

T.C.
FATİH ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NON-OBEZ, NON-DİYABETİK 2058 VAKADA ALKOL DIŞI
KARACİĞER YAĞLANMASI VARLIĞININ VE ALKOL DIŞI
KARACİĞER YAĞLANMASININ KLİNİK PRATİKTE
KARDİYOVASKÜLER VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Benan KASAPOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cansel TÜRKEY

ANKARA
2010

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanı hocam, Fatih Üniversitesi İç Hastalıkları ABD başkanı Prof. Dr. Cansel Türkay'a;

Uzmalık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren hocalarım Prof. Dr. Ali Koşar'a, Prof. Dr. Osman Kaftan'a, Prof.Dr. Hamide Kart Köseoğlu'na, Prof. Dr. Dinçer Fırat'a, Doç. Dr. Feridun Karakurt'a ve Doç. Dr. Ali Akçay'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca mesai ve nöbetlerde birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, desteklerini her zaman yanıbaşımnda hissettiğim anneme, babama, abime ve kardeşime;

Hayatımın her anında varlıkları, destekleri ve sevgileri ile yolumu aydınlatan eşim Özgür Kasapoğlu'na ve oğlum Kağan Kasapoğlu'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Benan Kasapoğlu

Haziran 2010

Ankara

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ALKOL DIŞI KARACİĞER YAĞLANMASI	3
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2. ADKY için risk faktörleri	4
2.1.3. Karaciğer yağlanması patogenezi	5
2.1.4. Etiyoloji	13
2.1.5. ADKY’de Lezyonların Derecelendirilmesi ve Evrelendirilmesi	15
2.1.6. Alkol dışı karaciğer yağlanması doğal seyri	17
2.1.7. ADKY Tanısı	18
2.1.8. ADKY’de Tedavi	22
2.2. ADKY ve Kardiyovasküler Hastalıklar	27
2.2.1. Framingham Kardiyovasküler Risk Skoruması	28
3. YÖNTEM VE GEREÇ	31
3.1. HASTALAR	31
3.2. FRAMİNGHAM KARDİOVASKÜLER RİSK SKORLAMASI	32
3.3. LABORATUVAR TESTLERİ	32

3.4. ULTRASONOGRAFİ	32
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	49
7. KAYNAKLAR.....	50
8. ÖZET.....	70
9. ABSTRACT	72

KISALTMALAR

ADKY	: Alkol dışı karaciğer yağlanması
ADSH	: Alkol dışı steatohepatit
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALP	: Alkalin fosfataz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BKi	: Beden Kitle İndeksi
CRP	: C- reaktif protein
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
GGT	: Gamma Glutamil Transferaz
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
NAC	: N-asetil sistein
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
SYA	: Serbest yağ asiti
TG	: Trigliserit
UDCA	: Ursodeoksikolik asit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	ADKY patogenezinde çoklu vuru hipotezi	6
Şekil 2.2.	Karaciğerde lipid hemostazı	8
Şekil 2.3.	ADKY, ADSH ve siroz gelişimi	11
Şekil 2.4.	ADKY patogenezinin şematik özeti	13
Şekil 2.5.	ADKY'ye genel yaklaşım	27

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	ADKY'nin Sekonder Nedenleri	14
Tablo 4.1.	Vakaların Gruplara Göre Genel Özelliklerinin Dağılımı	34
Tablo 4.2.	Vakaların Gruplara Göre Laboratuvar Bulgularının Dağılımı	36
Tablo 4.3.	Vakaların Ortalama Framingham Kardiyovasküler Risk Skorları	37
Tablo 4.4.	Framingham Kardiyovasküler Risk Skorlaması İle Diğer Metabolik Belirteçler Arasındaki Korelasyon Analizi	38

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Alkol dışı karaciğer yağlanması (ADKY) anlamlı alkol kullanım hikayesi olmayan hastalarda, alkole bağlı karaciğer hastalığında gözlenen morfolojik özelliklerle karakterize klinikopatolojik bir durumdur (1). Alkol dışı karaciğer yağlanmasının altında yatan gösterilebilmiş bir karaciğer hastalığı olmayan (viral hepatit, alkol, kalıtsal karaciğer hastalıkları, ilaçlar gibi) hastalardaki karaciğer fonksiyon testleri (KCFT)'ndeki bozuklukların %90'undan sorumlu olduğu bildirilmiştir (2). İnsülin direnci, oksidatif stres ve inflamatuvar sürecin ADKY patogenezinde ve ilerlemesinde anahtar rol oynadıkları düşünülmektedir. Günümüzde ADKY giderek artan prevalansı, karaciğer yetmezliği ve siroza ilerleme potansiyeli ve eşlik eden hastalıklar nedeniyle yarattığı morbidite nedeniyle giderek daha çok önem kazanmaktadır.

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Alkol dışı karaciğer yağlanması metabolik sendromun karaciğerdeki tutulum şekli olarak kabul edilmektedir. Geleneksel risk faktörleri dışlandıktan sonra ADKY'nın kardiyovasküler hastalık gelişiminde risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Alkol dışı karaciğer yağlanması ve ateroskleroz arasındaki ilişki son dönemde pek çok çalışmada incelenmektedir. Benzer şekilde ADKY ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki de son dönemde yaygın şekilde araştırılmaktadır.

Obezite (BKİ >30 kg/m²) ve Tip 2 diyabet ADKY için çok iyi tanımlanmış 2 ana risk faktörüdür. Ancak bir çalışmada 144 adet biyopsi ile gösterilmiş nonalkolik steatohepatit vakasının % 29 'unda obezite, diyabet veya herhangi bir lipid bozukluğu saptanmamıştır (3). Ayrıca klinik pratikte de altında yatan herhangi bir risk faktörü olmayan hastalarda da ADKY ile karşılaşılması dikkat çekicidir.

Bu çalışmanın amacı non-diyabetik, non-obez vakalarda alkol dışı karaciğer yağlanması varlığının araştırılması ve ADKY'nın inflamatuvar

belirteçlerle ve Framingham kardiyovasküler risk skorlaması ile ilişkisinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ALKOL DIŞI KARACİĞER YAĞLANMASI

Alkol dışı karaciğer yağlanması (ADKY) anlamlı alkol kullanım hikayesi olmayan (erkeklerde 30 gr/gün 'ün, kadınlarda 20 gr/gün 'ün altında) hastalarda, alkole bağlı karaciğer hastalığında gözlenen morfolojik özelliklerle karakterize klinikopatolojik bir durumdur. Basit yağlanmadan alkol dışı steatohepatite (ADSH) ya da siroza kadar ilerleyebilen geniş spektrumlu bir hastalıktır. Alkol dışı steatohepatit terimi ilk kez 1980 yılında Ludwig tarafından anlamlı ölçüde alkol kullanım hikâyesi olmayan 20 hastanın karaciğer biyopsilerinde histolojik olarak steatoz, inflamatuvar değişiklikler, Mallory cisimcikleri, fibrozis ve sirozun tespit edilmesi ile kullanılmıştır (1). Yağlı karaciğer hepatiti, nonalkolik Laennec hastalığı, diyabet hepatiti, alkol benzeri karaciğer hastalığı gibi farklı terimler de aynı hastalık için kullanılmıştır. Ancak günümüzde en çok tercih edilen alkol dışı karaciğer yağlanması ya da non-alkolik karaciğer yağlanması terimleridir.

Alkol dışı karaciğer yağlanmasının altında yatan gösterilebilmiş bir karaciğer hastalığı olmayan (viral hepatit, alkol, kalıtsal karaciğer hastalıkları, ilaçlar gibi) hastalardaki karaciğer fonksiyon testleri (KCFT)'ndeki bozuklukların %90'ından sorumlu olduğu bildirilmiŐtır (2). Ayrıca gösterilmiştir ki ADSH gelişen hastaların %20'ye yakınında hayatlarının bir döneminde siroz geliŐmektedir (4).

Genel olarak ADKY patogenezinde insülin direncinin rol oynadığı düşünölmektedir ve ADKY ile metabolik sendrom komponentleri arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır. Günümüzde ADKY giderek artan prevalansı, karaciğer yetmezliği ve siroza ilerleme potansiyeli ve eşlik eden hastalıklar nedeniyle yarattığı morbidite nedeniyle giderek daha çok önem kazanmaktadır.

2.1.1. Epidemiyoloji

Genellikle asemptomatik seyrettiği için gecek prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Ancak genel olarak ADKY tüm populasyonun %10-20'sini etkilemektedir (2). Her ne kadar erkeklerde daha sık görüldüğünü belirten çalışmalar da olsa genel olarak kadın ve erkeklerde eşit olarak görülmektedir (5,6).

Genel olarak tüm ırklarda ADKY görülmektedir ancak sarı ırkta diğer ırklara göre daha yüksek prevalansta bildirilmiştir. Ayrıca Afrika kökenli Amerikalılarda beyaz ırkla karşılaştırıldığında ADKY ve kriptojenik siroz prevalansı daha düşük bulunmuştur (7,8). Son dönemde Çin, Kore, Japonya, Hindistan gibi pek çok Asya ülkesinde de ADKY insidansının artmakta olduğu bildirilmektedir (9-12). Bu epidemiyolojik farklılıkların nedeni olarak daha çok kalıtsal biyolojik farklılıklar suçlanmaktadır. Bu anlamda en çok suçlanan genler; insülin sensitivitesini belirleyen genler (PPAR-gama), yağ asiti oksidasyonunu içeren genler (PPAR- α , acyl-Coa oksidase), hepatik lipid depolanmasını içeren genler (apolipoprotein E), sitokin genleri (IL-4, TGF- β , IL-10, IFN-gama, TNF- α), oksidatif stresi etkileyen genler (HFE, TNF- α) ve oksidatif stres cevabında protein kodlamasını içeren genleri (manganaz süperoksit dismutaz, upcoupling protein-2) içerir (13).

2.1.2. ADKY için risk faktörleri

Karaciğer yağlanması için tanımlanmış risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir (14);

- Obezite (BKİ > 30 kg/m²)
- Santral obezite (bel/kalça oran kadınlar için ≥ 0.85 , erkekler için ≥ 0.90 ya da bel çevresi kadınlarda >85cm, erkeklerde >97cm)
- 45 yaş üzeri

- İnce barsakta bakteriyel aşırı çoğalma ile beraber olan jejunal divertikülozis
- Tip 2 Diyabet varlığı ve/veya aile öyküsü
- Glukoz intoleransı
- Hipertrigliseridemi, düşük HDL- kolesterol düzeyleri
- Hızlı kilo verme

Obezite karaciğerde fibrozis gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (15). Colicchio ve ark 187 non-diyabetik obez hasta üzerinde yaptıkları çalışmada beden kitle indeksi (BKİ) 40'ın üzerinde olan hastaların hepsinde ultrason ile karaciğerde yağlanma tespit etmişler ve bu yağlanmanın insülin direnci ve serum ferritin düzeyleri ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (16). Ayrıca insülin direnci ve hiperlipidemi, özellikle de hipertrigliseridemi ADKY için bağımsız risk faktörleridir (17,18).

İlginç olarak bazı çalışmalarda daha düşük vücut kitle indeksine sahip ADKY'sı olan Asyalı hastalarda daha yüksek oranlarda visseral adipozite tespit edilmiştir (19, 20).

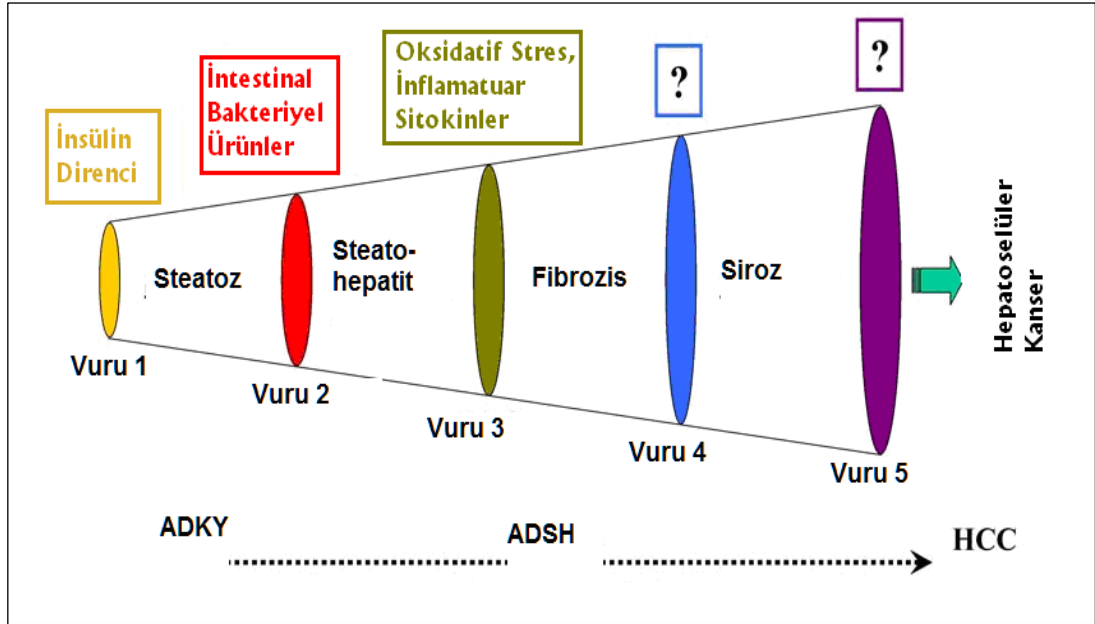
2.1.3. Karaciğer yağlanmasının patogenezi

Normal karaciğer her 100 gramında 5 gram lipid içerir ve bu lipidlerin %64'ü fosfolipid, %14'ü trigliserid, %14'ü serbest yağ asitleri ve %8'i de kolesteroldür. Yağlı karaciğerde toplam lipid miktarı karaciğer ağırlığının %50' sine kadar çıkmakta ve bunların yarısından fazlasını trigliseridler oluşturmaktadır (21).

Alkol dışı Karaciğer Yağlanması terimi, karaciğerde basit yağ dokusu birikiminden (steatoz), inflamasyonun eşlik ettiği hepatik yağ birikimine (steatohepatit ya da alkol dışı steatohepatit) ve yoğun fibrozis ve sonuçta siroza neden olabilen ADSH'ye kadar geniş bir spektrumu kapsamaktadır. Rejenerasyon nodülleri ile birlikte sirozu olan hastalarda hepatosellüler

karsinom (HCC) gelişme riski artmıştır. Basit yağlanması olan hastalarda mortalitede artış saptanmazken, ADŞH tanısı konan hastalarda yaşam süresi genellikle kısalmıştır ve ölüm nedeni genellikle kardiyovasküler hastalığa ya da karaciğere bağlıdır.

İnsülin direnci, oksidatif stres ve inflamatuvar sürecin ADKY patogenezinde ve ilerlemesinde anahtar rol oynadıkları düşünülmektedir. Çoklu-vuruş hipotezi ADKY patogenezinin açıklamakta kullanılmaktadır (22,23) (Şekil 2.1). Bu anlamda insülin direnci serbest yağ asitlerinin ortaya çıkmasını artırır ve bu serbest yağ asitleri (SYA) karaciğer tarafından absorbe edilirler. Bu karaciğer için ilk vuruştur. Bunun yanı sıra karaciğerde görülen steatozis hepatositler, satellit hücreler, adipositler, Kupffer hücreleri, inflamatuvar mediyatörler ve reaktif oksijen radikalleri arasında gelişen pek çok karmaşık etkileşim sonucu ortaya çıkar.



Şekil 2.1. ADKY patogenezinde çoklu vuruş hipotezi

İnsülin direnci varlığında kas ve yağ hücreleri öncelikli olarak lipidleri okside eder ve böylece ortama bol miktarda SYA salınır. Bu SYA karaciğer tarafından alınarak karaciğerde steatoz gelişmesine yol açar. Ancak neden

bazı hastalarda bu steatoz evresinin inflamasyon ve fibrozise dönüştüğü net olarak açıklanamamıştır.

Kas ve yağ dokusundan salınan SYA karaciğerde trigliseridlerin yapı taşı olabilir ya da mitokondri, peroksizom ve mikrozoim gibi organlarda oksidasyona uğrayabilirler. Bu oksidasyon sonucu ortaya çıkan ürünler ise karaciğer hasarına ve fibrozis gelişimine neden olabilir (4).

