

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NORMAL ALANIN AMİNOTRANSFERAZ DÜZEYLİ**  
**NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA**  
**İNSÜLİN DİRENCİ VE METABOLİK SENDROM**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR.EBRU GÖK**

**AFYONKARAHİSAR 2006**

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NORMAL ALANIN AMİNOTRANSFERAZ DÜZEYLİ**  
**NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA**  
**İNSÜLİN DİRENCİ VE METABOLİK SENDROM**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR.EBRU GÖK**

**AFYONKARAHİSAR 2006**

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Tez Başlığı** : Normal Alanin Aminotransferaz Düzeyli  
Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında İnsülin Direnci ve Metabolik Sendrom

**Tezi Hazırlayan** : Dr.Ebru Gök  
**Tez Savunma Tarihi** : 3 Mayıs 2006  
**Tez Kabul Tarihi** : 3 Mayıs 2006  
**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. Yusuf Akçan

İş bu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI' nda  
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

ONAY

DEKAN

## Teşekkür...

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan ve çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde değerli destek ve yardımlarını esirgemeyen başta değerli tez hocam Sayın Yard.Doç.Dr. Gürsel Acartürk ve Doç.Dr.Yusuf Akcan, anabilim dalı başkanımız Sayın Doç.Dr.Serap Demir,Yard.Doç.Dr. İhsan Uslan , Yard.Doç.Dr. Şeref Yüksel , Yard.Doç.Dr. Mehmet Çölbay, Yard.Doç.Dr. Özcan Karaman ve bütün asistan arkadaşlarıma bu tez aracılığı ile sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr.Ebru GÖK  
AFYONKARAHİSAR-2005

## İÇİNDEKİLER

I-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II-GENEL BİLGİLER.....	2
III-GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
IV-BULGULAR.....	24
V-TARTIŞMA.....	30
VI-SONUÇ.....	35
VII-ÖZET.....	37
VIII-SUMMARY.....	40
IX-KAYNAKLAR .....	41

## TABLULAR ÇİZELGESİ

TABLO – I.....16

Çalışmada yer alan olguların dışlanma kriterleri

TABLO – II.....24

Steatozu olan ve olmayan grupların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

TABLO – III.....25

Hepatosteatozu olan ve olmayan gruplardaki DSÖ'nün MS için belirlediği kriterlerin sıklıklarının karşılaştırılması

TABLO – IV.....26

Hepatosteatozu olan ve olmayan gruplardaki UKEP-ETP III'ün MS için belirlediği kriterlerin sıklıklarının karşılaştırılması

TABLO – V.....26

Dünya Sağlık Örgütü ve ETP III kriterlerine göre ayrı ayrı hesaplanmış MS sıklıklarının steatozu olan ve olmayanlar arasındaki karşılaştırılması

TABLO – VI.....27

Steatozu olan grubun steatoz derecesine göre sosyodemografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

TABLO – VII.....28

Hepatosteatozlu grubun steatoz derecesine göre DSÖ'nün MS için belirlediği kriterlerin ve DSÖ'ye göre hesaplanan MS'nin sıklıklarının karşılaştırılması

TABLO – VIII.....29

Hepatosteatozlu grubun steatoz derecesine göre sub gruplardaki UKEP-ETP III'ün MS için belirlediği kriterlerin sıklıklarının karşılaştırılması

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil-1.....6

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının etyopatogenezinde ‘iki darbe’ hipotezine göre birinci darbe; karaciğer yağlanması

Şekil-2.....7

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının etyopatogenezinde ‘iki darbe’ hipotezine göre ikinci darbe; karaciğer enflamasyonu



## GİRİŞ

Ciddi düzeyde alkol kullanımı olmaksızın gelişen karaciğer yağlanması, genel olarak nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olarak isimlendirilmekte olup; basit steatozdan, nonalkolik steatohepatit (NASH) ve karaciğer sirozuna kadar ilerleyebilmesi nedeniyle önemlidir. Geçmişte kriptojenik karaciğer sirozu olarak kabul edilen olguların bir kısmının karaciğer yağlanmasına bağlı gelişmiş olabileceği düşünülmektedir.

Bugün için NAYKH temelinde insülin direncinin olduğu kabul edilmektedir. Özellikle karaciğer yağlanmasına inflamasyonun da eşlik ettiği NASH alt grubu ile yapılan araştırmalar neticesinde, NAYKH metabolik sendromun (MS) bir parçası olarak kabul edilmektedir. Öyle ki, NASH saptanan kişilerin MS açısından değerlendirilmesi, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile glukoz intoleransının olup olmadığının bakılması önerilmektedir (1). Oysa NAYKH'nin diğer bir alt grubu olan ve toplum sıklığı %15-39'a ulaşabilen basit yağlanma durumunun MS ile ilişkisi bilinmemektedir (2,3).

Çalışmamızda MS olup olmamasına bakılmaksızın ultrasonografide (US) hepatosteatozu saptanan ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri normal olanların insülin direncine ve MS sıklığına bakılacak ve steatozu olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılacaktır. Çalışmanın sonucunda; toplum sıklığı yüksek olan normal ALT düzeyli NAYKH'nin tek başına MS'ye yatkınlık oluşturup oluşturmadığına ait verilere ulaşılabilecektir.

## GENEL BİLGİLER

Karaciğer yağlanması uzun yıllar değişik nedenlerle ortaya çıkan karaciğer hastalıklarında saptanabilen bir histopatolojik bulgu olarak görülmüş ve özel bir hastalık olarak düşünülmemiştir. Bu yaklaşımın yakın zamana kadar devam etmesinin nedeni yağlanma ile karşılaşılan karaciğer hastalıklarının çeşitliliği ve birbirleri ile ilgisiz görünmesidir. Gerçekten de karaciğer yağlanmasının nedenleri arasında; Wilson hastalığından total parenteral beslenmeye, jejunum-ileal bypass operasyonundan kronik hepatit C'ye kadar bir çok hastalığın karaciğer yağlanması nedeni olarak sıralandığı görülebilir (4).

Karaciğer yağlanması konusundaki kapsamlı bilgiler önceleri alkolik karaciğer hastalığına yönelik araştırmalar ile elde edilmiştir. Alkol dışı karaciğer yağlanmalarına ilişkin dikkati çeken ilk yayınlar; 1950'lerdeki diabetes mellitus (DM) ve karaciğer sirozu arasındaki ilişkilerden bahseden yayınlar ile 1970'lerdeki jejunum-ileal bypass sonrasında alkolik hepatite benzeyen bulguları tanımlayan çalışmalardır (5).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ciddi düzeyde alkol tüketimi olmaksızın karaciğer ağırlığının % 5-10'undan fazlasını yağ miktarının oluşturması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin % 5'inden fazlasının yağ vakuolleriyle dolu olması olarak tanımlanır (6). İlk olarak Ludwig ve ark. tarafından alkol kullanımı olmayan kişilerin karaciğer biyopsilerinde yağlanmaya bağlı inflamasyon saptanıp, NASH olarak isimlendirilmiştir. Ludwig ve arkadaşları çalışmalarında bu tabloyu; 'karaciğer biyopsisinde belirgin yağlanma, lobuler hepatit, fokal nekroz, mikst tipte iltihabi infiltrasyon bulguları, çoğu hastada Mallory cisimcikleri ve fibrozis bulunan, sıklıkla orta yaşlı obez tip II diyabetlilerde ve kadınlarda görülen bir durum ' şeklinde ifade etmişlerdir (7).

Ancak NASH terimi histolojik olarak inflamasyonun olmadığı basit yağlanmayı içermediğinden bugün için genel terim NAYKH'dir. Ciddi alkol tüketimi için kabul edilen değerler; günlük etilalkol tüketiminin erkekler için 30 gr, kadınlar için 20 gr üzerinde olmasıdır (8).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı oldukça yaygın görülen bir durumdur. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve NASH sıklığına ilişkin verilerin toplum genelinde ve bazı risk gruplarında ayrı ayrı ele alınması yararlı olacaktır. Genel popülasyon için US veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan çalışmalarda sıklık %15 ile 39 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (2,3). Postmortem karaciğer biyopsisi ile ilgili iki ayrı çalışmada ise NAFLD ve NASH sıklıkları sırası ile %24'e %1.2 ve %16'e %1.2 olarak bildirilmiştir (9,10).

Obez, santral obez, hiperlipidemik, DM'li veya bozulmuş glukoz toleranslı olanlar ile 45 yaş üzerindeki ve hızlı kilo verenler NAYKH gelişmesi için yüksek riskli bireylerdir (11-14). Öyle ki, belirtilen riskli gruplarda NAYKH sıklığı oldukça artmıştır. Beden kitle indeksi (BKI) 30 ve üzerinde olanlarda NAYKH sıklığı % 60-95, tip 2 diyabetiklerde %28-55 ve hiperlipidemisi olanlarda % 20-92 olarak bildirilmiştir (7,15,16).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olanların çoğu asemptomatiktir. Hastalarda tesadüfen hepatomegali veya karaciğer fonksiyon test bozuklukları görülebilir. Hastaların çoğu tanı konulduğunda karaciğer hastalığı ile ilgili semptom ve bulgu göstermez. Bununla beraber hastaların büyük bir kısmında yorgunluk kırgınlık ve sağ üst kadranda hassasiyet veya dolgunluk mevcuttur. (17). Tek fizik muayene bulgusu olabilen hepatomegali, hastaların yaklaşık %25'inde saptanır (18). Jinekomasti, telenjiektazi, palmar eritem, arteriyel örümcek gibi bulgular kronik karaciğer hastalığı gelişmeden görülmez.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların çoğunda sıklıkla saptanan tek laboratuvar bulgusu ALT, aspartat aminotransferaz (AST) veya her ikisinde birden hafif veya orta derecede artıştır. Hastaların bazılarında enzimler normaldir (19). AST-ALT oranı genellikle 1'in altında olup, fibrozisin ilerlemesi ve siroz gelişimi ile oran 1 in üzerine çıkar (20,21). Hastaların yarısına yakınında alkalin fosfataz (ALP) ve/veya  $\gamma$ -glutamiltransferaz (GGT) genellikle 2 kattan daha az olmak üzere, bir miktar artmış olarak bulunur. (22). Hipoalbuminemi, protrombin zamanında uzama ve hiperbilürubinemi sirotik dönemdeki NAYKH da ortaya çıkar.

Ultrasonografide karaciğerde yağ birikimi, böbreklerle yapılan karşılaştırma sonucunda diffüz olarak ekojenitede artış olarak saptanır. Steatozu saptamada US'nin duyarlılığı % 89 ve özgüllüğü %93'tür (23,24). Karaciğerde yağ birikimi BT'de karaciğer dansitesinde azalmaya neden olur (25). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında yağlanma hastaların çoğunda diffüz olmakla beraber bazen fokal de olabilir. Bunun sonucu olarak belirtilen fokal yağlanma alanının malign karaciğer kitlelerinden ayrımı gerekir. Bu durumda manyetik rezonans görüntülemesinden yararlanılabilir (26,27).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı; asemptomatik transaminaz yüksekliği, açıklanamayan persistan hepatomegali ve radyolojik olarak karaciğer yağlanma bulgusu olan olgularda düşünülür. Bu bulgulara sahip olan hastalarda viral, metabolik, ilaç, otoimmün gibi diğer nedenlerin ve ciddi düzeyde alkol kullanımının olmadığı gösterilmesi ile kişinin NAYKH olduğu var sayılabilir (28). Ancak hastalığın şiddetinin ortaya konması, prognozun belirlenmesi ve ayırıcı tanıların yapılabilmesi açısından karaciğer biyopsisi ile kesin verilere ulaşılır. Burada önemli olan her hastaya biyopsinin gerekip gerekmediğidir. Özellikle yüksek fibrozis riski taşıyan hastalara mutlaka biyopsi önerilmektedir. Yüksek fibrozis riski taşıyan kişiler ise; 45 yaş üzeri, obez, tip 2 DM olanlar, AST/ALT oranı 1'in üzerinde olanlar ve takiplerde ALT artışı iki kattan fazla olanlar olarak bildirilmiştir (29).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının histopatolojik sınıflamasına göre; Tip 1'de basit yağlanma, Tip 2'de lobuler inflamasyon ve yağlanma, Tip 3'te şişmiş hepatositler ve Tip 2'nin bulguları, Tip 4'te ise Mallory cisimleri veya fibrozis bulunur. Bir çalışmada 32 kişilik NAYKH grubunun 9 yıllık izlemi sonucunda; Tip 1 ve 2 grubunda %3.4, Tip 3 ve 4 grubunda ise %24.7 oranında siroz geliştiği bildirilmiştir (30).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının patogenezinde insülin direnci anahtar rol oynamaktadır. Öyle ki, NAYKH aynı zamanda insülin direnç sendromu olan MS'nin hepatik bir tutulumu olduğu kabul edilmektedir (31-35).

