

**YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
HASTANESİ**

**T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**NON-ALKOLİK KARACİĞER YAĞLANMASI OLAN HASTALARDA
P-DALGA SÜRESİ VE DİSPERSİYONU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. M. Veysel ÇINAR

İSTANBUL-2013

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını,bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı,yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. M. Veysel ÇINAR

TEŞEKKÜR

Asistanlığımın her aşamasında yardımlarını benden esirgemeyen, sevgisi, hoşgörüsü, bilgi ve deneyimleri ile arzu ettiğim her türlü bilgiyi bana sunan, bilgi, beceri ve deneyimlerimin gelişmesinde büyük katkısı olan çok değerli hocam klinik şefim Prof.Dr.Muzaffer DEĞERTEKİN'e ,

Tez konumun belirlenmesi ve tamamlanması sırasında ilgi ve desteklerini benden esirgemeyen, asistanlığımın her safhasında bir abla ve abi kadar yanımda olduklarını hissettiğim, bilgi ve deneyimlerinden sonsuz faydalandığım değerli hocalarım Doç.Dr.Elif Eroğlu BÜYÜKÖNER'e ve Yard.Doç.Dr.Olcay ÖZVEREN'e,

Asistanlığımın son döneminde aramıza katılan, bilgilerinden faydalandığım, içtenliğiyle ve hoşgörüsüyle kısa süre de olsa tanışma fırsatı bulduğum değerli hocam Yard.Doç.Dr.Zekeriya KÜÇÜKDURMAZ'a ,

Asistanlığımın bir bölümünde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, sonsuz bilgilerinden ve deneyiminden faydalandığım değerli hocam Doç.Dr.Fatih BAYRAK'a,

Elektrofizyoloji alanında bilgi ve deneyiminden faydalandığım değerli hocam Prof.Dr.Ata KIRILMAZ'a

Birlikte çalışmayı keyifli bir deneyim olarak yaşadığım kliniğimizdeki asistan doktor arkadaşlarım Dr.Yusuf Sinan AYDIN, Dr.Ali Kemal KALKAN ve Dr.Serkan KARAHAN'a

Kardiyoloji Anabilim Dalı koroner yoğun bakım , katater laboratuvarı, poliklinik ve kardiyoloji servisinde beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm sağlık personeline,

Yaklaşık 1 yıl staj yaptığım Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki kardiyoloji rotasyonum sırasında bana destek olan başta başhekim olmak üzere eğitim hocalarına , uzmanlarına ve asistan arkadaşlarıma,

Bu aşamaya kadar gelebilmemde maddi ve manevi olarak her zaman yanımda olan Annem Müzeyyen , Hülya ve Leyla ablalarıma , ağabeyime , kız arkadaşıma, şu anda yanımda olamasa da bu günlere gelebilmemde büyük emeği olan ve varlığını yanımda hep hissettiğim sevgili merhum babam Ahmet ÇINAR'a,

Adını bu metinde zikredemediğim diğer tüm büyüklerime ve dostlarıma

Sonsuz teşekkür ve saygılarımla...

Dr. M. Veysel ÇINAR

KISALTMALAR

NAKY: Nonalkolik Karaciğer Yağlanması

KV: Kardiyovasküler

MS: Metabolik Sendrom

PWD: P dalga dispersiyonu

AF: Atriyal fibrilasyon

DM: Diyabet

NASH: Nonalkolik steatohepatit

US: Ultrasonografi

MR: Manyetik Rezonans

MRS: Manyetik Rezonans Spektrokopy

BT: Bilgisayar Tomografi

ID: İnsülin direnci

IL: interlökin

TNF: Tümör nekroz faktör

NF-kb: Nükleer faktör kappa-B

CYP: Sitokrom sistemi

BMI: Vücut kitle indexi

BSA: Vücut yüzey alanı

TG: Trigliserid

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

LDL: Düşük yoğunluklu protein

TK: Total kolesterol
DM: Diyabet
NIDDM: İnsüline bağımlı diyabet
GGT: Gama glutamil transferaz
ANA: Anti nükleer antikor
SMA: Anti stoplazmik antikor
ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
KKB: Kalsiyum kanal blokeri
PUFAs: Uzun zincir çoklu satüre olmayan yağ asitleri
CFR: Koroner akım rezervi
CAD: Korner arter hastalığı
CAC: Koroner kalsiyum skoru
FFA: Serbest yağ asitleri
EAT: Epikardiyal yağ asitleri
VAT: Visseral yağ asitleri
PAI-1 :Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
HCV: Hepatit C virüsü
HBV: Hepatit B virüsü
HbsAg: Hepatit B sistoplazmik antijeni
MI: Miyokard enfarktüsü
FRS: Framingham risk skoru

İÇİNDEKİLER

BEYAN	1
TEŞEKKÜR.....	2
KISALTMALAR.....	3
İÇİNDEKİLER.....	5
TABLO LİSTESİ	6
ÖZET	7
ABSTRACT.....	8
GİRİŞ VE AMAÇ.....	9
GENEL BİLGİLER.....	10
TEDAVİ.....	20
KARDİYAK FONKSİYONU DEĞERLENDİREN ÇALIŞMALAR.....	22
KV HASTALIKLAR PATOGENEZİ.....	24
MATERYAL VE METOT.....	29
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA.....	36
SONUÇ.....	38
KAYNAKLAR.....	39

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının prevalansı.....	11
Tablo 2:Risk gruplarında nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı.....	12
Tablo 3:Çalışmaya alınan hastaların klinik karakteristikleri ve labaratuvar değerleri.....	32
Tablo 4:Çalışma popülasyonunun eko kardiyografik özellikleri.....	34
Tablo 5:Çalışma popülasyonunun P dalga ölçüm değerleri.....	35

ÖZET

Amaç

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAKY) artmış atriyal fibrilasyon risk artışı ile ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı NAKY hastalarında P dalga dispersiyonu (PWD) araştırmaktır.

Metod

Bu çalışmaya 59 NAKY (27 erkek, ortalama yaş 42 ± 6) ve 22 sağlıklı kontrol grubu (10 erkek, ortalama yaş 41 ± 9) alındı. Maksimum ve minimum P dalga süresi farkından PWD hesaplandı. Her hastaya ekokardiyografik inceleme yapıldı.

Sonuç

NAKY grubunda kontrol grubuna göre maksimum P dalga süresi ve PWD anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. PWD insülin trigiriserid ve yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeyleri ve ekokardiyografik olarak ölçülen sol atriyum maksimum ve minimum volümleri ile korele bulunmuştur.

Tartışma

NAKY hastalarında AF risk artışı gösteren PWD kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

ABSTRACT

Background: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) has been reported to be associated with an increased risk of atrial fibrillation (AF). The aim of this study was to investigate P-wave dispersion (PWD) in patients with NAFLD.

Methods: The study population included 59 NAFLD patients (27 male, mean age: 42±6 years) and 22 healthy controls (10 male, mean age: 41±9 years) The difference between maximum and minimum P-wave duration was calculated and defined as PWD. An echocardiographic examination was also performed for each subject.

Results: Maximum P-wave duration and PWD were found to be significantly higher in patients with NAFLD compared with the control subjects. (Table 1). In addition, PWD was significantly correlated with insulin, triglyceride and high density lipoprotein levels and maximal and minimal left atrial volumes measured by echocardiography.

Conclusion: This study demonstrated that patients with NAFLD have higher PWD, indicating increased risk for AF, compared to the control subjects without NAFLD.

GİRİŞ VE AMAÇ

Non alkolik karaciğer yağlanması (NAKY) kronik karaciğer hastalıklarının en sık nedeni olup, dünyadaki nüfusun takribi üçte birini etkileyen ve alışılmış KV risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış kardiyometabolik risk ve buna bağlı kötü kardiyovasküler sonuçlara yol açabilen bir rahatsızlıktır.

NAKY en sık obezite, diyabet, dislipidemi ve insülin direnci gibi Metabolik sendrom komponentleriyle ilişkilidir. Metabolik sendrom (MS) abdominal obezite, dislipidemi, yüksek kan basıncı ve glukoz intoleransı gibi bir çok kardiyovasküler risk faktörünün bir kişide toplanması olarak tanımlanmıştır(1,3). MS genel toplumda yüksek oranda yaygındır ve KV hastalıklar açısından yüksek riskle ilişkilidir(4,5). Dolayısıyla MS ile alakalı sağlık problemlerinin tanınması ve kontrolü önemlidir.

P-dalga dispersiyonu(PWD) minimum ve maksimum P dalga süreleri arasındaki fark olarak tanımlanmıştır(6). PWD sinus dalgalarının atrial duvar boyunca homojen olmayacak veya kesintili şekilde iletimi ile alakalıdır(6,7). Uzamış P-dalga süresi ve PWD'nin atrial fibrilasyon (AF) için risk faktörleri olduğu bildirilmiştir(6,8). AF kliniklerde en sık karşılaşılan ritim bozukluğu olup, ciddi KV mortalite ve morbiditeyle ilişkilidir(9).Son çalışmalar MS'lu hastaların AF açısından artmış riske sahip olduğunu göstermiştir(10,11).Ayrıca NAKY olan Tip 2 DM hastalarında artmış AF insidansı gösterilmiştir.

Dolayısıyla biz bu çalışmada diyabetli olmayan NAKY olan hastalarda P-dalga süresi ve PWD araştırarak bunları NAKY olmayan hastalarla kıyaslamayı ve dolayısıyla diyabetik olmayan NAKY hastalarında AF gelişme riskini değerlendirdik.

GENEL BİLGİLER

TANIM:

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAKY) son dönem karaciğer Hastalığına progresyon gösterebilen ve her geçen gün önemi daha da fazla fark edilen klinik ve patolojik bir durumdur. NAKY basit komplikasyonsuz yağlanmadan steatohepatit, ilerlemiş fibroz ve siroza kadar yayılan geniş bir karaciğer hasarı spektrumunu içerir(12) . Nonalkolik steatohepatit (NASH) NAKY spektrumu içinde içinde bir evreyi temsil eder ve histopatolojik olarak Mallory cisimcikleri veya fibroz varlığına bakılmaksızın steatoz yanında sıklıkla lobüler dağılımlı nekroinflamatuvar aktivite ile karakterizedir

NAKY hepatitle birlikte veya hepatit olmadan ilaçlar, hepatotoksinler, gastrointestinal cerrahi, bazı metabolik ve genetik hastalıklara sekonder yağlanmadan ayırt edilmelidir. NAKY teshisinde yağlanmayla gidebilen viral, otoimmün, metabolik ve herediter karaciğer hastalıkları ve alkol kullanımının da dışlanması gerekir(12,13) NAKY tanısı yağlı infiltrasyon hepatositlerin %5'sinden fazlasını günlük alkol tüketimi 20g'ın altında ve karaciğer hastalığını açıklayabilecek diğer sebepler ekarte edildiğinde konur(14). NAKY klinik önemi, genel popülasyondaki yaygınlığından, siroz, karaciğer yetersizliği ve alışılmış kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış kardiyovasküler risk artışından kaynaklanmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ:

Non alkolik karaciğer yağlanması (NAKY) kronik karaciğer hastalıklarının en sık nedeni olup, neredeyse epidemik seviyelere ulaşmıştır(15,16). Batı ülkelerinde NAKY prevalansı yaklaşık %20-35'dir ve artmaktadır(15,16). NAKY prevalansına ilişkin yayınlanmış önemli çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu çalışmaları NAKY epidemiyolojisindeki temel veriler olarak aldığımızda bazı noktalara dikkat etmemiz gerekmektedir. Tablodan anlaşılacağı gibi tarama yöntemi olarak ultrasonografi (USG) kullanıldığında hastalık prevalansının %20'ler civarında olduğu, karaciğer biyopsisinin esas alındığı çalışmalarda ise bunun 2-3 kat üzerine çıkabildiği görülmektedir. Buna neden olan temel yanlıgı karaciğer biyopsisi gibi invaziv bir yöntemin ancak bunu yapmayı gerektirecek özel koşullarda kullanılmasıdır. Dolayısı ile bu popülasyonda hastalığın toplum genelinden daha fazla görülmesi kaçınılmaz olacaktır(17).