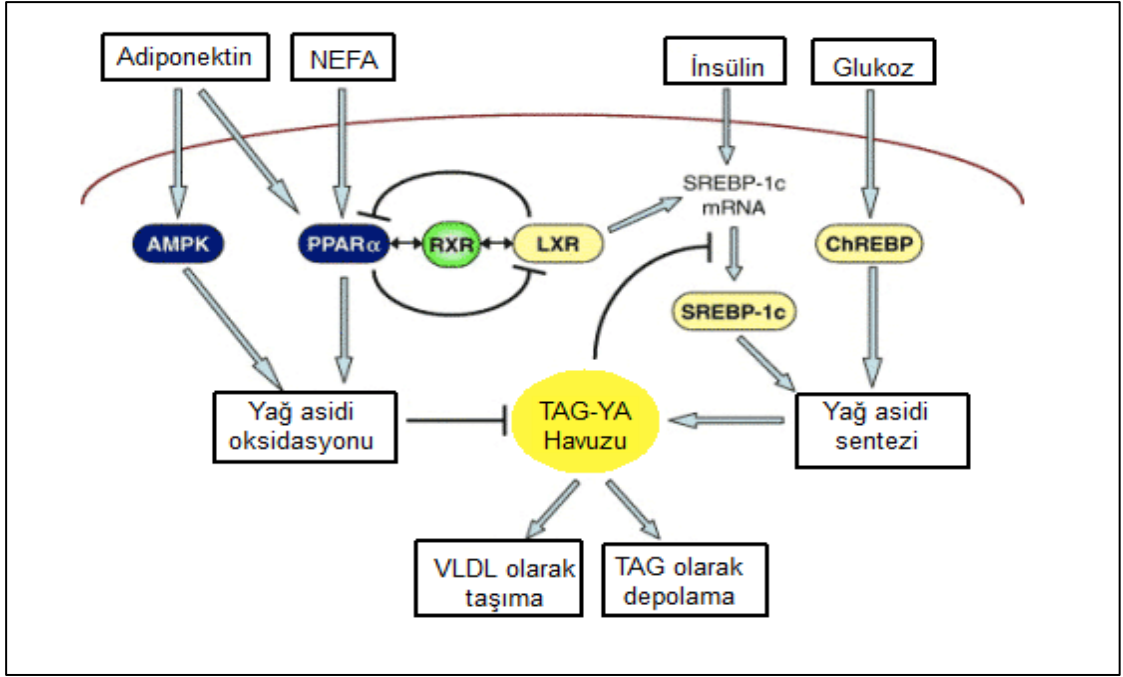
Lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres hidroksinonenal (HNE) ve malondialdehid (MDA) üretimini arttırarak karaciğerde fibrozis gelişimine neden olan satellit hücreleri aktive eden "**Transforming Growth Factor- β** " (TGF- β)" üretimini arttırır (24).

İnsülin direnci ile hepatositlerde artmış trigliserit birikimi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Hepatositlerde artmış trigliserit birikimi ADKY patogenezindeki temel olaydır ve bunu başlatan olay olarak birkaç mekanizma suçlanmaktadır:

1. Adipoz doku gibi karaciğer dışı diğer dokulardan artmış yağ asiti taşınması
2. De novo yağ asiti sentezinde artış
3. Diyetle alınan yağ miktarının artması
4. Mitokondriyal β oksidasyonun azalması
5. VLDL partiküllerinin temizlenmesinin azalması

Esterifiye edilmemiş yağ asitleri (NEFA)'nin yağ dokudan karaciğere taşınmasının artması; eğer bu artış karaciğerden salınan lipoproteinlerdeki artışla dengelenemezse ADKY patogenezinde önemli bir yer tutar. Son dönemde yapılan bir çalışmada ADKY'de hepatositlerde biriken yağın %60'nın yağ dokusundan kaynaklandığı gösterilmiştir (25). Normalde insülin seviyelerindeki artış hormona duyarlı lipaz aktivitesini azaltır ve lipolizi engeller. Ancak insülin direnci durumunda bu durum tersine döner (26,27). Bu durumda karaciğere gelen artmış serbest yağ asiti akışı karaciğerde lipogenezi uyaracak ve yağ yakımını azaltacaktır. Zayıf vakalarda bile intra-

abdominal yağ dokusu artışının insülin duyarlılığında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca abdominal yağ dokusu artışı ile hepatik yağ içeriği ve hepatik insülin direnci arasında da pozitif korelasyon vardır. Şekil 2.2'de karaciğerde lipid hemostazı özetlenmiştir (28).



Şekil 2.2. Karaciğerde lipid hemostazı. Lipid dengesi yağ asidi sentezi ile oksidasyonu ve taşınması arasındaki denge ile sağlanır. İnsülin ve glukoz sırasıyla SREBP-1c ve ChREBP transkripsiyon faktörleri üzerinden yağ asidi sentezini uyarır. PPAR-a ve AMPK yağ asidi oksidasyonunu artırır. Adiponektin hem PPAR-a hem de AMPK'yı indükler.

Diyetin karaciğer yağlanması üzerindeki etkisi ise özellikle son dönemdeki çalışmalarda görülmektedir. Yaşamın farklı dönemlerinde alınan değişik içerikli gıdaların karaciğerdeki etkileri de birbirinden farklıdır. Bu anlamda yüksek yağ içerikli diyetin ve yağ içeriği düşük bile olsa karbonhidrat içeriği yüksek bir diyetin de novo yağ asidi sentezini artırarak karaciğer yağlanmasına yol açabileceği gösterilmiştir (29). Bu tarz bir beslenme ayrıca obeziteye yol açarak insülin direncine de neden olacaktır. İnsülin direnci hem lipolizi baskılayarak karaciğere gelen NEFA düzeylerini artırır hem de tokluk durumunda glukozun yağ dokusu ve iskelet kası tarafından kullanımını

azaltarak karaciğerde de novo lipogenezi artırır (30). Diyetle artmış doymuş yağ asiti oranlarının insülin direnci, ADKY ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir. Bu anlamda ADKY patogenezinde n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin (n-3 PUFA) rolü üzerinde durulmaktadır. Yüksek oranda n-3 PUFA tüketiminin faydaları gösterilmiştir. Bunlar arasında plazma NEFA konsantrasyonlarının azaltılması, de novo lipogenez ve plazma trigliserit konsantrasyonlarının azaltılması, adiposit büyüklüğü ve visseral yağ içeriğinin azaltılması sayılabilir. Bazı klinik çalışmalarda günlük 1-2 gram balık yağı tüketiminin 6-12 aylık sürelerde plazma trigliserit düzeylerini azalttığı, karaciğer fonksiyon testlerini düşürdüğü ve karaciğer yağlanmasını geriletmediği gösterilmiştir (31,32).

Normal şartlarda de novo lipogenezin hepatik yağ içeriğine katkısı %5'in altındadır (33). Ancak patolojik durumlarda bu oran %30'lara kadar çıkmaktadır.

Yağ dokusu günümüzde metabolik olarak aktif bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Yağ dokusu TNF-a, IL-6 ve IL-8 gibi pek çok pro-inflamatuar sitokin salınımından da sorumludur.

İnflamasyon obezite ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi sağlamaktadır. Hepatik insülin direncinin bir sonucu olarak ortaya çıkan mitokondriyal yağ asiti oksidasyonundaki artış hepatik hasar, inflamasyon ve fibrozisten sorumlu tutulmuştur. Mitokondri ve peroksizomlardaki yağ asiti oksidasyonundaki artışın bir sonucu olarak hepatotoksik serbest oksijen radikalleri üretimi artar. Oksidatif stres nedeniyle de lipid peroksidasyonu ve ağır mitokondriyal bozukluklar görülür. Oksidatif fosforilasyon ile ATP üretimi azaldığı için ATP eksikliği görülür (34, 35).

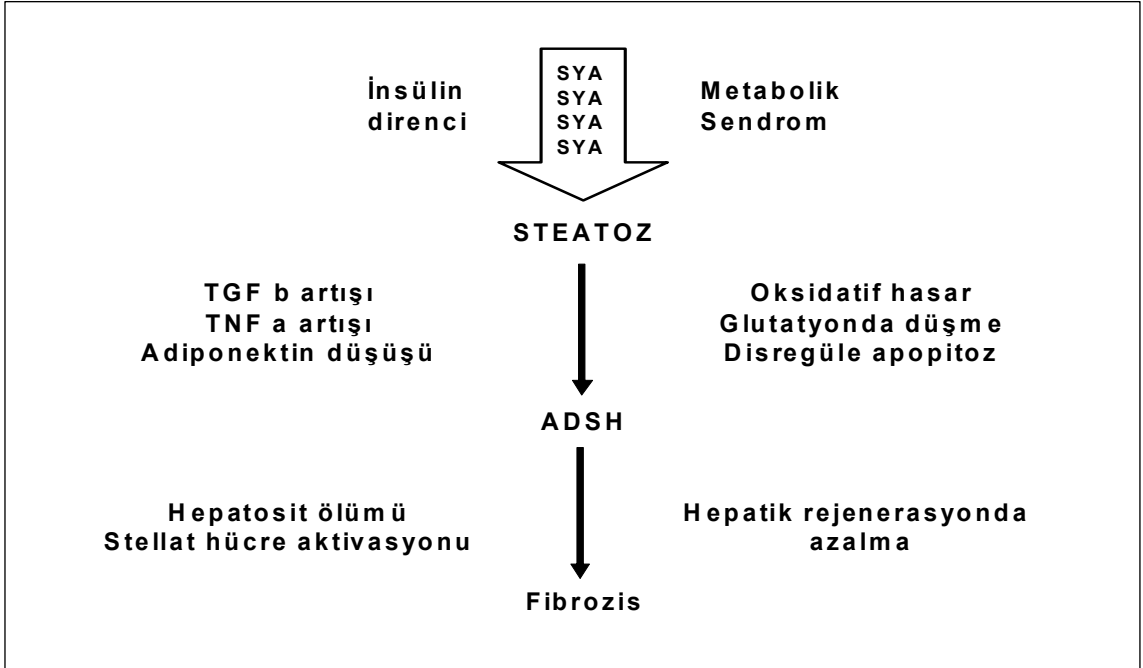
Laaksonen ve ark CRP düzeyi ile metabolik sendrom ve DM gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve CRP konsantrasyonları 3 mg/L'nin üzerinde olan olguların metabolik sendrom gelişimi için yüksek riske sahip olduklarını gözlemlemişlerdir (36).

ADKY patogenezinde reaktif oksijen radikalleri üretiminin, pro-inflamatuar sitokinlerin ve mitokondriyal disfonksiyona sekonder gelişen hepatosit nekrozunun önemli yeri olduğu bilinmektedir. ADŞH'nın en önemli patolojik özelliklerinden birinin oksidatif stres olduğu bilinmektedir ve reaktif oksijen radikallerinin kaynağı olarak da hepatosit parankim hücreleri, karaciğerdeki kronik inflamatuvar hücreler ve özellikle obezlerde yağ dokusu içine infiltre olmuş makrofajlar gösterilmektedir (37,38).

Plazma ve mitokondriyal membranlar serbest radikal hasarına duyarlıdır ve reaktif oksijen radikalleri tarafından uyarılan lipid peroksidasyonu hücresel nekroza ve apoptoza neden olur. Ayrıca lipid peroksidasyonu hepatik fibrojenizi tetikleyen immunolojik disfonksiyona da neden olabilir.

Oksidatif stresin NF-kB yoluyla TNF-a, TGF-a, IL-6,IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinleri arttırdığı da gösterilmiştir. Ayrıca hepatositlerde artan NEFA düzeyleri de NF-kB proinflamatuvar yolağını aktive eder (39,40). NF-kB yolağı dışında karaciğere özgü makrofajlar olan Kuppfer hücreleri de inflamatuvar sitokinlerin bir diğer kaynağıdır. ADKY'de proinflamatuvar sitokinlerin artımına bağlı olarak sistemik ve hepatik insülin direncinde artış, fibrozis ve inflamasyonda kötüleşme görülür. Çünkü inflamatuvar sitokinler insülin sinyalizasyonunda bozulmaya, hücre hasarına, nötrofil kemotaksisine, hepatik stellat hücre aktivasyonuna ve apoptoza neden olurlar.

Şekil 2.3'te ADKY patogenezi özetlenmektedir.



Şekil 2.3. ADKY, ADSH ve siroz gelişimi. Bu modelde bozulmuş serbest yağ asiti metabolizması (ilk vuru) karaciğerde lipid depolanmasına yol açar. Sonrasında inflamatuvar medyatörler, serbest oksijen radikalleri ve bozulmuş apoptotik mekanizmalar diğer vuruları oluşturur ve inflamasyona yol açar. Stellat hücrelerin aktivasyonu ise fibrozis ile sonuçlanır. (41)

İlginç olarak ADKY oluşturulan hayvan deneylerinde gösterilmiştir ki leptin de insülin direncine benzer bir durum oluşmasına ve fibrojenin uyarılmasına katkıda bulunur (42). Adiponektin ve tümör-nekrosis faktör alfa (TNF-a) da ADKY patogenezinde suçlanan iki proinflamatuvar sitokindir. Adiponektin, adipoz hücrelerden salınır; yağ asiti oksidasyonunu azaltır ve hepatik glukoneogenezi inhibe eder (43). Azalmış adiponektin düzeylerinin daha ağır hepatik inflamasyona yol açtığı ve daha da önemlisi adiponektin yerine koyma tedavisinin hem steatozda hem de inflamasyonda anlamlı düzelmeler sağladığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir (44,45). TNF-a ise genel olarak makrofajlar olmak üzere adiposit ve hepatosit de dahil pek çok hücre tarafından üretilmektedir. TNF-a mitokondriyal elektron transportunu inhibe eder ve lipid peroksidasyonunu uyaran serbest oksijen radikallerinin

salınımına neden olur (46). Artmış TNF-a düzeyleri hem insülin direnci olan hastalarda hem de ADSH'sı olan hastalarda rapor edilmiştir (47,48).

Son dönemde karaciğerde yer alan Kupfer hücrelerinin de ADKY patogenezinde rolü olduğu konusunda çalışmalar vardır. Kupfer hücreleri karaciğerde hem fagositik ajanlar olarak immüniteden sorumludur hem de T-lenfositlere antijen sunucu hücre olarak görev alırlar. Kupfer hücrelerinin oluşturduğu immün cevabın aşırı uyarılması da ADKY'nın patogenezinde rol alabilir. Hepatik lipid içeriği arttıkça karaciğer sinüzoidlerinde aşırı kalabalıklaşmaya bağlı Kupfer hücrelerinin antijene daha uzun süre maruziyeti ve inflammatuar yanıtın daha uzun süre devam etmesi söz konusu olmaktadır (49).

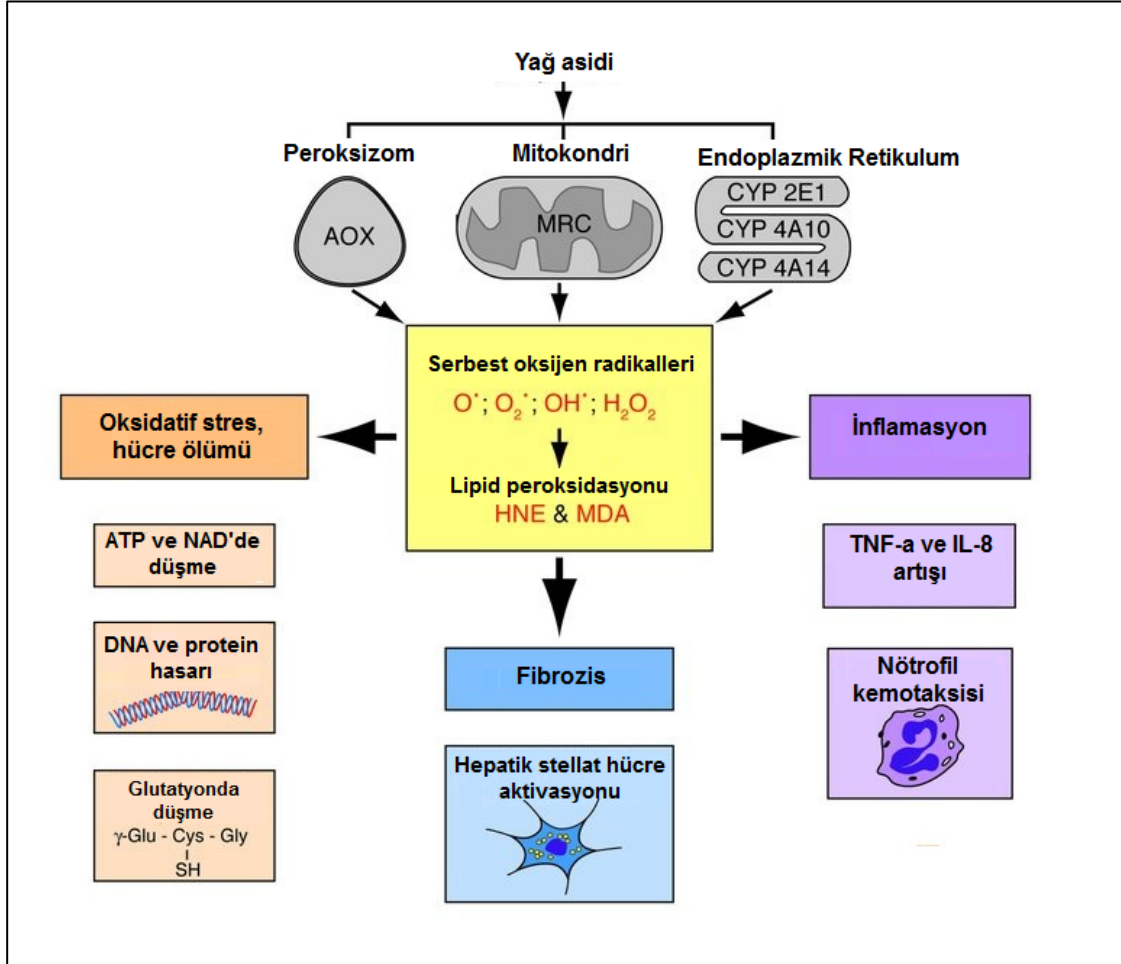
Yapılan çalışmalarda proapoptotik bir gen olan Bax geninin ADSH'i olan hastalarda düzeyinin arttığı 'up-regulated' gösterilmiştir. Ayrıca hücrel apoptozun yan ürünleri olan kaspaz düzeyleri de bu hastalarda artmıştır.

