

I. GİRİŞ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), özellikle son yirmi yılda önem kazanmıştır. NAYKH, basit yağlanmadan, fibrozis, karaciğer sirozu ve maligniteye ilerleyebildiğini gösteren literatürlerin yayınlanması ile önemi giderek artmıştır. NAYKH, günümüzde asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinin en sık sebebi ve en çok tanı alan karaciğer hastalığıdır. Nonalkolik steatohepatit (NASH), NAYKH spektrumunun bir parçasıdır. Bu klinik durumları şu an için ayırabilen invaziv olmayan herhangi bir metod yoktur. Bilinen radyolojik ya da klinik parametreler, bu noktada yetersiz kalmaktadır. NAYKH oluşmasına sebep olan faktörlerin en başında, diyabetes mellitus, obezite ve hiperlipidemi gelmektedir (1,2). Daha az olarak, ilaçlar, by-pass cerrahisi, gebelik, yağ metabolizması hastalıkları ve total parenteral beslenme gibi faktörler sebep olabilir. NAYKH, toplumda yaygın olarak görülen, insülin direnci, obezite ve tip 2 diyabet ile yakın ilişkisi vardır. Artık günümüzde yağlı karaciğer hastalığının metabolik sendromun bir komponenti olabileceği ve hastalığın patogeneğinde de insülin direnci ve inflamatuvar faktörlerin rolü birçok çalışmada gösterilmiştir (1).

Etiyolojide insülin direncinin önemi düşünüldüğünde, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının tedavisinde insülin duyarlılığını artıran ilaçların yararlı olabileceği düşünülmektedir. İnsülin direncini tedavi etmenin, NAYKH'nı gerilettiğini gösteren çalışma mevcuttur (3). Öte yandan, kilo verme ve egzersiz, metabolik durumu düzeltmektedir. NAYKH, son yıllarda giderek artıp endüstrileşmiş ülkelerde, kronik viral hepatit ve alkolik hepatitin yanında en sık görülen karaciğer hastalığı olmuştur (4,5). Bu hastalık, klinikler arası multidisipliner yaklaşımı gerektirmektedir. Yapılan çalışmalarda, sıkı metabolik kontrolün ve izleminin hastalık progresyonunu yavaşlatmada etkili olduğu gösterilmiştir. Sıkı metabolik kontrolün hastalık ilerlemesini yavaşlatmada etkili olduğu gösterilmiştir.

İlk olarak patogenezi, iki darbe hipotezine göre açıklanmaya çalışılmış, buna göre metabolik faktörler ilk darbeyi oluştururken, serbest radikaller, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu gibi olaylar ikinci darbeyi oluşturmuştur (6,7). İlk darbe ile NAYKH gelişir. Karaciğerde serbest yağ asidi (FFA) ve trigliserid (TG) depolanması ile steatoz oluşur. Hücrel adaptasyon mekanizmalarının bozulmuş sinyalizasyonu ile değişik stres faktörleri hepatositlerde hasarlanmaya neden olur. İnsülin direnci, hem nonalkolik yağlı karaciğer hem de nonalkolik steatohepatitte ortak patofizyolojik faktördür. Yağlı karaciğer oluşumunda hepatik yağ dengesinin bozulması söz konusudur. Hiperinsülinemi ile insülin rezistansı, periferik lipoliz artışı, karaciğerde endojen yağ asidi oluşumunun artışı, karaciğere gelen serbest yağ asidi miktarının artışı ve yağ asidi beta oksidasyonunun azalması meydana gelir (8,9). İkinci darbe ile NASH gelişir. Yağlı karaciğer üzerine çevresel veya genetik nedenlerle varolan inflamasyon oksidatif stres ve oksidatif stres sonucunda hücrel nekroz, apoptoz ve fibrozis oturur.

Steatozu olan hastalarda NASH gelişimini etkileyen faktörler konusunda yeterli bilgi yoktur. NASH'li hastalar normal kontrollerle karşılaştırılarak insülin direnci olduğu gösterilmiştir (10). Ancak steatozlu hastalarla karşılaştıran çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışmada nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı popülasyonunda yani steatoz ve yüksek karaciğer enzimli steatoz grubunda glukoz metabolizması ve insülin direnci ilişkileri araştırıldı.

II. GENEL BİLGİLER

1. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

TANIM, TARİHÇE, EPİDEMİYOLOJİ VE PREVALANS

Karaciğer yağlanması ile ilgili ilk veriler, 1800'lü yılların sonunda yağlı karaciğer ile alkolik siroz arasındaki ilişkinin ortaya konmasından sonra bu alanda bilgiler toplanmaya başlanmıştır.

Alkolik karaciğer hastalığı ve karaciğer yağlanması arasındaki benzerlik anlaşıldıktan sonra, bunun alkolik karaciğer hastalığının bir evresi olduğu ve alkol alımı olanlar dışında önemli bir patolojiye sebep olmadığı düşünülmüştür (11). 1979 yılında Adler ve arkadaşları, yağlı karaciğer hepatitini yirmidokuz obez hastada gösterdiler (12).

1980'de Ludwig ve arkadaşları, alkol alımı olmayan çoğu obez ve diyabetik kadınlardaki karaciğer biyopsi bulgularının alkolik steatohepatite benzediğini buldular ve bu hastalığa nonalkolik steatohepatit dediler (4). Sonraları da steatoz, steatohepatit, fibrozis ve siroz yelpazesindeki bu histopatolojik tabloya nonalkolik yağlı karaciğer tanımı kullanılmaya başlandı. Karaciğerin ağırlığının %5-10'undan fazla yağlanması yağlı karaciğer (steatozis), eğer buna eşlik eden inflamasyon varsa nonalkolik steatohepatit olarak adlandırılır. Bugün yağlı karaciğer sıklığı %17-33 olup NASH %5.7-17'dir (13,14). NAYKH Amerika'da en yaygın karaciğer hastalığıdır (15). Japonya verilerine göre NAYKH prevalansı %14 tür. NAYKH ile ilgili olduğu saptanan en önemli patolojiler obezite %40-100, tip 2 diyabet ve glukoz tolerans bozukluğu %20-75, hiperlipidemiler %20-81'dir (16,17). Santral obezite, insülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet ile yaygınlığı paralellik gösterir (18).

Amerika'da 12241 kişinin incelendiği "Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması"nda tüm populasyonun %24'ünde nonalkolik yağlı karaciğer

hastalığı vardır (19). Değişik serilerde obeziteli populasyonda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansı %57.5-74'lerdedir (20). Bilinen bir karaciğer hastalığı olmayan populasyonda anormal karaciğer enzim yüksekliğinin %90 sebebi nonalkolik yağlı karaciğer hastalığıdır (21). Nonalkolik steatohepatit prevalansı, zayıf populasyonda %3 obezlerde %19 ve morbid obezlerde %50 lik prevalansa sahiptir (22,23). Diyabet ve obezite birlikteliği aditif etki gösterir. NAYKH, siroz (24) ve hepatosellüler kanser riski taşımaktadır (25). Obezite ve diyabet, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının iki ana sebebi gibi durmakta ve bu hastalıklarında giderek artması gelecekte nonalkolik yağlı karaciğer hastalığını daha da arttıracak gibi görünmektedir (26).

Hiperlipidemili hastalarda da NAYKH normal populasyona göre 5-6 kat artmıştır (27) Son bulguların ışığında, NAYKH ve NASH primer bir karaciğer patolojisinden çok metabolik sendromun bir parçası olma konumundadır (28). Yağlı karaciğer hastalığı olan olguların %20-30 oranında, histolojik fibrozis ve steatohepatit olma olasılıkları söz konusudur (29-32).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı demek için hastalarda alkol tüketiminin ya hiç ya da ihmal edilebilir düzeyde olması gerekir. Yağlı karaciğer hastalığının alkol ile ilişkisiz olduğunu söyleyebilmek için alkol tüketimi erkeklerde günlük 40 gr ve kadınlarda 20 gr değerlerini aşmamalıdır.

2. KLİNİK ÖZELLİKLER, LABORATUVAR VERİLERİ

Hastaların çoğu asemptomatiktir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklik araştırılırken tesadüfen tanı alırlar. Yorgunluk, halsizlik, bitkinlik, sağ üst kadranda rahatsızlık hissiyle çoğu zaman doktora başvururlar. Halsizlik, iştahsızlık, sağ üst kadranda dolgunluk hissi en sık semptomlardır. Bu semptomlar hastaların 1/3' ünde görülebilmektedir (33). Hepatomegali siroz gelişmemişse tek fizik muayene bulgusu olup 1/3 hastada görülebilmektedir (34). Klinik bulgular diğer metabolik sendrom bulgularını da içerebilir (35).

En sık saptanan anormallik normalin 2-3 katını geçmeyen alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliğidir. Genellikle $AST / ALT < 1$ dir. $AST / ALT > 1$ olması bu hastalarda fibrozis

gelişimini akla getirmelidir. AST / ALT > 2 ise alkolik karaciğer hastalığı lehine değerlendirilmelidir. Alkalen fosfataz ve Gamaglutamil transferaz (GGT) hastaların %50'sinde yükselmiştir. GGT'deki yükselme karaciğer yağlanması ile koreledir. 1/3'ten fazla hastada anti nükleer antikor (ANA) pozitif olabilir (36). Bazı hastalarda artmış ferritin ve/veya transferin saturasyonu söz konusudur (37). NAYKH'da 80 hastadan 50'sinde karaciğer fonksiyon testi anormalliği, %26'sında fibrosis, %8'inde siroz görülmüştür (38). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı popülasyonunda hemokromatozis (HFE) gen mutasyon heterozigotluğu yüksek oranda saptanmış olup artmış demir varlığı bu hastalarda prognozu kötü etkilemektedir (39,40).

Tablo 2.1. Semptom ve Bulgular

- Halsizlik
- Sağ üst kadranda ağrısı
- Hepatomegali
- Barsak dismotilitesi ve bakteriyel aşırı çoğalma
- Konstipasyon
- Santral obezite
- Lipoatrofi/lipodistrofi
- Palmar eritem, spider anjiom, splenomegali
- Subakut karaciğer yetmezliği (siroz)

Tablo 2.2. Alkolik Ve Nonalkolik Steatohepatit Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar	Alkolik	Nonalkolik
AST/ALT	Çoğunlukla >1	<1 hafif gidiş >1 ağır gidiş
Bilurubin	Yükselmiş	Normal
Albumin	Normal veya düşük	Normal
Mean corpuscular erythrocyte volume (MCV)	Yükselmiş	Normal
Protrombin zamanı	Çoğunlukla uzamış	Normal
ANA, anti-smooth muscle antibody (ASMA)	Bazen saptanabilir	Bazen saptanabilir
Transferin saturasyonu	Değişken	Çoğunlukla yükselmiş
Serum ferritini	Değişken	Çoğunlukla yükselmiş

3. RİSK FAKTÖRLERİ

Obezite

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı için en önemli risk faktörü obezitedir. Aşırı kilolu kişilerin (BMI>30) %60-90'ında yağlı karaciğer vardır (41). Özellikle abdominal obezite ile nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının ilişkisi güçlüdür (42).

Ulusal sağlık ve beslenme araştırma çalışmasında nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının obez erkeklerde %30 obez bayanlarda %40 oranında bulunduğu saptanmıştır (43). Bir postmortem çalışma da %7'si nonobez nondiyabetik olan hastalarda orta derecede steatoz ve %2.9 oranında steatohepatit olduğu, obez bireylerde ise bu oranların sırasıyla %29 ve %19.5 olduğu bildirilmiştir. Steatohepatit tablosu, steatoz ve obezite arttıkça artmaktadır (44).

Obezite ve beraberinde insülin direnci, hiperlipidemi ve artmış (tümör nekrozis faktör- α) TNF- α düzeyi, steatoz ve daha fazla hepatosit zedelenmesine sebep olmaktadır. NASH hastalarında obezite tek başına fibrozisin ilerlemesine sebep olur (45).

Adiposit doku ile ilişkili iki hormon, Leptin ve Adiponektin obezite sendromundan sorumludurlar. Adiponektinin düşük düzeylerinde karaciğer yağlanması görülürken, yüksek düzeylerinde glukoneogenezi baskılar (46). Leptin direnci, hayvan modellerinde yağlanma yapar ancak insanlardaki etkisi net değildir. Konjenital obezite sendromlarında düşük leptin düzeyi ve yağlanma izlenmiştir (47).

Diyabet, İnsülin Rezistansı ve Hiperlipidemi

İnsülin direnci, hücrenin insüline yeterli yanıt vermemesi olarak tanımlanır. Diyabette hiperglisemiden ziyade, hiperinsülinemi ve buna bağlı hepatik serbest yağ asidi beta oksidasyonunun kapanması NAYKH patogenezinde rol oynamaktadır. İnsülin direnci ve diyabet ile NAYKH arasında yakın bir ilişki vardır. Diyabetiklerde %75'lere varan NAYKH prevalansı vardır (48-50). Diyabeti olsun olmasın, obezitesi olmayan NAYKH olan bireylerde de ciddi insülin rezistansı varlığının saptanması ilginçtir (51).

Tip 2

Diyabet ABD'de son 20 yılda %20 artmıştır, bu artış fazla kilo ve yağlı karaciğerdeki artışa paraleldir (52). Obezite ve diyabet vakalarındaki artışa paralel olarak, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığının en temel sebeplerinden biri olarak ortaya çıkmıştır (53). Obezite ve steatozdan bağımsız olarak diyabet steatohepatit riskini 2-6 kat arttırmaktadır. DM, fibrozisin ilerlemesinde yüksek oranda güçlü, bağımsız bir risk faktörüdür (5).

Obezite, artmış adiposit kaynaklı TNF- α , rezistin, leptin ve serbest yağ asitleri periferdeki insülin rezistansından sorumlu temel aracı moleküllerdir. Tip 2 diyabete eşlik eden hiperinsülinemi ile lipoliz hepatik

steatoza sebep olmaktadır. Kriptojenik karaciğer sirozu vakalarında %60-80 glukoz intoleransı ve %10-30 diyabet saptanmıştır (54).

İnsülin rezistansı veya diyabet hastalığına sebep olmakta ve hatta hastalık progresyonunda da rol oynamaktadır. Etiyolojik ve patogenetik yönden insülin direnci ve basit yağlı karaciğer arasında çok sayıda örtüşme olduğundan, bazı yazarlar metabolik sendromda karaciğerin aktif bir rol oynadığını düşünmektedir (55). Ulusal sağlık ve beslenme araştırması çalışması (NHANES-III) sonuçlarına göre yaş, beden kitle oranı, diyabet ve cinsiyet faktörleri açısından benzer olan ancak trigliserid düzeyi >200 mg/dl olan bireylerde 3 kat artmış nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansı vardır. Hiperkolesterolemiden daha çok metabolik sendromlu hastalarda gördüğümüz yüksek trigliserid ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein varlığı olan bireylerde nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı varlığı dikkat çekicidir. NAYKH'da bir insülin direncinin bulunduğu, bunun nonalkolik steatohepatit hastalarında belirgin olduğu gösterilmiştir (56).

4. KARACİĞER YAĞ METABOLİZMASI

Enerji homeostazının sağlanmasında karaciğer ve yağ dokusu arasındaki işbirliği önemlidir. Plazmada artan yağ asitleri karaciğer tarafından alınarak ya trigliseridlere tekrar esterleştirilmekte ve VLDL olarak sekrete edilmekte ya da (mikrozomal, mitokondrial, ve peroksizomal yollarla) okside edilmektedir. Orta ve uzun zincirli yağ asitleri mitokondrilerde okside edilir. Oksidasyon sonucu oluşan *asetil KoA* KREBS siklusuna girmekte ya da diğer dokuların açlıkta enerji gereksinimini karşılamak üzere keton cisimciklerine dönüştürülmektedir. Uzun ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu peroksizomlarda olmaktadır. Ancak burada yağ asidinin oksidasyonu sona ermez. Daha çok zincir kısaltılması olmakta, oluşan orta uzun zincirli yağ asitleri mitokondrial oksidasyona yönlendirilmektedir. Peroksizomal oksidasyonda, peroksizomal proliferatör aktive reseptör alfa (PPAR- α) regülasyonu önemlidir. Mikrozomal CYP4A sistemi karaciğerde, böbrekte bol bulunmakta ve endoplazmik retikulumlarda doymuş ve doymamış yağ asitlerini -1 pozisyonundan hidrolize etmektedir.

Hidroksillenmiş yağ asitleri sitozolde dehidrojenize edilmekte ve dikarboksilik aside (DCA) dönüşmektedir. Yağ asidi metabolizmasında mikrozomal oksidasyonun rolü az olsa da diyabet ya da mitokondrial yağ asidi oksidasyonunda yetersizlik gibi karaciğerde çok fazla yağ asidinin biriktiği durumlarda önemli oranlarda DCA oluşumuna sebep olmaktadır. Oluşan fazla miktarlardaki DCA'ler mitokondrial oksidasyonu inhibe ederler.

Yağ asitlerinin karaciğerde birikmesine yol açan faktörler üç başlık altında toplanabilir:

1. Karaciğere gelen yağ asidi artışı. Periferal adipositlerden artmış yağ asidi mobilizasyonu ve daha az olarak diyetle alınan TG'lerin lipoprotein lipazla hidrolize edilmesi sonucu oluşan şilomikronların karaciğer tarafından tutulması,
2. Karaciğerde yağ asitlerinin endojen sentezinin artması,
3. Yağ asitlerinin mitokondrial oksidasyonunda ve diğer yollarda (peroksizomal ve mikrozomal oksidasyon) azalmaya bağlı olarak eliminasyonunun azalması.

5. NONALKOLİK STEATOHEPATİT PATOGENEZİ

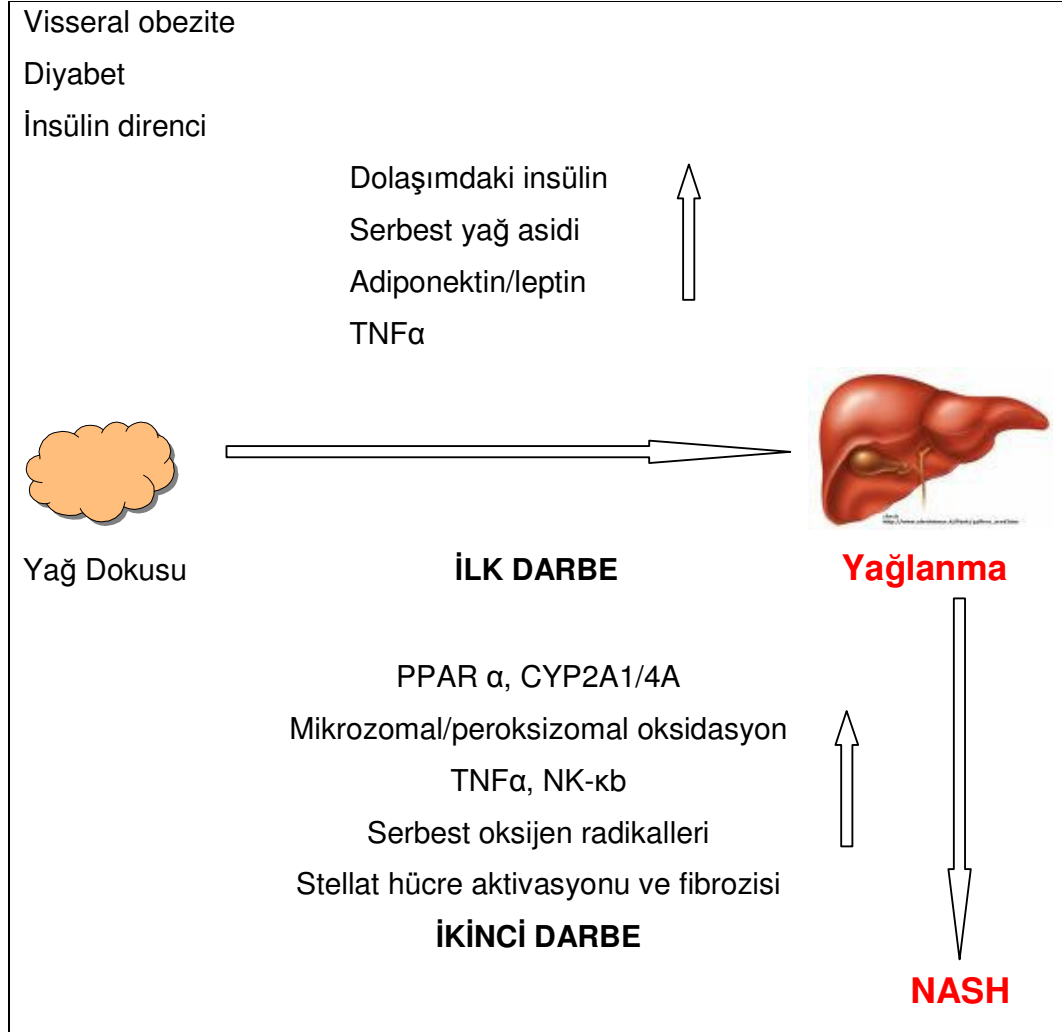
İlk olarak patogenez iki darbe hipotezine göre açıklanmaya çalışılmış, buna göre metabolik faktörler ilk darbeyi oluştururken serbest radikaller, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu gibi olaylar ikinci darbeyi oluşturmuştur (6,7).