Dikkatli bir ultrasonografik incelemenin tanısal doğruluğu %80'in üzerinde olduğu hesaba katılırsa ultrasonografik incelemeler neticesinde elde edilmiş olan %20 oranı bu gün için doğru bir tahmin olarak kabul edilebilir(18). Hastalığın prevalansı bilinen risk gruplarında toplum genelinden daha yüksektir. Bu noktada Tip II Diabetes Mellitus, obezite ve hiperlipidemili hastaların on plana çıktığı görülmektedir (Tablo 2). NAKY saptanan olguların eşlik eden metabolik bozuklukları ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen doğrudan bu metabolik bozuklukları taşıyan hastagruplarındaki NAKY/NASH prevalansına ilişkin veriler son derece sınırlıdır. Tablodan anlaşılacağı gibi risk grupları için beklenen NAKY prevalansı toplum geneline oranla 1-2 kat daha fazladır.

Referans	Yöntem	NAKY (%)	NASH (%)
Nomura et al. (9)	US	23	
Lonardo et al. (9)	US	22	
Patt et al. (9)	ALT yüksekliği	14-21	
Clark et al. (9)	ALT yüksekliği	23	
Nonomura et al.(9)	Karaciger biyopsisi		1.2
Propost et al. (9)	Karaciger biyopsisi	15	4.8
Hulcranz et al. (9)	Karaciger biyopsisi	54	
Ratziu et al. (9)	Karaciger biyopsisi	79	49
El-Hassan et al. (9)	Bilgisayarlı tomografi	10	
Ground et al. (9)	Postmortem analiz	16	21
Fan JG (10)	US	17	

Tablo 1. Nonalkolik yağlı karaciger hastalığının prevalansı

Referans	Yöntem	NAKY (%)	NASH (%)	Eşlik eden hastalık
Yoshiike Y. (15)	Matematiksel modelleme	60		Obezite
Franzese A. (16)	US	53		Obezite (Çocuklar)
Chen C-H. (17)	US	31		Obezite
Chen C-H. (17)	US	25		Trigliserid \geq 150mg/dl
Chen C-H. (17)	US	27		Kolesterol \geq 240 mg/dl
Chen C-H. (17)	US	32		AKŞ \geq 126 mg/dl
Wanless IR. (18)	Otopsi	19	3	Obezite
Ersoz G. (19)		58		Diyabet
Assy N. (20)	US	50		Hiperlipidemi

Tablo 2: Risk gruplarında nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

PATOGENEZ

NAKY başlangıcı hepatositlerde trigiliserid birikimi Şeklinde olmaktadır. Bunu basite indirgeyerek düşündüğümüzde hastalığın başlangıcının trigliserid sentez ile yıkımı (veya karaciğerden uzaklaştırılması) arasındaki dengenin bozulması olduğunu ifade edebiliriz. Bununla birlikte çok farklı nedenlerle oluşabilen karaciğer yağlanması tek ve basit bir patogenetik surec içerisinde açıklanması olanaklı değildir. İnsülin direnci, sitokin regülasyonundaki anormallikler, Oksidatif stres, mitokondrial disfonksiyon, insülin direnci (İD) gibi faktörlerin hastalığın gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir(19).

İnsülin direnci (Two hit's hipotezi)

Hastalığın patogenezi uzun yıllardır "Two hits" hipotezi olarak adlandırılan bir model içerisinde açıklanmaya çalışılmıştır. Bu kuramın bazı boşlukları yapılan tüm araştırmalara rağmen kapatılabileceği değildir. Two hits hipotezinde karaciğer hastalığını oluşturan birinci darbe İD olup, bu hepatositlerde trigliserid birikiminden sorumlu olan faktördür. Hastalığın diğer unsurları olan inflamasyon ve fibrozis yağlanmış karaciğere etki eden 2. bir darbe ile gelişmektedir. NAKY ile İD arasında belirgin bir ilişki bulunduğu bilinmekle birlikte İD bulunmaksızın yağlanma ve steatohepatit gelişen hastaların mevcudiyeti de bir gerçektir (20) . İnsülin direncinin yağ birikimi dışındaki diğer bir sonucu trigliserid ve kolesterol esterlerinin hepatositlerden perifere taşınmasında rol oynayan Apolipoprotein B-100 sentezini baskılaması ve hepatositlerde de novo lipogenezi artırmasıdır(20,21).

İD insüline duyarlı hücrelerin insüline normal yanıt vermesindeki yetersizlik olarak tanımlanabilir. Yüksek kan şekeri ve yüksek insülin düzeyleri ile karakterizedir. İnsülin direnci ve karaciğer yağlanmasının daha iyi anlaşılması için insülinin kas dokusu, periferik yağ dokusu ve karaciğerdeki etkilerinin ve İD'nin oluşturduğu diğer değişikliklerin birlikte düşünülmesi gereklidir .

Yağ dokusu / Adipokin ve Sitokinler

Son yıllarda karaciğer yağlanmasında ve steatohepatitlerde yağ dokusu ile ilişkili sitokinlerin rolünü gösteren bulgular ortaya konulmuştur. Bu sitokinlerden adiponektin ve leptin insülin duyarlılığını artırıcı yönde etkili iken resistin, TNF-alfa ve IL-6 İD veya bunun neticesinde ortaya çıkan metabolik düzensizlikleri artırıcı etkilere sahiptir. Adiponektin: Bariatrik cerrahi uygulanan

hastalardan elde edilen doku örneklerinde karaciğerdeki adiponektin ve adiponektin reseptor II düzeylerinin düşük bulunduğu gösterilmiştir (22). Bilindiği gibi adiponektin düzeyi ve gen ekspresyonu obezlerde ve Tip II Diyabetlilerde de azalmış bulunmaktadır. Dolayısı ile gerek adiponektin, gerekse diğer sitokinlerle ilişkili verileri değerlendirirken bulguların karaciğer yağlanması için spesifik olduğu yanılıgına düşulmemelidir. Bu çalışmada adiponektin reseptor II ekspresyonundaki azalmanın onemi çok daha büyüktür. Adiponektin reseptor I kas ve periferik dokularda lokalize iken adiponektin reseptor II öncelikli olarak karaciğerde bulunmaktadır.

Leptin: Leptin obezite geninin bir urunudur. Leptin eksikliği İD, glukoz intoleransı ve karaciğer yağlanması gibi klinik sorunlarla beraber gorulmektedir. Nonalkolik steatohepatitli olgularda ise serum leptin düzeylerinin yüksek bulunduğuna ilişkin yayımlar bulunmaktadır(23,25). NAKY'da sorun doğrudan leptin düzeyi değil leptin rezistansı ile ilişkili gorulmektedir.

Resistin: 108 amino asit ihtiva eden bir protein molekulu yapısındadır. Obez hayvan modellerinde serum resistin düzeyinin artmış olduğu bilinmektedir. Resistin'in farelerde glukoz toleransını bozmakta olduğu ve resistin inhibisyonundan sonra İD'nde azalma meydana geldiği bilinmektedir(26) . Bu bulgulardan hareketle insandaki karaciğer yağlanmasındaki rolu de araştırılmaya başlanılmıştır. NAKY'da resistin düzeylerinin artmış olduğu ve hastalığın ağırlığı ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir(26,27).

TNF-alfa, IL-8, IL-6: NASH'li olgularda TNF-alfa, IL-8, IL-6 düzeylerinin normalden yüksek olduğu ancak bu artışın alkolik steatohepatitlerden daha düşük seviyede olduğu bilinmektedir(28). TNF üretimini belirleyen TNF gen polimorfizmi ile NAYKH arasında guclu bağlantılar bulunduğu gosterilmiştir. TNF- alfa'nın karaciğer yağlanmasının ilerleyici hastalık formlarına donuşmesinde belirleyici olan 2.darbeyi oluşturduğu düşünulmektedir.

Oksidatif stres

Oksidatif stres karaciğer yağlanmasında olduğu kadar viral metabolik veya toksik nedenlerle oluşan birçok karaciğer hastalığında rol oynamaktadır. NAKY'da reaktif oksijen molekullerinin kaynağının sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) ve hepatosit mitokondriyası olduğu düşünulmektedir (29,30) .

Mitokondrial disfonksiyon

Mitokondrial disfonksiyon oksidatif stresi oluşturan reaktif oksijen gruplarının temel kaynaklarından birisidir ancak NAKY'daki rolu bununla sınırlı değildir. Serbest yağ asidi metabolizmasındaki bozukluklar (beta oksidasyon), serbest yağ asidi sentezindeki artış,

hepatositlerde serbest yağ asidi esterleşmesindeki artış da mitokondrial disfonksiyonla ilişkili olarak yağlı karaciğer hastalığının patogenezinde rol oynamaktadır(31).

RİSK FAKTÖRLERİ

- DM II; BMI' den bağımsız olarak steatohepatit riskini ve şiddetini artırır.
- Trunkal obezite, BMI normal sınırlarda olsa bile NASH için önemli bir risk faktörüdür.
- Hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemiden daha fazla NASH riskini artırır (TG > 200 ; NAFL riski 3 kat, HDL < 35 ; risk 2 kat artar)
- Hızlı kilo kaybı
- Aile öyküsü (NIDDM/glukoz intoleransı)
- Serum demir seviyesi artmış olanlar

KLİNİK TANI VE LABORATUVAR BULGULARI

NASH çoğu zaman semptomsuz bir hastalıktır. Fizik muayene bulguları birçok hastada mevcut olan obezite dışında karaciğer hastalığının evresi ile ilişkili olup sirotik dönemdeki az sayıda olgu dışında saptanabilen tek bulgu genelde çoğu defa gorulen hepatomegalidir. Bu nedenle hastalığın tanısı daha çok laboratuvar bulgularına dayanmak durumundadır. Karaciğer yağlanması bulunan birçok kişide rutin karaciğer fonksiyonları tamamen normal sınırlar icerisinde olabilir. Hastaların bir bolumunde ise değişik duzeyde karaciğer fonksiyon bozuklukları gorulmektedir. Hastalığın en sık rastlanılan bulgusu, normalin 1-3 kat kadar uzerine çıkabilen ALT, AST yuksekliğidir. Nadir bazı olgularda transaminaz artışı daha yuksek seviyelerde olabilir ancak bu durum genelde kısa sureli ve gecicidir. AST/ALT oranı sirotik evredeki hastaların haricinde 1'den kucuktur (ALT >AST). Bu bulgu AST'nin daha fazla arttığı alkolik karaciğer hastalığından ayırmda değer taşıyabilir. GGT birçok hastada normalin ustunedir. Olguların yarısından azında hafif alkali fosfataz artışı gorulebilir. Bilirubin, albumin, globulin duzeyleri ve protrombin zamanı siroz gelişen olguların dışında normal sınırlardadır. Biyokimyasal bulguların diğer nedenlere bağlı karaciğerhastalıklarından belirgin bir farklılık gostermediği ve karaciğer yağlanmasının spesifik bir biyokimyasal profilin bulunmadığı unutulmamalıdır. ANA ve SMA pozitifliği gorulebilir

ve bazen klinik tanıda hatalara neden olabilir(31). Bazı hastalarda demir ve ferritin duzeylerinin yuksek bulunduğuna ilişkin yayınlar bulunmakla birlikte ulkemizde yapılmış olan bir araştırmada gosterilmış olduğu gibi parankimal demir birikimi son derece sınırlı duzeydedir (32,34).

