



T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**GLUKOZ METABOLİZMA BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA NON
ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAFLD)
EPİDEMİYOLOJİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. İREM KILIÇ

ANKARA, 2022



T.C.

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**GLUKOZ METABOLİZMA BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA NON
ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAFLD)
EPİDEMİYOLOJİSİ**

(Proje No: KA22/80)

**DR. İREM KILIÇ
(Uzmanlık Tezi)**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ALTUĞ KUT**

ANKARA, 2022

TEŞEKKÜR

Ülkemizde bilime en büyük katkıyı yapan, mesleğimizi icra edebilmemizin önünü açan büyük önder *Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK*'e teşekkürü bir borç bilirim.

Aile Hekimliği ihtisasına başladığım ilk günden beri hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, iyi birer hekim olarak yetişmemiz için her türlü imkanı sağlayan, tez danışmanım Anabilim Dalı Başkanımız *Prof. Dr. Altuğ KUT*'a, bilgisi ve tecrübeleriyle ihtisas süresince beraber çalışma fırsatı yakaladığım için kendimi şanslı saydığım hocalarım *Prof. Dr. M. Ergun ÖKSÜZ*'e, *Doç. Dr. Cihan FİDAN*'a, *Doç. Dr. Fisun SÖZEN*'e, *Dr. Öğr.Üyesi Dr. M. Gökhan EMİNSOY*'a, *Öğr. gör. Dr. Funda SALGÜR*'e teşekkür ederim.

Dostluğu ve yol arkadaşlığına minnettar olduğum çok sevgili meslektaşım *Dr. Zümrüt Mehdi*'ye ve beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her adımda yanımda olan hayat arkadaşım *Halis Kılıç*'a, varlığıyla hayatıma anlam katan oğlum *Erdem Kılıç*'a, beni bu günlere getiren çok kıymetli anneciğim *Ümit Erdem*'e, elini üzerimden hiç çekmeyen babacığım *Mustafa Erdem*'e ve desteğiyle güç veren ikinci annem *Sabire Kılıç*'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. İrem KILIÇ

Aralık, 2022

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
SUMMARY	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAFLD)	3
2.1.1. NAFLD Tanımı	3
2.1.2. NAFLD Epidemiyolojisi.....	4
2.1.3. NAFLD Histopatolojik Evreleme.....	5
2.1.4. NAFLD Etiyopatogenezi	7
2.1.4.1. NAFLD etiyolojik faktörler	7
2.1.4.2. NAFLD patofizyolojisi	9
2.1.5. NAFLD'nin Tanı ve Tarama Yöntemleri.....	13
2.1.5.1. Biyokimyasal testler	14
2.1.5.2. Görüntüleme yöntemleri.....	15
2.1.5.3. Girişimsel işlemler	17
2.1.5.4. Ulurlararası Non İnvaziv Skorlama Sistemleri	18
2.1.6. NAFLD Koruma Ve Tedavi Yaklaşımları	21
2.1.7. NAFLD Prognoz Ve Komplikasyonları.....	28
2.1.8. NAFLD'de birinci basamağın görevleri	30
2.2. Glukoz Metabolizma Bozukluğu Genel Bilgiler	30
2.2.1. Glukoz Metabolizma Bozukluğu Ve Obezite Zemininde NAFLD	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Araştırmanın Amacı Ve Hipotezi.....	34
3.2. Araştırmanın Projesi	34
3.3. Araştırmanın Evreni Ve Evrenin Tanımlanması	34
3.3.1. Araştırmaya kabul ve red kriterleri	34
3.3.2. Araştırmanın tipi	35
3.3.3. Araştırmanın örnekleme	35
3.3.4. Araştırmanın veri kaynakları	36

3.3.5.	Verilerin işlenmesi	36
3.3.6.	Araştırmanın süresi.....	39
3.4.	İstatistik	40
4.	BULGULAR	41
5.	TARTIŞMA	54
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
7.	KAYNAKÇA	65



ÖZET

Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD); son yıllarda insidansı gittikçe artarak kronik karaciğer hastalıkları arasında ilk sıraya yerleşmiştir. Bu global ve progresif hastalığın diyabetin yeni bir komplikasyonu olabileceği düşünülmektedir. Bu amaç doğrultusunda biz diyabetik ve prediyabetik hastalarda NAFLD prevalansını hesaplamayı amaçladık. İkincil çıkarım olarak birinci basamak hekimlerince hastalığın kolay tanı alabilmesi amacıyla kullanılan uluslararası noninvaziv skorlama sistemlerinin diyabetik ve prediyabetik hastalar özelinde uygunluğu ve bu hastalarda belli antropometrik ölçümlerin NAFLD göstermedeki gücü üzerinde durduk. Bununla amacımız basit antropometrik ölçümlerle diyabetik ve prediyabetik hastalarda NAFLD varlığı ile ilgili fikir sahibi olabilmektir.

Bu çalışma için Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi elektronik veri tabanından 01.06.2020-01.06.2021 tarihleri içinde endokrinoloji polikliniklerine başvuran glukoz metabolizma bozukluğu tanısı almış hastalara ait veriler retrospektif olarak taranmış ve dahil edilme kriterlerini sağlayan 196 hastanın tamamı randomizasyon olmaksızın çalışmaya dahil edilmiştir.

Yapılan çalışma sonucunda diyabetik ve prediyabetik hasta grubunda NAFLD prevalansı sırasıyla %90,8 ve %76,5 olarak saptanmıştır. Uluslararası non invaziv skorlama sistemlerinde FLİ ve NAFLD fibrozis skoru çalışmamızda diyabetik ve prediyabetik hastalar için ultrason ile korele görülmüş, FİB-4 skoru aynı korelasyonu çalışmamız özelinde sağlayamamıştır. Antropometrik ölçümler içerisinde bel çevresi, boyun çevresi, cilt kıvrım skoru ve bunların birbirine oranları belli kesim noktaları dahilinde NAFLD için fikir verebilecek olarak öngörülmüş olup bu konu ile ilgili daha geniş popülasyonlar ile ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: NAFLD, Diyabet, Prediyabet, Prevalans, non invaziv skorlama sistemi

SUMMARY

In recent years, non-alcoholic fatty liver disease; its incidence has gradually increased and it has taken the first place among chronic liver diseases. This global and progressive disease is thought to be a new complication of diabetes. For this purpose, we aimed to calculate the prevalence of NAFLD in diabetic and prediabetic patients. As a secondary conclusion, we focused on the suitability of the international noninvasive scoring systems used by primary care physicians for easy diagnosis of the disease for diabetic and prediabetic patients, and the power of certain anthropometric measurements in demonstrating NAFLD in these patients. With this, our aim is to have an idea about the presence of NAFLD in diabetic and prediabetic patients with simple anthropometric measurements.

For this study, the data of patients diagnosed with glucose metabolism disorder who applied to the endocrinology polyclinics between 01.06.2020-01.06.2021 from the Baskent University Ankara Hospital electronic database were retrospectively scanned and all 196 patients who met the inclusion criteria were included in the study without randomization.

As a result of the study, the prevalence of NAFLD in the diabetic and prediabetic patient groups was determined as 90,8% and 76,5%, respectively. FLI and NAFLD fibrosis score in international non-invasive scoring systems were correlated with ultrasound for diabetic and prediabetic patients in our study, but FIB-4 score could not provide the same correlation in our study. Among anthropometric measurements, waist circumference, neck circumference, skinfold score and their ratios to each other are predicted to give an idea for NAFLD within certain cut-off points, and additional studies with larger populations are needed.

Key words: NAFLD, Diabetes, Prediabetes, Prevalence, Non-invasive scoring system

KISALTMALAR DİZİNİ

NAFLD	Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
ALD	Alkolik Karaciğer Hastalığı
MAFLD	Metabolik Hastalık İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı
DM	Diyabetes Mellitus
PREDM	Prediyabet
HDL	High Density Lipoprotein
TG	Trigliserid
IR	İnsülin Direnci
NASH	Non Alkolik Steatohepatit
HCC	Hepatoselüler Kanser
KC	Karaciğer
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
SYA	Serbest Yağ Asidi
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
IL	İnterlökin
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör- α
ROS	Reaktif Oksijen Türevleri
ATP	Adenozin Trifosfat
ER	Endoplazmik Retikulum
TGF-β	Transforming Growth Faktör- β
PDGF	Platelet Deriveted Growth Faktör
NF-Kβ	Nukleer Faktör Kappa B
LPS	Lipopolisakkarit
PNPLA-3	Patatin Benzeri Fosfolipaz-3
ALT	Alanin Transaminaz
AST	Aspartat Transaminaz
CK-18	Sitokeratin-18

FGF-21	Fibroblast Growth Faktör-21
ANA	Anti Nukleer Antikor
ASMA	Anti Smooth Muscle Antikor
NFS	NAFLD fibrozis skoru
FİB-4	Fibrozis İndexi-4
FLİ	Fatty Liver İndex
USG	Ultrasonografi
VCTE	Vibration Controlled Transient Elastography
MRE	Magnetic Resonance Elastography
MRS	Magnetic Resonance Spectroscopy
MR-PDFF	Magnetic Resonance Proton Density Fat Fraction
BT	Bilgisayarlı Tomografi
NPV	Negatif Prediktif Değer
PPV	Pozitif Prediktif Değer
NSS	Non İnvaziv Skorelama Sistemi
GGT	Gama Glutamil Transferaz
HSI	Hepatik Steatoz İndex
METS	Metabolik Sendrom
DNA	Deoksi Ribo Nükleik Asit
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
HT	Hipertansiyon
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
PPAR	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör
UDKA	Ursodeoksikolik Asit
OKA	Obetikolik Asit
FDA	Food Drug Administratör
GLP-1	Glukagon Like Peptid-1
PTX	Pentoksifilin
TM6SF-2	Transmembran 6 Superfamily Member 2
OSAS	Uyku Apnesi Sendromu

IF	Aralıklı Oruç
DASH	Dietary Approaches To Stop Hypertension
KD	Ketojenik Diyet
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
KŞ	Kan Şekeri
SPSS	Statistical Package For Social Sciences
SQL	Structured Query Language
ANOVA	Varyans Analizi
AUC	Eğri Altında Kalan Alan
AASLD:	American Association for the Study of Liver Diseases
EASL	European Association for the Study of Liver
EASD	European Association for the Study of Diyabetes
EASO	European Association for the Study of Obesity

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. NAFLD histolojisi	6
Tablo 2. NAFLD için riskli gruplar	7
Tablo 3. Metabolik sendrom tanı kriterleri	8
Tablo 4. Hepatosteatozun ultrasonografik evrelemesi.....	15
Tablo 5. Uluslararası non invaziv skorlama sistemleri ve performansları.....	20
Tablo 6. Diyabet ve prediabet tanı kriterleri	31
Tablo 7. Araştırmanın süresi.....	39
Tablo 8. DM ve preDM gruplarındaki hastaların yaş dağılımlarının karşılaştırılması.....	41
Tablo 9. DM ve preDM gruplarındaki hastaların cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılması	41
Tablo 10. DM ve preDM gruplarındaki hastaların VKİ değerlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 11. DM ve preDM gruplarındaki hastaların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırmaları	42
Tablo 12. DM ve preDM gruplarındaki hastaların Laboratuvar değerlerinin karşılaştırmaları	43
Tablo 13. DM ve preDM gruplarındaki hastaların FLI, NFS ve FİB4 karşılaştırmaları	44
Tablo 14. DM ve preDM gruplarındaki hastaların USG dağılımlarının karşılaştırmaları.....	44
Tablo 15. DM ve preDM gruplarındaki hastaların USG evrelemelerinin karşılaştırmaları	45
Tablo 16. USG sonucu temiz olan hastalarla yağlanma olan hastaların FLI, NAFLD-FİBROZİS ve FİB4 skorlarının karşılaştırmaları.....	45
Tablo 17. DM ve preDM gruplarındaki hastaların FLI, NFS ve FİB4 skorlarının karşılaştırmaları	46
Tablo 18. USG'si temiz olan hastalarla yağlanma olan hastaların Cilt Kıvrım Skorları, Boyun Çevresi, Bel Çevresi, Bel / Boyun Çevresi oranı ve Bel/Kalça Çevresi oranlarının karşılaştırılması.....	47
Tablo 19. Bel çevresi, Boyun çevresi, Bel / Boyun çevresi oranı, Bel/Kalça çevresi oranı ve cilt kıvrım skoru değerleri ile FLI, FİB4, NFS ve USG evreleleri arasındaki korelasyonlar	47

Tablo 20. Boyun çevresi değerinin yağlanmayı ayırmadaki gücü	49
Tablo 21. Bel çevresi değerinin yağlanmayı ayırmadaki gücü	50
Tablo 22. Bel çevresi /kalça çevresi oranının yağlanmayı ayırmadaki gücü	51
Tablo 23. Bel çevresi /boyun çevresi oranının yağlanmayı ayırmadaki gücü	52
Tablo 24. Cilt kıvrım skorunun yağlanmayı ayırmadaki gücü	53
Tablo 25. Boyun çevresi, bel çevresi, Bel/boyun çevresi oranı ve bel/kalça çevresi oranlarının ROC analizi sonucu elde edilen cutoff değerlerine göre karşılaştırılması	53



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Boyun çevresinin ROC eğrisi.....	48
Şekil 2. Bel çevresinin ROC eğrisi.....	49
Şekil 3. Bel/ Kalça çevresi oranının ROC eğrisi.....	50
Şekil 4. Bel çevresi /Boyun çevresi oranının ROC eğrisi.....	51
Şekil 5. Cilt kıvrım skorunun ROC eğrisi.....	52



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, insülin direnci ve diyabet geçtiğimiz yüzyılın ortalarından beri salgın gibi artmıştır. Bu hastalıkların artan prevalansı paralelinde non-alkolik yağlı karaciğer hastalığını da beraberinde getirmiş olup NAFLD hızlıca kronik karaciğer hastalıkları içinde en ön sırayı almıştır. (1)

Tarihsel olarak, 1980 yılında Mayo Klinik’den Jurgen Ludwig ve arkadaşları, alkol kullanmayan obez, diyabetik kadınlarda alkolik hepatit benzeri histolojik özellikler gösteren karaciğer hasarı tanımladılar. Bu gruptan 20 hastanın karaciğer biyopsisinde, orta dereceden ciddi dereceye kadar lobüler inflamasyonla birlikte olan makroveziküler steatoz gördüler. Hastaların %70’inde fibrozis, %15’inde siroz mevcuttu. Bu araştırmaların sonucunda 1980 yılında NAFLD kavramı tıp literatürüne kazandırılmış oldu.(2, 3)

NAFLD alkol kullanımından bağımsız olarak karaciğerde %5 in üzerinde yağlı birikim olması ile tanımlanır (4). Basit yağlı karaciğer hastalığından enflamasyon, fibrozis, siroz ve hepatoselüler kansere kadar geniş bir klinik yelpaze içinde karşımıza çıkabilir(5).

NAFLD’nin önümüzdeki 10 yıl içinde siroz ve karaciğer naklinin en sık rastlanan nedeni olması beklenmektedir(6). NAFLD’nin sinsi seyretmesi hastaları ilerlemiş klinik durumlarla karşımıza getirebildiği için özellikle risk grubunda bulunan diyabetik hastaların NAFLD geliştirme ihtimali hep göz önünde bulundurulmalıdır. Günümüzde onaylanmış bir ilaç tedavisinin olmaması da NAFLD’yi birincil koruma verilmesi gereken hastalıklar arasında önemli bir konuma yerleştirmektedir.(7)

NAFLD ve diyabet ilişkisi hakkında toplum ve hekim farkındalığının artması, NAFLD’nin diyabetin diğer uzun dönem komplikasyonları gibi düzenli aralıklarla taranması, tarama tanı yöntemlerinin ulaşılabilirleştirilmesi ve birinci basamakta uygun skorlama sistemleri ile hastalığın öngörülebilir hale getirilmesi hastalığa bağlı komplikasyonların

önlenmesine ve hastalığın ülkemize olan ekonomik yükünün azaltılmasına önemli katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmada glukoz metabolizma bozukluğu olan hastalarda birinci basamakta uygulanabilir yöntemler ile NAFLD' yi öngörmeyi ve primer korumaya katkı sağlamayı amaçlamaktayız.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAFLD)

2.1.1. NAFLD Tanımı

NAFLD ; karaciğerde alkol kullanımından bağımsız, anormal yağ birikimi ile karakterize çoklu etyolojik faktörlerin öncülük ettiği çoğunlukla asemptomatik seyreden metabolik bir hastalıktır. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığından söz edebilmek için yağlı karaciğer; kan testleri , ultrason (yada başka bir görüntüleme ile) veya biyopsi ile saptanmış olup etyolojide alkolik karaciğer yağlanması, viral hepatitler, otoimmün hepatitler, hepatotoksik ilaç kullanımı veya bazı genetik hastalıklar gibi sekonder nedenlerin dışlanmış olması gerekir.(8) NAFLD'den söz edebilmek için günde 20 gram kadınlarda; günde 30 gram erkeklerde üst sınır olarak kabul edilmiş olup, bu değerlerin üzerindeki alkol kullanımlarında gelişen yağlı karaciğer hadiselerinden (alkolik karaciğer hastalığı: ALD) alkol sorumlu tutulur(9). İlaçlardan amiadaron, valproat, diltiazem, tamoksifen, irinotekan, 5-florurasil, metotreksat ve kortikosteroidler karaciğerde yağlanmaya yol açabilirler(9). İlaç ve alkol kullanımı dışında bazı hastalıklar da karaciğerde yağlanmaya sebep olabilirler. Bunlar Wilson hastalığı, bir takım lipozomal depo hastalıkları, alfa 1 antitripsin eksikliği, otoimmün hepatit, çölyak hastalığı, hepatit C virüs enfeksiyonu, abetalipoproteinemi, hipobetalipoproteinemi, lipodistrofi, lesitin kolesterol açıl transferaz eksikliği, kolesterol ester depo hastalığı gibi daha nadir görülen hastalıklardır. Hepatotoksik ilaç ve alkol kullanımı yanısıra sayılan hastalıklar dışlandığı takdirde elimizde karaciğer yağlanmasını açıklayacak tek isim NAFLD olarak kalır(9) (10) .

NAFLD terimi kriterleri gereği bir dışlama tanısı olması nedeniyle günümüzde yeni bir tanımlama ihtiyacı doğmuş olup NAFLD terimi yerini, doğası gereği metabolik hastalıklar ve inflamasyon süreci ile doğrudan ilişkili olduğunu niteleyen metabolik hastalık ilişkili karaciğer yağlanması (MAFLD) terimine bırakmaktadır. MAFLD görüntüleme veya biyopsi ile belirlenmiş hepatosteatozu olan kişilerde;

- Obezite/aşırı kilo,
- Tip2 DM,
- Metabolik bozukluk özelliklerinden en az biri ya da
- Düşük HDL
- Yüksek TG

- Hipertansiyon
- preDM/IR
- Artmış bel çevresi özelliklerinden en az ikisinin varlığı olarak tanımlanmaktadır.(11)

MAFLD tanımı ile daha geniş bir kitlenin doğru tanı alması amaçlanmıştır. Yapılan literatür çalışmaları MAFLD terminolojisinin kullanılarak gerçek hastaların daha kolay yakalanacağını savunmaktadır(12). Aynı zamanda MAFLD tanımı ile çalışılması halinde yüksek progresyon riskli hasta grubunu belirlemenin daha pratik olacağı düşünülmektedir. NAFLD terminolojisi kullanılması halinde ALD tanımına dahil olan pek çok hasta; MAFLD terminolojisi ile çalışıldığında MAFLD kriterlerini sağlamaktadır. Literatürlerce desteklendiği üzere alkolik-MAFLD grubunun ileri evre fibrozise ilerleme riski NAFLD'den yüksektir. Bu nedenlerle yakın gelecekte NAFLD tanımının yerini MAFLD tanımına bırakması muhtemeldir.(13, 14)

2.1.2. NAFLD Epidemiyolojisi

NAFLD seçilen tanı yöntemleri ve bölgesel farklılıklara bağlı olarak tüm dünya üzerindeki en yaygın kronik karaciğer hastalığı olmuştur. Dünya genelinde NAFLD prevalansı %20-30 olarak hesaplanmış; ülkemizdeki verilerde ise NAFLD prevalansı %48,3 olup ortadoğudaki en riskli bölge olarak saptanmıştır. (15) Güney Asyada %42 lere kadar yükselebilen bu oranın, Afrika'da %13 seviyelerinde olduğu görülmüştür(16).

NASH prevalansı ile ilgili veriler NAFLD hastalarının biyopsi serilerinden elde edilmiş ve NAFLD'li kişilerde NASH prevalansı %7 ile %30 arasında bulunmuştur. Benzer çalışmalarda hepatosteatozu olan kişilerde ileri evre fibrozis rastanma oranı %4 olarak bulunmuş ve biyopsi ile NASH tanısı konmuş hastaların ise %20'sinin ilerleyen dönemlerde siroza döndüğü görülmüştür.(17, 18) Çeşitli nedenlerle karaciğer transplantasyonu yapılmış hastaların dahil edildiği retrospektif bir çalışmada 2002 yılı ile 2016 yılı kıyaslanınca NASH'e sekonder karaciğer nakli ihtiyacının 7 kat arttığı saptanmıştır. (%1,2'den %8,4'e)(19).

