

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**TİP 2 DİYABET TANILI HASTALARDA NON-
ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI
(NAYKH) FARKINDALIĞI VE TEDAVİSİNİN
YÖNETİMİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. RÜMEYSA KANTAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR

2022

T.C

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABET TANILI HASTALARDA NON-
ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI
(NAYKH) FARKINDALIĞI VE TEDAVİSİNİN
YÖNETİMİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. RÜMEYSA KANTAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. TEVFİK DEMİR

İZMİR

2022

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde katkıları olan Tüm İç Hastalıkları
Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve uzmanlarına,

Eğitimimde önemli yeri olan, özellikle tez süresince özverili bir şekilde her türlü desteği
gösteren, fikirleri, önerileri ve eleştirileriyle bana yol gösteren değerli hocam ve tez
danışmanım sayın Prof. Dr. Tefvik DEMİR'e,

Tez yazım sürecinde benden güler yüzünü esirgemeyen, her zaman yardımını gördüğüm
hocam çok kıymetli sayın Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a,

Tez sürecimin en başından sonuna desteğini esirgemeyen çok sevdiğim örnek aldığım ablam
Uzm. Dr. Gökçen GÜNGÖR SEMİZ'e

Zorlu iç hastalıkları eğitim süresince mesleğimin tüm zorluklarını ve de keyfini beraber
paylaştığım gerek uzmanlığını alan gerekse halen eğitim süresi devam eden tüm asistan
arkadaşlarıma,

Her zaman sevgisi ve desteğiyle hayatımın her alanında yanımda olan, yol arkadaşım, canım
eşim Dr.Ünal KANTAR'a,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, büyük fedakârlıklarla bu
konuma gelmemde büyük pay sahibi olan, canım annem, kıymetli babam ve sevgili kardeşime
sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Rümeysa KANTAR

İzmir 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRYAZISI.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar DİZİNİ VE ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanımı.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3. Etiyoloji	6
2.3.1. Risk Faktörleri.....	6
2.3.2. Metabolik Sendrom (MS)	9
2.3.3. İnsülin direnci ve NAYKH ilişkisi.....	10
2.3.4. Obezite ve NAYKH ilişkisi	11
2.4. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Patogenezi	12
2.4.1. Hormonların rolü:.....	14
2.4.2. Besinlerin ve İntestinal Sistem Bozukluklarının Rolü	14
2.5. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Histolojisi	15
3. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TANISI	17
3.1. Anamnez ve Fizik Muayene.....	17
3.2. Tanı	17
3.3. Karaciğer biyopsisi.....	18
3.4. Laboratuvar	19
3.5. Görüntüleme.....	22
3.5.1. Ultrasonografi:	22
3.5.2. BT ve MRI:	23
3.5.3. Fibroscan:.....	24
4. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI PROGNOZU.....	24
5. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ	26
5.2. Farmakoterapi:	27
5.2.2. Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör (PPAR) Agonistleri	28
5.2.3. Vitamin E:	30
5.2.4. İncretin Bazlı Tedaviler: Glukagon-Benzeri Peptid 1 (GLP-1) Agonistleri ve Dipeptidil Peptidaz 4 (DPP-4) İnhibitörleri	30
5.2.5. Sodyum Bağımlı Glukoz Ko-Transporter 2 (SGLT-2) İnhibitörleri:.....	31
5.2.6. Antihiperlipidemik tedaviler ve statinler:	31
5.2.7. Diğer tedaviler:.....	32
5.3. Bariatrik cerrahi:	33
6. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS	33
6.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanımı	33

6.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi	34
6.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus Fizyopatoloji ve Etiyoloji:.....	34
6.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları.....	35
6.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı hastaların takibi	35
6.5. Tip 2 Diyabetes Mellitus ile NAYKH ilişkisi	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi	37
3.2. Dışlama kriterleri	37
3.3. Antropometrik ölçümler	37
3.4. Diyabet komplikasyonların değerlendirilmesi	38
3.5. İstatistiksel değerlendirme	38
3.6. Etik kurul onayı.....	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA	52
6. KISITLAMALAR.....	58
7. SONUÇ	59
KAYNAKÇA.....	61

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: NAYKH spektumu ve en sık eşlik eden hastalıkları	3
Tablo 2: NAFLD klinik yelpazesi ve tanımları (23)	4
Tablo 3: Metabolik sendrom tanı kriterleri	9
Tablo 4:NAYKH olan hastalarında fibrozis derecesini saptamada kullanılan skorlar.....	20
Tablo 5: Ultrasonografide hepatosteatoz evreleri (23).....	23
Tablo 6: DM'in akut ve kronik komplikasyonları	35
Tablo 7: Hastaların klinik ve demografik bulguları	39
Tablo 8: Hastaların ultrason değerlendirilmelerinde hepatosteatoz bulguları.....	40
Tablo 9: NAYKH saptanan hastalara uygulanan yaklaşımlar.....	40
Tablo 10: Hastaların laboratuvar bulguları	41
Tablo 11: Hastaların hepatosteatoz evresine göre demografik verilerinin karşılaştırılması	42
Tablo 12: Tablo 12:Hastaların aldığı ilaçların hepatosteatoz evreleri ile ilişkisi.....	43
Tablo 13: Hepatosteatoz ve FIB-4 skoru ilişkisi	45
Tablo 14: Hastaların hepatosteatoz evresine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	46
Tablo 15: Hepatosteatoz evrelerine göre yaklaşımlar	47
Tablo 16: Hastaların FIB-4 skorlarına göre demografik verilerinin karşılaştırılması	48
Tablo 17: Hastaların FIB-4 skorlarına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	50
Tablo 18: FIB-4 skorlarına göre yaklaşımlar	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: MAFLD tanı kriterleri (Metabolik disfonksiyon ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı).....	10
Şekil 2: Alkolik olmayan steatohepatitin (NASH) karaciğer biyopsisi.	16
Şekil 3: FIB-4 Skorlaması	21

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALP: Alkalen Fosfataz

BKİ: Beden kütle indexi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CRP: C-reaktif Protein

DM: Diyabetes Mellitus

EASL: European Association for the Study of the Liver (Avrupa Karaciğer Çalışma Cemiyeti)

FDA: United States Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)

FIB-4: Fibrozis-4

GGT: Gama Glutamil Transferaz

HAART: Yüksek Aktiviteli Antiretroviral Tedavi

HCC: Hepatoselüler Kanser

HCV: Hepatit C Virüsü

HDL: High-density lipoprotein

HS: Hepatosteatoz

Hs-CRP: high sensitif C-reaktif protein

KAH: Koroner arter hastalığı

LDL: Low-density lipoprotein

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MS: Metabolik Sendrom

NAYK: Nonalkolik Yağlı Karaciğer

NAYKH: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NASH: Nonalkolik Steatohepatit

NFS: NAYKH Fibrozis Skoru

TG: Trigliserid

UDCA: Ursedoksikolik asit

USG: Ultrasonografi

VLDL: Very-low density lipoprotein

ÖZET

TİP 2 DİYABET TANILI HASTALARDA NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAYKH) FARKINDALIĞI VE TEDAVİSİNİN YÖNETİMİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Rümeysa Kantar

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 35330
Balçova/İzmir

GİRİŞ VE AMAÇ: Çalışmamızda Tip 2 DM tanısı olan hastalarda USG’de saptanan hepatosteatoz evresi ile çeşitli laboratuvar parametreleri ve FIB-4 skorları (AST, ALT, PLT, yaş) hesaplanarak NAYKH olan hastaların yönetiminin ve tedavi planlarının incelenmesi amaçlanmıştır. Hastaların NAYKH tespit edildiğinde eşlik eden hastalıkları, kullandığı ilaçlar, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının varlığı (retinopati, nefropati, nöropati, diyabetik ayak) kaydedilerek ve olası nedenler dışlandıktan sonra hastaya planlanmış olan farmakolojik ve non-farmakolojik yaklaşımlar incelenmiştir.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji polikliniğinde Tip 2 Diyabet tanısıyla takip edilen hastalardan Ocak 2018 ile Şubat 2021 tarihleri içinde Abdomen Ultrason yaptırmış olan 18 yaş üzerindeki 443 hasta dahil edildi. Hastaların USG de saptanan HS evreleri Grade 1-2-3 olarak gruplandırıldı. Hastaların demografik, laboratuvar özellikleri incelenmiştir ve gruplar karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalaması $54,74 \pm 11,2$ (23-86) olarak hesaplandı. Hastaların 224’ü (%51,6) kadın, 219’u (%49,4) erkekti. Ortalama diyabet süresi $9,42 \pm 7,33$ yıldır. 443 hastanın 115’inde (%26) grade 1 hepatosteatoz, 235’inde (%53) grade 2 hepatosteatoz ve son olarak 93 hastada da (%21) grade 3 hepatosteatoz saptanmıştır. HS evrelerine göre bakıldığında cinsiyete göre gruplar arasında anlamlı fark yoktu. HS evreleri ile BKİ arasında anlamlı fark gösterildi. (**p:0,000**). HS evre 1 olan hastalarda anlamlı farkla metformin daha fazla kullanılmıştı (**p: 0,007**). Hepatosteatoz evreleri ve AST, ALT, GGT, trigliserid ve hemoglobin değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon varken, HDL düzeyleri açısından HS evreleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Diyabet süreleri, diyabet komplikasyon oranları ve süreleri açısından gruplar benzerdi HS saptanması sonrası 229 hasta (%51,7) tedavisiz izlem yapılmış, en çok uygulanan yaklaşım tüm gruplarda diyetisyen görüşü alınması (n:149 %33,6) olmuştur. Ancak pioglitazon başlanan olgularda en fazla grade 3 HS olan olgular olup 22 hasta saptanmıştır. HS grupları arasında pioglitazon başlanmasına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p:0,002**). Hastaların FIB-4 skoru hesaplandığında en fazla hasta düşük riskli grupta olduğu görüldü. Düşük riskli gruplarda diyetisyen görüşü alınması anlamlı olarak farklı bulunmuştur (**p: 0,002**). FIB-4 skorları ile HS evresi arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

SONUÇ: Tip 2 DM hastalarında NAYKH prevalansı yüksektir ve farklı değişkenlere göre HS evreleri değişmektedir. FIB-4 skorları ile HS evresi arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Hepatosteatoz, Tip 2 Diyabetes Mellitus, Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, Ultrasonografi

ABSTRACT

EVALUATION OF NON-ALCOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD) TYPE 2 DIABETES PATIENTS: TREATMENT MANAGEMENT AND AWARENESS

Rümeysa Kantar, MD

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, 35330
Balçova/Izmir

INTRODUCTION AND AİMS: In our study, we aimed to show examine the management and treatment plans of patients with NAFLD and type 2 DM by calculating the hepatosteatosis stage detected on USG and blood glucose, HBA1c and FIB-4 scores (AST, ALT, PLT, age). When NAFLD was detected, concomitant diseases, presence of microvascular complications of diabetes (retinopathy, nephropathy, neuropathy, diabetic foot) were recorded and general approaches planned for the patient were examined.

METERİAL AND METHODS: The study included 443 patients over the age of 18 who had Abdominal Ultrasound between January 2018 and February 2021, among the patients followed up in Dokuz Eylül University Endocrinology outpatient clinic with the diagnosis of Type 2 Diabetes. The HS stages detected on USG of the patients were grouped as Grade 1-2-3. Demographic and laboratory characteristics of the patients were examined and the groups were compared.

RESULTS: The mean age of the patients was calculated as 54.74 ± 11.2 (23-86). Of the patients, 224 (51.6%) were female and 219 (49.4%) were male. The mean duration of diabetes was 9.42 ± 7.33 years. Grade 1 hepatosteatosis was found in 115 (26%) of 443 patients, grade 2 hepatosteatosis in 235 (53%) and finally grade 3 hepatosteatosis in 93 patients (21%). Considering the HS stages, there was no significant difference between the groups according to gender. There was a significant difference between HS stages and BMI. ($p:0.000$). Metformin was used significantly more in patients with HS stage 1 ($p: 0.007$). When hepatosteatosis stages and AST, ALT, GGT, triglyceride and hemoglobin values were compared, there was a statistically positive correlation between the groups, while a negative correlation was found between HS stages in terms of HDL levels. The groups were similar in terms of duration of diabetes, diabetes complication rates and durations. After the detection of HS, 229 patients (51.7%) were followed up without treatment, and the most applied approach was to get a dietitian's opinion ($n:149$ 33.6%) in all groups. However, in the cases in which pioglitazone was started, the most cases with grade 3 HS were 22 patients. There was a statistically significant difference between the HS groups compared to starting pioglitazone ($p:0.002$). When the FIB-4 score of the patients was calculated, it was seen that the highest number of patients were in the low-risk group. Obtaining the opinion of a dietitian in low-risk groups was found to be significantly different ($p: 0.002$). There was no significant difference between FIB-4 scores and HS stage.

CONCLUSİONS: NAFLD prevalence is high in type 2 DM patients and HS stages vary according to different variables. There was no significant difference between FIB-4 scores and HS stage.

KEYWORDS: Hepatosteatosis, Type 2 Diabetes Mellitus, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Ultrasonography

1. GİRİŞ VE AMAC

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH); aşırı alkol alımı olmayan, karaciğer yağlanmasına sebep olacak ilaç kullanımı olmayan bireylerde, bazı kalıtsal hastalıklar gibi karaciğerde yağ birikimine sebep olan ikincil sebepler dışlandıktan sonra tespit edilen karaciğer yağlanması olarak tanımlanmaktadır.(1)

Tüm dünyada, NAYKH'nın insidansı coğrafik bölgelere göre değişmekle birlikte %5-30 arasındadır ve son yıllarda insidansı hızla artmıştır. NAYKH sıklığı son yirmi yılda 2 katına çıkarken diğer kronik karaciğer hastalıkları insidansı azalmış ya da değişmemiştir. Buna bağlı olarak önümüzdeki yıllarda NAYKH'nın doğrudan ya da dolaylı tıbbi masraflarının %26 oranında artacağı öngörülmektedir(2).

NAYKH iki gruba ayrılabilir: ilk olarak NAYKH ve ikinci olarak steatozun iltihaplanma ve balonlaşmanın eşlik ettiği NASH'tir. NASH karaciğerle ilişkili ölüm için en önemli risk faktörü olan karaciğer fibrozisine sıklıkla ilerler. NASH'li kişilerde NAYKH'lı olanlara kıyasla; karaciğerin dekompanseasyonu ve hepatoselüler karsinom (HCC) dahil ileri karaciğer hastalıklarına ilerleme olasılığı çok daha yüksektir. Diyabetes mellitus, obezite, yaş artışı ve NASH varlığı siroza ilerleme için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.(3)

NAYKH ile metabolik sendromu oluşturan diyabet, obezite, hiperlipidemi gibi diğer hastalıklar arasında net bir ilişki olduğu çalışmalarla tespit edilmiştir(4). Hepatik steatoz risk artışıyla ilişkili durumlar arasında insulin rezistansı, obezite, Tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi, bazı ilaçlar, nütrisyonel faktörler, metabolik hastalıklar, enfeksiyonlar, bazı endokrinolojik bozukluklar yer almaktadır (5).

Diyabet ve NAYKH karşılıklı risk faktörleridir ve birlikte ortaya çıktıklarında, çalışmalarda gösterilen diyabetin yönetilmesinin daha zor olduğunu ve NAYKH'nın ilerleme olasılığının daha yüksek olduğunu(6). NAYKH'nın da prediyabetik bireylerde görülebileceğinden NAYKH saptanan hastalarda diyabet varlığı araştırılmalı ayrıca diyabetik bireyler NAYKH yönünden takip altında olmalıdır.

Türkiye'de obezite %40, Tip 2 DM %15-20 oranında görülmektedir. Ayrıca NAYKH hastalarının %15 kadarının normal vücut kitle indeksine sahip olduğu düşünülürse hastalık tanı alan orandan çok daha önemli boyutlarda görülmektedir.

Tip 2 DM hastalarının %50-80'inde, obez hastaların yaklaşık %70'inde farklı sebeplerle yapılmış karaciğer görüntülemelerde NAYKH düşündürecek bulgular tespit edildiğine dair çalışmalar mevcuttur(7)(8). Tip 2 DM hastalarına kıyasla benzer yaş, cinsiyet ve vücut kütle indeksi olan diyabetik olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında hepatik steatoz saptanma oranı

yaklaşık %80 daha fazla bulunmuştur(9) . Tip 2 DM hastalarında NAYKH insidansında artış saptanmakla birlikte, hastalığın ağır formlarına dönüş de sık görülür. Diyabetli hastalarda karaciğer sirozu ve primer hepatosellüler kanser (HCC) prevalansının 2-4 kat daha fazla olduğunu göstermiştir.

Karaciğer fibrozunun kapsamını doğru bir şekilde değerlendirmek, prognoz ve klinik karar verilmesinde çok önemlidir. Biyopsi kabul edilen altın standart olmasına rağmen, invaziv olması, masrafı, örnekleme hatası, yorumlamadaki değişkenlik ve fibrozis izlemi için tekrarlamının zorluğu nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Bu sınırlamalar nedeniyle, karaciğer fibrozisini evrelemek ve takibinde kullanmak amacıyla non-invaziv araçlar geliştirilmiştir.(10)

NAYKH ve diğer karaciğer hastalıkları olan hastalarda ileri fibrozisi belirlemek için basit klinik laboratuvar indekslerine dayanan birkaç klinik skorlama sistemi önerilmiştir. Bunlara aspartat aminotransferaz (AST)-trombosit oran indeksi (APRI) (11),AST/alanin aminotransferaz (ALT) oranı(12), BARD skoru(13), FIB-4 skor (14)ve NAFLD fibrosis skoru (15)dahildir.

EASL-EASD-EASO 2016; EASL 2021 NAYKH Tedavi Kılavuzu ve ADA 2022 kılavuzu Tip 2 DM olan ve prediyabetik hastalarda NAYKH taranmasını önermektedir. Retinopati, nefropati, nöropati diyabetin iyi bilinen ve sıkı takip edilmesi hedeflenen komplikasyonları olsa da klinik pratikte NAYKH göz ardı edildiği düşünülmektedir. En zor kısmı ise günlük pratikte kanıtlanmış ve kolayca ulaşabilecek bir tanı yöntemi olmamasıdır, örneğin yüksek aminotransferaz düzeyleri ile tarama yapmak birçok NAYKH olan hastanın gözden kaçmasına neden olur(16).

Çoğu klinisyen NAYKH dan şüphe ettiği durumda yapılması gerekenler konusunda yeterince bilgi sahibi değildir. Hangi hastaların karaciğer sirozuna ilerleme riski olduğu ya da kardiyovasküler risk taşıdığı belli olmadığı gibi ilerleyici olmayan basit steatoz gelişebileceğini bilmek çok önemlidir.

Gelecekte NAYKH'daki kötü prognozla bağlantı gösteren tanımlayıcı yeni plazma biyobelirteçlerinin keşfi ve daha etkin karaciğer görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi ile ve genetik testlerin de tanıya yardımcı olması beklenmektedir. Özellikle Tip 2 DM hastalarda diğer mikrovasküler komplikasyonlar gibi rutin olarak taranmasına olanak sağlanacaktır.

NAYKH olan hastaların yönetimi, kronik karaciğer hastalığının tedavisi ile eşlik eden obezite, hiperlipidemi, insülin direnci ve Tip 2 DM gibi metabolik komorbiditelerin de tedavisini içermektedir ve bu tedavi yöntemleri yaşam tarzı değişikliklerinden ve farmakoterapilerden oluşmaktadır (17).

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji polikliniğinde takip edilen Tip 2 DM tanısına eşlik eden Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı sıklığını tespit etmek, sıklığını etkileyen faktörleri saptamak ve NAYKH tanı ve takibinde FIB-4 skorlamasından faydalanılarak verilen tedavi yaklaşımlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanımı

Hepatositlerde yağ oranı %5'ten fazla olduğu zaman karaciğer yağlanmasından bahsedilmektedir. NAYKH; alkol alımı (erkeklerde >30 g/gün, kadınlarda >20 g/gün), yağlanmaya sebep olan ilaç kullanımı ya da hereditör hastalıklar gibi karaciğerde yağ birikimine sebep olan sekonder nedenler olmaksızın karaciğer yağlanması olarak tanımlanmaktadır(1)(18).

NAYKH histolojik olarak non-alkolik yağlı karaciğer olarak tanımlanan %5 veya daha fazla hepatik steatoz ile birlikte balonlaşma dejenerasyonu formunda hepatoselüler hasar kanıtının olmaması ve NASH olarak tanımlanan %5 veya daha fazla hepatik steatoza fibroz olsun veya olmasın inflamasyon ve hepatoselüler hasar kanıtlarının eşlik etmesi tablolarına ayrılmaktadır. Karaciğer yağlanması radyolojik ya da histolojik olarak tespit edilebilir ve NAYKH tanısı koyabilmek için alkol dahil karaciğer hasar verecek ve karaciğer yağlanmasına neden olacak sekonder nedenleri dışlanması gereklidir(1).

Tablo 1: NAYKH spektumu ve en sık eşlik eden hastalıkları

Hastalık	Sınıflama	En sık eşlik eden hastalıkları
NAYKH	NAYK • Saf steatoz • Steatosiz ve orta lobular inflamasyon NASH • Erken NASH: yok ya da orta fibrosis (F0-F1) • Fibrotik NASH: Önemli (> F2) ve ileri (F3, köprüleşme) fibrosis • NASH-siroz (F4) Hepatoselüler karsinom	• Alkolik yağlı karaciğer hastalıkları • İlaç ilişkili yağlı karaciğer hastalıkları • HCV ilişkili yağlı karaciğer (genotip 3) • Hemokromatoz • Otoimmün hastalıklar • Çölyak hastalığı • Wilson hastalığı • A/hipo-betalipoproteinemik lipoatrofi • Hipopitüitarizm, hipotiroidizm • Açlık, total parenteral nütrisyon • Yenidoğan metabolik hastalıkları

(16)

NASH karaciğerde yağlanma ile birlikte hepatosellüler balonlaşma ve inflamasyonun olduğu, fibrozisin de görülebileceği bir hastalıktır, NASH siroz ve HCC'ye progrese

olabilir(19)(20). NAYKH tanılı hastalarda önde gelen ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklar olmasına rağmen steatohepatit ve siroz gelişimiyle hepatoselüler karsinom (HCC) dahil karaciğer ilişkili sebeplerle mortalite oranı artmaktadır (21).

NAYKH tanısı koymadan önce dışlanması gereken durumlar: viral hepatitler (özellikle hepatit C genotip-3), alkolik yağlı karaciğer hastalığı (alkol alımı erkekler için >30 g ve kadınlar için >20 g) ilaçlar (amiodaron, kortikosteroidler, metotreksat, tamoksifen, sentetik östrojenler, valproik asit, intravenöz tetrasiklin, and highly active antiretroviral ilaçlar(HAART)), diğer hastalıklar (Wilson hastalığı, hemokromatozis, çölyak hastalığı, Andersen hastalığı, Weber-Christian hastalığı, lipodistrofiler, hipobetalipoproteinemi, abetalipoproteinemi), metabolik hastalıkları (yenidoğanın metabolik hastalıkları, kolesterol ester depo hastalıkları, glikojen depo hastalıkları, abetalipoproteinemi, lizosomal asit lipaz eksikliği, Reye sendromu) beslenme ile ilgili durumlar (uzun süreli açlık ve parenteral nütrisyon almak (5,22).

Tablo 2: NAFLD klinik yelpazesi ve tanımları (23)

NAYKH Alkol kullanımı ile ilişkisi olmayan hastalarda karaciğerde anormal derecede yağ birikimi ile prezentasyon gösteren yağlı karaciğer, NASH, karaciğer sirozu ve HCC'ye kadar uzanan geniş bir klinik tablodur.
NAYK Sadece yağlanma şeklinde olabileceği gibi, balonlaşma olmaksızın, hafif derecede lobüler inflamasyon ve yağlanmanın olduğu durumdur. Bazı olgularda fibrozis görülebilirken, özellikle lobüler inflamasyon olan olgularda bu durum daha fazla görülür.
NASH Karaciğer yağlanmasına inflamasyon ve balonlaşmanın beraber eşlik etmesi durumudur. Fibrozis görülme olasılığı belrigin artmıştır. NASH, NAYKH'nın ilerlemiş hali olarak kabul edilir.
NASH sirozu Daha önceden bilinmekte olan ya da yeni saptanan karaciğer yağlanması/steatohepatit olan hastalarda siroz bulunmasıdır.
HCC NAYKH zemininde gelişen hepatosellüler kanser kliniğidir. NASH zemininden siroz saptanmadan da hepatosellüler kanser görülebilmektedir.

Özetle NAYK, karaciğerin yağlanması ile karakterize olup parankimin %5'inden fazlası etkileyen bir tablodur ancak hepatosit hasarına dair bir bulgu yoktur. NASH ise histolojik olarak nekroinflamatuvar bir süreç başladığı ve steatoz zemininde karaciğer hücreleri hasar gördüğü bir antitedir(24).

2.2. Epidemiyoloji

Kronik karaciğer hastalıkları dünya çapında yılda yaklaşık 2 milyon ölümden sorumlu olup bu ölümlerin yarısı siroz komplikasyonlarına ve diğer yarısı da hepatoselüler karsinom (HCC) ve viral hepatitlere bağlıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2019 yılı verilerine göre dünyada tüm ölüm nedenleri arasında karaciğer sirozu 11. sıradadır (25)(26). Karaciğer sirozunun en sık nedenleri Batı ülkelerinde NAYKH ve alkole bağlı karaciğer hastalıkları öne çıkarken, doğuda hepatit B karaciğer sirozunun en sık nedeni olarak görülür(27).

NAYKH dünya genelinde yaygın olarak görülmekle birlikte batı ülkelerinde en sık görülen karaciğer bozukluğudur. Tüm dünyada genel popülasyonda NAYKH sıklığı %20-30 olarak bildirilmektedir.

8,5 milyon kişiyi kapsayan geniş meta-analiz yapılan bir çalışmanın sonucunda tüm dünyanda NAYKH prevalansı Afrika kıtasına %13,48, Asya kıtasında %27,37, Avrupa kıtasında %23,71, Kuzey Amerika'da %24,13, Güney Amerika'da %30,45, Orta doğu bölgesinde %31,74, dünya genelinde de %25,24 olarak saptanmıştır. NAYKH hastaları arasında bir klinik endikasyonla karaciğer biyopsisi yapılanlarda NASH prevalansı %59.1 saptanırken herhangi bir özellikli endikasyon olmaksızın (karaciğer donörlerinde random biyopsi gibi) yapılan karaciğer biyopsilerinde NASH prevalansı %6.6 ile %29.8 arasında bulunmuştur (28).

Ülkemizde NAYKH'nın genel popülasyondaki prevalansına ilişkin yeterli epidemiyolojik veri bulunmamaktadır. Tahmini prevalansın ülkemizde en az %20 düzeyinde olduğu düşünülmektedir. Tip 2 DM'li hastalarda %58 metabolik sendrom tanısı alan hastalarda %70 oranında NAYKH bildirilmiştir. Hastalık en sık obezite ve Tip 2 DM gelişme riski yüksek olduğu 40-50 yaş grubunda karşımıza çıkar. NAYKH prevalansının ülkeden ülkeye farklılık gösterse de yapılan çalışmalarda pediatrik yaş gruplarında yaklaşık %2,6-15; genel popülasyonda %20-30, morbid obezlerde %75-95 olasılıkla karşımıza çıkar(2).