Hastalar karaciğer hastalığının biyokimyasal bulguları yönünden incelenirken aynı zamanda eşlik eden metabolik bozukluklar bakımından da araştırılmalıdır. Hastalarda aclık kan şekeri ile birlikte aclık insulin duzeyi de olculerek HOMA yöntemi ile İD'nin araştırılması yararlıdır. Bu yontemde $ID = \text{insülin} \times \text{aclık kan şekeri (mmol/L)} / 22.5$ formulu ile hesaplanır, bunun > 3 olması İD ve karaciğer yağlanması varlığını destekler (35). NAKY'da yapılması gereken biyokimyasal incelemeler Tablo 4'de ozetlenmiştir. Ayırıcı tanıda yararlanılacak testlerden hepatit serolojisi tum hastalarda bakılmalı, otoimmun hepatit, hemokromatozis gibi hastalıklar ise klinik ve biyokimyasal bulguların bu hastalıkları işaret ettiği olgularda araştırılmalıdır.

Spesifik semptom ve laboratuvar bulgularının olmayışı hastalığın tanısında radyolojik incelemelerin onemini artırmaktadır. Esasen karaciğer yağlanmalarının son 20 yıl icerisinde yaygın olarak konuşulan bir hastalık haline gelmesinde görüntuleme yontemlerinin sağladığı tanı kolaylıklarının buyuk katkısı olmuştur. Buna rağmen US, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonansın (MR) yağlı karaciğer hastalığındaki tanı değeri daha cok yağlanmanın saptanması ile sınırlıdır. Bu incelemelerle yağlı karaciğer hastalığının değişik formları icin ayırıcı tanı yapmak mumkun değildir. Ultrasonografik incelemede yağlanma bulgusu, karaciğer ekojenitesindeki artıştır. Posterior akustik zayıflama, vaskuler yapıların duvar ekolarındaki silinme gibi ek bulgular da bu tanıya yardımcı olmaktadır(36,37) . Yaygın bir uygulama şeklinde steatoz grade I-III arasında derecelendirilerek ifade edilmekle birlikte bu derecelendirmenin klinik onemi bulunmamaktadır . Bilgisayarlı tomografide karaciğer dansitesinin azalması ve karaciğer-dalak dansite farkının artması yağlanma bulgusu olarak değerlendirilir. Kontrastlı çalışmaları kantitatif değerlendirmeler yapılabilir(38) . Ozellikle MR incelemelerin, yağ miktarı ve fibrozisin kantitatif tayinine yonelik yontemlerin gelişmesi ile ileride daha kullanışlı bir radyolojik yontem haline gelmesi beklenilebilir(39). Benzer şekilde FibroScan veya serumdaki çeşitli biyokimyasal bulgulara dayanan indeksler şeklindeki noninvazif yontemlerin bu hastalığın tanı ve evrelemesi icin taşıyacağı değer henüz belirlenebilmiş değildir(40,42).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında laboratuvar İncelemeleri

Karaciger hastalığının araştırılması için gereken incelemeler:

- ✓ ALT / AST
- ✓ Alkali fosfataz
- ✓ GGT
- ✓ Bilirubin
- ✓ Albumin / Globulin
- ✓ PT

Metabolik bozuklukların araştırılması ve ayırıcı tanı için gereken incelemeler:

- ✓ Glikoz
- ✓ Kolesterol (HDL, LDL)
- ✓ Trigliserid
- ✓ OGTT
- ✓ Açlık insülin düzeyi
- ✓ Tiroid testleri (T3, T4, TSH)
- ✓ Demir, demir bağlama, ferritin
- ✓ Hepatit serolojisi
- ✓ Otoantikorlar

Karaciger yağlanmasında ultrasonografik bulgular :

- Grade 0 Normal
- Grade 1 Hafif difüz eko artışı vardır. Diyafram ve intrahepatik damar duvarları normal görünümündedir.
- Grade 2 Orta derecede ekojenite artışı vardır. Diyafram ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur.
- Grade 3 İleri derecede ekojenite artışı mevcuttur. Diyafram ve intrahepatik damar duvarlarında belirgin silinme, karaciger sağ lob posteriorunun görüntüsünde silinme izlenir

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Karaciğer yağlanması histopatolojik olarak tanımlanmasında bir sorun yoktur, buna karşılık NASH tanısında henüz tam bir standart oluşturulabilmiş değildir. NASH tanısı için gereken asgari histopatolojik bulgular Brunt tarafından steatoz, mikst tip lobul içi iltihabi infiltrasyon ve hepatositlerde balonlaşma olarak bildirilmiştir (43). Aynı araştırmacı, NASH tanısı için gerekli olan, zorunlu olmayan ancak sıklıkla, görülen, daha nadir karşılaşılan ve NASH tanısı ile uyumsuz olan bulguları da kapsamlı bir şekilde tanımlamıştır. Farklı bir yaklaşım Matteoni ve arkadaşlarının yapmış olduğu sınıflandırmadır (44).

Bu araştırmacılar NAKY histopatolojik bulguları temelinde 4 tipe ayırmışlardır.

Tip I: Sadece yağlanma bulunup iltihabi infiltrasyon görülmemişler

Tip II: Yağlanma + lobular iltihabi infiltrasyon

Tip III: Yağlanma + hepatositlerde balonlaşma

Tip IV: Yağlanma + hepatositlerde balonlaşma + fibrozis veya Mallory cisimcikleri

Histopatolojik tanı standartları ile ilgili belirsizlikler bir ölçüde günümüzde de geçerliliğini korumaktadır ve bunun neticesi olarak son yıllarda NASH tanısının semikantitatif skorlara dayandırılmasını öneren görüşler ortaya çıkmış bulunmaktadır. Kleiner ve arkadaşları 14 histopatolojik kriteri dikkate alarak oluşturdukları bir tanı skorunu önermişlerdir (45). Burada dikkate alınan histopatolojik kriterlerin 4'ü semikantitatif olarak, 9'u var/yok şeklinde, birisi de lokalizasyonuna göre puanlanmış ve toplam skor NAKY aktivite skoru (NAS) olarak adlandırılmıştır. $NAS \geq 5$ olan NAKY olgularının NASH olduğu, $NAS = 4$, borderline veya muhtemel steatohepatit, $NAS < 3$ olanların ise NASH olmadığı kabul edilmiştir.

Semikantitatif skorlama yöntemi tanıya yönelik kullanımından önce hastalığın ağırlığını belirlemek için kullanılmıştır. Burada başlangıçta viral hepatitlerde kullanılan yöntemlerden etkilenildiği düşünülebilir. Bu skorlama sistemlerinin ilki Brunt tarafından 1999 yılında önerilmiş olan sistemdir(46). Bu sınıflama sonradan aynı yazar tarafından kısmen modifiye edilmiş olup temelde yağlanma ve iltihabi infiltrasyon ile ilişkili bulgular Grade I, Grade II ve Grade III olarak derecelendirilirken, fibrozis I, II, III ve IV (Siroz) şeklinde sınıflandırılmıştır (47). Sonraki yıllarda başka bazı skorlama sistemleri de önerilmiştir. Mendler ve arkadaşları portal fibrozis (0-6) ve lobular inflamasyon ve nekroz, Mallory cisimleri, hepatosit balonlaşması (0-3);

perisinuzoidal fibrozis (0-3); yağlanma (1-4) arasında puanlayarak oluşturdukları aktivite skorunu (AS) kullanmışlardır.

NASH semikantitatif derecelendirme yöntemleri (Mandler MH)

Grade I : AS: 0-4 ve Portal Fibrozis: 0-2

Grade II : AS: 5-7 veya Portal Fibrozis: 3

Grade III : AS: 8-12 veya Portal Fibrozis > 3

DOĞAL SEYİR

Tartışmalı ve belirsizliğini koruyan konulardan birisi de NAKY'nın doğal seyridir. İnflamasyon ve fibrozisin eşlik etmediği izole steatoz olgularının selim seyirli olduğu ve son dönem karaciğer hastalığına ilerlemediği genelde kabul edilen bir gerçektir. Hastalığın doğal seyri ile ilgili değerlendirmeleri basitce steatoz / steatohepatit ayrımı temelinde yapmak bazı karışıklıklara yol açmaktadır. Steatohepatit için gereken bütün koşulları taşımayan hastaların durumundaki belirsizlik klinik değerlendirmelerde yaygınlık kazanmamış olsa da Matteoni ve arkadaşlarının yapmış olduğu derecelendirme ile aşılabilir(44) . Burada Tip I ve II olarak değerlendirilen Hastaların selim seyirli ve ilerleyici olmayan bir karaciğer hastalığı olduğu, Tip III ve Tip IV olarak tanımlananların ise progressif bir hastalık tablosunu temsil ettiği ifade edilebilir.

Histopatolojik bulguların kontrolüne dayalı bir çalışmada 103 hastada 3.2 } 3.0 yıl (0.7–21.3) aralıkta yapılan karaciğer biyopsileri karşılaştırılmış, fibrozisin olguların %37'sinde ilerlediği, %34'inde durağan kaldığı, %29'unda gerilediği gösterilmiştir

Bu çalışmanın verilerine göre fibrozis ilerleme hızı oldukça değişken olup, sirotik hastalar çıkarıldıktan sonra yapılan değerlendirmede 0.09 } 0.67 stage/yıl olarak hesaplanmıştır. Toplum temelinde yapılan bir başka araştırmada karaciğer yağlanması bulunan olguların mortalitesinin genel toplumdaki daha yüksek olduğu gösterilmiştir (50). Ancak bu çalışmanın sonuçları dikkatle incelendiğinde karaciğer hastalığının hastalığının bu olum nedenleri arasında 3. sırada geldiği görülmektedir. 420 hastanın 7'sinde (Karaciğer yetersizliği: 4, varis kanaması: 2, hepatosellüler karsinoma: 1), 15 hastanın olum nedeni karaciğer dışı malignite, 13 hastanın ise iskemik kalp hastalığı olmuştur.