NAFLD ile ortak patofizyolojik mekanizmalarla ilerlediği düşünölen diyabet, obezite, hiperlipidemi gibi metabolik hastalıklarda NAFLD prevalansı toplumun kalanından yüksek bulunmuştur. Diyabetik hastalarda bu oran %55,5-70 arasında değışmekte olup, prediyabetik hastalarda ise %59 olarak hesaplanmış, glukoz metabolizma bozukluğu ile NAFLD arasında yakın bir ilişki saptanmıştır.(6, 20-22) Diyabetik hastalardaki NASH prevalansı ise %37,3 olarak bulunmuş olup diyabetik hastalara uygulanan biyopsi serilerinden elde edilen sonuçlara göre bu hasta grubunun %17'si fibrozise sahiptir(23, 24) Obez hastalarda NAFLD prevalansı %75-80, metabolik sendrom hastalarında %70 ve dislipidemisi olanlarda %70 olarak görölmüşdür(9).

Hem NAFLD prevalansı hem de karaciğer hastalığının evresi yaşla birlikte artmaktadır. Genel NAFLD prevalansı erkeklerde daha yüksek gibi görünmektedir, ancak ileri fibrozis evrelerine sahip NASH prevalansı kadınlarda biraz fazladır. Menopoz sonrası kadınlarda erkeklere kıyasla ciddi fibrozis riskinde artışla sonuçlanan farklı hastalık evrelerine ilerleme oranları, muhtemelen östrojenin fibrogeneze karşı koruyucu etkilerinin kaybına bağlanmışdır.(17)

Yaşlanan bir nüfusla birleşen artan obezite ve tip 2 DM oranları göz önüne alındığında, NAFLD'nin ilerleyen yıllarda artan bir insidansı olacağı öngörölmüş buna istinaden yapılan çalışamlarda 2030 yılı için öngörölen prevalans %56 olarak öngörölmüşdür(16). Yapılan metaanalizlerce 2015 ve 2030 yılları arasında dekompanse NASH (tanımı bölüm 2.3. da işlenecektir.) ve siroz oranlarının %168, karaciğerle ilgili ölümlerin %178, hepatoselöler kanser (HCC) vakalarının %137 artması beklenmektedir(25).

2.1.3. NAFLD Histopatolojik Evreleme

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı basit yağlanma, nonalkolik steatohepatit, siroz ve hepatoselöler kanser şeklinde karşımıza çıkabilen geniş bir klinik yelpazeye sahip önemli bir metabolik hastalıktır. NAFLD durağan bir hastalık olmayıp progrese olmaya meyillidir. Basit yağlanma; enflamasyon eklenmesiyle steatohepatite, steatohepatit kolojen depozitlerinin eklenmesiyle ileri evre fibrozis ya da siroza, en nihayetinde de hepatoselöler karsinoma ilerleme riskini taşır.(18) NAFLD spektrumunda nerede olduğumuzu anlamak için esas tanı

yöntemi karaciğer (KC) biyopsisidir, çünkü NASH histopatolojik bir tanıdır. NAFLD; basit yağlanma ve NASH olmak üzere iki alt tipte incelenir.(26)

Basit yağlanma; hepatoselüler hasar ve fibrozisin olmadığı karaciğer hücrelerinin %5 inden fazlasında yağ damlacıkları olması şeklinde tanımlanır. Basit yağlanma evresinde mikroskobik olarak makrosteatoz görülür.(27) Basit steatozun üzerine hücrelerde balonlaşma dejenerasyonu, lobüler inflamasyon eklenmesi ile NASH'ten söz edilir. İnflamatuvar infiltratlar hepatoselüler hasarı artıran pro inflamatuvar sitokinler salgılar. Bu durum fibrozisin başlangıcını hazırlar.(26) Fibrozis varlığı NASH tanısı için kriter olmasa da NASH, hasar süreci boyunca fibrogenezi tetikler(28). Stellat hücreler balonlaşma ve enflamasyondan ötürü hasar gören hepatositleri yenilemek adına uğraşırken hücrelere tip 1 kollojen birikmesi ile etkin hepatositlerin yerini fibrotik doku alır, ciddi fibrozis ise nekroz ve apoptoz sonucu hepatosit kaybı ve skar dokusunun artması ile siroza (evre 4 fibrozis) ilerler(18).

Tablo 1. NAFLD histopatoloji*

NAFLD HİSTOLOJİK BULGULAR	
Makrosteatoz	Hücre çekirdeğini membrana doğru iten iri yağ damlacığı görünümü, hepatositlerin > %5 inde olması NAFLD için anlamlı kabul edilir.
Balon dejenerasyon	Hücre şişer ve yuvarlaklaşır, çekirdek hiperkromatik ve büzülmüş hale gelir, sitoplazma gevşek yapıda soluk eozinofilik görünümündedir. Klasik tip balonlaşmada hepatosit boyutu en az 2 kat artar.
İnflamasyon	Genellikle lobüler inflamasyon görülür, periportal inflamasyon hâkimiyetinde NAFLD dışı etyolojiler düşünülmelidir. Nekroz odakları oluşur bu odaklarda mononükleer hücreler hakimdir.
Fibrozis	Santral ven çevresinden başlar. Sinüzoidler boyunca, hepatositleri saran ağı görünümündedir. Santral-santral ya da santral-portal septalar oluşur. Sonrasında komplet nodülasyona ilerler. (ileri evre fibroz)

(29)NAFLD klinik rehberi 2021'den alınmıştır.*

Fibrozis görülmeye başlandıktan sonra siroz ve HCC gibi hastalığın komplike ileri formlarına dönüşüm oldukça kolaylaşmaktadır. Fibrozisin derecesi hastalığın seyri ve

mortalitesini belirleyen en önemli faktördür. Fibrozis derecesi minimal fibrozis (F0/F1), orta şiddetli fibrozis (F2), şiddetli fibroz (F3) ve siroz (F4) olarak sınıflanmaktadır. Fibrojeniz belirginleştikçe karaciğerde yağlanma oranı azalmakta olup sirotik evrede tümüyle ortadan kalkabilmektedir.(30)

NAFLD de steatohepatit gelişmesi ile mortalite normal popülasyona kıyasla artış gösterir. NASH hastaları arasındaki ölüm oranı, genel popülasyondan veya NAFLD'nin basit yağlanma evresindeki hastalardan önemli ölçüde daha yüksektir, yıllık tüm nedenlere bağlı ölüm oranı 1000 kişi de yılda 25,56 ve karaciğere özgü ölüm oranı 1000 kişide 11,77'dir.(30) Fibrozis varlığı ise hem kardiyovasküler hem KC ilişkili mortalite için en önemli prognostik faktördür. NASH ve yol açtığı siroz; hepatoselülüler karsinom gelişimindeki başlıca risk faktörleridir. Karaciğerin rejeneratif kapasitesinin azalması, karaciğer hücrelerinin destrüksiyonu ve sirozdaki fibröz doku artışı kanseröz nodüllerin gelişimine neden olabilir.(29, 31, 32)

2.1.4. NAFLD Etyopatogenez

2.1.4.1. NAFLD etiyolojik faktörler

Yağlı karaciğer hastalığı hemen daima diğer metabolik hastalıklardan bir veya birkaçı ile birlikte görülmektedir. Özellikle obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabetes mellitus NAFLD ile sıkı birlikteliği olan metabolik durumlardır. Bu hastalıklarla yakın birliktelik göstermesi NAFLD ile bu tanıların yakın patofizyolojik yollarla gerçekleşmesi nedeniyledir. Bu hastalıklar arasındaki karşılıklı ilişki, çeşitli epidemiyolojik verilerle gösterilmektedir.(33) NAFLD ile birlikteliği yüksek olan hastalıklar NAFLD risk faktörleri olarak kabul edilebilir.

Tablo 2. Nafld için riskli gruplar*

NAFLD İÇİN RİSK ALTINDAKİ GRUPLAR	
Majör risk faktörleri	Minör risk faktörleri
Kilolu olmak/Obezite	Hiperürisemi
Tip 2 Diyabetes Mellitus	Hipotiroidizm
İnsülin direnci	Disbiyozis
Hipertansiyon	Uyku apne sendromu

Metabolik sendrom	Polikistik over sendromu
Dislipidemi	Genetik faktörler: PNPLA3, TM6SF2

(29)NAFLD klinik rehberi 2021’den alınmıştır.*

Tablodaki diğer multifaktörel hastalıklarla birkaç ortak mekanizmayı paylaşan NAFLD metabolik sendromun hepatik komponenti olarak kabul görmektedir. Metabolik sendrom da NAFLD gibi insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. Metabolik sendrom kriterlerini karşılayan kişilerin basit yağlanma ile sınırlı kalmayıp NASH, fibrozis ve siroza ilerleme riski de diğer NAFLD’li hastalardan yüksektir.(8)

Tablo 3. Metabolik sendrom tanı kriterleri*

ABDOMİNAL OBEZİTE	Bel çevresinin ; erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm olması
TRİGLİSERİD	≥ 150 mg/dl ya da TG yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olması
HDL KOLESTEROL	Kadında <50 mg/dl erkekte < 40 g/dl ya da daha düşük HDL nedeniyle tedavi alıyor olması
KAN BASINCI	$\geq 130/85$ mmHg olması ya da anti-hipertansif tedavi alıyor olması
AÇLIK KAN ŞEKERİ	≥ 100 mg/dl ya da kan şekeri yüksekliği için tedavi alıyor olması

(34)TEMĐ obezite tanı ve tedavi kılavuzu 2019’dan alınmıştır.*

NAFLD’da suçlanan başlıca mekanizma IR olup TİP 1 DM hastalarında NAFLD’nin nadir görülmesi (prevalansı %8) yine IR teorisini destekler niteliktedir(10, 35). Son çalışmalar, özellikle şiddetli insüline dirençli diyabet (SIRD) alt kümesinin, NAFLD ile ilişkili olduğunu ve bunun DM’nin progresyonunu ve diyabetle ilişkili kardiyovasküler ve böbrek komplikasyon riskini artırarak insülin direncinin kritik rolünü gösterir(36).

NAFLD’nin obezite ile yakın ilişkisine rağmen NAFLD’li hastaların %5-15 kadarının vücut kitle indeksleri normal aralıktadır. Bu kişilerin pek çoğunda artmış plazma trigliserid seviyesi hakimdir. Zayıf NAFLD hastalarının yarısı ise malnütre kişilerdir. Açlık durumunda temel enerji kaynağı olarak serbest yağ asitlerinin kullanılması ve buna bağlı olarak plazma

SYA miktarının çok artması bu durumu açıklar niteliktedir. Zayıf NAFLD'lerde subkutan yağ dokunun fazlalığı, epigenetik faktörler, barsak mikrobiyomundaki değişiklikler gibi faktörler sorumlu tutulmuş olup henüz etyolojisi net değildir. Bu hasta grubunun prognozu obez NAFLD grubuna kıyasla daha bening görünse de bu konu ile ilgili uzun soluklu çalışmalar yetersizdir.(37)

Morbid obez hastalarla yapılan bir çalışmada insülin direncine sahip hasta grurubunda NASH görülme sıklığı IR olmayan obez hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, bu da temel mekanizma olan IR teorisini desteklemiştir(38).

Metabolik risk faktörleri ile birlikte, yaş, cinsiyet ve etnik köken, NAFLD gelişimine önemli derecede etki eden risk faktörleridir. NAFLD , erkeklerde, ileri yaşlarda ve hispaniklerde daha sık görülmektedir(39).

2.1.4.2. NAFLD patofizyolojisi

Hastalığın ilk tanımlandığı dönemlerde NASH patofizyolojisi 'two hit' teorisi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Birinci vuruş olarak hepatik steatoz ile sonuçlanan insülin direnci (IR) kabul görmüş; ikinci vuruş olarak oksidatif stres eklenmesiyle hadisenin steatohepatite dönüştüğü düşünülmüştür. Ancak günümüzde NAFLD'nin açıklanması için bu iki teorinin yeterli olmadığı NAFLD etyolojisinde pek çok faktörün rol oynadığı görülmüştür. Bu nedenle 'two hit' teorisi yerini 'multipl hit' teorisine bırakmıştır.(40)

Multiple hit teorisi dahilinde insülin direnci, lipotoksisite, oksidatif stres, bozulmuş adipokin salınımı gibi faktörlerden söz edilmekte olup aşağıda bunları detaylandıracağız.

İnsülin direnci, diyetle yüksek fruktoz ve yağ alımı, obezite, disbiyozis, adipoz dokunun bozulmuş fonksiyonu ve bazı genetik faktörlerin varlığı karaciğer yağlanması ile sonuçlanabilir(20).

NAFLD'nin ayırt edici özelliği, hepatositlerin sitoplazmasında TG birikimidir. Sağlıklı bireylerde karaciğerin yağ kaynakları adipoz dokudan lipoliz sonucu açığa çıkan serbest yağ

asitleri, besinlerle alınan serbest yağ asitleri ve glukozdan de novo sentezlenen trigliseridlerdir. Karaciğer bu yağ asitlerinin bir kısmını lipoproteinlerin yapsına katar ve dolaşıma VLDL olarak geri verir, bir kısmı ise beta oksidasyon ile detoksifiye edilmeye çalışılır. Bu kapasiteleri aşan durumlarda KC'de yüksek konsantrasyonda bulunan serbest yağ asitleri TG olarak birikir ve karaciğer yağlanması başlar.(41) İnsülin direnci varlığında KC'ye dolaşımdan gelen serbest yağ asidi miktarının artmasının yanı sıra KC'de glikojenogenez de aksar, glikojen yapımında kullanılamayan glukoz de novo lipogenez ile serbest yağ asitlerine çevrilir böylece KC için bir SYA kaynağı daha oluşmuş olur(42).

İnsülin normal koşullarda plazmada serbest dolaşan yağ asitlerinin adipoz dokuya katılımından sorumludur ancak adipoz dokuda insüline karşı direnç gelişmesi halinde adipoz dokuda lipolize kayma olur. SYA'nın fazlasının TG olarak adipoz dokuda depolanması aksar. Bunun sonucu olarak plazmada serbest yağ asidi ve dolayısı ile karaciğere ve diğer organlara ulaşan yağ asidi miktarı artar. Bu da tüm bu organlarda lipotoksisteye neden olur.(43)

Karaciğere akan SYA ve TG'nin esas kökeni visseral yağ dokusudur. Visseral yağlar intraabdominal yerleşimi nedeniyle drenajını portal vene yaparken subkutan yağ doku için bu sistemik venler ile olur. Visseral obezite ile NAFLD arasındaki doğal bağlantı bu anatomik yerleşimden ileri gelir.(44)

Yağ dokusu, enerjinin TG'ler şeklinde depolanmasında görevli olmanın yanı sıra ayrıca adipokin adı verilen hormonların, sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasında rol oynayan önemli bir endokrin organdır. Aşırı beslenme ve/veya yetersiz efordan kaynaklanan obezite genellikle yağ dokusu disfonksiyonuna ve adipokin üretiminde düzensizliklere neden olur. (45) Adipoz doku disfonksiyonunun IR ve NAFLD gibi metabolik bozuklukların gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülür. Obezite varlığında, aşırı miktarda SYA portal dolaşım yoluyla karaciğere girer. Artan hepatik SYA seviyeleri, artan lipid sentezini ve glukoneogenezini indükler. Hem hayvan modellerinden hem de insan deneklerden elde edilen veriler dolaşımdaki artan SYA seviyelerinin de periferik IR'ye yol açabileceğini göstermiştir. IR varlığında adipoz dokudan leptin salınımı artarken adiponektin üretimi azalır. Adiponektin normal konsantrasyonlarda yağ birikimini önler ve glukoz homeostazında rol oynar. NAFLD'li kişilerde adiponektin seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Adiponektinin aynı zamanda kendi başına antifibrotik etkileri de hayvan deneylerince gösterilmiştir.(40, 46,

47) Yine adipoz dokudan salınan monosit kemotaktik protein (MCP)-1, tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interlökin (IL)-6 ve IL-8 gibi inflamatuvar kemokinler ve sitokinlerin üretimi artar, bunlar da inflamasyonu tetikler. Ayrıca, yağ dokuda artan makrofajlar; hem adiposit boyutu hem de vücut kütlesi ile önemli ölçüde ilişkilidir ve inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına önemli ölçüde katkıda bulunur(40).

Yüksek insülin seviyeleri apolipoprotein B100 seviyelerini azaltarak VLDL üretimini sekteye uğratır, bu da karaciğerden SYA atılım yollarından birinin daha kaybına sebep olarak KC'deki TG yükünü artırır(45).

İnsüline karşı direnç kas dokuda da etkilerini gözlenir. Sağlıklı kişilerde açlık halinde kas dokunun majör enerji kaynağı plazmadaki serbest yağ asitleridir. Beslenme sonrası ise insülin aracılı olarak kan glukozu kas hücrelerine hızlıca alınır ve kullanılır. İnsülin direnci varlığında kanda yüksek konsantrasyonda bulunan glukoz kas hücreleri tarafından alınıp kullanılamaz hale gelir, glukozu kullanamayan kas hücrelerinde sarkopeni gözlenmeye başlanır.(48)

İnsülin direnci; lipotoksisite, oksidatif stres ve inflamatuvar reaksiyonların aktivasyonuna yol açarak NAFLD'nin gelişmesine ve NASH'e ilerlemesine sebep olan en önemli etkidir(49).

KC'e gelen yüksek SYA akışının bir sonucu olarak mitokondriyal disfonksiyon görülmeye başlanır. Hücre içi yüksek konsantrasyondaki SYA'lar β -oksidasyon veya peroksidasyon ile detoksifiye edilmeye çalışılır. Ancak IR varlığında β -oksidasyon aksadığı için ana yolak peroksidasyon yolağı olur. Bu yollar sonucunda lipid derive toksik metabolitler ve yüksek miktarda reaktif oksijen türevleri(ROS) açığa çıkmış olur. Hücre içinde yüksek miktarda TNF- α , IL-1, IL-6 ve ROS açığa çıkar ve oksidatif stres oluşturur. İnflamatuvar sitokinlerin üretimi(IL-6, IL-1, TNF- α) NASH tetiğini çeken en önemli faktördür.(50) Tüm bu metabolitler KC'de inflamatuvar süreci tetiklemiş nekroinflamasyonu ve mitokondriyal hasarı başlatır. Eş zamanlı olarak okside-LDL molekülü ve ROS; kupfer hücresi ve stellat hücreleri aktive ederek fibrojenizi de tetikler.(27)

Klinik alışmalar sonucunda NAFLD'li hastalarda insülin direncinin fibrozisin şiddeti ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur(51). Deneysel veriler, yüksek glukoz düzeylerinin ve hiperinsülineminin bağlanma büyüme faktörünün regülasyonunun artışına neden olduğunu vurgulamıştır ve hiperinsülineminin hem doğrudan oksidatif stresi indükleyebileceği hem de karaciğer stellat hücrelerinin proliferasyonu ile hücre dışı matriksi salgılayabileceğini vurgulamıştır(52).