İlk Darbe (NAYKH):

Karaciğerde serbest yağ asidi ve trigliserid depolanması ile steatoz oluşur. Hücrel adaptasyon mekanizmalarının bozulmuş sinyalizasyonu ile değişik stres faktörleri hepatositlerde hasarlanmaya neden olur.

İkinci Darbe (NASH):

Yağlı karaciğer üzerine çevresel veya genetik nedenlerle varolan inflamasyon ve oksidatif stres sonucunda hücresel nekroz, apoptoz ve fibrozis oturur.



Şekil 2.1. Nonalkolik Steatohepatit Patogenetik Mekanizması

5.1. İlk Darbe

İnsülin Direnci, Obezite ve Yağ Metabolizması

İnsülin direnci, hem nonalkolik yağlı karaciğer hem de nonalkolik steatohepatitte ortak patofizyolojik faktördür. Yağlı karaciğer oluşumunda hepatik yağ dengesinin bozulması söz konusudur. Normal karaciğerde oluşan yağ asitlerini diyetle gastrointestinal sistemden ve periferik adipoz dokudan gelen, endojen karaciğerde üretilen yağ asitleri oluşturmaktadır. Karaciğer fazla olan serbest yağ asitlerini beta oksidasyon yolu ile metabolize eder veya VLDL şeklinde periferik dokulara yıkılmak üzere kana verir.

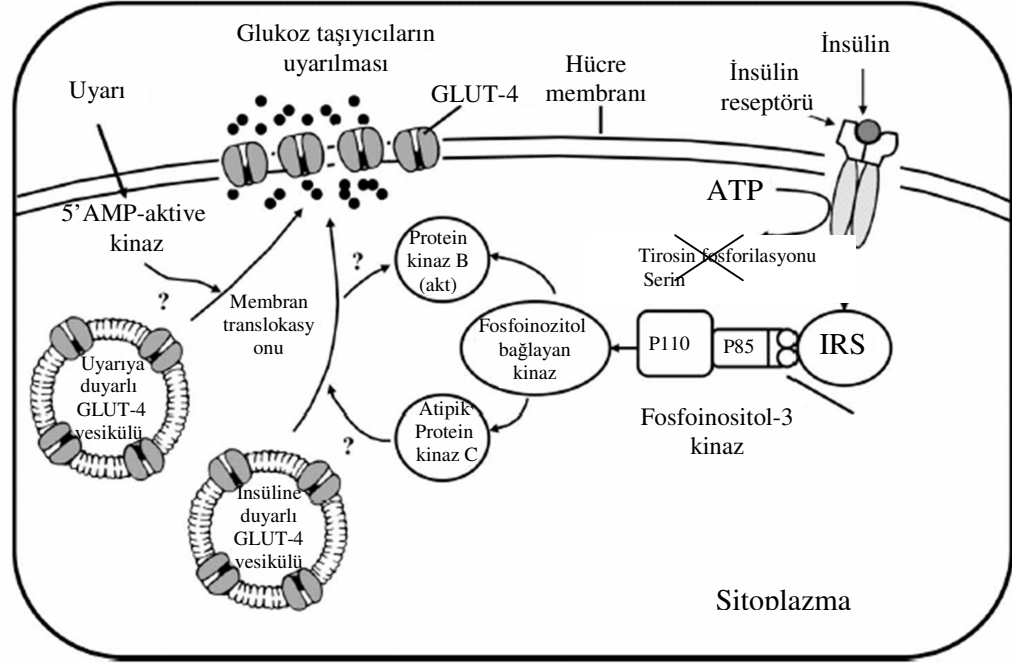
Hiperinsülinemi Etkileri:

- 1- İnsülin rezistansı,
- 2- Periferik lipoliz artışı,
- 3- Karaciğerde endojen yağ asidi oluşumunun artışı,
- 4- Karaciğere gelen serbest yağ asidi miktarının artışı,
- 5- Yağ asidi beta oksidasyonunun azalması (8,9).

İnsülin rezistansı durumlarında hepatik yağ asidi serbestleşmesinin temel yolu olan VLDL'lerin ve apolipoprotein B (apo B) 100 yıkımının arttığı, karaciğerde fazla yağ asidi serbestleşmesinin azaldığı saptanmıştır (57). Sonuçta yağ asitlerinin üretimi hepatik metabolizmanın hızını aşar ve özellikle TG'ler birikmeye başlar. (Şekil-2.1) Ayrıca CYP2E1 ekspresyonunu arttırarak prooksidanların oluşumuna yol açar. İnsülin sinyalizasyonu post reseptör tirozin kinaz ile olur (58).

İnsülin sinyalizasyonu, postreseptör tirozin kinaz aktivitesi aracılıklı olmaktadır (57). Özellikle serbest yağ asitlerine bağlı "*insulin receptor substrate-1*" (IRS-1)' in tirozin fosforilasyonu inhibisyonu, postreseptör insülin rezistansından sorumlu temel mekanizmadır. Adipoz dokudan gelen diğer aracı moleküllerden TNF- α , anjiotensinojen, leptin, plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve kompleman komponentleri diğer insülin sensitivitesini regüle eden moleküllerdendir (59). TNF- α , aktif enfeksiyon ve inflamasyon yokluğunda bile adipoz dokudan plazmaya salınmaktadır. TNF- α adipoz doku kitlesi ile insülin direnci arasındaki bağlantıdan sorumlu

moleküldür. TNF- α mutant farelerde obezite olsa da insülin rezistansı olmadığına saptanması bu ilişkiyi açıklamaktadır (59,60).



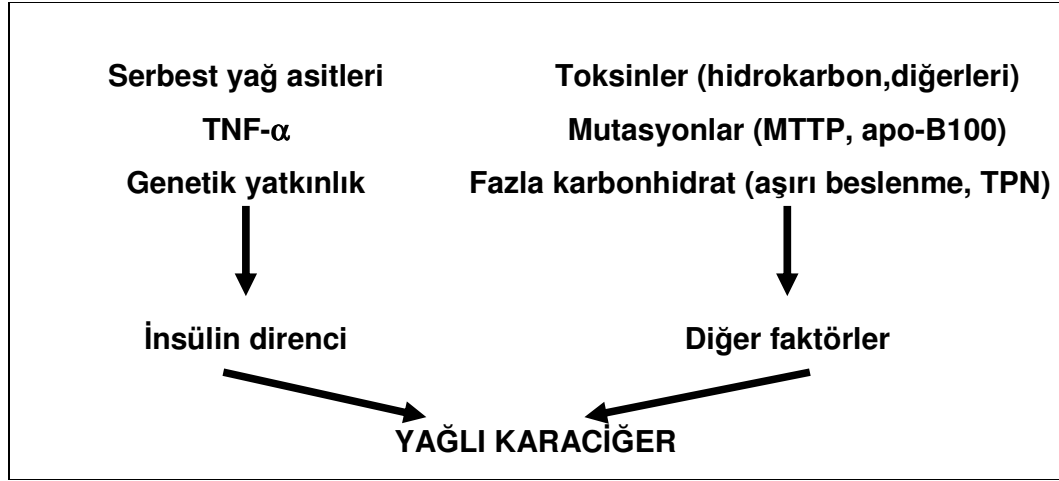
Şekil 2.2. İnsülin Direnci Mekanizması

Diğer adipoz doku kaynaklı moleküllerden rezistin (61) ve leptinin (62,63) sırasıyla insülin direnci ve nonalkolik steatohepatitte fibrozis gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Leptin vücut yağ oranı ile ilişki göstermekte, IRS-1'in tirozin fosforilasyonuna sebep olarak insülin direnci oluşturmaktadır (6).

Leptin yapımı uzun kemiklerin beyaz yağlı iliğindeki yağ hücrelerinde, iskelet kasında, mide fundusunda, hipotalamusta ve karaciğer yağ deposu hücrelerinde tanımlanmıştır (64).

Leptin besin alımını ve enerji dengesini kontrol eder. Serumda leptin durumu fazla kilo, NAYKH, NASH, alkolik sirozda yükselmiş olup, yağlanma gelişiminde anlamlı olabilir (65). NAYKH oluşumunda akkiz sebepler yanında genetik faktörler de rol almaktadır. Genetik hipolipoproteinemili bireylerde apo B100 sentezi az ve VLDL serbestleşmesi azalmaktadır, bu şekilde yağlı

karaciğer oluşmaktadır (66). NAYKH olan olgularda mikrozomal trigliserid transfer proteini (MTTP) denen hepatik trigliseridleri uzaklaştırmakta görevli molekülün gen protomer düzeyinde polimorfizmi saptanmıştır (67).



Şekil 2.3. Karaciğer hücresinin yağlanma yolları

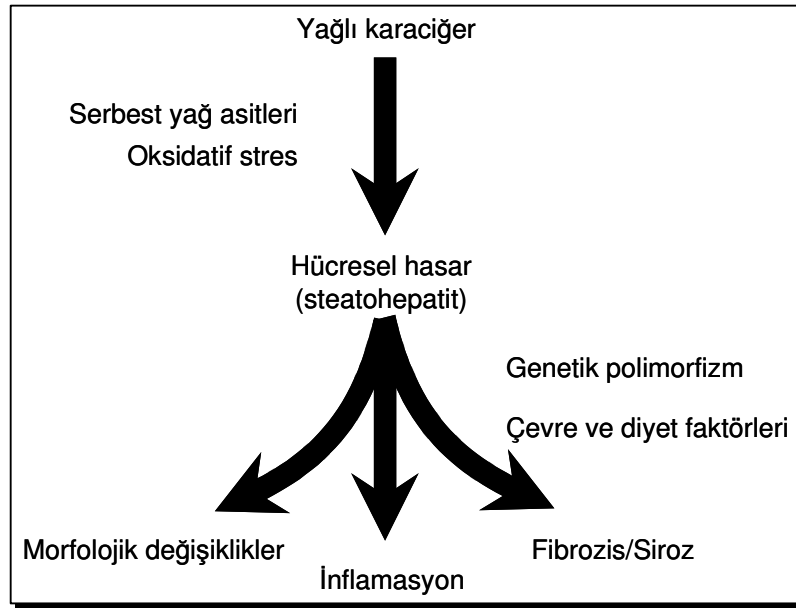
5.2. İkinci Darbe

Oksidatif Stres, İnflamasyon, Serbest Yağ Asitleri

Steatozlu bireylerde hepatosit inflamasyonu, balonlaşma dejenerasyonu, nekroz ve fibroze gidişte oksidatif stres önemli rol oynar. Nonalkolik steatohepatitte hepatosit zedelenmenin temelidir (68-70), (Şekil 2.4). Serbest oksijen radikalleri mitokondrilerde üretilmektedir (71). Serbest radikal üretimi için önemli bir enzim sistemi endoplazmik retikulumdaki sitokrom P450 (CYP2E1) sistemidir. Sıçanlarda metionin/kolin bulunmayan bir diyetle beslendiklerinde karaciğerde CYP2E1 ekspresyonunun en güçlü olduğu yerlerde yağlanma ve inflamasyonla seyreden klasik bir NASH tablosu gelişmektedir (72).

İnsülin direnci, lipoliz artışı, karaciğere gelen serbest yağ asitlerinin artışı, artmış beta oksidasyon ile serbest oksijen radikallerin üretiminin arttığı saptanmıştır. CYP2E1 ve CYP3A4 sistemlerinin aktivasyonu ve hepatik demir birikimi serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur (39,73).

Böylece serbest radikallerin, lipid peroksidasyon ürünlerinin ve sitokinlerin elektron transport zincirinin ve tüm hücre metabolizmasının aktivitesini azaltmaları anlamına gelir. Buna bağlı olarak steatohepatit hastalarında elektronmikroskopik mitokondri değişiklikleri, hücre solunumunda ve enerji elde edilmesinde azalma olur (74). Fazla demir varlığında serbest yağ asitleri peroksizomal beta oksidasyonu şant yaparak hidrojen peroksid oluşturmakta ve bu da reaktif hidroksil radikallerine dönüşmektedir (75).



Şekil 2.4. Steatohepatit ve İlerleme

Serbest oksijen radikalleri; lipid membranların peroksidasyonuna ve adipoz doku, hepatositler ve kuppfer hücrelerinden proinflamatuvar sitokin olan TNF- α salınımına sebep olur (76). TNF- α diğer redoks sensitif kinazlardan, I kappa B kinase (IKK- β) aktivasyonuna sebep olur. Bu da, proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) aktivasyonuna, daha fazla TNF- α salınımına ve daha fazla insülin rezistansına sebep olmaktadır (77,78). TNF- α insülin ile hepatosit membranlarında eksprese olan insülin reseptörü veya reseptöre bağımlı sinyal transdüksiyonu için rekabete girerek (79), Tip 2 diyabetteki insülin

direncini arttırmakta veya diyabetik olmayanlarda glukozun hücreye alınmasını azaltmaktadır. Artan TNF- α , lipoliz ve serbest yağ asitlerinin artışı demektir. Nötrofil kemotaksisi, apoptotik süreç ve fibrojenezde artmış TNF- α nın rolü gösterilmiştir (80,81). Hayvan deneylerinde kronik oksidatif stres varlığında hepatosit mitokondrilerinde adaptasyonlar geliştiği gösterilmiştir. Nonalkolik steatohepatitli hastalarda mega mitokondriler, mitokondrial uncoupling protein-2 (UCP-2) sentez artışı, mitokondrilerde inklüzyon kristal oluşumu ve ATP sentez defektleri saptanmıştır (82-84). Nonalkolik steatohepatitli hastalarda Kupffer hücreleri TNF- α aktivasyonunu modüle eden interferon- γ (IFN- γ), interlökin (IL) IL-6, 10,12 ve prostaglandin E2 (PGE2) salgılar (85,86).

Lipopolisakkarit muamelesi sonrasında karaciğerde IFN- γ ve m-RNA'sında artış olmaktadır. Obezite ile ilişkili olan NAYKH'da Kupffer hücre disfonksiyonu söz konusudur. Kupffer hücreler steatohepatitte fibrozis gelişiminde anahtar rol oynar. İntestinal etanol üretimi obez steatohepatitlilerde daha yüksek saptanmıştır. Olasılıkla bu hastalarda intestinal bakteriyel aşırı çoğalmanın patofizyolojideki rolü, sebep olduğu etanol oluşumu, inflamasyon ve sitokrom P450 aktivasyonudur (87,88). UCP-2'nin mitokondrilerdeki elektron taşıma sisteminde aksamaya, ATP depleksiyonuna ve hepatositte hasarlanmasının kolaylaşmasına sebep olduğu öne sürülmektedir (84).

Serbest yağ asitleri, periferik dokularda ve özellikle hepatositlerde; insülin reseptör etkileşmesi, postreseptör sinyalizasyon, glukoz taşıyıcı proteinlerin sentez ve hücre membranına yerleşmesi basamaklarında aksamalara yol açar. Serbest yağ asitleri insülin direnci yaratması yanında direk hepatositlere de toksik etki göstermektedir. Özellikle çoklu doymamış yağ asitleri lipid peroksidasyonunu arttırarak hepatosit hasarlanmaya sebep olur, doymuş yağ asitleri ise koruyucudur (89).

Serbest Yağ Asidi Toksikite Mekanizmaları ;

1. Yüksek düzeylerde deterjan etkisiyle membran toksisitesi
2. Na⁺ / K⁺ ATPase inhibisyonu
3. Glikoliz inhibisyonu
4. Mitokondri fonksiyon bozuklukları
5. Protein kinaz C aktivasyonu
6. Mitokondrial β-oksidasyon inhibisyonu
7. Hücre içi Ca⁺⁺ homeostaz değişiklikleri.
8. Uzamış peroksizom-prolifere olmuş aktive reseptör (PPARα) aktivasyonu
9. Toksik serbest yağ asidi esterlerinin oluşumu
10. Lipid-peroksidasyonu ürünü reaktif aldehydlerin oluşumu
11. Mitojen aktive protein (MAP) kinaz aktivasyonu.

Deneyisel steatohepatit geliştirilmiş farelerde rejenerasyon azalmıştır. Bu farelerde yağlı hepatositlerin, G₁ fazından S fazına geçemedikleri gösterilmiştir (90). Steatohepatitte azalmış hücre rejenerasyon kapasitesi de patofizyolojide rol oynamaktadır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Steatohepatitin Patogenetik Mekanizmaları

GÖRÜŞ	MEKANİZMA	REFERANS
İlk Darbe		
Steatoz	Dolaşımdaki insülin artışı Lipoliz ve FFA sentezinde artış Beta-oksidasyonda azalma	8,9,53 91-93 94,95
İkinci Darbe		
Oksidatif stres	CYP2E1 aktivite artışı	96-98
Genetik modifikasyon	PPAR α , CYP2E1/ 3A4 polimorfizmi	75,99-101
Besin depleasyonu	VLDL yapımında azalma	92,93
Sitokin artışı	TNF- α , IKK- β , NF- κ B artışı	76-78,92,102
Kupffer hücre disfonksiyonu	Endotoksin sensitivitesi, fagositik aktivite kaybı, artmış fibrojenez	34,85,103
Mitokondri disfonksiyonu	ATP homeostaz değişikliği UCP-2 artışı Oksidatif stres artışı	82-84 104,105
Hepatosit adaptasyonu	Rejenerasyon sürecinde yetersizlik	90
Fibrojenez	Stellat hücrelerde fibrojenik sitokinler ve büyüme faktörleri	106-108

Nonalkolik steatohepatitte oksidatif stres kaynakları içinde CYP2E₁ önemlidir (Şekil 2.5). Özellikle alkolik karaciğer hasarlanmasında süperoksid oluşumu, hidroksil ve hidroksietil radikallerinin oluşumunda rol oynamaktadır. Nonalkolik yağlı karaciğer patogeneğinde CYP2E₁; oksidatif stres moleküllerin oluşumu, inflamatuvar hücre aktivasyonu ve inflamatuvar sitokin oluşumuna sebep olmaktadır (69,109-113).

Fazla kilo ve yağlı karaciğer bulunan, neredeyse bütün hayvan modellerinde insülin direncinin ifadesi olarak hiperinsülinizm ve hiperglisemi TNF- α nın aşırı ekspresyonu ve leptin eksikliği ile kombine olarak bulunmaktadır (114).