TEDAVİ

Günümüze dek NAKY için bir çok tedavi yöntemi düşünülmüş ve çalışılmıştır. Özetle günümüzde NAKY tedavisinde kabul gören bir farmakolojik yaklaşım yoktur. Egzersiz miktarını arttırmak, beslenmedeki yağ miktarını azaltmak ve kilo vermenin teşviki kabul gören yaşam biçim değişikliği ile tedavi yöntemlerindedir. Bir kardiyolojistin bakış açısından, lipid azaltıcı ilaçlar (ör. statinler), insülin hassaslaştırıcılar (ör. thiazolidinediyonlar, metformin) ve anti-hipertansif ajanların NAKY için fayda zarar oranları zaten bilinen kanıta dayalı dislipidemi, diyabet ve hipertansiyon guidelinelerinin haricinde bilinmemektedir. NAKY'nın proatherojenik ve proenflamatuvar durumlardan dolayı artmış KV riski oluşturduğu düşünüldüğünde NAKY'da antiatherosklerotik ve pleiotropik (antioksidan, antienflamatuvar) etkiye sahip statinlerin henüz sabit bir etkilerinin kanıtlanamamış olması şaşırtıcıdır. Bunun için olası bir açıklama statinlerin indirekt olarak insülin hassasiyetini bozmaları sonucu NAKY'da getirileri kadar götürülerinde olması ve sonuçta net olarak bir etki ortaya koyamamalarıdır(51).. Diğer sebepler ise çalışmaların enflamatuvar değişikliklerin ortaya çıkmasını bekleyecek kadar uzun süreli olmaması veya çalışmalara zaten baştan KV açıdan düşük riskli NAKY kohortlarının katılması olabilir. Burada hepatik steatoz hastalarında statin hepatotoksitesi açısından artmış bir riskin olmaması kayda değerdir(52). Zaten 2006 raporunda Karaciğer Uzmanları Panel'i statinlerin rutin olarak KC enzimlerinin takibine gerek olmadan NASH ve NAKY hastalarında güvenle kullanılabileceğini belirtmiştir(53). Dolayısıyla sentetik KC fonksiyon bozukluğu veya dekompanasyonu lehine bulgu olmadığı sürece kardiyologlar NAKY hastalarında güvenle statinlere başlayabilir veya devam edebilirler(53). Fakat NAKY'nın toplumda prevalansını yüksek olduğu düşünüldüğünde statinlere başlamadan önce bazal KC enzim ölçümlerinin alınması daha sonra yüksek çıkabilecek seviyelerin yanlış bir şekilde statin tarafından indüklenmiş enzim lehine yorumlanmasının önüne geçebilir. Pratisyen hekimler normalin iki katından daha yüksek bilirubin eşlik etmediğinde ilaca bağlı KC hasarı lehine kanıt göstermeyen yüksek aminotrasferaz seviyeleriyle karşılaştıklarında ilacı ivedilikle bıraktırmışlardır. Akut koroner sendrom gibi belirli hasta gruplarında yüksek doz statinlerin faydaları düşünüldüğünde bazal olarak normalin 3 katından yüksek aminotransferaz seviyeleri görülen NAKY hastalarının az/orta doz statinlerle karşılaştırıldığında transaminite

açısından 2-3 kat daha riskli olduklarında göz önüne alınırsa bu tip hastalara yüksek doz statin başlanıp başlanamayacağı araştırılması gereken başka bir sorudur. Bu tip durumlarda aydınlatıcı yeni bilgiler ortaya çıkana kadar statinlerin mümkün olan en düşük dozda başlanması ve klinik ve biyokimyasal yanıtta titre edilmesi önerilebilir. Bu öneri KC tarafından metabolize olan amiodarone, nikotik asit, CCB'ler ve ACEI'ler gibi diğer KV ilaçları içinde geçerlidir. Fakat NAKY hastalarının büyük kısmının normal sentetik KC fonksiyonuna sahip oldukları dolayısıyla bu ilaçları normal tolere edecekleri unutulmamalıdır. N-3 uzun zincir çoklu satüre olmayan yağ asitleri (PUFAs) NAKY için potansiyel bir farmakolojik tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Bu grup yağ asitlerinin çok iyi bir yan etki profili ve yüksek dozlarda NAKY' da artan ve artmış KV riskiyle ilişkili olan plazma TG ve FFA seviyelerini düşürücü etkileri vardır(54). Hayvan deneyleri n-3 PUFA'nın insülin sensitivitesini arttırdığını ve hepatik lipogenez ve enflamatuvar yanıtın negatif düzenleyici olduğunu göz önüne sermektedir(55). Ayrıca ilk insan çalışmalarında küçük örneklem, randomizasyon ve plasebo kollarının olmamasına rağmen n-3 PUFA'nın yararlı olduğunu gösteren sonuçlar gösterilmiştir(56,58). Ancak şu ana kadar hiç bir çalışma KC yağlanmasının azaltılmasının KV riskinin vekil göstergeleri üzerindeki etkilerini incelememiştir. Biz şu anda yüksek doz ve uzun dönemde n-3 PUFA (Omacor) ile tedavi edilen NAKY hastalarında KV riskinin ve insülin hassasiyetinin vekil göstergelerinin MRS ile nicelendirilen KC yağlanmasına ilişkisini randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışma ile araştırmaktayız. NAKY'nın KV riskini arttırdığı ve bu konuda kesin bir tedavi yöntemi olmadığı bilindiğine göre aynı anda kardiyak açıdan problemleri olan bir hastayı tedavi eden kardiyolog bu duruma nasıl yaklaşmalıdır? NAKY teşhisi konmuş olan tüm hastalar KV mortalitesi yaş eşleştirmesi yapılmış normal nüfusa kıyasla iki kat olan mortalite göz önüne alınarak yüksek risk olarak değerlendirilmez. Ayrıca tüm kişisel KV risk faktörleri genel riskin azaltılması açısından agresif olarak kontrol altına alınmalıdır. Çoğu zaman göz ardı edilen açlık TG ölçümleri, TG/HDL oranının hem ID için öngörücü hem de KV olaylar açısından bağımsız olarak öngörücü olması sebebiyle ölçülmelidir(59,60). Şu anda ID için basit ölçün veya takiplerle (ör. bel çapı veya TG/HDL oranı) sekonder olarak değerlendirilen kardiyak hastalarda sonuçları en iyi hale getirmek için LDL-C veya kan basıncı ölçümlerinde olduğu gibi sabitleşmiş guidelineler yoktur. Özellikle diyabetiklerde 2,5'in üzerinde TG/HDL oranları fibrat, nikotik asit veya n-3 PUFA'nın statin ve yaşam değişikliği önerilerine eklenmesi açısından ivedilikle değerlendirilmelidir(61). Sonuç olarak NAKY hastalarında yaygın olan atherojenik

dislipideminin özellikle diyabetik olmayan ve genç kohortlar için optimal eşik değerlerinin saptanmasında daha fazla kanıtı ihtiyacı vardır.

KARDİYAK FONKSİYONLARI DEĞERLENDİREN ÇALIŞMALAR

MS'lu hastalarda yapılan çalışmalar ID, obezite ve hipertansiyonun kardiyak yapı ve fonksiyona olan sekonder etkileri sonucu, kontrollerle yapılan kıyaslamalarda artmış sol ventrikül (LV) kitle endeksi ve diastolik fonksiyon bozukluğu göstermiştir(62,63). Bunlardan sadece bir kaç çalışma özellikle NAKY hastalar üzerine odaklanmış ve benzer şekilde abnormal LV geometrisi ve diastolik disfonksiyon bulmuştur(64,66). Bir çalışmada NAKY'la bağımsız ilişkili parametre olarak ID ve diastolik disfonksiyon bulunmuştur, burada ayrıca diastolik disfonksiyon ve KC'deki yağ miktarı arasında güçlü bir pozitif korelasyon gösterilmiştir(70). Başka bir çalışmada ise obezite, geleneksel KV risk faktörleri ve MS için gereken ayarlamalar yapıldıktan sonra sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında NAKY'sı olan hastalarda koroner akım rezervinin (CFR) ekhokardiyografik olarak ciddi anlamda daha düşük olduğu gösterilmiştir(67). NAKY'sı olan hastaların neredeyse yarısında bozulmuş CFR gösterilmesine rağmen bu oran kontrollerde 0%'ye yakın olarak bulunmuştur. Buna ek olarak bozuk CFR'nin bağımsız öngörücüsü olarak çıkan tek parametre histolojik KC fibroz skoru olmuştur. Yazarlar NAKY'sında bu sonucu doğru bir varsayım ile bozulmuş koroner endotelial fonksiyona bağlamış olsalar bile, bu hastaların asemptomatik epikardiyal CAD ile comorbid olabilecekleri gerçeğini dışlayamamışlardır. LV disfonksiyonu ve kitlesi özellikle ID ile kuvvetli ilişkili olduğu için NAKY'lı fakat kardiyak açıdan asemptomatik hastalarda istikrarlı bir biçimde bulunan subklinik kardiyak disfonksiyon şaşırtıcı değildir(68).

NAKY'da endotelial disfonksiyon ve miyokardial metabolizmayı değerlendiren çalışmalar endotelial disfonksiyon ateroskleroz gelişiminde ilk tanınabilen bileşendir. Hem diyabetik hem de diyabetik olmayan kohortlarda yapılan çalışmalarda NAKY ve bozulmuş endotele bağlı akım aracılığında gerçekleşen genişlemeyle bağımsız ilişki gösterilmiştir(69,70). Zaten NASH ile basit steatoz kıyaslandığında, KV riskinin NAKY'nın ciddiyetiyle ilişkili olarak basamaklı artışını doğrular nitelikte, daha düşük FMD görülmüştür(69). NAKY'da görülen subklinik kardiyak disfonksiyonu daha detaylı anlamak için hepatik steatozun miyokardiyal metabolizmaya etkileri bir kaç çalışmada değerlendirilmiştir. Bir çalışma KC yağ miktarı ve miyokardiyal ID arasında

yeni bir positif ilişki tanımlamıştır. Yüksek KC yağ miktarı olan hastalar beklendiği gibi sadece tüm vucütlerinde azalmış insülin hassasiyeti değil, aynı zamanda azalmış miyokardiyal glukoz alımı, istihracı, azalmış CFR, plazma seviyeleri artmış enflamatuvar markerlar ve vasküler yapışma molekülleri tespit edilmiştir. Burada ID, visceral yağ kütlesi ve diğer önemli değişkenlere göre ayarlama yapıldıktan sonra sadece KC yağ miktarı bozulmuş miyokard metabolizması ile ciddi anlamda ilişkili olarak bulunmuştur(71). Başka bir çalışmada ise P-MRS ile sağlıklı ve genç bir kohortta fosfokreatinin ATP oranının tespiti ile NAKY'nın miyokart enerji metabolizması üzerine etkilerine bakılmıştır(72). Yazarlar burada NAKY hastalarının kontrollere kıyasla bozulmuş LV enerji metabolizmasına ve artmış epikardiyal yağ oranlarına sahip olduklarını göstermişlerdir. Bu bulgu normal LV morfolojisi ve sistolik/diyastolik fonksiyona rağmen tipik KV risk faktörlerinden bağımsız olarak bulunmuştur. Buradan yola çıkarak hepatik steatozlu hastalarda miyokard metabolizma bozukluklarının fonksiyonel ve yapısal kardiyak şekillenmesinden önce oluştuğu ve artmış LV kütlesi ve distolik disfonksiyona neden olduğu söylenebilir. Kardiyak fenotipteki disfonksiyona zemin hazırlayan problemin hiperinsulinemi, artmış FFA bulunabilirliği ve bunlarla ilişkili miyokardiyal ID'ne yol açan sistemik ve hepatik ID oluşumu olduğu söylenebilir. Bu olaylar sonucunda kardiyomiyositler için verimsiz bir enerji metabolizması ortaya çıkmakta ve hücreler NAKY'da insüline dirençli adipoz dokudan ortaya çıkan plasma FFA kaynaklı hepatik TG'yi glukoz oksidasyonuna tercih etmektedirler. Bu bulgu fizyolojik olarak zahmetli durumlarda harcanan oksijen başına üretilen ATP'nin eksikliğinden kaynaklı olarak MS ve NAKY arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır. Kalp gitgide artan çalışma temposu altına girdiğinde artan yorgunluk sonucu miyokardiyal disfonksiyon ortaya çıkmakta, buda adaptif yeniden şekillenmeye ve miyokard hasarına yol açmaktadır. Ayrıca aşırı miktarda bulunan FFA intraselüler lipid birikimini sağlayarak ve kardiyomiyositlerin normal oksidatif kapasitesini aşarak kardiyak lipotoksisiteye katkıda bulunmaktadır. Bu lipotoksisite ise artan oksidatif strese ve kardiyak disfonksiyon ile apoptoza yol açmaktadır(68,73).

