M. Ma, Z. Chen, Z.-F. Huang, Q. Sun, Y. Lu, C.-K. Han, M.-Z. Lin, X.-J. Li ve others, «Long-term effect of exercise on improving fatty liver and cardiovascular risk factors in obese adults: a 1-year follow-up study,» *Diabetes, Obesity and Metabolism*, cilt 19, no. 2, pp. 284-289, 2017.
- [188] N. T. Nguyen ve J. E. Varela, «Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art,» *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, cilt 14, p. 160–169, 2017.
- [189] E. M. Brunt, V. W.-S. Wong, V. Nobili, C. P. Day, S. Sookoian, J. J. Maher, E. Bugianesi, C. B. Sirlin, B. A. Neuschwander-Tetri ve M. E. Rinella, «Nonalcoholic fatty liver disease,» *Nature Reviews Disease Primers*, cilt 1, p. 15080, 2015.
- [190] M. R. Charlton, J. M. Burns, R. A. Pedersen, K. D. Watt, J. K. Heimbach ve R. A. Dierkhising, «Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States,» *Gastroenterology*, cilt 141, no. 4, pp. 1249-1253, 2011.

- [191] X. Wang, J. Li, D. Riaz, G. Shi, C. Liu ve Y. Dai, «Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis,» *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, cilt 12, no. 3, pp. 394-402, 2014.
- [192] P. Burra, C. Becchetti ve G. Germani, «NAFLD and liver transplantation: Disease burden, current management and future challenges,» *JHEP Reports*, cilt 2, no. 6, p. 100192, 2020.
- [193] S. Gitto, R. Vukotic, G. Vitale, M. Pirillo, E. Villa ve P. Andreone, «Non-alcoholic steatohepatitis and liver transplantation,» *Digestive and Liver Disease*, cilt 48, no. 6, pp. 587-591, 2016.
- [194] N. S. Samji, R. Heda ve S. K. Satapathy, «Peri-transplant management of nonalcoholic fatty liver disease in liver transplant candidates,» *Translational Gastroenterology and Hepatology*, cilt 5, no. 10, pp. 1-20, 2020.
- [195] A. Mantovani, «Not all NAFLD patients are the same: We need to find a personalized therapeutic approach,» *Digestive and Liver Disease*, cilt 51, no. 1, pp. 176-177, 2019.
- [196] J.-F. Dufour, C. Caussy ve R. Loomba, «Combination therapy for non-alcoholic steatohepatitis: rationale, opportunities and challenges,» *Gut*, cilt 69, no. 10, pp. 1877-1884, 2020.
- [197] M. Kawaguchi-Suzuki, K. Cusi, F. Brill, Y. Gong, T. Langaee ve R. F. Frye, «A Genetic Score Associates With Pioglitazone Response in Patients With Non-alcoholic Steatohepatitis,» *Frontiers in Pharmacology*, cilt 9, 2018.
- [198] S. Gawrieh, X. Guo, J. Tan, M. Lauzon, K. Taylor D., R. Loomba, O. W. Cummings, S. Pillai, P. Bhatnagar, K. V. Kowdley, K. Yates, L. A. Wilson, Y.-D. Ida Chen, J. I. Rotter ve N. Chalasani, «A Pilot Genome-Wide Analysis Study Identifies Loci Associated With Response to Obeticholic Acid in Patients With NASH,» *Hepatology Communications*, cilt 3, no. 12, pp. 1571-1584, 2019.
- [199] Y. Altuntaş, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, İnsülin direnci ve ölçüm metodları, 2 dü., M. Yenigün, Dü., İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2001, pp. 839-852.
- [200] Y. Altuntaş, «İnsülin direncinde tanı testleri,» *Journal Clinic Medicine*, cilt Metabolik Sendrom Özel Sayısı, pp. 12-18, 2005.
- [201] A. Katz, S. S. Nambi, K. Mather, A. D. Baron, D. A. Follmann, G. Sullivan ve M. J. Quon, «Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans,» *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, cilt 85, no. 7, pp. 2402-2410, 2000.
- [202] F. Abbasi ve G. M. Reaven, «Comparison of two methods using plasma triglyceride concentration as a surrogate estimate of insulin action in nondiabetic subjects: triglycerides x

- glucose versus triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol,» *Metabolism*, cilt 60, no. 12, pp. 1673-1676, 2011.
- [203] F. Guerrero-Romero, L. E. Simental-Mendia, M. González-Ortiz, E. Martínez-Abundis, M. G. Ramos-Zavala, S. O. Hernández-González, O. Jacques-Camarena ve M. Rodríguez-Morán, «The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp,» *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, cilt 95, no. 7, pp. 3347-3351, 2010.
- [204] B. Kang, Y. Yang, E. Lee, H. Yang, H. Kim, S. Lim, J. Lee, S. Lee, B. Suh ve K. Yoon, «Triglycerides/glucose index is a useful surrogate marker of insulin resistance among adolescents,» *International Journal of Obesity*, cilt 41, no. 5, pp. 789-792, 2017.
- [205] L. E. Simental-Mendia, E. Simental-Mendia, H. Rodríguez-Hernandez, M. Rodríguez-Moran ve F. Guerrero-Romero, «The product of triglycerides and glucose as biomarker for screening simple steatosis and NASH in asymptomatic women,» *Annals of Hepatology*, cilt 15, no. 5, pp. 715-720, 2017.
- [206] W. Guo, J. Lu, P. Qin, X. Li, W. Zhu, J. Wu, N. Xu ve Q. Zhang, «The triglyceride-glucose index is associated with the severity of hepatic steatosis and the presence of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study in Chinese adults,» *Lipids in Health and Disease*, cilt 19, no. 1, pp. 1-9, 2020.
- [207] A. Katz, S. S. Nambi, K. Mather, A. D. Baron, D. A. Follmann, G. Sullivan ve M. J. Quon, «Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans,» *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, cilt 85, no. 7, pp. 2402-2410, 2000.
- [208] G. Lassailly, R. Caiazzo, L.-C. Ntandja-Wandji, V. Gnemmi, G. Baud, H. Verkindt, M. Ningarahari, A. Louvet, E. Leteurtre, V. Raverdy ve others, «Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis,» *Gastroenterology*, cilt 159, no. 4, pp. 1290-1301, 2020.