ENERJİ HOMEOSTAZ DEĞİŞİKLİĞİ VE MİTOKONDİRİ DİSFONKSİYONU

Deneyisel yağlı karaciğerde ATP düzeyinde depleasyon olduğu 1950'lerde saptanmıştır (115). Yapılan bir çalışmada nonalkolik

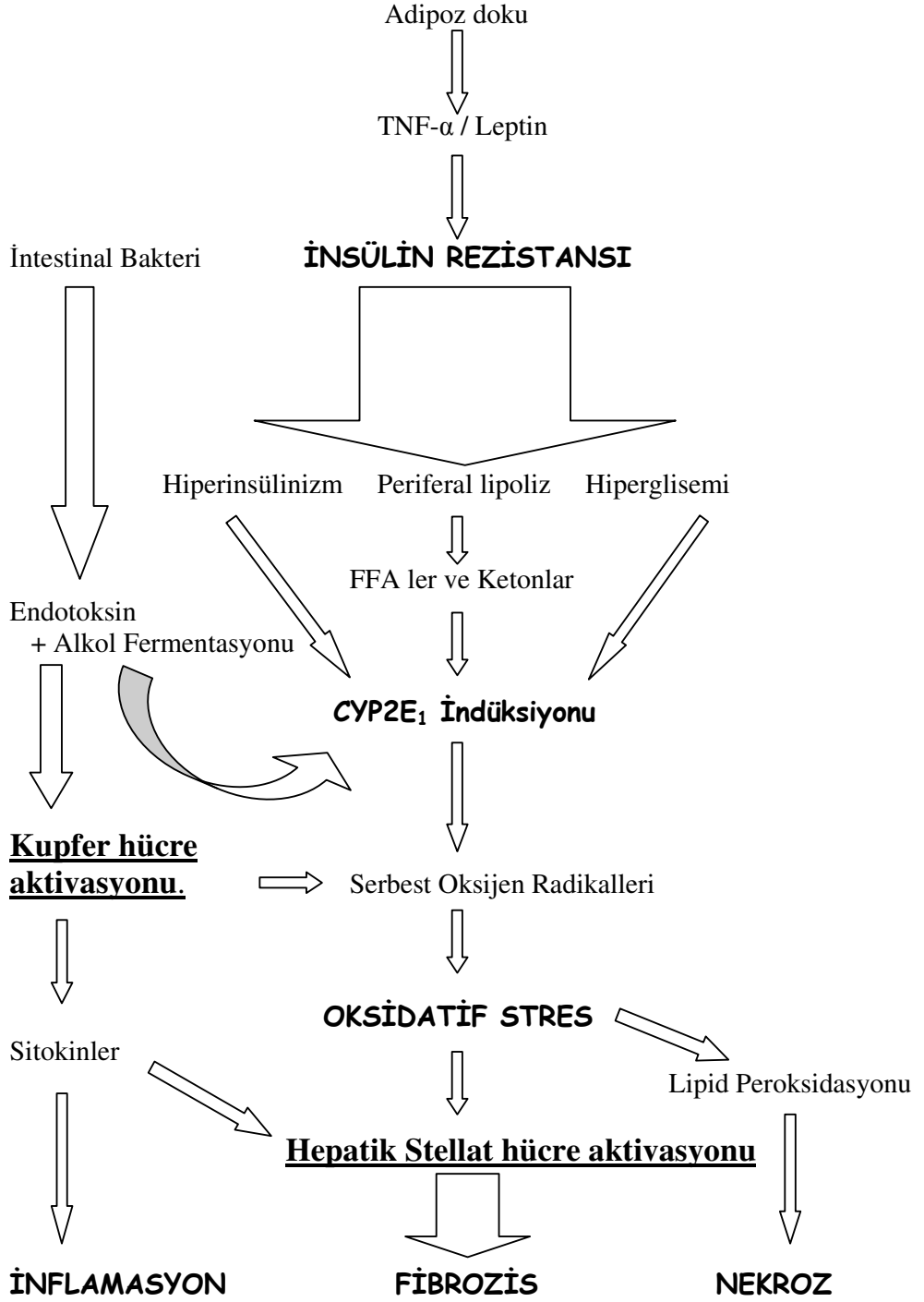
steatohepatitte ATP depolarının yeniden yerine konması normal bireylere göre gecikmiş bulunmuştur (84). Hepatositlerdeki azalmış ATP depolarının sebebi mitokondrial hasarlanmadır (116). Bu hastalarda elektron mikroskopide mitokondri matriksinde kristal depolanması saptanmıştır (117). Ancak bu anormallikler hastaların %5-10'unda saptanmıştır. Benzer değişiklikler Wilson hastalığı'nda ve alkolik steatohepatitte de sözkonusudur. Siroz tablosuna gidişte bu mitokondri anormallikleri kaybolmaktadır. Yağlı karaciğerlerde UCP-2 nin ekspresyonu artmıştır. Bu molekül oksidatif fosforilasyonda tüketilen oksijen kadar ATP üretilmemesine ve net ATP depleksiyonuna yol açmaktadır (118).

DEMİR, ENDOTOKSİNLER, KUPFFER HÜCRE AKTİVASYONU VE SİTOKİNLER

Nonalkolik steatohepatitli bireylerin %40'ında karaciğerde orta derecede demir birikimi saptanmıştır (39). Bir sebep HFE gen mutasyonu olabilir. Alkolik steatohepatitte HFE genotipleri, bu popülasyonda kontrol grubu ile aynı sıklıktadır (119). Nonalkolik steatohepatitte ise mutasyonların prevalansı yükselmiştir. C282Y heterozigotluğu prevalansı %19-32 ve H63D mutasyonu için %31-56'ya ulaşmaktadır, kötü histolojik tablo ve transaminaz yüksekliği ile ilişkili olabilir (120).

Hepatik demir birikimi, artmış transaminaz değerleri hiperferritinemi ve normal transferin saturasyonu ile karakterize bir sendrom tariflenmiştir (121). Bu sendromun histolojik olarak steatohepatit ve insülin rezistansı ile yakın ilişkisi anlaşılmıştır (122). İnsülin rezistansında transferin reseptörlerinin doku dağılımlarının değişmesi ile bu tablonun oluştuğu öne sürülmüştür (123,124).

Hepatik demir serbest oksijen radikal oluşumunu katalizleyerek ve kupffer hücre aktivasyonu yaparak lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresi arttırmaktadır (125-128). Demir hepatic makrofajlarda NF- κ B ve TNF- α aktivasyonu yapmaktadır (129). Hastalık patogenezinde bir diğer olası faktör intestinal bakteriel aşırı çoğalmadır (130). Nonalkolik steatohepatitli hayvan deneylerinde intestinal etanol üretiminin fazla olduğu saptanmıştır. Etanol Cyp2E₁ aktivasyonu yapar.(Şekil 2.5)



Şekil 2.5. Nonalkolik Steatohepatiti ve Fibrozis Patogenezini

FİBROZİS PATOGENEZİ

Hepatik stellat hücreler, disse aralığında yerleşmiş sitokin ve büyüme faktörü sentezi ve sekresyonu yapabilen özelleşmiş hücrelerdir. Karaciğer fibrozisindeki hücre dışı matriks ve kollajen sentezinden sorumludurlar (Şekil 2.6). Oksidatif stres ve transforming growth factor beta-1 (TGF β -1) hepatik stellat hücreleri aktive ederler. Nonalkolik steatohepatitte hepatik stellat hücre aktivasyonu vardır ve fibrozis derecesi ile direkt ilişkilidir (131). Kupfer hücreleri ve hepatik stellat hücreler arasında sitokin aracılı ile kurulan bu ilişki fibrojenez ile sonuçlanır. Hepatik stellat hücreler zone-III de perivenüler bölgede yoğunlaşmıştır. Buralarda Cyp2E1, 2A1 ve 3A4 aktivitesi fazladır (72,132). Nietro ve arkadaşları invitro deneylerde Cyp2E1 inhibitörleri ile hepatik stellat hücre aktivasyonunun tamamen geri döndürebildiğini göstermişlerdir (133). TGF β -1'nin hepatik stellat hücreleri myofibroblast benzeri hücrelere dönüştürerek kollojen sentezini artırır. Nonalkolik steatohepatitli bireylerde karaciğerde artmış TGF β -1 konsantrasyonları saptanmıştır. TGF β -1 hem Kupfer hem de stellat hücrelerden salınabilmektedir. Bir diğer büyüme faktörü stellat hücrelerden salınan "Bağ doku büyüme faktörü" olan CTGF'dir. İnsülin ile muamele edilmiş stellat hücrelerde artmış CTGF m-RNA düzeyleri saptanmıştır. Karaciğer sirozu ve nonalkolik steatohepatitteki fibrozisten sorumlu bu aracı molekülün insülin ile arasındaki bu ilişki, hiperinsülineminin direkt fibrozis üzerindeki etkisini göstermesi bakımından önemlidir. TNF- α 'da CTGF salınımını arttırmaktadır (133-136). Leptin de fibrojenez indükleyen bir diğer aracı moleküldür (63).

GENETİK PREDİSPOZİSYON

Metabolik sendrom hastalarının %25'inde NASH saptanmıştır. Kişisel genetik ve çevresel faktörler NASH'e ilerlemede önemlidirler. Sorumlu genler: Obezitenin paterni ve magnitudünü belirleyen genler (11 beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1), insülin sensitivitesini belirleyen genler (PPAR-gamma), hepatik lipid depolanmasını içeren genler (apolipoprotein E, mikrozomal trigliserid transfer protein), yağ asidi oksidasyonunu içeren genler (CYPs, PPAR-alfa, acyl-Coa oksidase), sitokin genleri (Interlökin-4, Transforming

Growth Factor TGF-beta, IL-10, IFN-gamma, TNF-alfa), oksidatif stresi etkileyen genler (HFE, TNF-alfa) ve oksidatif stres cevabında protein kodlamasını içeren genleri (manganaz süperoksit dismutaz, uncoupling protein-2 (UCP-2)) içerir (137).

Tablo 2.4. NASH Temelindeki Aday Genler

<ul style="list-style-type: none">• Apo E ekspresyonu geni• Fosfohidrolaz sentezi geni (trigliserid sentezi kilit enzimi)• Hemokromatoz geni, HFE C282Y Mutantı H63D Mutantı• CYP2E1 i kodlayan gen• CYP4A ailesini kodlayan gen• Glutasyon S-transferaz M 10'u kodlayan gen• UCP-2 yi kodlayan gen• Asetil-CoA-oksidadı kodlayan gen• Tip1-kollajeni kodlayan gen
--

6. BİYOPSİ, TANI ve KLİNİK ÖNEMİ

Karaciğerde yağlanma ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans görüntüleme teknikleri ile saptanabilse de şu an için steatoz etiyojisini ve/veya steatoz steatohepatit ayırımı yapacak non-invazif bir metod yoktur. Transaminaz düzeyleri ile histoloji arasındaki zayıf ilişki olduğundan, bu iki durumu ayırt edecek tek yöntem ve altın standart karaciğer biyopsisidir. Zira steatoz iyi seyirli ancak steatohepatit son dönem karaciğer yetmezliği ve siroz riski taşıdığından biyopsi ile histolojinin ortaya konması önemlidir. Nonalkolik steatohepatitdeki tipik bulgular; makroveziküler steatoz, lobüller inflamasyon ve hepatosit balonlaşmasıdır. Lobülde lipogranulomlar, asidofil cisimcikler ve perisinüzoidal fibrozis tabloya eşlik edebilir.

Tablo 2.5. Makroveziküler Karaciğer Yağlanması Sebepleri

Nutrisyonel	Metabolik hastalıklar
Kwashiorkor GIS hastalıkları Pankreas hastalıkları Obezite İntestinal bypass TPN Açlık Hızlı kilo kaybı	Tip 2 Diyabet Galaktozemi Fruktoz intoleransı Wilson Hastalığı Tirozinemi Hiperlipidemi Abetalipoproteinemi Lipodistrofi/Lipoatrofi
Alkol	
İlaca bağlı	Diğer
Kortikosteroid Östrojen Amiodoron, salisilat Ca++ kanal blokerleri Tamoxifen Tetrasiklin Perhexiline	İnce barsak divertikülozu İdiopatik inflamatuvar barsak hastalıkları Kriptojenik Steatoz Viral hastalıklar Sistemik hastalıklar
Direkt hepatotoksik ajanlar	

Nonalkolik steatohepatitte evreleme ve derecelendirme prognoz ve tedaviyi belirlemede önemlidir.

Kriptojenik karaciğer sirozu Amerika'da önemli karaciğer ilişkili mortalite ve morbiditeden sorumludur. Artık nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının kriptojenik sirozun en önemli sebebi olduğu anlaşılmıştır. Tanısı geç konulduğu için daha yüksek mortalite riski taşımaktadır. İlk defa Caldwell ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kriptojenik karaciğer sirozu ile nonalkolik steatohepatit popülasyonunun neredeyse tamamen benzer olduklarını göstermişlerdir.

Poonavala ve arkadaşları, Ratzius ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda bu ilişkiyi daha da güçlendiren sonuçlar elde etmişlerdir. Kriptojenik karaciğer sirozu olan hastalarda, obezite ve diyabetin %90'larda, sadece obezitenin %73 ve sadece diyabetin %88 olduğu saptanmıştır (24,138,139). İyi seyirli basit steatozdan, kötü prognozlu steatohepatite klinik tablonun geçişinin saptanması ve durdurulması ileride oluşması, muhtemel siroz ve hatta karaciğer kanserinin önlenmesinde önemlidir. Şu an için

elimizde bu geçişi yakalayabileceğimiz tanı yöntemi yoktur. Tek rasyonel yaklaşım tekrarlayan karaciğer biyopsileridir. Bu sebeblerle hangi hastaların riskli olduğunun saptanması amacıyla yapılan çalışmalarda hastalık progresyonu öngörmede bağımsız risk faktörleri belirlenmiştir (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. NAYKH Progresyonunda Bağımsız Risk Öngürücöleri

<ul style="list-style-type: none">• İleri yaş• Obezite• Diyabet• İnflamasyon derecesinin artması• Hipertansiyon	<ul style="list-style-type: none">• AST/ALT > 1 olması• Demir birikimi• Steatozun derecesi• ALT'nin normalin 2 katından yüksek oluşu• Trigliserid 150 mg/dl üzeri
---	--

Kriptojenik karaciğer sirozu vakalarının %70-80'i nonalkolik yağlı karaciğer hastalığıdır. Hepatit C virüsüne bağlı karaciğer hastalığı prevalansının 2 katı nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansı vardır. Ancak nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı popülasyonunda ciddi kardiyovasköler, pulmoner ve malignite ilişkili mortaliteninde yüksek olduğu bilinmektedir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı mortalitesinin Child-A sirozu mortalitesinden 10 yıllık sürede daha iyi olmadığı bilinmektedir. Obezite ile ilişkili siroz mortalitesinin, hepatit C virüsüne bağlı siroz mortalitesinden 5-6 kat fazla olduğu sonucu olan çalışmalar vardır. Hatta obezitenin siroz mortalitesinde ciddi artışa sebep olduğu bir çok değişik popülasyonda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (139). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının doğal seyri ile ilişkili yapılan bir çalışmada 98 hasta ortalama 8 yıl izlenmiş ve bu hastaların %25'inde hepatosit nekrozu, ve/veya mallory cisimciği ve siroza gidiş saptanmıştır. Basit steatozlularda mortalite %2'lerde iken steatohepatitli bireylerde bu oran %11'lere çıkmaktadır (139). Progresyonda obezite ve insölin rezistansı anahtar rol oynamaktadır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı asla iyi huylu bir hastalık olmayıp erken tanı, takip ve tedavi gerektiren bir hastalıktır.

TANI

Şu an için karaciğerde yağlanma ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi teknikler ile saptanabilse de steatoz ile steatohepatit ayırımını yapabilecek noninvazif bir yöntem yoktur. Bu iki durumu ayırt edebilecek tek yöntem biyopsidir. Steatoz iyi seyirli bir tablo iken steatohepatit siroza kadar ilerleyebildiğinden bu ayırımın yapılabilmesi önemlidir. NAYKH da tipik histolojik bulgular; makroveziküler steatoz, lobüler inflamasyon ve hepatositlerde balonlaşmadır (140).

Tablo 2.7. NAYKH Sebepleri

<p>Metabolik sendrom</p> <ul style="list-style-type: none">• Obezite• Diyabet• Hiperlipidemi <p>İnfeksiyon</p> <ul style="list-style-type: none">• Hepatit C genotip3• HIV <p>İlaçlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Tamoksifen• Amiodorone• Coumadine• Östrojen• Glukokortikoid• Metotreksat• Tetrasiklin• Bleomisin	<p>Nutrisyonel bozukluk</p> <ul style="list-style-type: none">• Hızlı kilo kaybı• Jejuno-ileal bypass• Gastrik-bypass• Kwashiorkor ve marasmus• Total parenteral nutrisyon• İnflamatuvar barsak hastalığı <p>Doğuşsal metabolizma bozuklukları</p> <ul style="list-style-type: none">• Abetalipoproteinemi• Hipobetalipoproteinemi• Galaktozemia• Familyal hepatosteatoz• Herediter glukoz intoleransı• Wilson hastalığı• Homosistinüri
--	--

HİSTOLOJİ

NASH klinik olarak tanınmadığı için histolojik bulgu gereklidir. NASH histolojik tanımlaması; Karaciğer hasarının görüldüğü ancak alkol alımına bağlı olmayan karaciğer hastalığıdır.

Tablo 2.8. NASH Histolojik Bulguları

- Mikroveziküler yağlanma
- Makroveziküler yağlanma
- Hepatositlerin balonlaşması
- Karma hücreli periportal infiltrasyon
- Lobüler hepatit
- Tek hücre nekrozları, fokal nekrozlar
- Periselüler, perisinüzoidal fibroz
- Santral venin çevresinde tel örgüsü fibrozu
- Santral alanlar arasında ve bir periportal bölgeden diğerine uzanan fibroz septaları
- Karaciğer yapısının tümüyle değişmesi (siroz)
- Daha seyrek olarak sideroz

Histolojik kriterler üzerine çok fazla sayıda görüş birliği olmasa da Brunt klasifikasyonu patolojide şimdilik kabul edilmiştir (141).