KARDİOVASKÜLER SİSTEM HASTALIKLARININ PATOGENEZİ

İnsülin Direnci

Yukarıda bahsi geçen çalışmaların çoğunluğu NAKY ile artmış KV riski veya KV risk sonuçları arasında bağımsız bir ilişki olduğu gerçeğini doğrulamaktadır. Fakat bu çalışmalarda yeterince ayarlanamayan değişkenler, sonuçların değerlendirilmesi ve özellikle NAKY teşhisi ve şiddetinin nicelendirilmesi açısından ciddi anlamda heterojenite vardır. Bu hepatik ve periferel ID ile ilişkili olan NASH ve basit steatozun değişken seviyelerde patofizyolojik ve metabolik sonuçları tamamen farklı olduğu için çok önemli hale gelmektedir. Zaten ID'nin iskelet kasları, yağ dokusu ve KC'de en önemli bağımsız öngörücüsü KC'in yağ miktarı olarak ortaya çıkmaktadır(122). Benzer şekilde kötü KV sonuçlar da NAKY'nın seviyesi arttıkça artan KC yağlanması ve enflamasyonu ile monotonik bir ilişki içerisinde(65,74). Bu buldu diyabetik eşğin çok üstünde de görülmeye devam eden glukoz seviyesi ile KV hastalıklar arasındaki progressif ilişkinin epidemiyolojik kanıtlarıyla paralellik göstermektedir(75). Sonuçta ID'nin oluşumu ve ilerlemesi NAKY'nın başlangıcında, ilerlemesinde ve primer metabolizmasında temel etkenlerden biri haline gelmektedir. Zaten iki olay birbirini sinerjistik bir şekilde artırmaktadır. Hücre bazında hiperinsülinemi sonucu ortaya çıkan FFA transportundaki değişiklikler; glukoz, yağ asidi, lipoprotein TG'nin adipoz dokudan kas ve KC gibi diğer metabolik organlara yönlendirilmesine yol açarak ektopik yağ dağılımının patogenezinde rol almaktadır. Bütün bunların sonucunda bu dokulardaki bozulmuş insülin sinyali ID'ni daha da artırmakta ve kardiyometabolik disfonksiyonal şelaleyi tetiklemektedir(76). Bu süreç ayrıca subklinik enflamasyon, dengesiz adipokin profili ve kalp gibi organlarda ortaya çıkan ektopik yağ birikimi ile artmakta ve sonuç olarak artmış KV riskine katkı sağlamaktadır.

VİSERAL YAĞ

Viseral yağ dokusunun (VAT) KC yağlanmasıyla güçlü bağımsız positif ilişkisi bulunmuştur (77). NAKY'da plazma FFA'larının temel kaynağının insüline dirençli adipoz dokudan daha fazla gerçekleşen lipolize bağlı hepatik TG olduğu göz önüne alındığında bu şaşırtıcı değildir.

Bu bulgu aynı zamanda MS ve NAKY arasındaki ilişkisinde Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun MS zorunlu tanı kriterlerinden artmış bel çapı göz önüne alındığında açıklanmasına yardımcıdır. Ayrıca merkezi olarak obezlerin artmış KV mortalite ve morbidite

riski bağımsız olarak gösterilmiştir. Dolayısıyla sadece VAT'ın NAKY'daki artmış KV riskini KC yağ miktarından bağımsız olarak açıklayıp açıklayamacağı düşünülmelidir(78).

Araştırmalar artan VAT kütlesinin diyabetik durumdan bağımsız olarak bozulmuş glukoz toleransı, ID ve dislipidemi ile bağımsız olarak ilişkisi sonucunda artmış KV riski ortaya koyduğunu göstermiştir(79). Ayrıca “portal hipotez”de ID sonucu ortaya çıkan artmış VAT lipolizinin, KC yağını artıracak şekilde KC'e direkt taşıma için portal vene artmış FFA salımı yaptığını düşündürmektedir. Bunun sonucunda ise viseral yağın KC yağ seviyesinde önemli bir etken olduğu söylenebilir(80). Zaten Quebec Kardiyovasküler Çalışması'nda diyabetten bağımsız olarak artmış FFA seviyeleri iskemik kalp hastalıkları için iki kat risk ortaya koymuştur(81). Buna ek olarak anjiyografik olarak CAD tanısı alan hastalarda yüksek FFA konsantrasyonlarının bağımsız olarak KV mortalitesini öngördüğü bilinmektedir(82). Viseral yağ sadece depolama organı olmanın dışında metabolik olarak aktiftir. Ayrıca enflamasyon, ID, KC yağlanmasını ve KV hastalıkların sonuçlarını etkileyen adipokin, sitokin ve hormonlar ifraz etmektedir (83,73,84,85). Ehemmiyetli olarak obezite kronik düşük seviyede sistemik enflamasyon durumu ile proinflamatuvar ve atherogenic biyoaktif moleküller ifraz ederek vaskülopati ve KV riski oluşturmaktadır(86).

Fakat viseral yağlanma ve obeziteyi KV hastalıklarla ilişkilendiren mekanizmalar zaten kendi başına KV riski ve atheroskleroz ile ilişkili olan ID ile kuvvetli olarak ilişkilidir (87). Dolayısıyla VAT'ın KV riskini direkt olarak salgıladığı faktörlerle mi yoksa indirekt olarak ID ile ilişkili bir süreç vasıtasıyla mı oluşturduğu bilinmemektedir(88). Ancak lipodistrofili hastalarda yapılan çalışmalar az veya hiç adipoz doku bulunmamasına rağmen yağlı KC ve ID'nin ciddi şekilde bu hastalarda da görülebileceğini göstermiş ve portal hipotezin temelini çürütmüştür.

Epidemiyolojik ve vaka kontrol çalışmaları VAT'ın değil yağlı KC'in obezite, VAT veya plazma adipokin seviyelerinden bağımsız olarak obeziteye bağımlı metabolik disfonksiyon göstergesi ve çoklu organ ID öngörücüsü olduğunu ortaya çıkartmıştır(76,89,90). Bu sonuçlara rağmen adipoz dokunun miktarının değil özelliklerinin metabolik disfonksiyon oluşturduğu göz önüne alınca metabolik disfonksiyona katkıları göz ardı edilmemelidir. Bundan dolayı yağ hücre hipertrofisi, adipoz dokunun makrofaj infiltrasyonuna bağlı enflamasyonu, adipoz dokunun artmış lipolitik aktivitesi ve adipoz doku hipoksisi ID ile ilişkilidir(91). Dolayısıyla obezite ve KV sonuçların arasındaki ilişkinin hem ektopik yağ birikiminden (KC ve kardiyak dokular) hem de adiposopati

veya “hasta yağ”ın etkilerinden olacağını söylemek mantıklıdır(92). Adiposopatiden, adipoz doku kronik olarak enflame olup atheroskleroz ve KV hastalıkların gelişimine yardım eden proenflamatuvar adipokinler ve sitokinler salgıladığında bahsedilebilir. Sonuç olarak NAKY'nın KV sonuçlara adipoz kütleden çok etki eden adipoz patolojik disfonksiyonu gösteren hassas bir markerı olduğu söylenebilir.

EPIKARDİAL YAĞ

NAKY ve aşırı viseral abdominal yağ dokusu vücütte normal dışı ektopik yağ depolanmasını ve bununla ilişkili VAT'tan salgılanan adipositokinler subklinik enflamasyon ve atheroskleroza rol açıyorsa, kendisi viseral yağ dokusu olan epikardiyal yağ dokusu (EAT) görevi nedir? EAT'ın anatomik lokasyonu, myokart ve koroner arterlerin adventisiasına yakınlığı; ayrıca aynı mikrosirkülasyonu paylaşması kendisini kalp ve damarlar üzerinde parakrin ve vasokrin etki göstermek için çok ideal bir birim yapmaktadır(93). Zaten görüntüleme yöntemleri hem obez hem obez olmayan insanlarda epikardiyal kalınlık veya perikardiyal (epikardiyal ve parakardiyal) yağ hacmiyle VAT'ın ilişkili olduğunu göstermiştir(94,96). Ayrıca EAT kalınlığı anjiyografik CAD varlığı ve derecesiyle positif olarak ilişkilidir(95,97,98). EAT kalınlığı ve CT ile ölçümlerde artmış epi/perikardiyal yağ kütlesi CAC varlığıyla birbirinden bağımsız olarak ilişkilidir. İleri evre CAD hastalarından alınan epikardiyal yağ CAD'sız hastalarinkine karşılaştırıldığında adiponektin ifrazının ciddi anlamda az olduğu ve perikardiyal yağ hacminin enflamasyon ve oksidatif stresin bir çok markerıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir(102). Buradan yola çıkarak EAT ve VAT arasında proenflamatuvar adipokine fonksiyonu açısından benzerlikler olduğu söylenebilir. Iacobellis vd.(96) ekokardiyografik olarak parasternal görüntüde sağ ön ventriküler duvarın ölçümlerinde MR'la uyumlu sonuçlar yakalayarak EAT'ın nicel değerlendirilmesi için basit bir yöntem geliştirmişlerdir. Buna ek olarak EAT'ın bir çok antropometrik, KV ve ID gibi metabolik risk faktörleriyle ciddi ilişkilerini göstererek kardiyometabolik risk ayrıştırılması için eşik EAT değerleri önermişlerdir(103,104). Zaten FRS, CAC ve BMI ayarlamalarından sonra bile asemptomatik kişilerde perikardiyal yağ hacmi bağımsız olarak ciddi kötü kardiyak olayları öngörebilmektedir(105). Egzersizle veya düşük kalorili beslenmeyle gerçekleşen kilo kaybının hem EAT hem VAT'ın kalınlığını azalttığı, hem de insulin hassasiyetini arttırdığı bildirilmiştir(106,107). Özellikle LV diastolik fonksiyondaki iyileşmeler bel çapı azalmasından çok EAT azalmasıyla görülmüştür(106). Zaten

intramiyokardiyal TG seviyeleriyle direkt ilişkili olan artmış epikardiyal yağ kardiyak indeksle de negatif ilişkilidir. Dolayısıyla LV disfonksiyonunun aşırı FFA ve sonucunda gelişen oksidatif strese bağlı lipotoksisteden mi yoksa adipokinle alakalı miyokardiyal enflamasyon ve hasardan mu gerçekleştiği bilinmemektedir(108,123). Fakat hem epikardiyal hem de miyokardiyal yağdaki artışların anormal ektopik yağ depolanması olduğu düşünüldüğünde, bunların patolojik adiposite altında kötü KV sonuçlarla alakalı NAKY ve ID'nin birleşik etkilerini gösteren markerlar olabileceği söylenebilir(108,109,110).