NAYKH prevalansı tüm dünyada artma eğiliminde olup bu artış, toplumdaki obezite artışı ile paralellik göstermektedir. NAYKH prevalansı erkeklerde daha yüksektir ve yaşla birlikte artış göstermektedir. Obez erişkinlerde %80-90, diyabetli hastalarda %30-50 ve hiperlipidemili hastalarda %90'a kadardır. Çocuklarda NAYKH prevalansı %3-10 iken, obez çocuklarda %40-70'e çıkmaktadır. NAYKH'nın insidansı net olarak tanımlanmamış olmakla beraber, hastaların büyük kısmında NASH gelişmediği kabul edilmektedir. NAYKH insidansı batı ülkelerinde daha yüksek görülmesinin sebebinin yaşam tarzına bağlı olduğu düşünülmektedir(29). Ultrasonografi ile yapılan çalışmalarda %19-36, histolojik olarak ise

%10-30 oranında görülmektedir. Magnetik rezonans spektroskopi ile yapılan çalışmalarda prevalans %31 sıklıkta bulunmuştur(30).

2.3.Etiyoloji

NAYKH'nın etyolojisinde başlıca metabolik sendrom bileşenlerinin ve yaşam tarzının etkili olduğu gösterilmekle birlikte, hastalığın etyolojisinde iyatrojenik, genetik faktörlerin, metabolik bozuklukların ve bazı ilaçların da yer aldığı çalışmalarla gösterilmiştir.

Yapılan bit çalışmada NASH'in, obez hastalara uygulanan jejunoileal by-pass ameliyatı ile ilişkisi tespit edilmiştir(31). Bu grup hastalar, progresif karaciğer hastalığına ve siroza yatkındırlar. Karaciğer yetmezliği ile ilişkisinden dolayı bu prosedürden uzaklaşmıştır. NAYKH ayrıca, geniş ince bağırsak rezeksiyonu, gastropласти ve biliyopankreatik diversiyon gibi diğer cerrahi prosedürlerden geçen hastalarda da tanımlanmıştır. İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma ve divertikülozisin de NASH hastalarında daha yüksek prevalansa sahip olduğu gösterilmiştir(32)

2.3.1. Risk Faktörleri:

Genetik, demografik, klinik ve çevresel faktörlerin kombinasyonu, NAYKH gelişmesinde rol oynadığı bilinmektedir.

Belirlenmiş risk faktörleri; obezite, Tip 2 DM, hipertrigliseridemi ve metabolik sendrom iken, şüpheli risk faktörleri arasında hipotiroidizm, hipopituitarizm, hipogonadizm, obstrüktif uyku apne hastalığı, polikistik over sendromu, total parenteral beslenme, pankreatoduodenal rezeksiyon, aşırı fruktoz alımı, hızlı kilo kaybı ve genetik nedenler (PNPLA3 ve TM6SF2 geni) bulunmaktadır(33).

2.3.1.1. Dislipidemi: Endokrinoloji kliniklerinde takipli dislipidemili hastalarda NAYKH oranının yaklaşık %50 olduğu bildirilmektedir (34). NAYKH hastalarında serum trigliserid (TG) yüksekliği ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düşüklüğü olduğu bilinmektedir (35). NAYKH tanılı hastalarda düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol yüksekliğinin %65'lerin üzerinde olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (36).

2.3.1.2. Yaş: NAYKH ve NASH sıklığı yaşla beraber artmaktadır(37).Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması (NHANES) 3'e göre erkelerde 30-40 yaş aralığında %16,1'inde, 41-50 yaş aralığında %22,3'ünde, 51-60 yaşlarında %29,3'ünde ve 60 yaşın üzerindekiilerin %25,4'ünde NAYKH saptanmıştır. Kadınlarda ise NAYKH görülme sıklığı özellikle postmenapozal dönemde belirgin olarak arttığı görülmekle birlikte 30-40 yaş aralığında %12,5, 41-50 yaş aralığında %16,1, 51-60 yaş aralığında %21,6 ve 60 yaş üzerindeki %25,4 oranında

NAYKH görülme sıklığı izlenmektedir. Postmenapozal dönemde kadın ve erkek hasta oranları birbirine yaklaşmaktadır (38).

Frith ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada biyopsi ile NAYKH tanısı alan hastalar yaşlı (60 yaş ve üstü), orta yaşlı (50-60 yaş aralığı) ve genç (50 yaş altı) olarak üç gruba ayrılmış ve NAYKH ve fibrozis prevalansının yaşla ilişkisi olduğu gösterilmiştir(39). Ancak ileri yaşlı hastalarda hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite gibi diğer NAYKH risk faktörlerinin daha fazla eşlik edebileceği unutulmamalıdır (40).

2.3.1.3. Cinsiyet: Bazı genel popülasyon temelli olmayan çalışmalarda NAYKH açısından kadınlar da daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (41). Karaciğer biyopsisi ile NAYKH tanısı alan 220 hasta ile yapılan bir çalışmada kadınlar %40 erkekler %60 oluşturmuştur(42). 2980 hastanın katılımıyla yapılan bir çalışmada erkek / kadın oranı 1:2.45 olarak görülmüş ve NAYKH için bakılan parametrelerde anlamlı fark yoktur (43). Çalışmalar incelendiğinde cinsiyetin NAYKH üzerine etkisi net değildir.

2.3.1.4. Nutrisyonel Faktörler, Sigara ve Yaşam Tarzı: Yüksek kalorili diyet, doymuş yağlardan ve rafine karbonhidratlardan zengin batı tarzı diyetler, şekerle tatlandırılmış içecekler, sedanter yaşam tarzı, kilo alımı ve obezite NAYKH patogenezinde etkili olduğu çalışmalarda detaylı şekilde gösterilmiştir(44). Ayrıca yüksek ölçüde fruktoz tüketiminin (denovo lipogeneze artma) NASH ve ileri fibrozis riskini artırabildiği de görülmüştür(45).Yapılan bir çalışmada, NAYKH derecesi, fiziksel aktivitenin azaldığı hastalarda artmakta olduğu sonucuna ulaşılmıştır (46).

Pasif ve yoğun aktif sigara içiciliğinin NAYKH hastalığı ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bilinmektedir. Aktif sigara içiciliği ile BKİ'nin artışı ile NAYKH prevalansına artış etkisi olmaktadır. Genel popülasyonda tütün içiciliği ve fazla kilolu/obez olma görece yaygın olduğundan, bu risk faktörlerinden kaçınmayı teşvik eden programların kronik hastalık yatkınlığı ve mortaliteye azaltabileceği düşünülmektedir (47).

2.3.1.5. Genetik

Karaciğer yağlanması patogenezi çok faktörlüdür, ancak ikiz ve ailesel çalışmalar, genetik duyarlılık tam olarak açıklanmayan önemli kalıtsallık olduğunu göstermektedir. Monozigotik ikizler arasında, fibroz ve steatoz derecesi de dahil olmak üzere hastalık şiddeti uyumu dizigotik ikizlerdekinden daha fazla bulunmuş olması ile genetik etmenlerin rolü olduğu düşünülmüştür (48). Bu genetik arka planlar NAYKH patolojisini etkilemektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda PNPLA3, TM6SF2, LYPLAL1, GCKR, LPIN1, PPAR- α başta olmak üzere birçok genin çeşitli mekanizmalarla NAYKH ile ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur(48).

Genetik araştırmalarda bazı genetik varyantlar ve polimorfizmlerin varlığının NAYKH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PNPLA-3 (protein-3 içeren patanın benzeri fosfolipaz domain/adiponutrin/acilgliserol O-aciltransferaz/kalsiyum bağımsız fosfolipaz A2 epsilon) alelinde tek nükleotid polimorfizm rs738409 CG varyantının NAYKH açısından en önemli genetik komponent olduğu düşünülmektedir ve karaciğerde lipid depolanması ve NAYKH histolojik ciddiyetinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (49).

TM6SF2 (transmembran 6 superailisi ye 2) geni rs58542926 varyantlarındaki çeşitli mutasyonların karaciğer trigliserid içeriğinde artışla beraber dolaşımdaki lipoprotein içeriğinde azalmaya neden olarak NAYKH progresyon riskini arttırdığı gösteren yayınlar mevcuttur (50). GCKR (glukokinaz düzenleyici gen) geni üzerindeki rs780094 varyantının karaciğerde lipid birikimiyle orta düzeyde ilişkili olduğu ile ilgili araştırmalar mevcuttur (50).

2.3.1.6. Irk ve Etnisite: NAYKH prevalansı çeşitli etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir. NAYKH, en sık Orta Doğu lkelerinde görülürken sonrasında Hispanikler, Asyalılar, Kafkasyalılar ve daha az sıklıkla Afrikalı Amerikalılar bu sırayı izler (48).

12454 hastanın katılımıyla yapılan bir çalışmada NAYKH, Hispanik olmayan beyazlara (%17.8) ve Hispanik olmayan siyahlara (%13.5) (p: 0.001) kıyasla Meksikalı Amerikalılarda (%24.1) ve kadınlara (%15.8) kıyasla erkeklerde (%20.2) daha yaygın (P<0.001) olarak grlmştir(43).

NAYKH prevalansı, özellikle popülasyona dayalı kohortlarda yapılan bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri’nde son derece yaygın saptanmıştır. Her 6 Amerikalı bireyden birinde ve her 2 yüksek riskli bireyden birinde NAYKH varlığı tespit edilmiştir. NAYKH prevalansı Hispaniklerde en yüksek düzeyde olup siyahilerde en düşük oranda gözlenmektedir ancak ilerlemiş fibrozis açısından etnik gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. NAYKH’nda ırksal/etnik farklılıkların siroza progresyonu ve mortalite üzerine etkilerine dair veriler çelişkilidir (51)

2.3.1.7. İlaça bağlı faktörler:

- **Glukokortikoidler:** Hiperglisemiye neden olurlar; karaciğerde glukoneogenezin artması, adipoz dokuda glikoz alımının inhibisyonu ile plazmada serbest yağ asitlerinin artmasına ve karaciğer yağlanmasıya neden olur(52).
- **Nükleozit analogları:** HIV ile enfekte kişileri tedavisinde kullanılan antiretroviral tedavi rejimleri (zidovudin, stavudin, fialuridin) mitokondriyal beta oksidasyonu bozarak hepatositlerde yağlanmasıya neden olur. Bu ilaçları alanların izlenmesi

gereklidir, bu ilaçların birçoğu hiperlipidemi ve insülin direncine yol açmaktadır ve bu iki durumun da NASH gelişiminde etkisi bilinmektedir.

- **Diğer ilaçlar:** Metotreksat sentetik antimetabolit bir ajandır. Oksijen radikallerinin meydana getirdiği oksidatif stres nedeniyle uzun süreli tedavilerde progresif olarak hepatik steatoz, fibroz ve siroz görülebilir. Ayrıca tamoxifen, amiodarone, diltiazem, valproik asit ve aspirin kullanımı ile de karaciğer yağlanması gelişebileceği gösterilmiştir(53).

2.3.2. Metabolik Sendrom (MS)

Metabolik sendrom tanı kriterleri arasında farklı zamanlarda yeni kriterler belirlenmiş olup en çok kullanılanı National Cholesterol Education Program/ Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) ve International Diabetes Federation (İDF) tanı kriterleridir(54).

Tablo 3: Metabolik sendrom tanı kriterleri

NCEP/ATP III 2001 (2005 güncellemesi)	IDF 2006
3 parametrenin varlığı • Açlık glukozu >100 mg/dl • Hipertrigliseridemi >150 mg/dl • Düşük HDL <40mg/dl(E) <50mg/dl(K) • Hipertansiyon >130/85 mmHg veya tedavi altında olmak • Santral obezite bel çevresi >102 cm (E), >88 cm (K)	Santral obezite bel çevresi >94 cm (E), 80 cm (K) +2 parametre • Trigliserid >150 mg/dl veya tedavi altında olmak • HDL<40 mg/dl (E), 50 mg/dl (K) veya tedavi altında olmak • Hipertansiyon >130/85 mmHg, veya tedavi altında olmak • Açlık kan şekeri >100 mg/dl veya tip 2 DM tanısı

(54)

NAYKH, bazı çalışmalarda karaciğer hastalığından daha çok, metabolik sendromun karaciğer komponenti olarak kabul edilmesi fikri ortaya atılmıştır(55).

Metabolik sendrom varlığı, NAYKH ve NASH için tek başına en güçlü risk faktörü kabul edilir. Metabolik sendrom; artmış bel çevresi (obezite), hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon ile karakterize bir tablodur ve bu beş kriterden üçü metabolik sendrom tanısı koymak için gereklidir. Metabolik sendromun özellikleri ve NAYKH ilişkisi iki yönlü bir etkileşim olarak düşünülür (56).

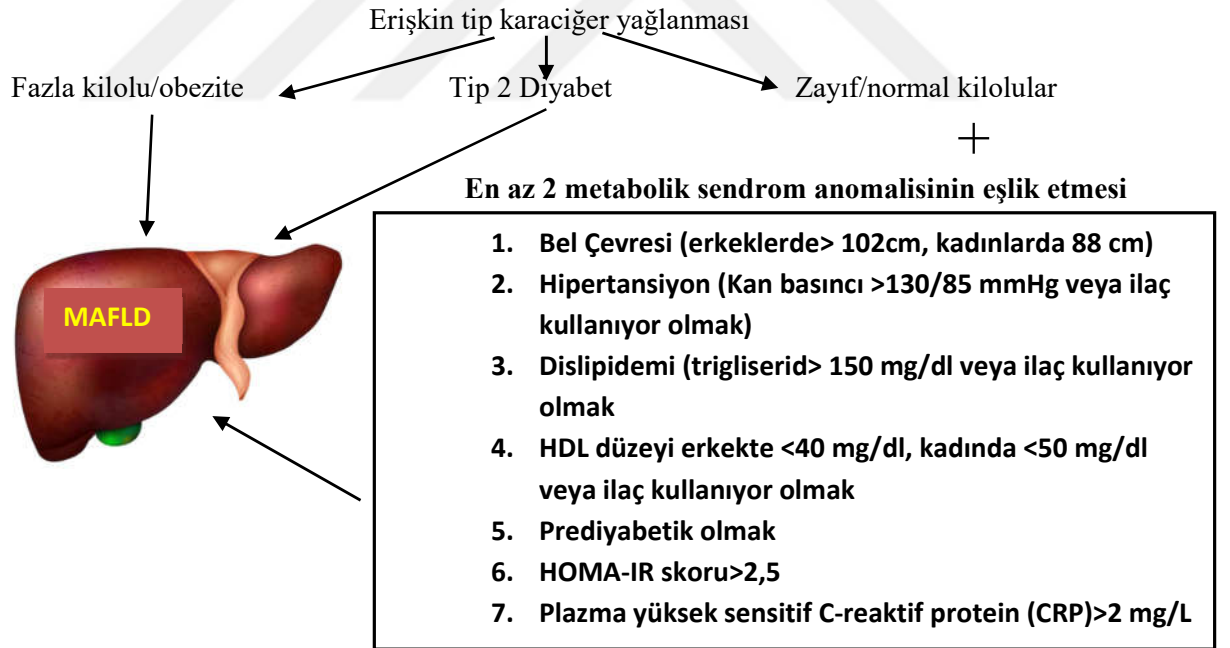
Sahip olunan metabolik sendrom kriteri sayısı arttıkça NAYKH insidansının da arttığı belirtilmiştir (57).NAYKH, insülin direnci (58), visseral obezite (59), dislipidemi (60) ve DM (55) ile bağlantılı olan MS ile yakından ilişkili saptanmıştır. NASH ve basit karaciğer yağlanması olgularında metabolik sendrom prevalansı literatüre göre %22.8-88'dir(61)(62).

Yapılan bir çalışmada ise karaciğer yağlanması ile BKİ arasında ilişki saptanmamıştır ve zayıf hastalar da dahil olmak üzere insülin direnci olan ve diyabet ya da hipertansiyon gibi genetik kusurlarla olabilecek hastalıkları olan hastalar olduğu düşünülmüştür (62).

Başka bir çalışmada non-diyabetik NAYKH tanılı hastalarda metabolik sendrom prevalansı değerlendirilirken, karaciğer biyopsisi yapılan hastaların %73'ünde NASH saptanmış, bu hastaların da %88'inde metabolik sendrom görülmüştür. NAYKH tanılı hastalarda MS varlığı, bu hastalarda NASH oluşma riski ile ilişkili görülmektedir (63).

MS'nin tüm komponentleri karaciğerde yağlanması olan hastalarda saptanan bulgular ile çoğu zaman korelasyon gösterdiğinden, metabolik sendrom tanısı olan tüm hastalarda NAYKH taraması da yapılmalıdır. Aynı zamanda NAYKH saptanmış hastalarda da MS komponentleri araştırılmalıdır(16).

2020'de karaciğer yağlanması, aşırı alkol tüketiminin ve karaciğer hastalığının bilinen diğer nedenlerinin yokluğunun getirdiği negatiflikten ayrılarak daha pozitif yönlü bir şekilde metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalığına (MAFLD) yeniden tanımlandı. MAFLD'nin ikinci tanımı, hepatik steatoz ve aşırı kilo/obezite, T2DM veya ek dışlama kriteri olmaksızın metabolik anormallikler gibi en az bir başka durumun varlığına dayanmaktadır(64).



Şekil 1: MAFLD tanı kriterleri (Metabolik disfonksiyon ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı) (64)

2.3.3. İnsülin direnci ve NAYKH ilişkisi

Yağlı karaciğer oluşum patolojisinde insülin direncinin iki esas mekanizması rol oynar. Bunlar hiperinsülinemi ve plazmada artmış serbest yağ asitlerinin karaciğere ulaşmasıdır. Adipositler insülin ve plazma serbest yağ asidi miktarındaki değişimlere hassastır. Plazma

insülin seviyesindeki minimal bir değişiklik plazmada serbest yağ asitlerinin miktarına etki eder (65).

Karaciğere ulaşan serbest yağ asitlerinin %60'tan fazlası adipoz dokuda insülin direncinde artan lipoliz sonucunda gelişir. İnsülin direncinde adiponektin düzeyindeki azalma, hepatositlerdeki serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonunu ve insülinin hücre içerisindeki sinyalizasyon yolunu bozarak yağlanmayı artırır. Sonuç olarak adipositteki insülin direnci varlığı, plazma serbest yağ asiti havuzunu artırması ve adiponektini azaltması sebebi ile NAYKH için önemli bir risk faktörüdür (66).

İnsülin direnci varlığında hepatositlerde glikojen depolanması yolu bozulacağından, glukozdan denovo lipogenez artar ve NAYKH oluşmasına katkı sağlar (67). İnsülinin normal şartlarda lipogenezini arttırması nedeni ile insülin direncindeki hiperinsülinemi yağlanmaya neden olur. Hiperinsülineminin derecesi ile NAYKH'daki karaciğer yağlanmasının derecesi arasında ilişki görülmüştür(68).

Normal BKİ'ye sahip olup, ultrasonda steatoz saptanan hastalarda insülin direncine bağlı gelişen yağlanmayı saptamak için Homeostatic Model Assessment-İnsülin Rezistansı (HOMA-IR) hesaplanarak IR-ilişkili NAYKH tanısı için kullanılabilir. HOMA-IR takibi yapılması seçilmiş hastalarda NASH ve fibrozis progresyonunu da belirlemeye yardımcı olur(55).

2.3.4. Obezite ve NAYKH ilişkisi

Obezite, vücut kompozisyonunda anormal miktarda yağ birikmesi veya göreceli olarak yağ oranının artması ile karakterize bir hastalıktır. Yağ dokusu, insülin direncinin oluşmasında adeta endokrin bir organ gibi davranarak önemli rol oynar. Adipoz dokudan üretilen bazı sitokin-kemokinler (Leptin, adiponektin, TNF alfa, kompleman komponentleri, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), renin anjiotensin sistem proteinleri ve rezistin) insülin direncine ve inflamasyona neden olur. Makrofajların ürettiği bu maddeler NAYKH olan hastalarda insülin direncine katkı sağlar ve yağ dokusu fazla olan obez hastalarda bu süreç daha dramatik ilerler(69)(70).

Obezite nedeni ile adipoz dokuda artan yağlar, adipositlerin fonksiyonunu bozar. Zaman içerisinde anormal adipokin salınımı başlar. Bu adipokinler arasında proinflamatuvar sitokinlerden TNF alfa, interleukin-6, plazminojen aktivatör inhibitör-1, rezistin ve monosit kemoatraktan protein-1(MCP-1) sayılabilir. Tüm bu faktörler adiposit ve hepatositlerde insülin direncinin sebebidir. Adipositte insülin direnci ile hormon sensitif lipaz aktivitesi artar ve kontrolsüz hızlanmış lipoliz başlar. Plazmada serbest yağ asitleri artar adiponektin azalır. Karaciğer yağlanmasına zemin oluşmuş olur. Özellikle visseral obezite, NAYKH gelişimi ve

prognozunda önemli etkenlerden birisidir. BKİ, bel çevresi ve visseral obezite, NAYKH'nın varlığı ile pozitif korelasyon göstermektedir.

Obezite şimdiye kadar NAYKH ile en çok ilişkilendirilmiş ve üzerinde çalışılmış risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Bariyatrik cerrahi geçiren morbid obez hastalar incelendiğinde değişik çalışmalarda %95'e kadar çıkan NAYKH oranları bildirilmektedir (71). Bununla beraber sadece morbid obezite değil obezitenin tüm spektrumunda NAYKH oranlarının normal kilodaki popülasyona göre yüksek olduğu bildirilmektedir (1).

Karaciğer donörlerinden, yapılan otopsi sonuçlarından ve klinik karaciğer biyopsilerinden alınan verilere göre steatoz ve steatohepatit prevalansı normal kilolu insanlarda %3 ila %15 arasında iken, VKİ 30-39,9 kg/m² olanlarda %20 ila %65 arasında, VKİ ≥ 40 kg/m² olanlarda ise %40 ila %85 arasında saptanmıştır(72)(73).

2.4. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Patogenezi

NAYKH patogenezinde hem çevresel hem de genetik faktörler rol oynadığı bilinmektedir ve bu ilişki net olarak aydınlatılamamıştır. Ancak en çok desteklenen teori, insülin direnci ile başlayan karaciğer yağlanması ve buna bağlı steatohepatit gelişmesi teorisidir. Diğer teoriler temel olarak, steatohepatitin nekroinflamatuvar bileşenini göstermek için "ikinci vuruş" veya ek olarak oksidatif hasarın varlığıdır. Hepatik demir, leptin, antioksidan eksiklikleri ve bağırsak bakterilerinin tümü potansiyel oksidatif stresörler olarak öne sürülmüştür.

Normal sağlıklı bireylerde hepatositler yağların bir kısmını mitokondriyal beta-oksidasyon yolu ile metabolize eder bir kısmını da VLDL içinde paketler ve karaciğerden uzaklaştırır. Bu detoksifikasyon mekanizmalarında sorun gelişmesi ya da yetersiz olması hepatositlerde artmış yağ asidi ile kendini gösterir. Sonuç olarak artmış serbest oksijen radikalleri sonucu hücre içi oksidatif stres gelişir ve nekro-apoptoz tetiklenir. Kupffer hücre aktivasyonu başlar ve steatohepatit gelişir. İnflamasyon ve tetiklenen fibrozis süreci NAYKH'nın uzun dönem prognozunu belirleyen en önemli temel faktördür.

Hastalığın başlangıcının temeli ise trigliserit sentezinde, yıkımında ya da karaciğerden uzaklaştırılması basamaklarındaki dengenin bozulmasıdır. Bu süreçte hepatosit hasarına neden olan lipotoksisite inflamasyonu başlatır. İnsülin direnci varlığında adipoz dokudaki hormon bağımlı lipaz aktifleşir ve trigliseridler gliserol ve serbest yağ asitlerine parçalanır (74). Diğer serbest yağ asidi kaynağı enterositlerden fazla emilen fruktozun karaciğere ulaşmasıdır.

Yağ asitlerinin trigliserit şeklinde dönüştürülmesi, metabolizasyon kapasitesi aşıldığı durumlarda lipotoksisiteye karşı koruyucu bir mekanizmadır (75). Yağlı karaciğeri olan

hastaların NASH'e ilerlemesine neden olabileceği düşülen yolakların, yağ asitlerinin karaciğerde mitokondriyal β -oksidasyon yoluyla ya da trigliseritleri oluşturmak üzere esterleşerek metabolize edilmesindeki yolaklarda gelişen disfonksiyonların olduğu düşünülmektedir(76)(77).

NAYKH'nin ayırt edici özelliği, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) karaciğerden kana taşınamayan trigliserit ile hepatositlerde lipit damlacıkları görüntüsü oluşturmaktır. Lipit damlacıkları trigliseritler Patatin-Benzeri Fosfolipaz Domain-İçeren Protein 3 (PNPLA3) aracılığıyla yağ havuzuna katılmak için lipoliz sürecinden geçmeleri gereklidir.

İnsülinin hepatositler içinde ise üç primer etkisi vardır ve bunlar glikojen depolanmasını kolaylaştırmak, glukoneogenezi inhibe etmek ve de-novo lipogenezin anahtar düzenleyicilerini aktive etmek olarak sıralanabilir.

NAYKH hastalarında, insülin direnci gelişmesi 1) adipoz dokudan kana geçen yağ asidini ve karaciğere alınacak olan yağ asidi miktarını artırır, 2) karaciğerin glikojen deposunu azaltır, 3) glukoneogenezi artırır. İnsülin direncine yanıt olarak sistemik hiperinsülinemi gelişir ve karaciğerdeki de novo lipogeneze yolaklarını çoğaltır. Sonuç olarak, karaciğerde artan lipid birikimi (steatoz) ve trigliserid sekresyonunun VLDL (very-low density lipoprotein) önem kazanmasıdır. Artmış lipid yükü, dolaşımla adipoz dokuya katılır. Hepatositler içinde lipotoksisite başlar. Daha sonrasında lipotoksisite insülin sinyal yolağına zarar verir ve oksidatif hasara neden olur ve farklı mekanizma ile inflamasyon ve fibrozisi desteklenir (78).

İnsülin direnci periferik adipoz dokudan lipolizi artırarak, serbest yağ asitlerinin hepatositlere alımında artırarak trigliserit sentezinde artışa neden olur. Bu yolla hepatosellüler lipit birikimine neden olarak NAYKH'nin gelişiminde rol oynar (79).

Adipositte insülin direnci varlığı, plazma serbest yağ asido havuzu ve proinflamatuvar sitokinlerin artması adiponektinin azaltılması sebebi ile NAYKH önemli risk faktörleridir. Karaciğerde bulunan stellate hücrelerinin aktifleşmesi sonucu kollajen üretimi ve fibrotik doku gelişimi başlar. Sonuçta bazı NAYKH hastalarında ilerleyen süreçte nekroz ve apoptoz sonucu hepatositler kaybolur ve hasarlanan bölgeler fibrotik doku olarak iyileşir ve siroz zemini oluşur(34). Özellikle, obezite ve hiperinsülinemi durumunda lipid depolama eşiği aşıldığında, aşırı SYA birikimi, toksik lipid metabolitleri, reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimine ve hepatosellüler hasara neden olur (80).

2.4.1. Hormonların rolü:

Fruktoz gibi makrobeseinlerin alımından sonra bazı GİS kaynaklı hormonların (ör. Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1) sistemik azalması ve açlığı uyaran GİS hormonlarının da (ör. grelin) artış gözlenmektedir(81). Bu değışiklikler dolaşımdaki trigliserid düzeylerinin artmasına neden olarak NAYKH patogenezeine etkili olmaktadır. Ayrıca, yağ dokudan kaynaklanan leptin ve adiponektinin de NAYKH patogenezeinde rol aldığı düşünölmektedir. Leptinin görevi, besin alımını azaltmak ve enerji tüketimini artırmaktır(82). Adiponektin ise karaciğerin insülin duyarlılığını artırarak vücuttaki yağ dokuyu azaltmaktadır(83). NAYKH hastalarında leptin düzeyi yüksek olduğu görülür ve bu da leptin direncinin patogenezeinde yer aldığını düşöndürmektedir(84).

Düşük adiponektin seviyeleri, karaciğer histolojisinin ciddiyeti ile güçlü bir şekilde ilişkilidir, bu nedenle adiponektinin NAYKH gelişiminde rol oynayabileceği hipotezini daha da desteklemektedir(85).