Tablo 2.9. Brunt Klasifikasyon (Nonalkolik Steatohepatitte Hastalık Aktivitesinin Derecelendirilmesi Steatosisin Evrelendirilmesi)

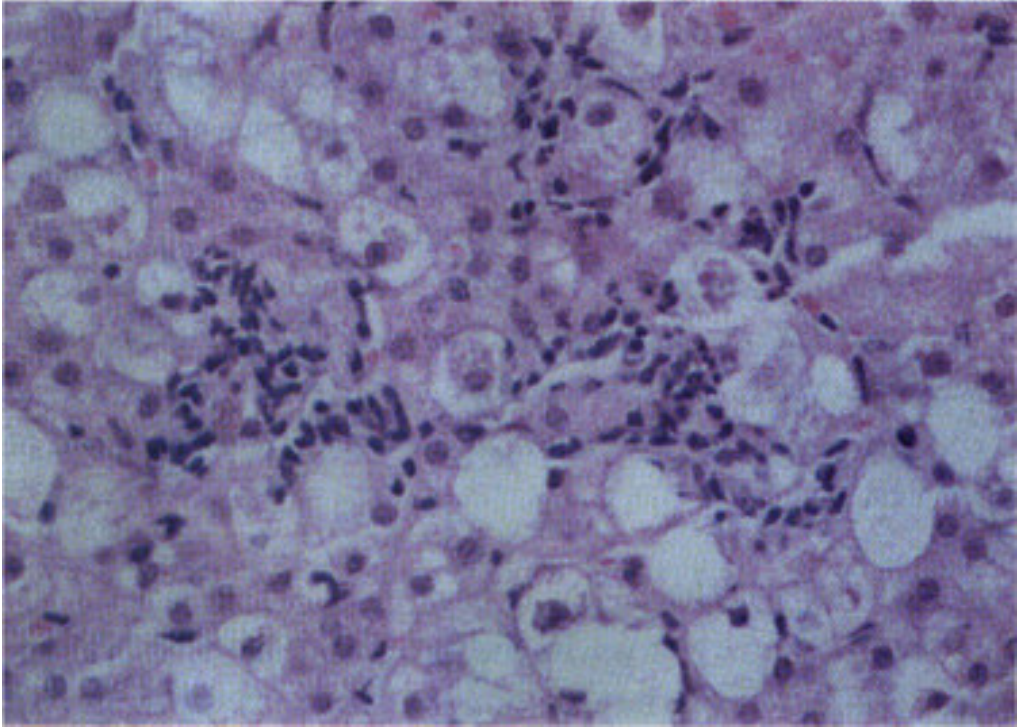
Grade	Tanımlayıcısı	Steatosis	Hepatosit Balonlaşması	Lobüler İnflamasyon	Portal İnflamasyon
1	Hafif	Esas olarak %5-33 Makroveziküler Lobüllerin %66'ya varan bir kısmını etkileyebilir.	Ara sıra, zon 3	Dağınık nötrofiller, ara sıra mononükleer hücreler	Yok veya hafif
2	Orta derecede	>%33 Herhangi bir derecede olabilir, genellikle miks makro ve mikroveziküler	"Belirgin" (veya kesin), zon 3	Balonlaşmış hepatositlerle ve perisellüler fibrozisle ilişkili nötrofiller saptanabilir, hafif kronik enflamasyon görülebilir.	Hafif veya orta derecede
3	Şiddetli	Tipik olarak >%66 (Panasiner) Çoğunlukla miks steatosis	Belirgin, baskın olarak zon 3	Dağınık akut ve kronik enflamasyon, zon 3 balonlaşma ve perisinüsoidal fibrozis alanlarında nötrofiller konsantre olabilir.	Hafif veya orta şiddette

Stage	Açıklama	Yorum
1	Zon 3 perivenüler, perisinüsoidal (perisellüler) fibrosis	Bu yerlerdeki fibrosis fokal veya yaygın olabilir.
2	Evre 1 değişiklikleri + periportal fibrosis	Periportal fibrosis fokal veya yaygın olabilir.
3	Köprüleşme fibrosisi	Fokal veya yaygın olabilir.
4	Siroz	Siroz

NASH histolojik olarak değerlendirilmesinde bir standardizasyon olmadığından bulgular, değerlendiren kişilere göre değişebildiğinden, yapılan çalışmalarda bazı sonuçlara kuşku ile bakılmaktaydı. Bu nedenle klinik çalışmalarda standardizasyonu sağlamak amacı ile NASH araştırma komitesi tarafından yeni bir skora sistemi geliştirildi (Tablo 2.10) (142).

Bu skora sisteminde steatoz, inflamasyon, hepatoselüler hasar, fibrozis ve diğer olmak üzere toplam 14 histolojik özellik değerlendirilerek skora yapılmış olup erişkin hastalar için yağlanma, balonlaşma, lobüler

inflamasyon, fibrozis ve lipogranülomun bulunmaması NASH tanısı için bağımsız belirleyiciler olarak bulunmuştur. Ayrıca “NAS” (NAYKH aktivite skoru) olarak tanımlanan ve makroveziküler yağlanma+lobüler, inflamasyon+balonlaşma puanlarının toplamından oluşan skorun 5 ve üzerinde bulunması stetaohepatit tanısı, 3-4 puan olası steatohepatit-tanımlanamayan grup ve <3 puan ise yağlanma olarak kabul edilmiştir.



Resim 2.6. Karaciğerde Yağlanma Bulgularının Histolojik Görüntüsü

Tablo 2.10. NAYKH Çalışma Grubu Skorlama Sistemi

Steatozis	Grade	>%5	0
		%5-%33	1
		%34-%66	2
		>%66	3
	Lokalizasyon	Baskın olan	
		Zon 3	0
		Zon 1	1
		Azonal	2
	Mikroveziküler yağlanma	Panasiner	3
		Yok	0
Fibrozis	Evre	Var	1
		Yok	0
		Perisüzoidal veya periportal	1
		Hafif, zon 3, perisünizoidal	1A
		Orta, zon3, perisinüzoidal	1B
		Portal/periportal	1C
		Perisünizoidal ve portal/periportal	2
		Köprüleşme fibrozisi	3
İnflamasyon	Lobüler	Siroz	4
		Yok	0
		< 2 her x200 alan	1
		2-4 her x200 alan	2
	Mikrogranülom	>4 her x200 alan	3
		Yok	0
	Geniş lipogranülom	Var	1
		Yok	0
	Portal inflamasyon	Var	1
		Yok ya da minimal	0
Karaciğer Hücre Hasarı	Balonlaşma	Minimalden daha belirgin	1
		Yok	0
		Hafif	1
	Asidofil cicimcik	Belirgin	2
		Yok	0
	Pigmente makrofaj	Var	1
		Yok	0
	Megamitokondri	Var	1
		Yok veya nadir	0
Diğer Bulgular	Mallory cisimciği	Belirgin	1
		Yok veya nadir	0
	Glikojenlenmiş nükleus	Belirgin	1
		Yok veya nadir	0

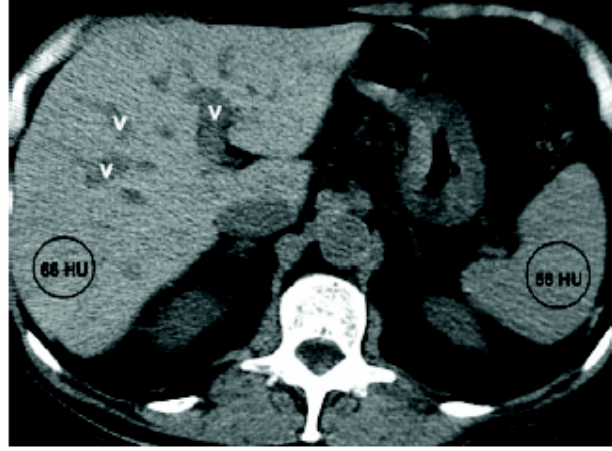
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Ultrasonografik incelemede yağlı karaciğerde, diffüz bir ekojenite artışı görülür. Normal karaciğerin ekojenisitesi renal korteksin veya dalağınkine eşittir veya onların ekojenisitesini biraz geçmektedir. İntrahepatik damarlar keskin sınırlıdır ve karaciğerin posterior tarafları iyi bir şekilde görülmektedir. Karaciğerin ekojenisitesi renal korteksin veya dalağınkine geçecek olursa ve ultrason dalgasında bir zayıflama, diaframın tanımlanmasında bir kayıp ve intrahepatik doku mimarisinin ana hatlarında yeterince ortaya çıkartılamama durumu söz konusuysa yağlı karaciğer tanısı konabilir. Yalancı pozitif yorumlamalardan kaçınabilmek için, bu kriterlerden bir veya ikisinin karşılanması gerekmektedir. Steatozda USG'nin duyarlılığı %89-95, özgülüğü %84-93 iken, fibroziste bu oran sırası ile %57-77 ve %84-93 arasında değişmektedir. USG ile yağlı karaciğer, ancak yağ oranı %25-30 ise saptanır (143,144).

Kontrastsız BT'de normal karaciğerin, dalaktan ve kandan biraz daha fazla atenüasyonu söz konusudur ve intrahepatik damarlar nisbeten hipotenüe yapılar kadar görülebilir olmaktadır (Şekil 2.7). Karaciğerin atenüasyonu dalağınkinden en az 10 Haunsfield Unite (HU) daha azsa veya karaciğerin atenüasyonu 40 HU'dan daha azsa yağlı karaciğer tanısı konabilir. Şiddetli karaciğer yağlanması durumlarında intrahepatik damarlar, yağ içeren karaciğer dokusuna göre hiperatenüe olarak görülebilirler. Bu konuda diğer BT kriterleri de savunulmuştur. Örneğin Ricci ve arkadaşları karaciğer-dalak atenüasyon oranını ölçmüşler ve bu oranın 1'den az olmasını yağlı karaciğerin bir göstergesi olarak yorumlamışlardır. Bu grup ayrıca, bu iş için ayrılmış yağ kalibrasyon fantomlarıyla konjuge bir şekilde kontrastsız BT uygulayarak karaciğerdeki yağı da ölçmüşlerdir (143,144).

Kontrast maddeyle zenginleştirilmiş BT'de karaciğer ve dalağın atenüasyon değerlerinin karşılaştırılması yağlı karaciğer tanısı için güvenilir değildir çünkü, karaciğerin ve dalağın görünümleri arasındaki farklılıklar zamanlamaya ve tekniğe bağlı olarak değişmekte ve normal ve anormal atenüasyon değer aralıkları arasında bir örtüşme olmaktadır. Kontrast BT'de

mutlak atenüasyon 40 HU'dan azsa yağlı karaciğer tanısı konabilir ancak bu eşik sınırlı bir duyarlılığa sahiptir.



Şekil 2.7. Kontrastsız BT'de karaciğerin normal görünümü. Karaciğer atenüasyonu (66 HU) dalağınkinden (56 HU) hafifçe daha yüksektir ve intrahepatik damarlar (v) karaciğerle karşılaştırıldığında hipoatenüe görünmektedir.

Manyetik rezonans inceleme sonuçları bilgisayarlı tomografi tetkiki görüntüleri ile koreledir. Faz kontrast MR incelemesi ile fibrozis derecesi saptanabilmektedir. Fakat hiçbir noninvazif yöntem inflamasyon hakkında bilgi vermemektedir. Bu tetkiklerin hiçbiri ile steatozis steatohepatit ayrımı yapılamamaktadır (35,143-146).

KLİNİK

Steatoz genelde benign seyrederken, steatohepatit karaciğer yetmezliği siroz ve hepatosellüler kansere ilerleyebilir (24,25). Cadwell ve ark. yaptıkları çalışma ile kriptojenik karaciğer sirozu hastalarının NAYKH popülasyonu ile neredeyse aynı olduklarını göstermiştir. 132 NAYKH olan bireylerde 18 yıllık bir takip çalışmasında biyopside tip 2-3-4 NAYKH olanlarda %22 siroz gelişirken, sadece steatoz olanlarda % 4 siroz geliştiği

saptanmıştır (15). Yapılan yeni bir araştırmada NAYKH'da siroza ilerleme %15 bulunmuştur (147). Hastalığın basit steatozdan siroza ilerlemesinin saptanmasında tek rasyonel yaklaşım, tekrarlayan karaciğer biyopsilerdir. Bu nedenden hangi hastaların riskli olduğunun saptanması önemlidir. Bu sebeple bağımsız risk faktörleri belirlenmiştir (Tablo 2.6.).

7. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI, STEATOHEPATİT ve METABOLİK SENDROM

NAYKH temel olarak obezite, diyabet, dislipidemi ve insülin direnci ile yakın ilişki içinde olan bir hastalıktır.

Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP,ATPIII) verilerine göre;

- 1) Açlık kan şekeri >100 mg/dl veya Diyabet varlığı,
- 2) Trigliserid >150 mg /dl veya ilaç kullanımı,
- 3) HDL-K kadında < 40 mg/dl, erkekte < 50 mg/dl veya ilaç kullanımı,
- 4) Bel çevresi kadında >88 cm, erkekte >102 cm,
- 5) Kan basıncının >130/85 mmHg olması veya ilaç kullanımı.

Bu 5 kriterden üçünün saptanması metabolik sendrom olarak kabul edilmektedir (148).

Artan obezite ve artan insülin direnci ile metabolik sendrom hastalarında kardiovasküler mortalite ve kriptojenik siroz riski artmıştır (149). NAYKH bu açıdan multidisipliner bir yaklaşımla yakın takip ve tedavi gerektirmektedir.

8. TEDAVİ

Tedavide önceliği egzersiz ve diyet almalıdır. Kilo verme ile genellikle karaciğerde olan yağ infiltrasyonunun derecesi azalır. Kilo verme, serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) değerleri üzerinde anlamlı iyileşme sağlar (150). Ancak hızlı kilo vermeden sakınılmalıdır, çünkü bunun bizzat kendisi yağlanmaya sebep olur. Haftada 1 kg aşmayan kilo kaybı önerilir. Güncel bir çalışmada 15 NASH hastasının 9'unda diyet ile yanıt alınmıştır (151).

Nonalkolik Steatohepatitte İlaç Tedavisi

- 1.Lipid düşürücü ajanlar
- 2.İnsülin duyarlılığını arttıran ajanlar
- 3.Hepatoprotektif ajanlar

1. Lipid düşürücü ajanlar:

a. Gemfibrozil: Trigliserid üretimini azaltırken VLDL klirensini artırır. 600 mg/gün 1 ay kullanılanlarda ALT'de anlamlı düşüşler sağlar (152).

b. HMG CoA Redüktaz İnhibitörleri: Biyopsi kontrollü çalışmalarda steatozu düzelttiği, nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozisde gerileme yaparken ALT'de ise minimal düşmeye yol açtığı gösterilmiştir (153).

2. İnsülin duyarlılığını arttıran ajanlar:

a. Metformin: Değişik etki mekanizmaları ile glukoz kullanımını artırır, serum lipid düzeylerini düşürür. Lipid ve glukoz metabolizmasında hücrenel düzenleyici rolü olan protein kinazı aktive eder. Yağ asidi oksidasyonunu artırır, lipojenik enzim salınımını azaltır, insülin direncini iyileştirir hem NASH oluşturulmuş ratlarda hem de NASH'li insanlarda olumlu etkileri görülmüştür. Ratlarda yapılan çalışmada, hepatomegalide gerileme, aminotransferaz yüksekliklerinde düzelme ve TNF- α salınımında azalmaya yol açtığı

saptanmıştır (154). İnsanlarda, transaminaz değerinde normale dönüş, insülin direncinde iyileşme ve karaciğer hacminde %20 azalma sağlanmıştır (155). 36 hasta, 1700 mg/gün metformin + diyet ile sadece diyet alan grup karşılaştırıldığında metformin alan grupta biyokimyasal düzelme ve C-peptid, insülin düzeyleri düşerken nekroinflamasyonda değişiklik olmamıştır (156). Diğer bir çalışmada histolojik parametreleri (steatozis, nekroinflamasyon, fibrozis) diyetten bağımsız düzelttiği gösterilmiştir (3).

b. Tiyazolidinedionlar: PPAR-gamma ligandı olarak etki eden ve yağ dokuda insülin duyarlılığını arttıran ilaçlardır. Ayrıca leptin ve TNF- α 'nın ekspresyonunu inhibe ederler. Bu grupta pioglitazone ve rosiglitazone kullanımdadır. Bu ilaçlarla ilgili olumlu çalışmalar bildirilmiştir.

Rosiglitazon: NAYKH'da insülin direnci olayın baş sorumlusu gibi görünmesi nedeni ile buna etkili olan ilaçların tedavide başarılı bir sonuç vereceği düşünülmektedir. Rosiglitazone ile yapılan çalışmalarda ilacın insülin sensitivitesini düzelttiği, inflamatuvar kaskad ve fibrozis üzerine direkt down-regulasyon etki gösterdiği ortaya konmuştur. 30 hastada rosiglitazone 4 mg 2x1 kullanılarak 22 hastanın tedavi öncesi ve sonrası histolojik kesitlerinde %45 anlamlı iyileşme saptanmış. Tedavi süresi ve tedavinin kesilmesinden 6 ay sonrasına kadar transaminazlarda düzelme sağlarken, bundan sonra enzimler tekrar tedavi öncesi düzeylere ulaşmıştır (157). Diğer bir çalışma 18 diyabet olmayan, NAYKH olan hastalara pioglitazon 30 mg/gün ile 2/3 hastada anlamlı histolojik gerileme görülmüştür (158). En önemli yan etkisi olan kilo alımı, %72 hastada görülüp, ortalama 3.5 kg artış olmuştur (159).

3. Hepatoprotektif ajanlar

a. Ursodeoksikolik asit: İmmünomodülatör, direkt sitoprotektif (karaciğer hücre membran stabilizasyonu) ve antiapoptotik etkisi vardır (160). NASH'te tedaviye yönelik en çok çalışma yapılan ilaçtır. Çalışmaların sonuçları

benzerdir. Transaminaz düzeyleri ve steatozda anlamlı iyileşmeler sağlar, fakat histopatoloji üzerine olan etkisi farklı bulunmuştur.

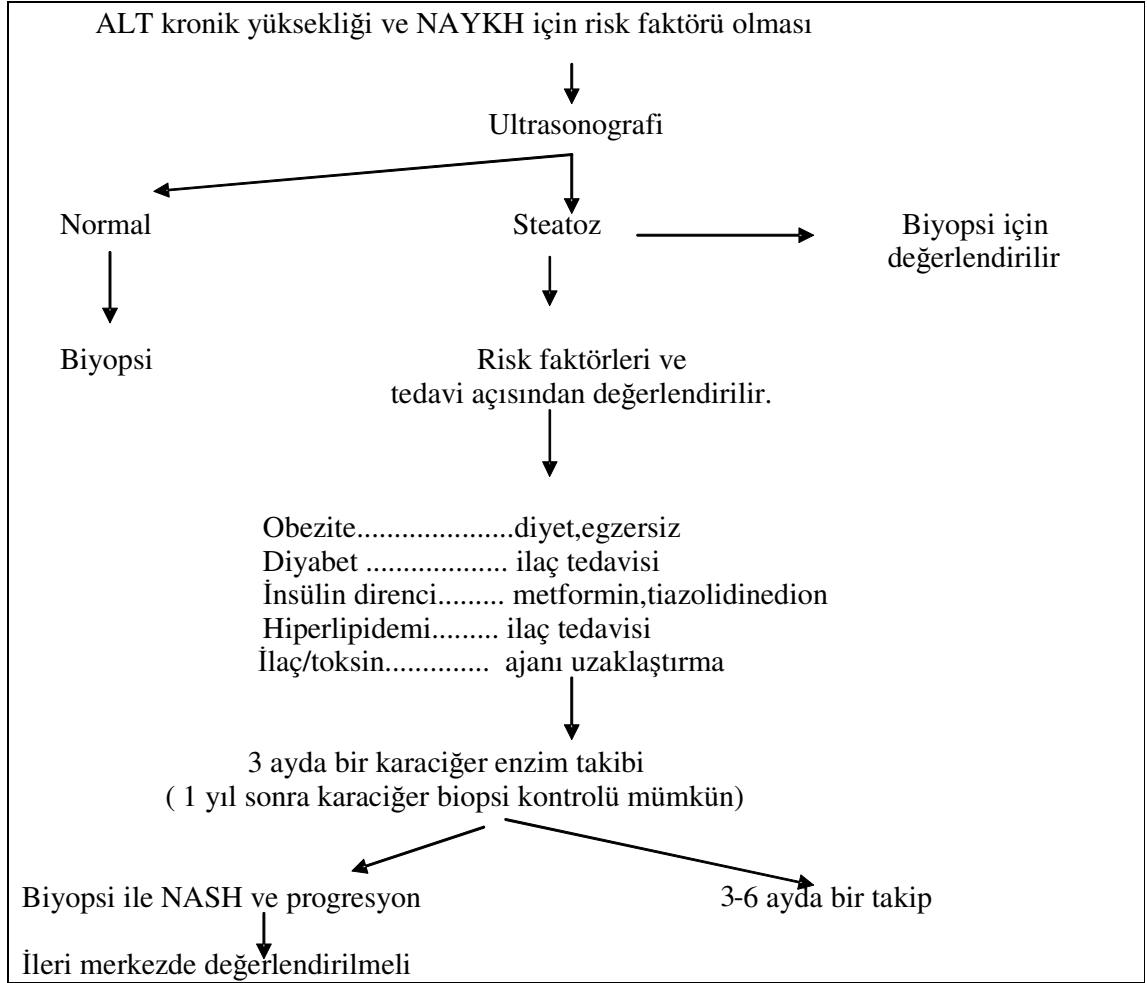
b. Demirin azaltılması: Demir NASH patogenezinde oksidatif stres ve hepatik fibrozis üzerine rol oynar. Diğer taraftan bu hastalarda hiperferritinemi ve hafif demir yüklenmesi sıklıkla bulunur. Bu açıdan demirin azaltılması teorik olarak işe yarayabilir. Yapılan çalışmalarda flebotomi ile demirin azaltılması, NAYKH'da da olumlu sonuçlara yol açtığı bulunmuştur (161).