Mitokondriyal hasara sekonder hücrede ATP açığı oluşmaya başlar, ER'nin bu açığa cevabı hatalı katlanmış ya da katlanmamış proteinler üretmek olur. Hatalı katlanmış protein de hücrenin apoptozisinin en önemli tetikleyicisidir.(53) KC'de yüksek konsantrasyonda bulunan SYA'lar Kupfer hücrelerince fagosit edilmeye çalışılır bunun sonucu olarak çokça inflamutvar sitokin salınımı olur. (IL-6,TNF- α , IL-10) Beta oksidasyon ve peroksidasyon sonucu açığa çıkan ROS ve artmış sitokinler KC'de apoptozisi tetikler.(54) Apoptozis sonucu açığa çıkan hücre içi materyallere cevaben stellat hücrelerden TGF- β , PDGF üretimi ile fibrojeniz başlamış olur. Sağlıklı bir karaciğerde kısa süreli hasarlanma halinde de tamir mekanizması olan fibrozis başlar ancak IR varlığında antifibrotik süreçlerde aksama olması ile kronik bir fibrozis sürecine girilmiş olunur. Yapılan hayvan deneylerinde artmış serum ve hepatik TNF- α seviyeleri KC hasarının derecesiyle korele bulunmuştur. İnflamasyon ve NF- κ B aktivasyonu karsinogenezi tetikleyerek HCC gelişiminde rol oynar.(20, 53)

NAFLD patogenezindeki etkileyicilerden bir diğeri de barsak mikrobiomundaki değişikliklerdir. Disbiyozis KC yağlanmasını tetikleyen etkiler oluşturur. Yüksek kalorili diyetler, diyet içeriğinde fazlaca yağ ve früktoz olması barsak mikrobiyotasını hızlıca değiştirebilir; gram negatif bakteri hakimiyetinde artışa neden olabilir. Bu da intestinal endotelin sıkı bağlantılarının gevşemesine ve gram (–) bakterilerden salınan lipopolisakkaritlerin (LPS) dolaşıma katılmasına sebep olur. Dolaşıma katılan LPS'ler enterohepatik döngü ile KC ye ulaşır ve Kupfer hücreleri tarafından fagosit edilir. Geçirgen intestinal bariyerden aynı zamanda monosakkarit emilimi de artar ve KC'ye ulaşan glukoz miktarı artmış olur. Bu da de novo lipogenez ile TG olarak depolanır.(55, 56)

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının etyolojisi ve patogenezinde genetik ve epigenetik değişikliklerin önemi giderek daha iyi anlaşılmıştır. Genetik varyantlar içerisinde NAFLD ile en yakın ilişkili bulunan patatin benzeri fosfolipaz-3 (PNPLA-3) geninin tek

nükleotid polimorfizmidir. PNPLA-3 adiponutrin adı verilen lipid metabolizmasında görevli bir protein kodlamakla görevlidir. PNPLA3' n artmış hepatic yağ içeriği ve hepatic inflamasyon ile ilişkisi birçok çalışma ile doğrulanmıştır. PNPLA-3 polimorfizminde denovo lipogenez azalmış, VLDL sekresyonu sekteye uğramış olup mitokondriyal  -oksidasyon etkilenmemiştir. PNPLA3 taşıyıcılarında daha ciddi steatohepatit ve daha yüksek fibrozis derecesi saptandığına dair kanıtlar saptanmıştır.(57, 58)

2.1.5. NAFLD'nin Tanı ve Tarama Yöntemleri

NAFLD ve NASH'in giderek artan popülasyonları etkilemesi etkin tarama ve takip yöntemlerine ihtiyaç doğurmaktadır. Her ne kadar NASH'in kesin tanısı biyopsi ile konuyor olsa da bu her hasta ve her klinik özelinde mümkün olmayıp düzenli aralıklarla tekrar edilebilecek bir yöntem de olmamaktadır. Bu ihtiyaçlar doğrultusunda kan testleri ve görüntüleme yöntemlerinden faydalanmak hem daha maliyet etkin hem de ulaşılabilir olmaktadır. Kan testi, görüntüleme yöntemi kombinasyonları bu bağlamda tekrarlanabilirlik açısından da avantajlıdır.(59)

Tanısal doğruluk açısından farklı testleri bir arada kullanmak yine NAFLD tanısı için önerilen bir yaklaşımdır. Yapılan bir çalışmada tek yöntemle tanı konulmaya çalışılan hastaların %30-40 kadarında tanının atlandığı; 3 ve üzeri tekniğin bir arada kullanılmasıyla hata payının %10 a kadar gerilediği g r lm şt r.(60)

Fibrozisin derecesi; daha önce de söz edildiği gibi, NASH'de prognozu ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktördür. Fibrozis evresini değerlendirmede, karaciğer biyopsisi referans olarak kabul edilir. Ancak,  rnekleme bağlı değişkenlik, patoloğ değerlendirmesindeki değişkenlikler ve işleme bağlı gelişebilecek komplikasyonlar nedeniyle günümüzde seçili olgularda kullanılır. Bu nedenle fibrozis derecesini ve hangi hastaların fibrozise ilerleyeceğini öngören başka yöntemlere ihtiyaç vardır.(61)

2.1.5.1. Biyokimyasal testler

Günlük pratikte NAFLD'yi öngörmek için transaminaz ölçümleri ve diğer karaciğer fonksiyon testleri uygulanmakla birlikte tek başına NAFLD dedirtebilecek ya da dışlayabilecek bir biyokimyasal test henüz yoktur. Sıklıkla bu testlerin kombinasyon olarak kullanımı ile risk değerlendirmesi yapılmaya çalışılır. Ancak NAFLD hastalarının %80'i hiçbir biyokimyasal bir anormallik göstermezler.(17)

Transaminaz yükseklikleri, platelet seviyesindeki yükseklikler, albümin düşüklüğü NAFLD ile ilişkili olabileceği gibi pek çok başka nedene de bağlanabildiği için tanı testi olarak tek başlarına değerli değildir. Ek olarak normal ALT seviyeleri olması da NAFLD ya da NASH'i dışlamaz.(62) Benzer bir şekilde transferrin saturasyonu normal iken ferritin yüksekliği olması fibrotik sürece geçişi işaret edebilse de başka etyolojik faktörlerle de ilişkilendirilebilir(63). Aynı zamanda düşük titrelerde ANA (antinükleer antikor), ASMA (antismooth muscle antikor) yükseklikleri de NAFLD de görülebilir(64).

Geleceğe yönelik yapılan çalışmalarında sitokeratin-18 (CK-18) ve fibroblast büyüme faktörü-21(FGF-21) tanı yöntemi olarak önemli başarılar elde etmiştir. CK-18 (M30,M65) ölçümü oldukça yüksek doğruluğa sahip bir biyobelirteç olup yapılan çalışmalarda ileride bahsedilecek olan FLİ (fatty liver indeks) ve Fib-4 skorlarından üstün bulunmuştur. CK-18'in KC apoptozisini yansıttığı görülmüş, bunlardan M30 hepatosit apoptozunu, M65 ise hücre ölümünü göstermiştir. M30 seviyesi, NASH tanısı için %78 duyarlılık ve %87 özgüllükte bulunmuştur. Ancak CK-18 günümüz şartlarında ulaşılabilir ve maliyet etkin bir tarama yöntemi olmayıp halen rutin kullanıma girememiştir.(65, 66)

FGF-21 glukoz ve lipid metabolizmaları için önemli bir düzenleyici olup steatoz halinde serumdaki seviyesinin anlamlı olarak yükseldiği görülmüştür. Ancak doğruluk oranı CK-18 e göre düşük bulunmuştur. Benzer şekilde FGF-21 de rutin pratiğe henüz dahil olamamıştır. Ancak CK-18 ve FGF-21 gelecek için umut vaat eden tarama yöntemleridir.(67)

NAFLD'nin artan prevalansı ve bir epidemi benzeri yayılım göstermesi yeni biyomarkerlar ile ilgili çalışmaları hızlandırmıştır. Bunların içinde mac 2 binding protein glican izomer; stellat hücreden salınan bir fibroenez belirtecidir. Yanı sıra ototoxin;

sinüzoidal endotel hücreler tarafından yıkıma uğrayan bir proteindir ve KC hasarı halinde eliminasyonu sekteye uğrayarak seviyesi yükselir. Trombospondin-2 ; kollojen ve fibrin yapımında görevlidir ve fibrozis için değerli bir belirteç olabileceği umulur. Bunlara ek olarak bir seri lipid, aminoasit ve karbohidrat kombinasyonundan oluşan metabolit kombinasyon sayımı aşağıda bahsedilecek olan NAFLD Fibrozis Skoru (NFS) ve FİB-4 skorundan üstün bulunmuştur.(68)

2.1.5.2. Görüntüleme yöntemleri

NAFLD araştırılması yapılan hasta grubunda kılavuzlarda ilk önerilen görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. USG tarama testi olarak değerli olabilir. Karaciğerde >%20-30 steatoz varlığında duyarlılığı %85 ve özgüllüğü %94 olarak oldukça yüksek bulunmuştur. Ancak obez hastalarda ve daha düşük seviyelerdeki steatozlarda yalancı negatiflik riski taşır.(69, 70)

USG’de NAFLD, böbrek veya dalak ile karşılaştırıldığında karaciğer parankim ekojenitesinde artış olarak tanınır. Normalde karaciğer parankimi homojen ekoya ve normal böbrek korteksi veya dalak ekojenitesine göre eşit veya hafif yüksek ekojeniteye sahiptir(70, 71). Karaciğer yağlanması hücre içi yağ birikiminin ses dalgalarını yansıtmada özelliği sebebiyle karaciğer parankiminde ekojenite artışı görülür.(29) Ultrasonografik olarak karaciğer yağlanmasının derecelendirilmesi aşağıdaki şekildedir.

Tablo 4. Hepatosteatozun ultrasonografik evrelemesi*

Evre 1:	Hafif diffüz homojen ekojenite artışı,
Evre 2:	Orta derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı ve diyaframın görülebilirliğinin azalması,nonhomojen değişiklikler, karaciğer kenarının kalınlaşması ve hepatomegali
Evre 3:	İleri derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı, diyafram ve karaciğer posteriyor kısmının görülememesi, kaba ve yamalı hipoeoik alanlar, hiperekoik karaciğer parankiminde rejenerasyon nodülleri ve karaciğer kenar kalınlaşması

(29) NAFLD klinik rehberi 2021'den alınmıştır.*

Ultrasonun fibrozis ile yağlı karaciğer ayrımını yapmadaki etkinliği hala tartışmalıdır. Hafif ve orta derecedeki yağlı karaciğerde sensitivitesi düşüktür. NAFLD takip değerlendirilmesinde yeterli değildir(70, 72)

NAFLD öngörmek için günümüzde en uygun görülen yöntemler bir biyokimyasal test ve bir KC sertlik ölçümü kombinasyonundan oluşur. Bunlardan Fibroscan(VCTE), MR elastografi ideale en yakın sonuçları veren testlerdir(73, 74).

Ultrason bazlı elastografi yöntemleri KC sertlik ölçümleri olarak oldukça başarılıdır. Fibroscan (VCTE) ile 3 cm³ 'lük karaciğer hacminde karaciğer sertliğini ölçerek, fibrozis evresini tahmin edebilir. Bu hacim karaciğer biyopsisi ile alınabilen dokunun 100 katıdır. Ucuz bir yöntem olup kolay ulaşılabilir olması da önemli avantajlarındandır. Ancak tüm ultrason cihazları gibi obez hastalarda düşük doğruluk payı olması ve tüm karaciğer hacminin değerlendirilemiyor olması gibi kısıtlılıkları vardır.(29, 75)

MR görüntüleme (MR), iyonizan radyasyon içermemesi, yağlanma miktarını kantitatif olarak gösterebilmesi sebebiyle, NAFLD tanısı ve izleminde tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. Bu amaçla MR spektroskopi (MR-S), MR-proton density fat fraction (MR-PDFF), MR-elastografi (MR-E) gibi yöntemler kullanılmaktadır. MR-S karaciğer yağlanma miktarını göstermede etkin bir yöntemdir. Ancak tüm karaciğerin değil sınırlı bir hacmin değerlendirilebiliyor olması, her MR cihazında MR-S incelemesi yapılamıyor olması MR-S'nin önemli kısıtlılıklarıdır.(68) MR-PDFF (MRI proton density fat fraction) karaciğer yağlanması tanısı ve izleminde kullanılabilecek oldukça güvenilir bir yöntemdir. Tüm karaciğeri birlikte değerlendirmesi en önemli avantajlarındandır ve MR-S ile yüksek korelasyon gösterir.(76) MR-elastografi tıpkı ultrason bazlı sertlik ölçümü yöntemleri gibi KC sertliğini ölçmeyi amaçlar. Tüm karaciğer hacminin dahil olması ve yüksek doğruluk oranı ile en güvenilir noninvaziv tanı yöntemi. Ancak ulaşılabilirliği ve maliyet etkin olmayışı önemli kısıtlılıklarındandır.(28)

Karaciğer fibrozisini değerlendirmede VCTE ve MRE rehberlerde rutin kullanımı önerilen en güvenilir invaziv olmayan yöntemlerdir. 14,609 hasta ile yapılan bir metanalizde

biyopsi referans olarak alındığında belirgin fibrozis için VCTE %83, MRE % 91 AUROC katsayısıyla biyopsiye yakın güvenilirlikte bulunmuştur. Ancak ulaşılabilir olmamaları nedeniyle NAFLD tanı ve izleminde ilk önerilen görüntüleme yöntemi halen ultrasondur.(68, 74, 75)

Kontrastsız BT incelemesinde, karaciğer yağlanması, karaciğer parankim dansitesinde diffüz azalma olarak tanınır. Ancak iyonize radyasyon içermesi bir tanı ve takip yöntemi olarak kullanımını kısıtlamaktadır.(77) yapılan çalışmalarda NASH yakalama kapasitesi fib-4 skorundan düşük bulunmuştur(78).

2.1.5.3. Girişimsel işlemler

Karaciğer biyopsisi NASH tanısını koymak ve ileri evre fibrozisi doğrulamak için kullanılan altın standart tanı yöntemidir. Ancak tekrarlanabilirliği ve girişimsel bir işlem olmasından kaynaklı risklerden dolayı her hasta için rutin uygulanması önerilmez. Aynı zamanda biyopsi alınan bölge özelinde bilgi vereceği için çoklu biyopsiler alınsa da evreleme farklılıklarına sebebiyet verebilir. Biyopsi ile elde edilen doku karaciğerin yaklaşık 50,000'de 1'ini temsil eder. Bu durumun özellikle heterojen yağlanmanın olabildiği durumlarda yağlanma miktarının yanlış değerlendirilmesine sebep olabileceği aşikardır.(32, 79)

Biyopsi kararı hastanın görüntüleme, laboratuvar ve klinik bulguları bir arada değerlendirilerek verilir.

- NAFLD dışı etyolojilerden şüphelenilmesi,
- Komorbid KC hastalığı şüphesi,
- NAFLD için yapılan non-invaziv tetkikler sonucunda ileri evre fibrozis düşünülmesi
- NAFLD için yapılan iki farklı non invaziv tetkik arasında uyumsuzluk olması hallerinde biyopsi endikasyonu doğar(29).

Sirozun klinik, radyolojik ve/veya laboratuvar bulguları varsa biyopsi yapılmasına gerek yoktur(29).

2.1.5.4. Ulurlararası Non İnvaziv Skorlama Sistemleri

NAFL hastalığının her gün artan prevalansı ve bu büyüyen hasta kitlesine uygulanabilecek tek bir basit tarama testi olmaması skorlama sistemlerinin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Bu sistemler genellikle rutin pratikte istenilen biyokimyasal verilerle oluşturulan formüller kullanılarak oluşturulmuştur.(80)

Non invaziv skorlama sistemleri (NSS), diyabetik veya normal transaminaz ile seyreden NAFLD olgularında benzer tanısal performansa sahiptir. NSS, kolay uygulanabilir ve ucuz olmaları nedeniyle, birinci basamakta NAFLD’da, ileri evre fibrozis geliştirecek hastaları öngörmek için ilk başvuru testleri olarak kullanılabilir. NAFLD’da en önemli prognostik faktör fibrozis varlığı olması nedeniyle oluşturulan skorlama sistemlerinin esas hedefi ileri evre fibrozisi (>F2) öngörmektir.(81)

Skorlama sistemleri ileri evre fibrozisin (F3, F4) dışlanmasında yüksek doğruluğa sahiptir [negatif belirleyici değeri (NPV) >%95] Ülkemizden yapılan validasyon çalışmaları da elde edilen bu sonuçları desteklemiştir(82).

NSS ler genel olarak yağlanmayı tahmin eden testler ve fibrozisi öngören testler olarak incelenebilir. Ancak unutulmamalıdır ki fibrozis NAFLD prognozunun en önemli belirleyicisidir. Steatozu ele alan güncel testler NAFLD ridge skoru, Fatty liver indeks(FLI), hepatosteatoz indeksi(HS indeks) olarak karşımıza çıkar. Fibrozisi öngören testler içinde NAFLD fibrozis skoru, forn indeksi, BARD indeksi, FİB-4 skoru, AST/Platelet oranı vardır.(83) Yakın zamanda yapılan bir çalışma biyopsi ile fibrozis öngören NSS’lerin korelasyonunu incelemiş; NFS ve Fib-4 skorunun fibrozisi ayırmada fibrozisi öngören diğer NSS’lerden üstün olduğunu saptamıştır(68).

Biz burada sadece çalışmamızda baz aldığımız skorlama sistemlerini açıklayacağız.

1. **Fatty Liver Index (FLI)** : FLİ skoru için hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ), bel çevresi, GGT değeri ve trigliserid (TG) değeri kullanılır. 30’un altındaki değerler hepatosteatoz için düşük riski 60’ın üzerindeki değerler HS için yüksek riski ifade ederken arada kalan sonuçlar HS için net fikir vermez.

Literatür FLİ skoru ile orta ve yüksek risk grubunda olduğu saptanan hastaların ultrason ile konfirme edilemesini önerir. Bel çevresi, metabolik sendromun önemli bir belirleyicisi olan viseral yağlanma ile ilişkilidir. Yüksek GGT seviyeleri ise artan hipertansiyon ve insülin direnci ile ilişkilidir.(84, 85)

2. **NAFLD fibrozis skoru** : NAFLD fibrozis skoru hastanın yaşı, VKİ'si, glukoz metabolizma bozukluğuna sahip olup olmadığı, AST , ALT, albümin değerleri ve trombosit sayısı kullanılmaktadır. Verilen ışığında NAFLD fibrozis skoru - 1,455 in altında olan vakaların fibrozis evresi olarak F0-F2 arası bir noktada olduğunu , -1,455 — 0,675 arasındaki vakaların belirsiz alanda kaldığını, NAFLD fibrozis skoru 0,675 in üzerinde olan vakaların için fibrozis evresi olarak F3-F4 seviyelerinde olduğunu öngörmektedir.(86)
3. **Fib-4 skoru:** FIB-4 indeksi, yağlı karaciğer hastalığında ilerlemiş hepatik fibrozisin bir biyobelirtecidir. FIB-4 indeksinin hesaplanması yaş, serum ALT ve AST transaminaz seviyeleri ve trombosit sayısını gerektirir. Yağlı karaciğer hastalığında FIB-4 indeksi <1,45, klinik olarak anlamlı hepatik fibrozu dışlar. FIB-4 indeksi >1,45 için hepatik fibrozisin dışlanması için ek araştırmalar zorunludur. FIB-4 indeksi>3,25 için tam bir hepatolojik inceleme zorunluluğu getirir.(87) FIB-4 testinin Fibroscan ya da MRE ile kombine kullanımı tanısal performansı artırır(88). Türk rehberleri hernagi bir görüntüleme yöntemi ile yağlanma saptanan her hastaya fib-4 skoru hesaplanmasını ve metabolik sendrom kriterleri olan hastalar doğrudan fib-4 skoru hesaplanmasını önerir(29).

Bu testler içinde geçerliliği en yüksek olan sistem FİB-4 skoru olup düşük test skorlu hastaların ileri evre fibrozis gösterme riski oldukça azdır(89).

Güncel pratikte kullandığımız skorlama sistemlerinin önemli bir dezavantajı düşük pozitif prediktif değerleridir. Bu da klinikte tedavi ihtiyacı olan hastaları belirlemekteki zayıflık olarak karşımıza çıkar. Tedavi grubunu belirleme ihtiyacı için yapılan bir çalışmada MRE ve Fib-4 skoru kombinasyonu (MEFİB İNDEX) kullanılarak yüksek PPV değeri yakalanmıştır.(MEFİB PPV: %97,1)(88, 90)

Hiçbir skorlama sistemi henüz hangi hastalara tedavi verilmesi gerektiğini öngörecektir nitelikte değildir. Fib-4 skoru; yüksek negatif prediktif değere sahiptir, bu da ona hasta olmayanları kesin gösterdiği anlamını katar ancak düşük pozitif prediktif değere sahip olması nedeniyle tedavi grubunu saptamada non invaziv testlerin kombinasyon olarak kullanılması daha doğrudur.(91)

NAFLD kitleleri etkileyen bir toplum sağlığı problemi olması nedeniyle birinci basamakta asemptomatik büyük bir hasta kitlesini devamlı göz önünde tutmak zorunda olan aile hekimlerine önemli bir tarama sorumluluğu getirir. NAFLD’da fibrozisi değerlendirmesi için ilk test olarak Fib-4 skoru kullanılması kılavuzlarca önerilir(29).

Tablo 5. Uluslararası non invaziv skorlama sistemleri ve performansları

	NSS	Komponent	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Auroc	NPV	PPV
STEATOZU ÖNGÖREN TESTLER	FLİ	VKİ, GÇ, TG, GGT	61	86	0,85	ND	ND
	NAFLD liver fat skor	MetS, Tip2 DM, AST,ALT	86	71	0,86	ND	ND
	HSI	VKİ, AST/ALT, TİP2 DM	93	93	0,75	0,84	0,86
	NAFLD ridge score	HDL, HbA1c, lökosit, trigliserid, ALT	0,91	0,90	0,87	0,95	0,70
FİBROZİSİ ÖNGÖREN TESTLER	NFS	YAŞ, AKŞ, VKİ, platelet, albumin, AST, ALT	43	96	0,84	0,93	0,93
	FİB-4	Yaş, AST,ALT, Platelet	0,84	0,68	0,85	0,95	0,70
FLİ: Fatty liver indeksi, HSI:hepatik steatoz indeksi, NFS:NAFLD fibrozis skoru, FİB-4: fibrozis indeksi-4, NPV:negatif prediktif değer, PPV:pozitif prediktif değer							

(83, 92, 93)

Obezite, T2DM, İR, MetS, dislipidemi ve aminotransferaz yüksekliği bulunan tüm hastalar NAFLD yönünden araştırılmalıdır. Birinci basamakta obezite, tip 2 DM, metabolik sendrom hastaları kılavuzlar uyarınca USG ile taranmalı sonrasında bu hastalar için Fib-4 skoru hesaplanmalıdır. Fib-4 skoru $<1,3$ olan hastaların ileri evre fibrozis geliştirme riski oldukça düşüktür bu hasta grubu senelik Fib-4 skoru hesaplanması amacıyla aile hekimi takibinde tutulmalıdır. Fib-4 skoru $>1,3$ olan hastalar gastroenteroloğa sevk edilmeli ve ileri incelemeler ile fibrozis netleştirilmeli gerek halinde biyopsi ile doğrulanmalıdır.(29)

NSS, genel olarak düşük pozitif belirleyicilik değerine (PPV) sahiptir. Şiddetli fibrozisi olan hastaları tanımada yetersiz olması bu testlerin önemli kısıtlılıklarıdır. Eğer NSS sonucu şiddetli fibrozis düşündürüyor ise mutlaka diğer bir test ile doğrulanması gerektiği unutulmamalıdır. Bununla birlikte NSS, şiddetli fibrozisli hastaların yüksek sayıda olduğu kliniklerde geliştirildiği için hasta sıklığının daha düşük olduğu birinci basamakta testlerin doğruluklarının azalabileceği unutulmamalıdır. 65 yaş üzerinde ve morbid obezlerde bu testlerin mevcut eşik değerler ile doğruluğu düşer. FIB-4 ve NAFLD fibrozis skoru (NFS) testlerinde, ileri fibrozisin olup olmadığının belirlenemediği “belirsiz (indetermine) grup” oranı yaklaşık %30’dur.(83)

NAFLD’de fibrozis evresini saptayan yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Sıvı (liquid) biyopsi çalışmaları, hücresiz ortam DNA metilasyon çalışmaları, ciddi fibrozisi bulunan hastaların tanınmasında umut vadetmektedir(94).