2.4.2. Besinlerin ve İntestinal Sistem Bozukluklarının Rolü

Preklinik çalışmalardan elde edilen verilere göre sukroz ve fruktozdan zengin beslenme steatojeniktir ve bu durum büyük olasılıkla anahtar lipid metabolizma yollarını ve hormonlarının disregölasyonuna neden olmaları veya intestinal sistem bozukluklarını desteklemeleri nedeniyle gerçekleşmektedir (86).

Karaciğer yağlanması, genellikle yağ dokudan kontrolsüz gelişen lipoliz sonucu serbest yağ asitlerinin birikimi ile olsa da beslenme ile alınan yağ miktarının fazla olması ya da aşırı fruktoz tüketimi ile hepatositlerde de novo lipogenezi artırarak yağlanmaya yardımcı olur. Fruktoz, insülinde bağımsız hepatositlerde metabolize olur ve lipogeneze neden olur. Fruktoz şurubu içeren gıdalar veya meyve suyu tüketimi NAYKH gelişiminde önemli bir faktör olarak kabul edilir(87).

İntestinal mikrobiyaya da NAYKH patogenezeinde önemlidir. Sağlıksız beslenme sonucu enterositler arası permeabilite artışı olur ve bakteriyel patojen ilişkili moleköler partiküllerin (PAMPS) ve endotoksinler karaciğerde TLR4leri uyarak inflamasyonu başlatır ve NAYKH patogenezeinde rol oynar.

2.4.3. Genetik:

Karaciğer yağlanması saptanan tüm olgularda steatohepatit gelişmemesi genetik ve çevresel faktörlere bağlanmışır. Yapılan çalışmalarda dahil edilen vakaların etnik köken, çalışma protokolü ve tanı metoduna göre değışmekle beraber, klinik progresyona genetiğın katkısı %30'dur. Yakın zamanda yapılan sistematik bir gözlem çalışmasında altı genin üzerinde durulmuştur ve bunlar Patatin-Benzeri Fosfolipaz Domain-İçeren Protein 3 (PNLPA3),

Apolipoprotein E (APOE), Süperoksit Dismutaz 2 (SOD2, mitokondriyal), TNF, Transmembran 6 Süperailisi Üyesi 2 (TM6SF2) ve Glukokinaz Regülatör (GCKR)'dir. Bu genler arasında yalnızca PNPLA3'ün NAYKH'na yatkınlık mevcuttur ancak hastalık şiddetini ile ilişkisi tutarsızdır(88).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, karaciğer yağ birikimi üzerindeki etkiler yoluyla yağlı karaciğerden NASH'e ilerleme riski ile ilişkili genetik varyantları tanımlamıştır. Progresif hastalık ile ilişkili yatkınlaştırıcı genetik varyantlar arasında *PNPLA3* ve *IFNL4* yer alır ve bunların fenotipik ekspresyonu, adipozite ve diyet faktörleri gibi faktörler tarafından tetiklenir(89).Hepatik demir birikiminin mekanizması bilinmemekle birlikte NASH gelişimine katkıda bulunabilir(90).

2.5. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Histolojisi

Çoğu durumda NAYKH'nın histolojik özellikleri alkolik karaciğer yağlanması özelliklerinden ayırt edilemez ve bu nedenle patoloğ, alkol kullanımını için klinisyene güvenmelidir. Teşhis amaçları için, patoloğlar NAYKH'yi NAYK (ağırlıklı olarak spesifik olmayan inflamasyonlu veya nonspesifik inflamasyonlu makroveziküler steatoz) ve NASH'e ayırırlar. NASH'in histolojik özellikleri arasında makroveziküler steatoz, hepatositlerin balon şeklinde dejenerasyonu, dağınık (esas olarak lobüller) inflamasyon ve apoptotik cisimler ve Mallory-Denk cisimcikleri (MDB'ler) bulunur (Şekil 1A). Özellikle, bir dereceye kadar fibrozis mevcut olsa da gerekli değildir(91).

Steatoz, birçok karaciğer hastalığının da arka planında görülebilen yaygın ve tamamen nonspesifik bir lezyondur. Klinik olarak anlamlı kabul edilmesi için hepatositlerin %5'inden fazlasında steatoz görülmesi gerekmektedir. NAYKH'ndaki steatoz tipik olarak makrovezikülerdir ancak büyük ve küçük vakuollerin karışımından oluşabilirler(92)(91).

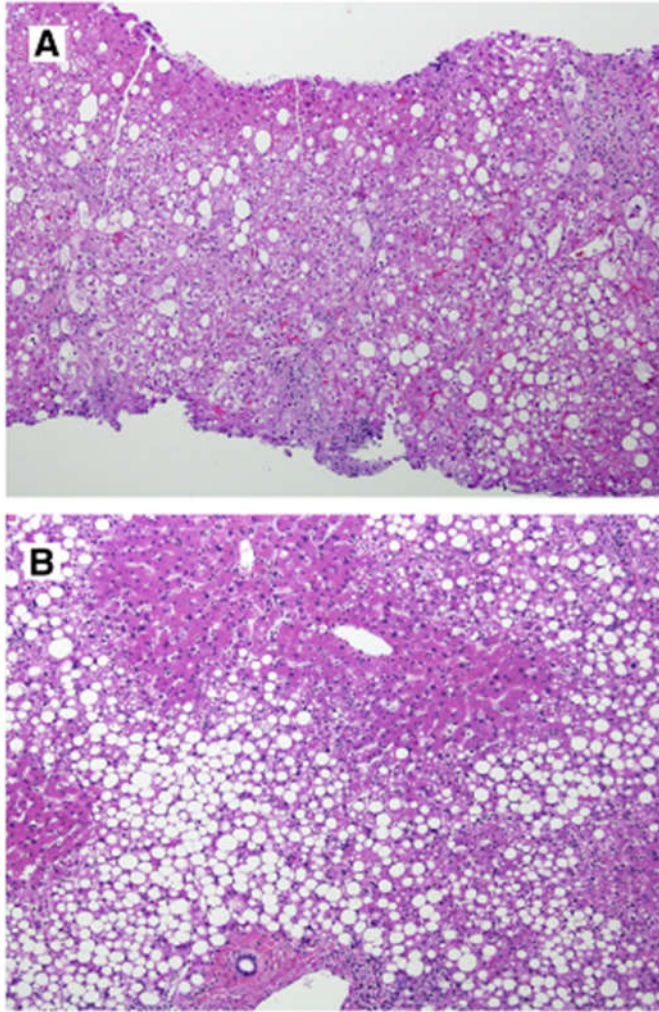
NASH'in histolojik tanısı, hepatosit balonlaşma dejenerasyonu ve hepatik lobüler inflamasyon (tipik olarak asiner zon 3'te) ile birlikte hepatik steatoz varlığını gerektirir (93) (94). Fibrozis gerekli bir tanı özelliği değildir, ancak görülebilir. NASH'in görünümü, alkolik steatohepatitten histolojik olarak ayırt edilemez olabilir.

Non-alkolik yağlı karaciğer, histolojik bulgulara dayanarak NASH'den ayırt edilebilir. Karaciğer biyopsisi aşağıdakilerden herhangi birini gösterdiğinde NAYKH mevcuttur (93):

- Tek başına steatoz.
- Hepatosit balonlaşması olmaksızın lobüler veya portal inflamasyonlu steatoz.
- Hepatosit balonlaşması olan ancak inflamasyon olmayan steatoz (94).

NAYKH'dan farklı olarak, NASH'te spesifik bir karaciğer hasarı paterni vardır ve diğer karaciğer hastalıklarından bu şekilde ayırt edilebilir. Hastalığın erken dönemlerinde, asiner zon 3'te olan histolojik değişikliklerin ayırt edicidir. Biyopside steatohepatite ait özellikler tek başına bir özellik tanı koydurucu değildir, bu durum tanı koymayı zorlaştırır. Hastalığın bu karmaşık doğası ve bulgularının çeşitliliği nedeniyle karmaşık olması ve bulguların geniş bir spektrumda dağılması ve çeşitliliği sebebiyle, patologların NAYKH şiddetini değerlendirmesinde skorelama sistemleri geliştirilmiştir (91).

Fibrozis siroza doğru ilerledikçe, steatoz ve inflamasyon güvenilir bir şekilde tanımlanamayabilir ve bu da "kriptojenik" siroz teşhisine yol açar. NASH, diğer karaciğer hastalıklarıyla birlikte bulunabilir, ancak bu durumda NASH'ı teşhis etmek zor olabilir. Örnek olarak, NASH hastalarında alkolik karaciğer hastalığı da olabilir, ancak iki sürecin nispi katkılarını bir karaciğer biyopsisinden ayırmanın bir yolu yoktur(95).



Şekil 2: Alkolik olmayan steatohepatitin (NASH) karaciğer biyopsisi.(A) NASH'ın histolojik özellikleri arasında steatoz, balonlaşma ve lobüler inflamasyon bulunur.. H&E, 4×. (B) Dağılım modelinde değişkenlik gösteren NASH'de Bölge 1 steatoz. H&E, 4×

3. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TANISI

3.1. Anamnez ve Fizik Muayene

. NAYKH'ndan etkilenen hastalar genelde hayatlarının dördüncü ila altıncı dekadında olup sıklıkla fazla kilolu veya obezlerdir ve çok büyük kısmı asemptomatiktir, eğer semptomatik olarak gelirse en sık yorgunluk, halsizlik ve hepatomegaliye bağlı sağ üst kadranda ağrısı ve rahatsızlık hissi görülebilir (96).

NAYKH, birçok durumda biyokimya parametrelerinde değişiklik veya başka amaçla yapılan bir görüntüleme tetkikinde karaciğer steatozu tespit edildiğinde rastlantısal olarak bulunur (97). Hastanın fiziksel değerlendirmesinde, BKİ ve visseral adipozite varlığı NAYKH'nın düşündürmeye yardımcı olan ipuçlarıdır ancak yine de zayıf hastalarda tanı koymak daha zor olmaktadır. Daha önceki vizitlerde fark edilmediği durumlarda, hastalar genellikle asemptomatiktir ancak hastanın insülin direnci, obezite ya da metabolik sendromla ilişkili başka faktörler ortaya çıkıyor ise karaciğer kompensasyonu gelişmeden daha öncesinde teşhis konulabilir (97).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının patognomik bir bulgusu yoktur. Fizik muayenede obezite ve karaciğerin yağlı infiltrasyonu nedeniyle hepatomegali sık saptanabilir. Hastaların yüzdesel olarak küçük bir kısmında tanı anında kronik karaciğer hastalığı bulguları görülebilir. Eğer siroz gelişmişse siroza ait olan semptom ve bulgular ile başvurulabilir(77).

Mumbai'den 1168 katılımcıyla yapılan bir çalışmada, 20 yaşından büyüklerin %19'unda ultrasonda NAYKH saptanmış(98). NAYKH'li olanlar arasında yüzde 5'inde hepatomegali tespit edilmiştir. Yine yapılan başka bir Bilgisayarlı tomografi (BT) ile tarama yapılan 12 NASH hastasının yer aldığı bir çalışmada, 11'inde hepatomegali (ortalama karaciğer 21 cm) saptanmıştır(99).(karaciğer açıklığı >18 cm olarak tanımlanmıştır)

NASH olan 144 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, muayene ve/veya ultrasonda yüzde 18'inde hepatomegali olduğu kaydedilmiştir ve daha ileri fibrozisi olanlarda (%28) hepatomegali oranında artışa doğru bir eğilim saptanmıştır(100).

3.2. Tanı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı için hastada radyolojik olarak ve/veya doku histolojisi ile steatozun varlığının gösterilmesi, alkol kullanılmadığının doğrulanması ve hepatik steatozun diğer nedenlerinin ekarte edilmesi ve kronik karaciğer hastalığı açısından başka bir nedenin olmaması gereklidir(17).

Hepatosteatoz tanısı için altın standart biyopsi olmasına rağmen; ekonomik sebepler, mortalite ve morbite gibi sonuçları olması ve invaziv bir işlem olması gibi nedeniyle

hepatostatoz tanısı için çoğunlukla biyopsi tercih edilmez. Bu nedenle hepatostatoz tanısı için daha az invaziv veya noninvaziv tanısal tekniklere ihtiyaç vardır(101).

3.3. Karaciğer biyopsisi

Karaciğer biyopsisi NASH ve NAYKH tanısı koymak için altın standarttır ancak morbidite ve nadir de olsa mortalite riski nedeniyle öncelikle non-invaziv yöntemler ile biyopsi yapılması gereken hastalar belirlenmelidir. NAYKH'de histolojik olarak; yalnızca steatoz, balonlaşma olmadan lobüler veya portal inflamasyonla birlikte seyreden steatoz, balonlaşma ile birlikte olup inflamasyon gelişmeyen steatoz görülebilmektedir(102). NASH tanısını histolojik analize göre hepatositlerin >%5'inde steatoz varlığı ve eşlik eden balonlaşma ve lobüler inflamasyonun birlikte olması gereklidir. Portal inflamasyon, polimorfonükleer infiltrasyon, Mallory-Denk cisimleri, apoptotik cisimler, mikrovasküler steatoz ve megamitokondriler gibi diğer histolojik özellikler ve perisinüzoidal fibrozis de NASH'de görülebilir ancak tanı koymak için şart değildir(102)(16). NAYKH ile NASH ayrımı yapmada ise biyopsi dışındaki hiçbir görüntüleme yöntemi kesin tanıya yardımcı olmaz(101).

EASL tarafından tanımlandığı üzere karaciğer biyopsi materyali en az 20 mm uzunluğunda olmalı ve en az 11 portal alan içermelidir. Eğer biyopsi bulgusu ile hastalığı klinik evresi arasında fark oluyorsa non-invaziv göstergelerden, elastografik yöntemlerden faydalanılmalı ve gerekirse karaciğer biyopsisi tekrarlanmalıdır(93).

Klinik ve laboratuvar veriler, karaciğer hastalığının diğer sebeplerini dışlıyor ise NAYKH tanısı için karaciğer biyopsisi yapılması gerekemeyebilir ve görüntüleme ile steatozun açığa çıkarılması yeterli olabilir. Ne var ki, NASH'i basit steatozdan ayırmada karaciğer biyopsinin önemli bir rolü vardır ve hastalığın yönetiminde de etkinlik sahibi olabilir zira basit steatoza nazaran NASH'in progresyon riski daha yüksektir(91). Histolojik olarak steatoz, inflamasyon, hücre balonlaşma ve fibrozis özelliklerinin dördü birden gözlemlendiğinde NASH doğrulanmış olur(91,103).

NASH tanısının histolojik olarak konulabilmesi için hepatik steatoza hepatosit hasarının bulguları (tipik olarak balonlaşma dejenerasyonu formunda) ve daha çok zon 3'te izlenen hepatik lobuler inflamasyonun eşlik etmesi gerekmektedir(93). Fibrozun olup olmaması NASH tanısını değiştirmez (94).Hepatositlerin %5'ten azında görülen steatoz klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir. Steatoz görülen hepatositlerin oranı %5-33 arasında ise 1. derece (ılımlı, *grade 1*), %34-66 arasında ise 2. derece (orta, *grade 2*) ve %66'dan fazla ise 3. derece (ciddi, *grade 3*) olarak sınıflandırılmaktadır (104).Hepatostatoz saptanan bireylerde alkol kullanımı ve metabolik faktörler araştırılmalı ve eşlik edebilecek kronik karaciğer hastalığı zemininde daha ciddi karaciğer hasarı olacağından taraması yapılması önerilmelidir.

3.4. Laboratuvar

Normal aminotransferaz düzeyleri NAYKH'ı dışlayamaz, yüksek transaminaz düzeylerinin gerçek prevalansı belirsizdir, çünkü NAYKH'lı hastaları genelde yüksek aminotransferaz düzeyleri nedeniyle ileri tetkik edilmektedir. Genellikle AST ve ALT değerinin normalin üst sınırının 2 ila 5 katı yükseklik görülür, nadiren 10-15 kat yükselir ve alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının aksine AST/ALT oranı birden küçüktür(105).

Bazı kohort çalışmaları karaciğer yağlanması olan hastaların yaklaşık %80'inde ALT düzeylerinin normal aralıkta olduğunu göstermiştir (31). Ayrıca aminotransferaz yükseklikleri ile hepatik inflamasyon veya fibrozisin derecesi arasında korelasyon olmadığı gibi, normal ALT düzeyleri de hastada de önemli histolojik hasarı olmadığını ekarte ettirmez (106). Bu enzimlerin yükselme derecesi ile hepatik inflamasyonun veya fibrozis derecesi arasında bağlantı yoktur (107).

Hastaların %50'den azında Alkalen Fosfataz (ALP) ve Gama Glutamiltransferaz (GGT) normalin üst sınırının 2-3 kat arasında yükselebilir. Serum bilirubin ve albümin seviyeleri nadiren anormal olarak görülür(105). Serum albümin, trombosit, protorombin zamanı ve bilirubin seviyeleri siroz gelişen hastalar dışında genel olarak normal aralıktadır. Bazı hastalarda serum ferritin düzeyi veya transferrin saturasyonu yüksek saptanabilir(100).

C-reaktif protein (CRP) ve yüksek duyarlı CRP (hs-CRP), MS ve Tip 2 DM'de sıklıkla yükselen akut faz reaktan proteinleridir ve karaciğer hasarı tespitinde iyi bir gösterge değildir.(108)(109).

Karaciğer yağlanması ve ALT-AST yüksekliği olan bir hastada ayırıcı tanı için plazma glukozu (gerekliyse HbA1c ve OGTT, lipid paneli, tiroid fonksiyon testleri, hepatit serolojisi bakılmalıdır. Ayrıca ANA, ASMA, AMA, total immunglobulinler, ferritin, serum bakır düzeyi ve alfa-1 antitripsin istenilmelidir. Karaciğer hastalıkları açısından yapılmamışsa ultrason yapılmalıdır.

Shimada ve arkadaşlarına ait bir çalışmada serum adiponektin düzeyi, homeostatik model değerlendirme insülin direnci skoru ve serum tip4 kollajen 7S düzeylerinin değerlendirilmesi ile erken evre NASH vakalarının %90'ının tahmin edilebildiği bildirilmiştir (110).

Karaciğer yağlanmasını tek başına saptayan, erken dönemde NASH tanısı koyduran, hastalık progresyonunu tahmin eden herhangi bir marker ya da test geliştirilememiş olması nedeniyle özelleştirilmiş kombine testler gereklidir(111). NAYKH ve diğer karaciğer hastalıkları olan hastalarda ileri fibrozisi belirlemek için basit klinik veya laboratuvar indekslerine dayalı birkaç klinik skorlama sistemi önerilmiştir. Bunlar arasında aspartat

aminotransferaz (AST)-trombosit oranı indeksi (APRI), AST/alanin aminotransferaz (ALT) oranı, BARD skoru, FIB-4 skoru ve NAFLD fibrozis skoru yer alır(112).

NAYKH düşünölen hastalar için ileri fibroz riskini değerdendirmek amacıyla klinikte kolayca uygulanabilecek skorldama sistemleri bulunmaktadır. Pratikte en çok kullanılanları NAFLD fibroz skoru, FIB-4 indeksi, BARD skoru ve APRI skorudur. Bu skorldama sistemleri 35 yaş altı ve 65 yaş üzeri hastaların değerdendirilmesi için uygun olmayıp farklı kestirim değerdeleri ile bu yaşlarda doğruluğun arttığını öne süren çalışmalar mevcuttur (113).

NAFLD Fibrozis Skoru (NFS) ve Fibrozis-4 (FIB-4) gibi basit non-invaziv paneller, EASL-EASD-EASO Klinik Uygulama Kılavuzları tarafından ileri fibrozisin ekarte edilmesi için tanı sırasında kullanılması önerilmektedir. Kılavuzlar ayrıca, karaciğer ile ilgili ve tüm nedenlere bağı mortalite ve HCC dahil olmak üzere ciddi hastalığa ilerlemeyi dışlamak için prognostik belirteçler olarak NFS ve FIB-4'ün tanı sırasında ve hasta takiplerinde kullanılmasını önermektedir.

Tablo 4:NAYKH olan hastalarında fibrozis derecesini saptamada kullanılan skorlar

<i>TEST</i>	<i>GEREKEN PARAMETRELER</i>	<i>AUROC</i>
APRI (AST/Platelet oran indeksi)	AST, trombosit sayısı	0.77
BARD	VKİ, AST, ALT, DM	0.76
FIB-4 (Fibrozis 4)	Yaş, AST, ALT, trombosit	0.84
NFS (NAFLD fibrozis skoru)	Yaş, VKİ, DM, AST, ALT, albümin, trombosit	0.84

APRI: Aspartat aminotransferaz/platelet oran indeksi, AST: Aspartat aminotransferaz, VKİ: Vücut kitle indeksi, ALT: Alanin aminotransferaz, DM: Diabetes Mellitus, FIB-4: fibrozis indeks-based 4. NAFLD: Alkole bağı olmayan karaciğer hastalığı.

Aspartat aminotransferaz (AST)/trombosit oran indeksi (APRI) gibi diğerd çoklu belirteç modelleri de fibrozis evrelemesi ve karaciğer ile ilgili olayların öngörölmesi için kullanılır(114).

FIB-4 skoru:
$$(Yaş \times AST[U/L]) / (Trombosit \text{ sayısı} \times \sqrt{ALT[U/L]}) \quad (115)$$

Fib-4 skoru: Yaş, ast, alt ve trombosit değeri baz alınarak hesaplanan skorldama sistemidir.

FİB-4 Skorunun en düşük ve en yüksek ‘cut off’ değeri 1,45 ve 3,25 olarak kabul edilir(116). FİB-4 Skoru <1,455 olan hastalarda ağır karaciğer fibrozisi için %88 negatif prediktif değeri mevcuttur(15)(117). Daha önce yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmada, NFS, FIB-4 skoru, APRI ve BARD skoru komplikasyon ve mortalite öngörüsü

açısından karşılaştırılmıştır. Sırasıyla %86 ve %80 tanı doğruluğu ile NFS, en iyi performans gösteren non -invaziv skorlama kabul edilmiştir(117).

FIB-4 indeksi orijinal olarak insan immünyetmezlik virusu (HIV) ve hepatit C virus (HCV) koenfeksiyonu olan hastalarda karaciğer fibroz riskini değerlendirme amacıyla geliştirilmiştir (118). Daha sonra yapılan çalışmalarda NAYKH'da ileri fibroz riskinin değerlendirilmesi için kullanılmıştır (117)(115). FIB-4 indeksinde yaş, ALT, AST ve platelet sayısı değerleri kullanılmaktadır (118). Orijinal makalede FIB-4 indeksinin 1.45'in altında bulunması durumunda %90 negatif prediktif değerle ileri fibrozun dışlanabileceği, 3.25 ve üzerinde olması durumunda %65 pozitif prediktif değerle ileri fibroz riski olduğu gösterilmiştir (118). NAYKH'da yapılan çalışmalarda hesaplanan değerler 1.3-2.67 olarak yayınlanmış olup 2.67 ve üzerinde pozitif prediktif değerinin %80 olduğu, 1.3 değerinin altında ise ileri fibrozun negatif prediktif %83 oranında dışlanabileceği raporlanmıştır (115).

Age Use with caution in patients <35 or >65 years old, as the score has been shown to be less reliable in these patients	Norm: 0 - 0	years
AST Aspartate aminotransferase	Norm: 15 - 41	U/L
ALT Alanine aminotransferase	Norm: 1 - 35	U/L
Platelet count	Norm: 150 - 350	× 10 ⁹ /L ↵

Şekil 3: FIB-4 Skorlaması

Bazı risk skorları ve elastografiyi karaciğer histolojisi ile karşılaştırılan bir çalışmada, NFS ve FIB-4'ün, AST trombosit oranı indeksi (APRI) ya da AST/ALT oranı gibi diğer noninvaziv skorlama testlerinden daha iyi olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca, NFS ve FIB-4'ün, biyopsi ile NAYKH olduğu kanıtlanmış hastalarda ilerlemiş fibrozisi tahmin etmede MR elastografi kadar iyi olduğu gösterilmiştir(119).

NAFLD Fibrozis Skoru: $-1.675 + (0.037 \times \text{Yaş}) + (0.094 \times \text{VKİ}) + (1.13 \times \text{diyabet varlığı}[\text{var}=1, \text{yok}=0]) + (0.99 \times \text{AST/ALT}) - (0.013 \times \text{Trombosit sayısı}[\text{109/l}]) - (0.66 \times \text{albumin}[\text{g/dl}])$ (115)

Hesaplama sonucunda < -1.4 'in altında kalan skor ilerlemiş fibrozisi dışlamada %90 duyarlılığa sahipken, > 0.67 'nin üzerindeki bir skor ise ilerlemiş fibrozis varlığını tanımlamada %97 özgüllüğe sahiptir(115).

APRI skoru: $[(AST/\text{normalin üst sınırı}) / \text{Trombosit sayısı (109/l)}] \times 100$ (115)

NFS ve FIB-4 indeksinin ilerlemiş fibrozu tespit etmedeki tanısal etkinliğinin karşılaştırıldığı bir meta-analizde; gelişmiş fibrozu ekarte etmek için, NFS (cut-off= -1.455) ve FIB-4 ("cut-off" = 1.30) alt eşikleri kullanıldığında AUROC değeri sırasıyla 0.84 ve 0.85 idi. Gelişmiş fibrozisi teşhis etmek için NFS ("cut-off" = 0.676) ve FIB-4 (cut-off = 3.25) üst eşikleri kullanıldığında AUROC değeri, 0.65 ve 0.84 idi. Bu sonuçlar, her iki FIB-4 eşığının (1.30 ve 3.25) ilerlemiş fibrozlu hastaları ayırt etmek için iyi bir tanısal doğruluğa sahip olduğunu gösterirken, NFS'de "cut-off" değer olarak -1.455, ilerlemiş fibrozlu hastaları doğru bir şekilde dışlayabilir(120).

3.5. Görüntüleme

Karaciğerdeki yağ infiltrasyonunu tespit etmede ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme kabul edilen yöntemlerdir (33).NASH'in tanısını koymada altın standart karaciğer biyopsisi olmasına rağmen ultrason, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllüğü yüksek, güvenli ve ucuzdur.

3.5.1. Ultrasonografi:

Ultrasonografi (USG), karaciğer yağlanması kalitatif değerlendirmesi için düşük maliyetli, düşük riskli ve yaygın olarak kullanılan tanı aracı olduğundan, en çok tercih edilen ve en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Ultrason, hepatositlerin %33'ünden az yağlanmış olan olgularda güvenilir olmamaktadır(121).NAYKH yönetimi için hazırlanan Avrupa kılavuzlarında NAYKH açısından risk faktörlerini taşıyan kişilerde ilk seçenek olarak görüntüleme yönteminin ultrasonografi olması önerilmektedir(16).

Karaciğer yağlanması olan olgularda sıklıkla hiperekoik veya parlak bir karaciğer dokusu görüntülenmektedir. Yapılan bazı çalışmaların meta-analizi, ultrason için duyarlılık ve özgüllüğün %85-%94 olduğunu belirtse de NASH'ı NAYKH'dan ayırt edilmesinde kullanımı oldukça kısıtlıdır ve morbid obezitesi olan hastalarda duyarlılığı azalmaktadır(122).

Tipik ultrasonografik özellikler, sağ böbrek parankimine kıyasla hiperekojenite, distal atenüasyon ve fokal tutulum alanlarının varlığıdır (122). Tipik olarak, yağlı karaciğer "parlak" görünür, çünkü hepatik lipit birikiminde akustik arayüzler artar, ancak bu görünüm sadece karaciğerde %30'dan fazla steatoz oluştunda saptanabilir.