İnsülin direnci ile ilgili olan obezitenin NAYKH gelişmesindeki önemi büyüktür. Obezlerde insülin direncine bağlı olarak, viseral yağlardan mobilize olan serbest yağ asitlerinin portal ven ile karaciğere taşınması ve yine insülin direncine bağlı olarak adipositlerden salınan sitokinlerin artması NAYKH gelişiminde önemlidir (13,34). Bununla uyumlu olarak, obezlerde %60 oranında hepatosteatoz, %20-25 NASH ve %2-3 siroz sıklığı saptanmıştır (36).

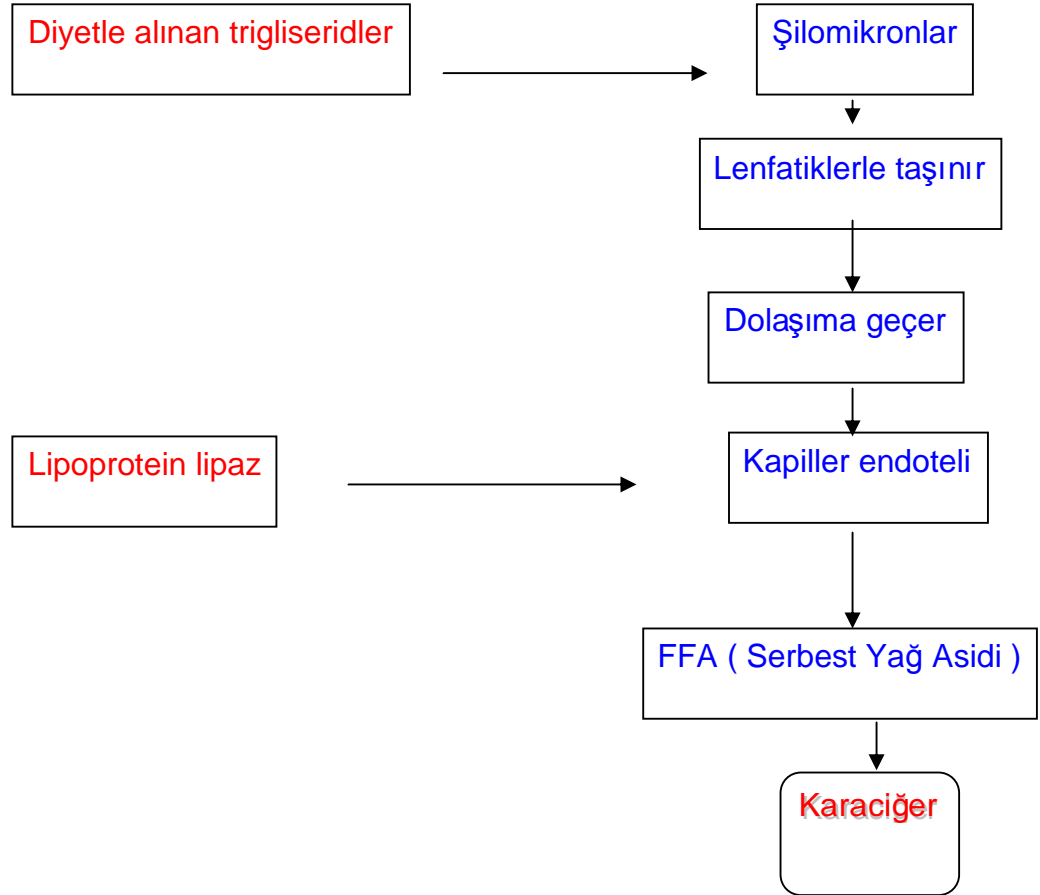
Tip 2 DM'de de insülin direncine bağlı NAYKH gelişimi artmış olup, diyabetlilerdeki NAYKH sıklığı %75 olarak tahmin edilmektedir (36). Tersten bakılırsa, NAYKH olanların %35-75'inde de obezite ve kan şekeri yüksekliği bildirilmiştir (13).

Basit steatoz ve NASH birbiriyle ilişkili ancak gerek histopatolojik bulguları, gerekse prognozu bakımından birbirinden farklı evrelerdir. Hem NAYKH etyopatogenezini anlamada, hem de evrelerinin seyri ve birbirine geçişini anlamada kolaylık sağlayan 'two hits' (iki darbe) hipotezine göre; bu hastalık spektrumunun birbirini izleyen iki farklı süreç içerisinde gelişmiş olduğu ileri sürülmektedir (37,38). Bu modele göre; birinci darbe aşağıda Şekil 1' de gösterildiği üzere karaciğer yağlanmasıdır. Karaciğerde biriken lipidler incelendiğinde, öncelikle trigliseridlerden oluştuğu görülecektir. Teorik olarak karaciğer yağlanması karaciğere gelen veya hepatositlerde sentezlenen lipid miktarının artması ve hepatositlerdeki lipid metabolizmasının veya sekresyonunu azalması gibi nedenlerle açıklanabilir. Normal şartlarda portal ven veya hepatic arter yoluyla karaciğere gelen serbest yağ asitlerinin (SYA) iki temel kaynağı bulunmaktadır. Bu kaynaklar diyetle alınan lipidler ve yağ dokusunun lipolizi ile oluşan SYA'dır. Karaciğere ulaşan SYA aşağıdaki metabolik süreçlerden birine yönelecektir (39,40):

1. Mitokondriyalarda oksidasyon
2. Peroksizomlarda beta oksidasyon
3. Sitokromal oksidasyon

#### 4. Trigliserid kolesterol veya diğer lipid moleküllerinin sentezi

Şekil-1: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının etyopatogenezinde ‘iki darbe’ hipotezine göre birinci darbe; karaciğer yağlanması

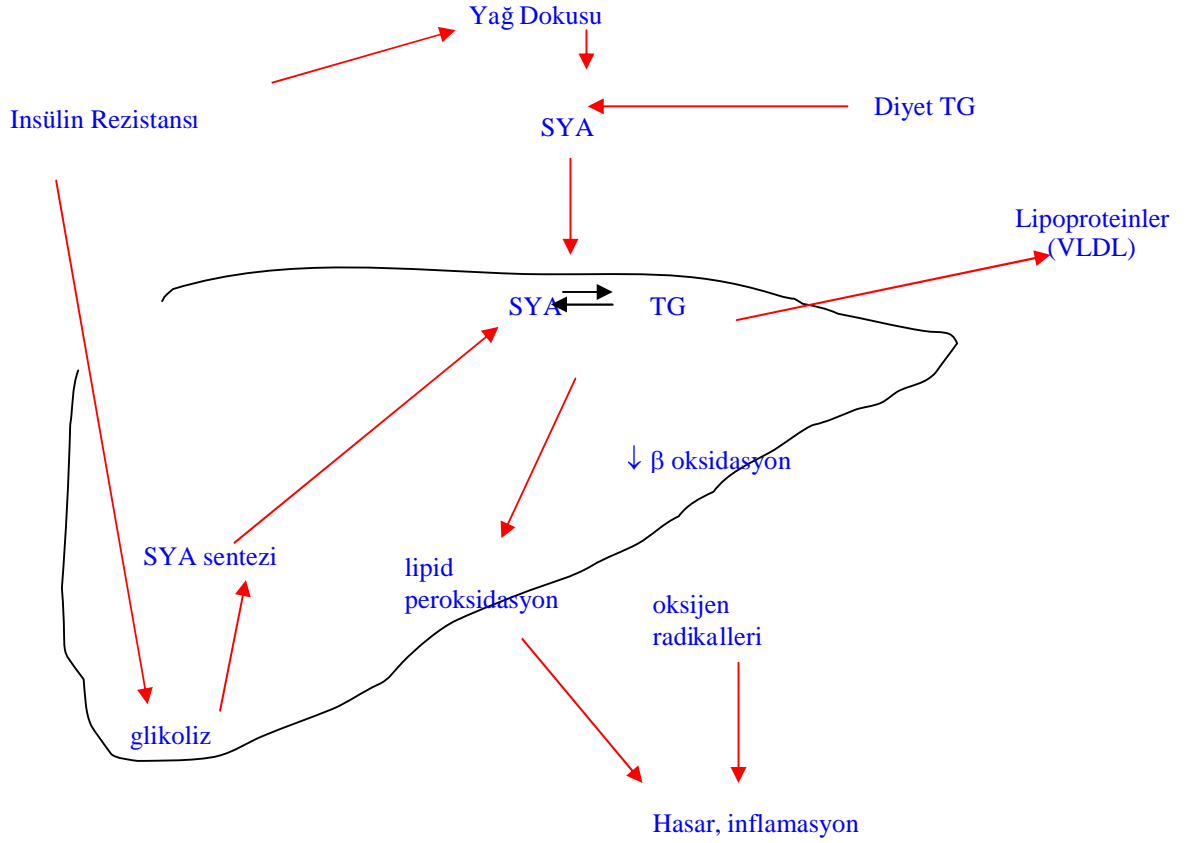


Bir anabolik hormon olarak insülin protein sentezini, glikojen deposunun glikojen yapımını ve lipogenezi arttırıcı etkiye sahiptir. Bu etkiler insülin resptörlerinin ve bunu takiben gelişen sinyal iletim yollarının kontrolü ile gerçekleşir. İnsülinin lipid metabolizması üzerindeki etkisi lipid depolarını arttırmak şeklindedir (39,40).

Birinci darbenin sonucu olan ve insülin direncine bağlı olarak gelişen karaciğerde birikmiş yağ asidinin kendisi toksiktir. Çeşitli mekanizmalarla oksidatif stres ve lipid peroksidasyonuna yol açar. Böylece aşağıda Şekil 2’ de gösterildiği üzere ‘iki darbe’ hipotezinin ikinci darbesi başlamıştır. Oksidatif stres ve lipid peroksidasyonundaki artış sonucu salgılanan medyatörler ve sitokinler

hücrede, kollajen sentezinde artışa, dokuda inflamasyon ve hücre ölümüne, karaciğer hücrelerinde koruyucu etkinlik sağlayan antioksidan kapasitede azalmaya neden olurlar (41). Sonuçta ikinci darbe de tamamlanmış olur.

Şekil-2: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının etyopatogenezinde ‘iki darbe’ hipotezine göre ikinci darbe; karaciğer enflamasyonu



Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı çoğunlukla bazı metabolik bozukluklarla birlikte. Bu nedenle bu olguların tedavisinde altta yatan metabolik sorunların giderilmesi önemlidir. Diyabet veya hiperlipidemisi olan hastalarda iyi bir metabolik kontrol sağlanmalıdır. Obez yetişkin ve çocuklarda kilo verilmesi ile hemen daima transaminazlarda normalleşme sağlanır. Kilo verme ile genellikle karaciğerde olan yağ infiltrasyonunun derecesi de azalır.

Ancak karaciğer yağlanması artışa neden olabilen hızlı kilo verilmesinden sakınılmalıdır. Bu amaçla çocuklarda haftalık 500 gr, yetişkinlerde ise 1600 gr kilo verilmesi önerilmektedir (42,43). İlaç tedavisi olarak lipid düşürücü ilaçlar, insülin duyarlılığını arttıran ilaçlar, antioksidan tedavi verilebilir (44).

Daha önce bahsedildiği gibi karaciğer yağlanması ve yağlanmaya bağlı inflamasyonun patogeneğinde insülin direncinin rolü mevcuttur. Bu nedenle insülin direnç sendromu da olan MS ile NAYKH birbiri ile ilişkilidir.

Metabolik sendrom insülin direncinin neden olduğu hastalıkların bir arada görülmesi ile oluşan kompleks bir metabolik bozukluk olarak tanımlanabilir. 1988 yılında Reaven "The role of insulin resistance in human disease" adlı bildirisinde insülin direnci sendromundan söz etmiş olmakla birlikte, 20. yüzyılın erken dönemlerinden başlamak üzere MS'un öğeleri değişik çalışmalarla araştırılmıştır (45). Kylin, 1923 yılında hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperürisemi birlikteliğinden söz etmiştir. Vague 1947 yılında tip 2 diabet ve kardiyovasküler hastalıklara eşlik eden abdominal obeziteye dikkat çekmiştir. Hanefeld ve Leonhardt "Das Metabolische Syndrom" isimli makaleyi 1981 yılında yayınlamışlardır. Kaplan MS'nin öğelerinden olan hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi ve obeziteyi 1989 yılında "ölümcül dördlü (Deadly Quartet)" olarak isimlendirmiştir (46). 1993 yılında Descovich Plurimetabolik Sendrom isimli kitap bölümü yazmıştır. Günümüzde MS yaygın kabul gören isimlendirmedir. İlk tanımlandığı zamandan günümüze kadar geçen sürede MS öğeleri giderek zenginleşmiştir.