ENFLAMASYON

KC kilit bir metabolik organ olup sistemik enflamasyonun kontrolünde merkezi bir görevdedir. KC hem değişik enflamatuvar ve humoral faktörlerin hedefidir hemde üretim yeridir. Aynı zamanda KV hastalıkların başlangıcı ve ilerlemesi açısından makrofaj, adipoz doku ve endotelial hücrelerden ifraz edilen değişik moleküllerle birlikte veya zıt yönde etki edebilmektedir (111,112,113). Artan NAKY muhtemelen artan enflamasyon ve insülin direncine sekonder daha kötü kardiyometabolik durumlara yol açmaktadır(114). Primer olarak KC'de üretilen ve enflamasyonun bir göstergesi olan yüksek hassasiyetli C reaktif protein bir çok büyük çalışmada KV olayların bağımsız öngörücüsü olarak bulunmuştur. Benzer şekilde KC dokusundan köken alan ve koagülasyonda aktive edici rol oynayan fibrinojen ve plasminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) atherothrombozu artırmaktadır. Targher ve ark. kontrollerle kıyaslandığında biyopsi ile kanıtlanmış NASH vakalarında kontrollere kıyasla ciddi anlamda daha yüksek yüksek hassas C-reaktif protein, fibrinogen ve PAI-1 aktivitesine rastlamışlardır. Zaten ID ve viseral adipozite gibi başka potansiyel sebepler için ayarlamalar yapıldığında KC histolojisiyle bulunan NASH seviyesi bu KV risk biyomarkerlarıyla ciddi anlamda ilişkilidir(84). Benzer bir ilişki NASH hastalarında serum IL-6 ve hem serum hem de hepatik TNF-a içinde bulunmuştur(115). Buna ek olarak hepatik ve plazma PAI-1 seviyeleri hepatik steatoz derecesiyle ilişkilidir(116). Bütün bu çalışmalar KC'den salgılanan faktörlerin NAKY'nın sistemik enflamasyon ve atherosklerotik komplikasyonlarında önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir. Nukleer faktör kappa-B (NF-kB) intrahepatik enflamasyonda görev alan önemli bir hepatoselüler transkripsiyon faktörüdür. Farelerin yüksek yağ içerikli besinlerle beslenmesi hepatik steatoz ve bunun sonucunda NF-kB

aktivitesinin artmasına yol açmaktadır. Bu ise KC enflamasyonun IL-6, IL-1b ve TNF-a gibi hepatik proenflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak ve ayrıca Kupffer hücreleri ve makrofajları aktivasyonunu sağlayarak artmasını sağlamaktadır(117). Bu çalışmada NF-kB'nin selektif olarak aktivasyonu ile oluşturulan steatozun eşlik etmediği izole hepatik enflamasyonun hepatik ve iskelet kaslarına ID'ne yol açtığı gözlenmiştir. Hepatik steatoz aynı zamanda lipotoksisite, endoplazmik retikulum oksidatif stres yanıtı ve aşırı yağ asitlerinin artmış oksidasyonuna bağlı mitokondrial disfonksiyon yoluyla hepatik enflamasyonu teşvik etmektedir(118). Zaten mitokondrial disfonksiyon ve hasar NAKY ve artmış KV riski arasındaki bağlantıyı destekleyici bir sebep olacak şekilde bir çok çalışmada ID ve aterosklerozla ilişkili olarak bulunmuştur(87).

DİSLİPİDEMİ

Non alkolik karaciğer yağlanması yüksek TG, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, artmış küçük, yoğun düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partikülleri, artmış çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) kolesterol ve artmış apolipoprotein B100 konsantrasyonu ile karakterize atherojenik lipid profili ile karakterizedir. Bu tip atherojenik dislipidemi kötü KV sonuçlarla ciddi olarak ilişkilidir(119). KC'de artmış TG'ce zengin VLDL KC yağ seviyelerini azaltmak için telafi edici bir mekanizma olarak görev yapmaktadır(120). Fakat bu durum aynı zamanda HDL'nin seviyelerini azaltarak ve düzensel dengelerini değiştirerek HDL metabolizmasını bozmaktadır. Zaten KC yağ miktarının NAKY'da periferik insulin hassasiyetinden bağımsız olarak azaldığı bilinen HDL'nin athero-koruyucu alt tipleriyle ciddi anlamda negatif ilişkisi vardır(121).

MATERYAL VE METOD

Yeditepe Üniversite Hastanesi ve Kartal Eğitim ve Araştırma hastanesi kardiyoloji, dahiliye, endokrinoloji ve gastroenteroloji polikliniklerine çeşitli şikayetlerle başvuran ve batın ultrasonografi tetkiklerinde farklı derecelerde yağlı karaciğer hastalığı tespit edilen hastalar ile aynı polikliniklerde çeşitli şikayetlerle başvurup tetkiklerinde yağlanma saptanmamış olan hasta dosyaları çalışmaya alınıp ; alkol kullanma öyküsü (> 20 gr / gün) ve HBs Ag veya Anti HCV pozitifliği olan, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, hemakromatozis veya diğer kronik karaciğer hastalıkları saptanan, insülin veya OAD tedavisi alan diyabetik hasta dosyaları,MI veya anjina pektoris öyküsü olan,egzersiz sırasında göğüs ağrısı veya iskemik ekg değişikliği gösteren,AF,sol ventrikül sistolik disfonksiyonu,kalp kapak hastalıkları,kronik obstruktif akciğer hastalığı, atriyoventriküler iletim bozuklukları,ventriküler preeksitasyon,bozuk serum elektrolit ve troid fonksiyonları olan hastalar çalışma dışında bırakıldı

Çalışmaya yukarıdaki kriterlere uyan toplam 81 hasta dosyası alındı. Grup 1 olarak tanımlanan ,ortalama yaşı 42 ± 9 olan 38 erkek ve 21 kadından oluşan NAKY hastalar grubu ve grup 2 olarak tanımlanan ,ortalama yaşı 41 ± 6 olan 9 erkek ve 13 bayandan oluşan kontrol grubu üzerinde yapılmıştır.Çalışmaya alınan 22 hastada grade 0 yağlanma,26 hastada grade 1 yağlanma, 28 hastada grade 2 yağlanma ve 5 hastada grade 3 yağlanma mevcuttu.

Çalışmaya dahil edilen herkese transtorasik eko ve egzersiz stres testi uygulandı. Bütün katılımcıların boy, kilo, bel ve kalça çapları ölçülmüştür. Vücut kitle endeksi (BMI) kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır. (kg/m^2). Body surface area (BSA) ($\text{boy}(\text{cm}) \times \text{kilo}(\text{kg})/3600$) $^{1/2}$ üstkare şeklinde hesaplanmıştır.(m^2) Bel çapı en alt kaburga ile iliak krestin ortasından bükülebilir bir antropometrik mezür yardımıyla ölçülmüştür. 12 saatlik gece açlığının ardından alınan kan örnekleri vasıtasıyla plazma glukoz, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein, (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol ve trigliserit,açlık insülin,ALT,AST,SH,BUN,kreatinin,serumda HBs Ag,anti HCV ve batın USG sonuçları kaydedildi. İnsülin direnci , Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi kullanılarak hesaplandı.Hesaplama, (açlık plazma glukozu $\text{mg} / \text{dl} \times$ açlık insülin seviyesi $\mu\text{U}/\text{ml}$) / 405 formülü kullanıldı.

Hızı 50mm/s olacak şekilde tüm katılımcılara yatar pozisyonda 12 kutuplu elektrokardiyogram çekilmiştir. Bunlar kodlanıp, üzerlerindeki işaretler maskelenmiştir. P-dalga sürelerinin ölçümü katılımcıların kimlik ve tıbbi geçmişlerinden haberi olmayan iki farklı araştırmacı tarafından manuel olarak ölçülmüştür. Elektrografik yansımalarındaki kesinliği artırmak için ölçümler kumpas ve büyüteç yardımıyla yapılmıştır. P-dalgası ölçümleri P-dalgasının başlangıcından bitimine kadar olan sürede ölçülmüştür. Başlangıç ve bitiş ise P-dalga şekli ile izoelektrik hat arasındaki boşluğa göre tanımlanmıştır. Ölçümler tamamlandıktan sonra bütün elektrokardiyogramlar dekode edilmiştir. PWD maksimum P-dalga süresi (Pmax) ile minimum P-dalga süresi (Pmin) arasındaki zaman farkı olarak ölçülmüştür.

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise yüzde olarak verilmiştir. İki grup arasındaki sürekli ve kategorik değişkenlerin karşılaştırması χ^2 ve eşleştirilmemiş t testi ile gerçekleştirilmiştir. PWD ve klinik/ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. PWD ile klinik/ekokardiyografik parametreler arasındaki bağımsız ilişki ise çoklu linear regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. P değerinin 0.05'ten küçük çıkması istatistiki olarak anlam lehine yorumlanmıştır.

Nonalkolik yağlı karaciger hastalığı tanısı, hepatobiliyer ultrasonografisinde değişik derecelerde karaciger yağlanması tespit edilen hastalar içinden 20 g/gün 'den fazla alkol kullanan, hepatit B ve C ' ye ait viral göstergeleri müspet olan, otoimmün hepatitle uyumlu otoantikörleri müspet olan veya metabolik karaciger hastalığı ile ilgili diğer serum göstergeleri müspet olan hastaların dışlanması yoluyla konuldu. Hastaların hepatobiliyer ultrasonografisi Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Radyoloji kliniğinde yapılmış olup yağlanma tespitinde aşağıdaki kriterler esas alınmıştır. USG'de diffüz yağlanma, uniform bir ekojenite artışı şeklinde görülür. Bu görünüme parlak karaciger adı verilir. Normalde görülen portal venlerin kenarlarındaki Glisson kapsülüne ait ekojen görünümler kaybolur. Karacigerin ekojenitesine komşu böbreğin korteksi ile karşılaştırma yapılarak karar verilir.

Yağlı infiltrasyonun ultrasonografik görünümü derecesine göre üçe ayrılır:

1. Hafif yağlanma (grade 1): Hepatik ekojenitede minimal diffüz artışı; intrahepatik

damarların kenarları ve diyafragma normalde olduğu gibi görülebiliyor.

2. Orta derecede yağlanma (grade 2) : Hepatik ekojenitede orta düzeyde artış; intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma çok iyi görülemiyor.
3. Siddetli yağlanma (grade 3) : Ekojenitede artış, karaciger sag lobunun posterior Segmentine sesin penetre olamaması veya hepatik damarların, diyafragmanın görülememesi.

Çalışmada ultrasonografide yağlanması olmayan hastalar grade 0 yağlanma sekinde nitelenmişlerdir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan toplam 81 hastanın kayıtları incelendi.Hastaların %58.1 'i (47) erkek,%41.9'u (34) bayan olgulardır. İki gruptada yaş,boy,açlık glukozu,total kolesterol ve sistolik kan basınçları açısından anlamlı farklar bulunmamıştır.Ancak NAKY olan grupta kontollerle kıyaslandığında biyokimyasal parametrelerden açlık insulin,HOMA-ID indexi,trigliserid düzeyleri,LDL kolesterol,AST ve ALT seviyeleri anlamlı olarak yüksek,HDL kolestreol düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.Ayrıca NAKY olan grupta kilo, bel ve kalça çevresi ile birlikte BMI anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.Diastolik kan basıncı ve kalp hızı da NAKY olan grubunda yüksek bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların klinik karakteristikleri ve laboratuvar değerleri aşağıda tablo-3 te gösterilmiştir.

	Kontrol Grup (n=22)	NAKY Grup (n=59)	P-değeri
Yaş (ortalama±SD)	41±6	42±9	NS
Boy (m)	169±8	168±10	NS
Kilo (kg)	70±11	92±15	<0.0001
BMI (kg/m²)	24.4±3.2	32.7±5.3	<0.0001
Bel çevresi (cm)	87±9	102±11	<0.0001
Bel/Kalça oranı	0.8±0.06	0.9±0.06	<0.0001
Glukoz (mg/dl)	94.6±6.4	98.3±12.3	NS
İnsulin	6.6±1.9	15.4±7.3	<0.0001
HOMA-ID	1.5±0.5	3.9±2.2	<0.0001
Total kolesterol (mg/dl)	198±34	217±49	NS
Trigliserid(mg/dl)	87±38	158±85	<0.0001
LDL kolesterol(mg/dl)	114±34	138±42	0.02
HDL kolesterol(mg/dl)	65±18	45±12	<0.0001
TK/HDL	3.3±13	5.2±1.8	<0.0001
AST (mg/dl) (U/L)	21±4	27±12	0.02
ALT (mg/dl) (U/L)	18±8	38±22	<0.0001
SBP (mmHg) (U/L)	122±13	128±15	NS
DBP (mmHg) (U/L)	70±5	76±9	0.015
Kalp hızı(vr/dk) (U/L)	72±8	79±10	0.003

Table 3. Çalışmaya alınan hastaların klinik karakteristikleri ve laboratuvar değerleri

Sol ventrikül sistolik ejeksiyon fraksiyonu, mitral geç diyastolik akım(A), deselerasyon zamanı ve doku doppler erken diyastolik akım(E') her iki grupta da normal seviyeler dahilinde bulunmuş ve aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak NAKY olan grupta kontrol grubuna göre sol ventrikül kitle(LVM) ve sol ventrikül kitle indexi(LVMI), sol ventrikül enddiastolik ve endsistolik çaplar, interventriküler septum kalınlığı, sol atriyum genişliği, sol atriyum volümleri ve izovolumetrik relaksasyon zamanlarında istatistiki olarak anlamlı artış saptanmıştır. Ayrıca NAKY olan grupta kontrol grubuna göre erken diyastolik akımda istatistiki olarak anlamlı azalma saptanmıştır. NAKY grubunda PMax ve PWD'nin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Pmin açısından istatistiki olarak bir fark saptanmamıştır. Çalışmaya alınan hastaların klinik karakteristik ve laboratuvar değerleri aşağıda tablo-4 te ve p dalga ölçüm değerleri tablo-5 te gösterilmiştir.