Tablo 5: Ultrasonografide hepatosteatoz evreleri (23)

Grade 1	Karaciğer ekojenitesinde artış
Grade 2	Orta derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı ve diyaframın görülebilirliğinin azalması
Grade 3	İleri derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı, diyafram ve karaciğer posteriyor kısmının görülememesi

USG'nin duyarlılığı steatoz derecesi arttıkça artar, ancak cilt altı yağ dokuda artış ile giden ve obezitesi olan hastalarda azalır. Ultrasonun zayıflıkları arasında inflamasyon-fibrozis ayrımı yapamaması ve ultrasonu yapan kişinin tecrübesine bağımlı olması bulunur(22). Yine de, hazırlanan Avrupa kılavuzlarında NAYKH açısından risk altındaki bireylerin taranmasında ilk seçenek olarak USG'nin kullanılması önerilmektedir(16).

3.5.2. BT ve MRI:

Hepatik steatoz, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi diğer görüntüleme teknikleriyle de teşhis edilebilir (123). BT, MRI'a kıyasla çok daha nadir kullanılmaktadır ve radyasyon riski taşımaktadır. Maliyetinin yüksekliği ve radyasyon riski göz önüne alınsa da ve rutin olarak önerilmese de MR günümüzde karaciğer yağlanmasının belirlenmesinde kullanılan en doğru non-invaziv görüntüleme yöntemidir(101).

Kontrastsız bilgisayarlı tomografide (BT), normal karaciğerin atenüasyon değeri 50-65 HU (Hounsfield Ünitesi) aralığında ve dalak atenüasyonundan 8-10 HU fazladır. Ancak, karaciğerin atenüasyon değeri yağlı infiltrasyon olduğu durumlarda 40 HU'nun altına düşebilir(124).Kontrastsız BT ise, yüksek derecede (> %30) hepatik steatozu teşhis etmede ultrasonografiden üstündür ve %100 özgüllük ve %82 duyarlılığa sahiptir (125). BT hafif-orta steatozu göstermedeki yetersizliği ve özellikle çocuklarda radyasyon maruziyeti nedeniyle kısıtlı bir yöntemdir (101)

BT, hepatik steatozun değerlendirilmesi için yarı nicel bir yöntem sunar, ancak aşırı demir yüklenmesinden etkilenir. MRI herhangi bir invaziv prosedür veya radyasyona maruz kalmadan nispeten yüksek doğrulukla yağın görüntülenmesini sağlar. MRI tekniklerinin, karaciğerdeki lipid içeriğinin esasen nicelik olarak da birçok klinik vakada özellikle yararlı olduğu görülmektedir. Terapötik müdahalelerin karaciğer yağlanması üzerindeki etkilerini izlemeye yönelik takip çalışmalarında MRI daha fazla kullanılır hale geldi(101).

3.5.3. Fibroscan:

Fibroscan karaciğer sertliğini ölçerek karaciğer fibrozisini değerlendirmede kullanılan non-invaziv bir yöntemdir.

Transient elastografi, mekanik titreşim kaynağının dokuya uygulanarak dalgaların ultrason cihazı aracılığıyla algılanmasına esasında çalışır (126). Yatak başında uygulanabilir. Karaciğerde fibrozu, saptanan sertlik derecesi artışı korelasyon gösterir (127) İleri evre fibrozisin ($\geq F2$) saptanması için %84-87'lik ve karaciğer sirozunun saptanması için %94-96'lık bir tanısal doğruluk oranına sahiptir(128)(129). Buna rağmen BKİ >30 kg/m² olan obez hastalarda kullanımı sınırlıdır. İnterkostal aralıklardan akustik pencere bulunan bölgelerde sınırlı derinlikte ölçüm yapması, karaciğerin tamamını değerlendirememesi, obez hastalarda güvenilirliğinin azalması negatif yönleridir(130).

Kontrollü Atenüasyon Parametresi (KAP), Fibroscan ile karaciğer dokusunun bir tarafından diğer tarafına geçen ultrason ışınlarının atenüasyonu ölçülerek yapılan bir ölçüm tekniğidir. KAP, karaciğer sertlik ölçümü olarak değerlendirilir(131). Ölçüm sonucu metre başına desibel olarak belirlenir (dB/m) ve 100-400 dB/m arasında değişmektedir. Bu teknik, Fibroscan sisteminde M ve XL problemleri ile cilt ve karaciğer kapsülü arasındaki mesafenin uzunluğuna göre seçim yapılır (25 mm'ye kadar ya da 25 mm'den uzun şeklinde)(132).

4. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI PROGNOZU

NAYKH, non-alkolik yağlı karaciğer bulgularıyla başlayarak daha ciddi sonuçları doğuran NASH'a kadar oldukça geniş bir hastalık spektrumundan oluşur. Hastalığın ortaya çıkışıyla ilintili risk faktörleri, aynı zamanda hastalığın seyrini de etkilemektedir. Nedeni bulunamayan kriptojenik karaciğer sirozu tanısı alan hastaların büyük bir kısmının etyolojinin karaciğer yağlanması ile açıklanabileceği düşünülmektedir.(2)

Genellikle NAYKH yavaş seyirli bir hastalık olmakla birlikte vakaların %20'sinde fibrozise hızlı progresyon gelişebilmektedir(40). NAYKH'de her on dört yılda bir, NASH'te ise her yedi yılda bir fibrozis skorunda bir birim artış olmaktadır(116). NASH genel popülasyona kıyasla mortalitede artışa neden olmasına rağmen, USG ile tanı konulan NAYKH mortalitede artışla ilişkili değildir (30,133). NAYKH seyri ve prognozunda histopatolojik olarak yağlanmanın değil eşlik eden inflamasyon ve fibrozisin etken olduğu dikkati çekmektedir. Hastalığın prognozuna dair kanıtlar biyopsi yapılan çalışmaların az olması nedeniyle çok kısıtlıdır. Ultrasonda hepatostatoz saptanan hastaların karaciğer biyopsi yapılanlarına bakıldığında histolojik olarak daha az bir kısmında NAYKH saptanmaktadır.

NASH'li hastaların mortalitesinde temel neden olarak ilk sırada kardiovasküler (%38) hastalıklar gösterilmektedir (134). İkinci sırada kanser (%19), sonraki sıralamada karaciğer ile ilişkili (%9) hastalıklar olarak belirtilmektedir(135) . Kardiovasküler ve karaciğer ile ilişkili hastalıkların ölüm oranı %57 ile toplam nedenlere bağlı ölüm oranının 2/3'ni oluşturmaktadır. Dünya çapında NASH hastalarının yaklaşık %40'ının fibrozise ilerlediğini bildirilmiştir ve bu oran NAYKH progresyonuna kıyasla 2 kat (14 yıla karşılık 7 yıl) daha fazladır(116). HCC yanı sıra ekstrahepatik kanserlerde artış söz konusudur. Erkeklerde kolorektal kanser, kadınlarda meme kanseri NAYKH ile ilişkilendirilir (134).

Biyopsi ile tanı alan hastalarda başlangıç biyopsisinde nekroz ve inflamasyon varlığı en güvenilir kötü prognostik gösterge olarak kabul edilir. NAYKH tanılı hastalarda uzun dönem mortalitenin en önemli histolojik belirleyicisi histolojik olarak fibrozisin saptanmasıdır (135).

NASH hastaların %25'inin karaciğer sirozu ve HCC'ye ilerlediği gösterilmiştir. Siroz progresyonunun prevalansı, NASH hastalarında NAYKH olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olarak bildirilmiştir (%10,8'e karşı %0,7). Yine bu hastalarda erken evre fibrozisten (F1-F2) dekompanse siroza ve HCC'ye ilerleme süresi ileri evre fibrozisten 1,5 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir (16 yıla karşılık 10 yıl).

NAYKH tanılı hastaların yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş sağlıklı popülasyona göre tüm nedenlere bağlı mortalitesinin daha yüksek olduğu ve yaşam süresinde kısalmanın belirgin olduğu bilinmektedir (136). Hepatik yağ içeriği arttıkça epikardiyal yağ kalınlığı da artmaktadır. İntrahepatik yağ yükünün izlendiği bir çalışmada BKİ'den bağımsız olarak karaciğer yağlanması arttıkça kardiyovasküler olay riski artmaktadır.(137)(136).

Hastalığın gelişiminde önemli bir etken olan insülin direnci bazı durumlarda hastalığın sonucu olarak da karşımıza çıkar. NAYKH seyrinde insülin direnci tablosu zamanla diyabet hastalığına ilerlerse NAYKH prognozu şiddetlenmektedir. Tip 2 DM, hepatosteatozun steatohepatite ilerlemesinde ve mortalite için bağımsız risk faktörü olarak görülür.

Yaş arttıkça fibrosiz riskinin arttığı gösterilmiş olup, cinsiyetin prognozu etkilemediği görülmektedir. Etnik köken ve genetik özellikler prognozu etkiler, hispaniklerde prognoz siyahilere göre daha agresif seyreder.NAYKH genel popülasyona göre daha yüksek bir mortaliteye sahiptir. NAYKH'ın doğal seyrini belirleyen en önemli bulgu hepatik fibrozis düzeyidir. Herhangi bir zaman kesiti içerisindeki hastalık doğal seyrinde; ilerleme, durağan kalma veya gerileme olabilir. Risk faktörlerin varlığı fibrozisin ilerlemesini arttırmaktadır(23).

Sonuç olarak, genel popülasyona ve NAYKH tanılı hastalara kıyasla NASH'de mortalitenin arttığı ve sağ kalımın azaldığı gösterilmiştir (138). NAYKH'nın sonuçlarının

meydana getirdiği mali yük oldukça yüksektir ve gelişen komplikasyonlar arttıkça toplumda oluşacak sosyo-ekonomik yük de artmaktadır.

5. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ

NAYKH olan hastaların yönetimi, karaciğer hastalığının tedavisi ile birliktelik gösteren obezite, hiperlipidemi, insülin direnci ve Tip 2 DM gibi komorbiditelerin de tedavisini içermektedir. Steatohepatiti olmayan NAYKH hastalarının karaciğer açısından prognozu oldukça iyi olduğu için, karaciğer hastalığını iyileştirme ve önlemeye yönelik tedaviler NASH olan hastalarla sınırlı olmalıdır(17).

NAYKH'da tedavi hedefleri:

- ✓ Karaciğer hastalığının ilerleyişini durdurmak ve/veya geriletmek
- ✓ Metabolik riskleri yönetmek
- ✓ Kardiyovasküler riski yönetmek

NAYKH tedavisi 3 ana başlık altında incelenir.

- a) Non-farmakolojik tedavi (Yaşam tarzı değişiklikleri)
- b) Farmakolojik tedaviler
- c) Bariyatrik cerrahi

5.1. Yaşam Tarzı Değişikliği: NAYKH hastalarının karaciğer hastalıkları açısından prognozu oldukça iyidir ancak mevcut olan karaciğer hastalığına yönelik tedaviler NASH olan hastalarla sınırlı olmalıdır(17).

Yaşam tarzı değişiklikleri, özellikle de kilo kaybı, fiziksel egzersiz ve bilişsel davranış terapisi NASH tedavisinde önerilen yöntemlerdir. Bu yaklaşım, NAYKH patogenezinde, NAYKH'nın NASH'e progresyonunda ve fibrogeneze geçişte rolü olan insülin direnci ve yağ asidi lipotoksitesinin sebebi olan kompleks faktörlerin varlığı nedeniyle geliştirilmiştir. Ayrıca azalmış fiziksel aktivitenin NAYKH şiddetinde artış ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur(139).

Yaşam tarzı değişiklikleri tüm hastalara ve hastalığın her evresinde önerilmelidir. Alkol tüketimi varsa kesinlikle bırakılmalıdır. Sigaranın kardiyovasküler hastalık riskini azaltması açısından bırakılması önerilmelidir. Vücut ağırlığının %5-10'u gibi miktarlarda kilo kaybının aminotransferaz düzeylerinin normal düzeye inmesini ve karaciğer hasarı derecesinin azalmasını sağlayabildiği gösterilmiştir(140)(141).

NAYKH'nın yönetiminin önemli iki başlığı beslenme düzenlenmesi ve fiziksel aktivitenin artırılmasıdır. Akdeniz diyeti antioksidan ve anti-inflamatuar özellik barındıran çeşitli yiyeceklerin kombinasyonu olmasından dolayı oksidatif metabolizma dengesizliğinden

kaynaklı birçok hastalığın önlenmesinde altın standart olduğu kabul edilmiştir. NAYKH olan hastalara Akdeniz diyetinin uygun bir terapötik yaklaşım olarak kabul edilmektedir (44).

NAYKH'nin henüz kesinliği kanıtlanmış bir tedavisi mevcut değildir. En önemli tedavi basamağı hastanın kilo vermesini sağlamaktır. Özellikle VKİ $>25 \text{ kg/m}^2$ olan bireylerin kilo vermesi serum insülin seviyelerinde iyileşme ve karaciğer fonksiyon testlerinde düzelmeye sağlamaktadır(142). Hastayı kilo vermesi yönünden motive etmek gereklidir. Bu hastaların günlük kalori alımı 500-1000 Kcal azaltılmalıdır. Hastanın sosyoekonomik düzeyine uygun ve maksimum uyum sağlayacağı beslenme tedaviler düzenlenmelidir. Hastanın kas yıkımına neden olmamak adına çok hızlı kilo kaybından kaçınılmalıdır. Haftalık kilo kaybı 0,5-1 kg geçmemelidir. 373 hastayı içeren farklı sekiz çalışmanın meta-analizinde, vücut ağırlığının $\geq 5\%$ kaybı hepatik steatozda iyileşme ile, vücut ağırlığının $\geq 7\%$ kaybı ise NALFD aktivite skorunda (NAS) iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (143).

Fruktoz içeren ürünlerin fazla tüketilmesinden kaçınılmalıdır. Diyet içecekler ve işlenmiş gıdalardan uzak durulmalıdır. Günlük lif alımı 20-40gr/gün olmalıdır. Trans yağlar kesinlikle kullanılmaması önerilmektedir.

Akdeniz tipi diyetin yararı kanıtlanmıştır, Hayvansal protein kaynağı olarak balık tüketimi desteklenmelidir. Hiçbir makrobesin tamamen kesilmemelidir (%45-50 karbonhidrat, %35 yağ, kalanı protein). Karbonhidrattan fakir diyet yerine kompleks karbonhidrat içeren beslenme tarzı uygulanmalıdır. Antioksidan özelliği olan enginar ya da tarçın gibi mikrobeseinler ile öğünler desteklenmelidir.

Hastalar 0,5-1 kg/haftadan daha hızlı kilo vermemeleri konusunda uyarılmalıdır. Aksi halde hızlı kilo kaybı ile serbest yağ asitlerinin karaciğere akışı artar ve bu durum lipid peroksidasyonunu hızlandırarak karaciğer yağlanması hızlandırır. Hastaların yaşam tarzı değişiklikleri çok önemli bir tedavi basamağıdır.

Yaşam tarzı değişikliklerini beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite oluşturur. Haftanın 5 günü 30 dk süre ile orta şiddette fiziksel aktivite yapılması önerilir. Gün içinde hareket edilen zamanın artırılması amaçlanmalıdır, haftada en az 150 dk aerobik egzersiz ve 2-3 kez 20 şer dakikalık direnç egzersizleri yapılması önerilir. Kilo kaybı hedefleniyorsa aerobik egzersiz süresi uzatılmalıdır. Egzersiz tok karnına yapılması tercih edilir.

5.2. Farmakoterapi:

Yaşam tarzı değişikliği ile yanıt alınamayan ve yeterli kilo kaybı sağlanamayan hastalarda altı ayın sonunda ilaç tedavisi düşünülebilir. İlaç tedavisi evre 2 ve üzeri fibrozisi olan veya ileri karaciğer hastalığına progresyon riski yüksek (ileri yaş, diyabetes mellitus, metabolik sendrom, ALT artışı) olan NASH hastaları için düşünülmelidir(144). AASLD

rehberine göre NAYKH hastalarında ileri fibrozisin varlığı (evre 2 ve üzeri) karaciğer ile ilişkili mortalitenin en önemli prediktörüdür(145). Bu nedenle, NAYKH (NAYK veya erken dönem NASH) olan hastalar karaciğere spesifik tedavilere ihtiyaç duyulmasa da kardiyovasküler veya böbrek hastalıklarının önlenmesi bu hasta grubunda stratejik olarak önemlidir.

NAYKH-NASH tedavisi olarak %100 etkili olacak ve prognozu tamamen düzeltecek ilaç tedavisi halen yoktur. Bu alanda devam eden çalışmalar mevcuttur ve NASH hastalarında yararı kanıtlanmış faz 2 ve ya faz 3 çalışmaları devam eden çok sayıda ilaç mevcuttur.

İnsülin direnci, diyabet tedavisi ya da hiperlipidemi tedavilerinde hali hazırda kullanılan ilaçlar yağlı karaciğer tablosunda kullanılmakta olup kılavuzlarda yer almaktadır.

Düşük FIB-4<1,3 veya NFS<1,455; %55-%58 olan hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet desteği ile tedavi edilebilir. Tedavi altında kilo kaybı sağlanamayan ve yapılan biyopsi fibrozis evresi ≥ 2 olan NASH hastaları için ilaç tedavisi başlanması önerilir.

İlaç tedavisinde metformin, statin, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, pentoksifilin, ursodeoksikolik asit (UDCA) gibi çeşitli histolojik iyileşmede faydaları olmadığı gösterilmiştir(146)(147).

5.2.1. Metformin:

Metformin, insülinin dokularda etkisini güçlendirme ve hipoglisemi riski taşımadan plazma glukozunu düşürme, bunlarla birlikte kilo kaybı sağlayabilme özellikleri göz önünde bulundurularak Tip 2 DM başlangıç tedavisi olarak tüm kılavuzlarda yerini almıştır (91). NAYKH/NASH patogenezinde insülin direnci önemi düşünüldükçe, metformin üzerine bu zeminde birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmalar daha çok histolojik açıdan fayda sağladığını beraberinde getirdiği kilo kaybı ile ilişkilendirmiştir (148).

Metformin, iştahı azaltıp insülinin etkisini duyarlılaştırarak kilo kaybına yardımcı olur. Hepatik steatoz üzerine fare modellerinde yapılan bir çalışmada, metforminin ALT düzeylerini normale getirmedeki rolünü tümör nekrozis faktör ekspresyonunu azaltarak yerine getirdiği gösterilmiştir (148).

Metformin insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi, BKİ gibi metabolik parametrelerde iyileşme sağlasa da Avrupa Karaciğer Çalışma Cemiyeti (EASL) kılavuzları, hepatik steatozun histolojik bulgularını geriletmesi açısından faydası gösterilmemiş olması nedeniyle metformin kullanımını önermemektedir(93). Metforminin NASH ve NAYKH'da karaciğer enzimlerinde ve histolojide iyileşme sağladığına dair bir veri yoktur (149).

5.2.2. Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör (PPAR) Agonistleri

Pioglitazon, NAYKH ve NASH tedavisi konusunda en çok araştırılmış olan ilaçtır. NASH hastalarında tiazolidindionlar (TZD'ler) ve E vitamini faydası gösterilmiş ilaç

tedavileridir. TZD'ler reseptör PPAR γ 'nın aktivasyonu periferik serbest yağ asidi alımı artırır. Böylelikle kas ve karaciğer dokusuna gelen serbest yağ asitleri azalır, yağ birikimini engellenmiş olunur (150). Ayrıca antifibrotik etkileri olan PPAR- γ ligandları, yağ dokudan salınan, anti-inflamatuar ve insülin duyarlılaştırıcı özellikleri olan adiponektin düzeylerini artırır ve karaciğerdeki lipotoksiteyi azaltır (151,152).

Yapılan bir çalışmada (PIVENS grubu), 96 hafta boyunca pioglitazon (30 mg/gün) ve E vitamini (800 IU/gün) ve plasebo arasındaki karşılaştırma için 247 non-diyabetik non-sirotik NASH hastası dahil edilen bir çalışma yürütmüştür. Pioglitazon ve E vitamini alan grupta plaseboya göre, NAS'ta iyileşme, hepatik setatozun azaldığı ve lobüler inflamasyonun azaldığı ve serum AST ve ALT değerlerinde azalmalar gözlenirken fibrosizde yanıt alındığı kanıtlanamamıştır. İlacın kesilmesi ile steatozun ve inflamasyonun kötüleştiği görülmüştür(153).

2016 da yapılan prediyabetik ve diyabetik hastaların alındığı bir çalışmada primer sonlanım noktası olarak NAYKH aktivite skorunda (NAS) en az 2 puanlık düşme olarak belirlenmiş ve tedavi öncesi sonrası karaciğer biyopsileri değerlendirilmiş. Pioglitazon kullanan hastaların %58 oranında son noktaya eriştiği tespit edilmiştir(154).

NASH hastalarının oluşturduğu başka bir çalışmada pioglitazon ve rosiglitazonun karaciğerin hücrel iyileşmesi araştırılmış ve pioglitazon kullanan grupta hastalar diyabetik olmasa bile hepatositlerdeki yağlanmanın azaldığı, lobuler inflamasyonun azaldığı ve balonlaşma dejenerasyonunun gerilediği gösterilmiştir (155).

Tip 2 DM ve dislipideminin birlikte görülmesi nedeniyle dual-PPAR agonistleri geliştirilmiştir. PPAR-alfa/gamma agonisti olan saroglitazarın deneysel NASH modellerinde karaciğer histopatolojisinde ve biyokimyasında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (156).

NAYKH'da bu zamana kadar yararı gösterilmiş olan elafibrano 80mg ve 120mg, obetolik asit, liraglutid, vitamin E ve pioglitazon 30 ve 45mg gibi ilaçların steatoz NAYKH aktivite skoru ve fibrosiz üzerindeki etkileri kıyaslanmış. Fibrosiz dışından çoğu parametrede yukarıda sayılan ilaçlar yararlı bulunsa da fibrosizde sadece pioglitazon 45mg'lık dozu etkili görülmüştür. Sonuç olarak NAYKH olan Tip 2 DM'li hastalarda pioglitazon önerilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

TZD'lerin yan etki profili, prostat veya pankreas kanserinde artan riskler, vücut ağırlığı artışı, sıvı tutulumu, kadınlarda kemik kırığı ve artmış kardiyovasküler olaylar görülebilmekte olduğundan kullanım alanı kısıtlıdır.

5.2.3. Vitamin E:

E vitamini antifibrotik etkisini karaciğerde nükleer faktör (NF)-κB aracılı inflamatuvar yolakların baskılanmasıyla sağlamaktadır (157). Ayrıca E vitamininin antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik özellikleri bu ajanı biyopsi ile kanıtlanmış ancak diyet ve yaşam tarzı değişikliğinden fayda sağlanamayan NASH hastalarında yararlı bir tedavi seçeneği haline getirmiştir (158). NASH tanısı almış ve obezitesi bulunan hastalarda E vitamini sonrası ALT ve AST seviyelerine bakılan bir çalışmada, tedavi sonrası enzim değerlerinde iyileşme olduğu gösterilmiştir (159). E vitaminin önerilen günlük dozu 800 IU/gündür. Ailesinde prostat kanseri öyküsü bulunan hastalarda ise kullanımından kaçınmak gerekir.

Yüksek doz E vitamini kullanımı ile hemorajik inme ve 50 yaş üstü erkeklerde prostat kanseri riskini arttırdığı yönünde yayınlar vardır. Diyabet, koroner arter hastalığı ve karaciğer sirozu olan hastalarda kullanımı önerilmez.

5.2.4. İncretin Bazlı Tedaviler: Glukagon-Benzeri Peptid 1 (GLP-1) Agonistleri ve Dipeptidil Peptidaz 4 (DPP-4) İnhibitörleri

Antidiyabetik tedavide yeri olan bazı ilaç tedavilerinin NAYKH tedavisindeki yararı henüz kanıtlanamamıştır. GLP-1 analogları insülin salgılatır ve glukagonu baskılar ve iştahı azaltır. NAYKH olan hastalarda liraglutide ve semaglutidenin etkileri araştırılmıştır.

GLP-1 reseptör agonistleri, glukoz ve lipid metabolizması üzerindeki pozitif etkileri düşünüldüğünde Tip 2 DM ve NASH birlikteliği olan hastalarda tedavi seçeneği olarak düşünülür. Bu grup ilaçlar, insülin sekresyonunu artırarak postprandiyal glukagon konsantrasyonunu azaltılmasına ve glukoz düşürücü etkisi vardır, ayrıca bu ilaç grubu santral sinir sistemi düzeyinde iştah merkezini baskılayarak hastanın kilo vermesine sebep olur ve böylelikle hepatositlerde ve adipoz dokuda insülinin etkilerini artırmaktadır(160). Birçok hayvan çalışmasında GLP-1 analoglarının karaciğerin insülin duyarlılığını artırdığı ve steatozu azalttığı(161)(162) ve hatta fibrozis derecesini geriletmediği de (163) gösterilmiştir

GLP-1 reseptör agonistleri arasında, dulaglutide veya semaglutide, diyabetik NASH tedavisinde şimdilik umut verici görünmektedir(149). Günümüzde semaglutide tedavisinin maliyet ve yararına bakıldığında Tip 2 DM olan hastalarda ilk planda pioglitazon tercih edilmektedir. Pioglitazon yeterli gelmediğinde diğer ajanlar eklenmektedir. Tedavi süresi net bilinmemektedir, başlangıçta artmış ALT düzeyleri normal aralığa düşmüyorsa ilaç tedavisi kesilmelidir. Liraglutid ile yapılmış Tip 2 DM olan hastalarda 6 ay süren bir çalışmada karaciğer yağlanması önemli ölçüde azalttığı ve balonlaşmaya etkili olduğu görüldü ancak bu etki kilo verdirici etkisine bağlı olduğu ve fibrosiz üzerine etkisi olmadığı görüldü(164).

DPP-4 inhibitörleri, plazmadaki GLP-1'in inaktivasyonunu geciktirerek inkretinin etki süresini uzatırlar. Tip2 DM ve NASH/NAYKH hastalarında DPP4 inhibitörlerinin yararı kanıtlanmamıştır. NAYKH olan bireylerde karaciğerden DPP-4 ekspresyonu anlamlı şekilde artmıştır. DPP-4 inhibitörleri üzerine yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu sitagliptin ile yapılmıştır. DPP-4 inhibitörleri Tip 2 DM hastalarında tedavide kullanılan tolerasyonu iyi olan ve glisemik kontrolü sağlayan ajanlardır ancak NASH'te kullanımını destekleyen kanıtlar bulunmamaktadır. Wang ve arkadaşlarının sitagliptin ve metformin ile yaptığı 38 diyabetik ve NAYKH tanısı olan hastaların dahil edildiği bir çalışmada Sitagliptin, glukoz metabolizmasındaki anormallikleri iyileştireceği, ancak NAYKH ile T2DM'de intrahepatik lipiti (IHL) azaltmayacağı; bu, sitagliptinin doğrudan IHL üzerinde değilken dolaylı olarak NAYKH tedavisi için bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermiştir(165).