Bu bulgular ADKY'nın katastrofik bir süreç olduğunu düşündürmektedir. İlginç olarak organizmanın anti-oksidan kapasitesini gösteren glutasyon seviyeleri de ADSH'sı olan hastalarda azalmıştır (50).

ADKY'sı olan hastalarda demir fazlalığının da patogenezinde rolü olduğu üzerinde durulmaktadır. İlginç olarak ferritin yüksekliği ADKY patogenezinde rol alırken artmış karaciğer demir yükünün fibrozis üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4) adipositler tarafından üretilen ve insülin direncinde rolü olduğu üzerinde durulan bir proteindir (51). Son dönemde yapılan çalışmalarda artmış RBP4 düzeylerinin ADKY gelişiminde bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir (52). Petta ve arkadaşlarının son dönemde yaptıkları bir çalışmada hem hepatit C'si ve steatozu olan hastalarda hem de ADKY olan hastalarda artmış RBP4 düzeyleri

gösterilmiştir (53). ADKY gelişiminin şematik özeti Şekil 2.4 'te görülmektedir (54).



Şekil 2.4. ADKY patogenezinin şematik özeti

2.1.4 Etyoloji

Alkol dışı karaciğer yağlanması pek çok klinik durumla birlikte yer alabilir ve daha da önemlisi etyolojide pek çok faktör bulunabilir. Bu nedenle karışıklıkları önlemek için ADKY primer ve sekonder olarak 2 ana gruba ayrılmıştır (55). Bu anlamda, Tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hiperlipidemi, obezite ve leptin eksikliği ya da direnci gibi insülin direncinin eşlik ettiği nedenlere bağlı gelişen ADKY primer olarak kabul edilmektedir.

İlaçlar, metabolik ve genetik hastalıklar ve cerrahi nedenlere bağlı gelişen ADKY ise sekonder olarak kabul edilmektedir. ADKY'nin sekonder nedenleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. ADKY'nin Sekonder Nedenleri

İlaçlar	Genetik ve Metabolik Hastalıklar	Sistemik Hastalıklar
Steroidler Sentetik östrojen Aspirin Amiodaron Perheksilin Kalsiyum kanal blokörleri Tetrasiklin Tamoksifen Methotreksat Bleomisin L-asparaginaz Warfarin Klorokin Antiviral ilaçlar Valproik asit Kokain alışkanlığı	Abeta-hipobetalipoproteinemi Ailesel Hipobetalipoproteinemi Wilson hastalığı Tip I Glikojen depo hastalığı Galaktozemi Tirozinemi Fruktoz intoleransı Sistinüri Sandhoff hastalığı	Kaşeksi Isı çarpması İnflamatuvar barsak hast. Weber-Christian hast. Kistik fibrozis HBV,HCV
Cerrahi ilişkili nedenler	Gıda ilişkili	Diğer
Aşırı ince barsak rezeksiyonu Gastropleksi Jejunuileal by-pass Biliopankreatik diversiyon	TPN Protein kalori malnütrisyonu Schwachman sendromu Açlık, bulimia Çöliak hastalığı	Hepatik iskemi İnce barsak divertikülozisi ve bakteriyel aşırı çoğalma Gebeliğin akut yağlı karaciğeri Hızlı kilo verme Demir depolama bozuklukları Çevresel toksinler (fosfor,organik çözücüler,dimethylformamide, toksik yağ sendromu, mantarlar) Bacillus cereus toksini

2.1.5. ADKY'de Lezyonların Derecelendirilmesi ve Evrelendirilmesi

ADKY'de hem tanıda hem de takipte hastalığın evrelendirilmesi ve sınıflandırılması çok önemlidir. Cleveland grubu ADKY'yi basitçe 4 histolojik tipe ayırmıştır (56-58):

- Tip I : Yağlı karaciğer,
- Tip II : Yağ + lobuler inflamasyon,
- Tip III : Yağ + balonlaşma dejenerasyonu,
- Tip IV: Yağ + balonlaşma dejenerasyonu ve Mallory hyalen cisimciği veya fibrozis

Brunt ve arkadaşları histolojik bulguları şu şekilde ayrıntılı olarak sınıflandırmışlardır (56) :

A-Steatozun Derecelendirilmesi:

1. Derece: Hepatositlerin %33'ünden azı etkilenmiştir.
2. Derece: Hepatositlerin %33- %66'sı etkilenmiştir.
3. Derece: Hepatositlerin %66'sından fazlası etkilenmiştir.

B-Nekroinflamatuvar aktivitenin sınıflandırılması

1. Derece, Hafif:

Steatoz: Daha çok makrovezikülerdir. Lobülün %66'ya varabilen bölümü etkilenmiştir.

Balonlaşma: Zaman zaman görülür; Zon 3 hepatositler etkilenmiştir.

Lobüler enflamasyon: Dağınık ve hafif akut polimorfonükleer hücreler ile enflamasyon

Kronik enflamasyon: Mononükleer hücreler ile enflamasyon

Portal enflamasyon: Yok veya hafif.

2. Derece, Orta:

Steatoz: Her şiddette olabilir, genellikle karışık makroveziküler ve mikroveziküler yağlanma mevcuttur.

Balonlaşma: Zon 3'te belirgindir.

Lobüler enflamasyon: Balonlaşmış hepatositlerle birlikte polimorfonükleer hücreler görülebilir; periselüler fibroz; hafif kronik enflamasyon.

Portal enflamasyon: Hafif ile orta

3. Derece, Şiddetli:

Steatoz: Tipik olarak lobüllerin %66'sından fazlasını tutar (panasiner); yaygın olarak

steatoz

Balonlaşma: Baskın olarak zon 3'de belirgin

Lobüler enflamasyon: Akut ve kronik enflamasyon, polimorfonükleer infiltrate hücreler, zon 3'te balonlaşma ve fibroz alanlarda yoğunlaşma gözlenir.

Portal enflamasyon: Hafif ile şiddetli.

Fibrozisin Evrelenmesi

Evre 1: Zon 3 periventriküler, perisinüzoidal veya perisellüler fibroz; fokal veya yaygın

Evre 2: Evre 1 gibi, ayrıca fokal veya yaygın periportal fibroz

Evre 3: Köprüleşme Fibrozu, fokal veya yaygın

Evre 4: Siroz

2.1.6. Alkol dışı karaciğer yağlanması doğal seyri

Genel olarak ADKY'nın doğal seyri üzerine yapılan çalışmalarda benign bir gidiş izlediği bildirilmiştir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar genellikle küçük çaplı ve takip süresi kısa çalışmalardır. Genel olarak steatozu olan hastaların yaklaşık olarak %5'inde ADSH ya da siroz gelişebileceği düşünülmektedir (59). Hatta ADSH'nin hepatoselüler karsinom gelişimi için de bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (60). Adams ve ark'ın 435 hasta üzerinde yaptıkları geniş kapsamlı bir çalışmada ADKY'nın doğal seyri belirlenmesi planlanmıştır. Ortalama takip süresinin 7,6 yıl olduğu bu çalışmada ADKY tanısı almış 13 hastada (%3) ilerleyen dönemde siroz gelişmiştir. Karaciğer hastalığına bağlı sebeplerden ölüm 7 hastada (%1,7) görülmüştür. Yedi yıllık takipte basit steatoz tanısı konmuş hastaların hiçbirinde siroz ya da karaciğer hastalığına bağlı mortalite görülmemiştir (61). Fassio ve ark yaptıkları prospektif bir çalışmada ADSH'si olan hastaların %30'unda 5 yıl içinde histolojik olarak fibrozise ilerleme görülmektedir. Ayrıca ADSH'li hastaların yaklaşık olarak %15-20'sinde siroz gelişmekte ve bu hastaların da % 30-40'ında karaciğer ilişkili nedenlerle ölüm görülmektedir (4, 62).

Bir başka derlemede beş farklı seride toplam 257 ADKY hastası değerlendirilmiş. Bu hastalardan 54 'üne biyopsi yapılmış ve hastalar

ortalama 3,5 – 11 yıl izlenmişler. Hastalardan % 28 'inde ilerleyici karaciğer hasarı gelişirken % 59 'unda temelde bir değişiklik olmamış, % 13 'ünde karaciğer hasarında tam iyileşme veya kısmi düzelme görülmüş. Birkaç vakada steatozdan steatohepatite, fibroz veya siroza gidiş gözlenmiş. İzlem süresince 26 ölümden iki tanesi karaciğerle ilişkili olup bunlardan bir tanesi hepatoselüler kanser gelişimiyle ilgili bulunmuştur (63).

ADKY olan hastalarda fibrozise gidiş için risk faktörleri genel olarak şu şekilde sıralanabilir:

1. İleri yaş (yaş>50)
2. Obezite (VKİ>30)
3. Diabetes Mellitus tip II
4. Sistemik hipertansiyon
5. Trigliserid > 1.7 mmol/l
6. AST/ALT > 1
7. ALT > 2 X normal
8. İnflamasyon derecesinin artması
9. Steatozun derecesi, artmış serbest yağ asitleri
10. Demir birikimi
11. Artmış C-peptid konsantrasyonları

2.1.7. ADKY Tanısı

Alkol dışı karaciğer yağlanması tanısı karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya neden olabilecek diğer faktörler ekarte edilerek ve uygun görüntüleme yöntemleri kullanılarak konabilir. Klinik pratikte, ADKY tanısını doğrulamak için biyopsi gerekip gerekmediği konusunda tam bir görüş birliği yoktur.

i. Hikaye ve Fizik Muayene

Alkol dışı karaciğer yağlanması tanısı almış hastaların büyük bir kısmı asemptomattır. Sağ üst kadranda ağrısı, abdominal rahatsızlık hissi, sarılık, bulantı, kusma, hassas karaciğer ve halsizlik en yaygın yakınmalardır ancak hastaların çok az bir kısmında mevcuttur. Bu hastalara genellikle KCFT yüksekliği için yapılan görüntüleme yöntemleri ile tanı konur. Hastalarda sağ üst kadranda hafif bir abdominal ağrı olabilir. Alkol dışı steatohepatit siroza ilerlediğinde ise kronik karaciğer hastalığına bağlı diğer bulgular izlenebilir (spider anjiyom, palmar eritem, asit, sarılık vs).

ii. Seroloji

Ne yazık ki elimizde ADKY tanısını doğrulayacak ya da yağlanma, ADSH ve siroz arasındaki ayrımı yapmamızı sağlayacak tek bir biyokimyasal belirteç yoktur. ADKY olan hastalarda KCFT yüksekliği siktir ancak genellikle aspartat amino transferaz (AST) ve alanin amino transferaz (ALT) seviyeleri üst sınırın 4 katının üstüne çıkmaz ve genellikle ALT baskın bir yükseklik olmasına rağmen AST/ALT oranı değişik derecelerde bildirilmiştir (64, 65). Bazı hastaların izole alkalen fosfatase ya da GGT yüksekliği ile başvurabilecekleri de bildirilmiştir (66).

iii. İnsülin Direncinin Hesaplanması

ADKY'nin patogeneğinde temel olayın insülin direnci olduğu üzerinde uzun yıllardır durulmaktadır. İnsülin direncinin kantitatif ölçümünde farklı metodlar ortaya atılmıştır. Bu yöntemler arasında glukoz klemp tekniği, intravenöz glukoz tolerans testi, oral glukoz tolerans testi (OGTT), homeostasis model assessment (HOMA) ve QUICKI (Quantitative Insülin Sensitivity Index) gibi teknikler kullanılmaktadır. Bunlar arasında glukoz klemp tekniği halen altın standart olsa da bu yöntem pahalı ve zordur (67). Bu

nedenle genellikle geniş çaplı klinik çalışmalarda daha kolay olan HOMA tekniği ile insülin direncinin değerlendirilmesi yoluna gidilmektedir. HOMA ile insülin direncinin hesaplanmasında açlık glukozu ve insülin konsantrasyonları kullanılır ve özellikle ilerlemiş diyabet olguları dışındaki vakalarda glukoz klemp tekniği ile yüksek korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (68).

iv. Görüntüleme yöntemleri

Ultrasonografi

Ultrason ADKY'a bağlı değişikliklerin değerlendirilmesinde en sık kullanılan ve en ucuz görüntüleme yöntemidir. Ultrasonda karaciğer yağlanması eko artışı ya da daha beyaz karaciğer olarak görülmektedir. Ancak karaciğerdeki yağlanma oranı %30'un altında olduğunda yağlanmanın değerlendirilmesinde daha az güvenilir bir tetkik olmaktadır. Saadeh ve arkadaşları ultrasonun sensitivitesini %100, pozitif prediktif değerini %62 ve negatif prediktif değerini ise %76 olarak rapor etmişlerdir (69). Palmentieri ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada hem ultrason yapılan hem de karaciğer biyopsisi yapılan 235 hastayı değerlendirmişler ve bu hastalarda ultrasonun sensitivitesini % 91, spesifitesini % 93, pozitif prediktif değerini % 89 ve negatif prediktif değerini % 94 olarak tespit etmişlerdir. Ancak bu hastalarda ultrasonda belirtilen yağlanmanın derecesi ile fibrozis arasında bir ilişki gösterilememiştir (70).

Bazı çalışmalarda hepato-renal kontrast oranının hem steatozu hem de fibrozisi daha güvenilir bir şekilde gösterebileceği belirtilmiştir (71,72). Yağlanma olmayan bir karaciğerin ekosu böbrek ile benzerdir ancak karaciğer yağlanmaya başladıkça daha açık bir eko görüntüsüne sahip olur ve bu da hepato-renal kontrastı ortaya çıkarır.

Son dönemde ADSH tanısı için ortaya atılan bir başka yöntem de kontrastlı ultrasondur. Iijima ve arkadaşları ADSH tanısı için galaktoz ve

palmitic asit içeren bir kontrast madde kullanmışlar ve ADSH olan hastalarda bu kontrast madde alımının anlamlı şekilde düşük olduğunu rapor etmişlerdir (73).

Tomografi

Bazı çalışmalarda kontrastsız tomografinin de karaciğer yağlanması tanısında kullanılabileceği iddia edilmiştir. Bu amaçla özellikle karaciğer-dalak atenüasyon oranı kullanılmaktadır. Bu çalışmalarda genellikle tomografinin tanıdaki spesifitesi yüksekken (%100) sensitivitesi % %72-%83 arasında saptanmıştır (74 - 76). Ancak tomografinin pahalı bir tetkik olması ve hastaya tomografi sırasında radyasyon verilmesi tomografinin kullanımını sınırlamaktadır.

Magnetik rezonans görüntüleme

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) de karaciğer yağlanmasının değerlendirilmesi açısından güvenilir bir tetkiktir. Fishbein ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ADKY olan hastalarda MRG, ultrason ve histoloji arasında iyi bir korrelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda MRG ile tomografi ve ultrasona göre daha düşük düzeylerdeki yağlanmanın bile (%3 oranında) değerlendirilebileceği bildirilmiştir (77).

Proton magnetik rezonans spektroskopisi de MRG'nin bir varyantıdır ve steatozun değerlendirilmesinde güvenilir bir tetkiktir.