Metabolik sendromun tarihine bakılınca obezite, gut ve inmenin bir arada bulunmasının aşırı yemek yeme ve içmeye bağlı olduğu antik çağlardan beri bilinmektedir. İsa'dan önceki kültürlerde ve bu kültürlerin yaşam kalitesi yüksek zengin sınıflarında (Rarnses II ve Maya Kralı Bakal dönemi) aterosklerotik damar değişikliklerine rastlanılmıştır (47).

Joannes Bapista Morgagni isimli bir cerrah 1700'lerde kaleme aldığı kitabında (De Sedibus et Causis Morborum Per Anatomen Indagata) açık bir şekilde visseral obezite ile hipertansiyon, gut ve ateroskleroz birlikteliğini



bildirmiştir (48). Yakın zamana doğru ilerlersek; 1922'de Maranon (48) ve 1936'de von Himsworth (49) tarafından kısmen tanımlandığını görürüz. Ancak bugüne oldukça yakın tanımlama 1956'da Vague ve 1964'de Albrink tarafından yapıldı. Bunlar ilk defa obezite, DM, hiperlipidemi ve aterosklerozun birlikte bulunduğu antiteye dikkat çektiler. 1964-1970 yılları arasında bu sendrom, birbirinden habersiz olarak İtalya, Fransa ve Almanya'da çeşitli araştırma grupları tarafından yoğun irdelendi. 1965 yılında Avogaro ve Crepaldi hiperlipidemi ve obezitenin bir arada bulunduğu hastalarda, iskemik bir kalp hastalığı ile hipertansiyonun da eşlik ettiğini gözlemlemeleri üzerine tabloyu "Pluri Metabolik Sendrom" olarak lanse ettiler (50). Bir yıl sonra Camus gut, diyabet ve hiperlipideminin bir arada olduğu "Un Trisyndrome Metabolique" tanımını kullandı (51).

Metabolik sendrom konsepti içinde obezite, diyabet ve aterosklerozun yanında yağlı karaciğerin de başka çok önemli bir klinik manifestasyon olduğu ilk defa 1968'de Dresden'li bir araştırmacı grup tarafından ileri sürüldü (52). 1979 yılında De Fronzo öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniğini geliştirdi ki halen insulin rezistansının değerlendirilmesinde altın standarttır (53). Bununla birlikte, MS'nin obezite, Tip 2 DM, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL, insulin direnci ve hiperinsülinemiyle birlikte kardiyovasküler hastalıkların iç içe geçtiği bir yumak olarak tanımlanması gerçekleşti. Bu bağlamda Reaven 1988'deki "Banting Lecture" da kendi hipotezi olan MS'de merkezdeki patolojik faktörün insulin direnci olduğunu savundu ve tabloyu "Sendrom X" olarak tanımladı (45). Takiben de De Fronzo ve Haffner, defektin insulin direnci olduğunu kabul ettiler ve patolojiyi daha güçlü vurgulamak amacıyla da "İnsulin Direnci Sendromu" tanımını tercih ettiler. Reaven'in çalışmalarından sonra bu alanda MS ile ilgili çalışmalarda artma oldu ve bu ivme günümüze kadar sürdü ve sürmektedir. 1993'de MS tablosu içerisine pıhtılaşma ve fibrinolitik bozukluklar katıldı (54). Metabolik sendromda endotel disfonksiyonu, damar tonusu ve kan basıncı arasındaki ilişkiyi 1994'de Standl ve Yudkin belirlediler ve konu büyük ilgi çekti (55).

Metabolik sendromun bugün için en sık kullanılan iki tanı kriteri mevcuttur. Bu kriterler; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III (UKEP-ETPIII; NCEP-ATPIII) ile tanımlanmıştır (56,57).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre MS tanısı için; aşağıda belirtilen kriterlerden 1. ve/veya 2.'nin bulunması, bunlara 3., 4., 5. ve 6. kriterlerden en az ikisinin de eşlik etmesi gerekmektedir.

Kriterler:

1. “Bozulmuş Açlık Glukozu” veya “Bozulmuş Glukoz Toleransı” veya “Diabetes Mellitus”tan herhangi birinin varlığı
2. İnsülin direnci
3. Hipertansiyon
4. Dislipidemi
5. Santral obezite ve/veya beden kitle indeksi'nin (BKİ) 30 ve üzerinde olması
6. Mikroalbuminüri varlığı.

Tanı kriterlerinde geçen terimlerin tanımları şu şekildedir: Bozulmuş açlık glukozu (BAG); Açlık kan glukozunun 100-126 mg/dl arasında olmasıdır. Bozulmuş glukoz toleransı (BGT); 75 gram glukoz ile yapılan OGTT'nin 2. saatinde kan glukozunun 140-200 mg/dl arasında olmasıdır. Diabetes mellitus; açlık kan glukozunun en az iki ölçümde 126 mg/dl ve üzerinde olması veya OGTT'nin 2.saatinde plazma glukozunun 200 mg/dl ve üzerinde olması veya rastgele bakılan kan glukozunun 200 mg/dl ve üzerinde olmasıdır (56).

Dünya Sağlık Örgütü'nün MS tanısı için belirlediği dislipidemi; trigliseritin 150 mg/dl ve üzerinde olması ve/veya HDL kolesterolün erkeklerde 35 mg/dl, kadınlarda 39 mg/dl'nin altındaki değerlerdir.

Hipertansiyon; kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması veya antihipertansif tedavi alıyor olmasıdır.

Santral obezite; bel-kalça çevresi oranının (BKO) erkeklerde 0.90, kadınlarda 0.85'in üzerindeki değerlerdir.

Mikroalbuminüri; 24 saatlik idrarda albumin düzeyinin 30 mg/gün üzerinde olmasıdır (56).

Metabolik sendromun diğer bir tanımı UKEP-ETPIII tarafından yapılmış olup, aşağıdaki kriterlerden belirtildiği üç veya daha fazlasının olması MS tanısı için yeterlidir.

Kriterler;

1. Açlık plazma glikozu 110 mg/dl ve üzerinde olması
2. Kan basıncının 130/85 mmHg ve üzerinde olması veya antihipertansif tedavi alıyor olmak
3. Plazma trigliseriti 150 mg/dl ve üzerinde olması
4. Plazma HDL kolesterol erkeklerde 40 mg/dl, kadınlarda 50 mg/dl'ni altında olması
5. Bel çevresi: erkeklerde 102 cm ve kadınlarda 88 cm'nin üzerinde olması.

İnsülin direnci; hücre düzeyindeki insüline karşı olan direnci ifade eder. İnsülin direncinin kantitatif olarak ölçümü için en duyarlı yöntem; öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniğidir. Bu tekniğin kullanımının pratik olmaması nedeniyle bugün sıklıkla başka yöntemler de kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında olan "insülin direncinin değerlendirilmesinde homeostazis modeli" (HOMA-IR) indeksinin ölçümü en çok kullanılan yöntemler arasındadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün insülin direnci için belirlediği sayısal değerler; öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği kullanıldığında 25. persentilin altındaki, HOMA-IR indeksi kullanıldığında ise 75. persentil üzerindeki değerlerdir. HOMA-IR indeksin hesaplamasında ölçüm hataları en aza indirmek için; açlık glukoz ve açlık insülin ölçümlerinin 5 dakika arayla 3 kez tekrarlanıp ortalamasının alınması

önerilir. Hesaplama; HOMA-IR= Açlık Plazma Glukozu (mmol/l) X Açlık Serum İnsülini (mU/l) / 22,5 formülü ile yapılır (58) Değişik epidemiyolojik çalışmalarda, sağlıklı bireylerin ve değişik düzeydeki glukoz toleransı olanların insülin direnç durumları HOMA-IR indeksi kullanılarak araştırılmıştır. Bu çalışmalarda insülin direnç varlığı HOMA-IR değerinin 2,5 üzerindeki değerler olarak alınmıştır (59,60).

Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, periferik insülin direncini belirlemede ‘‘altın standart’’ olarak kabul edilir. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanım hızını saptamaya dayanır. Diğer testlerde olduğu gibi 10 saatlik açlık sonrası teste başlanır. Eğer hasta insülin kullanıyorsa 24 saat öncesinden orta etkili insülinler kesilir, normoglisemi insülin infüzyonu ile sağlanır, testten 2 saat önce infüzyona son verilir. İnvaziv, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığını gerektirdiğinden, rutinde değil, araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir (61).

İnsülin direncinin ölçülmesinde altın standart olan öglisemik klemp ile yakın korelasyon gösteren insülin ve glukozu dayalı basit insülin sensitivite ölçümleri klinik pratikte önerilmektedir. Fakat diyabetik olmayan popülasyonda basit insülin direnci ölçüm metodları %40 oranında değişkenliğe neden olmaktadır (62,63). Ek olarak bu tür ölçümlerin güvenilirliği şişmanlık derecesine göre değişebilir. Çünkü adipozitenin insülin direnci, plazma glukoz ve plazma insülin konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi değiştirdiği bilinmektedir (64,65). Açlık insülin ve glukoz düzeyine dayalı ölçümlerinde normal ağırlık grubunda en fazla %13, aşırı kilolu grupta %30 ve obez grupta %37 oranında değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir (66).

Metabolik sendrom kriterleri DSÖ ve UKEP-ETPIII haricinde ayrıca Amerikan Klinik Endokrinologları Derneği (AACE) tarafından önerilmiş olan MS kriterleri de vardır. AACE kriterleri aşağıda verildiği gibidir.

AACE kriterleri:

Alttakilerin birinin pozitifliği

- Kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, polikistik over, NASH, akontozis nigrikans tanısı
- Tip 2 DM , HT, Kardiyovasküler hastalığın aile öyküsü
- BAG ve BGT
- Beyaz ırk dışı etnik köken
- Sedanter yaşam
- 40 yaşın üstü
- Erkeklerde bel çevresi 102 cm üstü
- Kadınlarda bel çevresi 88 cm üstü

Alttakilerden ikisinin pozitifliği

- Trigliserid 150 mg/dl üzeri
- HDL erkeklerde 40 mg/dl altı
- HDL kadınlarda 50 mg/dl altı
- Kan Basıncının 135/85 mm hg üstü olması
- Açlık kan şekeri 110-125 mg/dl arasında olması veya 2. saat tokluk kan şekerinin 140-200 mg/dl arasında olması

AACE kriterlerine göre sedanter yaşam süren ve 40 yaş üstünde herkesin MS tanı kriterlerine uyduğunu kabul edersek toplumlarda MS prevalansının çok abartılı düzeylere ulaşacağı tartışmalıdır. (67).

Diğer bir değerlendirme European Study Group of Insulin Resistance (EGİR) tarafından yapılmış olup, EGİR kriterleri aşağıdaki gibidir (67).

EGİR kriterleri :

- İnsülin klemp tekniğine göre hiperinsülinemi ve alltakilerden 2 veya daha fazlasının olması
- Açlık plazma glukozunun 6.1 mmol/l üzerinde olması
- Kan basıncının 140/90 mmHg üstü olması
- Trigliserid 2 mmol/l üzeri
- HDL-kolesterol 1 mmol/l altı

- Erkeklerde bel çevresi 94 cm üstü
- Kadınlarda bel çevresi 80 cm üstü

EGİR kriterleri insulin klernp tekniği kullanılarak yapılmış önemli sonuçlardır. Kuşkusuz bu nedenle güvenilirliği yüksektir. Ancak insulin klemp uygulamaları, pahalı, zahmetli, deneyimli eleman gerektiren ve taramalarda pratik olmayan yöntemlerdir.

Bütün bu tanı kriterlerinin avantaj ve dezavantajları göz önüne alındığında en eskisi olmasına karşın WHO kriterleri günümüzde en güvenilir olanıdır. Ancak pratik kullanımı açısından UKEP-ETPIII kriterleri daha avantajlıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Mart 2005 ile Eylül 2005 tarihleri arasında, Afyon Kocatepe Üniversitesi tıbbi etik kurulu onayı alınarak gerçekleştirildi. Araştırma süresince Dünya Tıp Birliği (WMA) HELSİNKİ Bildirgesi ve Dünya Psikiyatri Birliği, İyi Klinik Uygulamaları ve İyi Laboratuar Uygulamaları Kurallarına uyuldu.

Olgu seçiminde; Radyoloji Anabilim Dalı'nda US'de hepatosteatoz saptanan ve transaminazları normal 50 kişi ile, kontrol grubu olarak steatoz saptanmayan transaminazları normal olan 50 kişinin çalışmaya alındı.