5.2.5. Sodyum Bağımlı Glukoz Ko-Transporter 2 (SGLT-2) İnhibitörleri:

Böbrekte proksimal kıvrımlı tübül üzerinde SGLT-2 taşıyıcılarını inhibe ederek glikozürik etki ile kan şekerini düşürücü etki gösterirler. Güncel olarak bu gruptan onaylanmış üç ajan bulunmaktadır ve bunlar dapagliflozin, kanagliflozin ve empagliflozindir. Bu ajanların kullanımı ile hem kalori kaybı hem de diürezin artması ile sonuç olarak total vücut ağırlığında azalma sağlanmaktadır(166). Cho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, pioglitazon alan hastalara randomize olarak dapagliflozin ve plesebo eklenerek yapılan çalışmada, dapagliflozinin en az pioglitazon kadar karaciğer yağlanmasına yararı olacağı düşünülmüştür. SGLT-2 inhibitörlerinin NAYKH hastalarında karaciğerde histolojik iyileşme sağladığı kanıtlanamamış ancak; ALT, vücut ağırlığı, glisemik kontrol ve yağlı karaciğer indeksinde önemli azalma sağladığı bulunmuştur(166). Bu ajanların, plazma glukozunu dengeledikleri, kilo kaybı sağladığı ve insülin duyarlılığını arttırdıkları göz önüne alınarak Tip 2 DM olan hastalarda NAYKH/NASH hastalarının tedavisinde kullanımı üzerine araştırmalar devam etmektedir. Diyabetik olmayan NAYKH hastalarında henüz araştırılmamıştır ve histolojik olarak yararını gösteren çalışmalar mevcut değildir. Diyabetik hastalarda pioglitazon ve GLP-1 analogu kullanımına yanıt alınmadığı durumlarda kan şekeri regülasyonu kilo kaybı ve son olarak da kardiyolojik ve nefroprotektif etkileri nedeniyle tedaviye eklenmesi önerilir.

5.2.6. Antihiperlipidemik tedaviler ve statinler:

Statinler: Tip 2 DM ve NAYKH olan hastalar kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk altında olmasına rağmen, NASH'te statinlerin fazlaca reçete edilmediği görülmüştür. Bazı hastalarda karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulmalar olması nedeniyle bu ajanların tercih edilmemesi temel sebep olarak düşünülmektedir(167). EASL/Avrupa Diyabet

Çalışma Birliği/Avrupa Obezite Çalışma Birliği kılavuzları NAYKH/NASH'te statin başlanmasını önermemektedir ancak dislipidemisi olan NAYKH/NASH hastalarında statinlerin güvenle reçete edilebileceğini belirtmektedirler. Dekompanse sirozu olan ve akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise statin tedavisi kontrendikedir (1)(93). Statin kullanımı NAYKH olan bireylerde hepatosit hasarına karşı koruma sağladığı düşünülmektedir(168). Statin kullanımı hepatik inflamasyonun inhibisyonu, hepatik fibroziste iyileşme ve azalmış hepatokarsinogenez ile ilişkili görünmektedir.

Ezetimib: Antilipidemik tedavide yeri olan ezetimibin altı çalışmada karaciğer enzim düzeylerini ve hepatik steatoz ve balonlaşmayı azaltmasına rağmen, randomize kontrollü çalışmalarda sadece hepatosit balonlaşmasını iyileştirmiştir ve histolojik etkinliği henüz belirsizdir(169). Endikasyon dahilinde kullanan hastalarda kesilmeden devam edilmelidir.

Fibratlar: Triglicerid yüksekliği olan hastalarda kullanılan ilaç grubudur, NAYKH faydası gösterilememiştir. NAYKH varlığı kullanılmasına engel değildir.

5.2.7. Diğer tedaviler:

Omega-3: Bazı çalışmalarda hepatik yağlanmayı azalttığı için kanıtlanmıştır ancak NASH progresyonunda histolojik açıdan iyileşme gösterilememiştir. Omega-3 yağ asitlerinin, hipertriglisideremili NASH/NAYKH'de kullanılması ile ilgili sonuçlar sınırlıdır ancak uzun dönem kullanımında zararı saptanmamıştır(170).

Ursedeoksikolik asit: NASH progresyonunda yararı gösterilememiştir(171).

Orlistat: Kilo kaybı amaçlı kullanan hastalarda ilacın devam etmesi uygundur(172).

Obetikolik asit: FXR (farnesoid X reseptörü) ligandı üzerine etkili sentetik safra asididir. Yapılan çalışmalarda katılan hastaların %25'inde fibrosizde kötüleşme görülmemiş ve NASH rezolüyonu görülmüştür. Asıl endikasyonu primer biliyer kolanjit olan obetikolik asit henüz NAYH/NASH de kullanılması yönünden FDA onayı almamıştır. Non-sirotik NASH hastalarında fibrosiz dahil tüm parametrelerde iyileşme gösteren faz 2 çalışması mevcut ve faz 3 çalışması devam etmektedir.

Elafibranor: PPAR-alfa/delta agonistidir, fibrosiz düzeltici etkisi gösterilememiştir.

DGAT2 (diacilgliserol-O-açıltransferaz 2): Faz 2 çalışması mevcuttur ve ön bilgiler MR-PDFF ile karaciğer yağ içeriğini azalttığı yönündedir.

Resmetirom: Tiroid hormon reseptörü-beta selektif agonistidir ve ön bilgiler MR-PDFF ile karaciğer yağ içeriğini azalttığı yönündedir.

Cenicriviroc: CCR2-5 inhibitörüdür. NASH hastalarında fibrosizde iyileşme gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur.

Emiricasan: Pan-caspaz inhibitörüdür. Fibrosiz üzerine yararı gösterilememiştir.

Simtuzumab: LOXL-2 (lysl oksidaz-like 2) ye karşı monoklonal antikordur. İki farklı çalışması vardır ve karaciğer fibrosizine etkisi yetersiz bulunmuştur.

Selonsertib: ASK-1 (apoptosiz signal regülatınginas -1) inhibitörüdür. Karaciğer fibrosizini önlemede yetersiz bulunmuştur.

5.3 Bariatrik cerrahi:

BKI >40kg/m² olan NAYKH hastaları ve BKİ>35 kg/m² olan NASH'li hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisi ile yeterli kilo kaybı sağlanamamış olan ve post operatif dönemde süreci yönetebilecek olan seçilmiş hastalarda bariatrik cerrahi kilo kaybı ve metabolik komplikasyonları önlemede çok iyi bir tedavi seçeneğidir. Bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybının hastaların %85'inde NAYKH bulgularını düzelttiği ve %34'ünde fibrosizde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ancak hızlı kilo kayıplarının NASH'e progresyonda hızlanmaya neden olabileceği akılda tutulmalıdır(173).

NASH veya ileri fibrozlu (dekompanse olmayan siroz) olan hastalar takipte ya da tedavi altında kilo kaybı sağlanamıyorsa bariatrik cerrahi önerilmelidir. Sonuç olarak, cerrahi sonrası kilo kaybı, ileri derecede obez kişilerde obezite ve metabolik sendromla ilişkili anormal karaciğer histolojik özelliklerinde önemli bir iyileşme veya çözüm sağlamaktadır(174)(175).

Özetle tüm kılavuzlar NAYKH ve NASH (evre 1-evre 2-evre 3) olan hastalarda yaşam tarzı değişikliği ve kardiyovasküler riskin azaltılması açısından gereken önlemlerin alınmasını önermektedir. NASH fibrosiz evre2 ve evre 3'te ise karaciğere hedeflenen farmakoterapiler düşünülebilir. Eşlik eden diyabeti olan hastalarda tedavi bireyselleştirilmeli ancak NASH evre 2 ve evre 3 fibrosiz mevcut ise ilk planda pioglitazon ya da GLP-1 agonistleri düşünülebilir(93).

6. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

6.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanımı

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki bozulma sebebiyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterli faydalanmadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (176).

Diabetes mellitus klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji ve kilo kaybı gibi klasik klinik semptomlar ile ortaya çıkar. Farklı zamanlarda ilk tanı anında komplikasyonları olan retinopati, nöropati, nefropati ya da diyabetik ayak ile karşımıza gelebilir(177).

Tip 2 DM, tüm DM olgularının %85-90'dan fazlasını oluşturarak en fazla görülen diyabet formudur. Tip 2 diyabet hastalarında; insülin direnci çoğunlukla mevcut olup, insülinin göreceli eksikliği vardır. Birçok genetik ve çevresel faktörün etkileşiminin sebep olduğu ve heterojen bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (15). Obezite ve fiziksel aktivite eksikliği ile bağlantılı

olduğu için genellikle diğer DM tiplerine göre daha sık görülmektedir. Tip 2 DM temelinde genetik olarak yatkın kişilerde hareketsiz yaşam şekli ile tetiklenen, sonrasında zaman içerisinde artan insülin direnci ve yıllar içerisinde azalan insülin salınımı söz konusudur(178).

Tip 2 DM tanı kriterleri:

- Açlık plazma glukozu >126 mg/dL (en az 8 saat boyunca kalori alınmaması açlık olarak tanımlanır)
- 75 gram OGTT’de 2.saat plazma glukozu >200 mg/dL (Test, WHO tarafından tarif edildiği gibi, 75 g glikoz eşdeğeri içeren bir ürün kullanılarak yapılmalıdır.)
- HbA1C $\geq$ %6.5 (standartize edilmiş laboratuvarında uygulanmalıdır.)
- Klasik hiperglisemi semptomları (ağız kuruluğu, polidipsi ve poliüri) olan ve rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dl

Hastaların diyabet tanısı alması için yukarıda belirtilen kriterlerden en az birisi olmalıdır(179).

6.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

DM epidemik olarak, dünya genelinde birçok kişinin sağlığını tehdit etmektedir. 2020 Şubat’ta yenilenen Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) bilgilerine göre; DM tanılı 463 milyon erişkin olduğu bildirilmiştir. 2045 yılındaki beklenen prevalansın 700 milyon olması tahmin edilmektedir (180).

Ülkemizde diyabet prevalansını belirlemek amacıyla yapılmış ilk çalışma 1999 yılında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-I)’dir (181). Bu çalışmaya göre Tip 2 DM prevalansı %7,2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prevalansı %6,7 saptanmıştır (181). 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasına göre ise Tip 2 DM prevalansı %13,7 bulunmuştur ve bu sonuçlarla TURDEP I’ göre %90 artış göstermiştir (182).

Türkiye’de 2018 yılındaki The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) verilerine göre ise ülkemizde diyabetin prevalansı %15,5’e yükselmiştir(183) .

6.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus Fizyopatoloji ve Etiyoloji:

Tip 2 diyabet fizyopatolojisinde üç ana başlık altında incelenebilir.

İnsülin sekresyonunda azalma: Pankreastan kan glukoz seviyesine yeterli olarak insülin salınamaması durumudur ve karaciğerde glikoz yapımı aşırı derecede artmıştır. İnsülin direnci tip 2 diyabet tanısı almadan çok daha öncesinde başlayarak uzun yıllar boyunca etkisini gösterirken; insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren akut hadiseler sırasında kendini gösterir(184).

İnsülin direnci: Post reseptör düzeyinde çeşitli defektler sonucu hücrenin insülin kullanımı bozulur ve hücre içine glikoz alımı sağlanamaz ve hücre içinde glukoz eksiliği olur.

İnkreatin hormon yetersizliği: Gastrointestinal sistemde bazı özelleşmiş hücreler bireyin gıda alımı sonrası insülin salgısını stimüle eden inkreatinler salgılar. İnkreatin gıda etkisi ile insülin salınımının %60'ından sorumludur. İnkreatin eksikliğin Tip 2 DM patafizyolojisinde yeri olacağı düşünülmektedir(184).

6.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Tip 2 DM tanılı hastalarda komplikasyon görülme riski hastalığı süresi ile artar bu sebeple hastanın tanı anından itibaren sıkı takibi gereklidir. Sıkı takip ve tedavi uyumu ile komplikasyon görülme oranı önemli ölçüde azalır. Tanı esnasında diyabetiklerin %30'unda hipertansiyon, %20'sinde mikroalbuminüri ve retinopati, %50'sinde dislipidemi ve neredeyse tümünde vasküler harabiyet gelişmiş olmaktadır. Tip 2 diyabette plazma glukoz seviyesi ve HbA1c değeri hedeflenen aralıkta değil ise mikrovasküler/makrovasküler komplikasyon riski artmaktadır(177).

DM hastalığının komplikasyonları akut ve kronik olarak ikiye ayrılır.

Tablo 6: DM'in akut ve kronik komplikasyonları

Akut Komplikasyonlar	Kronik Komplikasyonlar
• Hipoglisemi • Diyabetik ketoasidoz • Hiperosmolar non-ketotik durum • Laktik asidoz	1. Mikrovasküler Komplikasyonlar • <i>Diyabetik retinopati</i> • <i>Diyabetik nefropati</i> • <i>Diyabetik nöropati (periferik ve otonomik)</i> 2. Makrovasküler Komplikasyonlar • <i>Kardiyovasküler hastalıklar</i> • <i>Serebrovasküler hastalık</i> • <i>Periferik arter hastalığı</i>

6.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı hastaların takibi

Tip 2 diyabet, erken evrelerde hastanın klasik diyabet semptomlarını fark etmesi için yeterince şiddetli olmaması ve sinsi ilerlemesi nedeniyle genelde geç tanı koyulur. Bu sebeple hastalar tanı aldığında makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar açısından mutlaka taranmalıdır. Tip 2 diyabet gelişme riski yaş, obezite, aile öyküsü, etnik köken ve fiziksel aktivite eksikliği ile değişiklik gösterir(179).

6.5. Tip 2 Diyabetes Mellitus ile NAYKH ilişkisi

Tip 2 diyabet, NAYKH ile güçlü bir birliktelik gösterdiği yapılan çalışmalarda %32 ile %70 arasında değişen sıklıkta NAYKH görüldüğü belirtilmektedir (185).

Yaş, cinsiyet ve ağırlık açısından denk gruplar ile tip 2 diyabet hastalar ile diyabeti olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında karaciğer yağlanması %80 daha yüksek olduğu bulunmuştur (9). Ayrıca, NAYKH olan Tip 2 diyabet hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinin normal saptanabildiğinden, popülasyonunda NAYKH olan Tip 2 diyabet hastalarının prevalansının bildirilenden çok daha fazla olduğunu düşündürmektedir (9). Buna ek olarak, Tip 2 diyabet hastaları hem NAYKH gelişmesi açısından yüksek risk altındadır hem de yağlı karaciğer ile ilişkili komplikasyonların yönünden 2-4 kat riski artmış durumdadır (186).

Aynı zamanda Tip 2 DM hastalarında NAYKH'nın tahmini prevalansı yaklaşık %75'tir ve bu genel popülasyondaki prevalanstan daha fazladır(187).

NAYKH olan hastalar klinik olarak çoğu zaman obezite, tip 2 DM, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik sendrom bileşenlerine sahip olma eğilimindedir.

NAYKH'nda hepatik lipit birikimi (örn., di-açıl gliserol), anormal hepatik metabolizmaya katkıda bulunan hücre içi insülin sinyali bozar. Bozulan insülin sinyali insülin direncini oluşturur ve tip 2 DM gelişme riskini 2 kat artırır. Şiddetli NAYKH formlarında tip 2 DM gelişme riskinin arttığını göstermektedir(188)

Tip 2 DM ve NAYKH patogenezinde benzer sitokinler ve kemokinlerin aracılık ettiği düşünülmektedir. Araştırmalara göre NAYKH tanısı alan kişilerde eşlik eden tip 2 DM olması halinde onkolojik, kardiyovasküler ve renal hastalık riskinde artış olduğu saptanmıştır(189).

NAYKH, Tip 2 DM ile güçlü bir şekilde ilişkisi son dönem yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. NAYKH saptanan kişilerde, NAYKH olmayanlara göre DM gelişimi riski daha yüksektir. Karaciğerde yağ birikimini etkileyen faktörler ile DM gelişimine neden olacak risk faktörleri oldukça benzerdir, bu nedenle NAYKH ve DM arasında güçlü pozitif korelasyon gösterilmiştir. (55).

Tüm bu tip 2 DM ve NAYKH birlikteliği ve ortak patogeneze göz önüne alarak çalışmamızı tasarladık. Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji polikliniğinde takip edilen Tip 2 DM tanısına eşlik eden non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı sıklığını tespit etmek, sıklığını etkileyen faktörleri saptamak ve NAYKH tanı ve takibinde FIB-4 skorlamasından faydalanılarak verilen tedavi yaklaşımlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

3. GEREK VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışmaya Ocak 2018-Şubat 2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği ve Polikliniklerine başvuran Tip 2 Diyabet tanılı hastalardan belirlenen zaman içinde Abdomen Ultrason yaptırmış olan 443 hasta dahil edildi.

Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarının takipleri için hastalardan 3-6 ay ara ile HbA1C, lipid profili, böbrek fonksiyon testleri (tam idrar tahlili ve/veya spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı) ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılması gerekmektedir. Bu sebeple kontrol amacıyla gelen hastalar çalışmaya dahil edildi ve ayrıca hastalardan kan ve idrar testi yapılmadı. Hastaların herhangi bir nedenle abdomen ultrasonografisi istenmiş olan hastalar kaydedildi. Hastaların yaş, cinsiyet, Tip 2 DM süresi, komorbid hastalıklar ve Tip 2 DM komplikasyonları (retinopati, nefropati, nöropati, diyabetik ayak hastalığı), klinik ve demografik bilgileri kayıt altına alındı. BKİ antropometrik değerler olarak hesaplandı.

Eşlik eden hastalıkları, kullandığı ilaçlar ve dozları tıbbi anamnezine göre değerlendirildi ve veri sistemine kaydedildi. Eşlik eden hastalıkları koroner arter hastalığı (KAH) ve HT ve hiperlipidemi olarak özellikle gruplandırıldı.

Hastalara ultrasonografi yapılan döneme ait tüm bu parametreler kaydedildi. FİB-4 skorları hesaplanarak hepatosteatoz saptanan hastaların yönetiminin ve tedavi planları incelenmiştir.

3.2. Dışlama kriterleri

Çalışmamıza alkol kullanımı (erkeklerde >30gr kadınlarda >20gr), kronik hepatit, malignite öyküsü, gebelik, karaciğerde yağlanmaya neden olabilecek glukokortikoid, anti-HIV ilaçlar amiodaron ve tamoksifen gibi ilaç kullanımı ve yakın zamanda total parenteral nutrisyon kullanımı öyküsü olanlar dışlama kriterleri olarak belirlendi.

3.3. Antropometrik ölçümler

Beden kitle indeksi, kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boy ölçümünün karesine bölünmesi ile hesaplandı. Ölçümler Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerdiği yöntemler ile gerçekleştirildi.

3.4. Diyabet komplikasyonların değerlendirilmesi

Hastaların eşlik eden komplikasyonları tıbbi anamnezinden incelenerek belirlendi. Diyabetik retinopati ve nöropati için tıbbi anamnez sorgulaması kontrol edildi. Diyabetik nefropati varlığı spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı, e-GFR değeri [MDRD (Modification of Diet in RenalDisease) formülüne göre] ve hastaların tıbbi anamnezine göre belirlendi.

3.5. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) ile gerçekleştirildi. 0,05 veya daha küçük olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin normalliğini test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Tanımlayıcı analizler, normal dağılım gösteren veriler için ortalama $\pm$ SD ve normal dağılım göstermeyen veriler için medyan (IQR: 25-75. yüzdeler) veya kategorik değişkenler için n (%) kullanılarak sunuldu. Gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılması için Chi-square testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal verilerin karşılaştırılmasında independentstudent's t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bütün analizlerde değişkenler %95 güven aralığında incelendi ve anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

3.6. Etik kurul onayı

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.09.2021 tarihli 2021/26-23 no'lu etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 443 hastanın yaş ortalaması $57,47 \pm 11,2$ yıl (en az 23 yıl- en fazla 86 yıl) medyan yaşı 58 yıl olarak hesaplandı.

Hastaların 224'ü (%50,6) kadın, 219'u (%49,4) erkekti. Hastaların BKİ ortalaması $33,17 \pm 6,1$ kg/m² olarak hesaplandı. BKİ'ne ulaşılabilen 337 hasta mevcuttu ve hastaların 226'sı (%51) obez (BKİ>30kg/m²), 96'sı (%20,5) aşırı kilolu (BKİ:25-30kg/m²) grubunda sınıflandırıldı. Sadece 20 (%4,5) hasta BKİ açısından normal sınırlarda bulundu (BKİ: 18-25kg/m²). Hastalar ortalama BKİ değerinde göre değerlendirildiğinde, her iki cinsiyet de 'obez' grubundaydı. Hastaların klinik ve demografik bulguları Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Hastaların klinik ve demografik bulguları

Parametre	Ortalama$\pm$SD
Yaş	57.47 $\pm$ 11.27
Cinsiyet (K/E)	224/219
Diyabet süresi (yıl)	9.42 $\pm$ 7.33
BKİ (kg/m ²)	33.17 $\pm$ 6.1

Çalışmaya alınan 443 hastanın 254'ünde (%57,3) hipertansiyon en sık eşlik eden hastalık olarak tespit edildi. Hastaların 173'ünde (%39,0) hiperlipidemi ve 63'ünde (%14,2) koroner arter hastalığı öyküsü mevcuttu. Hipertansiyon ve hiperlipidemisi olan 84 hasta (%19), hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olan 19 hasta (%4,3) mevcuttu. OSAS'ı olan 12 hasta (%0,5) ve periferik arter hastalığı olan 7 hasta (%0,5) mevcuttu. Hastaların 108'inin (%24,3) diyabet dışında hiçbir komorbid hastalığı yoktu.

Hastaların kullandığı oral antidiyabetik ilaçlar incelendiğinde 443 hastadan 9'u (%0,4) hiç ilaç kullanmıyordu. Hastalarda metformin kullananlar 374 hasta (%84,4) ile ilk sırada gelmekteydi. Bunu DPP-4 inhibitörü ilaç kullananlar 145 hasta (%32,7) izlemekte ve SGLT-2 inhibitörü kullananlar 91 hasta (%20,5), pioglitazon kullananlar 58 hasta (%13,1), GLP-1 analogu kullananlar 19 hasta (%4,3), sülfonilüre grubu ilaç kullananlar 44 hasta (%9,9) olarak tespit edildi ve ayrıca statin grubu ilaç kullanan 105 hasta (%23,7) mevcuttu.

Hastaların 277'si (%62,5) sadece oral antidiyabetik ilaç alırken, 47 hasta (%10,6) en az bir oral antidiyabetik ilaç ve bazal insülin aldığı, 110 hastanın (%24,8) ise bazal insülin ve bolus insülin tedavisi aldığı görüldü. Hastaların kullandığı insülin toplam doz ortalaması $18.35 \pm 31,79$

(en az 3 ünite- en fazla 150 ünite) olarak görüldü. Hastaların ortalama diyabet süresi $9,42 \pm 7,33$ yıl (en az 1 ay-en fazla 35 yıl), median 8 yıl olarak bulundu.

Hastaların 56'sinde (%12,6) diyabetik retinopati, 86'sında (%19,4) diyabetik nefropati, 81'inde (%18,3) diyabetik nöropati ve 19'unda (%4,2) diyabetik ayak olduğu tespit edildi. 443 hastanın 8'inde (%1,8) tüm mikrovasküler komplikasyonlar görülmüştü.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların üst batın ultrasonografi sonucuna ulaşılmıştı. 443 hastanın 115'inde (%26,0) grade 1 hepatosteatoz, 235'inde (%53,0) grade 2 hepatosteatoz ve son olarak 93 hastada da (%21,0) grade 3 hepatosteatoz saptanmıştır.

Tablo 8: Hastaların ultrason değerlendirilmelerinde hepatosteatoz bulguları

Bulgu	n:443	%	kadın (n:224)	erkek (n:219)
Hepatosteatoz				
Grade 1	115	26	66(%29)	49(%22)
Grade 2	235	53	111(%49)	124(%56)
Grade 3	93	21	47(%20)	46(%21)

Çalışmamızdaki 443 hastada yağlı karaciğer tespit edilmesi sonrası yapılanlar şu şekilde görülmüştür. Hastaların 229'una (%51,7) hiçbir tedavi uygulanmamış ve izlem kararı verilmiş. Hastaların 58'ine (%13,0) pioglitazon tedavisi başlanmış, 61'ine (%13,7) yaşam tarzı değişiklikleri anlatılmış, 149'una (%33,6) diyetisyen görüşü istenmiş ve son olarak hastaların 28'inden (%6,3) gastroenteroloji konsültasyonu istenmiş olduğu gösterildi. Hastalara uygulanan yaklaşımlardan en fazla diyetisyen görüşü alınması olduğu görüldü. Bunun yanında 19 hastaya (%4,3) pioglitazon başlanıp diyetisyen görüşü alındığı, 27 hastaya (%6,1) yaşam tarzı değişiklikleri önerilip diyetisyen görüşü alındığı ve son olarak da 9 hastaya (%2) Gastroenteroloji konsültasyonu istenip diyetisyen görüşü alındığı görüldü.

Tablo 9: NAYKH saptanan hastalara uygulanan yaklaşımlar

Yaklaşım	n=443	%
Tedavisiz izlem	229	51,7
Pioglitazon başlanması	58	13
Yaşam tarzı değişiklikleri	61	13,7
Diyetisyen konsültasyonu	149	33,6
Gastroenteroloji konsültasyonu	28	6,3

Çalışmaya dahil edilen hastaların biyokimyasal değerleri Tablo10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Hastaların laboratuvar bulguları

Parametreler	N	Ortalama±SD
Glukoz (mg/dL)	n:443	170±78,3
HbA1C (%)	n:442	8.3±2,1
ALT (IU/mL)	n:443	32,8±28,5
AST (IU/mL)	n:442	27,3±23,5
GGT (IU/mL)	n:326	45,5±57,8
CRP (mg/L)	n:289	7,6±13,3
Kreatinin (mg/d)	n:442	0,86±0,36
Albümin (g/dL)	n:383	4,30±0,31
Trigliserid (mg/dL)	n:441	243,4±347,8
Total Kolesterol (mg/dL)	n:441	218,7±60,5
LDL kolesterol (mg/dL)	n:441	132,9±73,4
HDL kolesterol (mg/dL)	n:441	48,9±12,3
Spot idrarda mikroalbumin(mg)	n:325	87,50±248,5
Hemoglobin (g/dL)	n:443	13,6±1,6
Platelet (hücre/mL)	n:443	277x10 ³ ±76x10 ³

Çalışmamızdaki 443 hastanın cinsiyete göre hepatosteatoz evreleri incelendiğinde, hepatosteatoz evrelerinde cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. (p:0,203). Her iki cinsiyette de evre 2 hepatosteatozu olan hasta sayısı fazlaydı. Kadınlarda grade 2 hepatostetozu olan hasta sayısı 111 (%49,6) erkek hastaların sayısı ise 124 (%56,6)ydı.

Hastaların hepatosteatoz evresine göre demografik verileri incelendiğinde, hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında evre 1 HS olgularında 60,1±12 yıl, evre 2 HS olgularında 57,8±11 yıl ve evre 3 HS olgularında 53,16±9,6 yıl gösterilmiştir (**p:0,001**). Normal dağılıma uygun olduğu için üç grubun karşılaştırması varyans analizi ile yapıldı ve HS evre 3 olan grupta hastaların yaş ortalaması daha düşük olduğu için anlamlı fark bulundu. Bu anlamlı fark grade 3 HS olgularının daha genç olmasından kaynaklanmıştır. BKİ açısından grade 1 HS olgularında 32,1±7,7(kg/m²), grade 2 HS olgularında 32,8±5,3(kg/m²) ve grade 3 HS olgularında 35,3±5,4 (kg/m²) gösterilmiştir (**p:0,000**). Ayrıca Hepatosteatoz evresi ile diyabet yılı arasındaki ilişki incelendiğinde; grade 1 HS olgularında ortalama 11,3±7,9yıl, grade 2 HS olgularında 9,07±7,1yıl ve grade 3 HS olgularında 7,8±6,5 yıl olduğu görülmüştür (**p:0,005**). Bu fark evre 1 HS grubu ile evre 2 HS ve evre 3 HS arasındaki farktan kaynaklandığı saptanmıştır. Tüm bu

farklar incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır. Ancak hastaların kullandığı toplam insülin dozları ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,82). Hastaların hepatosteatoz evresine göre demografik verileri Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11: Hastaların hepatosteatoz evresine göre demografik verilerinin karşılaştırılması

DEMOGRAFİK VERİLER	HS evre 1 (n=115) Ort+SD N med(min-max)	HS evre 2 (n=235) Ort+SD N med(min-max)	HS evre 3 (n=93) Ort+SD N med(min-max)	p
YAŞ	60,1±12 n:115 62 (25-82)	57,8±11 n:235 58 (23-86)	53,16±9,6 n:93 53 (31-71)	0,001
BKI (kg/m2)	32,1±7,7 n:81 30 (20-59)	32,8±5,3 n:185 32 (21-51)	35,3±5,4 n:71 35 (23-56)	0,000
DM YILI	11,3±7,9 n:103 11(1-32)	9,07±7,1 n:202 8 (0-35)	7,8±6,5 n:80 6 (1-33)	0,005
TOPLAM İNSÜLİN DOZU	21±31	18±30	15±34	0,082

Çalışmadaki hastaların 254’ünde (%57,3) hipertansiyon, en sık eşlik eden hastalık olarak tespit edildi. Grade 2 hepatosteatozu olan 235 hastanın 138’inde (%58,7) HT eşlik ediyordu. Tüm hepatosteatoz evrelerinde HT, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. (Sırasıyla p değerleri: 0,797-0,524-0,483) Hastaların var olan diyabetine eşlik eden komorbid hastalık varlığı ve USG’de saptanan hepatosteatoz dereceleri incelendiğinde komorbiti olmayan 108 hastanın 29’ü (%26,9) grade 1 52’si (%48,1) grade 2 ve 27’si (%25) grade 3 hepatosteatoza sahipti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. (p>0,05).