2.1.8. ADKY'de Tedavi

ADKY olan hastalara tedavi yaklaşımı şu ana başlıklar altında toplanabilir;

1. Diyet ve kilo kaybı (öncelikle hastaların kilolarının %10'unu vermeleri hedeflenmelidir.)
2. Aerobik egzersiz (haftada 4-5 gün günde en az 30 dakika olacak şekilde)
3. Diyabet ya da hiperlipidemi mevcutsa tedavilerini maksimum düzeyde yapmak
4. Hepatosit koruyucu ajanlar
5. Metformin ya da tiyazolidinedion gibi ilaçların özellikle diyabetiklerde kullanımı
6. Hastalar eğer bağışıklıkları yoksa hepatit A ve B'ye karşı aşılanmalıdır.

ADKY ya da ADSH tanısı konmuş tüm hastalarda genel yaklaşım hastalarda ilerleyici karaciğer hastalığına neden olabilecek diğer nedenlerin ve ADKY'nin ilerlemesinde rolü olan risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasına yöneliktir. Kilo kaybı bu anlamda en önemli basamaklardan biridir ve yaşam tarzı değişiklikleri ya da cerrahi yöntemlerle yapılmaya çalışılır.

Özellikle obez hastalarda davranış tedavisinin, diyet ve egzersizin KCFT üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (78, 79). Huang ve ark günde 1400 kcal ile kısıtlı diyet tedavisinin 15 hastanın 9'unda hepatic steatozda biyopsi ile gösterilmiş iyileşme sağladığını rapor etmişlerdir (80). Ryan ve ark 52 obez hastada 16 hafta boyunca verilen %60 karbonhidratlı diyeti %40 karbonhidratlı diyetle karşılaştırmış ve düşük karbonhidratlı grupta ALT düzeylerinde anlamlı düşme ve daha sabit kan glukoz düzeyleri tespit etmişlerdir (81). Diyetle kilo kaybı hedeflenen hastalarda uzun süren açlıklardan ve hızlı kilo kaybından kaçınılmalıdır. Çünkü bu durumlarda karaciğere gelen serbest yağ asite miktarının artacağı akılda tutulmalıdır.

Günümüzde her ne kadar diyet ve egzersizin ADŞH tanısı konmuş hastalarda karaciğerdeki fibrozis üzerine etkileri gösterilememiş olsa da özellikle fazla kilolu ya da obez ADKY olan hastalarda diyet ve egzersizin tedavide birinci basamak oldukları konusunda görüş birliği mevcuttur.

Hepatosit koruyucu ajanlar da bir diğer tedavi modalitesidir. Bu amaçla, N-asetil sistein (NAC), ursodeoksikolik asit (UDCA), E-vitamini, Vitamin-C, Günde 400 IU E vitamin ya da 400 IU E vitamini + 500 mg C vitamin beta karoten ve selenyum gibi farklı ajanlar kullanılmıştır. Bu ajanlardan N-asetil sistein (NAC) ve ursodeoksikolik asit (UDCA) ile yapılan çalışmalarda KCFT'de anlamlı düzeyde gerileme olurken histolojik parametrelerde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (82, 83).

İnsülin direnci ADKY patogenezinde temel mekanizmalardan biridir. Bu nedenle ADKY tedavisinin temel taşlarından birisi de hepatik insülin direncinin kırılmasıdır. Bu amaçla üzerinde en çok çalışılmış ilaç grupları biguanidler (metformin) ve tiyazolidinediyonlar (piyoglitazon, troglitazon, roziglitazon)'dır.

Metformin: Metformin, hepatik glukoz üretimini azaltır ve kaslarda glukoz alımını artırır. Metformin insülin sensitivitesini artırıcı etkisini 5'adenozin monofosfat (AMP) ile aktive olan protein kinaz (AMPK) yolağı üzerinden gerçekleştirir (84).

Karaciğer yağlanmasında metformin ilk kez bir hayvan modelinde çalışılmış ve metforminin hepatik TNF düzeylerini düşürerek hepatomegaliyi, steatozu ve ALT yüksekliğini gerilettiği gösterilmiştir (85). Bu çalışmanın ardından bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. Uygun ve ark çalışmasında 6 aylık süre içinde diyet (n=17) ve diyet+metformin (n=17)'in ADKY'daki etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada her iki grupta da histolojik iyileşme gözlenirken, metformin grubunda aminotransferaz ve insülin düzeylerinde de azalma bildirilmiştir (86). Bugianesi ve ark ise 12 aylık bir periyotta metforminin etkilerini E vitamini ya da diyetle karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada metformin alan 55 hastada aminotransferaz seviyelerinde daha

belirgin bir düşme bildirilmiştir. Ayrıca bu grupta biyopsi yapılan 17 hastada ise steatozda, inflamasyonda ve fibroziste başlangıca göre belirgin düzelme görülmüştür (87).

Duseja ve ark 6 aylık yaşam tarzı değişiklikleri ve ursodeoksikolik asit tedavisine rağmen ALT seviyelerinde normale dönme saptanmayan 25 erişkin hastada metformin tedavisini sadece yaşam tarzı değişiklikleri ile tedavi edilen 25 hasta ile karşılaştırmışlardır. Metformin ile tedavi edilen hastaların hepsinde kısmi biyokimyasal yanıt ve bu hastaların %56'sında da ALT düzeylerinde normalleşme bildirilmiştir (88). Diğer taraftan Ömer ve ark insülin direnci ve yükselmiş ALT seviyeleri tespit edilen 64 biyopsi ile ADKY tanısı konmuş hastanın 22 tanesine 12 ay boyunca metformin tedavisi vermişler ve 12 ay sonunda hastaların ALT düzeyleri ya da karaciğer histolojilerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını rapor etmişlerdir (89).

Sonuç olarak kontrollü klinik çalışmalarda biyopsi ile tanı konmuş ancak küçük bir grup ADKY hastasının metformin ile tedavi edildiği görülmektedir. Metforminin etki mekanizması dikkate alındığında ADKY tedavisindeki yeri umut vericidir ancak bu konuda daha geniş kapsamlı, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tiyazolidinediyonlar: Bu grup 'peroxisome-proliferator activated receptor gamma' (PPAR- g) agonisti olarak görev yapan oral antidiyabetik ilaçlardır. PPAR-g karaciğer, yağ dokusu, damar endoteli ve kas dokusunda gen ekspresyonunu regüle eden bir transkripsiyon faktörüdür. En önemli görevi pre-adipositlerden adiposit gelişimini düzenlemektir. Böylece trigliseridler karaciğer ve kas dokusundan adipositlere doğru iletilirler. Klinik olarak bunun sonucunda glisemik kontrol sağlanır, hepatik yağ içeriği azalır ve insülin sensitivitesi artar (90). Ayrıca tiyazolidinediyonların adiponektin düzeylerini arttırarak da insülin sensitivitesini arttırdığı gösterilmiştir (91).

Tiyazolidinediyonların insülin sensitivitesini arttırmaları ile ilgili bir başka mekanizma da AMPK yolağını aktive etmeleridir (92). Ancak bu grup

ilaçların bilinen yan etkileri arasında kilo alımı, sıvı retansiyonu ve artmış kırık riski sayılabilir (93).

Tiyazolidinediyonların ADKY'de kullanımı ile ilgili yapılmış ilk pilot çalışma 2001 yılında biyopsi ile tanı konmuş 10 ADSH hastasında 6 ay troglitazon kullanımı ile yapılmıştır (94). Bu çalışmada hastaların %70'inde ALT düzeyleri normale dönmüştür ancak histolojik olarak sadece hafif bir iyileşme görülmüştür. Promra ve ark biyopsi ile ADSH tanısı konmuş non-diyabetik 18 hastaya 48 hafta boyunca günde 30 mg pioglitazon vererek yaptıkları çalışmada, bu tedavi ile aminotransferaz düzeylerinin normale döndüğünü ve hastaların çoğunda histolojik yanıt alındığını bildirmişlerdir (95). Sanyal ve ark yaptıkları çalışmada ise 6 ay boyunca pioglitazon ve E vitamini tedavisi birlikte verilen hastalarla sadece E vitamini tedavisi verilen non-diyabetik hastalar karşılaştırılmış. Bu çalışmada her iki grupta da hepatik inflamasyonda azalma görülürken, sadece pioglitazon ile E vitamininin birlikte verildiği grupta istatistiksel anlamlı yanıt olmuştur. Ancak bu çalışmada bu etki tek başına pioglitazona mı bağlı yoksa E vitamininin aditif etkisi mi ayırd edilememiştir (96).

Belfort ve ark 6 ay boyunca verilen diyet+pioglitazon (n=26) ile diyet+plasebonun (n=29) etkilerini karşılaştırmışlar ve pioglitazon+diyet grubunda glisemik kontrolde iyileşme, hepatik yağ miktarında azalma ve hepatik insülin direncinde azalmanın yanısıra histolojik olarak steatoz ve nekroinflamasyonda da azalma rapor etmişlerdir. Ancak bu çalışmada her iki grup arasında fibroziste anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (97).

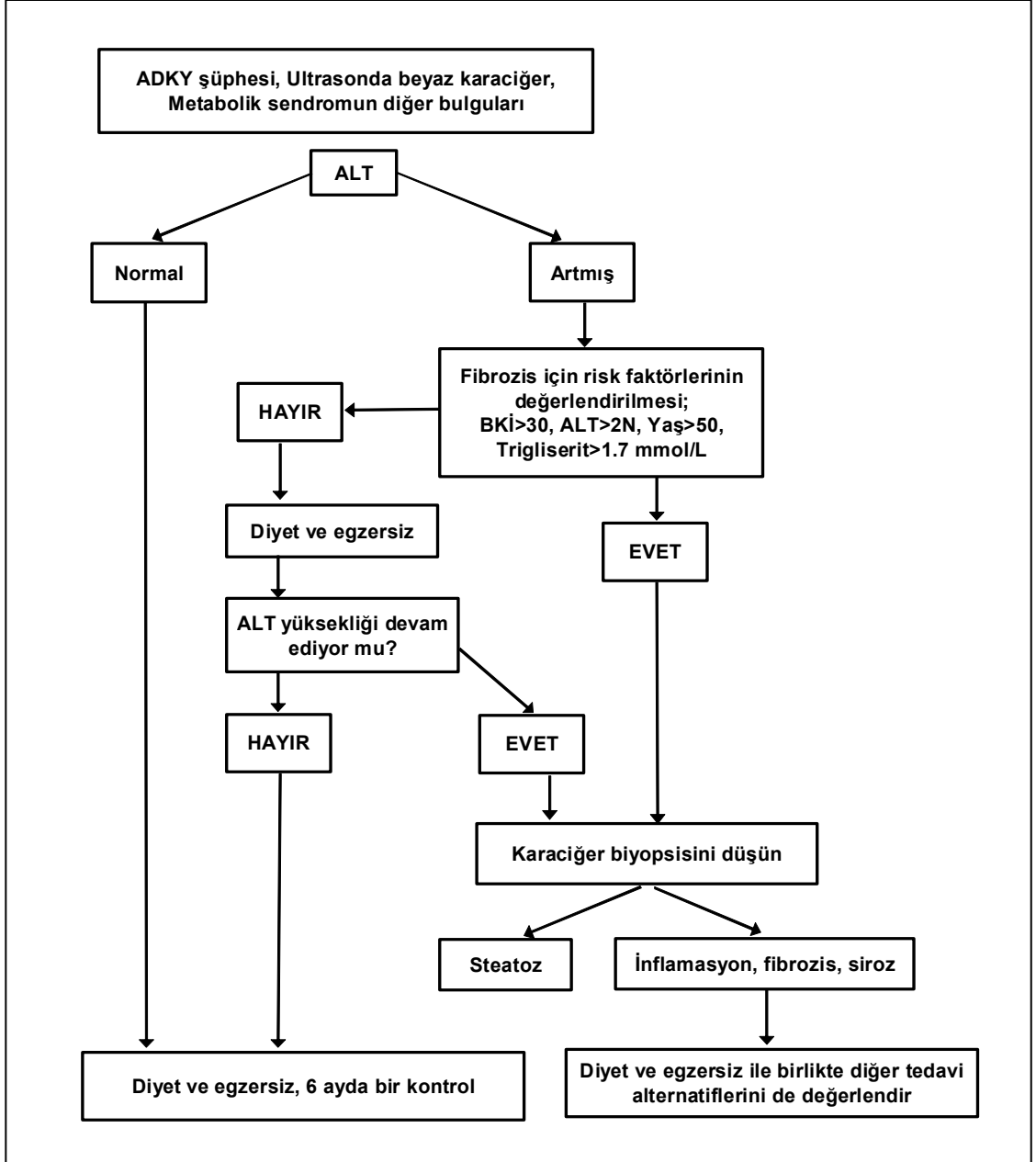
Aithal ve ark yaptığı çalışmada ise biyopsi ile tanı konmuş 74 non-diyabetik ADSH'sı olan hasta standart diyet ve egzersiz ile birlikte plasebo ya da pioglitazon grubu olarak randomize edilmiştir. Çalışma sonunda 61 hastadan tekrar biyopsi alınmış ve pioglitazon tedavisi ile ALT seviyelerinin düştüğü, insülin direncinin düzeldiği ve histolojik olarak nekroinflamatuvar belirteçlerin gerilediği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada fibroziste de gerileme olduğu rapor edilmiştir (98).

FLIRT (Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy) çalışmasında ise 63 hastada 1 yıllık tedavide rosiglitazon ile plasebo karşılaştırılmış ve rosiglitazon grubunda aminotransferaz düzeylerinde, insülin duyarlılığında ve hepatik steatozda anlamlı düzelmeler olurken fibrozisi de içeren diğer histolojik belirteçlerde herhangi bir anlamlı fark rapor edilmemiştir (99). İdilman ve ark yaptıkları çalışmada ise metformin ile tedavi edilen grubun aksine rosiglitazon ile tedavi edilen grupta ALT düzeylerinde ve steatozda anlamlı düzelmeler rapor edilmiştir (100).

Şu ana kadar yapılan çalışmalar göstermiştir ki ADSH tedavisinde tiyazolidinediyonlar umut vaad eden ilaçlardır. Ancak bu ilaçların tedavideki yeri ve yan etkileri konusunda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diğer insülin direncini azaltıcı ilaçlar:

Günümüzde insülin direncini azaltan ilaçların ADSH tedavisindeki yeri konusunda çok farklı çalışmalar yapılmaktadır. Bu konuda öne çıkan bir başka ajan da Exenatid'dir. Exenatid exendin-4'ün sentetik bir formudur ve glukagon benzeri peptid-1'in reseptör agonistidir. Primer olarak pankreastan insülin salınımını uyarır. Klinik olarak kilo kaybına yol açar ve bu da insülin sensitivitesini arttırmaya yardımcıdır. Hayvan deneylerinde insülin sensitivitesini arttırdığı ve hepatik steatozu geriletmediği gösterilmiştir (101). Günümüzde insülin sensitivitesini arttırmaya yönelik ajanlar konusuna yoğun bir ilgi vardır ve bu konuda farklı çalışmalar devam etmektedir. Şekil 2.5'te ADKY olan bir hastaya genel yaklaşım özetlenmiştir.



Şekil 2.5. ADKY'ye genel yaklaşım

2.2. ADKY ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Alkol dışı karaciğer yağlanması metabolik sendromun karaciğerdeki tutulum şekli olarak kabul edilmektedir. Geleneksel risk faktörleri dışlandıktan sonra ADKY'nın kardiyovasküler hastalık gelişiminde risk faktörü olduğu gösterilmiştir. ATP III (The National Education Program's Adult Treatment

Panel III Report) 2001 yılında metabolik sendromu, daha fazla klinik ilgiyi gerektiren kardiyovasküler risk faktörleri topluluğu olarak tanımlamıştır (102).

ATP III kardiyovasküler hastalıkla ilişkili 6 adet metabolik komponent tanımlamıştır. Bunlar;

- Abdominal obezite
- Aterojenik dislipidemi
- Artmış kan basıncı
- İnsülin rezistansı ± glukoz intoleransı
- Proinflamatuvar durum
- Protrombotik durum

Alkol dışı karaciğer yağlanması ve ateroskleroz arasındaki ilişki son dönemde pek çok çalışmada incelenmektedir. Benzer şekilde ADKY ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki de son dönemde yaygın şekilde araştırılmaktadır.

Brea ve ark ultrason ile ADKY tanısı koydukları 66 hastayı değerlendirmişler ve bu hastalarda aterosklerozun bir göstergesi olarak kabul edilen karotid arter intima-media kalınlığının ADKY'si olan hastalarda arttığını göstermişlerdir (103). Benzer şekilde Kim ve ark yaptıkları 3000'in üzerinde hastanın dahil edildiği geniş çaplı bir çalışmada ultrasonografik olarak ADKY tanısı alan hastalara bilgisayarlı tomografi yapılarak koroner arter hastalığının bir belirteci olan koroner arter kalsifikasyonu araştırılmış ve ADKY artmış koroner arter kalsifikasyonu için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada karaciğer yağlanmasının seviyesi ile koroner arter kalsifikasyonunun seviyesi arasında da pozitif bir ilişki gösterilmiştir (104).