4. Antioksidan tedavi

a. E vitamini: NASH patogenezinde P4502E1 gibi enzim aktivasyonu, karaciğer dokusunda birikimi, serbest radikallere bağlı hepatoselüler hasarın gösterilmiş olması tedavide antioksidanların kullanılabileceği fikrini doğurmuştur. E vitamini önemli bir endojen antioksidan olup, oksidatif stresi azaltabilir. Yapılan çalışmada transaminazlarda düzelme sağlamış olup USG ile yağlanmada gerileme sağlamamıştır (162).

b. N-asetilsistein: Karaciğerde glutatyon düzeylerini arttırır, organı oksidatif stresten korur. Biyopsi kontrollü bir çalışmada (1000 mg/gün 3 ay süreyle) hastalarda, enzimatik ve histolojik düzelme sağladığı bildirilmiştir (163).

Tablo 2.11. NAYKH'da Takip ve Tedavi Protokolü



III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Yaptığımız çalışma prospektif olarak yürütülmüş olup 2006-2007 yılları arasında, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniğinde, Radyoloji AD'da Batın USG ve Batın BT'de yağlı karaciğer saptanan olguları kapsamaktadır. NYKH'nda glukoz metabolizma bozukluklarını değerlendirmek ve insülin direncini araştırmak üzere, laboratuvar tetkikleri sonrasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptanmayanlar steatoz grubu, bozukluk saptananlar yüksek karaciğer enzimli (YKE) steatoz grubu olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada karaciğer biyopsisi gold standart olarak kabul edilmiştir, Ancak hastaların bir kısmı biyopsiyi kabul etmemiştir. Biyopside yağlı alana gelememe, her hastada yeterli derinlik ve kalınlık elde edilememesi gibi riskler mevcuttur. Tüm hastalara biyopsi yapılamadığından, çalışma, steatoz ve YKE steatoz şeklinde iki grup olarak değerlendirmeye alınmıştır. Hastalar NASH olarak adlandırılmamıştır.

ALT düzeyi fibrozisle ilişkili görülmemiştir, ancak steatohepatit ciddiyeti ile koreledir. Histoloji gold standart olarak kabul edildiğinde diğer yöntemler %56 duyarlılıktadır. Karaciğer biyopsisi yapıldığında steatoz tanısı konulan hastaların biyopsi sonrası NASH tanısı alması %14 değişmektedir. Ancak biyopsi yapılması kararı hasta ile birlikte verilmektedir (164).

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri şöyledi:

- 18-65 yaş arası hastalar
- Batın USG ve Batın BT'de yağlı karaciğer saptananlar
- Diğer karaciğer hastalıkları ekarte edilmesi
- Etik kurul tarafından da onaylanan onam formunu okuyup çalışmaya girmeyi kabul edenler

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri ise şöyledi:

- Alkol kullanımı,
- Gebelik,
- Belirgin sistemik hastalığı olanlar (kardiyovasküler hastalık, böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık, şiddetli koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon),
- Onkoloji hastası olanlar ve onkolojik tedavi görenler,
- Son 2 ay içinde major operasyon geçirenler,
- Parenteral (PE) nütrisyon alan hastalar,
- Hepatotoksik olabilecek ilaç kullananlar,
- Ek olarak başka bir karaciğer hastalığı olmayanlar.

77 gönüllü olgudan 11 hasta çalışma dışı kalmış, 66 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 40 (%60.6)'sı steatoz 22 (%55) kadın, 18 (%45) erkek, 26 (%39.4)'ü YKE steatoz olan 15 (%57.7) kadın, 11 (%42.3) erkek, hasta onam formları alınarak çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalara diyet uzmanı tarafından beslenme ve egzersiz programı verilmiştir.

3 ay sonra karaciğer enzimleri tekrarlandı, enzimlerde 3 ay içinde en az 2 kez transaminazı yüksek olan steatozlu hastalar, yüksek karaciğer enzimli (YKE) steatoz olarak kabul edilerek çalışmaya dahil edildi.

Öykü ve fizik bakı yapılarak Tablo 3.1'deki parametreler saptandı ve sabah aç alınan serumdan laboratuvar parametreleri araştırıldı.

Tablo 3.1. Hastalardan Öykü ve Biyokimyasal İnceleme ile Saptanan Parametreler

Öykü Değişkenleri	Biyokimyasal Değişkenler
Yaş	Açlık ve Tokluk Kan Şekeri
Cinsiyet	Kan Lipid Profili
Koroner Arter Hastalığı Öyküsü	AST
Diyabet Öyküsü	ALT
Polikistik Over Hastalığı	GGT
Alkol Öyküsü	ALP
Sürekli kullandığı ilaçlar	Açlık İnsülin
USG ile karaciğer parankim paterni	Total Protein, Albümin
BT ile karaciğer parankim paterni	Total Bilirubin
	Direk Bilirubin
	Üre, Kreatinin
	Ürik Asit
	Demir
	TDBK
	Ferritin
	Tiroid Fonksiyon Testleri
	Otoimmün Markerlar
	Hepatit Markerları
	Hemogram
	Bakır
	Seruloplazmin
	Alfa 1 antitripsin
	LDH
	Kreatinin kinaz
	Sedimentasyon
	CRP

3.2. KAN ÖRNEKLERİ :

Oniki saat açlık sonrası sabah venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri, 30 dakika içerisinde +4 °C 'de 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -80 °C'de saklandı.

Kan Şekeri: Kan şekeri değeri Time-endpoint metod ile Berkman Coulter Synchron Systems Unicell DxC 800 Clinical cihazı ile ölçüldü. Normal değer: 74-118 mg/dl kabul edildi.

AST ve GGT enzimatik metod, ALT ve ALP kinetik metod, Total Protein ve Kreatinin timed end point biüret metod, Albümin end point metod, Üre enzimatik metod, Ürik Asit, Demir, TDBK timed end point metodu, LDH ve CK enzimatik rate metod ile Berkman Coulter Synchron Systems Unicell DxC 800 Clinical cihazı ile ölçüldü.

İmmunglobulinler (IgA, IgG, IgM) ve CRP İmmuno- Turbidimetry metodu, Total Bilirubin ve Direk bilirubin Diaza reaksiyonu ile time end point metodu ile Berkman Coulter Synchron Systems Unicell DxC 800 Clinical cihazı ile ölçüldü.

Tirod Fonksiyon Testleri (FT3, FT4, TSH, Anti T, Anti M), Ferritin, B12, Folik Asit (FA) ve Hepatit Markerları elektrokemilüminesans yöntemiyle Roche E170 modular system cihazı ile ölçüldü.

Hematolojik parametreler laser yöntemle Berkman Coulter cihazı Gens modeli ile, Sedimentasyon Alifax cihazı ile ölçüldü.

3.3. KARACİĞER BİYOPSİSİ

Karaciğer biyopsisi Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi (CBÜTF) Gastroenteroloji Kliniği'nde ultrasonografi eşliğinde hepafix iğne ile perkutan karaciğer biyopsisi yapıldı. Alınan en az 15 mm boyutundaki örnekler alınmaya çalışıldı. Hastaların CBÜTF Patoloji AD'da incelendi.

Elde edilen biyopsiler formalin ile fikse edilip, parafinde bloklanarak; hematoxilen eozin, mason trikrom, demir ve retikülin ile rutin boyama

uygulandı. Patoloji preparatları Brunt Klasifikasyon skorlama sistemine göre değerlendirildi (141) (Tablo 2.9).

3.4. LİPİD METABOLİZMASI

Hastalarda lipid profilini değerlendirmek amacıyla bir gecelik açlığı takiben serum bazal kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeyleri saptandı. Hastaların serumundan lipoprotein fraksiyonları amacıyla lipoprotein elektroforezi yapıldı.

Total Kolesterol: Total kolesterol düzeyi Time-endpoint metod ile Berkman Coulter Synchron Systems Unicell DxC 800 Clinical cihazı ile ölçüldü. (Normal değer: 50-200 mg/dl)

Trigliserid: Trigliserid düzeyi Time-endpoint metod ile Berkman Coulter Synchron Systems Unicell DxC 800 Clinical cihazı ile ölçüldü. (Normal değer: 50-200 mg/dl)

HDL: HDL kolesterol düzeyi direkt HDL-kolesterol metodu ile homojenöz yöntemle Berkman Coulter Synchron Systems Unicell DxC 800 Clinical cihazı ile ölçüldü. (Normal değer: 40-60)

LDL: LDL kolesterol düzeyi direkt LDL-kolesterol metodu ile Berkman Coulter Synchron Systems Unicell DxC 800 Clinical cihazı ile ölçüldü. (Normal değer: 0-130)

Lipoprotein (a), Apolipoprotein A-1 (Apo A) ve Apolipoprotein B (Apo B): Serum lipoprotein (a); particle enhanced immunoturbidimetrik yöntemle, apo A ve B düzeyleri; immunoturbidimetrik yöntemle Roche Diagnostik Cobas İntegra 800 cihazı ile ölçüldü. (Apo A normal değeri 1.04-2.02 g/L, Apo B normal değeri 0.66-1.33 g/L, Lip (a) normal değeri 0-30 mg/dl)

3.5. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Hastaların hepsinde Tablo 3.2'de görülen antropometrik parametreler değerlendirildi. Olguların hepsinin açlık vücut ağırlıkları (VA) alındıktan sonra,

boyları ölçülerek VA (Kg)/boy (m)² formülü kullanılarak, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) hesaplandı. Yağ İndeksi ölçümü için OMRON marka body fat monitör BF306 cihazı kullanıldı.

Tablo 3.2. Ölçülen Antropometrik Parametreler

Boy (cm)
Kilo (Kg)
VKİ (Vücut Kitle İndeksi)
Bel (cm)
Kalça (cm)
WHR (Waist Hip Ratio) (Bel Kalça Oranı) (Üst vücut yağlanması)
Yağ İndeksi

Boy: Hastaların ayakkabıları çıkarılarak ölçüldü.

Kilo: Üzerindeki kalın giysiler çıkarılarak ölçüldü.

VKİ: Vücut ağırlığı (Kg), boy'un (m) metrekaresine bölünerek elde edilmiştir.

Bel: Umbilikus hizasından ölçüldü.

Kalça: Trochanter majorlerin hizasından ölçüldü.

Bel-Kalça Oranı: Bel çevresinin, kalça çevresine bölünmesi ile elde edildi.

Tablo 3.3. VKİ Sınıflandırması

Zayıf	<18.5
Normal	18.4-24.9
Kilolu	25-29.9
Obezite	
Sınıf 1	30.0-34.9
Sınıf 2	35.0-39.9
Sınıf 3*	≥40.0

*(Morbid Obezite)

3.6. GLUKOZ METABOLİZMASI VE İNSÜLİN DİRENCİ

Tanımlar:

Glukoz Metabolizma Bozukluğu: Açlık kan şekeri 110 mg/dl ve üstü olan olgulara en az 10 saatlik açlık sonrası 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. 2. saat kan şekeri 200 mg/dl ve üstü olan hastalar diyabet, 140-199 mg/dl arası olan hastalar bozulmuş glukoz toleransı, 140 mg/dl altı olanlar normal olarak kabul edildi. Açlık kan şekeri 110-126 mg/dl saptananlar bozulmuş açlık glukozu tanısı aldı.

İnsülin: Serum insülin düzeyleri immunassay yöntemiyle Diagnostic Products Corporation, Immulite 2000 cihazı ile ölçüldü. (Normal değeri: 2.6-24.9 µU/ml)

İnsülin direnci: 'Homeostasis model assessment – IR (HOMA-IR) ile : $[(\text{açlık insülin(MÜ)} \times \text{açlık kan şekeri-mmol/dl})/22.5]$ ile hesaplanarak ≥ 2.7 değeri insülin direnci olarak kabul edildi. Açlık glukozu mg/dl'den mmol/l'ye çevrilmek için 0.0555 ile çarpıldı.

3.7. RADYOLOJİ

Hastaların batın ultrasonografisi ile karaciğer yağlanmalarının derecesi çalışmanın başında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD'da yapılan ultrasonografi ve üst batın BT ile değerlendirildi.

Batın USG'nunda dalak ve böbreğe göre grade'leme yapıldı. Batın BT'de karaciğer ve dalağın atenüasyonu hesaplandı, bunun için 1 cm² olacak şekilde karaciğer parankiminde sirküler damarlardan uzak homojen bir alan seçildi. Karaciğer parankiminden sağ lob anterior, posterior, sol lob lateral ve medial segmentlerden birer ölçüm yapıldı. Her biri ayrı ayrı HU olarak kaydedildi ve ayrıca hepsi toplanıp ortalaması alınarak karaciğerin ortalama atenüasyon değeri belirlendi. Dalak için de benzer şekilde üst ve alt pollerden birer ölçüm yapıp ayrı ayrı kaydedildi ve ortalaması alınarak dalak atenüasyon değeri HU olarak saptandı. Karaciğerin atenüasyonu dalağinkinden en az 10 Haunsfield Unite (HU) daha azsa yağlı karaciğer

tanısı konuldu. Ayrıca dalak- karaciğer atenuasyon oranı da ölçüldü ve bu oranın 1'den az olması yağlı karaciğerin bir göstergesi olarak ayrıca kaydedildi. Steatoz ve YKE steatoz grupları için USG ve BT bulguları (karaciğer-dalak HU, karaciğer/dalak HU) sayısal değerleri tablo olarak kaydedildi. Bu radyolojik bulgular steatoz ve YKE steatoz grupları arasında istatistiki olarak karşılaştırıldı.

Tüm hastalar bilgi onam formları alınarak bu çalışmaya dahil edilmiştir ve karaciğer biyopsisini kabul eden hastalara ayrı bir onam formu imzalatılmıştır. Ayrıca tüm hastalar diyetisyenle görüştürülmüş, beslenme ve egzersiz programları verilmiştir.

3.7. İSTATİSTİK

Hasta verileri Microsoft Excel dosyasına kaydedildi. Sonuçların değerlendirilmesinde SPSS 13.0 bilgisayar programı kullanıldı. Tüm değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. $P < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Tüm sayısal veriler ortalama \pm SD olarak verildi. Çalışmanın istatistiksel analizlerinde Chi square, Mann-Whitney U testi kullanıldı.

IV. BULGULAR

4.1. TÜM HASTALARIN BULGULARI

Çalışmaya toplam 77 hasta dahil edilmiş, 11 (%14) hasta çalışmaya devamsızlık nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Hastaların 66 (%86)'sı çalışmayı tamamlamıştır. Çalışmayı tamamlayan hastaların 40 (%60.6)'ında steatoz, 26 (%39.4)'sında YKE steatoz mevcuttu ve bu karakteristik özellikler Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların gruplara göre dağılımı

	Hasta sayısı (%)
YKE Steatoz	26 (39.4)
Steatoz	40 (60.6)
Toplam	66 (100)

66 hastanın 59 (%89.4)'una kontrastsız üst batın BT çekilmiş, 7 (%10.6)'sine çalışmaya devamsızlık nedeniyle BT çekilememiştir. BT çekilen hastaların 34'ü steatoz, 25'i YKE steatoz idi. Hastaların 20 (%30.3)'sine biyopsi yapılmıştır, bu hastaların 8'i steatoz, 12'si YKE steatoz grubuydu. Biyopsisi yapılan YKE steatoz hastalarının 10 tanesinin NASH derecesi sırasıyla derece 1, 7 hastada, derece 2, 1 hastada, derece 3, 2 hastada mevcuttu, diğer hastalara derecelendirme yapılamadı. Veri sayısının az olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamadı.

66 hastanın 37 (%56.1)'si kadın, 29 (%43.9)'u erkekti. İnsülin rezistansı ile ilişkili hastalıklar sorgulandığında 1 (%1.5) hastada koroner arter hastalığı, 11(%16.6) hastada diyabet varlığı saptandı. Üst batın USG'de 27 (%51) hastada grade 1, 22 (%41.5) hastada grade 2, 4 (7.5) hastada grade 3 saptandı. Hipertansiyon 17 (%25.8), dislipidemi 32 (%48.5), DM 11

(%14.3) hastada mevcuttu. 4 (%5.2) hastada tetkikler sırasında diyabet tanısı konuldu ve bu hastalar diyabet takibi açısından Endokrinoloji Polikliniği'ne yönlendirildi. Açlık kan şekeri 110 mg/dl üzeri saptanan olgulara 75 gr glukoz ile OGTT yapıldı ve 11 (%14.3) hastada bozulmuş açlık glukozu, 6 (%7.8) hastada bozulmuş glukoz toleransı saptandı ve yine bu hastalar da takip açısından Endokrinoloji Polikliniği'ne yönlendirildi. Bu veriler Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Tüm hastaların özellikleri

	N	%
Cinsiyet		
Kadın	37	56.1
Erkek	29	43.9
İlişkili Hastalık		
Koroner arter hastalığı	1	1.5
Diyabet	11	14.3
Polikistik over hastalığı	0	0
USG'de Yağlanma		
Grade 1	27	51
Grade 2	22	41.5
Grade 3	4	7.5
Hipertansiyon Öyküsü	17	25.8
Dislipidemi Öyküsü	32	48.5
Diyabet	11	14.3
Yaş	48±9	
Yeni Tanı Diyabet	4	5.2
Bozulmuş açlık glukozu	11	14.3
Bozulmuş glukoz toleransı	6	7.8

Hastaların yaş ve antropometrik ölçümleri Tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Tüm hastaların yaş ve antropometrik ölçümleri

	Ortalama ± SD
Yaş	48±9
VKİ (kg/m²)	32.0±5.1
Boy (cm)	163±9
Kilo (kg)	84.71±12.48
Bel/kalça	0.97±0.07
Bel (cm)	110±11
Kalça (cm)	114±10
Yağ İndeksi	35,0±8.4

Glukoz metabolizması değişkenleri Tablo 4.4., Lipid profili değişkenleri Tablo 4.5.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Tüm hastaların glukoz metabolizması değişkenleri

	Ortalama ± SD
AKŞ (mg/dL)	111±20
İnsülin (µU/mL)	14.23±5.73
TKŞ (mg/dL)	126±36
OGTT-0. saat (mg/dL)	112±6.8
OGTT-2. saat (mg/dL)	134±36.5
HOMA	3.91±1.77

Tablo 4.5. Tüm hastaların lipid profili değişkenleri

	Ortalama ± SD
TG (mg/dL)	156±114
Kolesterol (mg/dL)	204±38
HDL (mg/dL)	49±15
LDL (mg/dL)	125±34
Lip a (mg/dL)	21.02±21.96
Apo A (g/L)	7.44±30.28
Apo B (g/L)	7.50±26.93

Karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, demir testleri ve tiroid fonksiyon testleri Tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Tüm hastaların biyokimyasal parametreleri