İleri evre fibrozis öngörülen hastalarda karaciğer biyopsisi önerilir(29).

2.1.6. NAFLD Koruma Ve Tedavi Yaklaşımları

NAFLD ve NASH terimi tıp literatürüne ilk defa 1980 yılından sonra katılmış olup bu durumun dolaylı bir sonucu olarak günümüzde hastalıkla ilgili tedavi yöntemleri oldukça kısıtlıdır(95).

Dünya Sağlık Örgütü NAFLD tedavi yaklaşımının hasta özelinde karar verilmesi gerektiğini savunmaktadır. İdeal NAFLD tedavisi, karaciğerde sadece yağlanma ve karaciğer

hasarını azaltmakla kalmamalı, aynı zamanda NAFLD ile birlikte olan metabolik ve kardiyovasküler riskleri de iyileştirmelidir. Karaciğer biyopsisi ve agresif tedaviler NASH ve siroz riski yüksek olan hastalarda uygulanmalıdır.(6, 29)

NAFLD tedavisi 3 kategoride incelenebilir.

A. Nonfarmakolojik tedavi:

Yaşam tarzı değişiklikleri; egzersiz ve diyet kombinasyonlarından oluşmakta olup hastalığın her aşamasında önerilmelidir. Düşük kalorili diyet (günlük 500-1000 kcal azaltılması) ve beraberinde orta yoğunluklu bir egzersiz programı(haftada 150 dakika) şeklindeki yaşam tarzı değişikliği NAFLD tedavisindeki temel unsurdur. Diyetle 1 haftada tedricen 500-1500 gram arası kilo kaybı hedeflenir.(96) Bu amaçla NAFLD için çeşitli diyet programları üzerinde durulmuştur. Akdeniz diyeti, ketojenik diyet, aralıklı oruç, tansiyon kontrol sağlamak amacıyla türetilmiş DASH diyeti bunlardan önemli olanlardır.(97)

1. Akdeniz diyeti (MD); günlük tahıl, sebze, taze meyve, süt ürünleri, zeytinyağı ve fındık tüketimine dayanmaktadır. Ayrıca günde 1 veya 2 bardak şarap tüketimini içerirken, balık ve beyaz et ölçülü tüketilir. Kırmızı ve işlenmiş et ve tatlıların alımına genellikle sadece ayda bir izin verilir. MD, yüksek yağ içeriğine sahip bir diyettir; aslında yağ, toplam günlük enerji alımının %35-45'ini oluşturur, ancak doymuş yağ asitleri ve kolesterol oranı düşükken, tekli doymamış yağ asitleri (MUFA'lar) ve çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar) yüksektir. dengeli bir omega-6 ile omega-3 oranı ile. Karbonhidratlar (KH) ve proteinler sırasıyla günlük enerji alımının %35-40'ını ve %15-20'sini temsil eder.(97)

Yapılan müdahale çalışmaları göstermiştir ki sağlıklı diyetle kıyasla akdeniz tipi diyetin karaciğer yağlanması üzerine daha olumlu etkileri vardır. Randomize kontrollü bir çalışmada akdeniz tipi diyetle günlük 3-4 kupa yeşil çay türevi bir polifenol grubu eklenmesi ile iki grup arasında benzer ılımlı kilo kaybı olsa bile MD+ polifenol grubunda intrahepatik yağ kaybı iki katı fazla bulunmuştur.(98)

2. Ketojenik diyet (KD); karbonhidrat kısıtlayıcı diyetlerdendir. Karbonhidratların intrahepatik yağ sentezinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu diyet modelinde, karbonhidratlar toplam günlük enerji alımının %40'ından az olmalıdır. Günlük 20-50 gram KH alımına izin verilir. KD oldukça kısıtlayıcı bir diyet olması nedeniyle uzun dönem uygulanması zor olabilir. Ancak çok düşük karbonhidrat içeriği sayesinde insülin seviyesini düşürerek yağ asitlerinin oksidasyon hızının artmasına ve NAFLD tedavisinde önemli bir hedef olan lipogenezin azalmasına neden olur.(97) 17 obez hastayla 2 haftalık sürede yapılan bir müdahale çalışmasında MR-S ile incelendiğinde yağlanmadaki azalma ortalama %43,8 gibi yüksek rakamlarda bulunmuş, ve bu düşüş çok düşük kilo kaybı olan kişilerde bile saptanmıştır. Çalışmanın beklenmeyen bir sonlanımı da KD'nin birinci gününde bile karaciğer yağlanmasında anlamlı azalış saptanması olmuştur.(99)
3. DASH; düşük glikemik indeksli gıda tüketimi ve düşük kalori dengesiyle bilinen bir diyetdir. Yüksek miktarda meyve, sebze, kepekli tahıllar ve az yağlı ürünler ana unsurlardır. Düşük kalori alımı nedeniyle oluşturduğu kilo kaybı NAFLD açısından olumlu etkilere neden olacağı araştırmacılar tarafından düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar DASH diyeti kilo kaybı sağlanması ile ve kardiyometabolik risklerin azaldığını gösterse de hepatosteatoz ile ilgili etkilerini inceleyen yeterli çalışma yoktur.(97)
4. Aralıklı oruç (IF); gıda alımının değişken zaman aralıkları için her gün 8 saat veya daha az bir zaman penceresiyle sınırlandırıldığı yeme kalıplarını tanımlar. Bu rejimin temel amacı, vücudun yakıt olarak glikojenoliz yolundan elde edilen glukozu tüketip ; keton cisimcikleri yoluna kayarak enerji üretimi sağlamasıdır. 12 saatlik açlık halinde karaciğerdeki glikojen depoları tükenir ve enerji yağ asitleri ve ketonlardan elde edilmeye çalışılır. Bu da intrahepatik lipid yükünü ve tüm lipid profilini iyileştirir.(97) Ortalama 8-12 gün süre ile IF uygulanan diyabetik ve ya sağlıklı 697 kişide uygulama sonunda FLİ skorları anlamlı olarak azalmış, azalma diyabetik grupta daha bariz bulunmuştur(100). Yine başka bir randomize kontrollü çalışmada NAFLD'li kişilere 12 hafta boyunca IF, IF+ düşük şekerli diyet,

ve normal diyet uygulanmış. IF+ düşük şeker grubunda transaminaz seviyeleri, lipid profili, antropometrik ölçümler ve fibrozis skorları anlamlı olarak iyileşme göstermiştir(101).

5. Sağlıklı diyet; günlük rutinde uyulması rehberlerce önerilen diyetdir. Total alınan kaloringin %45-50'si karbohidrat (liften zengin), <%35 i yağ (doymuş yağ oranı %7-10 u geçmeyecek şekilde) ve kalanı protein olacak şekilde belirlenmiştir(29, 102).

Egzersiz programı olarak 5 gün 30 dk orta tempolu egzersiz yada 3 gün boyunca >20 dk kadar ağır tempolu egzersiz kişilerin genel durumlarına yaş ve fizik kondisyonlarına uygun olarak planlanmalıdır(29, 96, 102).

Kilo kaybının eşlik eden MetS, T2DM, KVV ve hipertansiyonun tedavisine de katkısı vardır. Yapılan çalışmalar vücut ağırlığındaki %3-5 arası azalmanın hepatosteatozu geriletmedi; %10 ve üzeri kilo kayıplarının ise histolojik iyileşmeye katkıda bulunduğunu göstermiştir. (103)

Bir metaanalizde kilo kaybı olmaksızın egzersiz yapılması intrahepatik lipid yükünü azaltmış, transaminaz seviyelerini, TG ve LDL seviyelerini düşürmüştür(104).

Önerilen yaşam tarzı değişiklikleri içinde alkol kullanımının kısıtlanması, diğer metabolik ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından sigaranın bırakılması sayılabilir. Düzenli olarak günde 2 kupa ya da daha fazla filtre kahve alımı, NAFLD'da düşük karaciğer fibrozisi ile ilişkili bulunmuştur. NAFLD hastaları enerji içeriği yüksek yiyecek, işlenmiş et, fruktozlu ve paketli gıdalar ile tatlandırılmış içeceklerden kaçınmalıdır.(103)

B. Farmakolojik tedavi:

NAFLD sistemik bir bozukluğun karaciğerdeki yansıması olduğu için sadece karaciğere özgü bir tedaviden ziyade genel metabolik bozukluğun düzeltilmesi esastır. NAFLD'de tedavi hedefi olarak mevcut karaciğer patolojisinde remisyon yada gerileme sağlamak dışında metabolik riski kontrol altına almak ve kardiyovasküler riski azaltmak da önemlidir.(6) Bugün

için özgün olarak NAFLD tedavisinde kullanılması onaylanmış bir ilaç tedavisi yoktur(29). Ancak diğer tıbbi antitelerde onam almış bazı tedavi seçenekleri NAFLD/NASH spektrumunun çeşitli aşamalarında fayda sağlamışlardır(105).

1. Metformin: Metformin tip 2 diyabet ve NAFLD hastalarında mevcut olan yağ depolanması ve insulin direnci arasındaki kısır döngüyü kırmaktadır. Ayrıca safra asit sentezini azaltarak intestinal mikrobiyomu değiştirdiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Retrospektif çalışmalar, diyabetiklerde ve NAFLD/NASH hastalarında metformin tedavisinin HCC riskini azalttığını düşündürmektedir. Metforminin NAFLD/NASH patogenezi üzerindeki tüm bu potansiyel olumlu etkilerine rağmen prospektif randomize çalışmalarda çok kısıtlı faydası olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda metforminin yüksek seyreden transaminaz düzeylerini düzelttiğini gösteren birkaç yayın olsa da NASH progresyonunu durduramamış ve ya histolojik iyileşme sağlayamamıştır. Sonuç olarak klavuzlarında metforminin NAFLD/NASH tedavisinde primer ilaç olarak önerilmemekte, ancak destek tedavide yer almaktadır.(10, 106, 107)
2. Tiazolidinedionlar: Bu grup içerisinde öncelikli olarak piaglitazon NAFLD tedavisinde üzerinde durulan ajandır. Piaglitazon PPAR- γ aktivitesinin yanında PPAR- α aktivitesi de göstermesi sebebiyle trigliserit üretimini azaltır, HDL kolesterolü yükseltir ve ek olarak plazma serbest yağ asidi düzeyini önemli düzeyde azaltır. PPAR- γ aktivasyonu yaparak pek çok genin düzenlenmesini sağlar. Bu sayede yağ dokusunda lipoliz azalır, yağ asidi depolanması artar, lipotoksisitenin yaptığı insülin direnci düzelir, adiponektin salınımı artar, fibroblast büyüme faktörü-21 aktive olur, inflamasyon baskılanır, hepatik glukoz alımı artar, glukoneogenez baskılanır. Kırılan insülin direnci sonucu kas ve yağ dokuda glukoz kullanımı sağlanır.(108, 109)

NAFLD ve NASH tedavisinde pioglitazon ile yapılmış pek çok çalışma olup 30mg/gün piaglitazon kullanımı altında hastaların aminotransferaz düzeyleri lobüler inflamasyon ve hepatik steatoz anlamlı derecede azalmış, ancak fibrozis skorlarında düşüş olmamıştır(110). 45mg/gün doz ile yapılan çalışmalar sonucunda ise fibroziste düzelme saptanmış ve fibrozis üzerinde etki gösteren tek tedavi olmuştur(111). Piaglitazonun yararlı etkisi hem diyabetik hem diyabetik olmayan NAFLD

vakalarında kanıtlanmıştır(112). Pek çok uluslararası kılavuz histoloji ile konfirme edilmiş NASH olguları için piaglitazon kullanımını önermekte olup Türkiye kılavuzlarında da piaglitazon kullanımı önerilmektedir.(6, 10)

3. E vitamini: Oksidatif stres, NASH'li hastalarda hepatoselüler hasarın ve hastalık progresyonunun anahtar mekanizması olarak kabul edilir. Bir antioksidan olarak E vitamininin NASH'e etkisini araştıran çalışmalar sonucunda yüksek doz E vitamininin amintransferazları iyileştirdiği ve hepatosteatozu düzelttiği saptanmış olup fibrozisi geriletmemiştir. Bu dozlar (800IU/gün) için yapılan yan etki araştırmalarında ise bu denli yüksek doz E vitamininin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artırdığını görülmüştür.(108) O nedenle uluslararası kılavuz önerileri arasında farklılıklar olup Türkiye kılavuzları vitamin E'nin NASH tedavisinde rutin kullanımını önermemektedir(6, 29).
4. Ursodeoksikolik asit (UDKA) : UDKA'nın hepatobiliyer sitoprotektif etkisi ve kolesterol metabolizması üzerindeki etkilerinin NAFLD/NASH patogenezi de olumlu etkileyebileceği düşündürmektedir. Ancak tıpkı metforminde olduğu gibi randomize klinik çalışmalarda UDKA tedavisi ile karaciğer enzimleri düşmekle birlikte karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozis düzelmemektedir.(113) Bu nedenledir ki Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD), Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL), Avrupa Diyabet Araştırma Derneği (EASD) ve Avrupa Obezite Araştırma Derneği (EASO) ortak kılavuzunda NASH tedavisi için UDKA önerilmemektedir(10). Türkiye kılavuzlarında da UDKA tedavi için öneri seviyesinde yer alamamıştır(29).
5. Obetikolik asit (OKA): OKA; hepatik insülin duyarlılığını artırması (azalan glikoneogenez ve glikoliz), hepatik lipogenezi baskılaması ve periferik VLDL temizlenmesinin artırması sayesinde steatoz, inflamasyon ve hatta fibroziste iyileşme sağlar. Diğer yandan kolesterolün başlıca yıkım yolağı olan safra asiti sentezi baskılandığı için OKA tedavisinde serum kolesterol düzeyi yükselir. Oka; Farnesoid X reseptör aktivasyonu artırarak HDL düzeylerini düşürür. Faz II FLINT çalışması kapsamında OKA ile tedavi edilen NASH hastalarının karaciğer enzimleri, NAS skoru ve kısmen fibroziste düzelme olduğu saptanmıştır. Ancak hastalarda gelişen aterojenik lipid profili (artmış LDL ve azalmış HDL) uzun dönem OKA tedavisinin

oluşturabileceği kardiyovasküler risk yönünden soru işareti oluşturur.(114) OKA, NASH ve fibrozisi olan hastalarda henüz FDA onayı alamamıştır.

6. Liraglutid: GLP-1 analoglarından olup diyabetik hastalarla yapılan çalışmalarda kilo kaybı ile orantılı olarak steatozu azaltmıştır. Ancak fibrozis üzerine belirgin etkisi bulunamamıştır.(115)
7. Silimarin: Antioksidan, antifibrotik, antiinflamatuvar etkileri olduğu bildirilmiştir. NAFLD hastalarında yapılan randomize kontrollü çalışmaları bir araya getiren bir meta-analizde; silimarinin AST ve ALT düzeylerinde düşme sağladığı gösterilmiştir. Histolojik olarak yağlanma, lobüler inflamasyon, balonlaşma bakımından plasebo ile silimarin arasında fark bulunmamıştır.(116)
8. Pentoksifilin: PTX, serbest radikal oksidatif stresi, TNF- α seviyelerini ve potansiyel anti-fibrotik özellikleri azaltma üzerindeki etkileri nedeniyle NAFLD'de potansiyel fayda sağlayabilir. Ancak yapılan çalışmalar henüz öneri düzeyine girmek için yetersizdir.(117, 118)
9. Probiyotik, simbiyotik kullanımının aminotransferaz düzeylerini ve yağlanmayı azalttığına dair yayınlar vardır. İlaç kombinasyonu çalışmaları halen öneri düzeyine girmek için yeterli değildir.(119)

NASH tedavisinde kullanılmak üzere resmetiron, aramkol, selosertib gibi çok sayıda ilacın faz çalışması tamamlanmış ya da devam etmektedir. Çoğu molekülün Faz-2 ve Faz-3 çalışmalarında tek başlarına yeterli etkinlik sağlanamaması nedeniyle yeni ilaçların ardışık veya kombine tedavi şekillerinin etkinliğini inceleyen çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.(120)

C. Metabolik cerrahi

VKI>35 olan hastalarda bariyatrik cerrahi kilo azaltmak ve metabolik komplikasyonları önlemek adına NAFLD için bir tedavi seçeneği olabilir. Bariyatrik cerrahi sonrası kilo kaybının hastaların %88 inde NAFLD bulgularını düzelttiği ,%59 unda NASH'i geriletmediği, %30 unde fibroziste çözülme sağladığı saptanmıştır.(121) Bariyatrik cerrahi ya da başka yöntemlerle hızlı (ayda 4 kilodan fazla) kilo kaybı ise NASH progresyonunda hızlanmaya

neden olabileceği için hiçbir yöntemle hızlı kilo kaybı önerilmez. Bariyatrik cerrahi sonrası alevlenebilen NAFLD kolestazın eşlik ettiği özel bir tablo olarak da karşımıza çıkabilir, bunun nedeninin kör barsak segmentinden artan safra emilimi olduğu düşünülür.(122)

2.1.7. NAFLD Prognoz Ve Komplikasyonları

NAFLD toplum içinde yaygın, değişken ve yavaş seyirli bir hastalık spektrumudur. Hastalığın ortaya çıkışı ile ilgili risk faktörleri aynı zamanda hastalığın seyrini de etkiler. NAFLD hastalarındaki morbidite ve mortalite karaciğer hastalığından ve/veya eşlik eden metabolik hastalıklardan kaynaklanabilir. İzole steatozu olan hastalarda mortalite, normal popülasyona göre artmış değildir. NAFLD prognozunda başlıca etkili olan steatoz değil steatohepatit varlığı olarak görülmüş olup en güvenilir kötü prognostik gösterge hastanın ilk tanısında fibrozis varlığıdır.(6, 29, 123)

NAFLD'nin genel olarak yavaş ilerlediği kabul edilmektedir. 15 yıllık takipte steatozdan steatohepatite ilerleme oranı %20 olarak bulunmuş olsa da eşlik eden yandaş hastalıkların varlığı bu süreci hızlandırmaktadır. Fibrozis skorundaki 1 derece ilerlemenin; NASH'de yaklaşık 7 yıl; NAFLD'de ise yaklaşık 14 yılda gerçekleştiği bildirilmektedir.(124) ABD'de yapılan bir metaanalizde NASH'e sahip kişilerde HCC'ye sekonder karaciğer nakli oranının 15 yıllık takipte 7 kat arttığı görülmüştür. Yine ABD temelli yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre 2030 yılına kadar NASH'sekonder sirozun %168, KC ilişkili ölümlerin %178, HCC nin %137 oranında artacağı öngörülmüştür.(17)

NAFLD seyri esnasında da değişkenlik gösterebilir. Yapılan metaanalizlerden elde edilen sonuçlara göre hastaların %35-40'ında progresyon, %10-20'sinde ise histolojik olarak iyileşme görülmüştür. Hastaların %40-50 kadarı da stabil seyretmiştir.(125, 126)

NAFLD sürecinde fibrozis geri dönüşümsüz olmayıp gerekli müdahaleler ile iyileşme görülebilir. F1-F2 seviyelerine kadar fibrozis spontan geri dönüş gösterebilirken, F3 seviyesinden siroza geçiş tek yönlüdür. Spesifik bir tedavi olmadan bu hastalarda sirozun gerilemesi mümkün değildir.(127, 128)

Kadın cinsiyet, ileri yaş (>50), T2DM varlığı, ALT yüksekliği, obezite, MetS ve ferritin yüksekliği NAFLD'nin doğal seyri üzerinde olumsuz yönde etkili faktörler olarak tanımlanmaktadır(126, 129).

Genetik faktörlerden özellikle PNPLA3 ve TM6SF2 gen polimorfizmi, fibrozis ilerlemesinde risk faktörü olarak görülmekle beraber günümüzde rutin klinik pratikte kullanılmamaktadır(130).