Çalışma dizaynı olarak; değişik nedenlerle üst batın US için radyoloji departmanına başvuran günün birinci ve dördüncü hastası olmak üzere, random her gün iki kişi çalışmaya katılım için görüşüldü. Çalışmayla ilgili olarak aday katılımcı ön bilgilendirme yapıldı. Kabul edenlere "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" esas alınarak çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgiler verildi. İmzası alındı ve "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu"nun bir nüshası kendisine verildi (Ek-I, Sayfa 18 ) Bu kişilerden hepatosteatozu olmayanlar kontrol grubuna, olanlar ise çalışma grubuna dahil edildi.

Tüm katılımcıların ALP, AST, ALT, GGT düzeyleri görüldü. Alanin aminotransferaz yüksekliği için; kadınlarda 30 U/L ve erkeklerde 40 U/L üzerindeki değerler kabul edildi. Belirtilen enzimlerden AST ve ALT'nin beraberce 1-2 kat kadar yüksek olan steatozlu 3 kişi ile, steatozsuz 1 kişi çalışma dışı bırakıldı. Çalışma ve kontrol grubunda enzim yüksekliği dışında başkaca bir dışlama kriterine rastlanılmadı. Çalışmadan dışlanma kriterleri Tablo I'de bildirilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubunda; NAYKH tanısı için dışlanması gereken kronik viral hepatitler açısından HBsAg, AntiHbcIgG, Anti-HCV IgM'e bakıldı ve negatif saptandı. Hiçbir bireyde HbcIgG pozitif saptanmadığından okült hepatit

B için HBV-DNA bakılmadı. Viral göstergeleri negatif bulunan hepatosteatozlularda, metabolik ve otoimmün nedenli hepatitler açısından aile anamnezi ve şüpheli bir kliniği olmadığından; ferritin, serüloplazmin, alfa 1 antitripsin, anti-nükleer antikor (ANA), düz kas antikor (anti-SM) ve karaciğer-böbrek mikrozom antikor (anti-LKM) düzeylerine bakılmadı.

**Tablo I:Çalışmada yer alan olguların dışlanma kriterleri**

<b>Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• ALP, AST, ALT ve GGT'den herhangi birisi yüksek olanlar</li><li>• Alkol alımı 2 yıl süresince günde 20 gr'ı geçenler</li><li>• Viral, metabolik ve otoimmün hepatit saptananlar</li><li>• Glukokortikoid, östrojen, amiodaron, tamoksifen, aspirin, metotreksat, diltiazem ve nifedipini sürekli kullananlar</li><li>• Jejuno-ilial bypass, aşırı ince barsak rezeksiyonu ve gastropleksi operasyonu geçirenler</li><li>• Son 6 ayda istemli ya da istemsiz hızlı kilo verenler (Ayda 5 kg'dan daha fazla)</li><li>• İnflamatuvar barsak hastalığı veya benzer ciddi sistemik ve malign hastalığı olanlar</li></ul>

Dışlama kriterleri sonrasında çalışmaya devam edilen her bir birey için sosyodemografik form dolduruldu. Tüm bireylerin; BKİ, bel-kalça oranı, en az 6 saat ara ile ve optimum şartlarda tansiyon arteriyelleri ölçülüp kaydedildi. Bilinen diyabeti olmayanlara OGTT yapılarak, bireyin glukoz tolerans düzeyi görüldü. Açlık kan şekeri için 1 örnek ve açlık insülini için 5 dakika ara ile 3 örnek alınıp ortalamaları hesaplandı. Ortalama değerler kullanılarak HOMA-IR indeks değeri



bulundu. Açlık kan şekeri bakılırken, tek örnekte lipid profiline (trigliserid, HDL) bakıldı. Her bir katılımcının 24 saatlik idrar örneğinden mikroalbüminüri çalışıldı. Hepatostetozu olanlar Grade I, II ve III olarak kendi arasında gruplandı. Her bir grup DSÖ ve UKEP-ETPIII'e göre MS tanı kriterleri açısından değerlendirildi. Her bir kritere göre saptanan MS sıklıkları kontrol grubuna göre karşılaştırıldı.

Çalışma grubunu oluşturan 50 kişinin yaş ortalamaları  $49.2 \pm 8.9$  yıl olup, 29'u (%58) kadın ve 21'i (%42) erkek idi. Kontrol grubundaki 50 kişinin yaş ortalamaları  $47.6 \pm 11.6$  yıl, 36'sı (%72) kadın ve 14'ü (%28) erkek idi.

**İstatistiksel analiz:** SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analiz yapılırken sayısal verilerin ortalaması  $\pm$  SD olarak bildirildi. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki parametrelerin karşılaştırılması için Ki-kare ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

**Ek-I:**

## **BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

**Araştırmanın Konusu:** Normal Alanin Aminotransferaz Düzeyli Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında İnsülin Direnci ve Metabolik Sendrom

**Araştırmanın Yürütücüleri:**

Dr. Ebru Gök

Yrd. Doç. Dr. Gürsel Acartürk

**Hekim Açıklaması:**

Karaciğer yağlanması, sıklıkla alkol alımına bağlı olarak gelişmektedir. Alkole bağlı olmadan da gelişebilen yağlı karaciğer hastalığı günümüzde hızla artmaktadır. Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması temel olarak; iltihaplı karaciğer yağlanması ve iltihapsiz yani basit karaciğer yağlanması olarak ikiye ayrılır.

İltihaplı karaciğer yağlanması, karaciğerin görevini yerine getirememesi sonucu siroza dönüşebilmektedir. Ayrıca yapılan araştırmalarda karaciğer yağlanması olanlarda; yüksek tansiyon, kanda yağ yüksekliği, değişik derecelerdeki şeker hastalığı, şişmanlık, idrarla aşırı protein atılımı ve kalp hastalıklarının yaygın olarak görüldüğü tespit edilmiştir. Bugün yukarıda sayılan bu hastalıkların bir arada görülmesine metabolik sendrom denilmektedir ve bu hastalıklara bağlı ölümler, önlem alınmadığı sürece giderek artmaktadır. Tüm bu hastalıkların temelinde ise vücudun insüline karşı olan direnci, yanıtızsızlığı vardır. Bahsettiğimiz insülin, pankreas adı verilen organımızdan kana verilen bir vücut salgısıdır. Yukarıda bahsedilen hastalıklarda, vücutta insülinin kana yeterli miktarda bırakıldığını ancak vücudun insüline karşı gösterdiği dirençten dolayı görevini yapamadığını gösterilmiştir. Bu hastalıklarda insüline direnç olduğundan dolayı, kanda şeker, yağ artışı ve karaciğerde yağlanma gözlenir.

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda iltihaplı karaciğer yağlanması da, metabolik sendromun parçası sayılmaktadır. Yani iltihaplı karaciğer yağlanması

tespit edilen kişilerin şeker ve kalp hastalıkları açısından tetkik edilmeleri önerilmektedir.

İltihaba henüz yol açmayan karaciğerin basit yağlanması, bugün için metabolik sendromun bir parçası olup olmadığı, yani beraberinde şeker hastalığı, hipertansiyon, kan yağlarında yükseklik ve şişmanlığın eşlik edip etmediği bilinmemektedir. Eğer karaciğerin basit yağlanmasının metabolik sendromun bir parçası olduğu ispatlanırsa; hiçbir şikayeti olmayan basit karaciğer yağlanması olanlara; bugün ölümlerin en çok nedeni olan kalp hastalıkları, şeker hastalığı açısından ileri araştırmalar önerilebilecektir.

Çalışmamızda iki grup vardır; yağlanması olanlar ve olmayanlar. Aşağıda her gruba ait hekim görüşü bildirilmiştir.

Siz karaciğer yağlanması olanların grubundasınız ancak, karaciğere ait kan tetkiklerinizde normal bulundu. Yani karaciğerden parça alınarak gösterilmiş olmasa da büyük ihtimalle karaciğerinizdeki yağlanma henüz iltihaba neden olmamaktadır. Bu durumda, iltihaplı karaciğer yağlanması olanlarda sıkça rastladığımız şeker bozuklukları, kan yağlarında artış ve insüline direnç sizde çıkmayabilir. Eğer katılımcıların çoğunluğunda saydığımız rahatsızlıklar saptanırsa, iltihapsiz yağlanmanın da bu tür hastalıklar için risk oluşturduğu ortaya konulup, basit yağlanması olanların da daha bilinçli olarak ileri tetkikine olanak sağlayacaktır. Ayrıca, siz de belirtilen hastalıklar açısından detaylı bir şekilde araştırılmış olunacaksınız. Böylece koruyucu önlemlerin erken dönemde alınması sağlanacaktır.

Sizler ise gönüllü kontrol grubu olarak karaciğer yağlanması olmayanlarsınız. Yağlanması olanlara yapılacak tetkiklerin tümü size de yapılacaktır. Sizler bu sayede belirtilen hastalıklar açısından detaylı bir şekilde taranmış olacaksınız. Ayrıca, yağlanması olan grupta saptanan bulgular, sizin grubunuzla karşılaştırılacak ve gerçekten de iki grup arasında önemli farkın olup olmadığı anlaşılacaktır. Bu nedenle katılımız hem kendiniz, hem de toplum sağlığı açısından önemlidir.

### **Çalışmanın dizaynı;**

Sizler değişik nedenlerle Radyoloji polikliniğine başvuran ve karaciğer yağlanması saptanan veya saptanmayan ve kişilersiniz.

Sizlerde ilk önce kan karaciğer testlerine bakılacak ve normal bulunanlarla çalışma sürdürülecektir. Eğer son  ay içerisinde bakılan kan karaciğer testleriniz varsa yeniden tetkik yapılmayıp o sonuçla yetinilecektir.

Yağlanması olanlarda bulaşıcı sarılık için özel kan tetkikleri yapılacak ve sarılığı olmayanlarla çalışma sürdürülecektir. Yine yağlanması olup, sarılığı olmayanlar, karaciğer bozukluğuna neden olabilen kalıtsal hastalıklar açısından muayene ve aile bireylerinde olup olmadığı sorgulanarak, şüphe halinde bu kalıtsal hastalıklar açısından ek kan tetkikleri yapılacaktır.

Sizlere alışma sürecinde her basamak için ayrıca detaylı bilgiler verilecektir.

Tüm bu işlemler sonrasında sizlerin, boyu, kilosu, bel ve kalça çevresi, kan basıncılarımız ollp kaydedilecektir.

Eğer önceden bilinen şeker hastalığınız yok ise, şeker hastalığı taraması için 75 gram saf şeker verilerek başlangıç ve 2. saatteki kan şekeriniz ollecektir.

Az önce belirtilen şeker yükleme testinden hemen önce 5 dakika ara ile sizden 3 defa kan alınacak; bu 3 olmm ilkinde kan şekeri, insülin ve yağ dzeylerinize bakılacaktır. Diğer iki kan orneğinde ise kan şekeri ve insüline bakılacaktır. Açlıkta 5 dakika ara ile  kan orneği alınmasının nedeni; insüline direnç durumunun hesaplanması için gereken kan şekeri ve insülin sonuçlarının doğruluğunu arttırıp, insülin direncini doğru bir şekilde saptamaktır. Yani, açlıkta 3 defa, şeker yüklemenin 2. saatinde de 1 defa olmak üzere toplam 4 defa kan orneği alınacaktır.

Eğer daha önceden bilinen şeker hastalığınız var ise, şeker yükleme testi yapılmayacak, sadece açlık kan şekeri ve insülin için 5 dakika ara ile 3 kan orneği alınması ile yetinilecektir.

Bu tetkiklerden sonra sizlerden 24 saatlik idrarınızı biriktirerek getirmenizi isteyeceğiz. Bizler idrarda albümin denilen bir proteinin düzeyini oleeğiz. Bu olm olası bir böbrek hasarını en erken dönemde gösterebilen hassas ve faydalı bir testtir.

Eğer sizler, kontrol grubunda iseniz, kan karaciğer testlerinizin normal olduğu görüldüğünde, sarıklık testleriniz görülmeksizin diğer basamaklardan itibaren

tetkikler sürüdürülecektir. Çalışma süresince kan verme işlemi dışında herhangi bir acı verecek işleme tabi tutulmayacaksınız.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılmayı reddedebilir veya çalışma sırasında herhangi bir zamanda çalışmadan ayrılabilirsiniz. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Çalışma esnasında herhangi bir sorunuz olursa bize aşağıda belirttiğimiz telefonlardan ulaşabilirsiniz.