	Ortalama ± SD
AST (U/L)	34±23
ALT (U/L)	46±42
Total protein (g/dL)	7.4±0.4
Albümin (g/dL)	4.2±0.3
Total bilirubin (mg/dL)	0.7±0.3
Direk bilirubin (mg/dL)	0.1±0.1
GGT (U/L)	35±26
ALP (U/L)	76±18
Üre (mg/dL)	27±8
Kreatinin (mg/dL)	0.7±0.2
Ürik asit (mg/dL)	5.4±1.4
Demir (µg/dL)	85±39
TDBK (µg/dL)	286±74
Transferin satürasyonu (%)	37.12±39.87
Ferritin (ng/mL)	103.33±138.68
FT3 (pg/mL)	3.18±0.43
FT4 (ng/dL)	1.24±0.19
TSH (µIU/mL)	1.72±1.20
Anti T (IU/mL)	66.62±105.4
Anti M (IU/mL)	37.69±79.07

Hematolojik parametreleri Tablo 4.7.'de, diğer parametreler ise Tablo 4.8.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Tüm hastaların hematolojik parametreleri

	Ortalama± SD
WBC (µL)	7775±2117
RBC (x10⁶/µL)	4.99±0.50
Hb (g/dL)	14.1±1.5
Htc (%)	42.9±3.7
Plt (x10³/µL)	267±73
MCV (fL)	86±6
Lenfosit (%)	34±9
Neutrofil (%)	55±9

Tablo 4.8. Tüm hastaların diğer parametreleri

	Ortalama ± SD
IgA (mg/dL)	270±191
IgG (mg/dL)	1230±270
IgM (mg/dL)	104±59
Bakır (µg/dL)	102±40
Seruloplazmin (mg/dl)	25.2±7.9
Alfa 1 antitripsin (mg/dL)	122±32
LDH (U/L)	180±46
CK (U/L)	103±42
Sedimentasyon (mm/saat)	18±13
CRP (mg/dL)	1.13±2.18
USG Karaciğer Boyut(cm)	167±17

4.2. STEATOZ VE YKE STEATOZ ALT GRUPLARINDAKİ BULGULAR

Çalışmayı tamamlayan 66 hastanın 40 (%60.6)'ında steatoz, 26 (%39.4)'sında YKE steatoz mevcuttu. Cinsiyet özelliği incelendiğinde steatoz grubunda 22 (%55), YKE steatoz grubunda 11 (%57.7) kadın, steatoz grubunda 18 (%45), YKE steatoz grubunda 11 (%42.3) erkek mevcuttu. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. İnsülin rezistansı ile ilgili hastalıklar sorgulandığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

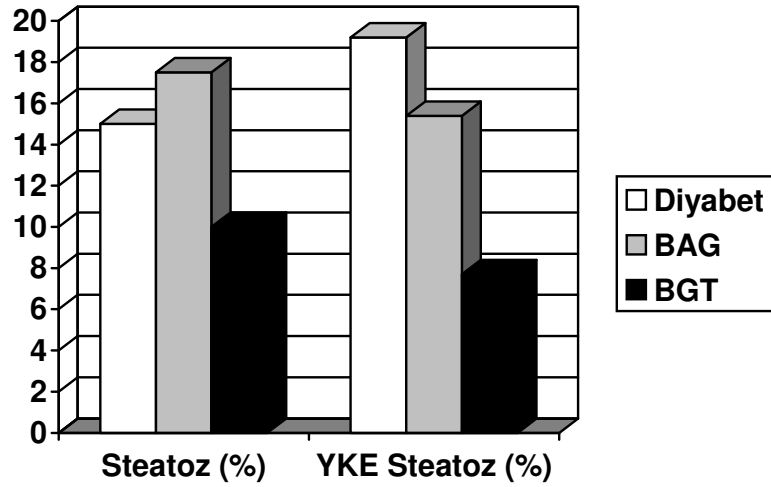
Üst batın USG'de karaciğerde yağlanma, hipertansiyon öyküsü, diyabet, yeni tanı konulan diyabet, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Dislipidemi öyküsü steatoz grubunda 25 (%62.5), YKE steatoz grubunda 7 (%26.9) idi ve istatistiksel açıdan anlamlı idi. P değeri 0.005 olarak saptandı. Bulgular Tablo 4.9.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Steatoz ve YKE steatoz grubundaki hastaların genel öyküsü ve diyabet durumu

	Steatoz		YKE Steatoz		P*
	N	%	N	%	
Cinsiyet					0.830
Kadın	22	55	15	57.7	
Erkek	18	45	11	42.3	
İlişkili Hastalık					0.561
Koroner arter hastalığı	1	2.5	0	0	
Diyabet	6	12.5	5	19.2	
Polikistik over hastalığı	0	0	0	0	
Hipertansiyon Öyküsü	13	32.5	4	15.4	0.120
Dislipidemi Öyküsü	25	62.5	7	26.9	0.005
DM	6	15	5	19.2	0.652
Yeni Tanı DM	1	2.5	3	11.5	0.133
Bozulmuş açlık glukozu	7	17.5	4	15.4	0.822
Bozulmuş glukoz toleransı	4	10	2	7.7	0.750

* Chi square testi



Şekil 4.1. Hastaların glukoz metabolizma durumları

TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER

Hastalar, yaş açısından karşılaştırıldığında steatoz grubu 51 ± 8 , YKE steatoz grubu 45 ± 9 idi, istatistiksel olarak anlamlı saptandı. P değeri 0.024 olarak saptandı. Antropometrik ölçümler açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı. Parametreler Tablo 4.10.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Her iki grubun antropometrik ölçümleri

	Steatoz	YKE Steatoz	P*
Yaş	51 ± 8	45 ± 9	0.024
VKİ (kg/m^2)	32 ± 5	33 ± 5	0.290
Boy (cm)	163 ± 9	163 ± 9	0.906
Kilo (kg)	84 ± 13	86 ± 11	0.434
Bel/kalça	0.97 ± 0.06	0.96 ± 0.08	0.790
Bel (cm)	110 ± 12	111 ± 10	0.582
Kalça (cm)	112 ± 10	115 ± 11	0.237
Yağ İndeksi	34.4 ± 8.5	35.8 ± 8.2	0.539

* Mann-Whitney U Testi

Hastalar, glukoz metabolizması parametreleri açısından karşılaştırıldığında insülin ($\mu\text{U/mL}$) değerleri steatoz grubunda 12.92 ± 5.61 , YKE steatoz grubunda 16.22 ± 5.43 olarak saptandı, P değeri 0.012 olarak saptandı, istatistiksel olarak YKE steatoz lehine daha yüksekti. Diğer parametreler açısından istatistiksel fark saptanmadı. Bu istatistik analiz Mann-Whitney U Testi ile yapıldı. Parametreler Tablo 4.11.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Glukoz metabolizması parametreleri

	Steatoz	YKE Steatoz	P*
AKŞ (mg/dL)	112 \pm 19	109 \pm 21	0.577
İnsülin ($\mu\text{U/mL}$)	12.92 \pm 5.61	16.22 \pm 5.43	0.012
TKŞ (mg/dL)	129 \pm 34	123 \pm 38	0.229
OGTT-0. saat (mg/dL)	113 \pm 7	111 \pm 6	0.720
OGTT-2.saat (mg/dL)	134 \pm 38	132 \pm 35	1,000
HOMA	3.61 \pm 1.70	4.37 \pm 1.81	0.106

* Mann-Whitney U Testi

Hastalar, lipid parametreleri açısından karşılaştırıldığında sırasıyla kolesterol (mg/dL) ve LDL (mg/dL) değerleri steatoz grubunda 216 ± 34 ve 136 ± 30 , YKE steatoz grubunda 185 ± 37 ve 109 ± 33 olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Diğer parametreler açısından istatistiksel fark saptanmadı. Parametreler Tablo 4.12.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Lipid metabolizma parametreleri

	Steatoz	YKE Steatoz	P*
TG (mg/dL)	150 \pm 76	164 \pm 157	0.641
Kolesterol (mg/dL)	216 \pm 34	185 \pm 37	0.001
HDL (mg/dL)	50 \pm 15	47 \pm 16	0.335
LDL (mg/dL)	136 \pm 30	109 \pm 33	0.001
Lip a (mg/dL)	18.91 \pm 17.72	24.12 \pm 27.34	0.581
Apo A (g/L)	1.48 \pm 0.23	1.39 \pm 0.23	0.172
Apo B (g/L)	0.96 \pm 0.22	0.81 \pm 0.28	0.108

* Mann-Whitney U Testi

Hastalar, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, demir testleri ve tiroid fonksiyon testleri parametreleri açısından karşılaştırıldı. Sırasıyla AST (U/L), ALT (U/L) ve GGT (U/L) değerleri steatoz grubunda 22±6, 25±12 ve 27±16, YKE steatoz grubunda 52±28, 77±52 ve 47±34 olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Diğer parametreler açısından istatistiksel fark saptanmadı. Parametreler Tablo 4.13.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Hastaların biyokimyasal parametreleri

	Steatoz	YKE Steatoz	P*
AST (U/L)	22±6	52±28	0.000
ALT (U/L)	25±12	77±52	0.000
Total protein (g/dL)	7.4±0.4	7.3±0.4	0.711
Albümin (g/dL)	4.2±0.3	4.2±0.3	0.833
Total bilirubin (mg/dL)	0.6±0.2	0.8±0.3	0.124
Direk bilirubin (mg/dL)	0.1±0.1	0.1±0.1	0.087
GGT (U/L)	27±16	47±34	0.029
ALP (U/L)	75±18	77±17	0.843
Üre (mg/dL)	26±7	27±9	0.835
Kreatinin (mg/dL)	0.7±0.2	0.7±0.2	0.893
ÜA (mg/dL)	5.3±1.3	5.4±1.5	0.818
Demir (µg/dL)	84±39	85±39	0.941
UIBC (µg/dL)	279±74	296±75	0.328
Transferin satürasyonu (%)	36±25	39±56	0.659
Ferritin (ng/mL)	79.16±89.69	135.87±182.48	0.064
FT3 (pg/mL)	3.16±0.44	3.21±0.43	0.512
FT4 (ng/dL)	1.23±0.20	1.27±0.18	0.423
TSH (µIU/mL)	1.75±1.31	1.68±1.04	0.601
Anti T (IU/mL)	68.16±106.85	64.37±105.29	0.934
Anti M (IU/mL)	33.5±63.59	43.34±97.20	0.982

* Mann-Whitney U Testi

Hastalar, hematolojik parametreler açısından karşılaştırıldı. Sırasıyla Htc (%) ve Neutrofil (%) değerleri steatoz grubunda 43.5±3.7 ve 57±8, YKE steatoz grubunda 41.9±3.6 ve 53±10 olarak saptandı, istatistiksel olarak anlamlı idi. Lenfosit (%) değeri steatoz grubunda 32±8, YKE steatoz grubunda 36±9 olarak saptandı, istatistiksel olarak anlamlı idi. Diğer parametreler açısından istatistiksel fark saptanmadı. Parametreler Tablo 4.14.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Hastaların hematolojik parametreleri

	Steatoz	YKE Steatoz	P*
WBC (/µL)	8190±2186	7134±1868	0.154
RBC (x10⁶/µL)	5.00±0.45	4.97±0.58	0.623
Hb (g/dL)	14.3±1.6	13.8±1.4	0.212
Htc (%)	43.5±3.7	41.9±3.6	0.043
Plt (x10³/µL)	278±73	249±71	0.052
MCV (fL)	87±5	85±7	0.274
Lenfosit (%)	32±8	36±9	0.028
Neutrofil (%)	57±8	53±10	0.037

* Mann-Whitney U Testi

Hastalar, diğer parametreler açısından karşılaştırıldığında, IgA ve CRP arasında istatistiksel fark saptandı. IgA (mg/dL) değeri steatoz grubunda 294±210, YKE steatoz grubunda 231±152 olarak saptandı, istatistiksel olarak anlamlı idi. CRP (mg/dL) değerleri steatoz grubunda 0.60±0.57, YKE steatoz grubunda 1.98±3.32 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Diğer parametreler açısından istatistiksel fark saptanmadı. Parametreler Tablo 4.15.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Hastaların diğer değişkenleri

	Steatoz	YKE Steatoz	P*
IgA (mg/dL)	294±210	231±152	0.042
IgG (mg/dL)	1241±211	1213±343	0.963
IgM (mg/dL)	95±47	117±57	0.054
Bakır (micg/dL)	95±22	109±53	0.187
Seruloplazmin (mg/dl)	25.0±5.0	25.4±10.4	0.342
Alfa 1 antitripsin (mg/dL)	127±15	115±46	0.681
LDH (U/L)	177±37	186±57	0.393
CK (U/L)	104±47	100±35	0.859
Sedimentasyon (mm/saat)	19±12	17±14	0.366
CRP (mg/dL)	0.60±0.57	1.98±3.32	0.048
USG Karaciğer Boyut(cm)	165±19	169±15	0.302

* Mann-Whitney U Testi

Hastalar, radyolojik parametreler açısından karşılaştırıldı, iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı. Bu istatistik analiz Mann-Whitney U Testi ile yapıldı. Parametreler Tablo 4.16.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Hasta gruplarında Ultrasonografi ve Tomografi bulguları

	Steatoz		YKE Steatoz		P*
	N	%	N	%	
USG'de Yağlanma					0.065
Grade 1	18	58	8	38.1	
Grade 2	13	41.9	9	42.9	
Grade 3	0	0	4	19	
Dalak-Karaciğer	8	23.5	9	37.5	0.25
Dalak/Karaciğer	13	38.2	15	62.5	0.069

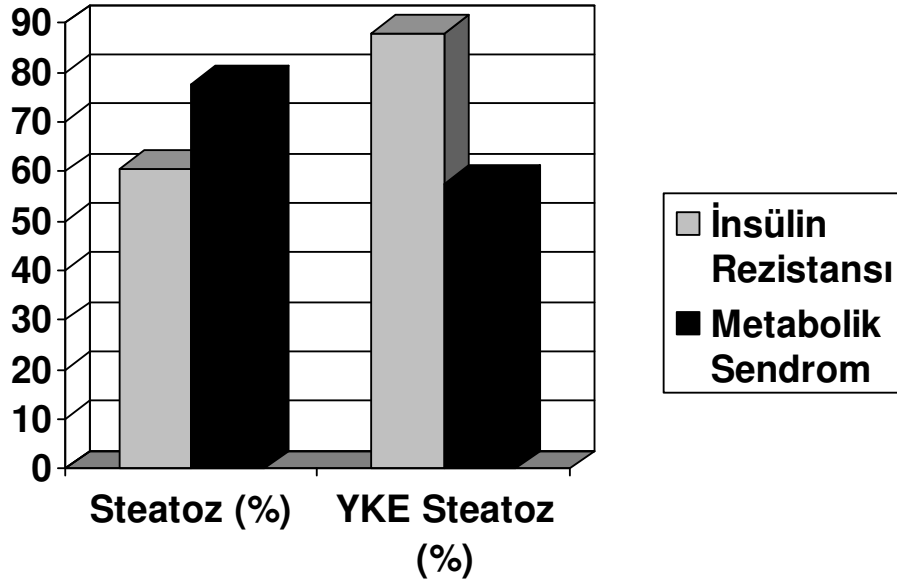
* Chi square testi

Hastalar, İnsülin Rezistansı ve Metabolik Sendrom açısından karşılaştırıldı. İnsülin rezistansı steatoz grubunda 23 (%60.5), YKE steatoz grubunda 22 (%88) olarak saptandı, P değeri 0.018 olarak bulundu, istatistiksel olarak anlamlı idi. Metabolik sendrom steatoz grubunda 31 (%77.5), YKE steatoz grubunda 15 (%57.7) olarak saptandı, P değeri 0.058 olarak bulundu. Parametreler Tablo 4.17.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.17. Hasta gruplarının İnsülin Rezistansı ve Metabolik Sendrom açısından değerlendirilmesi

	Steatoz		YKE Steatoz		P*
	N	%	N	%	
IR	23	60.5	22	88	0.018
MS	31	77.5	15	57.7	0.058

* Chi-Square test



Şekil 4.2. İnsülin rezistansı ve Metabolik Sendrom

V. TARTIŞMA

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, steatoz ve steatohepatitden oluşmaktadır. Steatohepatit, NAYKH'nın siroz, hepatosellüler kansere yol açabilen bir alt klinik tablosudur. Bu durum, insülin rezistansı ile yakın ilişkilidir ve olgularda ileride Tip 2 DM görülmesi nedeniyle de önemli morbidite ve mortalite nedenidir. İnsülin rezistansı, inflamasyon ve proinflamatuvar sitokin artışına, sonuçta karaciğer harabiyetinin fibrozis ve siroza ilerlemesine sebep olmaktadır (165). Bizim çalışmamızda da NAYKH'da insülin rezistansı istatistiksel anlamda farklı bulunmuştur. Günümüzde NAYKH, metabolik karaciğer hastalığı olarak tanımlanmaya başlanmıştır. NAYKH prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte NASH'ın tüm dünya popülasyonunun %10-39'unu etkilediği ve ortalama insidansının %20 olduğu öne sürülmektedir. Obez kişilerde prevalansın %57 ile %74 arasında olduğunun hesaplanması NASH'ı, ABD'de yükselmiş karaciğer enzimlerinin en sık rastlanan nedeni haline getirmektedir (166). İnsülin direnci vücut kitle indeksine bağımlı değildir ancak NASH'lı kişilerde daha sık rastlanan santral obesite ile ilişkilidir.

NASH patojenezi belirsizliğini korumaktadır ancak pek çok olguda insülin direncini ilgilendirmektedir. İnsülinin antilipolitik etkisine karşı gelişen direncin bir sonucu olarak karaciğere artmış yağ asidi sunumu önemli olabilir. Ayrıca, yağ asidlerinin mobilizasyonu da bozulmuş glukoz toleransına ve tip 2 diyabete katkıda bulunabilmektedir. Artmış plazma glukoz konsantrasyonu bulunan hastaların %34-75'inde NASH olduğu belirtilmektedir (166). Otopsi çalışmasında, tip 2 diyabetli hastalarda daha yüksek NASH prevalansı yönünde bir eğilim olduğu belirtilmiştir (166). Antiobezite cerrahisine giren hastaları kapsayan 2 ayrı büyük çalışmada Marcaeü ve arkadaşlarının 551 hastalık çalışması (28) ve Luyckx ve arkadaşlarının 505 hastalık çalışması (20) NASH şiddeti bozulmuş glisemi ile yakından ilişkiliydi.

Haukland ve arkadaşları (167) 88 hastada anormal glukoz toleransının hem NASH'ı hem de fibrosisi bağımsız bir şekilde ön görebildiği sonucuna varmışlardır. İşin ilginç, Holt ve arkadaşları (168) 22 obez hastayı kapsayan ufak bir çalışmada non-esterified fatty acids (NEFA) konsantrasyonunun insülin direnciyle ilgili klasik ölçümlerden bağımsız bir şekilde yağlı karaciğerle ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Yükselmiş NEFA'lar ile bozulmuş glukoz kullanımı, glukoz üretiminin bozulmuş baskılanması ve bozulmuş insülin sekresyonu arasında ilişki kurulmuştur (169,170). NEFA'lar, metabolik sendromda ve özellikle de insülin direncinde bu farklı koşulları birbirine bağlayan bir metabolik bozukluklar ağında kötü adam olarak portrelendirildiği için NEFA'ların ve anormal glukoz toleransının NASH'ın bağımsız öngördürücüleri olduğunu öne sürmek mantıklı olmaktadır. Ancak bunların, NEFA'ların diyabet veya kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olarak kullanılmasında problemler vardır. Sadece Quebec kardiyovasküler çalışmasında NEFA konsantrasyonlarının gelecekteki iskemik kalp hastalığının belirteci olduğu saptanabilmiştir (171) ancak diğer çalışmaların çoğunda gelecekteki kardiyovasküler hastalıklar için daha az hassas belirteçler olarak saptanmışlardır. Ayrıca, NEFA'ların günden güne varyasyon katsayısının yaklaşık %43 olması istatistiksel olarak, NEFA'ların epidemiyoloji için iyi belirteçler olmadığı anlamına da gelmektedir (172). Şu anda, yağlı karaciğer veya NASH için biyokimyasal bir belirteç mevcut bulunmamaktadır ve tanı için tek güvenilir yöntem histolojidir (173). NEFA'ların veya anormal glukoz tolerans testinin, yağlı karaciğer veya NASH'ın belirteçleri veya öngördürücüleri olup olmadıkları meselesi randomize klinik çalışmalarla belirlenebilir (174).