2.2.1. Framingham Kardiyovasküler Risk Skorlaması

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde birinci aşama risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörlerinin modifiye

edilmesidir. Bu nedenle tüm dünyada kardiyovasküler risklerin belirlenmesi konusunda geniş kapsamlı yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu anlamda ilk ortaya atılmış risk skorlaması Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış bir çalışmadan sonra oluşturulmuş olan Framingham Kardiyovasküler Risk Skorlaması'dır. Bu çalışma pek çok toplumda risk hesaplamaları için baz oluşturan çok önemli bir çalışmadır. Framingham popülasyonu büyük oranda Avrupa kökenli beyazlardan oluştuğu için temel mutlak risk faktörlerinin toplumlar arasındaki değişimini göstermede yetersizdir. Ayrıca bu çalışmada farklı sosyoekonomik düzeydeki hastalarla ilgili de veri bulunmamaktadır. Ancak günümüzde kardiyovasküler hastalıkların primer korunması için kılavuzlar Framingham risk skorlamasına göre hastaların tespitini ve tedavilerinin başlamasını önermektedirler.

Framingham risk skorlaması bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan hem kadın hem erkek hastalar için uygundur. Bu skorlamada yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, serum total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri, sigara içimi ve hastaların hipertansiyon tedavisi alıp almadıkları dikkate alınmakta ve Framingham formülü ile hastaların 10 yıllık koroner arter hastalığı riskleri yüzde olarak hesaplanmaktadır.

ADKY prevalansının Beden Kitle İndeksi (BKİ) ile orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (105). Karaciğer organ vericileri ve otopsi serilerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki BKİ 30'un altında olan hastalarda steatoz ve steatohepatit prevalansı yaklaşık olarak sırası ile %15 ve %3 olarak saptanmıştır. Bunun yanı sıra, BKİ 30-39,9 kg/m² olanlarda steatoz ve steatohepatit prevalansı sırası ile %65 ve %20 iken, BKİ 40'ın üzerinde olan hastalarda sırası ile %85 ve %40 bulunmuştur (106-108).

Obezite (BKİ >30 kg/m²) ve Tip 2 diyabet ADKY için çok iyi tanımlanmış 2 ana risk faktörüdür. Obezlerde ADKY prevalansının 4,6 kat arttığı bildirilmiştir (109). Ancak bir çalışmada 144 adet biyopsi ile gösterilmiş nonalkolik steatohepatit vakasının %29 'unda obezite, diyabet veya herhangi bir lipid bozukluğu saptanmamıştır (110). Klinik pratikte de altta

yatan herhangi bir risk faktörü olmayan hastalarda da ADKY ile karşılaşılması dikkat çekicidir.

Bu çalışmanın amacı non-diyabetik, non-obeze vakalarda alkol dışı karaciğer yağlanması varlığının araştırılması ve ADKY'nın inflamatuvar belirtilerle ve Framingham kardiyovasküler risk skorlaması ile ilişkisinin belirlenmesidir.

3. YÖNTEM VE GEREÇ

3.1 HASTALAR

Bu çalışma Nisan 2009- Nisan 2010 tarihleri arasında Fatih Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Gastroenteroloji polikliniklerine çeşitli şikayetlerle başvuran hastalar arasında yapılmıştır. Araştırma kapsamındaki hastalar, çalışma konusunda bilgilendirildikten sonra hepsinin sözlü onamı alınmıştır. Fatih Üniversitesi'nin Yerel Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır.

Diabetes Mellitus öyküsü olan, Beden kitle indeksi (BKİ) 30'un üzerinde olan, alkol kullanma alışkanlığı olan, HBs Ag veya Anti HCV pozitifliği olan, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, hemakromatozis veya diğer kronik karaciğer hastalıkları saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya yukarıdaki kriterlere uyan yaşları 21 - 70 arasında değişen (ortalama yaş 49,7± 13,2 yıl) 2058 vaka dahil edildi. Bu vakaların 1563 tanesi kadın, 495 tanesi erkekti.

Ağırlık ölçümü klasik baskül ile, bel, kalça ve boy ölçümü ise elastik olmayan bir mezura ile ayakta belirlendi. Tüm vakalarda ölçümler oda giysileri içinde, aç karnına, ayakkabısız olarak yapıldı. Elde edilen bulgulardan Beden Kitle İndeksi:

$BKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy}^2 (\text{m}^2)$ formülü ile hesaplandı.

Bel çevresi olarak arkus kostarum ile prosesus spina iliaca anterior süperior arasındaki en dar çap kabul edildi.

3.2. FRAMİNGHAM KARDİYOVASKÜLER RİSK SKORLAMASI

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların kardiyovasküler riskleri Framingham risk skorlamasına göre hastaların yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, serum total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri (2 farklı zamanda ölçülmüş ve ortalamaları alınmış olarak), sigara içimi ve hipertansiyon tedavisi alıp almadıkları dikkate alınarak hesaplandı.

3.3. LABORATUVAR TESTLERİ

Çalışmaya dahil edilen hastalar ayrıntılı fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile değerlendirildi.

Hastalardan 8 saat açlık süresini takiben sabah saatlerinde alınan kan örneğinde hastanemiz biyokimya laboratuvarında glukoz, ürik asit, AST, ALT, GGT, bilirubinler, CRP, Total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL- kolesterol, trigliseridlere ek olarak hepatit serolojisi (HBsAg, Anti-HBs, Anti HCV) ve ferritin düzeyleri de çalışıldı.

İnsulin direnci, Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi kullanılarak hesaplandı. Hesaplama, $HOMA = \frac{\text{açlık plazma glukozu mg / dl} \times \text{açlık insülin seviyesi } \mu\text{U/ml}}{405}$ formülü kullanıldı.

3.4. ULTRASONOGRAFİ

Hastaların hepatobiliyer ultrasonografisi Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Kliniği'nde yağlanma tespitinde aşağıdaki kriterler esas alınarak yapıldı.

USG'de diffüz yağlanma, uniform bir ekojenite artışı şeklinde görülür. Normalde görülen portal venlerin kenarlarındaki Glisson kapsülüne ait ekojen görünümler kaybolur. Karaciğerin ekojenitesine komşu böbreğin korteksi ile

karşılaştırma yapılarak karar verilir.Yağlı infiltrasyonun ultrasonografik görünümü derecesine göre üçe ayrılır:

1. Hafif yağlanma (grade 1): Hepatik ekojenitede minimal diffüz artış; intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma normalde olduğu gibi görülebiliyor.

2. Orta derecede yağlanma (grade 2) : Hepatik ekojenitede orta düzeyde artış; intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma çok iyi görülemiyor.

3. Şiddetli yağlanma (grade 3) : Ekojenitede belirgin artış, karaciğer sağ lobunun posterior segmentine sesin penetre olamaması veya hepatik damarların, diyafragmanın görülememesi.

Çalışmada ultrasonografide yağlanması olmayan hastalar kontrol grubu olarak kabul edildi. Ultrasonografik olarak değişik düzeylerde karaciğer yağlanması olan hastalar ise alkol kullanımı, kronik viral hepatit B ve/veya C, otoimmün hepatit ya da metabolik karaciğer hastalıkları ekarte edildiği için Alkol dışı karaciğer yağlanması olarak gruplandırıldı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS for windows 17.0 istatistik paket programı kullanıldı. Olgulara ait tüm parametrelerin sonuçlar ortalama +/- standart sapma olarak verildi. Karşılaştırmalarda student's t, Mann whitney u, ANOVA kruskal wallis, pearson korelasyon t ve ki-kare testleri kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 21 - 70 arasında değişen (ortalama yaş $49,7 \pm 13,2$ yıl) 2058 vaka dahil edildi. Bu vakaların 1563 tanesi kadın, 495 tanesi erkekti.

Olgular yapılan ultrason bulgularına göre gruplandırıldığında ultrasonda steatoz saptanmayan 982 (% 47,7) olgu kontrol grubu olarak kabul edildi. Geri kalan olgulardan 473'ünde (% 22,9) hafif derecede, 363'ünde (% 17,6) orta derecede ve 240'ında (% 11,6) ağır derecede karaciğer yağlanması saptandı.

Ultrasonda yağlanmanın derecesine göre gruplandırılan vakaların genel özelliklerinin dağılımı Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Vakaların Gruplara Göre Genel Özelliklerinin Dağılımı

Özellik	Kontrol grubu (n=982)	ADKY evre 1 (n=473)	ADKY evre 2 (n=363)	ADKY evre 3 (n=240)
Yaş (yıl)	49,5±9,7	49,2 ±11,2	50,1 ±13,7	51,7 ± 9,3
Cinsiyet (Kadın/Erkek) (%)	792/190 (80) ^c	380/93 (80) ^e	273/90 (75) ^f	118/122 (49)
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	25,4±3,2 ^{a,b,c}	26,9±2,9 ^e	27,6±2,1	28,8±1,2
Bel çevresi (cm)	92,2±2,3 ^{a,b,c}	96,3±3,2 ^{d,e}	98,1±1,3	98,9±1,2

^a: Kontrol grubu ile ADKY evre 1 grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var

^b: Kontrol grubu ile ADKY evre 2 grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var

^c: Kontrol grubu ile ADKY evre 3 grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var

^d: ADKY Evre 1 grubu ile ADKY evre 2 grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var

^e: ADKY Evre 1 grubu ile ADKY evre 3 grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var

^f: ADKY Evre 2 grubu ile ADKY evre 3 grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var

Vakalar karaciğerde yağlanmanın derecesi açısından gruplandırıldığında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Ancak gruplar cinsiyet açısından değerlendirildiğinde karaciğerde evre 3 yağlanması olan grupta diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olacak şekilde erkek vaka sayısında artış vardı. Beden kitle indeksleri açısından değerlendirildiğinde yağlanmanın derecesi arttıkça BKİ artmaktaydı. Grupların bel çevreleri değerlendirildiğinde yağlanmanın derecesi ile bel çevresi arasında doğrusal bir ilişki olduğu ve gruplar arasında, evre 3 yağlanması olanlarda en yüksek olmak üzere, bel çevresi açısından istatistiksel anlamlı düzeyde farklılık olduğu ortaya çıkmıştır.

Vakalar buldukları yaş grubuna göre dekatlara ayrılarak değerlendirildiğinde, dekat arttıkça karaciğer yağlanması sıklığının arttığı ve 6. Dekatta pik yaptığı görüldü.

Vakaların gruplara göre laboratuvar bulgularının dağılımı Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Vakaların Gruplara Göre Laboratuvar Bulgularının Dağılımı

Özellik	Kontrol grubu (n=982)	ADKY evre 1 (n=473)	ADKY evre 2 (n=363)	ADKY evre 3 (n=240)
AKŞ (mg/dl)	89,5 ± 11,2 ^c	91,4 ± 9,7 ^e	91,4 ± 10,4 ^f	98,1 ± 11,4
ALT (IU/l)	19,7 ± 9,2 ^{b,c}	20,5 ± 8,7 ^{d,e}	25,6 ± 9,8	28,2 ± 10,7
AST (IU/l)	18,5 ± 7,6 ^{b,c}	19,2 ± 9,2 ^e	25,3 ± 11,4	30,2 ± 11,1
AST/ALT	0,93 ± 0,12	0,92 ± 0,11	0,94 ± 0,12	0,98 ± 0,9
GGT (IU/l)	21,2 ± 11,2 ^{b,c}	23,2 ± 10,2 ^{d,e}	26,4 ± 12,4	36,2 ± 13,2
ALP (IU/l)	74,2 ± 16,4 ^{b,c}	77,1 ± 18,2 ^e	81,6 ± 19,1	84,7 ± 23,1
Total Kolesterol (mg/dl)	198,8 ± 43,2	205,1 ± 52,1	198,2 ± 51,2	203,5 ± 56,2
HDL Kolesterol (mg/dl)	59,2 ± 11,1 ^{a,b,c}	55,4 ± 9,2 ^{d,e}	52,9 ± 8,8	48,2 ± 8,7
LDL Kolesterol (mg/dl)	118,9 ± 32,1	121,1 ± 38,7	118,2 ± 27,2	116,1 ± 25,1
Trigliserit (mg/dl)	115,6 ± 61,2 ^{a,b,c}	134,5 ± 62,1 ^e	136,0 ± 54,1	141,1 ± 68,7
CRP (mg/l)	4,2 ± 2,6 ^{b,c}	4,3 ± 3,1 ^{d,e}	5,5 ± 4,1	5,4 ± 3,9
Ürik asit (mg/dl)	4,4 ± 1,0 ^{b,c}	4,3 ± 1,0 ^e	4,9 ± 1,0	5,2 ± 1,1
Ferritin (ng/ml)	48,6 ± 12,4 ^{b,c}	57,6 ± 19,8 ^{d,e}	94,8 ± 32,4	96,2 ± 31,2
HOMA-IR	1,5 ± 1,4 ^{a,b,c}	2,6 ± 0,9 ^{d,e}	3,6 ± 1,1	3,7 ± 1,0

^a: Kontrol grubu ile ADKY evre 1 grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var

^b: Kontrol grubu ile ADKY evre 2 grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var

^c: Kontrol grubu ile ADKY evre 3 grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var

^d: ADKY Evre 1 grubu ile ADKY evre 2 grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var

^e: ADKY Evre 1 grubu ile ADKY evre 3 grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var

^f: ADKY Evre 2 grubu ile ADKY evre 3 grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var

BKİ: Beden Kitle İndeksi; CRP: C- reaktif protein; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; GGT: Gamma Glutamil Transferaz; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; ALT: Alanin Aminotransferaz; ALP: Alkalen fosfataz; AST: Aspartat Aminotransferaz

Gruplar ALT, AST ve GGT düzeyleri açısından karşılaştırıldığında karaciğerde yağlanmanın evresi arttıkça ALT, AST ve GGT düzeyleri de artmaktaydı ve orta ve ağır derecede karaciğer yağlanması olan hastalar kontrol grubundaki vakalarla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel

olarak anlamlıydı. İnsülin direncinin göstergesi olarak kabul edilen HOMA düzeyleri de her üç yağlanma grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu. Total kolesterol ve LDL kolesterol açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında fark saptanmazken, HDL kolesterol düzeyleri yağlanmanın seviyesi arttıkça düşmekteydi ve fark her üç karaciğer yağlanması grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlıydı. CRP, ürik asit ve ferritin düzeyleri de karaciğer yağlanmasının derecesi arttıkça artmaktaydı ve orta ve ağır yağlanma gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yükseklik saptandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında diyabetik olan yoktu ancak hastaların %9'unda (185 hasta) bozulmuş açlık kan glukozu mevcuttu. Bu hastaların 9 tanesi kontrol grubunda, 17 tanesi evre 1 ADKY, 69 tanesi evre 2 ADKY grubunda iken 90 tanesi evre 3 ADKY grubundaydı. Gruplar bozulmuş açlık kan glukozu varlığı açısından değerlendirildiğinde ADKY 'nın evresi arttıkça bozulmuş açlık kan glukozu varlığı da istatistiksel anlamlı olacak şekilde artmaktaydı.

Bütün vakaların Framingham kardiyovasküler risk skorlaması yapıldı ve vakaların Framingham risk skorlamasına göre değerlendirme sonuçları Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 43.. Vakaların Ortalama Framingham Kardiyovasküler Risk Skorları

Özellik	Kontrol grubu (n=982)	ADKY evre 1 (n=473)	ADKY evre 2 (n=363)	ADKY evre 3 (n=240)
Framingham	2,89±1,4 ^{b,c}	2,92±1,5 ^{d,e}	5,0 ±2,8 ^f	6,4±3,6

^a: Kontrol grubu ile ADKY evre 1 grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var

^b: Kontrol grubu ile ADKY evre 2 grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var

^c: Kontrol grubu ile ADKY evre 3 grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var

^d: ADKY Evre 1 grubu ile ADKY evre 2 grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var

^e: ADKY Evre 1 grubu ile ADKY evre 3 grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var

^f: ADKY Evre 2 grubu ile ADKY evre 3 grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var

Gruplar ortalama Framingham kardiyovasküler risk skorları açısından değerlendirildiğinde, karaciğerde orta ve ağır yağlanması olan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı şekilde risk skorunda artış tespit edilmiştir.