Bir çok meta-analiz fibrozisi olmayan NAFLD hastalarıyla karşılaştırıldığında, fibrozisli hastaların tüm nedenlere bağlı mortalite, karaciğerle ilişkili mortalite, karaciğer nakli ve diğer karaciğer morbiditeleri ile ilgili risklerin fibrozis evresiyle paralel olarak arttığını göstermiştir(131, 132).

NAFLD hastalarında birinci sıradaki ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır, ikinci sırada karaciğer dışı kanserler gelir. HCC dahil olmak üzere, karaciğerle ilgili ölüm nedenleri ise 3. sırada yer alır. Yurtdışı istatistiklere göre, karaciğer hastalığına bağlı ölümler toplum genelinde 12. sırada yer alırken NAFLD hastalarında ise 3. sıradadır.(29, 133)

Hastalığın seyrinde en önemli etken olan insülin direnci çeşitli modellerde aynı zamanda hastalığın bir sonucu olarak da kabul edilmektedir. NAFLD zemininde prediyabetin aşikar diyabete ilerlemesi hastalığın seyrini şiddetlendirir. Tip 2 DM hepatosteatozun steatohepatite ilerlemesi ve mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. NASH varlığının Tip 2 DM riskini 2-5 kat arttığı bildirilmiştir. NASH ve Tip 2 DM birlikteliğinde, siroz ve HCC gelişme riski 2-4 kat artar . Tip 2 DM hastalarında kronik karaciğer hastalığına bağlı ölüm riski, diyabeti olmayan popülasyona göre yaklaşık 3 kat daha yüksektir. Diğer metabolik sendrom kritikleri de her biri tek başına prognozu hızlandıran ve kötüleştiren etkenlerdir.(107)

Obezite bağlamında özellikle visseral obezite, NAFLD'nin hem gelişimi hem de progresyonu adına önemli etkenlerden biri olarak kabul edilmektedir(134). Uyku apnesi de NAFLD seyrinde kötü prognostik faktörlerden biri olup mekanizmasının hepatik hipoksik ortama bağlı hücrel hasarla ilişkili olduğu düşünülmektedir(135).

NAFLD’de yağ birikimi sadece karaciğerle kısıtlı kalmayıp kalpte de yağlanmaya neden olur, bu yağlanma diyastolik disfonksiyon ile sonuçlanır(136). NAFLD hastalarında ölüm sebepleri arasında ilk sırada KVVH’lar gelir. NASH varlığı KVVH riskini 2-3 kat arttırmakta olup kardiyovasküler hastalıklar bir noktada NAFLD’nin bir komplikasyonu sayılabilir.(137)

NAFLD; kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatosellüler kanserin dünyada en sık nedenidir. Karaciğer ilişkili komplikasyonlar içerisinde ise siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler kanser gelmekte olup izole hepatosteatoz varlığında HCC insidansı her 1000 kişide 1 kadar düşük iken, fibrozis veya siroz zemininde HCC, 1000’de 14 seviyelerindedir. NAFLD’nin siroz ve hepatosellüler kanser yapma ihtimalinin %10’un altında olduğu düşünülse de net prevalansı bilinmemektedir. Siroza ilerlemiş hastaların %25 kadarında da KC nakli gerekmektedir.(138, 139)

2.1.8. NAFLD’de birinci basamağın görevleri

NAFLD’nin ülkemizdeki yüksek prevalansı; hastalığın birinci basamakta taranmasını önemli kılmaktadır. Şu an için NAFLD klinik rehberi aile hekimlerine; obezite, IR, tip 2 DM, metS, dislipidemi ve transaminaz yüksekliği olan tüm hastaların taranmasını önermektedir. Tarama için önerilen; ilk etapta bir görüntüleme yöntemi ile hepatosteatozu göstermektir. Bu amaçla ulaşılabilirliği nedeniyle ultraonografi tercih edilmektedir. Görüntüleme yöntemi ile NAFLD saptanan kişilerde fibrozisin dışlanması amacıyla NFS ya da Fib-4 skoru hesaplanması önerilmekte olup Fib-4 skoru düşük risk aralığında kalan kişilerin yılda 1 kez Fib-4 skoru hesaplanarak aile hekimi takibinde kalması; Fib-4 skoru yüksek risk aralığında olan hastaların ise gastroenteroloji polikliniklerine sevkı önerilmektedir.(29)

2.2. Glukoz Metabolizma Bozukluğu Genel Bilgiler

Diyabet; dünyada ve Türkiye’de sık görülen ciddi morbidite ve mortalite sebebi olan ciddi bir kronik hastalıktır. Etyolojik olarak relatif ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan insülin direnci suçlanır. Diyabet; pek

çok organı etkileyerek multisistemik tutulumu neden olan geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur.(140)

Uluslararası diyabet federasyonunun 2021 yılında yayımladığı son diyabet atlasında Avrupa ülkeleri içinde en yüksek prevalans ülkemize ait olarak bulunmuş, 2013 yılında yapılan TURDEP-2 çalışmasından elde edilen verilere göre Türk toplumunun %16,5 kadarının diyabetik, %30,8 kadarının prediyabetik olduğu görülmüştür(21, 141).

Tüm diyabet olgularının %90-95'ini Tip 2 diyabetliler oluşturur. Hastalar sıklıkla obez veya fazla kiloludur. Hastaların pek çoğunda aile öyküsü pozitifdir.(140)

Diyabet tanısı için şüpheli hastalarda açlık kan şekeri (AKŞ), rastgele kan şekeri (KŞ), 75 gr oral glukoz tolerans testi sırasındaki (OGTT) 2. saat kan şekeri (2. st KŞ) düzeyi ve/veya A1c tetkiki yapılarak tanı konulabilir(140).

Tablo 6. Diyabet ve prediabet tanı kriterleri*

	AŞIKAR DİYABET	PREDİYABET
Açlık kan şekeri (AKŞ)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl
Postprandiyal 2.st KŞ (75 g OGTT sonrası 2.saat KŞ)	≥200 mg/dl	140-199 mg/dl
Rastgele KŞ	≥200 mg/dl + diyabet semptomları	
A1c	≥%6,5	%5,7-6,4
AKŞ:açlık kan şekeri, KŞ: kan şekeri, OGTT:oral glukoz tolerans testi		

(140) TEMD 2022, Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzundan alınmıştır.

Bu tetkik sonuçlarından elde edilen spektruma göre referans değerlerinden yüksek olan ancak diyabet tanısı konulacak kadar yüksek olmayan ölçümlerin varlığında; bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) gibi glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının saptanması ve prediyabetik bireylerin belirlenmesi mümkün olmaktadır(142, 143).

2.2.1. Glukoz Metabolizma Bozukluğu Ve Obezite Zemininde NAFLD

NAFLD/NASH'in etiyopatogenezinde obezite, inflamasyon ve insülin direnci önemli rol oynar(6). NAFLD; diyabet, metabolik sendrom, obezite, hipertansiyon ve dislipidemiye sıklıkla eşlik eder(144).

Tip 2 diyabetlilerin %55-70'inin NAFLD olduğu; %37,3 ünde NASH geliştiği ve klinik olarak anlamlı karaciğer fibrozisinin bu hasta grubu için %17 gibi oldukça yüksek oranda bulunduğu bildirilmiştir(23).

Tip 2 diyabet ve NAFLD birlikteliği tüm nedenlere bağlı morbidite ve mortaliteyi izole NAFLD'ye kıyasla oldukça yükseltir. Böyle olgularda sadece siroz ve hepatosellüler karsinom değil, kardiyovasküler olay ve ölüm riski de yüksektir.(145, 146)

Diyabet; NAFLD'nin yalnızca sıklığını artırmakla kalmayıp aynı zamanda NAFLD'nin prognozunu da kötüleştirir. Tip 2 DM'lilerde NASH prevalansı normal popölasyonun iki katıdır. Benzer şekilde ileri evre fibrozis gösteren NAFLD prevalansı da diyabetik olmayan NAFLD'li hastalara kıyasla yüksektir.(147) Siroz ve HCC oranı da diyabetik NAFLD'lerde, non-diyabetik NAFLD'lere kıyasla iki kat fazladır. 10 yıllık takipte non-diyabetik NAFLD'lerde siroz 250 kişiden 1 inde ortaya çıkar iken; diyabetik NAFLD lere 10 yıllık takipte 130 kişiden 1 inde siroz görölmüştür. Aynı çalışmada HCC rastlanma oranı sıklığı non diyabetiklerde 1/210 iken; diyabetiklerde 1/120 olarak saptanmıştır.(148) Özetle her 10 diyabet hastasından yedisinde yağlı KC, bunların yarısında NASH, NASH'e ilerleyen grubun da yarısında ileri evre fibrozis göröleceği öngörölmüştür. Bu bağlamda her 10 diyabetik hastanın 1-2 sinin ileri dönemde siroz ile karşımıza gelmesi muhtemel görölmüştür.(149)

Hem uluslararası kılavuzlar hem türkiye kılavuzları her tip 2 diyabetlide yıllık olarak FIB-4 skoru hesaplanmasını önermektedir(29).

Tip 2 diyabet ve NAFLD arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır. Bu ilişki genellikle, insülin direncine sekonder hiperinsülineminin neden olduğu bozulmuş lipid metabolizması, hepatik trigliserid birikimi ve beta hücre disfonksiyonu ile açıklanmıştır(42).

Tip 2 DM hastalarında NAFLD/NASH'ye yönelik terapötik yaklaşımlar, esas olarak, hem karaciğer hem de kardiyovasküler sonuçları iyileştirme hedefiyle önemli kilo kaybını hedefleyen yaşam tarzı stratejilerinin uygulanmasına dayanmaktadır(6). NAFLD/NASH tedavisi için onaylanmış herhangi bir ilaç olmadığı için optimal farmakoterapi tam olarak tanımlanamamaktadır(29). Ancak fibroziste gerileme sağlamayı başaran tek tedavi ajanı olan pioglitazon aslen bir diyabet ilacı olup diyabetik NAFLD hastaları için polikliniklerde glisemik kontrol amacıyla öncelikle tercih edilmektedir(111). TEMD 2022 diyabet kılavuzlarında Pioglitazon ve GLP-1 RA grubu ilaçlar biyopsi ile belirlenmiş diyabetik NASH tedavisinde önerilmekte, NASH bakımından yüksek riskli hastalarda ise biyopsi yapılmamışsa da kullanımının düşünülebileceği bildirilmektedir.(140) Yine de steatohepatit için yüksek riskli diyabetik NAFLD hastalarında piaglitazonun etkilerini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yeni antidiyabetik ajanlar da dahil olmak üzere çoklu ilaç kombinasyon yaklaşımı, muhtemelen NASH terapötiklerinin geleceğini temsil edecektir; ancak bu yaklaşım için daha sağlam kanıtlara ihtiyaç duyulmaktadır(150).

Biz de bu çalışma ile glukoz metabolizma bozukluğu olan hastalarında NAFLD sıklığını ve NAFLD'nin diyabet komplikasyonlarından biri olarak kabul edilmesi gerekliliğini göstermeyi; aynı zamanda NAFLD taraması için birinci basamakta faydalı olabilecek basit antropometrik ölçümler önermeyi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı Ve Hipotezi

Çalışmamızın birincil amacı; ülkemizde glukoz metabolizma bozukluğu olan hastalarda NAFLD prevalansını açığa çıkarmaktır.

İkincil amacımız ise prediyabetik dönemden itibaren takip altında olan glukoz metabolizma bozukluğu hasta grubunda hepatosteatoz sürecini tespit etmek ve antropometrik ölçüm değerleri ile ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmamız sonucunda, NAFLD'nin glukoz metabolizma bozukluğunun erken evre komplikasyonlardan biri olarak tarama programlarına dahil edilmesinin önemini vurgulamayı ve 1. Basamakta kullanılabilecek basit antropometrik ölçümler ile NAFLD'yi öngörmeyi hedeflemekteyiz.

3.2. Araştırmanın Projesi

Bu araştırma projesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp 12.04.22 tarihinde onaylanmıştır. Çalışmanın proje numarası KA 22/80 olarak belirlenmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni Ve Evrenin Tanımlanması

3.3.1. Araştırmaya kabul ve red kriterleri

1. 10 yıldan kısa süredir aşikar tip 2 DM hastalığı olan ve ya süre belirtilmeksizin prediyabet ile takipli olan,
2. Karaciğer yağlanmasına neden olacak sekonder nedenler olmayan, (hepatotoksik ilaç kullanımı, viral hepatit, yüksek doz alkol kullanımı)
3. Bilinen malignitesi olmayan,

4. Kliniklerimizde eş zamanlı olarak karaciğer ultrasonu, karaciğer fonksiyon testleri ve antropometrik ölçümleri yapılmış olan hastalar

Yukarıda bahsedilen kriterlere göre araştırmanın evreninde tarama yapıp, kriterleri sağlayan hastalar araştırmanın örneklemini oluşturacaktır. Çalışmamızda randomizasyon yapılmamış bahsi geçen kriterleri sağlayan tüm denekler çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3.2. Araştırmanın tipi

Araştırmamız kesitsel retrospektif bir araştırmadır.

3.3.3. Araştırmanın örneklemi

Genel popülasyona ilişkin oran tahmini için gerekli örneklem genişliğinin hesaplanmasında $n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 * p * (1-p)}{d^2}$ formülü kullanılmıştır. Çalışma için gerekli minimum örnek genişliği;

- **Diyabetik hastalarda** NAFLD prevalansı için $\alpha=0,05$, $d=0,10$ ve $p=0,55^*$ olmak üzere %95 güven düzeyinde sağlayacak olan **toplam 95 hasta**,

- **Pre-diyabet hastalarında** NAFLD prevalansı için $\alpha=0,05$, $d=0,10$ ve $p=0,59^*$ olmak üzere %95 güven düzeyinde sağlayacak olan **toplam 93 hasta** olmak üzere toplam **188 hasta** olmaktadır.

Bu örnek genişliği yapılacak diğer analizleri de kapsamaktadır.

Hastane elektronik veri tabanından 01.06.2020-01.06.2021 tarihleri içinde endokrinoloji polikliniklerine başvuran glukoz metabolizma bozukluğu tanısı almış hastalar taranmış, 3812 adet mükerrer olmayan hasta tespit edilmiştir. Tespit edilen bu hasta grubunun tamamı çalışmanın dahil edilme kriterlerine göre 01.06.2020 tarihinden 01.06.2021 tarihine kadar olan anamnezleri, laboratuvar verileri, ultrasonografileri ve antropometrik ölçümleri açısından incelenerek kriterleri sağlayan 196 hasta saptanmıştır. Hastaların 2126'i ultrason veya antropometrik ölçümü olmaması nedeniyle, 925'i 10 yıldan uzun süredir diyabetik olması nedeniyle 565'i karaciğer patolojisine neden olabilecek sekonder etyolojik faktörlere sahip olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Geriye kalan 196 kişilik hasta popülasyonunun,

örneklem büyüklüğü için ihtiyaç duyulan hasta sayısına çok yakın olması nedeniyle bu 196 hasta randomizasyon yapılmaksızın çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3.4. Araştırmanın veri kaynakları

Araştırmada hastalara ait verilerin incelenmesinde hastane veri tabanı olan NUCLEUS Medikal Bilgi Sistemi v9.25.38 kullanılmıştır.

3.3.5. Verilerin işlenmesi

Hastalar glukoz metabolizma bozukluğunun hangi evresinde olduğuna göre prediyabet ve aşikar DM olarak ele alınmış; iki kez açlık kan şekeri $> 126\text{g/dl}$, iki kez tokluk kan şekeri $>200\text{g/dl}$, hba1c $> \%6,3$ olan hastalar aşikar DM; açlık kan şekeri $100\text{-}126\text{ g/dl}$ arası, tokluk kan şekeri $140\text{-}200\text{ g/dl}$ arası, HbA1c değerleri $\% 5,7\text{-}6,3$ arasında olan hastalar prediyabetik grubu oluşturup sağlıklı bir kontrol grubu oluşturulmamıştır.(140)

Çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğu için çalışmamızda karaciğerin yağlanma evresini saptayabildiğimiz andaki kan, antropometrik parametreler ve NSS dikkate alınmıştır. Bu bağlamda USG tarihinden 3 ay önce ve 3 ay sonrasında yapılan ölçümler kaydedilmiş olup 3 aydan önce ya da sonra yapılan incelemelerin çalışmaya alınmamıştır.

Hastalarımızın ALT, AST, GGT, albümin, trombosit sayısı ve Trigliserid değerleri değerlendirilmiştir. Karaciğerin USG çekildiği andaki durumunu daha net açığa çıkarması amacıyla labaratuvar parametreleri USG tarihine en yakın tarihte alınan kan değerleri içinden seçilmiştir. Çalışmamız kesitsel formatta tasarlandığı için kan değerlerinin ortalaması kullanılmamıştır.

Hastalarımızın antropometrik ölçümleri polikliniklerimizdeki rutin takiplerin bir parçası olarak kalipper cihazı ile gerçekleştirilmektedir. Biz bu antropometrik ölçümlerden yine USG tarihine en yakın zamanda alınan ölçümleri çalışmamızda kullandık. Antropometrik ölçüm olarak polikliniklerimizde her hasta için bel çevresi, kalça çevresi, biceps kıvrım,

triseps kıvrımı, boyun çevresi, subskapular kıvrım, suprailiak kıvrımı, toplam cilt kıvrımı ve cilt kıvrım skoru kalipper ile ölçülmektedir.

Hastaların hepatosteatoz ve statoza sekonder fibrozis geliştirme riskleri literatürde doğrulanmış skorlama sistemleriyle hesaplanmıştır. Çalışmamızda bu skorlama sistemlerinden üçü kullanılmış olup; FLİ (Fatty Liver Index) skoru yalnızca hepatosteatoz varlığına dair fikir verirken, NAFLD fibrozis skoru ve fib-4 skoru uygulanan kişilerde fibrozisi öngörmeyi amaçlamaktadır(68).

$$FLI = (e^{0,953 \cdot \log_e(\text{triglycerides})} + 0,139 \cdot BMI + 0,718 \cdot \log_e(\text{ggt}) + 0,053 \cdot \text{waist circumference} - 15,745) : \\ (1 + e^{0,953 \cdot \log_e(\text{triglycerides})} + 0,139 \cdot BMI + 0,718 \cdot \log_e(\text{ggt}) + 0,053 \cdot \text{waist circumference} - 15,745) \times 100$$

FLİ skoru için yukarıda bahsedilen parametrelerle yapılan hesaplamalarda 30'un altındaki değerler hepatosteatoz için düşük risk, 60'ın üzerindeki değerler HS için yüksek risk, arada kalan sonuçlar ara zon olarak değerlendirmeye kabul edilmiştir(84).

NAFLD fibrozis skoru için hastanın yaşı, VKİ'si, glukoz metabolizma bozukluğuna sahip olup olmadığı, AST , ALT, albümin değerleri ve trombosit sayısı kullanılmaktadır(86).

$$NFS = -1,675 + (0,037 \cdot \text{Yaş [yıl]}) + (0,094 \cdot \text{VKİ [kg/m}^2\text{]}) + (1,13 \cdot \text{Bozulmuş Açlık Glukozu/Diyabet [EVET = 1, HAYIR = 0]}) + (0,99 \cdot \text{AST/ALT oranı}) - (0,013 \cdot \text{Platelet düzeyi } [\times 10^3/\mu\text{L}]) - (0,66 \cdot \text{Albumin [g/dl]})$$

Veriler ışığında NAFLD fibrozis skoru -1,455 in altında olan vakaların fibrozis evresi olarak F0-F2 arası bir noktada olduğunu , -1,455 — 0,675 arasındaki vakaların belirsiz alanda kaldığını, NAFLD fibrozis skoru 0,675 in üzerinde olan vakaların için fibrozis evresi olarak F3-F4 seviyelerinde olduğunu öngörmektedir(86).

FİB-4 skoru için hastanın yaşı, ALT, AST değerleri ve trombosit sayısı kullanılmaktadır(151).

$$\text{Fib-4} = (\text{yaş} \times \text{AST}) / \text{trombosit değeri} \times (\text{ALT})^{1/2}$$

FİB-4 skoru 1,45 in altındaki hastalar için ileri evre fibrozis riski düşük olup FİB-4 skoru 3,25 in üzerindeki hastaların ileri evre fibrozis barındırma riski oldukça yüksektir. 1,45-6,25 arasındaki değerler belirsiz aralık olarak kabul edilmektedir. Belirsiz aralıktaki hastalar için ileri incelemeler önerilmektedir.(151) Fib-4 skorunun negatif prediktif değeri %90, pozitif prediktif değeri ise %65 olup literatürde MR elastografiye en yakın sonuçları olan non invaiz tarama testi olarak geçmektedir(68, 88).

Yukarıda bahsi geçen veriler belirtilen formülasyonlar kullanılarak işlenmiş ve NSS puanları açığa çıkarılmıştır.

Glukoz metabolizma bozukluğu olan hastalar hepatosteatoz açısından ultrason ile incelenmiş bu açıdan ultrasonografik olarak ekojenite artışının şiddetine göre hafif, orta, şiddetli hepatosteatoz olarak hastanemiz radyoloji doktorlarınca raporlanmıştır. Ultrasonografi bu çalışma için altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmiş, uluslararası kabul görmüş skorelama sistemlerinin ve antropometrik ölçümlerce elde ettiğimiz öngörülerin doğruluğu ultrason ile korele olup olmadığına göre belirlenmiştir.