### **Katılımcının Beyanı**

Sayın Dr.Ebru GÖK tarafından Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kırmızı Hastanede tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.Ebru GÖK'ü , 0533 569 72 68 cep telefonundan veya 0272 216 98 63 ev telefonundan 0272 2143355 (dahili: 140) iş telefonundan arayabileceğimi, Örnek Evler Mah. Kolaylı Apt. A Blok :5 AFYON veya Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kırmızı ve Pembe Hastaneden bulabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersen, bu durumun tıbbi bakıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

#### Gönüllünün

Adı Soyadı :

İmzası :

Adresi :

Tel (varsa) :

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin

Adı Soyadı :

İmzası :

Adresi :

Tel (varsa) :

Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı Soyadı : Ebru Gök

İmzası :

Tel : 0533 5697268

0272 2169863 (ev)

0272 2143355 (dahili: 140)

Rıza alma işleminde baştan sona tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı Soyadı :

İmzası :

Görevi :

## BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan hepatosteatozlu ve ALT düzeyleri normal olan 50 kişi ile kontrol grubunu oluşturan hepatosteatozu olmayan ve normal ALT düzeyli 50 kişinin sosyodemografik özellikleri Tablo-II’de bildirilmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırmada, HOMA-IR, AST ve ALT değerleri steatozu olan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla P=0.042, P=0.016 ve P<0.001). Bununla birlikte gruplar arasında yaş, cinsiyet, sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyel, BKİ, BKO, bel çevresi, trigliserit, HDL-kolesterol, açlık plazma glukozu, OGTT’nin 2. saatindeki plazma glukozu ve mikroalbüminüri düzeyleri arasında fark saptanmadı.

**Tablo II: Steatozu olan ve olmayan grupların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması**

Değişkenler	Steatozu Olanlar (n=50)		Steatozu Olmayanlar (n=50)		p
	Ortalama±SD	Aralık	Ortalama±SD	Aralık	
Yaş (yıl)	49.2±8.9	24-65	47.6±11.6	17-73	0.307
Cinsiyet (n, K/E)	29/21		36/14		0.142
AKŞ (mg/dl)	121.6±43.4	76-260	116.5±51.9	80-321	0.065
2. saat OGTT (mg/dl)	159.8±89.6	58-491	143.8±84	71-420	0.156
HOMA-IR	3.72±3.39	0.51-22.1	2.5±1.7	0.1-11.4	0.042
Sistolik KB (mmHg)	133±19	100-190	130±20.5	100-190	0.254
Diyastolik KB (mmHg)	83.8±8.78	70-100	81.3±10.5	60-110	0.107
Trigliserit (mg/dl)	189.6±89.9	50-568	169.1±94.7	11-436	0.184
HDL-Kolesterol (mg/dl)	46.09±10.8	28-81	49.3±10.5	26-84	0.052
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29.1±3.6	23-39	27.9±4.63	19-41	0.130
Bel çevresi (cm)	97±9.2	74-119	92.6±11.5	60-116	0.067
Bel-Kalça Oranı	0.87±0.2	0.73-1.14	0.84±0.2	0.71-1.07	0.062
Mikroalb. (mg/gün)	125.6±153.8	0.45-956	113.3±157.6	13.2-973.2	0.506
AST (U/L)	20.6±4.65	9-31	18.4±4.9	11-32	0.016
ALT (U/L)	25.2±8.3	7-40	19.3±7.84	3-39	<0.001

\*AKŞ; açlık kan şekeri, OGTT; oral glukoz tolerans testi, HOMA-IR; homeostazis model ile hesaplanan insülin direnci, KB; kan basıncı, BKİ; beden kitle indeksi, Mikroalb; mikroalbüminüri



Dünya Sağlık Örgütü'nün MS için kabul ettiği her bir kriterin sıklıklarının hepatosteatozu olan ve olmayan gruplar arasındaki dağılımı aşağıda Tablo-III'te gösterilmiştir. Hepatosteatozlu olan ve olmayanlar arasında, DSÖ'nün MS için belirlediği her bir kriterin sıklıkları açısından fark saptanmadı.

**Tablo III: Hepatosteatozu olan ve olmayan gruplardaki DSÖ'nün MS için belirlediği kriterlerin sıklıklarının karşılaştırılması**

Değişkenler	Steatozu Olanlar (n=50)	Steatozu Olmayanlar (n=50)	P	
İnsülin Direnci (n,%)	28 (56)	20 (40)	0.109	
DM (n, %)	23 (46.0)	19 (38.0)	0.418	
BAG (n, %)	1 (2.0)	1 (2.0)	0.753	
BGT (n, %)	5 (10.0)	1 (2.0)	0.092	
HT (n, %)	18 (36.0)	19 (38.0)	0.836	
Dislipidemi (n, %)	TG'ye göre	32 (64.0)	24 (48.0)	0.107
	HDL'ye göre	7 (14.0)	5 (10.0)	0.538
Obezite (n, %)	BKİ'ye göre	17 (34.0)	16 (32.0)	0.832
	BKO'ya göre	27 (54.0)	19 (38.0)	0.108
Mikroalb. (n, %)	4 (8.0)	2 (4.0)	0.400	

\*DM; diabetes mellitus, BAG; bozulmuş açlık glukozu, BGT; bozulmuş glukoz toleransı, HT; hipertansiyon, TG; trigliserit, BKİ; beden kitle indeksi, BKO; bel-kalça oranı, Mikroalb; mikroalbüminüri

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III'ün kabul ettiği MS kriterlerinin her birinin hepatosteatozu olan ve olmayan gruplar arasındaki dağılımı aşağıda Tablo-IV'te gösterilmiştir. Burada da her bir kriterin sıklıkları açısından iki grup arasında fark saptanmadı.

**Tablo IV: Hepatosteatozu olan ve olmayan gruplardaki UKEP-ETP III'ün MS için belirlediği kriterlerin sıklıklarının karşılaştırılması**

Değişkenler	Steatozu Olanlar (n=50)	Steatozu Olmayanlar (n=50)	P
AKŞ $\geq$ 110 mg/dl (n,%)	22 (44.0)	15 (30.0)	0.147
HT(n, %)	28 (56.0)	24 (48.0)	0.274
TG'ye göre dislipidemi (n,%)	32 (64.0)	24 (48.0)	0.079
HDL'ye göre dislipidemi (n,%)	29 (58.0)	21 (42.0)	0.081
Bel çevresine göre obez (n,%)	27 (54.0)	28 (56.0)	0.500

\*AKŞ; açlık kan şekeri, HT; hipertansiyon, TG; trigliserit

Dünya Sağlık Örgütü ve UKEP-ETP III'e ait bu kriterlerin kullanılması ile hesaplanan MS sıklıklarına bakıldı (Tablo-V). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre hesaplanan MS sıklığı steatozu olmayanlarda %36 iken, steatozlularda %64 ile anlamlı olarak yüksek idi (P=0.005). Buna karşılık UKEP-ETP III'e göre hesaplanan MS sıklığı steatozu olan ve olmayanlar arasında fark göstermemekte idi.

**Tablo V: Dünya Sağlık Örgütü ve ETP III kriterlerine göre ayrı ayrı hesaplanmış MS sıklıklarının steatozu olan ve olmayanlar arasındaki karşılaştırılması**

	Steatozu Olanlar (n=50)	Steatozu Olmayanlar (n=50)	P
DSÖ'ye göre MS (n,%)	32 (64)	18 (36)	0.005
ETP III'e göre (n,%)	30 (60)	22 (44)	0.080

Çalışma grubunu oluşturan hepatosteatozlu 50 kişinin steatoz düzeyleri ile sosyodemografik özellikleri, antropometrik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki aşağıda Tablo-VI 'da bildirilmiştir. Hepatosteatozu olan grup US'de saptanan hepatostatoz derecelerine göre gruplandırıldığında; gruplar arasında grade arttıkça AST ve ALT değerlerinin de anlamlı olarak arttığı görülmektedir (P<0.001 ve P=0.004). Bunun yanında insülin direnç değeri (HOMA-IR) hepatosteatoz dereceleri arttıkça artmakla birlikte, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Tablo VI: Steatozu olan grubun steatoz derecesine göre sosdemografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması**

Değişkenler	Grade I (n=12)	Grade II (n=28)	Grade III (n=10)	P
Yaş (yıl)	53.6±6.0	47.8±9.0	48.1±10.4	0.164
Cinsiyet (K/E)	8/4	16/12	5/5	0.726
AKŞ (mg/dl)	107.6±31.6	122.5±47.1	135.8±43.6	0.084
2.saat OGTT değeri (mg/dl)	137.9±54.3	156.1±99.9	196.5±89.3	0.175
HOMA-IR	3.6±5.8	3.7±2.2	3.8±2.3	0.072
Sistolik KB (mmHg)	133.7±20.5	130.1±12.6	140.0±29.8	0.733
Diastolik KB (mmHg)	85.4±9.8	81.9±6.2	87.0±12.5	0.352
Trigliserit (mg/dl)	179.4±107.8	191.4±90.4	196.6±71.6	0.727
HDL-kolesterol (mg/dl)	48.7±8.4	46.6±12.3	41.2±7.6	0.138
BKİ (kg/ m <sup>2</sup> )	28.8±2.9	28.8±4.1	30.5±3.0	0.115
Bel çevresi (cm)	93.0±9.0	97.6±8.9	100.5±9.7	0.260
Bel-Kalça oranı	0.83±0.20	0.88±0.20	0.90±0.1	0.080
Mikroalb. (mg/gün)	82.3±47.0	115.0±115.0	207.5±275.9	0.502
AST (U/L)	17.0±3.6	20.6±3.6	25.3±4.5	<0.001
ALT (U/L)	19.2±6.7	26.1±8.1	29.9±7.3	0.004

\*AKŞ; açlık kan şekeri, OGTT; oral glukoz tolerans testi, KB; kan basıncı, BKİ; beden kitle indeksi, Mikroalb; mikroalbuminüri

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre olan her bir MS kriterinin, hepatosteatoz gradelerine göre dağılımı ise aşağıda Tablo-VII'de gösterilmiştir. İnsülin direnci olanların (HOMA-IR > 2.5 olanların) oranı ile BGT olanların sıklıkları gruplar arasında anlamlı olarak farklı idi (P=0.044 ve P=0.001). İnsülin direnci olanların sıklığı hepatosteatoz düzeyi arttıkça, anlamlı olarak artmakta idi. Yine BGT grade I grubunda 1 kişide saptanırken, grade II grubunda hiç saptanmayıp, grade III grubunda ise 4 kişide saptandı. Ancak diğer MS kriterlerinin sıklıklarının hepatosteatoz düzeylerine göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine bu kriterlerin kullanılması ile hesaplanan MS sıklığı için gruplar arasında fark saptanmadı.

**Tablo VII: Hepatosteatozlu grubun steatoz derecesine göre DSÖ'nün MS için belirlediği kriterlerin ve DSÖ'ye hesaplanan MS'nin sıklıklarının karşılaştırılması**

Değişkenler	Grade I (n=12)	Grade II (n=28)	Grade III (n=10)	P
İnsülin Direnci (n,%)	3 (25.0)	18 (64.3)	7 (70.0)	0.044
DM (n,%)	5 (41.7)	14 (50.0)	4 (40.0)	0.812
BAG (n,%)	0 (0.0)	1 (3.6)	10 (100.0)	0.670
BGT (n,%)	1 (8.3)	0 (0.0)	4 (40.0)	0.001
HT (n,%)	5 (41.7)	7 (25.0)	6 (60.0)	0.126
Dislipidemi				
TG'ye göre	6 (50.0)	18 (64.3)	8 (80.0)	0.344
HDL'ye göre	1 (8.3)	4 (14.3)	2 (20.0)	0.773
Obezite				
BKİ'ye göre	5 (41.7)	8 (28.6)	4 (40.0)	0.656
BKO'ya göre	4 (33.3)	18 (64.3)	5 (50.0)	0.190
Mikroalbuminürik (n,%)	0 (0.0)	3 (10.7)	1 (10.0)	0.502
MS olanlar (n,%)	6 (50.0)	18 (64.3)	8 (80.0)	0.344

\*DM; diabetes mellitus, BAG; bozulmuş açlık glukozu, BGT; bozulmuş glukoz toleransı, HT; hipertansiyon, TG; trigliserit, BKİ; beden kitle indeksi, BKO; bel-kalça oranı, MS; metabolik sendrom

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III'e göre olan her bir MS kriterinin hepatosteatoz gradelerine göre dağılımı ise Tablo-VIII'de gösterilmiştir. Steatoz gradelerine göre yapılan gruplar arasında, her bir MS kriterinin sıklıkları ile bu kriterlerin kullanılması ile hesaplanan MS sıklığı farklı değildi.