Framingham kardiyovasküler risk skorlaması ile ALT, AST, GGT, ALP, CRP, ürik asit, HOMA-IR, ferritin düzeyleri, lipid profili arasında yapılan korelasyon analizi sonucunda Framingham kardiyovasküler risk skoru ile GGT, CRP, lipid profili, ürik asit ve ferritin düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Framingham Kardiyovasküler Risk Skorlaması İle Diğer Metabolik Belirteçler Arasındaki Korelasyon Analizi

	Framingham	
	p	r
Yaş	0,00	0,45
BKİ	0,00	0,14
Bel çevresi	0,00	0,26
Açlık kan şekeri	0,25	0,61
CRP	0,02	0,08
Ürik asit	0,00	0,26
ALT	0,25	0,03
AST	0,12	0,66
GGT	0,00	0,13
ALP	0,11	0,43
Ferritin	0,00	0,33
HOMA- IR	0,36	0,04
T.kolesterol	0,00	0,08
HDL kolesterol	0,00	-0,20
LDL kolesterol	0,00	0,11
Trigliserid	0,00	0,11

BKİ: Beden Kitle İndeksi; CRP: C- reaktif protein; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; GGT: Gamma Glutamil Transferaz; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; ALT: Alanin Aminotransferaz; ALP: Alkalen fosfataz; AST : Aspartat Aminotransferaz

5. TARTIŞMA

Alkol dışı karaciğer yağlanması giderek artan sıklığı ve hem ilerleyici karaciğer hastalığına ilerleme potansiyeli hem de birlikte görüldüğü diğer hastalıklar nedeniyle gün geçtikçe üzerinde daha çok durulan bir hastalık şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bizim 2058 non-diyabetik non-obez vakayı dâhil ettiğimiz Türk toplumunda yapılmış olan bu çalışmada, diyabet ve obezite gibi iki büyük risk faktörü olmayan grupta bile vakaların toplam olarak 1076 tanesinde yani % 52,3'ünde çeşitli seviyelerde karaciğer yağlanması saptanmış olması son derece dikkat çekicidir. Ayrıca bu vakaların %11,6'sında ileri düzeyde karaciğer yağlanması saptanmıştır.

ADKY prevalansının ırklara göre farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Genel popülasyonda dünyada % 3 ile %24 arasında bildirilmiştir (111- 113). İtalya'da %20-25, İsrail'de %30, Kore'de %16 ve Japonya'da %14 oranında bildirilmiştir (114-117).

Ülkemizde 2006 yılında Elazığ şehir merkezinde randomize seçilmiş 404 kişi üzerinde yapılmış bir çalışmada ADKY sıklığı kadınlarda %16.5, erkeklerde %23.7 ($p<0.05$), toplamda %19.8 olarak bulunmuş. Ayrıca 5.dekatta bu sıklığın en yüksek seviyede olduğu tespit edilmiş (118).

Yağlı karaciğer ile obezite ve diyabet arasındaki ilişki iyi bilinmektedir, hatta günümüzde yağlı karaciğer için obezitenin alkolden daha büyük bir risk faktörü olduğu bile söylenebilir. Buna rağmen, non-alkolik non-diyabetik bir grupta saptadığımız bu yüksek ADKY prevalansı gerçekten dikkat çekicidir ve ADKY patogenezinde daha açıklanmamış farklı mekanizmalar olabileceğini düşündürmektedir.

ADKY'ye şehirlerde köylere göre ve gelişmiş ülkelerde gelişmekte olanlara göre daha sık karşılaşılmaktadır. Bizim çalışma popülasyonumuzda bu kadar sık olmasının nedeni çalışmayı yaptığımız popülasyonun

sosyokültürel seviyesi yüksek büyük şehirde yaşayan bir grup olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda hastalar yaşlarına göre dekadlara bölünerek değerlendirildiğinde ADKY prevalansı yaş arttıkça artmaktaydı ve 6. dekatta prevalans pik yapmaktaydı ancak hastalar ultrason bulgularına göre gruplandırıldığında hastaların yaş ortalamaları açısından herhangi bir fark saptanmadı. Bedogni ve ark ADKY prevalansının yaş arttıkça her iki cinsiyette de arttığını ve 66 yaşından sonra istatistiksel anlamlı olacak şekilde düşüş gösterdiğini bildirmişlerdir (119).

ADKY ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda kadın hakimiyeti (%53-85) dikkati çekmekteydi (120). Ancak günümüzde yapılan çalışmalarda ADKY olanlarda erkeklerin de en az kadınlar kadar yer aldığı görülmektedir (121). Bacon ve ark yaptığı çalışmada da bizimkine benzer şekilde 33 ADKY hastasının %58'i erkektir (122). Her ne kadar ADKY'nın erkeklerde daha sık görüldüğünü belirten çalışmalar da olsa genel olarak kadın ve erkeklerde eşit olarak bildirilmektedir (4,5). Çalışmamızda ise ADKY'nın evresi arttıkça istatistiksel anlamlı şekilde Erkek/Kadın oranı artmaktaydı ve ileri düzeyde karaciğer yağlanması erkeklerde daha sık olarak tespit edildi.

Bizim çalışmamızda ALT, AST, GGT ve ALP'yi içeren karaciğer fonksiyon testlerinin ortalaması ADKY olan gruplarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Alkol dışı karaciğer yağlanması olan hastalarda en sık görülen laboratuvar bulgusu ALT- AST düzeylerinde normalin 2-3 katını aşmayan yüksekliklerdir. Ancak bilinmektedir ki karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklikler ile karaciğerdeki histopatoloji arasında lineer bir ilişki yoktur. Steatozu olan hastalarda KCFT yüksekliği saptanabilirken, steatohepatit gelişmiş hastalarda karaciğer fonksiyonları normal olabilir. Genel olarak kabul edilen görüş AST/ALT oranının birin üzerine çıkmasının fibrozise ilerleme için risk faktörü olduğu yönündedir. Alkolik karaciğer hastalığının aksine ADKY olan hastalarda ileri evrelerde bile bu oran 2'ye ulaşmaz. Genellikle AST/ALT oranı siroz evresinde 1'in üzerine çıkmaktadır

(123). Bizim çalışmamızda da karaciğer yağlanması olan hastalarla olmayanlar arasında AST/ALT oranı açısından herhangi bir fark yoktu ve tüm hastalarda bu oran 1'in altındaydı.

Bu çalışmada ADKY'nın derecesi arttıkça, hastaların tümünün BKİ'leri 30'un altında olmasına rağmen, hastaların bel çevreleri istatistiksel anlamlı şekilde artmaktaydı. Bel çevresi ile ölçülen santral obezite (veya visceral obezite) yağ asitlerinin karaciğere taşınmasındaki bir bozukluğun göstergesi olarak kabul edilmektedir (124, 125). Visseral adipoz doku paryetal periton ya da transversalis fasya tarafından bağlanmış olan intraabdominal yağ dokusu olarak tanımlanmaktadır ve serbest yağ asitleri, interlökin 6 ve adipokinler için önemli bir kaynaktır. Abdominal obezite ile sol ventriküler disfonksiyonu ve tüm nedenlere bağlı mortalite arasındaki ilişki gösterilmiştir (126). Benzer şekilde visseral adipozite ile ADKY olan hastalarda karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisin şiddeti arasındaki ilişki de gösterilmiştir (127). Bu nedenle obez olmayan ADKY hastalarında bile ortaya çıkmış olan bel çevresindeki artış hem patofizyolojik olarak hem de kardiyovasküler risk faktörü olarak dikkat çekicidir.

Bizim çalışmamızda non-diyabetik non-obez hastalarda Framingham kardiyovasküler risk skorlaması ile hesaplanan ortalama risk ADKY olan gruplarda daha yüksek bulunmuştur. ABD'de yapılan mortalite çalışmalarında gösterilmiştir ki ADKY olan hastalarda mortalite oranı normal popülasyona göre artmıştır (8-11 yıllık ortalama takip sürelerinde %13-45 oranında değişmektedir) (128, 129). Yine bu çalışmalarda ölüm nedenlerinin başında %25-28'lik oranlarla koroner arter hastalığı gelmektedir.

ADKY olan hastalarda santral obezite, yüksek trigliserid düzeyleri ve hipertansiyon gibi diğer metabolik anormallikler de sıkça rapor edilmektedir (130, 131). ADKY ve koroner arter hastalığı (KAH) arasındaki ilişkiye yönelik olarak yapılan farklı çalışmalarda artmış KAH insidansı gösterilmiştir. Sirotik olmayan ADKY hastalarında yeni gelişen KAH oranı %2 ile %11 arasında rapor edilmiştir (132 - 134). Ayrıca bu çalışmalarda koroner arter hastalığına

bağlı mortalite ADKY olanlarda %1-3 arasında değişirken ADSH olanlarda ise % 12-16 arasında bildirilmiştir. Ancak karaciğer histolojisi ile KAH riski arasında lineer bir ilişki gösterilmemiştir ve bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Açikel ve ark'ın ülkemizde yaptıkları çalışmada koroner anjiyografi yapılan obez hastalarda KAH ile ADKY'nın varlığı ve derecesi arasında direkt bir ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmada bilinen diğer kardiyovasküler risk faktörleri dışlandıktan sonra karaciğer yağlanması KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada KAH'ın varlığını ve ağırlığını öngörmede GGT'nin kullanılabileceğini ve bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (135).

ADKY ile KAH arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik farklı mekanizmalar ortaya atılmaktadır. ADKY patogenezinde anahtar mekanizmalardan biri olan insülin direncinin en önemli komponentlerinden biri de endotel disfonksiyonudur. ADKY'da görülen bu endotel fonksiyon bozukluğu aterojenik bir süreç olan endotelden üretilen nitrik oksit seviyelerinde azalmayla birliktedir ve bu durum metabolik sendromun diğer bileşenlerinden bağımsız olarak ADKY ile KAH arasındaki ilişkide rol oynayabilir (136). Bu konuda ortaya atılan bir başka görüş de adipokinlerin rolüdür. Adiponektin karaciğerde glukoneogenez ve lipogenezi inhibe eden koruyucu bir adipokindir. Non diyabetik hastalarda bile adiponektin düzeylerindeki azalmanın glukoz tolerans bozukluğu ile ilişkisi gösterilmiştir (137). Ayrıca adiponektin düzeyi düşük olan hastalarda erken yaşlarda görülen KAH ve aterosklerotik olaylarda da artış olduğu bildirilmiştir (138).

Ioannou ve ark yaptıkları bir çalışmada yüksek serum ALT düzeyleri ile Framingham kardiyovasküler risk skoru arasındaki ilişki araştırılmış ve ADKY olan hastalarda riskin daha yüksek olduğu saptanmıştır (139). Yine bir başka çalışmada ADKY olan hastalarda bizim sonuçlarımıza benzer şekilde Framingham ile hesaplanan kardiyovasküler risk skoru aynı popülasyondaki aynı yaş ve cinsiyetteki kişilerden daha yüksek olarak bulunmuştur (140).

Serumda akut faz reaktanı olarak bulunan CRP'nin, kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (141). Aterosklerotik olayların temelinde inflamasyonun yattığı bilinmektedir. İki ardışık CRP değerinin ortalaması 3 mg/l'nin üzerinde olan hastalarda artmış KAH riski bildirilmiştir (142). Ayrıca ADKY olan hastalarda da artmış CRP düzeyleri bildirilmiştir (143). Biz de çalışmamızda obezite ve diyabeti olmayan ADKY olan hastalarda bu faktörler ekarte edildikten sonra bile subklinik inflamasyonun bir göstergesi olarak CRP düzeylerinde yüksekliğin devam ettiğini gördük.

Bizim çalışmamızda ürik asit düzeyleri ADKY olan gruplarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Ürik asit pürin metabolizmasının en önemli son ürünüdür. Ürik asit seviyelerindeki artışın oksidatif stres ve insülin direnci ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Hatta ürik asit düşürücü tedavilerin metabolik sendromdaki yeri ile ilgili farklı çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki insülin direnci sadece ürik asit sentezini arttırmaz aynı zamanda atılımını da azaltır (144,145). Metabolik sendromun karaciğer tutulumu olarak kabul edilen yağlı karaciğer ve ürik asit seviyeleri arasındaki ilişki konusuna da ilgi artmıştır. Yakın zamanda Kore'de 3768 vaka üzerinde yapılan bir çalışmada artmış ürik asit seviyelerinin ADKY ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (146). Yine Kore'de yapılan bir başka çalışmada ise ürik asit yüksekliğinin BKİ'den bağımsız olarak karaciğer yağlanması varlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (147).

Ürik asit seviyeleri ile karaciğer yağlanması arasındaki ilişkiyi açıklamak için insülin direnci dışında ortaya atılan bir diğer mekanizma da leptinin rolüdür. Leptinin de endotelial hücrelerde oksidatif stresi indüklediği ve bu stresin serum ürik asit seviyelerini arttırabileceği bildirilmiştir (148). Ayrıca leptinin sodyumun tübüler reabsorpsiyonu üzerindeki etkilerinin de artmış serum ürik asit seviyelerinde etkili olabileceği bildirilmiştir (149).

Son dönemde Japonya'da yapılan bir çalışmada genel kontrol için başvuran 1386 erkek ve 3453 kadının 2000 ile 2005 yılları arasındaki verileri

incelenmiş ve artmış serum ürik asit seviyelerinin sağlıklı bireylerde ADKY'yi öngörmede bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (150). Bizim çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğu için ürik asit seviyeleri ile ADKY arasında neden-sonuç ilişkisi kurulamaz. Ancak biz de 2058 non-diyabetik non-obez vakada ADKY olan bireylerde istatistiksel olarak artmış ürik asit seviyelerini tespit ettik.

Çalışmamızda ferritin düzeyleri ADKY olan gruplarda daha yüksek bulunmuştur. Daha önceki çalışmalarda metabolik sendromu olan hastalarda artmış ferritin düzeyleri rapor edilmiştir (151). Ayrıca serum ferritin düzeylerinin insülin direncini göstermede bir belirteç olabileceği de iddia edilmektedir (152). Ferritin düzeyleri ile birlikte artmış transferrin saturasyonu herediter kromatozun bir bulgusu iken, ferritin düzeylerine transferrin saturasyonunun yüksekliğinin eşlik etmediği durum 'insülin direncine bağlı karaciğerde artmış demir yükü' olarak tanımlanmaktadır (153). Kronik karaciğer hastalıklarında, hepatositlerde ve Kupffer/sinusoidal hücrelerde oksidatif strese, hücre toksisitesine ve genotoksisiteye yol açan demir birikimi gösterilmiştir (154). Ferritin, demir aşırı yükü ve insülin direnci konusunda yapılmış pek çok çalışmaya rağmen aralarındaki ilişkiyi tam olarak açıklayan bir mekanizma kesin olarak gösterilememiştir. Fakat bilinmektedir ki, insülin direnci, yağ asite birikimi ve oksidasyonu serum ferritin düzeylerinin en önemli belirleyicilerindendir (155).

HFE gen mutasyonu ile ADKY arasındaki ilişki ile ilgili farklı çalışmalar yapılmıştır. İlk çalışma Kuzey Amerika halkında serum ferritin düzeyleri ile HFE genindeki mutasyon arasındaki ilişkiyi ve C282Y mutasyonu olanlarda daha ağır fibrozis varlığını göstermiştir (156). Ancak bu çalışmadan sonra bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (157, 158). Bu çelişkili sonuçlar büyük ihtimalle etnik orijinler nedeniyle ortaya çıkan değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Ancak bilinmektedir ki, C282Y HFE gen mutasyonu için homozigot olan bireylerde karaciğerde fibrozisi belirlemede hepatic demir yükü en önemli faktördür. ADKY'sı olan hastalarda serum

ferritin düzeyleri genellikle yüksektir ve ileri evre fibrozis ile ilişkili bulunmuştur (159).

Gruplar bozulmuş açlık kan glukozu varlığı açısından değerlendirildiğinde ADKY 'nın evresi arttıkça bozulmuş açlık kan glukozu varlığı da istatistiksel anlamlı olacak şekilde artmaktaydı. Bu bulgu literatür ile birlikte değerlendirildiğinde şaşırtıcı değildir. Çünkü literatürde ADŞH vakalarının %20-70'inde tip 2 DM ve bozulmuş glukoz toleransı tarif edilmiştir. Ayrıca Tip 2 DM varlığının da ADŞH prevalansını 2-6 kat arttırdığı bildirilmiştir (160). Ayrıca diyabet varlığı ADYK hastalarında fibrozis gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür.

Sargın ve ark'ın ülkemizde yaptıkları bir çalışmada, ADKY olan hastalarda glukoz tolerans bozukluğu veya tip 2 diyabet oranı % 44 olarak bildirilmiştir (161). Bizim çalışmamızda ise bu oran %9 idi. Bu oranlar arasındaki büyük farklılık muhtemelen bizim obez ve diyabetik hastaları çalışma dışında bırakmamızdan kaynaklanmakta idi.