3.3.6. Araştırmanın süresi

Tablo 7. Araştırma Süresi

	2020												2021												2022												
	ŞUBAT	MART	NİSAN	MAYIS	HAZİRAN	TEMMUZ	AĞUSTOS	EYLÜL	EKİM	KASIM	ARALIK	OCAK	ŞUBAT	MART	NİSAN	MAYIS	HAZİRAN	TEMMUZ	AĞUSTOS	EYLÜL	EKİM	KASIM	ARALIK	OCAK	ŞUBAT	MART	NİSAN	MAYIS	HAZİRAN	TEMMUZ	AĞUSTOS	EYLÜL	EKİM	KASIM	ARALIK		
2020-2022																																					
İZİNLİ GEÇİRİLEN SÜRELER																																					
PLANLAMA AŞAMASI																																					
Literatür Tarama																																					
Araştırma Önerisinin Hazırlanması																																					
Araştırma Projesinin Verilmesi																																					
UYGULAMA AŞAMASI																																					
Verilerin Toplanması																																					
Verilerin Bilgisayara Aktarılması																																					
ANALİZ AŞAMASI																																					
Verilerin Analizi (Tablo ve Grafiklerin Oluşturulması)																																					
Verilerin Yorumu																																					
RAPOR AŞAMASI																																					
Tez raporunun hazırlanması																																					
Tez raporunun sunulması																																					

3.4. İstatistik

Araştırma verisi, SQL (structured query language) sorgulaması ile hastane kayıt veritabanından çekilerek, hasta dosyaları bilgisayar ortamında kodlanmış ve veri IBM® (international business machines) SPSS® (statistical package for social sciences) statistics 25,0 programına girilerek bu program aracılığıyla değerlendirildi ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ($\pm$) standart sapma, minimum, maksimum değerler, kategorik veriler frekans (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı yüzde değerleri verildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Sürekli verilerin iki grupta karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren verilerde Student's T Test, normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney U Test kullanıldı.

FLI, NAFLD fibrozis skoru ve FİB-4 risk durumunu tespit ederek risk sınıfları (düşük, orta, yüksek risk) arasında antropometrik ölçüm değerleri açısından farklılık olup olmadığının değerlendirilmesi için "Tek Yönlü Varyans Analizi" kullanıldı.

Sürekli verilerin USG evre düzeyleri arasındaki karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren verilerde tekyönlü varyans analiz (ANOVA) kullanıldı. Farklılıkların hangi gruplardan kaynaklandığı Tukey Test ile incelendi.

Normal dağılıma uymayan verilerde Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. . Farklılıkların hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile incelendi. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare Ve Fisher's Exact Test kullanıldı.

Antropometrik ölçümlerin yağlanmayı ayırmadaki gücü ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) ile değerlendirildi. En iyi kesim noktası Youden's İndeks kullanılarak hesaplandı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 01.06.2020-01.06.2021 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Endokrinoloji Polikliniklerine başvuran 196 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 98'i prediyabetik; 98'i diyabetiktir.

Araştırmaya katılan diyabetik ve prediyabetik hastaların yaş ortalaması $64,91 \pm 12,14$ (min:28, maks:88) yıl olarak hesaplanmıştır. Diyabetik hastaların yaş ortalaması $67,59 \pm 10,24$ iken, prediyabetik hasta grubunda yaş ortalaması $62,23 \pm 13,30$ olarak bulunmuştur. Diyabetik hasta grubunun yaş ortlaması prediyabetik grubundan daha yüksek bulunmuş olup diyabetik hastaların yaş ortalamasının yüksek oluşu istatistiksel olarak anlamlıdır.(Tablo 8)

Tablo 8. DM ve preDM gruplarındaki hastaların yaş dağılımlarının karşılaştırılması

	Toplam (n=196)	DM (n=98)	preDM (n=98)	
	Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)	Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)	Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)	p
Yaş (yıl)	$64,91 \pm 12,14$ 67 (28-88)	$67,59 \pm 10,24$ 69 (44-88)	$62,23 \pm 13,30$ 65,5(28-83)	0,019*
* Mann Whitney U test DM: diyabetes mellitus, preDM: prediyabet				

Diyabetik ve prediyabetik hastların cinsiyet dağılımı Tablo 9 de gösterilmiştir. Katılımcıların %61,7'si (n=121) kadın olup hem diyabetik hem prediyabetik hasta grubunda kadın sayısı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 9. DM ve preDM gruplarındaki hastaların cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılması

	Toplam (n=196)		DM (n=98)		preDM (n=98)		P value
Cinsiyet	N	%	N	%	n	%	
Kadın	121	61,7	50	51	71	72,4	0,002*
Erkek	75	38,3	48	49	27	27,6	
* Ki-Kare test DM: diyabetes mellitus, preDM: prediyabet							

Çalışmaya katılan hastaların VKİ'leri ortalama $30,00 \pm 5,82$ olup diyabetik ve prediyabetik hastaların VKİ'leri benzer bulunmuştur. (Tablo 10)

Tablo 10. DM ve preDM gruplarındaki hastaların VKİ değerlerinin karşılaştırılması

	Toplam	DM	preDM	P value
VKİ (kg/m²)	$30,00 \pm 5,82$ 29,6 (19-52,1)	$29,69 \pm 5,53$ 29,4 (19-52,1)	$30,32 \pm 6,12$ 29,9 (19,7-51,9)	0,439*
* Mann Whitney U test DM: diyabetes mellitus, preDM: prediyabet				

Diyabetik ve prediyabetik hastaların antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında; bel çevresi ölçümleri, biceps kıvrım skorları, subskapular kıvrım skorları her iki grup için benzer bulunmuştur ($p > 0,05$). Diyabetik ve prediyabetik hastaların suprailiak ve triseps kıvrım skorları, cilt kıvrım skoru, kalça çevresi değerleri arasında fark saptanmıştır ($p < 0,05$). DM grubundaki hastalarda bu değerler daha düşük bulunmuştur. Diyabetik ve prediyabetik hastaların boyun çevresi değerleri arasındaki fark anlamlı olup DM grubundaki hastalarda boyun çevresi değerleri daha yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$). (Tablo 11)

Tablo 11. DM ve preDM gruplarındaki hastaların antropometrik ölçüm değerlerinin karşılaştırmaları

	Toplam	DM	preDM	
	Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)	Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)	Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)	P
Bel çevresi	$103,65 \pm 12,96$ 103,5 (69-150)	$104,07 \pm 12,45$ 104,5 (69-141)	$103,22 \pm 13,49$ 103 (72-150)	0,649**
Kalça çevresi	$106,79 \pm 10,0$ 106 (78-140)	$104,71 \pm 9,71$ 104 (78-135)	$108,86 \pm 10,11$ 108 (187-140)	0,004**
Biceps kıvrım	$8,54 \pm 3,91$ 8 (3-30)	$8,22 \pm 3,95$ 7 (3-30)	$8,86 \pm 3,87$ 8,5 (3-22)	0,126*
Triseps kıvrım	$10,88 \pm 5,07$ 10 (3-30)	$10,19 \pm 4,66$ 9 (3-28)	$11,57 \pm 5,38$ 10 (3-30)	0,028*
Boyun çevresi	$38,77 \pm 4,15$ 39 (30-51)	$39,45 \pm 4,12$ 40 (30-51)	$38,09 \pm 4,10$ 37 (30-49)	0,019*
Subskapular kıvrım	$20,88 \pm 5,01$ 20 (10-37)	$20,67 \pm 4,63$ 20 (10-35)	$21,09 \pm 5,39$ 20,5 (10-37)	0,528*

Suprailak kıvrım	18,34±5,33 18 (8-35)	17,43±5,48 17 (9-35)	19,24±5,04 20 (8-30)	0,003*
Toplam cilt kıvrım	58,58±15,67 56 (27-116)	56,43±15,17 54 (30-116)	60,72±15,94 60 (27-111)	0,014*
Cilt kıvrım skoru	31,94±5,47 32,4 (16,2-45,1)	31,05±5,30 30,3 (18,6-45,1)	32,83±5,52 33,4 (16,2-43,9)	0,023**
* Mann Whitney U test ** Independent Samples t test DM: diyabetes mellitus, preDM: prediyabet				

Diyabetik ve prediyabetik hastaların laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında GGT seviyeleri diyabetik hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. (p>0,05) Diğer laboratuvar ölçümleri arasında iki grup arasında fark saptanmamıştır. (Tablo 12)

Tablo 12. DM ve preDM gruplarındaki hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırmaları

	Toplam (n=196)	DM (n=98)	preDM (n=98)	
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	P
GGT	45,11±45,40 28 (8-376)	48,10±39,22 37,5 (8-256)	42,11±50,88 27 (10-376)	0,018*
Trigliserid	195,76±113,25 175 (59-1027)	212,63±137,30 184 (60-1027)	178,88±79,73 170 (59-414)	0,128*
ALT	36,94±26,73 27 (7-145)	37,52±26,34 27,5 (7-122)	36,37±27,24 26 (8-145)	0,561*
AST	25,24±11,82 22 (8-71)	26,09±12,91 22,5 (9-71)	24,40±10,62 21,5 (8-64)	0,613*
Trombosit	251,71±79,40 252,5 (42-560)	253,34±79,47 251,5 (75-501)	250,09±79,70 254,5 (42-560)	0,817*
Albümin	41,62±3,99 42 (25-49)	41,34±4,30 41 (25-49)	41,91±3,65 42 (27-49)	0,377*
* Mann Whitney U test DM: diyabetes mellitus, preDM: prediyabet, GGT:gamaglutamil transferaz, ALT:alanin transaminaz, AST:aspartat transaminaz				

Diyabetik ve prediyabetik hastalara çalışmamız için seçilen 3 farklı uluslararası noninvaziv skrolama sistemi uygulanmıştır. Diyabetik ve prediyabetik hastaların ortalama NSS değerleri karşılaştırıldığında NSS ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır

($p>0,05$). (Tablo 13) Diyabetik ve prediyabetik hastaların NSS değerlerinin ortalamalarına bakılacak olunursa, FLİ ortalamaları her iki grup için yüksek risk aralığında olduğu, FİB-4 skoru ve NFS ortalamaları ise her iki grup için de düşük risk aralığında olduğu saptanmıştır.

Tablo 13. Diyabetik ve prediyabetik hastaların FLİ, Nfsve FİB4 skorlarının karşılaştırmaları

	Toplam (n=196)	DM (n=98)	preDM (n=98)	
	Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)	Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)	Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)	p
FLİ	71,26 $\pm$ 26,18 80 (4-100)	72,50 $\pm$ 24,22 79,5 (5-100)	70,02 $\pm$ 28,07 80,5 (4-100)	0,817**
NFS	-0,50 $\pm$ 1,33 -0,57 (-4,84 – 4,29)	-0,41 $\pm$ 1,31 -0,40 (-4,69 – 3,75)	-0,59 $\pm$ 1,35 -0,68 (-4,84 – 4,29)	0,310**
FİB4	1,33 $\pm$ 1,11 1,13 (-0,50 – 12,17)	1,37 $\pm$ 0,87 1,18 (0,29-5,37)	1,29 $\pm$ 1,31 1,10 (-0,50 – 12,17)	0,133*
* Mann Whitney U test DM: diyabetes mellitus, preDM: prediyabet, FLİ:fatty liver indeks, NFS: NAFLD fibrozis skoru, FİB-4:fibrozis indeksi-4				

Çalışmamızda hepatosteatozu gösteren altın standart tanı aracı ultrasonografi olarak kabul edilmiştir. Hastalara yapılan ultrason incelemeleri sonucunda, diyabetik hastalarda hepatosteatoz görülme oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır($p<0,01$). USG sonucuna göre DM grubundaki hastalarda yağlanma oranı 90,8, preDM grubundaki hastalarda yağlanma oranı %76,5 olarak bulunmuştur. (Tablo 14).

Tablo 14. Diyabetik ve prediyabetik hastaların USG sonuçlarına göre hepatosteatoz varlığının kıyaslanması

	Toplam (n=196)		DM (n=98)		preDM (n=98)		
USG	N	%	n	%	n	%	0,007**
HS yok	32	16,3	9	9,2	23	23,5	
HS var	164	83,7	89	90,8	75	76,5	
** Ki-Kare test							
DM: diyabetes mellitus, preDM: prediyabet, HS: hepatosteatoz,USG: ultraosonografi							

Hepatosteatoz saptanan hastalar Tablo 14'te yağlanma evrelerine göre karşılaştırılmış diyabetik hasta grubunda ileri evre yağlanma görülme ihtimali istatistiksel olarak daha yüksek

bulunmuştur ($p<0,05$). Diyabetik hastalarda evre 3 (ileri evre) yağlanma %18,3 iken; prediyabetik hastalarda bu oran sadece % 7,1 olarak saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Diyabetik ve prediyabetik hastaların USG sonuçlarına göre hepatosteatoz şiddetinin kıyaslanması

	Toplam (n=196)		DM (n=98)		preDM (n=98)		p value
USG	N	%	N	%	n	%	
HS yok	32	16,3	9	9,2	23	23,5	0,012**
Evre 1 HS	72	36,7	37	37,8	35	35,7	
Evre 2 HS	67	34,2	34	34,7	33	33,7	
Evre 3 HS	25	12,8	18	18,3	7	7,1	
** Ki-Kare test							
DM: diyabetes mellitus, preDM: prediyabet, HS: hepatosteatoz,USG: ultraosonografi							

USG ile hepatosteatoz saptanan hastalar ile hepatosteatoz saptanmayan hastalar non invaziv skarlama sistemi puanlarına göre Tablo 15'te karşılaştırılmıştır. Hastaların FLI ve NFS arasında fark saptanmıştır ($p<0,001$). USG sonucunda hepatosteatoz saptanan hastaların FLI ve NFS değerleri hepatosteatozu olmayan hastalardan yüksek bulunmuştur. Ancak FİB-4 skoru bu çalışma için yağlanma mevcudiyetine oranla değişiklik göstermemiştir. ($p>0,05$). (Tablo 16)

Tablo 16. Hepatosteatozu olan hastalar ile hepatosteatozu olmayan hastaların non invaziv skarlama sistemi puanlarının karşılaştırılması

	HS yok	HS var	
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	P değeri
FLI	41,78±32,35 30,5 (4-100)	77,01±20,42 82 (10-100)	<0,001*
NFS	-1,41±1,08 -1,26 (-4,69 – 0,03)	-0,32±1,30 -0,31 (-4,84 – 4,29)	<0,001*
FİB4	1,09±0,43 1,05 (0,29-2,32)	1,37±1,19 1,15 (-0,50 – 12,17)	0,276*
* Mann Whitney U test			
** Independent Samples t test			
FLI: fatty liver indeks, NFS: NAFLD fibrozis skoru, FİB-4: fibrozis indeksi-4, HS: hepatosteatoz			

Hepatosteatoz evreleriyle paralel olarak FLİ ve NFS anlamlı olarak artmıştır. Evre arttıkça FLİ de NFS de paralel olarak artmıştır. Ancak aynı paralellik FİB-4 skoru için söz konusu bulunamamıştır. (Tablo 17)

Tablo 17. USG sonuçlarına göre FLİ, NFS ve FİB-4 skorunun değişimleri

2.	HS yok	Evre 1 HS	Evre 2 HS	Evre 3 HS	
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	p
FLİ	41,78±32,35 30,5 (4-100)	68,71±23,06 72,5 (10-100)	81,94±15,26 87 (28-100)	87,72±14,98 94 (47-100)	<0,001*
NFS	-1,41±1,08 -1,26 (-4,69 – 0,03)	-0,17±1,24 -0,17 (-2,87 – 3,75)	-4,36±1,24 -0,30 (-4,84 – 2,36)	-0,41±1,62 -0,62 (-4,12 – 4,29)	<0,001*
FİB4	1,09±0,43 1,05 (0,29-3,32)	1,40±0,96 1,22 (-0,5 – 5,10)	1,19±0,52 1,13 (0,24-3,14)	1,79±2,43 1,20 (0,34-12,17)	0,568*
* Mann Whitney U test FLİ:fatty liver indeks, NFS: NAFLD fibrozis skoru, FİB-4:fibrozis indeksi-4, HS: hepatosteatoz					

Hepatosteatoz varlığının antropometrik ölçümlerle ilişkisini görmek için literatürde kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili bulunan antropometrik ölçümler hepatosteatoz varlığına göre diyabetik ve prediyabetik tüm hastalarda karşılaştırılmıştır. Hastalar hepatosteatoz varlığına göre USG ile değerlendirilmiş antropometrik ölçümlerin yağlanma varlığı ile ilişkisi Tablo 18 de gösterilmiştir. Yapılan analizlerde tüm antropometrik ölçümlerin hepatosteatoz ile doğru orantılı olduğu görülmüştür. (Tablo 18)

Tablo 18. USG ile Hepatosteatoz saptanan hastalar ile hepatosteatozu olmayan hastaların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	HS yok	HS var	
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	p
Bel çevresi	91,31±12,15 90,5 (69-125)	106,05±11,71 105 (83-150)	<0,001*
Boyun çevresi	35,12±3,49 34 (30-43)	39,48±3,90 39 (32-51)	<0,001*
Bel çevresi/ Kalça çevresi oranı	0,90±0,09 0,90 (0,76-1,22)	0,98±0,08 0,97 (0,78-1,24)	<0,001*
Cilt kıvrım skoru	29,87±5,32 30,3 (16,2-41,2)	32,34±5,42 33,3 (18,6-45,1)	0,019**
Boyun çevresi/ Bel çevresi oranı	0,38±0,03 0,38 (0,29-0,44)	0,37±0,03 0,37(0,27-0,47)	0,047**
* Mann Whitney U test ** Independent Samples t test HS: hepatosteatoz			

Antropometrik ölçümler ile hepatosteatoz arasında saptanan doğrusal ilişkinin NSS'ler ile korelasyonu Tablo 19'de değerlendirilmiştir. Korelasyon incelemeleri sonucunda antropometrik ölçümlerden yalnızca bel çevresi/kalça çevresi oranı tüm NSS'ler ile korele bulunmuştur. Değerlendirmeye alınan antropometrik ölçümlerin tamamı FLİ skoru ile korelasyon göstermiştir. (Tablo 19)

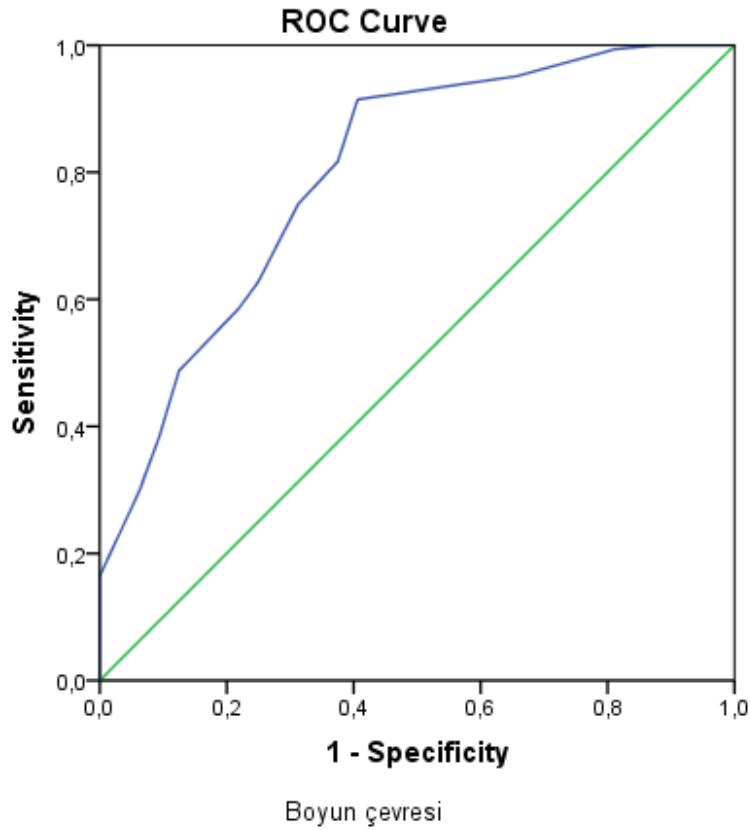
Tablo 19. Antropometrik ölçümler ile FLİ, FİB4, NFS ve USG evreleleri arasındaki korelasyonlar

		Bel çevresi	Boyun çevresi	Bel/kalça çevresi	Boyun/bel çevresi	Cilt kıvrım skoru
FLİ	r*	0,823	0,523	0,454	-0,451	0,239
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
FİB4	r*	0,067,	0,020	0,268	-0,084	0,023
	p	0,353	0,777	<0,001	0,243	0,750
NFS	r*	0,399	0,306	0,378	-0,203	0,055

	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,004	0,443
USG evre skor	r*	0,454	0,456	0,325	-0,099	0,135
	P	<0,001	<0,001	<0,001	0,167	0,347
*Spearman's Korelasyon katsayısı						
FLİ:fatty liver indeksi, NFS: NAFLD fibrozis skoru, FİB-4:fibrozis indeksi-4, USG: ultraasonografi						

Antropometrik ölçümlerin hepatosteatozla doğru orantıda lineer bir ilişkide olduğu saptanmıştır. Bu ilişkinin hangi değerlerden itibaren hepatosteatoz için risk oluşturacağını öngörmek adına antropometrik ölçümlerin en iyi kesim noktaları ROC eğrileri oluşturularak hesaplanmıştır. ROC eğrileri şekil 1, 2, 3, 4 ve 5'te gösterilmektedir.