**Tablo VIII: Hepatosteatozlu grubun steatoz derecesine göre sub gruplardaki UKEP-ETP III'ün MS için belirlediği kriterlerin sıklıklarının karşılaştırılması**

Değişkenler	Grade I (n=12)	Grade II (n=28)	Grade III (n=10)	P
BAG (n,%)	3 (25.0)	12 (42.9)	7 (70.0)	0.105
HT (n,%)	8 (66.7)	14 (50)	6 (60.0)	0.598
Hipertrigliseridemi (n,%)	6 (50.0)	18 (64.3)	8 (80.0)	0.344
Düşük HDL'si olanlar (n,%)	5 (41.7)	16 (57.1)	8 (80.0)	0.191
Bel çevresine göre obez (n,%)	5 (41.7)	16 (57.1)	6 (60.0)	0.609
MS sıklığı (n,%)	6 (50.0)	16 (57.1)	8 (80.0)	0.323

\*BAG; bozulmuş açlık glukozu, HT; hipertansiyon, MS; metabolik sendrom

## TARTIŞMA

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı çocukluk çağında dahi görülebilse de, hastalık tipik olarak hayatın 4. ve 5. dekadında ortaya çıkmaktadır. Cinsiyet ile ilişkisi açısından, bazı çalışmalarda erkek cinsiyette fazla iken, bazı çalışmalarda ise kadın cinsiyette fazla görüldüğü bildirilmektedir (17,68). Bizim çalışmamızda ise; çalışma grubunu oluşturan 50 kişinin yaş ortalamaları 49.2 yıl olup, hepatostetozu olan ve olmayan gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve NASH olan hastalarda MS bileşenleri, toplum genelindeki yaygınlığından çok daha fazla bir sıklıkta bulunur. Angulo ve arkadaşlarının 144 NAYKH'li olguyu kapsayan araştırmalarında DM %28, obezite %60 ve hiperlipidemi %27 sıklıkla bildirilmiştir (21). Matteoni'nin çalışmasında ise 132 NAYKH'li olgularının %33'ünün DM, %70'inin obez ve %92'sinin hiperlipidemik olduğu bildirilmiştir (16). NASH li ve basit steatozlu hastalardan oluşan 30 NAYKH'li olgudan oluşan başka bir araştırmada ise; obezite sıklığı %80, DM sıklığı %33, hiperlipidemi sıklığı %80 ve hipertansiyon görülme sıklığı %50 olarak saptanmıştır (69). Bizim çalışmamızda ise; normal ALT düzeylerine sahip NAYKH'li grup ile çalışılmış olup, tansiyon arteriyel 140/90 mmHg ve üzerinde olanların oranı %36, 130/85 mmHg ve üzerinde olanların oranı %56, diyabet sıklığı %46, hipertrigliseridemiye göre hiperlipidemi sıklığı %64, HDL-kolesterol düşüklüğüne göre ise %14, obezite sıklığı BKİ'ye göre %34, BKO'ya göre %54 olarak saptanmıştır. Normal ALT düzeyli NAYKH grubunda saptadığımız bu sıklıklar yukarıda bildirilen NAYKH'li bireylerdeki sıklıklara benzer olup, toplum için belirlenen sıklıklardan ise genelde yüksek idi. Öyleki Türk toplumu için yapılan epidemiyolojik çalışmalarda; DM sıklığı %4.1 ile %7.2 arasında, hipertansiyon sıklığı %13.6 ile %29 arasında, obezite sıklığı %22 ile %35 arasında, hipertrigliseridemi sıklığı %35.5, HDL-kolesterol düşüklüğü %25 ile %32 arasındadır (70,71).

Marchesini'nin 1999'da yaptığı bir çalışmada; kronik transaminaz yüksekliği ve US'de hepatosteatozu olan 46 kişi, 92 kişiden oluşan kontrol grubu

ile karşılaştırılmış. HOMA'ya göre hesaplanan insülin direnci hepatosteatozlularda anlamlı yüksek saptanmıştır (72). Aynı araştırmacının 2001'deki diğer bir çalışmasında ise; kronik transaminaz yüksekliği nedeniyle, karaciğer biyopsisi yapılarak NAYKH tanısı alan, normal glukoz toleranslı ve BKİ'si 30'un altında olan 30 olgu çalışmaya alınmış. Bu çalışma grubunun verileri oral antidiyabetik ile regüle 10 kişi ve sağlıklı 10 kişi ile karşılaştırılmıştır. Çalışma grubunda, biyopsi sonucunda 21 olguda NASH saptanırken, 9 olgu basit steatoz tanısı almış. İnsülin direncine öglisemik klemp tekniği ile bakılmış. Bu çalışmada NAYKH'liler ve diyabetiklerdeki insülin direncinin, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (73). Bizim çalışmamızda da, yukarıdaki 2 çalışmaya paralel olarak NAYKH olanlarda insülin direnci kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çalışmamız bu yönü ile, insülin direnci-NAYKH ilişkisini desteklemektedir. Ancak, Marchesini'nin 2. çalışmasındaki çalışma grubu; yüksek transaminazlı ve biyopsi ile gösterilmiş NAYKH'lı bireyler olup, çoğunluğu (21'i) NASH'li idi. Bizim çalışma grubu; ALT düzeyleri normal olduğu için NAYKH tanısına yönelik biyopsi yapılmayan, US'de steatozun görülmesi ve diğer kronik karaciğer hastalıklarının dışlanması ile NAYKH tanısı konulmuş bireyler idi. Bizim çalışmamızın yukarıdaki çalışmalardan farkı; ilk defa normal ALT düzeyi olan NAYKH'li bireylerdeki insülin direncinin araştırılmasıdır.

Çalışmamızda, normal ALT düzeyli NAYKH ile yine normal ALT düzeyli kontrol grubundaki insülin direnci ve MS sıklıklarının karşılaştırılması amaçlanmış idi. Çalışmamızın temel amacı olmamakla birlikte, çalışma grubumuzun ALT düzeyleri, normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı. Hem insülin direncindeki ve hem de normal sınırlar içerisinde kalmakla birlikte transaminazlardaki bu yükseklik, ALT düzeyleri normal olan NAYKH'lilerde; birinci darbe olan insülin direnci sonrası inflamasyonun başladığı ikinci darbeye geçişin olabileceğini düşündürdü. Öyleki, bizim çalışmamızda olduğu gibi 51 normal ALT'li NAYKH'lilerin alt grup olduğu bir çalışmada; bu kişilerin 8'inde sadece yağlanma, 21'inde yağlanma ve inflamasyon, 22'sinde de ek olarak fibrozis saptanmıştır. Bu çalışmada normal ALT'lilere biyopsi yapılma nedeni; açıklanamayan hepatomegali ve karaciğer

transplant donorü olmaları olarak belirtilmiş. Normal ALT'li NAYKH'li bu 51 hastanın histopatolojik bulguları, yüksek ALT düzeyli NAYKH'lığı olan 50 kişinin histopatolojik bulgularından farklı saptanmamıştır. Yorum olarak da; normal ALT düzeyine bakılarak NAYKH'lı bireylerde histopatolojin kestirilemeyeceği vurgulanmıştır (74). Bizim çalışmamız histopatolojik verilere dayanmamakla birlikte, normal ALT'li NAYKH'li bireylerin insülin dirençleri ve normal sınırlar içerisinde olsa da ALT düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olması, bunların bir kısmında inflamasyonun olabileceğini düşündürmüştür. Dolayısı ile bugüne kadar ancak ALT düzeyleri yüksek olduğunda önemsenen NAYKH'li bireylerin, ALT düzeylerinden bağımsız olarak değerlendirilmesinin uygun olacağı düşünüldü.

Metabolik sendrom taramasında kullanılan kriterlerden kullanımının kolay olması nedeniyle en yaygın kullanılanı UKEP-ETP III 'tür (57). Her ne kadar bu sistem bu nedenle yaygın kullanım bulmuşsa da, insülin direncine ve hiperinsulinemiye yer verilmemiş olması büyük eksikliğidir (57). Bütün tanı kriterlerinin avantaj ve dezavantajları göz önüne alındığında, en eskisi olmasına karşın DSÖ kriterleri günümüzde en güvenilir olanıdır.

Biz de çalışmamızdaki MS tanısında hem DSÖ, hemde ETP III kriterlerini kullandık. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre hesaplanan MS sıklığı NAYKH'li bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanırken, UKEP-ETP III kriterlerine göre hesaplanan MS sıklığı ise NAYKH'li grupta ve kontrol grubunda farklı bulunmadı. Böylece, NAYKH'li bireylerdeki MS taramasında, her iki kritere ait verilere ulaşılmış oldu. Ayrıca, insülin direncinin temel rol oynadığı NAYKH'de MS taramasının, yine insülin direncini esas alan DSÖ'ye göre yapılmasının uygun olduğu düşünüldü.

Metabolik sendrom sıklığı ile ilgili yapılan bir çalışmaya bakıldığında; Avrupa ülkelerinde MS sıklığı DSÖ ve EGİR kriterleri kullanılarak karşılaştırılmış. Bu çalışmada DSÖ'ye hesaplanan MS sıklığı 40-55 yaş arası erkeklerde %7-36 arasında, aynı yaş grubundaki kadınlarda ise %5-22 arasında saptanmıştır (75). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada, İzmir'de genç erişkinler arasındaki MS sıklığı UKEP-ETP III kriterlerine göre değerlendirilmiş.



Metabolik sendrom prevalansı 20-29 yaş grubu erkeklerde %3.6, 30-39 yaş grubu erkeklerde %19.6, 20-29 yaş grubu kadınlarda %7.6, 30-39 yaş grubu kadınlarda ise %24 bulunmuştur. Bu çalışma kentsel alanda genç erişkinler arasında metabolik sendrom prevalansının oldukça yüksek olduğunu göstermiştir (76). Adana’da yapılan bir çalışmada ise MS sıklığı UKEP-ETP III kriterlerine göre bakılmıştır. Randomize; 20-79 yaş arasında 1637 genç erişkin olgu çalışmaya alınmıştır. Metabolik sendrom sıklığı %33.4 olarak saptanmıştır (77). Yavuz ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise; Türkiye’de 7 bölgeden 15468 erişkin popülasyonda MS sıklığına bakılmış ve burada sıklık %17.9 saptanmıştır (71). Amerika’da 2002’de bakılan MS sıklığı ise %21.8 olarak saptanmıştır (78).

Metabolik sendromun toplum taramasına yönelik yapılan bu çok sayıdaki çalışmalara karşın, NAYKH’deki MS sıklığı sadece 3 çalışmada araştırılmıştır (79-81). Angelico’nun çalışmasında metabolik bozukluk şüphesi ile endokrinoloji kliniğine gelen 308 hastaya OGTT yapılmış ve US ile hepatosteatoz aranmıştır. Bunlardan nondiyabetik olarak saptanan 236 hastanın 100’ünde (%42.3) MS saptanmıştır (79). Ancak bu 236 hastanın yaklaşık %29’unda US’de steatoz yok veya hafif olarak saptandığından, buradaki MS sıklığı tam olarak NAYKH’deki sıklığı yansıtmamaktadır. Diğer çalışma da ise; metabolik değerlendirme için metabolizma ünitesine gelen 3000 hasta arasından NAYKH saptanan 147 hasta ile karaciğer ünitesine başvuran 600 hastadan NAYKH saptanan 179 kişi karşılaştırılmıştır. Burada her iki ünite de NAYKH tanısı; diğer nedenlerin dışlanması sonrasında kronik transaminaz yüksekliği ve US’de steatoz varlığına göre yapılmış olup, bunlardan sadece 183’üne karaciğer biyopsisi uygulanmıştır. Biyopsi sonrasında 133’ünde de (%72.6) NASH saptanmıştır. Metabolizma ünitesindeki NAYKH grubunda MS sıklığı %64 ve karaciğer ünitesinde görülen NAYKH grubunda ise %22 olarak tesbit edilmiştir (80). Üçüncü çalışmada ise; 25 NAYKH ile 17 kişilik kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan 25 kişinin karaciğer biyopsisinde 15 (%56) NASH ve 10 basit steatoz saptanmıştır. Bu NAYKH olan 25 kişideki MS sıklığı %56 olarak saptanmıştır (81).