Hastaların diyabet için aldığı tedaviler OAD, OAD ve bazal insülin ve bazal insülin ve bolus insülin olarak gruplandırıldığında; Hepatosteatoz evreleri ile karşılaştırılığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. (p>0,05)

Çalışmamızdaki hastaların 58’i (%13,1) pioglitazon kullanıyorken 385’i (%86,9) kullanmıyordu. En fazla pioglitazon kullanımı 28 hasta (%11,9) ile evre 2 hepatosteatozu olan gruptu. Hastaların 105’i (%23,7) statin grubu ilaç kullanıyorken 338’i (%76,3) kullanmıyordu. En fazla statin grubu ilaç kullanımı 56 hasta (%23,8) ile evre 2 hepatosteatozu olan gruptu. Çalışmadaki hastaların 19’u (%4,3) GLP-1 analogu kullanıyorken 424’ü (%95,7) kullanmıyordu. En fazla GLP-1 analogu kullanımı 10 hasta (%4,3) ile evre 2 hepatosteatozu

olan gruptu. Çalışmamızdaki hastaların 44'ü (%9,9) sülfonilüre kullanıyorken 399'u (%90,1) kullanmıyordu. En fazla sülfonilüre kullanımı 23 hasta (%9,8) ile evre 2 hepatosteatozu olan gruptu. Çalışmamızdaki hastaların 145'i (%32,7) DPP-4 inhibitörü grubu ilaç kullanıyorken 145'i (%32,7) kullanmıyordu. En fazla DPP-4 inhibitörü grubu ilaç kullanımı 84 hasta (%35,7) ile evre 2 hepatosteatozu olan gruptu. Çalışmamızdaki hastaların 91'i (%20,5) SGLT-2 inhibitörü grubu ilaç kullanıyorken 352'i (%79,5) kullanmıyordu. En fazla SGLT-2 inhibitörü grubu ilaç kullanımı 46 hasta (%19,6) ile evre 2 hepatosteatozu olan gruptu.

Hepatosteatoz evreleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında pioglitazon kullanımı (p:0,122), Statin grubu ilaç kullanımı (p:0,977), GLP-1 analogu kullanımı (p>0,05), sülfonilüre kullanımı (p:0,534), DPP-4 inhibitörü grubu ilaç kullanımı (p:0,222) ve SGLT-2 inhibitörü grubu ilaç kullanımına (p:0,529) göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0,05).

Çalışmamızdaki hastaların 374'ü (%84,4) metformin kullanıyorken 69'u (%15,6) kullanmıyordu. En fazla metformin kullanımı 203 hasta (%54,3) ile evre 2 hepatosteatozu olan gruptu. Hepatosteatoz evreleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında metformin kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p:0,007**). Bu fark evre 3 HS olan grupta daha fazla metformin kullanan hasta olmasından kaynaklandığı görüldü. Hastaların aldığı ilaçların hepatosteatoz evreleri ile ilişkisi Tablo 12'te gösterilmiştir.

Tablo 12:Hastaların aldığı ilaçların hepatosteatoz evreleri ile ilişkisi

İlaç kullanımı	HS evre 1 N:115 N %	HS evre 2 N:235 N %	HS evre 3 N:93 N %	P
Metformin kullanımı	n:87 (%75,7)	n:203 (%86,4)	n:84 (%90,3)	0,007
Pioglitazon kullanımı	n:12 (%10,4)	n:28 (%11,9)	n:18 (%19,4)	0,122
Sülfonilüre kullanımı	n:14 (%12,2)	n:23 (%9,8)	n:7 (%7,5)	0,534
GLP-1 analogu kullanımı	n:3(%2,6)	n:10 (%4,3)	n:6 (%6,5)	0,396
DPP-4 inhibitörü kullanım	n:37(%32,2)	n:84 (%35,7)	n:24 (%25,8)	0,222
SGLT-2inhibitörü kullanımı	n:22 (%19,1)	n:22 (%19,1)	n:23 (%24,7)	0,529
Statin grubu ilaç kullanımı	n:27 (%23,5)	n:56 (%23,8)	n:22 (%23,7)	0,977

Hastaların 56'sında (%12,6) diyabetik retinopati, 86'sında (%19,4) diyabetik nefropati, 81'inde (%18,3) diyabetik nöropati ve 19'unda (%54,3) diyabetik ayak olduğu tespit edildi. 443 hastanın 8'inde (%0,1) tüm mikrovasküler komplikasyonlar görülmüştü. Hastada diyabete eşlik eden komplikasyonları olması, Hepatosteatoz evreleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. (p değerleri sırasıyla retinopati, nefropati, nöropati ve diyabetik ayak açısından p:0,441-p:0,308-p:0,816-p>0,05)

Hastaların laboratuvar parametreleri ortalama $\pm$ SD ve median(min-max) şeklinde açıklanmıştır.

Kan plazma glukoz (mg/dL) açısından bakıldığında, grade 1 HS olan hastaların kan glukozu ortalaması 173,77 $\pm$ 84,89 mg/dL [n:115 139(69-457)], grade 2 HS olgularının 169,56 $\pm$ 80,39 mg/dL [n:235 (68-587)], ve grade 3 HS olan grubun 167,53 $\pm$ 63,9 mg/dL [n:93 149(95-361)] görülmüştür (p: 0,861).

HbA1C (%) ise grade 1 HS olan hastalarda 8,2 $\pm$ 2,0[n:114 7,7(4,7-14,8)], grade 2 HS olanlarda 8,3 $\pm$ 2,2 [n:235 7,6(5,4-15,3)] ve grade 3 HS olanlarda 8,3 $\pm$ 2,0 [n:93 7,8(5,7-14)] görüldü (p:0,840). Hastaların bakılan CRP (mg/L) değerleri grade 1 HS olgularında ortalama 8,31 $\pm$ 18,9 mg/L [n:78 2,9(0,3-159)], grade 2 HS olanlarda 7,8 $\pm$ 12 mg/L [n:150 4,5(0,3-84)] ve grade 3 HS olanlarda 6,31 $\pm$ 5,4 mg/L [n:61 5,3(0,7-2,4)] tespit edildi. (p:0,158).

Bakılan kreatinin (mg/dL) değerleri grade 1 HS olanlarda ortalama 0,85 $\pm$ 0,27 mg/dL [n:114 0,79(0,42-1,84)], grade 2 HS olgularında 0,85 $\pm$ 0,33 mg/dL [n:235 0,78(0,42-3,59)] ve grade 3 HS olgularında 0,87 $\pm$ 0,52 mg/dL [n:93 0,7(0,49-4,2)] saptanmıştır (p:0,761).

Albümin (g/dL) değerlerine bakıldığında grade 1 HS olan olgularda ortalama 4,24 $\pm$ 0,33 g/dL [n:107 4,2(3,2-4,9)], grade 2 HS olanların 4,32 $\pm$ 0,31 g/dL [n:197 4,3(3,3-5,3)] ve grade 3 HS olanların 4,33 $\pm$ 0,28 g/dL [n:79 4,3(3,5-4,9)] tespit edilmiştir. (p:0,160).

Yine bakılan total kolesterol (mg/dL) değerleri grade 1 HS olan olgularda ortalama 215 $\pm$ 62 mg/dL [n:113 206 (57-423)], grade 2 HS olanlarda 218 $\pm$ 64 mg/dL [n:235 213(96-763)] ve grade 3 HS olanlarda 223 $\pm$ 48 mg/dL [n:93 217(126-335)] saptanmıştır. (p:0,292).

LDL kolesterol (mg/dL)ise grade 1 HS olgularında 130 $\pm$ 44 mg/dL [n:113 122(37-247)], grade 2 olan HS olgularında 129 $\pm$ 49 mg/dL [n:235 128(28-400)] ve grade 3 olan olgularda 143 $\pm$ 129 mg/dL [n:93 128(57-1333)] görülmüştür (p:0,770).

Hastalarda bakılan spot idrarda mikroalbumin (mg) grade 1 HS olan olgularda ortalama 51 $\pm$ 135 mg [n:78 12,2(0-9,4)], grade 2 HS olan olgularda 85 $\pm$ 180mg [n:176 16,1(0-1234)] ve grade 3HS olan olgularda ise 131 $\pm$ 425 mg [n:71 13,4(0-2858)] saptanmıştır (p:0,194).

Bakılan platelet (hücre/mL) sayıları ise grade 1 HS olgularında 276 x10³ $\pm$ 78 x10³ hücre/mL [n:115 266(125-604)], grade 2 HS olgularında 274 x10³ $\pm$ 76 x10³ hücre/mL [235 270(120-561)] ve grade 3 HS olgularında 283 x10³ $\pm$ 74 x10³ hücre/mL [n:93 271(139-516)] tespit edilmiştir (p:0,601)

Son olarak bakılan FIB-4 skoru ile hepatosteatoz evreleri incelendiğinde; grade 1 HS olgularında FIB-4 skoru ortalama $1,1\pm0,51$, grade 2 HS olgularında $1,1\pm0,58$ ve son olarak grade 3 HS olgularında $1,01\pm0,65$ tespit edilmiştir (p:0,084). Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13: Hepatosteatoz ve FIB-4 skoru ilişkisi

Parametre	HS evre 1 Ort+SD N med(min-max)	HS evre 2 Ort+SD N med(min-max)	HS evre 3 Ort+SD N med(min-max)	p
FIB-4 skoru	$1,1\pm0,51$ n:115 1(0,36-3,4)	$1,1\pm0,58$ n:235 1(0,2-4,5)	$1,01\pm0,65$ n:93 0,89(0,36-5,18)	0,084

Sonuç olarak; plazma glukozu, HBA1c, kreatinin, albümin, total kolesterol, LDL kolesterol, spot idrarda mikroalbumin ve platelet sayısı gibi parametreler ile yapılan istatistiksel analizde hepatosteatoz evreleri ile tüm bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(p>0,05).

Ancak bakılan ALT (IU/mL) değerlerinde grade 1 HS olgularında $24,9\pm21,7$ IU/mL [n:115 17(8-129)], grade 2 HS olgularında $32,8\pm30,5$ IU/mL [n:235 24(7-313)] ve grade 3 HS olgularında $42,8\pm27,57$ IU/mL [n:93 35(12-150)] görülmüştür (**p:0,000**).

AST (IU/mL) değerlerinde grade 1 HS olgularında $22,11\pm12,34$ IU/mL [n:115 18(10-91)], grade 2 HS olgularında $26,45\pm17,52$ IU/mL [n:234 21(10-167)] ve son olarak grade 3 HS olgularında $36,09\pm39,60$ IU/mL [n:93 25(12-343)] tespit edilmiştir (**p:0,000**).

GGT (IU/mL) değerlerinde grade 1 HS olgularında $43,6\pm58,9$ IU/mL [n:86 25(8-351)], grade 2 HS olgularında $40,5\pm41,14$ IU/mL [n:164 29(5-351)] ve grade 3 HS olgularında ortalama $58,59\pm81,44$ IU/mL [n:76 42(17-561)] görülmüştür (**p:0,000**).

Trigliserid (mg/dL) değerlerinde grade 1 HS olgularında ortalama 210 ± 256 mg/dL [N:113 206(57-423)], grade 2 HS olgularında 251 ± 419 mg/dL [n:235 213(96-763)] ve grade 3 olgularında 263 ± 223 mg/dL [n:93 237(31-1932)] tespit edilmiştir (**p:0,000**).

HDL kolesterol (mg/dL) değerlerinde grade 1 HS olgularında ortalama 52 ± 13 mg/dL [n:113 52(125-604)], grade 2 HS olgularında 48 ± 11 mg/dL [n:235 48(14-89)], grade 3 HS olgularında 45 ± 10 mg/dL [n:93 45(15-74)] olarak görülmüştür (**p:0,001**).

Hemoglobin (g/dL) değerlerinde grade 1 HS olgularında ortalama $13,3\pm1,6$ g/dL [n:115 13,3(7,4-17,8)], grade 2 HS olgularında $13,7\pm1,6$ g/dL [n:235 13,8(9-17,9)] ve grade 3 HS olgularında $14\pm1,3$ g/dL [n:93 14,1(10,9-17,4)] görülmüştür (**p:0,006**).

Hepatosteatoz evreleri ve AST, ALT, GGT, trigliserid ve hemoglobin değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır. HDL

düzeyleri açısından HS evreleri arasında negatif anlamda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır

Hastaların tespit edilen hepatosteatoz evreleri ile bakılan tüm biyokimyasal parametreler Tablo 14’ te gösterilmiştir.

Tablo 14: Hastaların hepatosteatoz evresine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Parametre	HS evre 1 N Ortalama+SD	HS evre 2 N Ortalama+SD	HS evre 3 N Ortalama+SD	P
Glukoz (mg/dL)	n:115 173,7±84,8	n:235 169,56±80,3	n:93 167,5±63,9	0,861
HbA1C (%)	n:114 8,2±2,0	n:235 8,3±2,2	n:93 8,3±2,0	0,840
ALT (IU/mL)	n:115 24,9±21,7	n:235 32,8±30,5	n:93 42,8±27,57	0,000
AST (IU/mL)	n:115 22,1±12,3	n:234 26,45±17,52	n:93 36,09±39,6	0,000
GGT (IU/mL)	n:86 43,6±58,9	n:164 40,5±41,14	n:76 58,59±81,4	0,000
CRP (mg/L)	n:78 8,31±18,9	n:150 7,8±12	n:61 6,31±5,4	0,158
Kreatinin (mg/dL)	n:114 0,85±0,27	n:235 0,85±0,33	n:93 0,87±0,52	0,761
Albümin (g/dL)	n:107 4,24±0,33	n:197 4,32±0,31	n:79 4,33±0,28	0,160
Trigliserid (mg/dL)	n:113 210±256	n:235 251±419	n:93 263±223	0,000
Total Kolesterol (mg/dL)	n:113 215±62	n:235 218±64	n:93 223±48	0,292
LDL kolesterol (mg/dL)	n:113 130±44	n:235 129±49	n:93 143±129	0,770
HDL kolesterol (mg/dL)	n:113 52±13	n:235 48±11	n:93 45±10	0,001
Spot idrarda mikroalbumin(mg)	n:78 51±135	n:176 85±180	n:71 131±425	0,194
Hemoglobin (g/dL)	n:115 13,3±1,6	n:235 13,7±1,6	n:93 14±1,3	0,006
Platelet (hücre/mL)	n:115 276±78	n:235 274±76	n:93 283±74	0,601

Hastalara uygulanan yaklaşımlar ile hepatosteatoz evreleri arasındaki ilişki incelendiğinde; pioglitazon başlanan olgularda grade 1 HS olan 9’u (%7), grade 2 HS olan 27’si (%11) ve grade 3 HS olan olgular ise 22’sidir (%23). Gruplar arasında pioglitazon başlanması durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p:0,002**). Bu fark pioglitazon başlanan hastaların grade 3 HS olan grubun grade 1 ve grade 2 HS olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı fazla olmasından kaynaklanıyordu.

Yaşam tarzı değişikliği önerilen gruplar incelendiğinde; grade 1 HS olan 17'si (%14,7), grade 2 HS olan 35'i (%14) ve grade 3 HS olan olgular ise 7'sidir (%7,5) (p:0,181). Diyetisyen konsültasyonu istenen hastalar incelendiğinde; grade 1 HS olan 37'si (%32,1), grade 2 HS olan 82'si (%34) ve grade 3 HS olan olgular ise 39'udur (%41) (p:0,322). Gastroenterolojiye konsülte edilen hastalar incelendiğinde; grade 1 HS olan 6'sı (%5), grade 2 HS olan 14'ü (%5) ve grade 3 HS olan olgular ise 8'idir (8,6) (p:0,575). Yapılan bu yaklaşımlar, Hepatosteatoz evreleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Bulgular Tablo 15' te gösterilmiştir.

Tablo 15: Hepatosteatoz evrelerine göre yaklaşımlar

YAKLAŞIMLAR	HS evre 1 N:115 (%)	HS evre 2 N:235 (%)	HS evre 3 N:93 (%)	P
Tedavisiz izlem	67(%58)	122(%51)	40(%43)	0,091
Yaşam tarzı değişiklikleri	17(%14,7)	35(%14)	7(%7,5)	0,181
Diyetisyen konsültasyonu	37(%32,1)	82(%34)	39(%41)	0,322
Gastroenteroloji konsültasyonu	6(%5)	14(%5)	8(8,6)	0,575
Pioglitazon başlanması	9(%7)	27(%11)	22(%23)	0,002

443 hastanın hesaplanan FIB-4 skorları $1,08 \pm 0,58$ (en az 0,20-en fazla 5,18) medyan 0,98 olarak hesaplandı.

Çalışmamızdaki 443 hasta, FIB-4 skorları literatüre uygun olarak düşük (FIB-4 skoru<1,45), orta (FIB-4 skoru=1,45-3,25) ve yüksek (FIB-4 skoru>3,25) olarak gruplandırıldı. Düşük riskli hasta sayısı 321(%72) orta riskli hasta sayısı 112(%25) ve yüksek riskli hasta sayısı 10(%2) olarak tespit edildi. Çalışmadaki 219 erkek hastanın; 149'u (%68) düşük riskli, 65'i(%29,7) orta riskli ve 5'i (%2,3) yüksek riskli hasta olarak tespit edildi. 224 kadın hastanın ise; 172'si (%76,8) düşük riskli, 47'si(%21) orta riskli ve 5'i (%2,2) yüksek riskli hasta olarak tespit edildi. Her iki cinsiyette de FIB-4 skorlamasına göre düşük riskli olan hasta sayısı fazlaydı FIB-4 skorları cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. (p>0,05).

Hastaların eşlik eden hipertansiyon ve FIB-4 skorları incelendiğinde düşük riskli hastaların 166'sı (%51,7) sinde HT vardı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (**p<0,001**). Ancak eşlik eden hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı ile FIB-4 skorları incelendiğinde FIB-4 skorları ile bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. (p>0,05).

Yaş ile hastaların FIB-4 skorları incelendiğinde; FIB-4 skoru düşük olan olgular ortalama $54,4 \pm 10,8$ yıl [n:321 55(23-86)], FIB-4 skoru orta olan olgular $64,6 \pm 8,8$ yıl [n:112 65(39-82)] ve FIB-4 skoru yüksek olan olgularda $68,3 \pm 7,8$ yıl [n:10 69(52-77)] saptanmıştır (**p:0,001**). BKİ ile hastaların FIB-4 skorları incelendiğinde; FIB-4 skoru düşük olan olgular ortalama $32,1 \pm 7,7$ kg/m² [n:248 32(20-59)], FIB-4 skoru orta olan olgular $32,8 \pm 5,3$ kg/m² [n:80 33(21-48)] ve FIB-4 skoru yüksek olan olgularda $35,3 \pm 5,4$ kg/m² [n:9 34(27-42)] saptanmıştır (p:0,389). Diyabet yılı ile FIB-4 skorları incelendiğinde; FIB-4 skoru düşük olan olgular ortalama $11,3 \pm 7,9$ yıl [n:283 8(0-33)], FIB-4 skoru orta olan olgular $9,07 \pm 7,1$ yıl [n:93 10(0-32)] ve FIB-4 skoru yüksek olan olgularda $7,8 \pm 6,5$ yıl [n:9 13(1-35)] saptanmıştır (**p:0,050**). Yaş ve diyabet yılı ile FIB-4 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken BKİ ile FIB-4 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların demografik verilerinin FIB-4 skorlarına göre sınıflandırılması Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16: Hastaların FIB-4 skorlarına göre demografik verilerinin karşılaştırılması

PARAMETRE	DÜŞÜK Ort+SD N med(min-max)	ORTA Ort+SD N med(min-max)	YÜKSEK Ort+SD N med(min-max)	P
YAŞ	$54,4 \pm 10,8$ n:321 55(23-86)	$64,6 \pm 8,8$ n:112 65(39-82)	$68,3 \pm 7,8$ n:10 69(52-77)	0,001
BKİ (kg/m ²)	$32,1 \pm 7,7$ N:248 32(20-59)	$32,8 \pm 5,3$ n:80 33(21-48)	$35,3 \pm 5,4$ n:9 34(27-42)	0,389
DM YILI	$11,3 \pm 7,9$ n:283 8(0-33)	$9,07 \pm 7,1$ n:93 10(0-32)	$7,8 \pm 6,5$ n:9 13(1-35)	0,050
TOPLAM İNSÜLİN DOZU	21 ± 31 n:115 0(0-140)	18 ± 30 n:235 0(0-154)	15 ± 34 n:93 0(0-152)	0,633

Hastaların var olan diyabetine eşlik eden komorbid hastalık varlığı ve FIB-4 skorları incelendiğinde komorbiti olmayan 108 hastanın 93’ü (%86,1) düşük riskli, 15’i (%13,9) orta riskliydi ve yüksek riskli hiç hasta yoktu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p:0,001**). Bu fark komorbiti olmayan hastaların FIB-4 skorlarının düşük olmasından kaynaklanıyordu.

Hastaların pioglitazon kullanımı ve FIB-4 skorları incelendiğinde düşük riskli hastaların 50’si (%15,5) pioglitazon kullanıyordu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (**p:0,040**). Pioglitazon kullanan 58 hastadan 50’si(%86,2) FIB-4 skoruna göre düşük riskli gruptaydı. Hastaların SGLT-2 inhibitörü grubu ilaç kullanımı ve FIB-4 skorları incelendiğinde düşük riskli

hastaların 74'ü (%23) SGLT-2 inhibitörü grubu ilaç kullanıyordu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (**p:0,044**). Bunun dışında DPP-4 inhibitörü, sülfonilüre grubu ilaçlar, metformin ve GLP-1 analogu ilaç kullanımı olan hastalar ile FIB-4 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. ($p>0,05$).

Hastaların var olan diyabetin komplikasyonları ve FIB-4 skorları incelendiğinde düşük riskli hastaların 47'sinde (%54,7) nefropatisi mevcuttu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,001$, **p:0,00**). Bunun dışında nöropati, retinopati ve diyabetik ayak komplikasyonları ile FIB-4 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. ($p>0,05$).

AST (IU/mL) açısından bakıldığında FIB-4 skoru düşük olan hastaların AST ortalaması $24,4\pm 21$ IU/mL [n:320 21(10-343)], FIB-4 skoru orta olan olgularının $31,7\pm 19$ IU/mL [n:112 24(11-100)], ve FIB-4 skoru yüksek olan grubun $71,8\pm 60$ IU/mL [n:10 47,5(19-178)] görülmüştür (**p:0,000**).

GGT (IU/mL) açısından bakıldığında, FIB-4 skoru düşük olan hastaların GGT ortalaması $39,5\pm 34$ [n:235 30(5-335)], FIB-4 skoru orta olan olgularının $45,4\pm 54$ IU/mL [n:84 28,5(11-351)], ve FIB-4 skoru yüksek olan grubun 246 ± 213 IU/mL [n:7 113(12-561)] görülmüştür (**p:0,007**).

Kreatinin (mg/dL) açısından bakıldığında, FIB-4 skoru düşük olan hastaların kreatinin ortalaması $0,8\pm 0,35$ mg/dL [n:321 0,7(0,4-4,2)], FIB-4 skoru orta olan olgularının $0,9\pm 0,3$ mg/dL [n:111 0,8(0,4-2,2)], ve FIB-4 skoru yüksek olan grubun $1,2\pm 0,85$ mg/dL [n:10 1(0,7-3,5)] görülmüştür (**p:0,000**).

HDL kolesterol (mg/dL) açısından bakıldığında, FIB-4 skoru düşük olan hastaların HDL ortalaması 48 ± 12 mg/dL [n:320 47(14-106)], FIB-4 skoru orta olan olgularının 49 ± 11 mg/dL [n:111 48(25-81)], ve FIB-4 skoru yüksek olan grubun 60 ± 15 mg/dL [n:10 61(35-89)] görülmüştür (**p: 0,026**).

Platelet (hücre/mL) açısından bakıldığında, FIB-4 skoru düşük olan hastaların ortalaması $296\pm 74\times 10^3$ hücre/mL [n:321 285(133-604)], FIB-4 skoru orta olan olgularının $230\pm 52\times 10^3$ hücre/mL [n:112 224(132-500)], ve FIB-4 skoru yüksek olan grubun $180\pm 63\times 10^3$ hücre/mL [n:10 159(120-322)] görülmüştür (**p: 0,000**). Platelet sayısında düşme ile FIB-4 skoru arasında istatistiksel açıdan negatif yönde ilişki saptandı.

Hastaların FIB-4 skorları ve AST, GGT, kreatinin, HDL kolesterol ve platelet değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır. Ancak AST, GGT, kreatinin, HDL kolesterol değerleri FIB-4 skoru ile pozitif yönde korelasyon gösterirken; platelet sayısı ile negatif yönde korelasyon görülmüştür.

Sonuç olarak; plazma glukozu, HbA1c, ALT, albümin, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, CRP, spot idrarda mikroalbumin, hemoglobin gibi parametreler ile yapılan istatistiksel analizde Hastaların FIB-4 skorları ile tüm bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların FIB-4 skorlarına göre laboratuvar bulguları Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17: Hastaların FIB-4 skorlarına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Parametre	DÜŞÜK N Ortalama±SD	ORTA N Ortalama±SD	YÜKSEK N Ortalama±SD	p
Glukoz (mg/dL)	n:231 172±80	n:112 162±71	n:10 171±86	0,662
HbA1C (%)	n:321 8,3±2,1	n:111 8±2	n:10 8,2±2,5	0,332
ALT (IU/mL)	n:321 31,4±23	n:112 33,4±27	n:10 74±93	0,174
AST (IU/mL)	n:320 24,4±21	n:112 31,7±19	n:10 71,8±60	0,000
GGT (IU/mL)	n:235 39,5±34	n:84 45,4±54	n:7 246±213	0,007
CRP (mg/L)	n:200 7,53±13,1	n:80 7,4±12,9	n:9 11,5±20,4	0,536
Kreatinin (mg/dL)	n:321 0,8±0,35	n:111 0,9±0,3	n:10 1,2±0,85	0,000
Albümin (g/dL)	n:275 4,3±0,3	n:98 4,2±0,3	n:10 4,2±0,3	0,212
Trigliserid (mg/dL)	n:320 241±234	n:111 254±568	n:10 189±99	0,255
Total Kolesterol (mg/dL)	n:320 220±53	n:111 213±79	n:10 215±42	0,078
LDL kolesterol (mg/dL)	n:320 136±80	n:111 125±51	n:10 114±33	0,094
HDL kolesterol (mg/dL)	n:320 48±12	n:111 49±11	n:10 60±15	0,026
Spot idrarda mikroalbumin(mg)	n:234 101±286	n:84 52±90	n:7 35±43	0,420
Hemoglobin (g/dL)	n:321 13,6±1,5	n:112 13,7±1,6	n:10 13,5±16	0,953
Platelet (hücre/mL)	n:321 296±74	n:112 230±52	n:10 180±63	0,000

Hastalara uygulanan yaklaşımlar ile FIB-4 skorları arasındaki ilişki incelendiğinde; tedavisiz izlem önerilen grup FIB-4 skoru düşük olan olguların 154’si (%48), FIB-4 skoru orta olan olguların 96’u (%61) ve FIB-4 skoru yüksek olan olguların ise 6’sıdır (%60). FIB-4 skoru düşük olan hastalar daha çok tedavisiz izlem önerilmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

(p:0,040). Pioglitazon başlananlar FIB-4 skoru düşük olan olguların 47'si (%14,6), FIB-4 skoru orta olan olguların 9'u (%8) ve FIB-4 skoru yüksek olan olguların ise 2'sidir (%20) (p:0,164). Yaşam tarzı değişikliği önerilen gruplar incelendiğinde; FIB-4 skoru düşük olan olguların 45'si (%14), FIB-4 skoru orta olan olguların 14'ü (%12,5) ve FIB-4 skoru yüksek olan olguların ise 0'ıdır (%0) (p:0,419). Diyetisyen konsültasyonu istenen hastalar incelendiğinde; FIB-4 skoru düşük olan olguların 130'u (%40,5), FIB-4 skoru orta olan olguların 25'i (%22,3) ve FIB-4 skoru yüksek olan olguların 3'üdür (%30) FIB-4 skoru düşük olan hastalar daha çok diyetisyen konsültasyonu istenmesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur **(p:0,002)**. FIB-4 skoru yükseldikçe hastalardan daha az diyetisyen konsültasyonu istendiği görülmüştür.