Boyun çevresi değerinde yağlanma için elde edilen ROC eğrisi şekil 1'de gösterilmiştir. Boyun çevresi için eğri altında kalan alan (AUC) anlamlı bulunmuştur. (şekil 1)



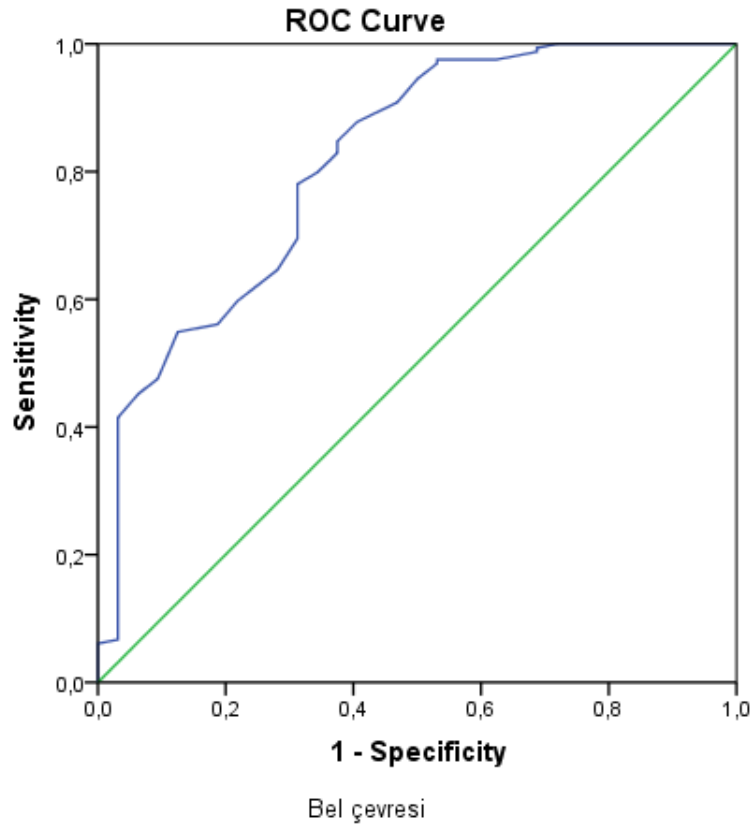
Şekil 1. Boyun çevresi değerinin ROC eğrisi

Boyun çevresinin hepatosteatozu gösterme performansı için en iyi kesim noktası >34,5 cm olarak bulunmuştur. 34,5 cm ve üzeri boyun çevresinin NAFLD belirlemedeki spesifitesi %59,4, sensitivitesi %91 olarak saptanmıştır. (Tablo 20)

Tablo 20. Boyun çevresi değerinin yağlanmayı ayırmadaki performansı

	AUC 95% CI	p	Cutoff	Sensitivity 95% CI	Specificity 95% CI	PPV	NPV
Boyun çevresi	0,80 0,712-0,887	<0,001	>34,5	91% 0,86-0,95	59,4% 0,42-0,74	92% 0,87-0,95	57,6% 0,50-0,64
AUC: eğri altında kalan alan PPV: pozitif prediktif değer NPV: negatif prediktif değer							

Bel çevresi değerinde yağlanma için elde edilen ROC eğrisi şekil 2’de gösterilmiştir. Bel çevresi için eğri altında kalan alan (AUC) anlamlı bulunmuştur. (şekil 2)



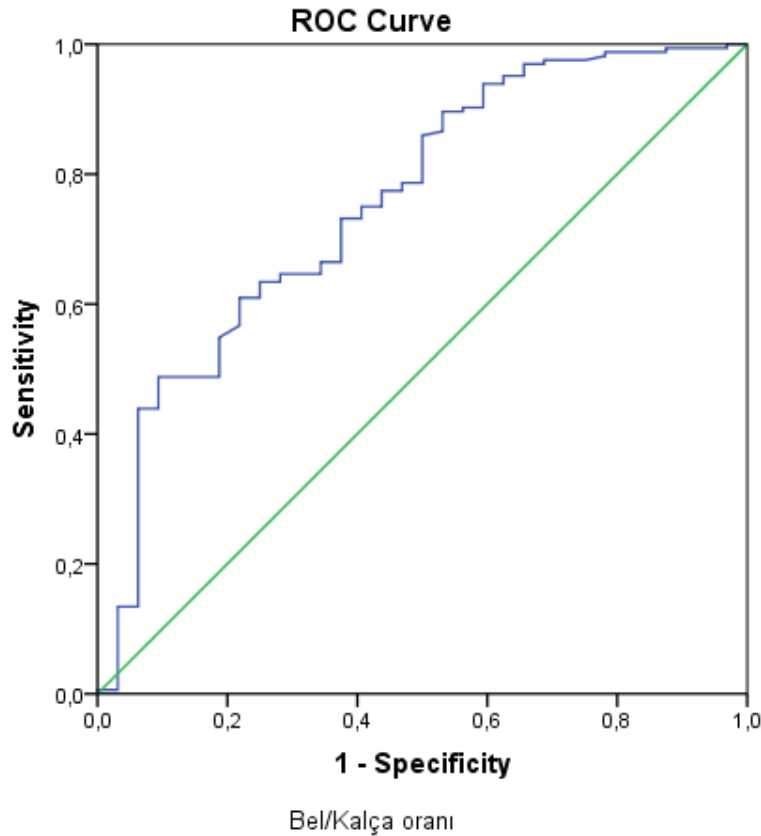
Şekil 2. Bel çevresi değerinin ROC eğrisi

Bel çevresinin hepatosteatozu gösterme performansı için en iyi kesim noktası >92,5 olarak bulunmuştur. 92,5 cm ve üzeri bel çevresinin NAFLD saptamadaki spesifitesi %59,4, sensitivitesi %87,8 olarak saptanmıştır. (Tablo 21)

Tablo 21. Bel çevresi değerinin yağlanmayı ayırmadaki gücü

	AUC 95% CI	p	Cutoff	Sensitivity 95% CI	Specificity 95% CI	PPV	NPV
Bel çevresi	81,6 % 0,730-0,901	<0,001	>92,5	87,8% 0,82-0,92	59,4% 0,42-0,74	91,7% 0,87-0,95	48,7% 0,42-0,56
AUC: eğri altında kalan alan PPV: pozitif prediktif değer NPV: negatif prediktif değer							

Bel Çevresi /Kalça Çevresi oranının yağlanma için elde edilen ROC eğrisi şekil 3’de gösterilmiştir. Bel Çevresi /Kalça Çevresi için eğri altında kalan alan (AUC) anlamlı bulunmuştur (şekil 3)



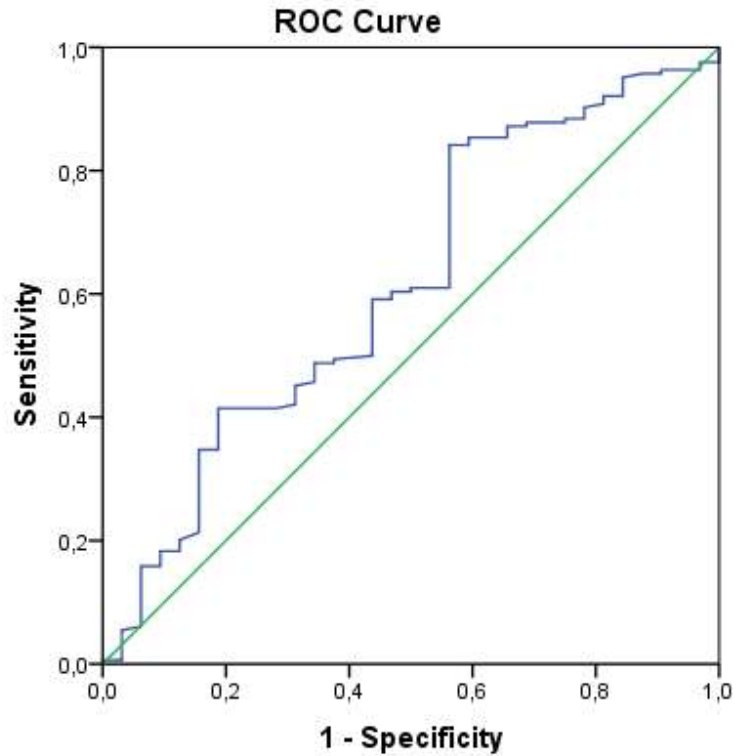
Şekil 3. Bel Çevresi /Kalça Çevresi oranının ROC eğrisi

Bel Çevresi /Kalça Çevresi oranının hepatosteatozu gösterme performansı için en iyi kesim noktası >0,96 olarak bulunmuştur. Bu oranın üzerindeki değerlerin NAFLD belirlemek için spesifitesi %78,1 sensitivitesi %58,5 olarak saptanmıştır. (Tablo 22)

Tablo 22. Bel Çevresi /Kalça Çevresi oranının yağlanmayı ayırmadaki gücü

	AUC 95% CI	p	Cutoff	Sensitivity 95% CI	Specificity 95% CI	PPV	NPV
Bel /kalça oranı	75,8% 0,66-0,85	<0,001	>0,96	58,5% 0,51-0,66	78,1% 0,61-0,89	93,2% 0,88-0,96	26,8% 0,21-0,34
AUC: eğri altında kalan alan PPV: pozitif prediktif değer NPV: negatif prediktif değer							

Boyun çevresi / Bel çevresi oranının yağlanma için elde edilen ROC eğrisi şekil 4’de gösterilmiştir. Bel çevresi / Boyun çevresi için eğri altında kalan alan (AUC) anlamlı bulunmuştur (Şekil 4)



Boyun çevresi/belçevresi

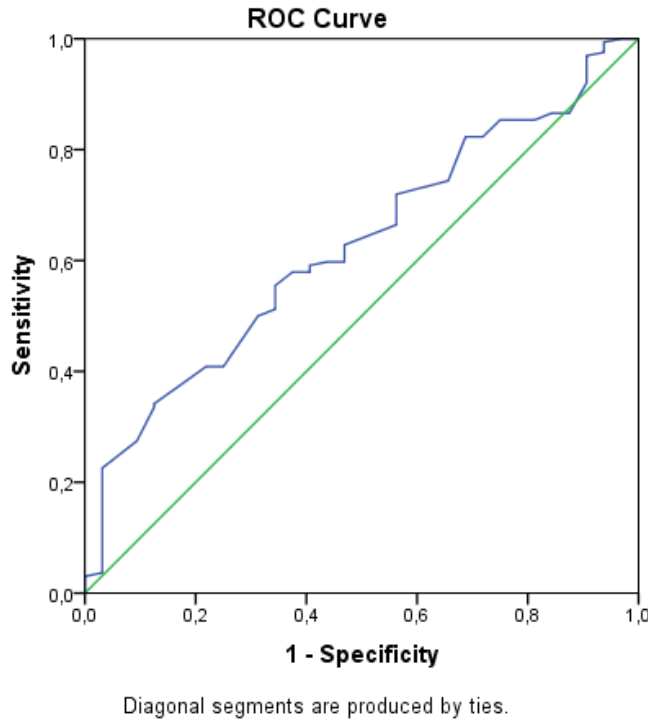
Şekil 4. Boyun çevresi /bel çevresi oranı değerlerinin ROC eğrisi

Boyun çevresi / Bel çevresi oranının hepatosteatozu gösterme performansı için en iyi kesim noktası <0,36 olarak bulundu. Bu oranın üstündeki değerlerin NAFLD saptamadaki spesifitesi %75 sensitivitesi %58,5 olarak saptandı.(Tablo 23)

Tablo 23. Boyun çevresi /bel çevresi oranı değerlerinin yağlanmayı ayırmadaki gücü

	AUC 95% CI	p	Cutoff	Sensitivity 95% CI	Specificity 95% CI	PPV	NPV
Boyun /Bel oranı	61,5% 0,50-0,72	0,040	<0,36	58,5% 0,51-0,66	75% 0,58-0,87	92,3% 0,87-0,95	26% 0,20-0,33
AUC: eğri altında kalan alan PPV: pozitif prediktif değer NPV: negatif prediktif değer							

Cilt kıvrım skorları yağlanma için elde edilen ROC eğrisi şekil 5’de gösterilmiştir. Cilt kıvrım skoru için eğri altında kalan alan (AUC) anlamlı bulunmuştur (şekil 5).



Şekil 5. Cilt kıvrım skorunun ROC eğrisi

Cilt kıvrım skorunun hepatosteatozu gösterme performansı için en iyi kesim noktası >34,8 olarak bulundu. 34,8 ve üzeri skorların NAFLD saptamadaki spesifitesi %87,5 sensitivitesi %34,1 olarak saptanmıştır. (Tablo 24)

Tablo 24. Cilt kıvrım skorunun yağlanmayı ayırmadaki gücü

	AUC 95% CI	p	Cutoff f	Sensitivity 95% CI	Specificity 95% CI	PPV	NPV
Cilt kıvrım skoru	0,62 0,528-0,722	0,025	>34,8	34,1% (27,3-41,6)	87,5% (71,9-95)	93,3% (88,6-96,2)	20,6% (15,3-27,1)
AUC: eğri altında kalan alan PPV: pozitif prediktif değer NPV: negatif prediktif değer							

Antropometrik ölçümlerin hepatosteatozu gösterme performansını en iyi sağladıkları kesim noktalarına göre ultrason sonuçlarının uyumlu olup olmadıkları kontrol edilmiştir. Bunun sonucunda tüm değerler için hepatosteatozu olan hastaların ölçümleri belirlenen kesimlerin üzerinde bulunmuş, bu durum istatistiksel olarak da anlam bulmuştur. (şekil 25)

Tablo 25. Boyun çevresi, bel çevresi, Boyun/bel çevresi oranı ve bel/kalça çevresi oranı değerlerinin dağılımları ROC analizi sonucu elde edilen cutoff değerlerine göre karşılaştırılması

	Toplam (n=196)		HS YOK		HS VAR		
	n	%	n	%	n	%	
Bel çevresi							
<92,5	39	19,9	19	59,4	20	12,2	<0,001*
>92,5	157	80,1	13	40,6	144	87,8	
Boyun çevresi							
<34,5	33	16,8	19	59,4	14	8,5	<0,001*
>34,5	163	83,2	13	40,6	150	91,5	
Bel / Kalça oranı							
<0,96	93	47,4	25	78,1	68	41,5	<0,001*
>0,96	103	52,6	7	21,9	96	58,5	
Boyun / bel oranı							
>0,36	120	61,2	24	75	96	58,5	0,080*
<0,36	76	38,8	8	25	68	41,5	
Cilt kıvrım skoru							
<34,8	136	69,4	27	87,1	109	65,6	<0,05*
>34,8	60	30,6	4	12,9	57	34,4	
* Ki-Kare test HS:hepatosteatoz							

5. TARTIŞMA

NAFLD; alkolik karaciğer hastalığı ve viral hepatitleri geride bırakıp dünya üzerinde en sık rastlanan kronik karaciğer hastalığı olmuştur. Buna rağmen tıp literatürüne katılışı göreceli olarak yeni olduğu için NAFLD ile ilgili tanı ve tedavi yöntemleri halen kısıtlı olup ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.(6, 29)

NAFLD sinsi seyirli ve progresif bir hastalıktır(126). Kendi içerisinde siroz ve fibrozis gibi komplikasyonlar barındırıp yakın gelecekte karaciğer naklinin başlıca nedeni olacağı düşünülmektedir(29).

Türkiye'deki NAFLD prevalansı %48,3 olarak saptanmış olup Ortadoğu ve Avrupa ülkeleri ele alındığında ülkemiz bu konuda en yüksek prevalansa sahip ülke konumundadır(15). Benzer şekilde Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre ülkemizdeki diyabet ve prediyabet prevalansı Avrupa ülkeleri içinde en üst sıradadır(141). Dünya genelinde diyabetik hastalardaki NAFLD prevalansı %55,5-70 ; prediyabetik hastalardaki NAFLD prevalansı %59 olarak görülmekte olup ülkemiz özelinde diyabetik hastaların NAFLD prevalansına yönelik çalışmalar yetersizdir(22).

Patofizyolojik olarak benzer mekanizmalara sahip olan DM ve NAFLD gibi iki önemli kronik hastalığın ikisinin de ülkemizdeki yüksek prevalansları bizi glukoz metabolizma bozukluğu olan kişilerde NAFLD prevalansını çalışmak adına motive etmiştir. Çalışmamız; çoğunlukla asemptomatik, yüksek prevalanslı ve yüksek mortalite, morbiditeye sahip NAFL hastalığının birinci basamakta kolay tanı almasını sağlamak ve bu bağlamda riskli hasta gruplarını gerekli müdahalelere erkenden ulaştırmak amacıyla tasarlanmıştır.

Yakın gelecekte NAFLD'nin diyabetin yeni bir komplikasyonu olarak kabul göreceği düşünülmektedir. Biz de çalışmamızın ikincil sonlanımı olarak NAFLD'nin diyabetin diğer komplikasyonları gibi tarama programlarına dahil edilmesinin önemini vurgulamaktayız.

Birinci basamakta NAFLD taraması için riskli hastalara ultrason uygulanması günümüzde önerilen yaklaşımdır(29). Ancak prevalansı bu kadar yüksek bir hastalık için

tarama testi olarak uygulanması pratik ve ekonomik değildir. Bu bağlamda hepatosteatoz için fikir verebilecek, ultrasonla benzer doğruluğa sahip, yeni tarama yöntemlerinin geliştirilmesi gereklidir. Çalışmamızda NAFLD'yi öngörmek amacıyla çeşitli antropometrik ölçümler yapılmış, bu ölçümlerin ultrasonografi ve uluslararası kabul görmüş NSS'ler ile korelasyonları üzerinde durulmuştur.

Çalışmamıza toplam 196 hasta dahil edilmiş olup bunların 98'i prediyabetik, 98 i diyabetik hasta grubundan seçilmiştir. Örneklemimizdeki hastaların ortalama yaşı $64,91 \pm 12,14$ olarak hesaplanmıştır. TURDEP-2 verilerine göre ülkemizde glukoz metabolizma bozukluklarının yaş ortalaması $45 \pm 14,20$ olarak saptanmıştır. TURDEP-2 verilerindeki yaş ortalaması ile bizim çalışmamızdan elde edilen yaş ortalaması arasında bariz farklılık görülmektedir. Örneklemimiz ve ülkemizin yaş ortalamaları arasındaki farkın hasta popülasyonumuzun 3. basamak bir sağlık kurumundan elde edilmiş olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızdaki diyabetik hastaların yaş ortalaması $67,59 \pm 10,24$; prediyabetiklerin yaş ortalaması $62,23 \pm 13,30$ olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak da anlamlı bulunan bu yaş farkı literatürlerle uyumlu olup prediyabetin, diyabetin erken bir evresi olması nedeniyle hasta grubunun daha genç yaşta olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Kurumumuzun hasta popülasyonun yaş ortalaması da bu farklılıkla ilişkili görülmüştür. Bu çalışmanın çok merkezli uygulanması halinde ortalama yaş değerleri TURDEP-2 verileri ile benzeşecektir.

Çalışmamızdaki hastaların %61'ini kadınlar oluşturmuş olup cinsiyetler arası dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu farklılık TURDEP-2 verilerinde de saptanmış olup ülkemizde kadınlarda hem diyabet hem prediyabet erkeklere oranla daha sıktır(21). Bunun nedeni, Türkiye'deki kadın popülasyonun sıklıkla obez ve sedanter yaşama sahip oluşudur.

Çalışmaya katılan hastaların VKİ'leri ortalama $30,00 \pm 5,82$ olup her iki grup için VKİ'ler benzer bulunmuştur. İki grubun da obezite kriterlerini sağladığını gösteren bu veri diyabetik ve prediyabetik hastalar için fark göstermemiş olup obezitenin glukoz metabolizma bozukluğu patofizyolojisinin başlı başına bir tetikleyicisi olması, bunu açıklar niteliktedir.