Bu üç çalışma sonucunda NAYKH'de saptanan MS sıklıkları sırasıyla %42.3, %22-64 ve %56'dır. Bizim çalışmamızda ise NAYKH'de saptanan MS sıklıkları DSÖ'ye göre %64, UKEP-ETP III'e göre ise %60'dır. Ancak NAYKH'deki MS sıklığını bakan yukarıdaki çalışmalardan sadece ikisi tümüyle yüksek düzeyli ALT'si olan NAYKH olanları kapsarken (80,81), diğer çalışmadaki hastaların yaklaşık %29'unda US ile hepatosteatoz yok veya hafif olanlardır (79). Dolayısı ile bizim çalışmamız NAYKH'deki MS sıklığını araştıran üçüncü çalışmadır. Bizim çalışmamızın MS sıklığına bakan diğer iki çalışmadan farkları ise; her iki kritere göre de MS sıklığına bakmamız, ayrıca sadece normal ALT düzeyli NAYKH olanları almamızdır.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında steatoz düzeyi ile MS ilişkisine bugüne kadar bakılmamıştır. Sadece bir çalışmada UKEP-ETP III kriterlerine göre bakılan MS bileşenleri arttıkça, karaciğerdeki yağlanma oranının arttığı saptanmıştır (79). Bizim çalışmamızda ise hepatosteatozu olanları US'de saptanan hepatosteatoz gradelerine göre gruplandırdığımızda, gruplar arasında hepatosteatoz düzeyi (grade) arttıkça MS sıklığında anlamlı bir artış saptanmamıştır. Sadece AST, ALT değerleri ve insülin direncinin sıklığı (HOMA-IR>2.5 olanların oranı) grade arttıkça anlamlı olarak artmakta idi.

## SONUÇLAR

Kronik transaminaz yüksekliği ile giden NASH'lilerle yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalar sonucunda NAYKH bugün için MS'nin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Ancak normal ALT düzeyli NAYKH'nin metabolik bir yük getirip getirmediği bilinmemektedir.

Biz çalışmamıza normal ALT düzeyli ve US'de hepatosteatoz saptanan 50 kişi ile yine normal ALT düzeyli ve hepatosteatozu olmayan 50 kişiyi aldık. Her bir grupta DSÖ ve UKEP-ETP III'e ait MS kriterleri ve bu kriterlere göre hesaplanmış MS sıklıklarına bakılarak karşılaştırma yapıldı:

- HOMA-IR değeri steatozu olan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu.
- Yine normal aralıkta olmakla birlikte ALT ve AST değerleri de steatozlularda anlamlı olarak yüksek idi.
- Yaş, cinsiyet, sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyel, BKİ, BKO, bel çevresi, trigliserit, HDL-kolesterol, açlık plazma glukozu, OGTT'nin 2. saatindeki plazma glukozu ve mikroalbuminüri düzeyleri için gruplar arasında fark saptanmadı.
- Yine hem DSÖ, hem de UKEP-ETP III'e ait her bir MS kriterinin sıklıkları açısından gruplar arasında fark saptanmadı.
- Dünya Sağlık Örgütü kriterleri kullanılarak hesaplanan MS sıklığı normal ALT düzeyli NAYKH'li grupta %64 ve hepatosteatozu olmayan kontrol grubunda %36 olarak saptandı. Aradaki fark anlamlıydı.
- Diğer kriter olan UKEP-ETP III'e göre hesaplanan MS sıklığı ise normal ALT düzeyli NAYKH'li grupta %60 ve hepatosteatozu olmayan kontrol grubunda %44 olarak saptandı. Aradaki fark ise anlamlı değildi.
- Hepatosteatozu olan grup US'de saptanan hepatostatoz gradelerine göre gruplandırıldığında; gruplar arasında grade arttıkça AST ve ALT değerlerinin de anlamlı olarak artmakta idi.
- Oysa insülin direnç değeri (HOMA-IR) hepatosteatoz gradeleri arttıkça artmakla birlikte, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.

- İnsülin direnci olanlar (HOMA-IR > 2.5 olanların) ile BGT olanların sıklıkları US'de saptanan hepatostatoz gradelerine göre yapılan gruplar arasında anlamlı olarak farklı idi.
- İnsülin direnci olanların sıklığı hepatosteatoz düzeyi arttıkça, anlamlı olarak artmakta idi.
- Ancak her bir steatoz düzeyi grubundaki DSÖ ve UKEP-ETP III'e göre hesaplanan MS sıklıkları arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç olarak;

- Nonalkolik steatohepatitte olduğu gibi, normal ALT düzeyli NAYKH'de de MS sıklığı, hem DSÖ ve hem de UKEP-ETP III'e göre yüksektir.
- Ancak NAYKH'lilerdeki MS taramasında insülin direncini esas alan DSÖ'nün kriterlerinin kullanılması daha uygundur.
- Ek bir veri olan; steatozluların transaminaz düzeyleri normal aralık içinde olmakla birlikte, steatozu olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olması ve anlamlı insülin direnci yüksekliğinin de buna eşlik etmesi, bunların bir kısmında inflamasyonun olabileceğini düşündürdü.

Öneri olarak;

- ALT düzeyleri normal olsa bile NAYKH'liler insülin direnci ve MS için taranmalıdır.
- Bugüne kadar ancak ALT düzeyleri yüksek olduğunda önemsenen NAYKH'li bireyler ALT düzeylerinden bağımsız olarak, özellikle insülin direnci ile ilişkili olan obezite varlığı açısından değerlendirilmelidir.
- Normal ALT'li NAYKH seyrinin masum olmayabileceği akılda tutulmalı ve ALT düzeylerinin artışı beklenmeden, insülin direncini azaltıcı diyetle kilo kaybı gibi önlemler alınmalıdır.
- Metformin ve rosiglitazon gibi insülin direncini azaltan ilaçların kullanımının normal ALT düzeyli NAYKH üzerine olan etkileri ve gerekirse karaciğer histopatolojileri görülerek yeni çalışmalarla araştırılmalıdır.

## ÖZET

Kronik transaminaz yüksekliği ile giden non-alkolik steatohepatit' lilerle (NASH) yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalar sonucunda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) bugün için metabolik sendromun (MS) bir parçası olarak kabul edilmektedir. Ancak normal alanin aminotransferaz (ALT) düzeyli NAYKH genellikle daha ılımlı olarak kabul edildiklerinden, bu grubun MS'ye yatkınlığının olup olmadığı araştırılmamıştır. Oysa transaminaz düzeyleri normal olanların bir kısmının da histopatolojik incelemede NASH'li olabildiği bir çalışma ile gösterilmekle birlikte, ağır histopatolojik bulgularla seyredabilen normal ALT düzeyli NAYKH'nin MS'ye yatkınlık oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir.

Çalışmamızın amacı; toplum prevalansı yüksek olan normal ALT düzeyli NAYKH'deki insülin direncini ve MS kriterini araştırmaktır.

Çalışmaya ultrasonografi (US) ile hepatosteatozu saptanan ve ALT düzeyleri normal olan random 50 kişilik çalışma grubu ile yine normal ALT düzeyi olmakla birlikte US ile hepatosteatozu saptanmayan random 50 kişilik kontrol grubu alınması planlandı. Katılımcıların tümünde, ilaç ve alkol kullanımları, cerrahi girişim anamnezi, karaciğer hastalığı için aile hikayesi sorgulandı ve karaciğer fonksiyon testleri ile viral hepatiti göstergeleri görüldü. Hepatosteatozu olan 3, hepatosteatozu olmayan 1 kişide transaminaz yüksekliği saptanması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya devam edilen 50 kişilik çalışma ve 50 kişilik kontrol grubundaki tüm bireylerin; beden kitle indeksi (BKİ), bel-kalça oranı (BKO) ve tansiyon arteriyelleri ölçüldü. Bilinen diyabeti olmayanlara oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak, bireyin glukoz tolerans düzeyi görüldü. Açlık kan şekeri ve açlık insüline göre HOMA-IR değeri hesaplandı. Lipid profiline (trigliserid, HDL) bakıldı. Her bir katılımcının 24 saatlik idrar örneğinden mikroalbüminüri çalışıldı. Hepatostetozu olanlar Grade I, II ve III olarak kendi arasında gruplandı. Her bir grup dünya sağlık örgütü (DSÖ) ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III' e (UKEP-ETPIII)

göre MS tanı kriterleri açısından değerlendirildi. Her bir kritere göre saptanan MS sıklıkları kontrol grubuna göre karşılaştırıldı.

Çalışma grubunun yaş ortalamaları  $49.2 \pm 8.9$  yıl olup (24-65 yıl aralığı), 29'u (%58) kadın ve 21'i (%42) erkek idi. Kontrol grubunun yaş ortalamaları  $47.6 \pm 11.6$  yıl olup (17-73 yıl aralığı), 36'sı (%72) kadın ve 14'ü (%28) erkek idi.

Gruplar arasındaki karşılaştırmada HOMA-IR değeri normal ALT düzeyli NAYKH grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı ( $P=0.042$ ). Yine normal aralıkta olmakla birlikte ALT ve aspartat aminotransferaz (AST) değerleri de steatozlularda anlamlı olarak yüksek idi ( $P=0.016$  ve  $P<0.001$ ). Bununla birlikte diğer klinik ve laboratuvar özellikler açısından fark saptanmadı. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre hesaplanan MS sıklığı steatozu olmayanlarda %36 iken, normal ALT düzeyli NAYKH'lilerde %64 ile anlamlı olarak yüksek idi ( $P=0.005$ ). Buna karşılık UKEP-ETP III'e göre hesaplanan MS sıklığı normal ALT düzeyli NAYKH'lilerde %60 ve olmayanlar ise %44 olup, arada fark saptanmadı ( $P=0.08$ ).

Hepatosteatozu olan grup, US'de saptanan hepatostatoz gradelerine göre gruplandırıldığında; gruplar arasında grade arttıkça AST ve ALT değerlerinin de anlamlı olarak arttığı görülmektedir ( $P<0.001$  ve  $P=0.004$ ). Yine insülin direnci olanların (HOMA-IR  $> 2.5$  olanların) oranı ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olanların sıklıkları grade'e göre olan gruplar arasında anlamlı olarak farklı idi ( $P=0.044$  ve  $P=0.001$ ). İnsülin direnci olanların sıklığı hepatosteatoz grade'i arttıkça, anlamlı olarak artmakta idi. Bununla birlikte hem DSÖ'ye, hem de UKEP-ETP III'e göre hesaplanan MS sıklıkları hepatosteatoz grade'lerine göre oluşturulan gruplar arasında fark saptanmadı.

Sonuç olarak; NASH'te olduğu gibi, normal ALT düzeyli NAYKH'de de MS sıklığı, hem DSÖ ve hem de UKEP-ETP III'e göre yüksek idi. Ancak NAYKH'lilerdeki MS sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandığı kriterler DSÖ'ye ait idi. Bu nedenle insülin direncinin neden olduğu NAYKH'de, yine insülin direncini saptamayı esas alan DSÖ'nün MS kriterlerinin kullanımı daha uygundur. Çalışmamızda steatozluların transaminaz düzeyleri

normal aralık içinde olmakla birlikte, steatozu olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olması ve anlamlı insülin direnci yüksekliğinin de buna eşlik etmesi, bunların bir kısmında inflamasyonun olabileceğini düşündürdü.

Tüm bu sonuçlar göz önüne alınarak; bugüne kadar ancak ALT düzeyleri yüksek olduğunda önemsenen NAYKH'li bireyler ALT düzeylerinden bağımsız olarak, özellikle insülin direnci, obezite ve MS açısından taranmalıdır. Normal ALT'li NAYKH seyri masum olmayabileceği akılda tutulmalı ve ALT düzeylerinin artışı beklenmeden, insülin direncini azaltıcı diyetle kilo kaybı gibi önlemler alınmalıdır. Metformin ve roziglitazon gibi insülin direncini azaltan ilaçların kullanımının normal ALT düzeyli NAYKH üzerine olan etkileri, gerekirse karaciğer histopatolojileri görülerek yeni çalışmalarla araştırılmalıdır.

## SUMMARY

### **‘THE INSULIN RESISTANCE AND METABOLIC SYNDROME IN NORMAL LEVEL ALANIN AMINOTRANSFERASE NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE’**

In light of few studies about patients with chronic transaminase increase and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) now is accepted as a part of metabolic syndrome (MS). On the other hand since NAFLD with normal alanine aminotransferase (ALT) levels is generally accepted as a moderate condition this group has not been studied if it has any predisposition to MS. In a study it has been shown that some patients who have normal transaminase levels may have NASH in histopathologic examination. Normal ALT level NAFLD which could lead severe histopathologic damage is not known if it could cause any predisposition to MS.

The aim of the study is to investigate insulin resistance and MS criterion in NAFLD with normal ALT levels which is prevalent in the community.