ADKY patogenezinde temel mekanizmalardan biri olan insülin direncinin ölçümünde öglisemik klemp tekniği altın standart olsa da zor ve pahalı bir tetkik olması nedeniyle özellikle geniş çaplı çalışmalarda önerilmemektedir. HOMA-IR bu anlamda kullanılabilir, güvenilirliği kanıtlanmış bir diğer yöntemdir. Bizim çalışmamızda da diyabeti ve obezitesi olmayan hastalarda da karaciğerdeki yağlanmanın evresi arttıkça HOMA ile ölçülen insülin direnci de istatistiksel anlamlı şekilde artmaktaydı. Literatürde farklı çalışmalarda ADKY olan hastalarda insülin direncinin normal popülasyona göre arttığı gösterilmiştir. Marchesini ve ark yaptığı çalışmada ADKY olan grupta ortalama HOMA değeri $3,3 \pm 1,0$ (2,2-5,6) iken bu değer kontrol grubunda $1,8 \pm 0,6$ (0,9-2,4) olarak bulunmuştur ($p < 0,001$) (162). Siqueira ve ark'nın ortalama BKİ $28 \pm 3,5$ olan hastalarda yaptıkları çalışmada ise ADKY olan hastalarda ortalama HOMA değeri $2,7 \pm 1,7$ olarak bulunmuştur (163). Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda ortalama HOMA değeri $1,5 \pm 1,4$ iken bu değer ADKY olan hastalarda $3,3 \pm 1,0$ olarak

bulunmuştur. Yağlanma derecesi ile ilişkili olarak artmakta olan bu değer obez olmayan hastalarda hepatik insülin direncinin, intraabdominal ve subkütan yağ dokudan bağımsız olarak hepatik yağ miktarı ile ilişkili olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

İlginç olarak bizim çalışmamızda HOMA düzeyleri ile Framingham kardiyovasküler risk skoru arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Bu durum kardiyovasküler olayların gelişiminde tek başına insülin direncinin yeterli olmadığı, mutlaka başka mekanizmaların da devreye girmesi gerektiği şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmaya dâhil edilen vakaların lipid profilleri değerlendirildiğinde total kolesterol ve LDL kolesterol açısından gruplar arasında fark saptanmazken HDL kolesterol düzeyleri karaciğer yağlanmasının seviyesi arttıkça istatistiksel anlamlı şekilde düşmekte ve trigliserit düzeyleri de artmaktaydı. Günümüzde bilinmektedir ki yüksek trigliserit, düşük HDL seviyeleri de iskemik kalp hastalığı riski açısından en az LDL yüksekliği kadar güçlü belirteçlerdir (164). ADSH ile hiperlipidemi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan çalışmalarda ADSH'sı olan hastalarda hiperlipidemi %20-81 oranında tespit edilmiştir ve özellikle trigliserid yüksekliği ile ADSH arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (165, 166). Ülkemizde yapılan iki farklı ADKY çalışmasında vakaların %55,8'inde ve %52'sinde hiperlipidemi tespit edilmiştir (167, 168). Bizim çalışmamızda ise ADKY olan gruptaki hastaların sadece %15,2'sinde hiperlipidemi tespit edilmiştir. Bu durum vakalarımızda diyabet ya da obezite olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda ayrıca Framingham kardiyovasküler risk skorlaması ile ALT, AST, GGT, ALP, CRP, ürik asit, ferritin düzeyleri arasında yapılan Pearson korelasyon analizi sonucunda Framingham kardiyovasküler risk skoru ile GGT, CRP, ürik asit ve ferritin düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Son dönemde GGT yüksekliği ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişki üzerine çalışmalar yapılmaktadır.

GGT'nin KAH'da yükseldiğini ve bu yüksekliğin prognozda önemli olduğunu gösteren yayınlar vardır (169). GGT in vitro ortamda LDL oksidasyonunu katalizler ve son dönemde yapılan çalışmalarda sadece kardiyovasküler hastalıklar için değil aterosklerotik santral sinir sistemi hastalıkları için de yeni bir belirteç olabileceği yönünde çalışmalar vardır. Bizim çalışmamızda da ALT ya da AST değil ama GGT düzeyleri ile Framingham kardiyovasküler risk skorlaması arasındaki pozitif korelasyon bu yönden anlamlıdır.

Serum GGT düzeyleri uzun yıllardır karaciğer fonksiyon bozukluğu ve alkol alımının bir belirtisi olarak kullanılmıştır. Ancak son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda GGT 'nin morbidite ve mortaliteyi öngörmeye bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir. İngiltere'de erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada 7613 orta yaşlı vakada 11,5 yıllık takiplerde GGT yüksekliğinin tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (170). Ayrıca Avustralya'da yapılan 2 farklı prospektif çalışmada da GGT yüksekliğinin kardiyovasküler mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir (171, 172).

Ürik asidin vasküler düz kas proliferasyonunu uyardığı ve endotelial disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir (173). ADKY olan hastalarda artmış serum ürik asid düzeyleri de vasküler inflamasyona ve arteriyel hasara katkıda bulunabilir ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırabilir. Bu nedenle ürik asid düşürücü tedavilerin ADKY'de kardiyovasküler riski azaltabilir.

GGT ve/veya ürik asit yüksekliği ve artmış kardiyovasküler risk arasındaki ilişki dikkate alındığında bizim bulduğumuz non-diyabetik non-obez vakalardaki Framingham kardiyovasküler risk skoru ile GGT ve ürik asit düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon anlamlıdır ve klinik pratikte akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak; non diyabetik, non obez 2058 vakanın verilerine dayanarak; ADKY olan hastalarda diyabet ve obeziteden bağımsız olarak Framingham ile hesaplanan 10 yıllık kardiyovasküler risk skoru ADKY olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur ve istatistiksel anlamlı şekilde

ADKY'nın evresi arttıkça artmaktadır. Bu hastalarda ayrıca Framingham kardiyovasküler risk skoru ile GGT, CRP, ürik asit ve ferritin düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Günümüzde ADKY olan hastalarda en önemli mortalite nedenin kardiyovasküler hastalıklar olduğu bilinmektedir. Biz de çalışmamızda obez ve diyabetik olmayanlarda dahi ADKY varlığının kardiyovasküler riski arttırdığını gösterdik. Ayrıca bu hastalarda subklinik inflamasyonun da varlığını saptadık.

6. SONUÇLAR

- 21 - 70 arasında değişen 2058 vaka dahil edildi. Bu vakaların 1563 tanesi kadın, 495 tanesi erkekti.
- Olgularda yapılan USG sonrasında 473'ünde Grade I, 363' ünde Grade II ve 240'ında Grade III hepatosteatoz saptandı. Hastaların 982 tanesinde ise ultrasonda karaciğer yağlanması saptanmadı. Non diyabetik, non-alkolik vakalarda ultrasonla tanı konan ADKY prevalansı % 52,3 olarak saptandı.
- Olguların % 9'unda AST, % 8'inde ALT ve % 11' inde GGT ve %4'ünde ALP düzeyi yüksek bulunmuştur.
- Olguların % 9'unda açlık kan şekeri yüksek bulunmuştur.
- Olguların % 19'unda ürik asit düzeyi yüksek bulunmuştur.
- Olguların % 17'sinde CRP düzeyi yüksek bulunmuştur.
- Olguların % 10'unda ferritin düzeyi yüksek bulunmuştur.
- Framingham kardiyovasküler risk skorlaması ile GGT düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (r= 0,13).
- Framingham kardiyovasküler risk skorlaması ile ürik asit düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (r= 0,26).
- Framingham kardiyovasküler risk skorlaması ile CRP düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (r= 0,08).
- Framingham kardiyovasküler risk skorlaması ile ferritin düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0,33).

7. KAYNAKLAR

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55: 434–438.
2. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346: 1221–1231.
3. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 1999, Vol 30, No 6.
4. Edmison J, McCullough AJ. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin Liver Dis.* 2007;11:75–104.
5. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a “growing” problem? *J Hepatol.* 2007;46:1133–1142.
6. Arun J, Clements RH, Lazenby AJ, Leeth RR, Abrams GA. The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis is greater in morbidly obese men compared to women. *Obes Surg.* 2006;16:1351– 1358.
7. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40:1387–1395.
8. Caldwell SH, Harris DM, Patrie JT, Hespeneide EE. Is NASH underdiagnosed among African Americans? *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1496–1500.
9. Chitturi S, Farrell GC, Hashimoto E, Saibara T, Lau GK, Sollano JD. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-pacific region: definitions and overview of proposed guidelines. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:778–787.

10. Fan JG, Saibara T, Chitturi S, Kim BI, Sung JJ, Chutaputti A. What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia-Pacific? *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:794–800.
11. Wang Z, Xia B, Ma C, Hu Z, Chen X, Cao P. Prevalence and risk factors of fatty liver disease in the Shuiguohu district of Wuhan city, Central China. *Postgrad Med J*. 2007;83:192–195.
12. Lee JY, Kim KM, Lee SG, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol*. 2007;47:239–244.
13. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology*. 1999 Mar;29(3):664-9
14. Şentürk Ö. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH). *Folia* 2004; 1:12-17
15. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*. 2001;121: 91–100.
16. Colicchio P, Tarantino G, del Genio F, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in young adult severely obese non-diabetic patients in south Italy. *Ann Nutr Metab*. 2005;49:289–295.
17. Pagano G, Pacini G, Musso G, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology*. 2002;35: 367–372.
18. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci*. 2000;45:1929–1934
19. Hsieh SD, Yoshinaga H, Muto T, Sakurai Y, Kosaka K. Health risks among Japanese men with moderate body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:358–362.

20. Deurenberg P, Deurenberg-Yap M, Guricci S. Asians are different from Caucasians and from each other in their body mass index/body fat per cent relationship. *Obes Rev.* 2002;3:141–146.
21. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *HEPATOLOGY* 2005;41:1313-1321.
22. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology.* 1998;114:842–845.
23. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2008;28: 370–379.
24. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest.* 2004;114:147–152.
25. Donnelly KL, C.I. Smith, S.J. Schwarzenberg, J. Jessurun, M.D. Boldt, E.J. Parks, Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease, *J. Clin. Invest.* 115 (2005) 1343–1351.
26. Lewis GF, A. Carpentier, K. Adeli, A. Giacca, Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes, *Endocr. Rev.* 23 (2002) 201–229.
27. Ginsberg HN, Y.L. Zhang, A. Hernandez-Ono, Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes, *Arch. Med. Res.* 36 (2005) 232–240.
28. Larter CZ, Farrell GC. Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: Which is the best target to treat? *J of Hepato* 2006; 44: 253-261
29. Hudgins LC, M. Hellerstein, C. Seidman, R. Neese, J. Diakun, J. Hirsch, Human fatty acid synthesis is stimulated by a eucaloric low fat, high carbohydrate diet, *J. Clin. Invest.* 97 (1996) 2081–2091

30. Timlin MT, E.J. Parks, Temporal pattern of de novo lipogenesis in the postprandial state in healthy men, *Am. J. Clin. Nutr.* 81 (2005) 35–42.
31. Capanni M, F. Calella, M.R. Biagini, et al., Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non- alcoholic fatty liver disease: a pilot study, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 23 (2006) 1143–1151.
32. Spadaro L, O. Magliocco, D. Spampinato, et al., Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease, *Dig. Liver Dis.* 40 (2008) 194–199.
33. Diraison F, M. Beylot, Role of human liver lipogenesis and reesterification in triglycerides secretion and in FFA reesterification, *Am. J. Physiol.* 274 (1998) E321–E327.
34. Chen J, S. Schenker, T.A. Frosto, G.I. Henderson, Inhibition of cytochrome c oxidase activity by 4-hydroxynonenal (HNE). Role of HNE adduct formation with the enzyme subunits, *Biochim. Biophys. Acta* 1380 (1998) 336–344.
35. Hruszkewycz AM, Evidence for mitochondrial DNA damage by lipid peroxidation, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 153 (1988) 191–197.
36. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyysönen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia* 2004; 47: 1403-10.
37. Furukawa S, T. Fujita, M. Shimabukuro, et al., Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome, *J. Clin. Invest.* 114 2004; 1752–1761.
38. Weisberg SP, D. McCann, M. Desai, M. Rosenbaum, R.L. Leibel, A.W. Ferrante Jr., Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue, *J. Clin. Invest.* 112 2003;1796–1808

39. Tripathy D, P. Mohanty, S. Dhindsa, et al., Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects, *Diabetes* 52 2003; 2882–2887.
40. Edmison et al. Pathogenesis of non alcoholic steatohepatitis human data. *Clin Liver Dis* 2001; 1: 75-104
41. Feldstein AE, N.W. Werneburg, A. Canbay, et al., Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway, *Hepatology* 40 2004;185–194.
42. Honda H, Ikejima K, Hirose M, et al. Leptin is required for fibrogenic responses induced by thioacetamide in the murine liver. *Hepatology*. 2002;36:12–21.
43. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002;8:1288–1295.
44. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64:679–683.
45. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest*. 2003; 112:91–100.
46. Pessayre D, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondrial injury in steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:1095– 1105.
47. Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P, et al. Gene expression of tumor necrosis factor α and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology*. 2001;34: 1158–1163.

48. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995;95:2409–2415.
49. Baffy G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. *J Hepatol*. 2009;51(1):212–233.
50. Vendemiale G, Grattagliano I, Caraceni P, et al. Mitochondrial oxidative injury and energy metabolism alteration in rat fatty liver: effect of the nutritional status. *Hepatology*. 2001;33: 808–815.
51. Graham TE, Yang Q, Bluher M, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med*. 2006;354:2552–2563.
52. Wu H, Jia W, Bao Y, et al. Serum retinol binding protein 4 and nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;79:185–190.
53. Petta S, Camma C, Di Marco V, et al. Retinol-binding protein 4: a new marker of virus-induced steatosis in patients infected with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology*. 2008;48:28–37.
54. Browning JD and Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest*. 2004;114(2):147–152
55. Carl M Oneta, Jean François Dujour. Nonalcoholic fatty liver disease: treatments options based on pathogenetic considerations. *Swiss med WKYL* 2002;132:493-505
56. Brunt EM, Elizabeth M. Nonalcoholic steatohepatit: Definition and pathology. *Seminars In Liver Disease* 2001;21:3-16
57. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-1725
58. Arthur J, McCullough. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *Journal Of Clinical Gastroenterology* 2002;34(3):255-262

59. Day CP. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005;129:375–378.
60. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002; 123:134–140.
61. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:113–121.
62. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology*. 2004;40:820–826.
63. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease: Quadrennial review. *The Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2002, 17 Suppl. S186- S190.
64. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*. 2000;342:1266– 1271.
65. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;134:1682–1698.
66. Pantsari MW, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease presenting with an isolated elevated alkaline phosphatase. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40: 633–635.
67. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. The glucose clamp technique: a method for the quantification of beta cell sensitivity to insulin. *Am J Physiol*, 1979; 237: 214- 223. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza E, Murashima J, Furuta M, Araki-Susaki R, Hori Y,
68. Yann Y, Adachi Y. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2001; 24: 362- 365.

69. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123:745–750.
70. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis*. 2006;38:485–489.
71. Zelber-Sagi S, Webb M, Ratziu V, Poynard T, Halpern Z, Oren R. A comparison between the hepatorenal ultrasound index and steatotest for the non-invasive quantification of liver steatosis: The 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Milan, Italy, 2008.
72. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123:1705–1725.
73. Iijima H, Moriyasu F, Tsuchiya K, et al. Decrease in accumulation of ultrasound contrast microbubbles in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res*. 2007;37:722–730.
74. Piekarski J, Goldberg HI, Royal SA, Axel L, Axel L, Moss AA. Difference between liver and spleen CT numbers in the normal adult: its usefulness in predicting the presence of diffuse liver disease. *Radiology*. 1980;137:727–729.
75. Park SH, Kim PN, Kim KW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology*. 2006;239:105–112.
76. Lee SW, Park SH, Kim KW, et al. Unenhanced CT for assessment of macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: comparison of visual grading with liver attenuation index. *Radiology*. 2007;244:479–485.
77. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:619–625.

78. Park HS, Kim MW, Shin ES. Effect of weight control on hepatic abnormalities in obese patients with fatty liver. *J Korean Med Sci.* 1995;10:414–421.
79. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut.* 2004;53: 413–419.
80. Huang MA, Greenon 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;100:1072–1081.
81. Ryan MC, Abbasi F, Lamendola C, Carter S, McLaughlin TL. Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults. *Diabetes Care.* 2007;30:1075–1080.
82. Lindor KD, Kowdley KV. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 770-778.
83. Gulbahar O, Karasu ZA, Erson G. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with acetylcysteine. *Gastroenterology* 2000; 118(A): 1444- 1449
84. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest.* 2001;108:1167-1174.
85. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med.* 2000;6:998-1003.
86. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:537- 544.