Obezite ve beraberinde insülin direnci, hiperlipidemi ve artmış (tümör nekrozis faktör- α) TNF- α düzeyi, steatoz ve daha fazla hepatosit zedelenmesine sebep olmaktadır. NASH hastalarında obezite tek başına fibrozisin ilerlemesine sebep olur (45). Obezite ve diyabet vakalarındaki artışa paralel olarak, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığının en temel sebeplerinden biri olarak ortaya çıkmıştır (53). Obezite ve steatozdan bağımsız olarak diyabet steatohepatit riskini 2-6 kat

arttırmaktadır. DM, fibrozisin ilerlemesinde yüksek oranda güçlü, bağımsız bir risk faktörüdür (5). Etiyolojik ve patogenetik yönden insülin direnci ve basit yağlı karaciğer arasında çok sayıda örtüşme olduğundan, bazı yazarlar metabolik sendromda karaciğerin aktif bir rol oynadığını düşünmektedir (55). NAYKH'da bir insülin direncinin bulunduğu, bunun nonalkolik steatohepatit hastalarında belirgin olduğu gösterilmiştir (56). Ulusal sağlık ve beslenme araştırması çalışması (NHANES-III) sonuçlarına göre yaş, beden kitle indeksi, diyabet ve cinsiyet faktörleri açısından benzer olan, ancak trigliserit düzeyi >200 mg/dl olan bireylerde 3 kat artmış NAYKH prevalansı vardır. Daha çok metabolik sendromda gördüğümüz yüksek trigliserid ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) varlığı olan bireylerde NAYKH varlığı dikkat çekicidir. Etiyolojide insülin direncinin önemi düşünüldüğünde, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının tedavisinde insülin duyarlılığını artıran ilaçların yararlı olabileceği düşünülmektedir. İnsülin direncini tedavi etmenin, NAYKH'nı geriletmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (3). Öte yandan, kilo verme ve egzersiz, metabolik durumu düzeltmektedir.

Hastalar, glukoz metabolizması parametreleri açısından karşılaştırıldığında insülin düzeyleri YKE steatoz grubunda daha yüksekti ve bu grupta insülin rezistansı da istatistiksel düzeyde anlamlı yüksek bulundu. Literatürlerde, steatoz ve NASH oluşumunda insülin direncinin ortak patofizyolojik faktör görünmektedir (68-70). Yaptığımız çalışmada insülin direncinin YKE steatoz grubunda yüksek saptanması sonucunda, ikinci darbede yani NASH oluşumunda, insülin direncinin inflamasyon ve oksidatif strese ek olarak etkili olduğu düşünülmektedir (68-70, 175-177).

Çalışmamıza alınan olgular, yaş açısından karşılaştırıldığında YKE steatoz grubu daha gençti. Literatürde bu konu ile ilgili hastaların ortalama yaşları belirtilmiş ancak steatoz ve YKE steatoz grubunun yaşlarının karşılaştığı çalışmaya rastlanılamamıştır. Fakat çalışma vakalarımızın ortalama yaşları immün sistemin değişim göstereceği yaşlarla ilişkili değildi. Hem steatoz hem de YKE steatoz grubu vakaları immün deviasyonun olduğu yaşlara göre daha genç yaşlara sahiptirler (178,179). Dolayısıyla bu farkı

açıklayacak bir yorum yapmak olanaklı değildir. Bu bulgunun koincidental olduğunu düşündük.

Hastalar, hematolojik parametreler açısından karşılaştırıldı. Sırasıyla hematokrit ve nötrofil değerleri steatoz grubunda yüksekti. Literatürde bu konu ile ilgili bilgiye rastlanmamış olup bizim sonuçlarımızın da rastlantısal olabileceği düşünülebilir. Ancak, daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu da kesindir. Kan lenfosit değerleri YKE steatoz grubunda daha yüksek belirlendi. Antijene verilen yanıtta lenfosit hücrelerinin özellikle adaptif immün sisteme ait elemanlar olduğu bilinse de bu durum antijenin bulunduğu lokalizasyon için söylenebilir. Dolayısıyla bizim çalışmamızdaki YKE steatozlu grupta gözlenen periferik kan lenfosit hakimiyetinin buradaki lenfositik infiltrasyonun bir yansıması olduğunu göstermek için karaciğer biyopsi dokularımızın bu hücrelere spesifik boyanıp elde edilen sonuçların periferik kan sonuçları ile korele edilmesi gerekecektir. Bunun yanında periferik lenfosit hakimiyetinin başkaca nedenleri de olabilir (Örneğin fark edilmeden geçirilen viral herhangi bir üst solunum yolu enfeksiyonu gibi). Bu nedenle bizim çalışmamızdaki YKE steatozlu hastalarda saptadığımız periferik lenfosit hakimiyeti açısından net bir yorum yapmak pek olası değildir.

IgA değeri, steatoz grubunda YKE steatoz grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen, her iki grubun da ortalama değerleri normal sınırlar içindeydi. Literatürde serum IgA düzeylerinin alkolik steatozla ilişkisi gösterilmiş olup bir çalışmada nonalkolik steatohepatitli hastalarda, alkolik karaciğer hastalığı olanlardan daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmalarda gastrointestinal patojenlerin ve/veya yüksek yağ içerikli diyetin deneysel olarak steatohepatit gelişiminde rol oynadığı ve bunlara karşı muhtemel bir savunma mekanizması olarak serum IgA düzeylerinin artabileceği belirtilmiştir (180,181). Bunun dışında ayrıca, hem steatoz hem de steatohepatit patogeneğinde rol oynadığı bilinen IL-4 ve TGF- β 'nin sinerjistik olarak IgA düzeylerini yükselttiği bilinmektedir (182). Bu nedenle hastalarımızda normal sınırlar içinde kalsa da yüksekçe saptanmış serum IgA düzeyleri sürpriz sonuçlar değildir.

C reaktif protein (CRP) en önemli akut faz proteinlerinden biridir. İnflamasyon kompleks bir süreçtir ve birçok hücre tipleri ve moleküller tarafından yönlendirilir. Bu moleküllerden bazıları inflamasyon olayını başlatır, güçlendirir veya devamlılık kazandırırken, bazıları da iyileşmede etkili olur. Klinik uygulamalarda akut faz proteinlerinin en yaygın kullanılan göstergeleri, sedimentasyon, CRP ve albümindir. Akut faz cevabının şiddeti genellikle inflamasyonun büyüklüğü ve aktivitesine bağlıdır. Akut faz cevabında TNF- α , IL-1 ve IL-6 etkilidir. CRP; akut faz proteinlerinin çoğu inflamasyonun bir veya daha fazla safhasında etkili olurlar. Doğal sistemin bir komponenti olan CRP'nin major fonksiyonu fosfakoline bağlanma yeteneği ve böylece hasarlı hücrelerin fosfolipid bileşenlerine ilave olarak bazı yabancı proteinleri tanınmasıdır. CRP, inflamasyon sisteminin hem humoral hem de hücrel efektörleri ile etkileşerek hedef hücrelerin eliminasyonunu başlatabilir. CRP'nin diğer proinflamatuvar etkileri inflamatuvar sitokinlerin uyarılması ve monosit doku faktörünün indüksiyonuna başlıdır. CRP inflamatuvar olaylardaki birçok patofizyolojilerde rol oynar. CRP'nin, NASH grubunda daha yüksek bulunması, ikinci darbedeki inflamasyonun göstergesi olarak yorumlanmıştır (68-70, 183).

Hastalara batın USG ve üst batın BT çekilmiştir. Batın USG'nunda dalak ve böbreğe göre grade'leme yapılmıştır. Batın BT'de karaciğer ve dalağın atenüasyonu hesaplanmıştır. Bu radyolojik bulgular steatoz ve YKE steatoz grupları arasında istatistiki olarak karşılaştırıldı. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmamıştır.

Çalışmaya alınan olgularda, yapılan biyopsileri istatistik değerlendirme yapmak açısından yeterli hasta sayısına ulaşamamıştır. Ancak literatürde bahsedildiği gibi biyokimyasal olarak steatoz gibi görünen, hastalar NASH olabilmektedir. Çalışmamızdaki hastaların 20'sine biyopsi yapılabilmiş, 3 (%15) hastada patolojik olarak inflamasyon bulguları saptanmış ve NASH tanısı konulmuştur. ALT düzeyi fibrozisle ilişkili görülmemiştir, ancak steatohepatit ciddiyeti ile koreledir. Histoloji gold standart olarak kabul edildiğinde diğer yöntemler %56 duyarlılıktadır. Bizim çalışmamızda biyopsi gold standart kabul edildiğinde karaciğer enzim yüksekliğinin NASH saptama

duyarlılığı %70 olarak saptanmıştır. Karaciğer biyopsisi yapıldığında steatoz tanısı konulan hastaların biyopsi sonrası NASH tanısı alması %14 değişmektedir. Ancak biyopsi yapılması kararı hasta ile birlikte verilmektedir (164). Bu da steatozu olan hastalarda enzim kontrolünün yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

NAYKH, son yıllarda giderek artıp endüstrileşmiş ülkelerde, kronik viral hepatit ve alkolik hepatitin yanında en sık görülen karaciğer hastalığı olmuştur (4,5). Bu hastalık, kliniklerarası işbirliğini gerektirmektedir. Yapılan çalışmalarda, sıkı metabolik kontrolün ve izleminin hastalık progresyonunu yavaşlatmada etkili olduğu gösterilmiştir. Sıkı metabolik kontrolün hastalık ilerlemesini yavaşlatmada etkili olduğu gösterilmiştir. Bugün yağlı karaciğer sıklığı %17-33 olup NASH %5.7-17'dir (13,14). NAYKH Amerika'da en yaygın karaciğer hastalığıdır (15). Japonya verilerine göre NAYKH prevalansı %14'tür. NAYKH ile ilgili olduğu saptanan en önemli patolojiler obezite %40-100, tip 2 diyabet ve glukoz tolerans bozukluğu %20-75, hiperlipidemiler %20-81'dir (16,17). Santral obezite, insülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet ile yaygınlığı paralellik gösterir (18). Amerika'da 12241 kişinin incelendiği "Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması"nda tüm populasyonun %24'ünde nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı vardır (19). Değişik serilerde obeziteli populasyonda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansı %57.5-74'lerdedir (20). Bilinen bir karaciğer hastalığı olmayan populasyonda anormal karaciğer enzim yüksekliğinin %90 sebebi nonalkolik yağlı karaciğer hastalığıdır (21). Nonalkolik steatohepatit prevalansı, zayıf populasyonda %3 obezlerde %19 ve morbid obezlerde %50 lik prevalansa sahiptir (22,23). Diyabet ve obezite birlikteliği aditif etki gösterir. NAYKH, siroz (24) ve hepatosellüler kanser riski taşımaktadır (25). Obezite ve diyabet, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının iki ana sebebi gibi durmakta ve bu hastalıkların da giderek artması gelecekte nonalkolik yağlı karaciğer hastalığını daha da arttıracak gibi görünmektedir (26). Yağlı karaciğer hastalığı olan olguların %20-30 oranında, histolojik fibrozis ve steatohepatit olma olasılıkları söz konusudur (29-32). Ulusal sağlık ve beslenme araştırma çalışmasında nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının obez erkeklerde %30, obez

bayanlarda %40 oranında bulunduğu saptanmıştır (43). Bir postmortem çalışma da %7'si nonobez nondiyabetik olan hastalarda orta derecede steatoz ve %2.9 oranında steatohepatit olduğu, obez bireylerde ise bu oranların sırasıyla %29 ve %19.5 olduğu bildirilmiştir. Steatohepatit tablosu, steatoz ve obezite arttıka artmaktadır (44).

Hiperlipidemili hastalarda da NAYKH normal populasýona göre 5-6 kat artmıştır (27) Son bulguların ışığında, NAYKH ve NASH primer bir karaciğer patolojisinden çok metabolik sendromun bir parçası olma konumundadır (28). Dislipidemi yks steatoz grubunda daha belirgin olarak yüksekti ve hastalar, lipid parametreleri açısından karşılaştırıldığında Kolesterol ve LDL değerleri steatoz grubunda daha yüksekti. Bu durum steatoz oluşumunda ilk darbede hepatik yađ dengesinin bozulmasını yansıtıyor olabilir (8,9).

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı günümüzde asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinin en sık sebebi ve en çok tanı alan karaciğer hastalığıdır. NAYKH oluşmasına sebep olan faktörlerin en başında diyabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi gelmektedir. Artık günümüzde yağlı karaciğer hastalığının metabolik sendromun bir komponenti olabileceği ve hastalığın patogenezinde de insülin direnci ve inflamatuvar faktörlerin rolü birçok çalışmada gösterilmiştir.

Etiyolojide insülin direncinin önemi düşünüldüğünde nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının tedavisinde insülin duyarlılığını artıran ilaçların yararlı olabileceği düşünülmektedir. İnsülin direncini tedavi etmenin NAYKH'ni geriletmediğini, kilo verme ve egzersiz metabolik durumu düzelttiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu hastalık klinikler arası multidisipliner yaklaşımı gerektirmektedir. Yapılan çalışmalarda sıkı metabolik kontrolün ve izleminin hastalık progresyonunu yavaşlatmada etkili olduğu gösterilmiştir. Sıkı metabolik kontrolün hastalık ilerlemesini yavaşlatmada etkili olduğu gösterilmiştir.

Steatozu olan hastalarda, NASH gelişimini etkileyen faktörler konusunda yeterli bilgi yoktur. NASH'li hastalar normal kontrollerle karşılaştırılarak insülin direnci olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı popülasyonunda yani steatoz ve YKE steatoz grubunda glukoz metabolizması ve insülin direnci ilişkileri araştırıldı ve sonuç olarak steatohepatitli hastaların daha fazla insülin direncine sahip oldukları sonucuna vardık. Bu hastaların özellikle insülin direncini azaltacak kilo verme ve insülin duyarlılığını artırıcı ilaç tedavileri konusunda titizlikle ele alınmaları gerekmektedir. Kesin ayırım için hala karaciğer biyopsisi en önemli yere sahiptir.

VII. ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) karaciğerin basit yağlanmasıdan fibrozisine ilerleyebilen bir hastalıktır. Yağlanmaya inflamasyon ve/veya fibrozis eklendiğinde olay nonalkolik steatohepatit adını (NASH) almaktadır. NAYKH, altında insülin rezistansının yattığı obezite, hiperlipidemi ve diyabet hastalarında görülmesi ve bu vakaların giderek artması konuya duyulan ilginin artmasına neden olmuştur. Etiyolojideki birçok faktör arasında en önemlisi insülin direncidir.

Bölgemizdeki nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında, glukoz metabolizma bozukluklarını değerlendirmek ve insülin direncini araştırmak, steatoz grubu ile yüksek karaciğer enzimli (YKE) steatoz grubu arasında insülin direnci varlığı yönünden değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM : Çalışmaya 18-65 yaş arası rutinde yapılan Batın USG ve Batın BT'de yağlı karaciğer saptanan hastalar dahil edildi. Tanı, karaciğerde yağlanma saptanması ve diğer karaciğer hastalıklarının ekarte edilmesi ile konuldu. Laboratuvar tetkikleri sonrasında karaciğer enzimlerinde bozukluk saptanmayanlar steatoz, bozukluk saptananlar YKE steatoz grubu olarak alındı.

BULGULAR: Çalışmamıza 40'ı steatoz, 26'sı YKE steatoz olmak üzere toplam 66 hasta, onam formları alınarak dahil edildi. Hastalar, glukoz metabolizması parametreleri açısından karşılaştırıldığında insülin düzeyleri her iki grupta yüksek olmakla beraber, YKE steatoz grubunda daha yüksek saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Hastalar, İnsülin Rezistansı açısından karşılaştırıldı. İnsülin rezistansı YKE steatoz grubunda daha yüksek olarak saptandı.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER: Bu çalışmada nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı popülasyonunda yani steatoz ve YKE steatoz grubunda glukoz metabolizması ve insülin direnci ilişkileri araştırıldı. Sonuç olarak YKE

steatozlu hastaların daha fazla insülin direncine sahip oldukları sonucuna vardık. Bu hastaların özellikle insülin direncini azaltacak egzersiz, kilo verme ve insülin duyarlılığını artırıcı ilaç tedavileri konusunda titizlikle ele alınmaları gerekmektedir. İnsülin direncinin steatozdan NASH gelişiminde de etkili olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler : Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, Nonalkolik steatohepatit, İnsülin Direnci

VIII. İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

INTRODUCTION AND OBJECTIVES: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a disease process of the liver that may progress from simple fatty accumulation to fibrosis. The process is called non-alcoholic steatohepatitis (NASH) when inflammation and/or fibrosis accompany fatty accumulation in the liver. The fact that NAFLD is seen in the patients with diabetes mellitus, hyperlipidemia and obesity under which insulin resistance lies and that such cases increased steadily has led to increased interest to this condition. Among multiple factors in its etiology, the most important one is insulin resistance.

The present study aimed to evaluate disorders of glucose metabolism and investigate insulin resistance and to compare the groups of steatosis and elevated liver enzyme induced steatosis for the presence of insulin resistance in the patients in our region with fatty liver disease.

MATERIALS AND METHODS: The study included the patients 18 to 65 years old who were diagnosed as having fatty liver on routine abdominal ultrasound and computerized tomography (CT) examinations. The diagnosis was made upon determining fatty accumulation in the liver and exclusion of other hepatic diseases. Those patients in whom no abnormality was found in hepatic function tests in laboratory investigations were taken as the cases with steatosis and those in whom abnormal liver function tests were found as the cases with elevated liver enzyme induced steatosis.

FINDINGS: The present study included a total of 66 patients of whom 40 had steatosis and 26 had elevated liver enzyme induced steatosis after they had given written informed consent. When the patients were compared for parameters of glucose metabolism, insulin levels were similar in both groups, although it was higher in the elevated liver enzyme induced steatosis group. The difference was significant. The patients were also compared for insulin

resistance. Insulin resistance was higher in the elevated liver enzyme induced steatosis group.

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS: The present study investigated the relationship between glucose metabolism and insulin resistance in the population of the patients with non-alcoholic fatty liver disease, namely in those patients with steatosis or elevated liver enzyme induced steatosis. We concluded that the patients with elevated liver enzyme induced steatosis had more insulin resistance. Such patients should be considered meticulously for exercise, weight loss and medications to reduce insulin resistance. It is also believed that insulin resistance may play a role in progression from steatosis to NASH.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), Non-alcoholic steatohepatitis, Insulin Resistance

IX. KAYNAKLAR

1. Cortez-Pinto H, Camilo ME. Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): diagnosis and clinical course. *Best Practice Clinical Gastroenterology* 2004;18:1089-104.
2. Knowler WC, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
3. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1082-90.
4. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-8.
5. Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
6. Oneta CM, Dujour JF. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenetic considerations. *Swiss Med Wkly* 2002;132:493-505.
7. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two 'hits'?. *Gastroenterology* 1998;114:842-5.