Randomised 50 people with normal ALT levels and hepatosteatois detected by ultrasonografia (US) consisted the study group and again randomised 50 people with normal ALT levels and having no hepatosteatois detected by US consisted the control group. All participants were questioned about drug and alcohol intake, surgical intervention, and family history for liver disease. Liver function tests and viral hepatitis markers were studied. Three subjects with hepatosteatois and one subject with no hepatosteatois were excluded because of high transaminase levels were detected. Body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR) and blood pressures were measured of all subjects’ in both groups. In non-diabetics, glucose tolerance level was determined by oral glucose tolerance test (OGTT). HOMA-IR value were calculated according to fasting glucose and insulin levels. Lipid profile( triglyceride, HDL) of all subjects’ were studied. Microalbuminuria amount of each individual was detected from 24-hour urine sample. Subjects with hepatosteatois were grouped as grade I,II,III. Each group was evaluated with respect to MS diagnosis criteria according to world healthy organization (WHO) and National Cholesterol



Education Programme-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III). MS frequencies determined for each criterion were compared to control group

The mean age was 49.2 (range in the study group and 29 (58%) persons were female, while 21 (42%) were male. The mean age was 47.6 (range in the control group and 36 (72%) persons were female, 14 (28%) were male.

When the groups were compared, HOMA-IR value were found significantly higher in the group NAFLD with normal ALT levels ( $p=0.042$ ). Although ALT and aspartat aminotransferase (AST) levels were in normal range, they were significantly higher in the study group compared to control group ( $P=0.016$  and  $P<0.001$ ). However there were no differences in respect to other clinical and laboratory findings. Estimated MS frequency according to WHO was 36% and 64% in control and study groups respectively and this was significant ( $p=0.005$ ). On the other hand estimated MS frequency according to NCEP-ATP III was 44% and 60% in control and study groups respectively and no difference was found between the groups ( $p=0.08$ ).

When the study group was considered as to hepatosteatose grades which detected by US; it has been noted that as grade was increasing both AST and ALT levels were also significantly increased ( $p<0.001$  and  $p=0.004$ ). The ratio of insulin resistance ( $\text{HOMA-IR} > 2.5$ ) and impaired glucose tolerance (IGT) were significantly different between the groups ( $p=0.044$  and  $p=0.001$ ). While hepatosteatose grade was increasing, the rate of insulin resistance was also increasing significantly. However, MS rates estimated as to both WHO and NCEP-ATP III, were showed no differences between the groups.

In conclusion, MS rates were higher as to both WHO and NCEP-ATP III in normal ALT level NAFLD as it was in NASH. But in NAFLD the criteria that was gaved significantly higher MS rates compared to control group were WHO criteria. For this reason the use of WHO MS crtiteria for insulin resistance is more reasonable in NAFLD caused by insulin resistance. In our study although subjects with steatosis have normal range transaminase levels, these levels were found to be significantly higher than subjects who have no steatosis this finding along with coexisting significantly higher insulin resistance have suggested that in some of these individuals inflammation could be exist.

Considering all of these results as a whole; until now individuals with NAFLD to be considered important when their ALT levels were high should be screened especially with respect to insulin resistance, obesity and MS independently from ALT levels. It should be kept in mind that clinical course of normal ALT level NAFLD might not be innocent and some preventions such as weight loss by diet directed to reduce insulin resistance should be taken without waiting for an increase in ALT level. The effects of insulin resistance reducing drugs like metformin and rosiglitazone on normal ALT level NAFLD should be researched by new studies evaluating hepatic histopathology if necessary.

## KAYNAKLAR

1. Sargin M, Bayramiçli OU, Sargin H, Orbay E, Yayla A. Association of non-alcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:399-402
2. Nomura H, Kashiwagi S, hayashi J. Et al. Prevalence of fatty liver in general population of Okinawa, Japan. *Jpn j Med* 1988; 27:142-149
3. El-Hassan AY, İbrahim EM, Al-Mulhim FA, et al. Fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management. *Br J Radiol* 1992; 65:774-778
4. Sonsuz A, Uraz S. Karaciğer yağlanması ve nonalkolik steatohepatit. Göksoy E (ed) *Aktüel gastroenteroloji ve hepatoloji-1*. 2. baskı, İstanbul, Bilimsel Medikal yayıncılık, 2003:131-146
5. Farrel GC, Georghe J, Hall PM, McCullough AJ: Overview: an introduction to NASH and related fatty liver disorders. Farrel GC, Georghe J, Hall PM, McCullough AJ (eds). *Fatty liver disease: 1-12*, Blackwell publishing, 2004
6. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1439
7. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Non-alcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438
8. Becker U, Deis A, Sorenson TL, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23:1025-1029
9. Hilden M. Christoffersen P, Juhl E & Dalgaard JB. Liver histology of a normal population examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenrol* 1977; 12: 593-597.
10. Gground KE. Liver pathology in aircrew. *Aviad Space Environ Med* 1982; 53: 14-18.

11. Şentürk Ö. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH). *Folia* 2004 ; 4: 12-20
12. Angulo P, Lindor KD. Treatment of non alcoholic steatohepatitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2002; 16: 797-810.
13. Scheen AJ, Luyckx FH. Obesity and liver diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16:703-716.
14. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Non alcoholic fatty liver disease: predictors of non alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2002; 122 : 840-842.
15. Lee RG. Non alcoholic steatohepatitis. A study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989; 20: 594-598
16. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1419
17. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-1109.
18. Diehl AM. Non alcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 221-228.
19. Garcia-Monzon C, Martin-Perez E, Iacono OL, et al. Characterization on of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000;33:716-724
20. Palck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, et al. Clinical features and natural history non alcoholic steatosis syndrommes. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 17-26.
21. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-1362.
22. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoca A, de Moura MC. Non alcoholic steatohepatitis: clinicopatological comparsion with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dic Dis Sci* 1996; 41: 172-179.

23. Siegelman ES, Rosen MA. Imaging of hepatic steatosis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 71-80.
24. Joseph AEA, Saverymuttu SH, Al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991; 43: 26-31.
25. Bydder GM, Kreel L, Chapman RW, Harry D, Sherlock S, Bassan L. Accuracy of computed tomography in diagnosis of fatty liver. *BMJ* 1980; 281: 1042
26. Levenson H, Greensite F, Hoefs J, et al. Fatty infiltration of the liver: Quantification with phase-contrast MR imaging at 1.5 T vs biopsy. *AJR* 1991; 156:307-312.
27. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver diseases: Is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol* ; 15:539-543.
28. Becker U, Deis A, Sorenson TL, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23:1025-1029
29. Younossi ZM, Diehl MA, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver diseases: An agenda for clinical research. *Hepatology* 2002;35:746-752.
30. Zafrani ES. Non-alcoholic fatty liver diseases: An emerging pathological spectrum. *Virchows Arch* 2004;444:3-12.
31. Haque M, Sanyal AJ. The metabolic abnormalities associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Best Practise & Research Clinical Gastroenterology* 2002;16:709-731.
32. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in patients cared in metabolic units. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004;63:143-151.
33. Wilner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with non-alcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2957-2961.
34. Youssef WI, McCullough AJ. Steatohepatitis in obese individuals. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2002;16:733-747.

35. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39:188-196.
36. Medina J, Fernandez- Salazar LI, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care* 2004;27:2057-2066.
37. Day PC, James OFW: Steatohepatitis. A Tale of Two Hits? (editorial). *Gastroenterology*. 1998;114(4):842-844
38. Berson A, De Beco V, Letteron P et al: Steatohepatitis inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes *Gastroenterology*. 1988;114(4):842-844
39. Alpers DH, Sabesin SM, White HM. Fatty Liver, Biochemical and clinical aspects. In Shiff L, Schiff E. ed. *Diseases of the liver: 7th ed.* Philadelphia: Lippincott-Raven.1993;825-825.
40. Sanyal AJ: The pathogenesis of NASH: human studies. Farrel GC, Georghe J, Hall PM, McCullough AJ (eds). *Fatty liver diseases:76-90*, Blackwell publishing, 2004
41. McCullough AJ. Update on non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:255-262.
42. Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 1994;125:239-241.
43. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991;12:224-229.
44. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464-1467.
45. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
46. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-1520.

47. Hanefeld M, Köhler C; Das Metabolische Syndrom im Wandel; Historische Perspektive und epidemiologische Dimension. Z. artzti. Fortbild. Qual. Sich (ZaeFQ); 2002; 96; 183-188
48. Maranon G; Über Hypertonie und Zuckerkrankheit. Z Inn Med; 1922; 43; 169-176.
49. Himsworth HP; Diabetes Mellitus. A differentiation into insulin-sensitive and insulin insensitive types Lancet, 1936; 1; 127-130.
50. Avogara P, Crepaldi G; Plurimetabolic syndrome. Acta Diabetol Lat; 1967; 4; 572-580.
51. Camus JP; Goutte diabetes, hyperlipemie; Un Trisyndrome Metabolique. Rev Rhum; 1966; 33; 10-15.
52. Hanefeld M; Untersuchungen über Wechselbeziehungen zwischen Lipid Stoffwechsel und Leberkrankheiten.
53. De Fronzo RA et. al; Glucose clamp technique a method for quantifying insulin secretion and insulin resistance. Am J Physiol; 1979; 6 E; 214-223.
54. Juhan-Vague I et al; ECAT Angina Pectoris Study Group; involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. Arterioscler Tromb; 1993; 13; 1865-1873
55. Yudkin IS; microalbuminuria ; a genetic link between diabetes and cardiovascular disease. Ann Med, 1922; 6; 517-522.
56. WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications . part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization Geneva, Switzerland; 1999.
57. 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.
58. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985; 28(7): 412-419.
59. Osei K, Gaillard T, Rhinesmith S, Schuster D. Impaired insulin sensitivity, insulin secretion and glucose effectiveness predict future development of

- impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in pre-diabetic african americans. *Diabetes Care* 2004;27:1439-1446
60. Jaber LA, Brown MB, Hammad A, Zhu Q, Herman WH. The prevalence of the metabolic syndrome among arab americans. *Diabetes Care* 2004;27:234-238
  61. Bergman RN , Ider ZY, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979;26:E667-677.
  62. Yeni-komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM: Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin mediated glucose disposal in 490 healthy non diabetic volunteers. *Diabetes Care* 2000;23:171-175.
  63. Abbasi F, Reaven GM: Evolution of the quantitative insulin sensitivity check index as an estimate of insulin sensitivity in humans. *Metabolism* 2002;51:235-237.
  64. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G: Insulin resistance and hypersecretion in obesity: European Group for the Study of Insulin resistance (EGIR). *J Clin Invest.*1997;100:1166-1173.
  65. Ferrannini E, Balkau B: Insulin : In search of a syndrome. *Diabet Med.* 2002;19:724-729.
  66. Kim SH, Abbasi F, Reaven GM. Impact of degree of obesity on surrogate estimates of insulin resistance. *Diabetes Care.* 2004;27(8):1998-2002 The EGIR—RISC STUDY (European Group for the Study of Insulin resistance), relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk; Methodology and Objectives. *Diabetologia*,2004;47 (3) 566-570.
  67. The EGIR—RISC STUDY (European Group for the Study of Insulin resistance), relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk; Methodology and Objectives. *Diabetologia*,2004;47 (3) 566-570.
  68. Powel EE, Cooksley GE, Hanson R, Scarle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:84-80



69. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoca A, de Moura MC. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the methobolic syndrome? Clin Nutr. 1999;18 (6) :353-358.
70. Satman I, Yılmaz T, Sengül A. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. Diabetes Care 2002; 25:1551-1556.
71. Yavuz S, Oktenli C, Hasimi A. Prevalence of metabolic syndrome related disorders in large adult population in Turkey BMC Public Health 2006;10,6:92.
72. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance Am J Med.1999;107 (5) :450-455.
73. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. A Feature of the Methobolic Syndrome . Diabetes 2001;50:1844-1850
74. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et.al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. Hepatology. 2003;37(6):1286-1292
75. European Group for the Study of Insilin resistance (EGIR).Frequency of the who methobolic syndrome in European Cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabetes Metab 2002;28;364-376
76. Soysal A, Demiral Y, Soysal D. The prevelance of methobolic syndrome among young adults in İzmir, Turkey.Anadolu Kardiyol Derg. 2005;5(3):196-201.
77. Özşahin AK, Gokcel A, Sezgin N. Prevelance of the methobolic syndrome in a Turkish adult population. Diabetes Nutr Metab.2004;17(4).230-234.
78. Ford ES, Giles WH, Diets WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults : Findings from the tirth National Health and Nutrition Examination Survey.JAMA 2002; 287: 356-359.
79. Angelico F, Del Ben M, Conti R, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1578-1582

80. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani. Non-alcoholic steatohepatitis in patients cared in metabolic units. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004;63:143-151.
81. Moon KW, Leem JM, Bae SS. The Prevalence of metabolic syndrome in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Korean J Hepatol.* 2004;10(3) :197-206.