Gastroenterolojiye konsülte edilen hastalar incelendiğinde; FIB-4 skoru düşük olan olguların 17'si (%5,3), FIB-4 skoru orta olan olguların 10'u (%8,9) ve FIB-4 skoru yüksek olan olguların ise 1(%10) (p:0,353). Yapılan yaklaşımlar arasında tedavisiz izlem önerilen grup ve diyetisyen konsültasyonu istenen grup ile FIB-4 skorları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p değerleri sırasıyla **0,040** ve **0,002**). Ancak yapılan diğer yaklaşımlar ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05). Bulgular Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18: FIB-4 skorlarına göre yaklaşımlar

YAKLAŞIMLAR	DÜŞÜK N:321	ORTA N:112	YÜKSEK N:10	P
Tedavisiz izlem	154(%48)	69(%61,1)	6(%60)	0,040
Yaşam tarzı değişiklikleri	45(%14)	14(%12,5)	0(%0)	0,419
Diyetisyen konsültasyonu	130(%40,5)	25(%22,3)	3(%30)	0,002
Gastroenteroloji konsültasyonu	17(%5,3)	10(%8,9)	1(%10)	0,353
Pioglitazon başlanması	47 (%14,6)	9 (%8)	2(%20)	0,164

5. TARTISMA

Son yüzyılda Tip 2 DM ve NAYKH prevalansı artan hastalıklardır. Birçok çalışmada Tip 2 DM tanılı hastalarda NAYKH prevalansı arasında önemli farklılıklar saptanmıştır. Leite ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bu farklılıklar çalışma grupları ve NAYKH tanısında kullanılan yöntem farklılıklarına bağlanmıştır(185). Toplam 35.599 Tip 2 DM tanılı hastanın alındığı 24 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde NAYKH prevalansı %59 olarak görülmüştür. Tip 2 DM ve NAYKH'nın ortak metabolik risk faktörlerine sahip olması ile bu oranın arasında ilişki olduğu bildirilmiştir(190). Aynı çalışmanın subgrup analizinde NAYKH hastalığının ön gördürücüsü olarak erkek cinsiyet, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) varlığı bulunmuştur(190).

Leite ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada BKİ yüksekliği ve hipertrigliseridemi varlığı tip 2 DM tanılı hastalarda NAYKH için bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir(185). Son olarak da NAYKH'nın, metabolik sendromun hepatik bulgusu olduğu iddia edilmiştir(17).

Biz de bu çalışmamız ile Tip 2 DM hastalarında USG'de saptanan hepatosteatoz varlığında bu durumun glisemik kontrol, lipid profili, karaciğer fonksiyon testlerindeki değişiklikler gibi laboratuvar parametreleri, Tip 2 DM süresi, Tip 2 DM'nin kronik komplikasyonları ile arasındaki ilişkiyi incelemek ve literatürde NAYKH'da kullanılabilmesi açısından kanıtlanmış olan FIB-4 skorunu da göz önüne alarak poliklinik takiplerimizde hastalarımıza hangi yaklaşımların uygulandığının gösterilmesini amaçladık. Merkezimizde daha önce yapılmamış bir çalışma olması ve bu konuda yapılan çalışmaların genelde NAYKH'ya ön gördürücü parametreler bulma amacıyla yapılması ve daha önce saptanan NAYKH varlığında yapılmış olan yaklaşımlar araştırıldığında bu konuda az çalışma olması dolayısıyla yenilikçi bir çalışma olmasını istedik.

Hepatosteatoz değerlendirmesinde USG tüm dünyada en yaygın kullanılan tanı metodudur(101). Karaciğer biyopsisinin altın standart olarak kabul edildiği, 4720 hastayı içeren 49 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, USG'nin sensitivitesi %85, spesifitesi %94 olarak bildirilmiştir(122).

Hastalarımız da USG'de tespit edilen hepatosteatoz evrelerine bakıldığında en fazla grade 2 HS olduğu görüldü ve iki cinsiyet arasından anlamlı fark yoktu. Yaş, BKİ ve DM yılı daha yüksek olan hastaların HS evreleri de anlamlı derecede daha yüksekti (p değerleri sırasıyla 0,001, 0,000 ve 0,005). Ancak, gruplar hastalık mikrovasküler komplikasyon oranları ve süreleri açısından benzerdi (p<0,05).

Tip 2 DM ve NAYKH ilişkisini inceleyen birçok çalışmada, NAYKH prevalansı erkek hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür. 1168 katılımcı ile yapılan bir çalışmada NAYKH sıklığı erkeklerde %47,8 kadınlarda %52,2 tespit edilmiştir(98).

Dai ve arkadaşlarının yaptığı 35.599 tip 2 DM tanılı hastanın alındığı bir meta-analizde erkek cinsiyet NAYKH açısından risk faktörü olarak bildirilmiştir Cinsiyete göre hormon ve lipid seviyelerindeki farklılıklar nedeniyle, kadınlarda bu durumun NAYKH karşı korucu olabileceği iddia edilmiştir(190). Bizim hasta grubumuzda 224'ü (%50,6) kadın, 219'u (%49,4) erkekti ve cinsiyete göre HS evreleri grupları arasında anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olacak şekilde BKİ ile HS evreleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Çalışmadaki hastaların BKİ ortalama 33.17 ± 6.1 kg/m² olarak saptandı ve obez oldukları görüldü. Yapılan bir meta-analizde obezite oranı NAYKH olan Tip 2 DM hastalarında olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur(190). Leite ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da obezite varlığı hepatosteatoz açısından bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir (185). BKİ açısından gruplar incelendiğinde; evre 3 HS daha fazla BKİ sahip oldukları görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p:0,000$).

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile NAYKH arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışmanın sonuçları çelişkilidir. Targher ve arkadaşları Tip 2 DM hastalarında prospektif olarak NAYKH ile gelişecek böbrek hastalığı arasındaki ilişkiyi içeren bir çalışma yapmıştır. 1760 tane böbrek hastalığı olmayan hastalar 6,5 yıl böbrek hastalığı gelişimi açısından takip edilmiş ve izlemde 547 hastada KBH gelişmiştir. Bu çalışma sonucunda, NAYKH varlığı KBH gelişmesi açısından artmış orta seviyeli risk görülmüştür (HR: 1.69)(191). Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile NAYKH varlığı arasında ilişkiyi araştıran çalışmalardan Dai ve arkadaşlarının meta-analizinde retinopati ile NAYKH varlığı arasında ilişki bulunmamıştır, ancak KAH ile arasında anlamlı ilişki bulunmuştur(190). Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise retinopati ile negatif korelasyon bulunmuştur(192). Targher ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada ise retinopati ile pozitif korelasyon bulunmuştur(191).Bizim çalışmamızda ise HS evreleri arasında diyabetik retinopati, nefropati, nöropati ve diyabetik ayak açısından fark yoktu ($p>0,05$).

Kim ve arkadaşlarının 929 Tip 2 DM tanısı olan hastalarla yaptığı bir çalışmada NAYKH tanısı olan hastalarında serum trigliserid düzeyi, serum total kolesterol düzeyi, HOMA-IR değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur(192). Bizim çalışmamızda da hepatosteatoz evreleri arasında hastaların serum ALT, GGT, trigliserid ve hemoglobin değerleri anlamlı düzeyde HS evre 3 olan hastalarda yüksek saptanmıştır($p<0,05$). Hepatosteatoz evrelerine göre

incelendiğinde AST, GGT, trigliserit ve hemoglobin değeri pozitif korelasyon görülürken; HDL ise negatif korelasyon göstermekteydi ($p<0,05$).

Tip 2 DM ve NAYKH arasındaki bu yakın ilişki her iki hastalığın patolojisinde insülin direncinin ortak faktör olması ile açıklanmaktadır. NAYKH olan hastalarda HCC ye kadar gelişebilecek komplikasyonlar düşünüldüğünde Tip 2 DM hastaların sıkı glisemik ve lipit profili kontrolü yapılması önerilmektedir.

NAYKH seyrinde hastaların karaciğer fonksiyon testleri normal olacağı gibi hafif yükseklikler olabilir ve normal değerler ile NAYKH ekarte edilmez. Normal ALT seviyesi olan hastalar NAYKH tüm evrelerinde olabileceğinden, karaciğer hasarını dışlamak için ALT değerleri kullanılmaz(68).Leite ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum transaminaz seviyeleri NAYKH olan grupta daha yüksek bulunmuştur(185). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda, ile HS evreleri ile serum ALT ve AST seviyeleri daha yüksek bulunmuştur ($p:0,00$).

98 Tip 2 DM tanılı ve USG ile NAYKH tespit edilen hastaları kapsayan bir çalışmada; hastaların karaciğer biyopsilerinin %78'inde NASH ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir. Hipertrigliseridemi, yüksek ALT ve düşük HDL kolesterol seviyeleri NASH varlığı ile korele bulunmuştur. Hastalarda yüksek GGT düzeyi, ileri yaş ve erkek cinsiyet bu durum ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada, NAYKH'nın ciddi histopatolojik bulgularının oldukça yüksek oranda (%34-60) bulunması neticesinde, ultrason ile NAYKH tespit edilen Tip 2 DM hastalarında karaciğer biyopsisi yapılması önerilmiştir(193). Bizim çalışmamızda literatürü destekler nitelikte ALT, AST, GGT, trigliserid ve düşük HDL düzeyleri ile HS evreleri arasında anlamlı değişkenlik söz konusuydu. Ancak Çalışmaya sadece USG'de HS saptanan tip 2 diyabetli olgular alındığından USG'nin duyarlılığı ölçülememiştir.

Bu parametrelerin yüksek bulunduğu hasta grubunda karaciğer biyopsisi önermek için henüz yeterli kanıt yoktur. Yaşam ve beslenme tarzı değişikliği, kilo verme ve daha iyi glisemik kontrol gibi her iki hastalığın seyrini olumlu etkileyecek önlemlerin daha etkin bir şekilde uygulanması faydalı olacaktır. Bu parametrelerin, karaciğer histolojisi ile korelasyonu konusu henüz net olarak ortaya konulamamış olmamakla birlikte, bu grubun karaciğer sirozu ve HCC açısından daha yakından takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda metformin kullanan hastaların HS evre 1 de anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü bu daha çok hastaların Tip 2 DM başlangıç tedavisinde mono terapi olarak metformin başlanmış olmasına bağlandı. Diğer tüm kullanılan oral antidiyabetik ilaçlar ile HS evresi arasında ilişki yoktu ($p>0,05$). Metforminin karaciğer histolojisi üzerine olumlu etkisi olmadığı metaanalizler kanıtlanmıştır(143). Karaciğer hastalıklarının spesifik tedavisinde

önerilmez. Ancak metformin NAYKH zemininde siroz gelişen hastalarda HCC gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca kardiyovasküler risk azaltımında ve glisemik kontrolde metformin ilk tercih oral antidiyabetiktir. Tüm bu olumlu yönlerine bakıldığında çalışmamızda hastaların en fazla kullandığı ilaç olması yönünde doğru yönde olduğumuzu fark ettik.

Prediyaetik ve diyaetik hastaların alındığı bir çalışmada primer sonlanım noktası olarak NAYKH aktivite skorunda (NAS) en az 2 puanlık düşme olarak belirlenmiş ve tedavi öncesi sonrası karaciğer biyopsileri değerlendirilmiş. Pioglitazon kullanan hastaların %58 oranında son noktaya eriştiği tespit edilmiş(154). Çalışmamızdaki hastaların HS saptandıktan sonra pioglitazon başlanması açısından HS evre 3 olan hastalarda anlamlı fark vardı ($p:0,002$), hastalığın USG'deki derecesi ile farmakolojik ajan seçimi arasında ilişki saptandı.

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

NAYKH, kardiyovasküler hastalık risk öngördürücüsü olarak düşünülür. Kardiyovasküler morbidite ve mortalite başta olmak üzere kanser ve karaciğer kaynaklı ölüm riskinde de artışa yol açar. Dünyada NAYKH'na bağlı karaciğer transplantasyonu oranı giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa kıtasında karaciğer transplantasyonunun en sık ikinci nedeni NAYKH'dır. Her ne kadar NAYKH, obezitesi ve insülin direnci olanlarda daha fazla görülse de obez olmayanlarda ve insülin direnci olmayanlarda da görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu açıdan bakıldığında üzerine düşülmesi gereken önemi açıkça görülür. Bizim çalışmamızdaki hasta gruplarında da en fazla eşlik eden hastalık hipertansiyondu ancak HS evreleri arasında anlamlı fark yoktu($p>0,05$).

NFS ve FIB-4 indeksinin ilerlemiş fibrozu tespit etmedeki tanısal etkinliğinin karşılaştırıldığı bir meta-analizde; Gelişmiş fibrozu ekarte etmek için, NFS (cut-off= -1.455) ve FIB-4 ("cut-off" = 1.30) alt eşikleri kullanıldığında AUROC değeri sırasıyla 0.84 ve 0.85 idi. Gelişmiş fibrozisi teşhis etmek için NFS ("cut-off" = 0.676) ve FIB-4 (cut-off = 3.25) üst eşikleri kullanıldığında AUROC değeri, 0.65 ve 0.84 idi. Bu sonuçlar, her iki FIB-4 eşığının (1.30 ve 3.25) ilerlemiş fibrozlu hastaları ayırt etmek için iyi bir tanısal doğruluğa sahip olduğunu gösterirken, NFS'de "cut-off" değer olarak -1.455, ilerlemiş fibrozlu hastaları doğru bir şekilde dışlayabilir(120).

Lee ve ark. yayınladığı sistematik derlemede karaciğerle ilişkili ciddi sonuçları öngörebilme konusunda karşılaştırılabilir yeteneğe sahip non-invaziv belirteçler, karaciğer biyopsisi yerine daha yüksek komplikasyon riski olan hastaları sınıflandırmak için değerli araçlar olabileceği gösterildi. Bu sistematik derlemede, NAYKH ile ilişkili sonuçlarda

kötüleşme riski taşıyanları belirlemede üç modelin prognostik performansına ilişkin kanıtlar gösterildi. Gelecekteki biyopsilerle değerlendirildiğinde, FIB-4, NFS ve APRI'nin fibrozdaki değişiklikleri tahmin etmede sınırlı performansa sahip olduğu ancak tutarlı bir şekilde karaciğerle ilişkili morbidite ve mortaliteyi tahmin etme yeteneğinin karaciğer biyopsisi kadar olumlu performans düzeyinde olabileceği gösterildi(114).

Literatürdeki bu bilgiler ışığında HS olan 443 hastanın FIB-4 skorlarını hesapladık. FIB-4 skoru 1,30 altındaki değerler düşük riskli, 3,25 üzerindeki değerler yüksek riskli, aradaki değerler orta riskli olarak kabul edildi. 219 erkek hastanın 149'u (%68) düşük riskli, 65'i(%29,7) orta riskli ve 5'i (%2,3) yüksek riskli hasta olarak tespit edildi. 224 kadın hastanın ise (%50,6); 172'si (%76,8) düşük riskli, 47'si(%21) orta riskli ve 5'i (%2,2) yüksek riskli hasta olarak tespit edildi. Her iki cinsiyette de FIB-4 skorlamasına göre düşük riskli olan hasta sayısı fazlaydı FIB-4 skorları cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. ($p>0,05$). FIB-4 skoru ile hepatostatoz evreleri ilişkisi incelendiğinde; grade 1 HS olgularında FIB-4 skoru ortalama $1,1\pm0,51$, grade 2HS olgularında $1,1\pm0,58$ ve son olarak grade 3 HS olgularında $1,01\pm0,65$ tespit edilmiştir ($p:0,084$). USG'de saptanan hepatostatoz evreleri ile FIB-4 skorları arasında anlamlı ilişki görülmedi (**$p:0,084$**).

93 hastayla yapılan retrospektif bir çalışmada, karaciğer ultrason elastografisi ve karaciğer biyopsisi yapılan hastalar kaydedildi ve biyopsi sırasında FIB-4'lerini hesaplandı. Elastografi ve FIB-4 skorları patoloji sonuçlarıyla karşılaştırıldığında biyopsi ile kanıtlanmış siroz için (yaygınlık %15), F4 için 12,5 kilopaskal (kPa) eşik değeri %92 duyarlılığa ve %54 özgüllüğe sahipti. Bu eşğin altındaki değerler %98 kesinlikle sirozu dışladığı görüldü. FIB-4 ile karşılaştırıldığında, ultrason elastografisi sirozu dışlamada daha yüksek doğruluk gösterdi (sırasıyla %92'ye karşı %80 duyarlılık, %98'e karşı %95 negatif öngörü değeri olduğu görüldü(194). Hastaların karaciğer biyopsi kararı verilmeden önce ultrason elastografi ile değerlendirilmesinin doğru bir karar olacağı düşünülmüştür.

FIB-4 skoru düşük olanların daha düşük düzeyde nefropatisi olduğu tespit edildi ancak diğer mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkisi görülmedi. FIB-4 skoru düşük olan hastalara anlamlı farklılıkta pioglitazon ve SGLT-2 inhibitörü kullandığı olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla **$p:0,04$ ve $p:0,002$**). Hastaların başlangıçta bu iki ajanla diyabetik kontrollerinin iyi sağlandığını bu nedenle FIB-4 skorunun düşük çıkması olasılığını düşünmekteyiz.

FIB-4 skoru düşük olanların anlamlı fark ile daha fazla diyetisyen görüşü alındığı gösterildi ($p:0,002$). FIB-4 skoru düşük hastalarda başlangıçta yaşam tarzı değişiklikleri, kilo vermenin teşvik edilmesi ve diyet düzenlenmesi NAYKH'da tedavi yaklaşımının temel taşlarını oluşturmuştur. Hastaların ileri tetkik ve tedavilerinden önce yararı kanıtlanmış olan

yaşam tarzı değişiklikleri önerilmeli ve mümkünse diyetisyen yardımı altında profesyonel şekilde kilo kaybı sağlanmalıdır.

Suzuki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yıllık takipte kilo verme ve düzenli egzersizin ALT gelişimi ve normalleşmesi ile ilişkili olduğu, ALT normalizasyonu sağlandıktan sonra %5'in altındaki kilo kontrolü, normal ALT'nin sürdürülmesiyle ilişkilendirildi. Bu nedenle, bulgularımıza dayanarak, karaciğer durumunu iyileştirmek için NAYKH hastalarında başlangıç terapötik hedefi olarak vücut ağırlığında %5'lik bir azalma önerilebilir. %5 kilo kaybının sağlanması ve sürdürülmesinin yalnızca karaciğer durumunu değil, aynı zamanda metabolik (insülin direnci) sendromunun diğer bazı bileşenlerini de iyileştireceğini gösterir(140).Yaşam ve beslenme tarzı değişikliği, kilo verme ve daha iyi glisemik kontrol gibi her iki hastalığın seyrini olumlu etkileyecek önlemlerin daha etkin bir şekilde uygulanması faydalı olacaktır.

NAYKH olan hastaların yönetimi, steatohepatiti olmayan NAYKH hastalarının karaciğer açısından prognozu oldukça iyi olduğu için, karaciğer hastalığını iyileştirme ve önlemeye yönelik tedaviler NASH olan hastalarla sınırlı olmalıdır(17).Bizim çalışmamızda alınan hastalarımız, USG'de HS tanısı koyulan hastalardı ve karaciğer biyopsisi yapılmamıştı o nedenle eşlik eden NASH durumu henüz belirsizdi. Bu durumun çalışmanın kısıtlılıklarından olduğunu belirtmek isteriz. Ancak hastalara uygulanan yaklaşımlar ile hepatosteatoz evreleri arasındaki ilişki incelendiğinde; gruplar arasında pioglitazon başlanması durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p:0,002**). Bu fark pioglitazon başlanan hastaların grade 3 HS olan grubun grade 1 ve grade 2 HS olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı fazla olmasından kaynaklanıyordu.

Yaşam tarzı değişiklikleri tüm hastalara ve hastalığın her evresinde önerilmelidir. Alkol tüketimi varsa kesinlikle bırakılmalıdır. Sigaranın bırakılması önerilmelidir. Vücut ağırlığının %5-10'u gibi miktarlarda kilo kaybının aminotransferaz düzeylerinin normal düzeye inmesini ve karaciğer hasarı derecesinin azalmasını sağlayabildiği gösterilmiştir(140). Bizim de çalışmamızda en fazla yapılan yaklaşımın diyetisyen görüşü alınması olduğu ve HS tüm evrelerinde en fazla yapılan yaklaşım olduğunu görmekteyiz bu nedenle doğru yolda olduğumuz düşünülebilir.

Yaşam tarzı değişikliği ile yanıt alınamayan ve yeterli kilo kaybı sağlanamayan hastalarda altı ayın sonunda ilaç tedavisi düşünülebilir. İlaç tedavisi evre 2 ve üzeri fibrozisi olan veya ileri karaciğer hastalığına progresyon riski yüksek (ileri yaş, diyabet, metabolik sendrom, ALT artışı) olan NASH hastaları için düşünülmelidir(139). Hastalarımızın USG'de HS saptandıktan sonra yapılan yaklaşımlar ileri tarihli hasta vizitlerinde değerlendirilmeleriyle

daha olumlu sonuçlar alınabilir. Bizim çalışmamızda kesitsel retrospektif bir çalışma olduğundan hastaların tek bir defa değerlendirilmesi dolayısıyla ileri yaklaşımları henüz belirli değildir.

Düşük FIB-4<1,3 veya NFS<1,455; %55-%58 olan hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet desteği ile tedavi edilebilir. Tedavi altında kilo kaybı sağlanamayan ve yapılan biyopsi fibrozis evresi ≥ 2 olan NASH hastaları için ilaç tedavisi başlanması önerilir. Hastaların hesaplanan FIB-4 skoru ile HS evreleri arasında korelasyon olmaması bizi USG teknik yönden operatör bağımlı olması ve HS konusunda tecrübeli radyologlara ihtiyacımız olması konusunda dikkatimizi çekti.

6. KISITLAMALAR

1. Çalışmaya alınan hastaların NAYKH tanısı, invaziv ve potansiyel riskleri nedeni ile altın standart tanı yöntemi olan karaciğer biyopsisi ile değil, US görüntüleme yöntemi ile konulmuştur. USG sensitivitesi ise obez hastalarda daha düşüktür ve çalışmamızda USG’de saptanan hepatosetaztozlu olgular alınmıştır.

2. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğundan ölçümler tek sefer yapılmıştır. Değişik zamanlarda ve seri ölçümler yapılabilseydi belki sonuçlar daha farklı olabilirdi.

3. Çalışmamız tek merkezli ve kısıtlı zaman içerisinde başvuran hastaları kapsadığından, çok merkezli, daha uzun süren ve hasta sayısının daha çok olduğu çalışmalarla NAYKH ve Tip 2 DM ilişkisinin ve tedavi modalitelerinin araştırılmasına ihtiyaç vardır

7. SONUC

- ✓ Çalışmamıza alınan 443 hastanın yaş ortalaması $57,47 \pm 11,2$ yıl (en az 23yıl-en fazla 86 yıl)dır.
- ✓ Hastaların 115'inde (%26) grade 1 hepatosteatoz, 235'inde (%53) grade 2 hepatosteatoz ve son olarak 93 hastada da (%21) grade 3 hepatosteatoz saptandı. Bunların 224'ü kadın ve 219'u erkekti. HS evrelerine göre cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu.
- ✓ Hastaların BKİ ortalaması $33,17 \pm 6,1$ kg/m² olarak hesaplandı. BKİ'ne ulaşılabilen 337 hasta mevcuttu ve hastaların 226'sı (%51) obezdi (BKİ>30kg/m²).
- ✓ BKİ ve DM yılı arttıkça HS evresinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.
- ✓ Eşlik eden HT-HL ve KAH açısından HS varlığı ile korelasyon saptanmadı.
- ✓ Metformin kullanan hastaların HS evre 1 de istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü bu daha çok hastaların Tip 2 DM başlangıç tedavisinde mono terapi olarak metformin başlanmasına bağlandı. Diğer tüm kullanılan oral antidiyabetik ilaçlar ile HS evresi arasında ilişki yoktu.
- ✓ Hastaların eşlik eden mikrovasküler komplikasyonlar yönünde HS evresi ile anlamlı fark yoktu.
- ✓ Hepatosteatoz evreleri ve AST, ALT, GGT, trigliserid ve hemoglobin değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı. HDL düzeyleri açısından HS evreleri arasında negatif anlamda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı.
- ✓ Hastaların 229'una (%51,7) hiçbir tedavi uygulanmamış ve izlem kararı verilmiş. Hastaların 58'ine (%13,0) pioglitazon tedavisi başlanmış, 61'ine (%13,7) yaşam tarzı değişiklikleri anlatılmış, 149'una (%33,6) diyetisyen görüşü istenmiş ve son olarak hastaların 28'inden (%6,3) gastroenteroloji konsültasyonu istenmiş olduğu gösterildi.
- ✓ Hastaların HS saptandıktan sonra pioglitazon başlanması açısından HS evre 3 olan hastalarda anlamlı fark vardı, hastalığın USG'deki derecesi ile farmakolojik ajan seçimi arasında ilişki saptandı, HS evresinden bağımsız en fazla önerilen yaklaşım diyetisyen görüşü alınması olduğu görüldü. Diğer tüm yaklaşım parametreleri açısından HS evrelerine göre bakıldığında istatistiksel fark yoktu.
- ✓ Hastaların laboratuvar değerleri kullanılarak FIB-4 skorları hesaplanarak uygulanan yaklaşımlar incelendiğinde; düşük riskli grupta 321 hasta, orta riskli grupta 112 hasta ve yüksek riskli grupta 10 hasta vardı FIB-4 skorları cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

- ✓ 443 hastanın hesaplanan FIB-4 skorları $1,08 \pm 0,58$ (en az 0,20-en fazla 5,18) medyan 0,98 olarak hesaplandı. FIB-4 skoru ile hepatosteatoz evreleri incelendiğinde; grade 1 HS olgularında FIB-4 skoru ortalama $1,1 \pm 0,51$, grade 2HS olgularında $1,1 \pm 0,58$ ve son olarak grade 3 HS olgularında $1,01 \pm 0,65$ tespit edilmiştir ve HS evresine FIB-4 skorları açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p:0,084$).
- ✓ FIB-4 skoru düşük olan grubun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde HT hastalığı olduğu görüldü ancak HL veya KAH yönünden anlamlı değişiklik yoktu. Hastanın DM dışında komorbid hastalığı yok ise hesaplana FIB-4 skoru anlamlı derecede düşük olduğu görüldü.
- ✓ FIB-4 skoru düşük olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük düzeyde nefropatisi olduğu tespit edildi ancak diğer mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkisi görülmedi.
- ✓ FIB-4 skoru düşük olan grup daha gençti ve DM süresi daha kısaydı ancak FIB-4 skoru ile BKİ arasında ilişki yoktu.
- ✓ FIB-4 skoru düşük olan hastalara anlamlı farkta pioglitazon/SGLT-2 inhibitörü kullanmış olduğu görüldü
- ✓ FIB-4 skoru yüksek olan grupta AST, GGT, kreatinin, HDL yüksek, PLT sayısının anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü.
- ✓ FIB-4 skoru düşük olanların anlamlı fark ile daha fazla diyetisyen görüşü alındığı gösterildi. Yapılacak ilk yaklaşım olacağından literatüre uygun olduğu görüldü.