8. Pagano G, Pacini G, Musso G, et al. Non-alcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: Further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002;35:367–372.
9. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35:373–9.
- 10- Tankurt E, Biberoglu S, Ellidokuz E, et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 1998 Sep;29(3):495-501.
11. Peters RL, Gay T, Reynolds TB. Post-jejunoileal-bypass hepatic disease. Its similarity to alcoholic hepatic disease. *Am J Clin Pathol* 1975;63:318–31.
12. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979;67:811-6.
13. McCullough AJ. The epidemiology and risk factors of NASH. In Farrell GC, George J, Hall P, et al, eds. *Fatty Liver Disease : NASH and Related Disorders*. Oxford: Blackwell, 2005:23-37.
14. Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005;330:326-35.
15. Malnick SDH., Beergabel M, Khobler H. Nonalcoholic fatty liver: a common manifestation of a metabolic disorder. *Q J med* 2003;96:699-709.
16. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, et al. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21:17-26.

17. Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:733-9.
18. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:S99-S112.
19. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649–1657.
20. Luyckx FH, Desai C, Thiry A, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:222-6.
21. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, et al. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3010-4
22. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-10.
23. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1349-55.
24. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000;32:689-92.
25. Non-alcoholic steatohepatitis; From cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123:134-140.

26. Owerweight FDA. Obesity threaten US health gains. FDA Consum 2002;36:8.
27. Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, et al. Fatty liver-an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. QJM 1999;92:73-9.
28. Marceau P, Biron S, Hould FS, et al. Liver pathology and metabolic syndrome X in severe obesity. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1513-17.
29. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology 1994;107:1103-9.
30. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohollike liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. Gastroenterology 1988;95:1056-62.
31. Powel EF, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology 1990;11:74-80.
32. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Non alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 1999;116:1413-9.
33. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. Gastroenterology 1994;107:1103–1109.
34. Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. Semin Liver Dis 1999;19:221–228.

35. Harrison SA, Kadakia S, Long KA, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millenium. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2714-24.
36. Cotler SJ, Kanji K, Keshavarzian A, et al. Prevalence and significance of autoandibodies in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin Gastroenterol* 2004;38:801-4.
37. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
38. Sorrentino P, Tarantino G, Conca P, et al. Silent non-alcoholic fatty liver disease—a clinical-histological study. *J. Hepatol* 2004;41:751-7.
39. 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.
40. Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:421-9.
41. Pong DC, Nehra V, Lindor KD, et al. Metabolic and nutritional considerations in non-alcoholic fatty liver. *Hepatology* 2000;32: 3.
42. Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance and influence of weight loss. *Diabetes Metab* 2000;26:98-106.
43. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649-57.

44. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106–1110.
45. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, et al. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004;40:820-6.
46. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004;40:46-54.
47. Poordad FF: The role of leptin in NAFLD: contender or pretender? *J Clin Gastroenterol* 2004;38:841-3.
48. Casselman WGB, Kaplan A, Bockus HL. Studies of hepatic func in diabetes mellitus, portal cirrhosis and other liver diseases. *Am J Med* 1955;18:334-84.
49. Leevy CM, Ryan CM, Fineberg JC. Diabetes mellitus and liver dysfunction. *Am J Med* 1950;8:290-9.
50. Creutzfeldt W, Frerichs H, Sickinger K. Liver diseases and diabetes mellitus. *Prog liver Dis* 1970;3:371-407.
51. Comert B, Mas MR, Erdem H, et al. Insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis* 2001;33:353-8.
52. AGA technical review on obesity. *Gastroenterology* 2002;123:882-932.
53. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.

54. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutation, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004;39:179-87.
55. Ikai E, Ishizaki M, Suzuki Y, et al. Association between hepatic steatosis, insulin resistance and hyperinsulinemia as related to hypertension in alcohol consumers and obese people. *J Hum Hypertens* 1995;9:101-5.
56. Santoliquido A, Di Campi C, Miele L, et al. Hepatic steatosis and vascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;9:269-71.
57. Neuschwander-Tetri BA. A resistance movement in NASH. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2813-2814.
58. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis treatment of type 2 diabetes. *Cell* 2001;104:517-29.
59. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
60. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, et al. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997;389:610-4.
61. Stephan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
62. Saxena NK, Ikeda K, Rockey DC, et al. Leptin in hepatic fibrosis: evidence for increased collagen production in stellate cells and lean littermates of ob/ob mice. *Hepatology* 2002;35:762-71.

63. Ikejima K, Takei Y, Honda H, et al. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology* 2002;122:1399-410.
64. Wang Y, Kuropatwinski KK, White DW, et al. Leptin receptor action in hepatic cells. *J Biol Chem* 1997;272:16216-23.
65. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292.
66. Tarugi P, Lonardo A, Ballarini G, et al. Fatty liver in heterozygous hypobetalipoproteinemia caused by a novel truncated form of apolipoprotein B. *Gastroenterology* 1996;111:1125-33.
67. Day CP, Saksena S, Leathart J, et al. Genetic evidence supporting the two hit model of NASH pathogenesis. *Hepatology* 2002;36:382A.
68. Letteron P, Fromenty T, Terris B, et al. Acute and chronic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice. *Hepatology* 1996;24:200-8.
69. Weltman MD, Farrell GC, Hall P, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;27:128-33.
70. De la Maza MP, Hirsch S, Petermann M, et al. Changes in microsomal activity in alcoholism and obesity. *Alcohol Clin Res* 2000;24:605-10.
71. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, et al. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:57-69.

72. Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. *Gastroenterology* 1996;111:1645-53.
73. Leclercq IA, Farrell GC, Field J, et al. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2000;105:1067-75.
74. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, et al. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:57-69
75. Bacon BR, O'Neill R, Britton RS. Hepatic mitochondrial energy production in rats with chronic iron overload. *Gastroenterology* 1993;105:1134–1140.
76. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation of obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95: 2111–2119.
77. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, et al. Reversal of obesity and diet induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of IKK-beta. *Science* 2001;293:1673–1677.
78. Kim JK, Kim YJ, Fillmaore JJ, et al. Prevention of fat induced insulin resistance by salicylate. *J Clin Invest* 2001;108:437-446.
79. Valverde AM, Teruel T, Navarro P, et al. Tumor necrosis factor-alpha caused insulin receptor substrate-2-mediated insulin resistance and inhibits-insulin induced adipogenesis in fetal brown adipocytes. *Endocrinology* 1998;139:1229-38.

80. Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P, et al. Gene expression of TNF- α and TNF receptors, p55 and p75. *J Hepatol* 2001;34:1158-1163.
81. Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology*. 2004;39:273-8.
82. Sanyal A.J, Campbell-Sangert C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-1192
83. Chavin KD, Yang SQ, Lin HZ, et al. Obesity induces expression of UCP-2 in hepatocytes and promotes liver ATP depletion. *J Biol Chem* 1999;274:5692-5700.
84. Cortez-Pinto H, Chatham J, Chacko V, et al. Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis-a pilot study. *JAMA* 1999;282:1659-1664.
85. Decker K. Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells). *Eur J Biochem* 1990;192:245-261.
86. Lee FY, Li Y, Yang EK, et al. Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin deficient, obese mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 1999;276:C386-C394.
87. Cope K, Risby T, Diehl AM. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000;119:1340-7
88. Nair S, Cope K, Risby TH, et al. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: Potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1200-4.

89. Nanji AA, Jokelainen K, Tipoe GL, et al. Dietary saturated fatty acids reverse inflammatory and fibrotic changes in rat liver despite continued ethanol administration. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:638-644.
90. Yang S, Lin HZ, Mandal AK, et al. Disrupted signaling and inhibited regeneration in obese mice with fatty livers: Implications for nonalcoholic fatty liver disease pathophysiology. *Hepatology* 2001;34:694-706.
91. Kaplan L.K. Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology* 1998;115:997-1001.
92. Bjorkegren J, Beigneux A, Bergo MO, et al. Blocking the secretion of hepatic very low density lipoprotein renders the liver more susceptible to fixed drug injury. *J Biol Chem* 2002;277:5476-5483.
93. Brent A, Neuschwander-Tetri BA. A resistance movement in NASH. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2813-2814.
94. Wanless IR, Bergman JM, Oreopoulos DG, et al. Subcapsular steatonecrosis in response to peritoneal insulin delivery: A clue to the pathogenesis of steatonecrosis in obesity. *Mod Pathol* 1989;2:69-74.
95. Sohn J, Siegelman E, Osiason A. Unusual patterns of hepatic steatosis caused by the local effect of insulin revealed on chemical shift MR imaging. *Am J Roentgenol* 2001;176:471-474.
96. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001;121:710-723.
97. Weltman MD, Farrell GC, Hall P, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;27:128-133.

98. Diehl AM, Goodman Z, Ihsak KG. Alcohol like liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1988;95:1056–1060.
99. Molley MJ, Kane JP, Bacon B, et al. A genetic mutation in the proliferator activated receptor alpha (PPAR-A) gene in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 34 (2001), p. 441 (abstract A1076) .
100. Zanger R, Novak R. Effects of fatty acids and ketone bodies on cytochromes p4502B, 4A, 2E1 expression in primary cultured rat hepatocytes. *Arch Biochem Biophys* 1997;337:217–224.
101. Leclercq IA, Farrell GC, Field J, et al. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2000;105:1067–1075.
102. Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF-kappa B in the immune system. *Ann Rev Immunol* 1994;12:141–179.
103. Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, et al. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: Implications for pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 94 1997;94:2557–2562.
104. Baffy G, Zhang CY, Glickman JN, et al. Obesity-related fatty liver is unchanged in mice deficient for mitochondrial uncoupling protein 2. *Hepatology* 2002;35:753–761.
105. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2001;343:1467–1476.
106. Friedman SL. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med* 1993;328:1828–1833.

107. Melgert BN, Olinga P, Van Der Laan JM, et al. Targeting dexamethasone to Kupffer cells: Effects on liver inflammation and fibrosis in rats. *Hepatology* 2001;34:719–726.
108. Saxena NK, Ikeda K, Rockey D, et al. Leptin in hepatic fibrosis: Evidence for increased collagen production in stellate cells and lean littermates of ob/ob mice. *Hepatology* 2002;35:762–771.
109. Lieber CS. Cytochrome P-450E1: its physiological and pathological role. *Physiol Rev* 1997;77:517–44.
110. Albano E, Clot P, Morimoto M, et al. Role of cytochrome P450E1-dependent formation of hydroxyethyl free radical in the development of liver damage in rats intragastrically fed with ethanol. *Hepatology* 1996;23:155–63.
111. Woodcroft KJ, Novak RF. Insulin effects on CYP2E1, 2B, 3A, and 4A expression in primary cultured rat hepatocytes. *Chem Biol Interact* 1997;107:75–91.
112. Woodcroft KJ, Novak RF. Insulin differentially affects xenobiotic-enhanced, cytochrome P-450 (CYP)2E1, CYP2B, CYP3A, and CYP4A expression in primary cultured rat hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289:1121–7.
113. Woodcroft KJ, Hafner MS, Novak RF. Insulin signalling in the transcriptional and posttranscriptional regulation of CYP2E1 expression. *Hepatology* 2002;35:263–73.
114. Shimornura I, Hammer RE, Richardson JA, et al. Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy. *Genes Div* 1998;12:3182-94.

115. Dianzani MU. Uncoupling of oxidative phosphorylation in mitochondria from fatty livers. *Biochim Biophys Acta* 1954;14:514-32.
116. Caldwell SH, Swerdlow RH, Khan EM, et al. Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:430-434.
117. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshani F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-92.
118. Baffy G, Zhang CY, Glickman JN, et al. Obesity-related fatty liver is unchanged in mice deficient for mitochondrial uncoupling protein 2. *Hepatology* 2002;35:753-761.
119. Grove J, Daly AK, Burt AD, et al. Heterozygotes for HFE mutation have no increased risk of advanced alcoholic liver disease. *Gut* 1998;43:262-6.
120. Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortelli K, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998;114:311-8.
121. Moirand R, Mortaji AM, Loreal O, et al. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997;349:95-7.
122. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999;117:1155–63.
123. Davis RJ, Corvera S, Czech MP. Insulin stimulates cellular iron uptake and causes the redistribution of intracellular transferrin receptors to the plasma membrane. *J Biol Chem* 1986; 261:8708–11.
124. Ferrannini E. Insulin resistance, iron, and the liver. *Lancet* 2000;355:2181–2

125. Kuhn LC, Hentze MW. Coordination of cellular iron metabolism by post-transcriptional gene regulation. *J Inorg Biochem* 1992;47:183–95.
126. Kang JO, Slivka A, Slater G, et al. In vivo formation of hydroxyl radicals following intragastric administration of ferrous salt in rats. *J Inorg Biochem* 1989;35 :55–69.
127. Britton RS. Metal-induced hepatotoxicity. *Semin Liver Dis* 1996;16:3–12.
128. Young SP, Aisen P. The Liver and Iron. In: *The liver: Biology and Pathobiology*. Third Edition, ed. Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter DA, Shafritz DA. Raven Press, Ltd, New York 1994;597–617.
129. Tsukamoto H. Iron regulation of hepatic macrophage TNF α expression. *Free Rad Biol Med* 2002;32:309–13.
130. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001;48:206-11.
131. Washington K, Wright K, Shyr Y, et al. Hepatic stellate cell activation in non-alcoholic steatohepatitis and fatty liver. *Hum Pathol* 2000;31:822–8.
132. Niemela O, Parkkila S, Juvonen RO, et al. Cytochromes P450 2A6, 2E1, and 3A and production of protein-aldehyde adducts in the liver of patients with alcoholic and non-alcoholic liver diseases. *J Hepatol* 2000;33:893–901.
133. Franklin TJ. Therapeutic approaches to organ fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 1997;29:79–89.

134. Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2001;34:738–44.
135. Liu X, Wu H, Liu F, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on the expression of connective tissue growth factor in hepatic stellate cells *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2001;9:15–7.
136. Nieto N, Friedman SL, Cederbaum AI. Stimulation and proliferation of primary rat hepatic stellate cells by cytochrome P450 2E1-derived reactive oxygen species. *Hepatology* 2002;35:62–73.
137. Wedemeyer H, Manns MP. Fatty liver disease-it's more alcohol and obesity. 38th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver , July 3-6,2003,Geneva Switzerland.
138. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-669.
139. Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino , et al. Survival, liver failure and hepatocellular carcinoma in obesity related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology*. 2002 ;35 :1485-93.
140. Skelly MM, James PD, Ryder SD: Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol*. 2001;35:195-9.
141. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001;21:3-16

142. Kleiner DE, Brunt EM, Nata MV, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Hepatology 2005;41:1313-1321.
143. Siegelman ES, Rosen MA. Imaging of hepatic steatosis Semin Liver Dis 2001;21:71-80.
144. Hamer OW, Aguirre DA, Casola G, et al. Fatty Liver: Imaging Patterns and Pitfalls. RadioGraphics 2006;26:1637-1653.
145. Valls C, Iannaccone R, Alba E, et al. Fat in the liver: diagnosis and characterization. Eur Radiol 2006;16:2292–2308
146. Joya D, Thavab VR, Scotta BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2003;15:539–543
147. Fassio E, Alvares E, Domingues N, et al. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies Hepatology 2004;40:820-6.
148. Oh EG, Kim SH, Hyun SS, et al. The analysis of intervention studies for patients with metabolic syndrome. Taehan Kanho Hakhoe Chi. 2007;37:72-80.
149. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. Hepatology 2006;43:682-9.
150. Harrison SA. New treatment for nonalcoholic fatty liver disease. Curr Gastroenterol Rep. 2006;8:21-9.
151. Huang MA, Greenson JK, Chao C, et al: One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-

- alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am. J. Gastroenterol.* 2005;100:1072-81.
152. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 1999;31:384.
153. Horlander J, Kwo P. Atorvastatin for the treatment of NASH (Abstract). *Hepatology* 1997;26:544A.
154. Lin HZ, Yang SQ, Chuckare C, et al. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat. Med.* 2000;6:998-1003.
155. Urso R, Visco-Comandini U. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis (Letter). *Lancet* 2002;359:355-356.
156. Uygun A, Kadayıfçı A, Isık AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2004;19:537-44.
157. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38:1008-17.
158. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39:188-96.
159. Caldwell SH, Argo CK, Al-Osaimi AM, et al. Therapy of NAFLD: Insulin Sensitizing Agents. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:S61-6.
160. Stiehl A, Benz C, Sauer P. Mechanism of hepatoprotective action of bile acids in liver disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1999;28:195-209.

161. Nitecki J, Jackson FW, Allen ML, et al. Effect of phlebotomy on nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2000;118:A1474.
162. Lavine JE: Vitamine E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study:*J:Pediatr* 2000;136:734-8.
163. Gulbahar O, Karasu Z, Ersoz G, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine. *Gastroenterology* 2000;118:A1444.
164. AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-1725.
165. Neuschwander-Tetri BA. Fatty liver and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:193-8.
166. Ahmed MH, Byrne CD. Nonalcoholic steatohepatitis. In: byrne CD, Wild S, eds. *Metabolic Syndrome* 2005: 279-303.
167. Haukcland JW, Konopski Z, Linnestad P, et al. Abnormal glucose tolerance is a predictor of steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroentrol* 2005;40:1469-1477.
168. Holt HB, Wild SH, Wood PJ, et al. Non-esterified fatty acid concentrations are independently associated with hepatic steatosis in obese subjects. *Diabetologia* 2006;49:141-148.
169. Paolisso G, Howard BV. Role of non-esterified fatty acids in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998;15:360-366.
170. Bays H, Mandarino L, De Fronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus:

peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:463-478.

171. Pirro M, Mauriege P, Tchernof A, et al. Plasma free acids levels and the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Atherosclerosis* 2002;160:377-384.
172. Widjaja A, Morris RJ, Levy JC, et al. Within- and between-subject variation in commonly measured anthropometric and biochemical variables. *Clin Chem* 1999;45:561-566.
173. Ahmed MH. Invasive and non-invasive investigations for nonalcoholic steatohepatitis: the benefit of histology. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1260.
174. Osman MM, Osman KA, Ahmed MH. Abnormal glucose tolerance and non-esterified fatty acids (NEFAs) as predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH): Which ash that ignites the NASH. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:118-119.
175. Bozkurt D. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığında Metabolik sendromla ilişkili parametreler ve steatoz-steatohepatit ayırımındaki değerleri (Tez). İzmir: Ege Üniversitesi, 2004.
176. Ömer Z. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığında tedavi: İnsülin duyarlılaştırıcı ajanların etkisi (Tez). İzmir: Ege Üniversitesi, 2006.
177. Ellidokuz E. Kronik Hepatit C infeksiyonunda karaciğerde yağlı değişiklikler ve etkileyen faktörler (Tez). İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, 1999.
178. Hasler P, Zouali M. Immune receptor signaling, aging, and autoimmunity. *Cell Immunol.* 2005;233:102-8.

179. Fulop T, Larbi A, Wikby A, et al. Dysregulation of T-cell function in the elderly : scientific basis and clinical implications. *Drugs Aging*. 2005;22:589-603.
180. Spech HJ, Liehr H, Mitschke H. Nonalcoholic fatty liver hepatitis and fatty cirrhosis mimicking alcoholic liver diseases. *Z Gastroenterol*. 1983;21:651-9.
181. Van De Wiel A, Van Hattum J, Schuurman HJ, et al. Immunoglobulin A in the diagnosis of akcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1988;94:457-62.
182. Kunimoto DY, Ritzel M, Tsang M. The roles of IL-4, TGF-beta and LPS in IgA switching. *Eur Cytokine Netw* 1992;3:407-15.
183. Abbas AK, Litchman AH. Temel İmmünoloji, İmmun Sistemin İşlev Bozuklukları. Camcioğlu Y, Deniz G, ed. İstanbul: İstanbul Tıp kitabevi. 2007: 21-39.