87. 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- 1090.
88. Duseja A, Das A, Dhiman RK, et al. Metformin is effective in achieving biochemical response in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) not responding to lifestyle interventions. *Ann Hepatol.* 2007;6:222-226.
89. Omer Z, Cetinkalp S, Akyildiz M, et al. Efficacy of insülin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009. In press.
90. Woods YL, Petrie JR, Sutherland C. Dissecting insülin signaling pathways: individualised therapeutic targets for diagnosis and treatment of insülin resistant states. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2009;9:187-198.
91. Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insülin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:200- 206.
92. Coletta DK, Sriwijitkamol A, Wajcberg E, et al. Pioglitazone stimulates AMP-activated protein kinase signalling and increases the expression of genes involved in adiponectin signalling, mitochondrial function and fat oxidation in human skeletal muscle in vivo: a randomised trial. *Diabetologia.* 2009;52:723-732.
93. Dormuth CR, Carney G, Carleton B, Bassett K, Wright JM. Thiazolidinediones and fractures in men and women. *Arch Intern Med.* 2009;169:1395- 1402.
94. Caldwell SH, Hespdenheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:519-525.

95. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2004;39:188-196.
96. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:1107-1115.
97. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebocontrolled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355:2297-2307.
98. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;135:1176-1184
99. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) trial. *Gastroenterology*. 2008;135:100-110
100. Idilman R, Mizrak D, Corapcioglu D, et al. Clinical trial: insülin-sensitizing agents may reduce consequences of insülin resistance in individuals with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:200-208.
101. Ding X, Saxena NK, Lin S, Gupta NA, Anania FA. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology*. 2006;43:173-181.
102. Expert panel on detection, evaluation and treatment of 4. high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; 285 : 2486-97.

103. Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1045–1050.
104. Kim DH, Choi SY, Park EH, Yang JI, Kim W, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS, Shin CS, Cho SH, Oh BH. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) as a risk factor of coronary heart disease; relation of NAFLD to coronary artery calcification score by multi-detector computed tomography: The 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver Milan, Italy, 2008
105. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003;124:71-79.
106. Marcos A, Fisher RA, Ham JM, Olzinski AT, Shiffman ML, Sanyal AJ, et al. Selection and outcome of living donors for adult to adult right lobe transplantation. *Transplantation* 2000;69:2410-2415.
107. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20:594-598.
108. Gholam PM, Kotler DP, Flancbaum LJ. Liver pathology in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2002;12:49-51.
109. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-117.
110. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219

111. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-1395
112. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: S5-S10
113. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42: 44-52
114. Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, Sollano JD, Chen PJ, Goh KL. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 788-793
115. Park SH, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK, Sung IK, Sohn CI, Keum DK, Kim BI. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 138-143
116. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988; 27: 142-149
117. Çelebi S, Ataseven H, Mengüçük E, Deveci SE Açık Y ,Bahçecioğlu İH. Elazığ kent toplumunda nonalkolik yağlı karaciğerin epidemiyolojik özellikleri. *AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ*, 2006; 5 (1): 41-46
118. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42: 44-52
119. Nomura H, Kashiwagi S et al. Prevalence of fatty liver in general population in Okinawa, Japan *J Med* 1988;27:142-9

120. Harison SA, Bisceglie AMD. Advanced in understanding and treatment of fatty liver disease. *Drugs* 2003;63(22):2379-2394
121. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney JG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1303-9
122. S.D.H. Malnick, M. Beergabel and H. Khobler. Nonalcoholic fatty liver: a common manifestation of a metabolic disorder. *Q J Med* 2003;96:699-709
123. Assy N, Kaita K, Mymin D et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1929-34.
124. Loguercio C, De Girolamo V, de Sio I et al. Non-alcoholic fatty liver disease in an area of southern Italy: main clinical, histological, and pathophysiological aspects. *J Hepatol* 2001; 35: 568-74.
125. Ammar KA, Redfield MM, Mahoney DW, Johnson M, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Central obesity: association with left ventricular dysfunction and mortality in the community. *Am Heart J*. 2008;156:975–981.
126. van der Poorten D, Milner KL, Hui J, et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology*. 2008;48:449–457
127. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:113–121.
128. Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7:234–238
129. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30:1212–1218.

130. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2008;49:608–612.
131. Kadayifci A, Tan V, Ursell PC, Merriman RB, Bass NM. Clinical and pathologic risk factors for atherosclerosis in cirrhosis: a comparison between NASH-related cirrhosis and cirrhosis due to other aetiologies. *J Hepatol.* 2008;49:595–599.
132. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13:1579–1584.
133. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn study. *Atherosclerosis.* 2007;191:391–396.
134. Acikel M, Sunay S, Koplay M, Gundoğdu F, Karakelleoğlu Ş. Evaluation of ultrasonographic fatty liver and severity of coronary atherosclerosis, and obesity in patients undergoing coronary angiography. *Ana do lu Kar di yol Derg* 2009; 9: 273-9
135. Cersosimo E, DeFronzo RA. Insülin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006;22:423–436.
136. Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, et al. Hypoadiponectinemia is associated with impaired glucose tolerance and coronary artery disease in non-diabetic men. *Circ J.* 2007;71:1703–1709.
137. Hashimoto N, Kanda J, Nakamura T, et al. Association of hypoadiponectinemia in men with early onset of coronary heart disease and multiple coronary artery stenoses. *Metabolism.* 2006; 55:1653–1657.

138. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, Mozaffarian D, Lee SP. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology*. 2006;43:1145–1151.
139. Treeprasertsuk S, Angulo P, Adams LA, Lindor KD. The Framingham risk score accurately predicts the higher risk of coronary heart disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136:97(Suppl 91, abstract no. 645).
140. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, Wilson PW, D'Agostino RB. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*, 2004; 110:380-85.
141. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107: 499–511.
142. McKimmie RL, Daniel KR, Carr JJ, et al. Hepatic steatosis and subclinical cardiovascular disease in a cohort enriched for type 2 diabetes: the diabetes heart study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103: 3029–3035.
143. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Elevated serum uric acid—a facet of hyperinsulinaemia. *Diabetologia* 1987;30:713–718.
144. Quinones Galvan A, Natali A, Baldi S, Frascerra S, Sanna G, Ciociaro D, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 1995;268:E1–E5.
145. Lee YJ, Lee HR, Lee JH, Shin YH, Shim JY. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Feb;48(2):175-80

146. Lee K. Relationship between uric acid and hepatic steatosis among Koreans. *Diabetes Metab.* 2009 Dec;35(6):447-51.
147. Rahmouni K, Haynes WG. Endothelial effects of leptin: implications in health and diseases. *Curr Diab Rep* 2005;5:260–266.
148. Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinaro E, Trevisan M. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population-based study. *JAMA* 1993;270:354–359.
149. Yamada T, Suzuki S, Fukatsu M, Wada T, Yoshida T, Joh T. Elevated serum uric acid is an independent risk factor for nonalcoholic fatty liver disease in Japanese undergoing a health checkup. *Acta Gastroenterol Belg.* 2010 Jan-Mar;73(1):12-7.
150. Bozzini C, Girelli D, Olivieri O, Martinelli N, Bassi A, De Matteis G, Tenuti I, Lotto V, Friso S, Pizzolo F, Corrocher R. Prevalence of body iron excess in the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28: 2061-2063
151. Fernández-Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E, Balançá R, Casamitjana-Abella R, Cabrero D, Fernández-Castañer M, Soler J. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21: 62-68
152. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, Le Gall JY, Brissot P, David V, Deugnier Y. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999; 117: 1155-1163
153. Pietrangelo A. Iron in NASH, chronic liver diseases and HCC: how much iron is too much? *J Hepatol* 2009; 50: 249-251
154. Trombini P, Piperno A. Ferritin, metabolic syndrome and NAFLD: elective attractions and dangerous liaisons. *J Hepatol* 2007; 46: 549-552

155. Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, LeClair P, Cobb J, Lambrecht RW, Banner BF. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 421-42
156. Adams LA, Angulo P, Abraham SC, Torgerson H, Brandhagen D. The effect of the metabolic syndrome, hepatic steatosis and steatohepatitis on liver fibrosis in hereditary hemochromatosis. *Liver Int* 2006; 26: 298-304
157. Chitturi S, Weltman M, Farrell GC, McDonald D, Kench J, Liddle C, Samarasinghe D, Lin R, Abeygunasekera S, George J. HFE mutations, hepatic iron, and fibrosis: ethnicspecific association of NASH with C282Y but not with fibrotic severity. *Hepatology* 2002; 36: 142-149
158. Raszeja-Wyszomirska J, Kurzawski G, Lawniczak M, Miezynska-Kurtycz M, Lubinski J. Nonalcoholic fatty liver disease and HFE gene mutations: A Polish study *World J Gastroenterol* 2010 May 28; 16(20): 2531-2536
159. Brent A, Neuschwander-T, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conferance. *Hepatology* 2003;37:1202-19
160. Sargin M, Bayramiçli UO, sargin H, Orbay E, Yayla A. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insülin resistance. Is OGGT indicated in nonalcoholic fatty liver disease? *J Clin Gastroenterol*, 2003;37:399-402.
161. Marchesini G, Brizi M, Morselli Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Associaton of nonalcoholic fatty liver disease with insülin resistance. *The American Journal of Medicine*, 1999;107:450-455.

162. Siqueira ACG, Cotrim HP, Rocha R, Carvalho HM, Freitas LAR, Barreto D, Gouveia L, Landeiro L. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: importance of risk factors and histological spectrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005;17:837-841.
163. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. High triglycerides and low HDL cholesterol and blood pressure and risk of ischemic heart disease. *Hypertension*, 2000; 36: 226.
164. Powell EE, Cooksley W.G.E, Hansen R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis. A follow up study of forty two patients followed for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11:74
165. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney JG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis:an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1303-9
166. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:384
167. Bahçecioğlu İH, Şentürk H, Mert A, Başaran G. Karaciğer yağlanması 100 olgu. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Kardiyoloji, Patoloji bilim dalları. *Türk Gastroenteroloji Dergisi*. 1996
168. Ruttmann E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H. Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Program Study Group. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation* 2005; 112: 2130-7.
169. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol* 1995;142:699-708.

170. Ruttmann E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H. Gammaglutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation* 2005;112:2130-2137.
171. Strasak AM, Kelleher CC, Klenk J, Brant LJ, Ruttmann E, Rapp K, et al. Longitudinal change in serum gamma-glutamyltransferase and cardiovascular disease mortality: a prospective population-based study in 76,113 Austrian adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1857-1865.
172. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41:1183–1190.

8. ÖZET

Alkol dışı karaciğer yağlanması (ADKY) anlamlı alkol kullanım hikayesi olmayan hastalarda, alkole bağlı karaciğer hastalığında gözlenen morfolojik özelliklerle karakterize klinikopatolojik bir durumdur. Alkol dışı karaciğer yağlanması metabolik sendromun karaciğerdeki tutulum şekli olarak kabul edilmektedir. Geleneksel risk faktörleri dışlandıktan sonra ADKY'nın kardiyovasküler hastalık gelişiminde risk faktörü olduğu gösterilmiştir. KAH için risk faktörü olan obezite (BKİ >30 kg/m²) ve Tip 2 diyabet ADKY için de çok iyi tanımlanmış 2 ana risk faktörüdür. Bu çalışmanın amacı non-diyabetik, non-obez vakalarda alkol dışı karaciğer yağlanması varlığının araştırılması ve ADKY'nın inflamatuvar belirteçlerle ve Framingham kardiyovasküler risk skorlaması ile ilişkisinin belirlenmesidir.

Bütün hastaların hepatobiliyer ultrasonografisi yapıldı ve hastalar ultrasonografik bulgular dikkate alınarak karaciğer yağlanmasının derecesine göre gruplandırıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların kardiyovasküler riskleri Framingham risk skorlamasına göre hastaların yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, serum total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri (2 farklı zamanda ölçülmüş ve ortalamaları alınmış olarak), sigara içimi ve hipertansiyon tedavisi alıp almadıkları dikkate alınarak hesaplandı. Hastalardan alınan kan örneğinde glukoz, ürik asit, AST, ALT, GGT, bilirubinler, CRP, Total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, trigliseridlere ek olarak hepatit serolojisi (HBsAg, Anti-HBs, Anti HCV) ve ferritin düzeyleri de çalışıldı. İnsulin direnci, Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi kullanılarak hesaplandı.

Çalışmaya yaşları 21 - 70 arasında değişen (ortalama yaş 49,7 ± 13,2 yıl) 2058 vaka dahil edildi. Bu vakaların 1563 tanesi kadın, 495 tanesi erkekti. Bulgular yapılan ultrason bulgularına göre gruplandırıldığında ultrasonda steatoz saptanmayan 982 (% 47,7) olgu kontrol grubu olarak kabul edildi. Geri kalan olgulardan 473'ünde (% 22,9) hafif derecede, 363'ünde (% 17,6)

orta derecede ve 240'ında (% 11,6) ağır derecede karaciğer yağlanması saptandı.

Vakalar karaciğerde yağlanmanın derecesi açısından gruplandırıldığında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Ancak gruplar cinsiyet açısından değerlendirildiğinde karaciğerde evre 3 yağlanması olan grupta diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olacak şekilde erkek vaka sayısında artış vardı. Yağlanmanın derecesi arttıkça BKİ ve bel çevresi istatistiksel anlamlı şekilde artmaktaydı. Ayrıca karaciğerde yağlanmanın evresi arttıkça ALT, AST, GGT, CRP, ürik asit ve ferritin düzeyleri de artmaktaydı. Karaciğerde orta ve ağır yağlanması olan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı şekilde Framingham risk skorunda artış tespit edildi. Yapılan korelasyon analizi sonucunda Framingham kardiyovasküler risk skoru ile GGT, CRP, lipid profili, ürik asit ve ferritin düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır

Günümüzde ADKY olan hastalarda en önemli mortalite nedenin kardiyovasküler hastalıklar olduğu bilinmektedir. Biz de çalışmamızda obez ve diyabetik olmayanlarda dahi ADKY varlığının kardiyovasküler riski arttırdığını gösterdik. Ayrıca bu hastalarda subklinik inflamasyonun da varlığını saptadık.

9. ABSTRACT

Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is defined as a clinicopathological condition characterised with morphological features of liver disease due to alcohol among patients without the history of significant amount of drinking alcohol. NAFLD is regarded as the hepatic manifestation of metabolic syndrome. After the traditional risk factors are subtracted, NAFLD is defined as an independent risk factor in cardiovascular disease development. The 2 exactly defined risk factors for coronary artery disease, obesity and Type 2 diabetes are also defined as risk factors for NAFLD. The aim of this study is the evaluation of presence of NAFLD and its association with inflammatory markers and Framingham cardiovascular risk score among non-obese and non-diabetic patients.

Patients included in the study are grouped according to the ultrasonographic findings of liver. Framingham cardiovascular risk scoring was performed to all patients according to the age, gender, systolic blood pressure, serum total cholesterol and HDL cholesterol levels, smoking and antihypertensive medication history. From the blood samples of the patients, glucose, uric acid, AST, ALT, GGT, crp and lipid profile were studied. Insulin resistance was calculated with the Homeostasis Model Assessment (HOMA) method.

Two thousand and fifty eight cases were included in the study. Their ages were ranging in between 21-70 years (mean age : $49,7 \pm 13,2$ years). Among those 1563 were women while 495 were men. According to the ultrasonographic findings, patients were grouped as; without any fatty infiltration of the liver (control group) (n=982), mild steatosis (n= 473), moderate steatosis (n=363) and severe steatosis (n= 240) groups. There was no statistically significant difference in regards to the age between groups ($p>0.05$). However, in gender evaluation , in severe steatosis group male/

female ratio was statistically significantly higher than other groups. With the increase in severity of steatosis, body mass index and waist circumference were increasing significantly. Moreover with the increase in steatosis stage, ALT, AST, GGT, CRP, ferritin and uric acid levels also significantly increased. In severe steatosis group, the mean Framingham cardiovascular risk score was significantly higher than that of other groups. In correlation analysis, there was a positive correlation between GGT, CRP, uric acid and ferritin levels with Framingham cardiovascular score.

Nowadays, the main cause of mortality in NAFLD patients is the cardiovascular reasons. In our study we determined that in also non-diabetic or non-obese NAFLD patients cardiovascular disease risk increases and in these patients subclinical inflammatory markers are also higher.