	Kontrol Grup (n=22)	NAKY Grup (n=59)	P-değeri
LVEDD (mm)	47±4	50±3	<0.0001
LVESD (mm)	28±3	31±2	0.002
IVS (mm)	9±1	10±1.8	0.001
PW (mm)	9±0.9	10±1.3	<0.0001
LVM (g)	146.3±35	196.1±46	<0.0001
LVMl (g/m³)	80.5±14	97.8±21	0.001
LVEF (%)	68.5±3	67.7±3	NS
LAD (mm)	3.04±0.4	3.46±0.3	<0.0001
LAV_{max} (ml)	34±9	51±11	<0.0001
LAV_{min} (ml)	11.8±3	19.9±5	<0.0001
LAV_{P-wave} (ml)	21.2±6	32.3±9	<0.0001
E (cm/s)	0.9±0.17	0.75±0.14	<0.0001
A (cm/s)	0.6±0.15	0.66±0.15	NS
DT (ms)	205±18	208±32	NS
IVRT (ms)	76±7	82±9	0.005
s'	11.2±1.2	11.3±2.4	0.015
e'	14.8±2.8	12.7±3.3	NS
a'	8.3±1.7	11.1±3.1	<0.0001

Table 4. Çalışma popülasyonunun ekokardiyografik özellikleri

	Kontrol Grup (n=22)	NAKY Grup (n=59)	P-değeri
Maximum P-dalga süresi(ms)	99.4±4.2	105.5±6.8	<0.0001
Minimum P-dalga süresi(ms)	56.1±3.5	56.2±3.2	NS
P-dalga dispersiyonu (ms)	43.3±4.2	49.2±6.3	<0.0001

Table 5. Çalışma popülasyonunun p dalga ölçüm değerleri

TARTIŞMA

Bu çalışmada ortaya çıkan temel bulgu NAKY olan hastalarda ciddi oranda daha yüksek Pmax ve PWD değerlerinin olduğudur. Paroksizmal AF'nin elektrofizyolojik olarak atriyum içi ve atriyumlar arası iletim hızlarının uzaması ve sinüs uyarılarının tekdüze olmayan bir biçimde iletimiyle karakterize olduğu bilinmektedir(124,125).Bu elektrofizyolojik özellikler, bilinmektedir. Bu elektrofizyolojik özellikler, elektrokardiyografik ölçümlerde değişken ve uzamış P dalgalarına yol açmaktadır. Dolayısıyla PWD hastaların AF açısından yüksek riskli olup olmadıklarının değerlendirilmesi için kullanılabilir bir yöntemdir(126).

NAKY ve AF batı ülkelerinde çok yaygın olan ve bir çok ortak metabolik risk faktörü taşıyan iki patolojik durumdur. Günümüzde AF ve NAKY (veya karaciğer fonksiyon testleri) arasındaki ilişkiyi araştıran araştırmalar çok azdır. Büyük bir retrospektif kohort çalışmada NAKY'nın vekil göstergelerinden olan >40 U/L'nin üzerinde ALT'nin, AF'li hastalarda turin olarak yapılan klinik kontrollerde 27.6% olarak sık rastlandığı gösterilmiştir. Fakat burada yeni, kalıcı ve önemli ALT yüksekliklerine nadiren rastlanmıştır. Daha ilginç olarak Framingham Kalp Çalışması araştırmacıları yakın zamanda başlangıçta klinik kalp hastalığı olmayan 3744 yetişkin üzerinde 8 yıllık takiple yapılan bir topluma dayalı kohort çalışmada hafif yüksek ALT veya AST (>40 U/L) seviyelerinin bağımsız olarak rastlantısal AF ile ilişkili olduğunu göstermiştir(127).

Bizim bilgilerimize göre bu serum transaminaza göre karaciğer yağ tayininde daha hassas olan ultrasonla tanınmış Diyabetik olmayan NAKY olan hasta grubunda başlangıçta AF hastası olmayan hastalarda AF gelişiminin öngörücüsü olan uzamış P-dalga süresi ve PWD üzerine yapılan ilk prospektif çalışmadır. Dikkat çekici ve bundan daha önemli olarsa bu ilişki AF'nin bir çok klinik risk faktöründen bağımsız olmalıdır. NAKY'lı hastalarda kardiyak fonksiyona dair veriler az olsa da, ilk kanıtlar hem tip 2 diyabetiklerde hemde normal popülasyonda NAKY ve erken LV diyastolik arasında kuvvetli bir ilişkinin olduğunu göstermektedir(128,129). Burada LV diyastolik disfonksiyonunun ya pulmoner vendeki ve diğer bölgelerdeki gerginlik reseptörlerindeki basıncı arttırarak yada atrial miyokartta direkt yapısal değişikliklerle AF patogenezinde rol alması kuvvetle muhtemeldir(130,131).Bizim çalışmamızda da Diyabetik olmayan NAKY'sı olan grupta kontrol grubuna göre erken diyastolik akım (E) da azalma saptanmıştır.

Yakın zamanda gerçekleşmiş prospektif, topluma dayalı bir çalışmada MS'in AF açısından yüksek risk teşkil ettiği gösterilmiştir(132). Benzer şekilde Echahidi ve ark. koroner arter cerrahisi geçiren hastalarda MS'in AF açısından artmış risk faktörü oluşturduğunu söylemişlerdir(133). Başka bir çalışmada ise MS'li hastalarda AF'nin normal popülasyona kıyasla iki kat daha sık görüldüğü ortaya konmuştur(132). Bunu açıklayacak bir kaç potansiyel mekanizma vardır. Atrial yeniden şekillenme AF oluşumu için çok önemlidir(134). MS ve yapı taşlarının enflamasyon ve artmış oksidatif stres yarattıkları bilindiği için bunların atrial yeniden şekillenmenin patogenezinde rol aldıkları düşünülmektedir. Bütün bunların sonucunda ortaya çıkan homojen olmayan sinüs uyarı iletimi, artmış P dalga süresi ve PWD olarak ortaya çıkarak MS varlığında AF oluşumuna katkı sağlamaktadır.

PWD'nin ilişkileri daha önce MS ,hipertansiyon,obesite,diyabet gibi yapı taşlarıyla ayrı ayrı incelenmiştir(135,136).Bu yapı taşlarının PWD'yi arttırdığı bilinmesine karşın daha önce hiçbir çalışma NAKY hastalarında PWD üzerine etkisi bağımsız bir şekilde araştırılmamıştır.

Ayşe Saatçi Yaşar ve arkadaşları MS lu hastalarda P-dalga süresi ve PWD yi ölçerek bunları MS olmayan grupla kıyaslamışlardır.Sonuç olarak MS grupta P-max ve PWD yi anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ayrıca Giovanni Targher ve arkadaşları da NAKY olan tip 2 Diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre AF insidansını araştırmışlar ve çalışmalarında NAKY olan tip 2 Diyabetik hastalarda AF insidansının kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla olduğunu göstermişlerdir. Bu iki çalışmada görüldüğü gibi sadece Diyabetik NAKY hastalarında artmış AF insidansı ve PWD üzerine çalışma yapılmıştır. Bizim çalışmamızın farklılığı non- diyabetik NAKY hastalarında AF gelişimi için risk faktörleri olan uzamış P-dalga süresi ve PWD yi araştırarak bunları NAKY olmayan grupla kıyaslamayı hedefledik.

Sonuç olarak biz bu çalışma ile non-diyabetik NAKY hastalarda daha yüksek AF riski lehine yorumlanabilecek daha uzun P-dalga süresi ve PWD bulgularını göstermiş bulunmaktayız. PWD'nin NAKY hastalarda artmış AF riskini nasıl yarattığı tam olarak anlaşılammış olsa da, altta yatan mekanizmanın artmış sempatik aktivite ve atrial yeniden şekillenme olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla NAKY hastalarda PWD'nin hem klinik kullanılabilirliğini araştırmak için hemde prognostik önemini göstermek için uzun dönem prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Gelişmiş ülkelerde obesite yaygınlaştıkça metabolik sendrom ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı görülme sıklığı da dramatik olarak artmaktadır. NAKY hastalığı son dönem karaciğer hastalığına progresyon gösterebilen ve alışılmış kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış kardiyometabolik risk ve AF risk artışına yol açabilen bir rahatsızlıktır. Bu nedenle NAKY tespit edilen kişilerde kardiyovasküler risk ve atriyal fibrilasyon açısından ayrıntılı değerlendirilmelidir.

Bizde çalışmamızda ultrasonografi ile tanı konulan diyabetik olmayan nonalkolik yağlı karaciğer hastalarında atriyal fibrilasyon gelişmesi açısından iyi bir risk faktörü olduğu gösterilen uzamış P-dalga süresi ve PWD yi araştırdık . Bundan önceki çalışmalarda diyabetik NAKY olan hastalarda uzamış olduğu gösterilen PWD nin diyabetik olmayan NAKY olan hastalarda da uzamış P-max ve PWD değerlerini göstermiş olduk.

KAYNAKLAR

1. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159:1104–1109.
2. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 83:25F–29F.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486–2497.
4. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:2709–2716.
5. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683–689.
6. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris S, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, Gialafos JE, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998; 135:733–738.
7. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Andrikopoulos GK, Richter DJ, Papanikolaou V, Poralis K, Gialafos JE. Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:352–358.
8. Aytemir K, Ozer N, Atalar E, Sade E, Aksoyek S, Ovunc K, Acil T, et al. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:1109–1112.
9. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106:389–396.
10. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, Aizawa Y. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: The Niigata Preventive medicine study. *Circulation* 2008; 117:1255–1260.

11. Umetani K, Kdama Y, Nakamura T, Mende A, Kitta Y, Kawabata K, Obata J, et al. High prevalence of paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial flutter in metabolic syndrome. *Circ J* 2007; 71:252– 255.
12. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease: Quadrennial review. *The Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2002, 17 Suppl. S186- S190.
13. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Lango D, Jameson JL. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Harrison 's Principles of Internal Medicine*. Mc Graw-Hill Medical Publishing Division. Sixteenth Edition. 2005; 1869-1870
14. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37:1202–1219.
15. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G (2010) A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 53: 372–384.
16. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, et al. (2012) 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* 55: 2005–2023.
17. de Oliveira CP, de Mello ES, Alves VA, et al. Changes in histological criteria lead to different prevalences of nonalcoholic steatohepatitis in severe obesity. *Ann Hepatol* 2007; 6: 255-61.
18. Amarapurkar D, Prafull K, Patel N, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Ann Hepatol* 2007; 6: 161-3.
19. McClain CJ, Mokshagundam SP, Barve SS, et al. Mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis. *Alcohol* 2004; 34: 67-79.
20. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107: 450-5.
21. Kim SP, Ellmerer M, Van Citters GW, Bergman RN. Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog. *Diabetes* 2003; 52: 2453-60.
22. Kaser S, Moschen A, Cayon A, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 117-21.
23. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, et al. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3584-9.