KAYNAKÇA

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan 1;67(1):328–57.
2. NASHçalıştayısısonuçraporu.
3. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol*. 2018 Oct 1;69(4):896–904.
4. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietilä Inen KH, Yki-Jä H. Liver Fat in the Metabolic Syndrome. 2007; Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/92/9/3490/2597661>
5. Puri P, Sanyal AJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Definitions, Risk Factors, and Workup.
6. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism*. 2016 Aug 1;65(8):1096–108.
7. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: A prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140(1):124–31.
8. Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, et al. Prevalence of and Risk Factors for Hepatic Steatosis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in People With Type 2 Diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study ON BEHALF OF THE EDINBURGH TYPE 2 DIABETES STUDY INVESTIGATORS. 2011; Available from: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/34/5/1139/607734/1139.pdf>
9. Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Digestive and Liver Disease*. 2015 Dec 1;47(12):997–1006.
10. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Beaton M, Levstik M, et al. Discordance in fibrosis staging between liver biopsy and transient elastography using the FibroScan XL probe. *J Hepatol*. 2012 Mar;56(3):564–70.
11. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C. 2003;
12. Williams ALB, Hoofnagle JH. Ratio of Serum Aspartate to Alanine Aminotransferase in Chronic Hepatitis Relationship to Cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988;95(3):734–9.
13. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008 Oct;57(10):1441–7.

14. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and FibroTest. *Hepatology*. 2007 Jul;46(1):32–6.
15. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive System That Identifies Liver Fibrosis in Patients with NAFLD. 2007; Available from: www.interscience.wiley.com
16. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun 1;64(6):1388–402.
17. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012 Jun;55(6):2005–23.
18. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. Vol. 15, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 11–20.
19. Sonsuz A, Baysal B, Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İ, Hastalıkları-Gastroenteroloji Bilim Dalı İ. Karaciğer Yağlanması ve Non Alkolik Steatohepatit.
20. Franch-Nadal J, Caballeria L, Mata-Cases M, Mauricio D, Giraldez-García C, Mancera J, et al. Fatty liver index is a predictor of incident diabetes in patients with prediabetes: The PREDAPS study. *PLoS One*. 2018 Jun 1;13(6).
21. Arrese M, Feldstein AE. NASH-related cirrhosis: An occult liver disease burden. *Hepatol Commun*. 2017;1(2):84–6.
22. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Curr Pharm Des*. 2019 Jan 18;24(38):4574–86.
23. Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (Nafld) Klinik Rehberi.
24. Kleiner DE, Brunt EM, Natta M van, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and Validation of a Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2005; Available from: www.interscience.wiley.com
25. Bochen Cao by, Stevens GA, Ho J, Ma Fat D, Cao Gretchen Stevens BA, Ma D, et al. Global Health Estimates Technical Paper [Internet]. 2000. Available from: http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/index.html
26. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world Introduction and global burden [Internet]. Available from: <http://www.ncdrisc.org/index.html>
27. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012 Dec 1;380(9859):2095–128.

28. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. 2015; Available from: <http://www.prisma-statement.org/>
29. Bellentani Federica Scaglioni Mariano Marino Giorgio Bedogni S, Studi Fegato C, USL di Modena A, Studi C. Fax +41 61 306 12 34 E-Mail karger@karger.ch Liver and Metabolic Syndrome Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Definition and Classification of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Dig Dis [Internet]. 2010;28:155–61. Available from: www.karger.com
30. de Vries M, Westerink J, HAH Kaasjager K, de Valk HW. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(12):3842–53.
31. J A Requarth 1 KWB TACTAS LAMER GREW, PMID: 7887801 DOI: 10.1001/archsurg.1995.01430030088018. Long-term morbidity following jejunoileal bypass.
32. Shanab AA, Scully P, Crosbie O, Buckley M, O'mahony L, Shanahan F, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Nonalcoholic Steatohepatitis: Association with Toll-Like Receptor 4 Expression and Plasma Levels of Interleukin 8.
33. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. Available from: <http://www.wjgnet>.
34. Wu KT, Kuo PL, Su S bin, Chen YY, Yeh ML, Huang CI, et al. Nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol. J Clin Lipidol. 2016 Mar 1;10(2):420-425.e1.
35. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty Infiltration of Liver in Hyperlipidemic Patients. 2000.
36. Du T, Sun X, Yu X. Non-HDL cholesterol and LDL cholesterol in the dyslipidemic classification in patients with nonalcoholic fatty liver disease.
37. Chan WK, Tong-Boon Tan A, Ratna Vethakkan S, Tah PC, Vijayananthan A, Goh KL, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in diabetics-prevalence and predictive factors in a multiracial hospital clinic population in Malaysia. 2013;
38. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar E, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: The third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. Vol. 178, American Journal of Epidemiology. 2013. p. 38–45.
39. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Fax +41 61 306 12 34 E-Mail karger@karger.ch Clinical Section Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Older People. 2009; Available from: www.karger.com
40. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Vol. 34, Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2011. p. 274–85.

41. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology*. 2003 Jan 1;124(1):71–9.
42. Oral A, Şahin T, Üniversitesi DB, Fakültesi T, Hastalıkları İ, Bilimdalı A, et al. KARACİĞER BİYOPSİ İLE NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TANISI ALAN 220 HASTANIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ.
43. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Non-alcoholic Fatty Liver Disease; A Population-Based Study.
44. Abenavoli L, Boccuto L, Federico A, Dallio M, Loguercio C, Renzo L di, et al. Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Mediterranean Way. Available from: www.mdpi.com/journal/ijerph
45. Xin X, Cai BY, Chen C, Tian HJ, Wang X, Hu YY, et al. High-trans fatty acid and high-sugar diets can cause mice with non-alcoholic steatohepatitis with liver fibrosis and potential pathogenesis. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12986-020-00462-y>
46. Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Vol. 35, *Seminars in Liver Disease*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2015. p. 221–35.
47. Liu Y, Dai M, Bi Y, Xu M, Xu Y, Li M, et al. Active Smoking, Passive Smoking, and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Population-Based Study in China. 2013;
48. Seko Y, Yamaguchi K, Itoh Y. The genetic backgrounds in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin J Gastroenterol* [Internet]. 2018;11:97–102. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12328-018-0841-9>
49. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-Analysis of the Influence of I148M Variant of Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3 Gene (PNPLA3) on the Susceptibility and Histological Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *HEPATOLOGY*. 2011;53:1883–94.
50. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact.
51. Rich NE, Oji S, Mufti AR, Browning JD, Parikh ND, Odewole M, et al. Racial and Ethnic Disparities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Prevalence, Severity, and Outcomes in the United States: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018 Feb 1;16(2):198-210.e2.
52. McMahon M, Gerich J, Rizzat R. Effects of Glucocorticoids on Carbohydrate Metabolism.
53. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2001 Sep 1;121(3):710–23.
54. Thomas GN, Ho SY, Janus ED, Lam KSL, Hedley AJ, Lam TH. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) prevalence of the metabolic syndrome in a Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;67(3):251–7.

55. Cho HJ, Hwang S, Park JI, Yang MJ, Hwang JC, Yoo BM, et al. Improvement of nonalcoholic fatty liver disease reduces the risk of type 2 diabetes mellitus. *Gut Liver*. 2019;13(4):440–9.
56. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>
57. Smits MM, Ioannou GN, Boyko EJ, Utzschneider KM. Non-alcoholic fatty liver disease as an independent manifestation of the metabolic syndrome: Results of a US national survey in three ethnic groups.
58. Fujii H, Kawada N. The role of insulin resistance and diabetes in nonalcoholic fatty liver disease. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020.
59. Yu SJ, Kim W, Kim D, Yoon JH, Lee K, Kim JH, et al. Visceral obesity predicts significant fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (United States)*. 2015;94(48).
60. Alkhouri N, Dixon LJ, Feldstein AE. Lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease: Not all lipids are created equal. Vol. 3, *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2009. p. 445–51.
61. Bandaru VCSS, Chaudhury JR, Lalitha P, Reddy SN, Misra PK, Balaraju B, et al. Prevalence of asymptomatic nonalcoholic fatty liver disease in nondiabetic participants: a study from south india. *Egypt J Intern Med*. 2019 Mar;31(1):92–8.
62. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease A Feature of the Metabolic Syndrome. 2001.
63. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic Fatty Liver, Steatohepatitis, and the Metabolic Syndrome. 2003;
64. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, Harrison SA, Brunt EM, Goodman Z, et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a Premature Change in Terminology. *Hepatology*. 2021 Mar 1;73(3):1194–8.
65. Swislocki ALM, Chen YDI, Golay A, Chang MO, Reaven GM. Insulin suppression of plasma-free fatty acid concentration in normal individuals and patients with Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes.
66. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: A tale of two “hits”? *Gastroenterology*. 1998 Apr 1;114(4):842–5.
67. Choudhury J, Sanyal AJ. Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2004 Aug 1;8(3):575–94.
68. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003 Jun 1;37(6):1286–92.

69. Weisberg SP MDDMRMLRFAJr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003 Dec;112(12):1796-808. doi: 10.1172/JCI19246. PMID: 14679176; PMCID: PMC296995. Available from: <http://www.insightful>.
70. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2169–80.
71. Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, Bohon A, Zografakis JG, Dan A. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2015 Jan 1;11(1):137–41.
72. Gholam PM, Kotler DP, Flancbaum LJ. Liver pathology in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2002 Feb;12(1):49-51. doi: 10.1381/096089202321144577. PMID: 11868297.
73. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: A study of 49 patients. *Hum Pathol*. 1989 Jun 1;20(6):594–8.
74. Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C, et al. Effect of Adipose Tissue Insulin Resistance on Metabolic Parameters and Liver Histology in Obese Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2011;
75. Bril F, Cusi K. Management of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A call to action. Vol. 40, *Diabetes Care*. American Diabetes Association Inc.; 2017. p. 419–30.
76. Pessayre D, Fromenty B. NASH: A mitochondrial disease. Vol. 42, *Journal of Hepatology*. 2005. p. 928–40.
77. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002 Nov 1;123(5):1705–25.
78. Gao B, Tsukamoto H. Inflammation in Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Friend or Foe? *Gastroenterology*. 2016 Jun 1;150(8):1704–9.
79. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association Between Diabetes, Family History of Diabetes, and Risk of Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis. 2012;
80. Puri P, Mirshahi F, Cheung O, Natarajan R, Maher JW, Kellum JM, et al. Activation and Dysregulation of the Unfolded Protein Response in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2008;134(2):568–76.
81. Teff KL, Elliott SS, Tschoöp M, Tschoöp T, Kieffer TJ, Rader D, et al. Dietary Fructose Reduces Circulating Insulin and Leptin, Attenuates Postprandial Suppression of Ghrelin, and Increases Triglycerides in Women. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004;89:2963–72. Available from: <http://www>.
82. Ahima RS, Flier JS. LEPTIN [Internet]. Vol. 62, *Annu. Rev. Physiol*. 2000. Available from: www.annualreviews.org

83. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. 2011; Available from: <http://www>.
84. Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketos A, Lin R, Liddle C, et al. Serum Leptin in NASH Correlates With Hepatic Steatosis but Not Fibrosis: A Manifestation of Lipotoxicity? 2002;
85. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Scala L, Zenari L, et al. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Jun;64(6):679–83.
86. Festi D, Schiumerini R, Henry Euse-bi L, Marasco G, Taddia M, Colecchia A. TOPIC HIGHLIGHT. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014;20(43). Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i43/16079.htm>DOI:<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16079>
87. Drożdż K, Nabrdalik K, Hajzler W, Kwiendacz H, Gumprecht J, Lip GYH. Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD), diabetes, and cardiovascular disease: Associations with fructose metabolism and gut microbiota. Vol. 14, *Nutrients*. MDPI; 2022.
88. Wood KL, Miller MH, Dillon JF. Systematic review of genetic association studies involving histologically confirmed non-alcoholic fatty liver disease. Available from: <http://dx.doi.org/>
89. Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Genetic factors in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis. Vol. 2015, *BioMed Research International*. Hindawi Publishing Corporation; 2015.
90. Nelson JE, Klintworth H, Kowdley K v. Iron Metabolism in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2011;
91. Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Vol. 65, *Metabolism: Clinical and Experimental*. W.B. Saunders; 2016. p. 1080–6.
92. Wree A, Schlattjan M, Bechmann LP, Claudel T, Sowa JP, Stojakovic T, et al. Adipocyte cell size, free fatty acids and apolipoproteins are associated with non-alcoholic liver injury progression in severely obese patients. *Metabolism*. 2014 Dec 1;63(12):1542–52.
93. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratzu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun 1;64(6):1388–402.
94. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathologic Patterns and Biopsy Evaluation in Clinical Research Definition and Classification of Fatty Liver Disease. 2012; Available from: <http://dx.doi.org/>
95. Elizabeth M Brunt DGT. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. 2010;
96. Monsour HP, Frenette CT, Wyne K. Fatty liver: a link to CardiovasCular disease-its natural history, PathoGenesis, and treatMent.

97. Patel V, Sanyal AJ, Sterling R. Clinical Presentation and Patient Evaluation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis.* 2016 May 1;20(2):277–92.
98. Amarapurkar D, Kamani P, Patel N, Gupte P, Kumar P, Agal S, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. Vol. 6, *Annals of Hepatology.* 2007.
99. Oliva MR, Morteale KJ, Segatto E, Glickman JN, Mehmet Erturk S, Ros PR, et al. Computed Tomography Features of Nonalcoholic Steatohepatitis With Histopathologic Correlation.
100. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent Predictors of Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. 1999.
101. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol.* 2009 Sep;51(3):433–45.
102. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology.* 2012 Nov;56(5):1751–9.
103. Juluri R, Vuppalanchi R, Olson J, Ünalp A, van Natta ML, Cummings OW, et al. Generalizability of the NASH CRN Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(1):55–8.
104. Brunt EM, Janney CG, di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Proposal for Grading and Staging the Histological Lesions. 1999.
105. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical Features and Natural History of Nonalcoholic Steatosis Syndromes. 2001.
106. Alswat KA, Fallatah HI, Al-Judaibi B, Al-Hamoudi WK, Qutub AN, Alturaify N, et al. Position statement on the diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease Clinical Practice Guidelines. *Saudi Med J.* 2019;40(6):531–40.
107. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of Severe Liver Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Normal Aminotransferase Levels: A Role for Insulin Resistance and Diabetes. 2008; Available from: www.interscience.wiley.com
108. Eckel N, Mühlenbruch K, Meidtner K, Boeing H, Stefan N, Schulze MB. Characterization of metabolically unhealthy normal-weight individuals: Risk factors and their associations with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2015;64(8):862–71.
109. Kawada T, Otsuka T, Inagaki H, Wakayama Y, Katsumata M. Biological markers, lifestyles and metabolic syndrome in workers. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews.* 2015 Apr 1;9(2):71–3.
110. Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, Fukura M, Yano H, Tsuchishima M, et al. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *American Journal of Gastroenterology.* 2007 Sep;102(9):1931–8.

111. Piazzolla VA, Mangia A. cells Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. Available from: www.mdpi.com/journal/cells
112. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010;59(9):1265–9.
113. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *American Journal of Gastroenterology*. 2017 May 1;112(5):740–51.
114. Lee J, Vali Y, Boursier | Jerome, Spijker R, Anstee QM, Patrick |, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver International* [Internet]. 2021;41:261–70. Available from: <http://rayyan.qcri>.
115. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Comparison of Noninvasive Markers of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009 Oct 1;7(10):1104–12.
116. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019 Mar 1;70(3):531–44.
117. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple Noninvasive Systems Predict Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2013 Oct 1;145(4):782-789.e4.
118. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a Simple Noninvasive Index to Predict Significant Fibrosis in Patients With HIV/HCV Coinfection Mark Nelson 11 for the APRICOT Clinical Investigators. *HEPATOLOGY* [Internet]. 2006;43:1317–25. Available from: www.interscience.wiley.com
119. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology*. 2016 Mar 1;150(3):626-637.e7.
120. Sun W, Cui H, Li N, Wei Y, Lai S, Yang Y, et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. 2016;
121. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002 Sep 1;123(3):745–50.
122. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. Vol. 54, *Hepatology*. 2011. p. 1082–90.

123. Kwok R, Tse Y k, L-H Wong G, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease-the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments.
124. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: Use of CT for quantitative and qualitative assessment. Vol. 239, Radiology. 2006. p. 105–12.
125. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA, Abdalla EK, et al. Kodama et al. CT Fat Measurement in Liver Comparison of CT Methods for Determining the Fat Content of the Liver. 2007; Available from: www.ajronline.org
126. Bonekamp S, Kamel I, Solga S, Clark J. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? J Hepatol. 2009 Jan;50(1):17–35.
127. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2005 Feb 1;128(2):343–50.
128. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-Based Transient Elastography for the Detection of Hepatic Fibrosis: Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2007 Oct 1;5(10):1214–20.
129. Tsochatzis E, Gurusamy K, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson B, Burroughs A, et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy.
130. Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic Resonance Elastography of Liver: Technique, Analysis, and Clinical Applications [Internet]. Available from: www.wileyhealthlearning.com
131. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): A Novel VCTE™ Guided Ultrasonic Attenuation Measurement for the Evaluation of Hepatic Steatosis: Preliminary Study and Validation in a Cohort of Patients with Chronic Liver Disease from Various Causes. Ultrasound Med Biol. 2010 Nov 1;36(11):1825–35.
132. Ferraioli G, Tinelli C, Lissandrin R, Zicchetti M, Rondanelli M, Perani G, et al. Interobserver reproducibility of the controlled attenuation parameter (CAP) for quantifying liver steatosis.
133. Prof. Dr. Ahmet Kaya Diyabete Bağlı Nonalkolik Yağlı Karacğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi 2019. Türkiye Diyabet Vakfı. 64/66 Şişli/ İstanbul s:26. TÜRKİYE DİYABET VAKFI, PREDİYABET ÇALIŞMA GRUBU.
134. Younossi Z, Henry L. Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. Gastroenterology. 2016 Jun 1;150(8):1778–85.
135. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of

- patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015 Aug 1;149(2):389-397.e10.
136. Adams LA, Lymp JF, St. Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113–21.
 137. Maurice J, Manousou P. CMJv18n3-CME-Manousou.indd. Vol. 18, CME GASTROENTEROLOGY. 2018.
 138. Sayiner M, Otgonsuren M, Cable R, Younossi I, Afendy M, Golabi P, et al. Variables Associated With Inpatient and Outpatient Resource Utilization Among Medicare Beneficiaries With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With or Without Cirrhosis. 2016; Available from: www.jcge.com
 139. Krasnoff JB, Painter PL, Wallace JP, Bass NM, Merriman RB. Health-Related Fitness and Physical Activity in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2008; Available from: www.interscience.wiley.com
 140. Suzuki A, Lindor K, Saver JS, Lymp J, Mendes F, Muto A, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2005 Dec;43(6):1060–6.
 141. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology*. 1990 Nov 1;99(5):1408–13.
 142. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of Nonalcoholic Hepatic Steatosis, Hepatic Insulin Resistance, and Hyperglycemia by Moderate Weight Reduction in Patients With Type 2 Diabetes [Internet]. Vol. 54, DIABETES. 2005. Available from: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/54/3/603/381115/zdb00305000603.pdf>
 143. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of randomised trials. Vol. 55, Diabetologia. 2012. p. 885–904.
 144. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. (No Title). 2012;
 145. Watanabe S, Hashimoto E, Kenichi •, Hirofumi I•, Masafumi U•, Yoshio O•, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis.
 146. Lavine JE, Schwimmer JB, van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of Vitamin E or Metformin for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents The TONIC Randomized Controlled Trial [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 147. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, Lopez R, Kirwan JP, Feldstein AE, et al. Pentoxifylline Improves Nonalcoholic Steatohepatitis: A Randomized Placebo-Controlled Trial. 2011;

148. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, Ricksà M, Feld JJ, Borg BB, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis.
149. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. Vol. 53, *Journal of Gastroenterology*. Springer Tokyo; 2018. p. 362–76.
150. Frohnert BI, Hui TY, Bernlohr DA. Identification of a Functional Peroxisome Proliferator-responsive Element in the Murine Fatty Acid Transport Protein Gene* [Internet]. 1999. Available from: <http://www.jbc.org>
151. Galli A, Crabb DW, Ceni E, Salzano R, Mello T, Svegliati-Baroni G, et al. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation in vivo and in vitro. *Gastroenterology*. 2002 Jun 1;122(7):1924–40.
152. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, et al. The Effect of Thiazolidinediones on Plasma Adiponectin Levels in Normal, Obese, and Type 2 Diabetic Subjects [Internet]. Available from: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/51/10/2968/368756/db1002002968.pdf>
153. Argo CK, Iezzoni JC, Al-Osaimi AMS, Caldwell SH. Thiazolidinediones for the Treatment in NASH Sustained Benefit After Drug Discontinuation? [Internet]. 2009. Available from: www.jcge.com
154. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016 Sep 6;165(5):305–15.
155. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley - R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis.
156. Jain MR, Giri SR, Trivedi C, Bhoi B, Rath A, Vanage G, et al. Saroglitazar, a novel PPAR α /c agonist with predominant PPAR α activity, shows lipid-lowering and insulin-sensitizing effects in preclinical models. *Pharma Res Per*. 2015;3(3):136.
157. Morante M, Sandoval J, Gómez-Cabrera MC, Rodríguez JL, Pallardó F v, Viña JR, et al. Vitamin E deficiency induces liver nuclear factor- κ B DNA-binding activity and changes in related genes. 2009; Available from: <https://doi.org/10.1080/10715760500193820>
158. Perumpail B, Li A, John N, Sallam S, Shah N, Kwong W, et al. The Role of Vitamin E in the Treatment of NAFLD. *Diseases*. 2018 Sep 24;6(4):86.
159. Gören B FTNAYKHastalığıTKJMSci 2005;25:841 50. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: REVIEW.
160. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. Vol. 17, *Cell Metabolism*. 2013. p. 819–37.
161. Ding X, Saxena NK, Lin S, Gupta N, Anania FA. Exendin-4, a Glucagon-Like Protein-1 (GLP-1) Receptor Agonist, Reverses Hepatic Steatosis in ob/ob Mice. 2005; Available from: www.interscience.wiley.com

162. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, Agostinelli L, de Minicis S, Candelaresi C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver International*. 2011 Oct;31(9):1285–97.
163. Trevaskis JL, Griffin PS, Wittmer C, Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Dolman CS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonism improves metabolic, biochemical, and histopathological indices of nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2012;302:762–72. Available from: <http://www.ajpgi.org>
164. Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, Denimal D, Bouillet B, Fourmont C, et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: The Lira-NAFLD study. Vol. 102, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2017. p. 407–15.
165. Wang X, Zhao B, Sun H, You H, Qu S. Effects of sitagliptin on intrahepatic lipid content in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 22;13.
166. Cho KY, Nakamura A, Omori K, Takase T, Miya A, Yamamoto K, et al. Favorable effect of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on non-alcoholic fatty liver disease compared with pioglitazone. *J Diabetes Investig*. 2021 Jul 1;12(7):1272–7.
167. Pastori D, Polimeni L, Baratta F, Pani A, del Ben M, Angelico F. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Vol. 47, *Digestive and Liver Disease*. Elsevier; 2015. p. 4–11.
168. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol*. 2015 Sep 1;63(3):705–12.
169. Loomba R, Sirlin CB, Ang B, Bettencourt R, Jain R, Salotti J, et al. Ezetimibe for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis: Assessment by Novel Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Elastography in a Randomized Trial (MOZART Trial). 2014;
170. Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL, et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol*. 2015 Jan 1;62(1):190–7.
171. Lindor KD, Kowdley K v., Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic Acid for Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis: Results of a Randomized Trial. *Hepatology*. 2004 Mar;39(3):770–8.
172. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, et al. A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial of Orlistat for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006 May 1;4(5):639–44.

173. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeire M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015 Aug 1;149(2):379–88.
174. Nakade Y, Murotani K, Inoue T, Kobayashi Y, Yamamoto T, Ishii N, et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology Research*. 2017 Dec 1;47(13):1417–28.
175. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Improvement in Liver Histological Analysis With Weight Loss. *HEPATOLOGY* [Internet]. 2004;39:1647–54. Available from: www.interscience.wiley.com
176. 11.Satman İ İŞYACASSDN et al. (Eds). *Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu* [Internet]. Available from: www.bayt.com.tr
177. Standards of medical care in diabetes-2014. Vol. 37, *Diabetes Care*. 2014.
178. Type 2 Diabetes.
179. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetesd2020. 2019; Available from: <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
180. The IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019 provides the latest figures , informations and projections on diabetes worldwide.
181. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb;28(2):169–80.
182. Satman I, Beyhan •, Yildiz Tutuncu O•, Kalaca S, Gedik S, Dincag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:169–80.
183. Lear SA TKGDZXPPRSSPKRTAKAIRSHGADYRCJKVKKKRLWSAAADRASRAYS. The association between ownership of common household devices and obesity and diabetes in high, middle and low income countries. 2014; Available from: www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.140113
184. *Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu* [Internet]. Available from: www.bayt.com.tr
185. Leite NC, Salles GF, Araujo ALE, Villela-Nogueira CA, Cardoso CRL. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver International*. 2009;29(1):113–9.
186. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension.
187. Muzica CM, Sfarti C, Trifan A, Zenovia S, Cuciureanu T, Nastasa R, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: A Bidirectional Relationship. Vol. 2020, *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Hindawi Limited; 2020.

188. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. Vol. 62, *Journal of Hepatology*. Elsevier; 2015. p. S47–64.
189. Tanase DM, Gosav EM, Florida Costea C, Ciocoiu M, Lacatusu CM, Maranduca MA, et al. (No Title). 2020; Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/3920196>
190. Dai W, Ye L, Liu A, Wen SW, Deng J, Wu X, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2017 Sep 1;96(39).
191. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Day C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2008 Mar;51(3):444–50.
192. Kim BY, Jung CH, Mok JO, Kang SK, Kim CH. Prevalences of diabetic retinopathy and nephropathy are lower in Korean type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig*. 2014;5(2):170–5.
193. Leite NC, Villela-Nogueira CA, Pannain VLN, Bottino AC, Rezende GFM, Cardoso CRL, et al. Histopathological stages of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: Prevalences and correlated factors. *Liver International*. 2011 May;31(5):700–6.
194. Damjanovska S, Karb DB, Tripathi A, Asirwatham J, Delozier S, Perez JA, et al. Accuracy of Ultrasound Elastography and Fibrosis-4 Index (FIB-4) in Ruling Out Cirrhosis in Obese Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Patients. *Cureus*. 2022 Sep 22;