24. Canbakan B, Tahan V, Balcı H, et al. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2008; 7: 249-54.
25. Chitturi S, Farrell G, Frost L, et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology* 2002; 36: 403-9.
26. Stepan CM, Balley ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
27. Pagano C, Soardo S, Pilon C, et al. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1081-6.
28. Choi S, Diehl AM. Role of inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 702-7.
29. Morrow JD. Is oxidant stress a connection between obesity and atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 368-70.
30. Emery MG, Fisher JM, Chien JY, et al. CYP2E1 activity before and after weight loss in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 38: 428-35.
31. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183-92.
32. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998; 114: 311-8.
33. Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, et al. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 1999; 30: 847-50.
34. Uraz S, Aygun C, Sonsuz A, Ozbay G. Serum iron levels and hepatic iron overload in nonalcoholic steatohepatitis and chronic viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 964-9.
35. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917-23
36. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123:745-50.
37. Vuppalanchi R, Cummings OW, Saxena R, et al. Relationship among histologic, radiologic, and biochemical assessments of hepatic steatosis: a study of human liver samples. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 206-10.

38. Johnston RJ, Stamm ER, Lewin JM. Diagnosis of fatty liver infiltration of the liver on contrast enhanced CT: limitations of liver-minus-spleen attenuation difference measurements. *Abdom Imaging* 1998; 23: 409-15.
39. McPherson S, Jonsson JR, Cowin GJ, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy accurately estimate the severity of steatosis provided the stage of fibrosis is considered. *J Hepatol* 2009; 51: 389-97.
40. Alisi A, Pinzani M, Nobili V. Diagnostic power of fibroscan in predicting liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 50: 2048-9.
41. Anastasiou J, Alisa A, Virtue S, et al. Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in clinical practice: prospective comparison with liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 474-80.
42. Poynard T, Morra R, Ingiliz P, et al. Assessment of liver fibrosis: noninvasive means. *Saudi J Gastroenterol* 2008; 14: 163-73.
43. Brunt EM. Pathology of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 691-707.
44. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-9.
45. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-21.
46. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-74.
47. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 3-20.
48. Mendler MH, Kanel G, Govindarajan S. Proposal for a histological scoring and grading system for non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005; 25: 294-304.
49. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42: 132-8.
50. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-21.

51. Bhatia L, Byrne CD. There is a slight increase in incident diabetes risk with the use of statins, but benefits likely outweigh any adverse effects in those with moderate-to-high cardiovascular risk. *Evid Based Med* 2010;15:84–85.
52. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology* 2006;44:466–471.
53. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97:77C–81C.
54. Sirtori CR, Crepaldi G, Manzato E, Mancini M, Rivellesse A, Paoletti R, Pazzucconi F, Pamparana F, Stragliotto E. One-year treatment with ethyl esters of n-3 fatty acids in patients with hypertriglyceridemia and glucose intolerance: reduced triglyceridemia, total cholesterol and increased HDL-C without glycemic alterations. *Atherosclerosis* 1998;137:419–427.
55. Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Review article: omega-3 fatty acids: a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:679–692.
56. Capanni M, Calella F, Biagini MR,. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1143–1151.
57. Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D, Piro S, Oliveri C, Alagona C, Papa G, Rabuazzo AM, Purrello F. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2008;40:194–199.
58. Tanaka N, Sano K, Horiuchi A, Tanaka E, Kiyosawa K, Aoyama T. Highly purified eicosapentaenoic acid treatment improves nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:413–418.
59. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:2520–2525.
60. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005;96: 399–404.
61. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, Linz P, Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–1574.
62. Chinali M, Devereux RB, Howard BV. Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2004;93:40–44.

63. Ferrara LA, Cardoni O, Mancini M, .Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in a general population. Results from the Gubbio Study. *J Human Hypertens* 2007;21:795–801.
64. Goland S, Shimoni S, Zornitzki T. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:949–955.
65. Fallo F, Dalla PA, Sonino N,. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:646–653.
66. Fotbolcu H, Yakar T, Duman D. Impairment of the left ventricular systolic and diastolic function in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiol J* 2010;17:457–463.
67. Yilmaz Y, Kurt R, Yonal O,. Coronary flow reserve is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. *Atherosclerosis* 2010;211:182–186.
68. Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:93–102.
69. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, Bugianesi E. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:473–480.
70. Schindhelm RK, Diamant M, Bakker SJ, van Dijk RA, . Liver alanine aminotransferase, insulin resistance and endothelial dysfunction in normotriglyceridaemic subjects with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 2005;35:369–374.
71. Lautamaki R, Borra R, Iozzo P, Komu M . Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E282–E290.
72. Perseghin G, Lattuada G, De CF, Esposito A. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology* 2008;47:51–58.
73. Peterson LR. Obesity and insulin resistance: effects on cardiac structure, function, and substrate metabolism. *Curr Hypertens Rep* 2006;8:451–456.
74. Targher G, Bertolini L, Padovani R. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006; 29:1325–1330.

75. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22:233–240.
76. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, Patterson BW, Okunade A, Klein S. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:15430–15435.
77. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietilainen KH, Yki-Jarvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3490–3497.
78. Donahue RP, Abbott RD, Bloom E, Reed DM, Yano K. Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* 1987;1:821–824.
79. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1039–1049.
80. Bjorntorp P. ‘Portal’ adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990;10:493–496.
81. Pirro M, Mauriege P, Tchernof A, Cantin B, Dagenais GR, Despres JP, Lamarche B. Plasma free fatty acid levels and the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Atherosclerosis* 2002;160:377–384.
82. Pilz S, Scharnagl H, Tiran B, . Free fatty acids are independently associated with all-cause and cardiovascular mortality in subjects with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2542–2547.
83. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2010;5:145–171.
84. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, . NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1394–1399.
85. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006;444:875–880.
86. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939–949.
87. Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest* 2006;116:1813–1822.
88. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 2004;350:1220–1234.

89. Sung KC, Ryan MC, Kim BS, Cho YK, Kim BI, Reaven GM. Relationships between estimates of adiposity, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease in a large group of nondiabetic Korean adults. *Diabetes Care* 2007;30:2113–2118.
90. Petersen KF, Dufour S, Savage DB. Inaugural article: the role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 2007;104:12587–12594.
91. Magkos F, Fabbrini E, Mohammed BS, Patterson BW, Klein S. Increased wholebody adiposity without a concomitant increase in liver fat is not associated with augmented metabolic dysfunction. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:1510–1515.
92. Bays HE. ‘Sick fat,’ metabolic disease, and atherosclerosis. *Am J Med* 2009;122: S26–S37.
93. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J* 2007; 153:907–917.
94. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, Di Mario U, Leonetti F. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003;88:5163–5168.
95. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY, Yoon MH, Hwang GS, Tahk SJ, Shin JH. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart* 2008;94:e7.
96. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di MU, Leonetti F. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 2003;11:304–310.
97. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK, Rhee SJ, Lee EM, Lee J, Yoo NJ, Kim NH, Park JC. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 2007;71:536–539.
98. Park JS, Ahn SG, Hwang JW, Lim HS, Choi BJ, Choi SY, Yoon MH, Hwang GS, Tahk SJ, Shin JH. Impact of body mass index on the relationship of epicardial adipose tissue to metabolic syndrome and coronary artery disease in an Asian population. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:29.
99. Sarin S, Wenger C, Marwaha A, Qureshi A. Clinical significance of epicardial fat measured using cardiac multislice computed tomography. *Am J Cardiol* 2008;102:767–771.

100. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:605–613.
101. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005;29:251–255.
102. Tadros TM, Massaro JM, Rosito GA, Pericardial fat volume correlates with inflammatory markers: the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:1039–1045.
103. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6300–6302.
104. Iacobellis G, Sharma AM. Epicardial adipose tissue as new cardio-metabolic risk marker and potential therapeutic target in the metabolic syndrome. *Curr Pharm Des* 2007;13:2180–2184.
105. Cheng VY, Dey D, Tamarappoo B, Nakazato R. Pericardial fat burden on ECG-gated noncontrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3: 352–360.
106. Iacobellis G, Singh N, Wharton S, Sharma AM. Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1693–1697.
107. Kim MK, Tomita T, Kim MJ, Sasai H, Maeda S, Tanaka K. Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *J Appl Physiol* 2009;106:5–11.
108. Kankaanpaa M, Lehto HR, Parkka JP. Myocardial triglyceride content and epicardial fat mass in human obesity: relationship to left ventricular function and serum free fatty acid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4689–4695.
109. Iacobellis G, Pellicelli AM, Grisorio B. Relation of epicardial fat and alanine aminotransferase in subjects with increased visceral fat. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:179–183.
110. Iacobellis G, Lonn E, Lamy A, Singh N, Sharma AM. Epicardial fat thickness and coronary artery disease correlate independently of obesity. *Int J Cardiol* 2011; 146:452–454
111. Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm* 2010;2010:535918.
112. de FS, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem* 2008;54:945–955.

113. Bakhai A. Adipokines—targeting a root cause of cardiometabolic risk. *QJM* 2008; 101:767–776.
114. Lavie CJ, Milani RV, Verma A, O’Keefe JH. C-reactive protein and cardiovascular diseases—is it ready for primetime? *Am J Med Sci* 2009;338:486–492.
115. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM* 2010;103:71–83.
116. Alessi MC, Bastelica D, Mavri A, Morange P, Berthet B, Grino M, Juhan-Vague I. Plasma PAI-1 levels are more strongly related to liver steatosis than to adipose tissue accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1262–1268.
117. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, Shoelson SE. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med* 2005;11:183–190.
118. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793–1801.
119. Gaziano JM, Hennekens CH, O’Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:2520–2525.
120. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010;51:679–689.
121. Kantartzis K, Rittig K, Cegan A, Machann J, Schick F,. Fatty liver is independently associated with alterations in circulating HDL2 and HDL3 subfractions. *Diabetes Care* 2008;31: 366–368
122. Korenblat KM, Fabbrini E, Mohammed BS, Klein S. Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects. *Gastroenterology* 2008;134:1369–1375.
123. Sacks HS. Weight loss in obesity reduces epicardial fat thickness; so what? *J Appl Physiol* 2009;106:1–2
124. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris S, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, Gialafos JE, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998; 135:733–738.
125. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Andrikopoulos GK, Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:352–358.

126. Aytemir K, Ozer N, Atalar E, , et al. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:1109–1112.
127. Sinner MF, Wang N, Fox CS, Fontes JD. (2013) Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of new-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 111: 219–224.
128. Goland S, Shimoni S, Zornitzki T, Knobler H, Azoulay O, et al. (2006) Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol* 40: 949–955.
129. Hallsworth K, Hollingsworth KG, Thoma C, Jakovljevic D, Macgowan GA, et al. (2012) Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.015 [Epub ahead of print].
130. Lip GY, Tse HF, Lane DA (2012) Atrial fibrillation. *Lancet* 379: 648–661.
131. Rosenberg MA, Gottdiener JS, Heckbert SR, Mukamal KJ (2012) Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 33: 904–912.
132. Umetani K, Kdama Y, Nakamura T, Mende A, Kitta Y, Kawabata K, Obata J, et al. High prevalence of paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial flutter in metabolic syndrome. *Circ J* 2007; 71:252–255.
133. Echahidi N, Mohty D, Pibarot P, Despres JP, O’Hara G, Champagne J, Philippon F, et al. Obesity and metabolic syndrome are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2007; 116(11 Suppl.):I213–I219.
134. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002; 54:230–246.
135. Ciaroni S, Cuenoud L, Bloch A. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2000; 139:814–819.
136. Kosar F, Aksoy Y, Ari F, Keskin L, Sahin I. P-Wave duration and dispersion obese subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008; 13:3–7.