DM ve preDM gruplarındaki hastaların bel çevresi ölçümleri diyabetik hasta grubu için daha yüksek bulunmuş olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi, örneklem büyüklüğünün genişletilmesi halinde literatürle uyumlu olacak şekilde diyabetik hastalarda santral obezitenin prediyabetiklere göre belirgin yüksek saptanacağı düşünülmektedir(152). J. Lee ve arkadaşlarının 6420 prediyabetik hasta ile gerçekleştirdikleri bir vaka kontrol çalışmasında hastaların 5 yıllık takibi sonucunda bel çevresi yüksek olan hastaların diyabet insidansının bel çevresi düşük olanlarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür(85). 22945 prediyabetik hastanın 8 yıllık takibi sonucunda bu hastaların 2972'si aşikar diyabet geliştirmiş olup bu hastaların bel çevreleri 8 yıllık takibin sonunda prediyabetik kalan ve öglisemik hale dönen gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hu ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, prediyabetik hastalarda öglisemik hastalar çalışma sonunda karşılaştırıldığında öglisemik hasta grubunun da prediyabetik hasta grubuna göre daha düşük bel çevrelerine sahip olduğu görülmüştür.(152) Bel çevresi yüksekliğinin diyabet için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda hastaların biceps kıvrım skorları, subskapular kıvrım skorları DM ve preDM hastalar arasında benzer saptanmıştır. ($p>0,05$). Diyabetik hasta grubunda prediyabetiklerle karşılaştırıldığında suprailak ve triseps kıvrım skorları, cilt kıvrım skoru, kalça çevresi değerleri daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). İki grubun ölçümleri arasındaki bu farkların nedeni olarak kronik hastalık süreci ilerledikçe subkutan yağ dokunun azalıp visseral yağlanmanın artması gösterilebilir. Literatürdeki az sayıda benzer çalışmada subkutan yağ dokusunu temsil eden ölçümler; çalışmamız ile benzer şekilde prediyabetik hasta grubunda yüksektir(153). Cilt kıvrımları hastaların subkutanöz yağ depoları ile ilgili daha net fikir verirken bel çevresi visseral obezite ile ilgili daha belirleyicidir(44, 153). Literatür okumalarından görüldüğü üzere cilt kıvrım kalınlıkları ile ilgili diyabetik ve prediyabetik hastalarda yapılmış çalışmalar kıtadır. Yağlanmanın visseral ya da subkutan yağ doku kaynaklı olduğunu anlamak için antropometrik ölçümler tek başına yeterli olamayabilir(153). Subkutan yağ dokusu kardiyometabolik risklere karşı koruyucu bir faktör olarak kabul edilmekte olup preDM grubunda kalça çevresinin, daha yüksek bulunması bu hasta grubu için diyabetten koruyucu bir faktör olmuş olabilir. Ancak yapılan son çalışmalar trunkal subkutan yağ dokunun yine metabolik riskler için dezavantaj sağladığını göstermiştir.(154)

DM ve preDM gruplarındaki hastaların boyun çevresi değerleri arasında anlamlı fark olup DM grubundaki hastalarda boyun çevresi değerleri daha yüksek idi ($p<0,05$). Diyabetik hastalarımızda saptanan boyun çevresindeki anlamlı yükseklik; literatürdeki az sayıda benzer nitelikteki çalışma ile desteklenmektedir. Boyun çevresi ölçümleri ile ilgili yapılmış çalışmalar boyun çevresinin visseral yağlanmayı göstermekte bel çevresi ile benzer sonuçlara sahip olduğunu bildirmiştir (155, 156). 950 non-diyabetik hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada hastalara diyabet riski hesaplanması amacıyla FINDRISK skoru hesaplanmış FINDRISK puanı yüksek olan hastaların boyun çevreleri de yüksek bulunmuştur. Boyun çevresi de tıpkı bel çevresi gibi diyabet ile yakın ilgili olarak değerlendirilmiştir(157).

Diyabetik ve prediyabetik hastalarımıza yapılmış biyokimyasal testler özelinde iki grup arasında fark yalnızca GGT seviyelerinde görülmüştür. ($p>0,05$) Bu fark istatistiksel olarak diyabetikler aleyhine anlamlı olsa da her iki grubun da ortalama GGT değerleri referans aralıkları dahilinde olması nedeniyle klinik önem taşımamaktadır(158).

Çalışmamızda kullandığımız biyokimyasal parametreler karaciğerin sentez ve eliminasyon kapasitelerini gösteren testlerdir. NAFLD ancak ileri evrelerinde biyokimyasal anormallikler göstermekte olup daha önce bahsettiğimiz gibi %80 hastada biyokimyasal bir anormallik olmaması nedeniyle çalışmamızda da hasta gruplarının her ikisinde de sonuçlar referanslar dahilinde olup birbirinden farklı değildir.($p>0,05$) (17)

Prediyabetik ve diyabetik hastalarda yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen NSS arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır($p>0,05$). Her iki grubun da ortalama NSS'lerine bakılacak olunursa;

- ✓ FLİ hem diyabetik hem prediyabetik grup için yüksek risk aralığında olup diyabetiklerde daha yüksek,
- ✓ NFS hem diyabetik hem prediyabetik grup için belirsiz zonda olup diyabetiklerde daha yüksek,
- ✓ Fib-4 hem diyabetik hem prediyabetik grup için düşük risk aralığında olup diyabetiklerde daha yüksek bulunmuştur. Nitekim istatistiksel olarak fark saptanamasa da diyabetik hasta grubunun hepatosteatoz ve fibrozis açısından riski prediyabetiklere göre yüksek olarak saptanmıştır.

Glukoz metabolizma bozukluğunun evrelerine göre hepatosteatoz ve fibrozis riskini öngörmeye çalışan yayınlar kıt olup az sayıdaki benzer çalışma hem diyabetik hem prediyabetik grubun hepatosteatoz açısından riskli olduğunu diyabetik hastaların daha yüksek riske sahip olduklarını desteklemiştir. Bu sonuçlar çalışmamızı desteklemektedir. 2020 obez nondiyabetik hastanın 10 yıl süre ile takibi sonucunda diyabet geliştiren hasta grubunun FLİ seviyeleri prediyabet geliştiren hasta grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(159). 1142 prediyabetik hastanın 3 yıl takibi sonucu elde edilen verilere göre ise FLİ skoru >60 (HS için yüksek risk) olanların diyabet geliştirme insidansı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(160). 6775 hasta ile gerçekleştirilen kesitsel bir araştırmada MAFLD kriterlerine göre hastalar diyabetik, obez metS alkolik ve viral hepatit ilişkili MAFLD olarak gruplara ayrılmış; diyabetik grubun, prediyabetiklerin dahil olduğu izole metS grup ile karşılaştırıldığında hem NFS hem de Fib-4 skoru daha yüksek bulunmuştur(161).

Çalışmamızda diyabetik ve prediyabetik hastalara ultrasonografi ile hepatosteatoz tanısı ve evrelemesi yapılmaya çalışılmıştır. Bunun sonucunda çalışmamız özelinde diyabetik hastalardaki NAFLD prevalansı %90,8 ; prediyabetik hastalardaki NAFLD prevalansı %76,5 olarak saptanmıştır. Bu rakamlar uluslararası NAFLD rehberleri ile karşılaştırıldığında çok daha yüksek olmakla birlikte (diyabetik hastalarda %55-70, prediyabetik hastalarda %59) ülkemizde glukoz metabolizma bozukluğu hastalarında NAFLD prevalansı için yapılan çalışmalar yetersizdir(29). Ancak ülkemiz NAFLD prevalansı açısından en ön sıralarda yer aldığı için çalışmamızda elde ettiğimiz rakamların doğruluk payının yüksek olduğunu savunmaktayız. Bu savımızın doğrulanması için ülkemizde yapılacak benzer prevalans çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın retrospektif formatta tasarlanması prevalans hesabı için bir kısıtlılık oluşturmıştır. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle tarama evrenindeki diyabetik ya da prediyabetik hastalar içerisinde USG'si olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmak zorunda kalmıştır. Gerçekçi bir prevalans hesabı için araştırma prospektif olarak tasarlanıp tüm DM ve preDM hastalara USG uygulanarak, süre prevalansların hesaplanması doğru olacaktır. Bu bağlamda benzer şekilde kurgulanmış prospektif çalışmaların faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Yapılan ultrasonografi incelemeleri sonucu yağlanma evresi yüksek olan hastaların sıklıkla diyabetik gruba dahil olduğu görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Benzer şekilde hiç yağlanma saptanmayan ya da erken evrelerde yağlanma görülen hastalar da sıklıkla prediyabetik gruba mensup bulunmuştur ($p<0,01$). Yapılan literatür okumalarından görüldüğü üzere diyabetik hastaların prediyabetiklerle karşılaştırıldığında HS prevalansı daha yüksek olarak görülmüştür(153). Ancak okumalarımız sırasında HS evrelerinin diyabetik ve prediyabetik hastalardaki dağılımını inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda diyabetik hastaların HS'nin ileri evreleri ile yakın birliktelik göstermesi; insülin direncine maruziyet sürecinin uzaması ile ilişkilendirilmiştir. Ancak mevcut çalışma kesitsel formatta tasarlandığı için hiperinsülinemiye maruz kalınan sürenin hepatosteatoza etkileri rakamsal olarak incelenememiştir. Aynı doğrultuda çalışmamıza sağlıklı bir kontrol grubu eklenmesi halinde gruplar arasındaki HS evrelemesi ile ilgili farkın daha net anlaşılacağı düşünülmektedir. Ancak çalışmamız bir prevalans çalışması olarak tasarlandığı için çalışmamızda sağlıklı bir kontrol grubu eklenmemiştir. Vaka kontrol çalışması olarak tasarlanan başka bir çalışmada sağlıklı bir kontrol grubu eklenerek glukoz metabolizma bozukluğunun seviyesi ile NAFLD ilişkisi daha net gözler önüne serilebilir.

Diyabetik ve prediyabetik oluşlarına göre NSS'ler arasındaki fark her ne kadar anlamlı olmasa da örneklemimize hepatosteatoz varlığına göre bakıldığında hasta gruplarının NSS'lerinin anlamlı farklılıklar gösterdiği dikkat çekmektedir. Nitekim henüz preDM dahi saptanmadan insülin direnci hepatosteatoza yol açabilir. Bu nedenle NSS bozuklukları hem preDM hem DM evrelerinde benzer biçimde görülmektedir.

USG sonucunda HS olmayan hastalar ile USG ile herhangi bir evre HS saptanan hastalar non invaziv skrolama sistemlerine göre kıyaslandığında FLİ skoru ve NFS hepatosteatoz saptanan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. ($p<0,001$) FLİ skoru KC yağlanması ile ilgili NFS ise fibrozis geliştirme riskiyle ilgili fikir vermektedir(83). Hepatosteatoz evrelerine göre skrolama sistemleri karşılaştırıldığında hepatosteatoz evrelerindeki ilerlemeye paralel olarak FLİ ve NFS anlamlı olarak artmıştır.

Diyabetik hastalarda NAFLD taraması amacıyla rehberlerce önerilen Fib-4 skoru; çalışmamızda HS olmayan hastalar ile USG ile herhangi bir evre HS saptanan hastalar

arasında farklı bulunmamıştır. ($p<0,05$) Bunun NAFLD hastalarının %80'inde biyokimyasal anormallik görülmemesi ve Fib-4 skorunun parametrelerinin çoğunun biyokimyasal değerlerden oluşmasından ileri geldiğini savunmaktayız(17). Aynı zamanda mevcut çalışma kesitsel formatta tasarlandığı için aynı hastaların zaman içerisinde değişen kan parametrelerini incelemek mümkün olmamıştır. Aynı hastaların farklı zamanlardaki kan değerleri, longitudinal formatta tasarlanan çalışmalar ile incelenir ise Fib-4 skoru bir noktada hepatosteatoz ile ilişkili bulunacaktır.

Literatürde HS evreleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunamamıştır. Biz bu çalışmamızda glukoz metabolizma bozukluğu olan hastaların antropometrik ölçümlerini yağlanma ile ilgili fikir verici olabilmesi açısından karşılaştırdık. Bu amaçla bel çevresi, boyun çevresi, bel çevresi/kalça çevresi oranı, boyun çevresi/ bel çevresi oranı ve cilt kıvrım skoru; hepatosteatozu olan ve olmayan hasta grupları için karşılaştırılmıştır. Değerlendirme sonucunda yukarıda sayılan parametrelerin tamamı evresinden bağımsız olarak yağlanma ile ilişkili bulunmuştur. Parametrelerin tamamı hepatosteatozla orantılı biçimde anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$). Elde ettiğimiz bu değerler çalışmamız için altın standart kabul edilen ultrason ile konfirmasyon testlerine tabi tutulmuştur.

Bel çevresi, boyun çevresi, bel/kalça çevresi ölçümleri NAFLD için ultrason ile korele saptanmış olup ($p<0,05$); boyun çevresi/bel çevresi ve cilt kıvrım skoru ultrasonla paralellik gösterememiştir. ($p>0,05$)

Yukarıda saydığımız antropometrik ölçümler ve orantıları uluslararası kabul görmüş non invaziv skorelama sistemleri ile korele edilmeye çalışıldığında ise FİB-4 skoru yalnızca bel çevresi/kalça çevresi oranı ile korele saptanmıştır. NFS, cilt kıvrım skoru dışındaki tüm ölçümlerimizle korele bulunmuştur. FLİ skorunun ise tüm ölçümlerle korelasyonu saptanmıştır ($p<0,001$). Bel çevresi/Kalça çevresi, tüm skorelama sistemleri ve USG ile aynı anda korelasyon gösteren tek ölçüm olarak ortaya koyulmuştur. ($p<0,001$) Ancak unutulmamalıdır ki ultrasonografi ile steatohepatit yada fibrozis tanısı konulamaz, bu nedenle yağlanmayı öngören FLİ skoru ile korelasyon çalışmamız açısından önemli bir sonlanımdır.

Bu antropometrik ölçümler ve orantıların hepatosteatozu gösterme prediktivite ve eşik değerleri hesaplanmıştır. Çalışmamızda cinsiyetler arası dağılım eşit olmadığı için eşik

değerler kadınlar ve erkekler için ayrı ayrı hesaplanamamıştır. Bu çalışmamız açısından bir kısıtlılıktır.

Boyun çevresi için 34,5cm eşik değer olarak bulunmuş bunun üzerindeki ölçümler hepatosteatozla ilişkili değerlendirilmiştir. Boyun çevresinin değeri tek başına NAFLD göstermedeki sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %91 ve %59,4 olarak hesaplanmıştır.

Bel çevresi için yapılan hesaplamalar sonucunda 92,5 cm ve üzeri bel çevresi tüm faktörlerden bağımsız olarak hepatosteatoz için riskli bulunmuş sensitivitesi %87,8 spesifitesi %59,4 olarak saptanmıştır.

Bel çevresinin kalça çevresine oranı için $>0,96$ eşik değer olarak bulunmuş bu oranın üzerindeki değerlerin hepatosteatozu göstermekteki sensitivitesi %58,5, spesifitesi %78,1 olarak hesaplanmıştır.

Boyun çevresinin bel çevresine oranı NAFLD ile negatif yönlü korelasyon göstermiş olup 0,36 oranının altındaki her oran hepatostatozla ilintili bulunmuştur. Bu oranın sensitivitesi %58,5, spesifitesi %75 olarak bulunmuş olup bel/kalça oranı ile benzer doğruluğa sahiptir.

Cilt kıvrım skoru ile ilgili de 34,8 ve üzerinde cilt kıvrım skoru NAFLD ile ilişkili bulunmuş sensitivitesi %34,1 spesifitesi %87,5 olarak görülmüştür.

Eşik değerler hesaplandıktan sonra ultrason ile hepatosteatoz saptanan ve saptanmayan hastaların antropometrik ölçümleri eşik değerin altında ve üzerinde kalanlar olacak şekilde karşılaştırılmıştır. Hepatosteatozu olan hastaların hemen hepsinin ölçüm değerleri eşik değerlerin üzerinde bulunmuş yalnızca boyun/bel çevresi oranı HS olan hasta grubunda anlamlı farklılık gösterememiştir. Bu veriler ile saptanan eşik değerlerin glukoz metabolizma bozukluğuna sahip hastalarda NAFLD tarama testi olarak birinci basamak sağlık sistemlerine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz antropometrik ölçümler içinde yüksek sensitivite ve yüksek spesifiteyi aynı anda sağlayabilen bir parametre bulunamamıştır. Ölçümlerimizden boyun çevresi ve bel çevresi yüksek sensitivite göstermiş olup yalancı pozitifleri ayırt etme

gücü düşüktür. Cilt kıvrım skorunun, bel/kalça çevresi oranının, boyun/bel çevresi oranının ise spesifitesi yüksek, sensivitesi düşük saptanmış olup yalancı negatiflik riski yüksek hasta grubudur yani gerçek hastaları kaçırma riski barındırır. Tarama testi olarak kullanımları zor olmaktadır.

Tarama testleri genel olarak sensivitesi yüksek (PPV yüksek) gruplardan seçilir. Bu bağlamda çalışmamızda pozitif prediktif değeri yüksek bulunmuş olan bel çevresi ve boyun çevresi tarama testi olarak önerilebilir konumdadır. İdeal tarama testlerinin hem sensivitesi hem spesfitesinin yüksek olması istendiği düşünülecek olur ise çalışmamızda tek başına bu koşulları sağlayan bir parametre yoktur; ancak antropometrik ölçümlerin kombinasyonları glukoz metabolizma hastalarında NAFLD öngörmek adına kullanışlı olabilir. Bunun için kombinasyon değerlerinin prediktivitesini hesaplayan ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabet ve NAFLD'nin ülkemizde gittikçe artan insidansı ve yüksek prevalansı her geçen gün polikliniklerde karşımıza gelen NAFLD hasta sayısını artıracaktır. NAFLD'nin progresif seyretmesi ve komplikasyonların hayati önemde oluşu erken aşamalarda saptanmasını önemli kılmaktadır. Bu bağlamda özellikle birinci basamak hekimlerine önemli bir iş yükü oluşturmaktadır.

Çalışmamız sonucunda diyabetik hastaların neredeyse tamamı prediyabetik hastaların üçte ikisi NAFLD olarak saptandı. Bu yüksek oran NAFLD'nin diyabetin bir komplikasyonu olarak tarama kapsamına alınması gerekliliğini gözler önüne sermekte olup benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın önemli bir dezavantajı altın standart tanı aracı olarak USG kullanılması olup özellikle ileri evre yağlanma saptanan hastaların gerçek histopatolojik evrelemedeki yerini bilemeyişimizdir. Bu anlamda da fibrozis öngörmeye yarayan NFS ve Fib-4 skorunun ultrasonla yada diğer antropometrik ölçümlerle konfirme edilmeye çalışılması ideal değildir. Ancak çalışmamız birinci basamağa tarama anlamında katkı sağlaması kurgulanmış olup fibrozisi değil öncelikle hepatosteatozu öngörmeyi hedeflediğimiz düşünülürse antropometrik ölçümlerimizin FLİ skoru ve ultrason ile korele olması bu değerlerimizi hepatosteatoz özelinde kullanışlı bir hale sokmaktadır.

Birinci basamak hekimleri olarak fibrozisi öngörmek için rehberlerce önerilen FİB-4 skorunu kullanırken; hepatosteatozu erken evrelerde yakalayabilmek adına sunduğumuz antropometrik ölçümlerin yeni bir alternatif olabileceğini düşünüyoruz. Ancak bu çıktıların öneri olarak değer görebilmesi için saha ve gerçek yaşam verilerine ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdan elde edilen veriler ışığında anlamlı bulunan antropometrik ölçümlerin glukoz metabolizma bozukluğu olan hastalarda hepatosteatozu öngörmek amacıyla özellikle birinci basamak hekimlerinin kullanımı için kolay ulaşılabilir, kolay tekrarlanabilir tarama testleri olarak; tek başına ve ya kombinasyon olarak kullanımı değerlendirilmelidir.

NAFLD ile ilgili güncel konulardan biri de terminoloji değişikliği olup NAFLD tanımı yerine MAFLD kullanılması söz konusudur. Bu çalışmada da görüldüğü üzere NAFLD glukoz metabolizma bozukluğu ile sıkı bir ilişki içerisinde; MAFLD terimi bizi sorumlu mekanizmadan uzaklaştırmış olup erken evre hastaların gözden kaçmasına neden olabilecektir. Benzer bir nedenle ana patofizyolojik yoldan uzaklaşılması nedeniyle MAFLD biz hekimleri tedavi açısından da dezavantajlı konuma sokacaktır. Çalışmamız sonucunda glukoz metabolizma bozukluğu özelinde NAFLD/MAFLD terminolojisi arasındaki farkları avantaj ve dezavantajları inceleyen çalışmalara ihtiyaç olacağını düşündük.

Birinci basamak hekimleri olarak bizler koruyucu hekimliği ön planda tutmaktayız. Çalışmamız sonucunda bu önemli toplum sağlığı sorunu karşısında uyanık olunmasının ve tarama yöntemleri ile riskli hasta grubunun belirlenmesinin önemini vurgulamak istiyoruz.

Aile hekimliğinin toplum yönelimli olması ve biyopsikosozal yaklaşımı; aile hekimlerini NAFLD için hatalı yaşam tarzları ve ailede NAFLD öyküleri olan riskli popülasyonu yakalamak, taramak ve gerekli müdahaleleri yapabilmek adına avantajlı bir konuma sokmaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. Huang T, Behary J, Zekry AJImj. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. 2020;50(9):1038-47.
2. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clinic proceedings. 1980;55(7):434-8.
3. Drew L. Fatty liver disease: turning the tide. Nature. 2017;550(7675):S101-S.
4. Brunt EM, Wong VW-S, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. 2015;1(1):1-22.
5. Cariou B, Byrne CD, Loomba R, Sanyal AJJD, Obesity, Metabolism. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature review. 2021;23(5):1069-83.
6. VAKFI TD. NASH ÇALIŞTAY SONUÇ RAPORU 2018.
7. Chen K, Sng WK, Quah JH, Liu J, Chong BY, Lee HK, et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes mellitus. PloS one. 2020;15(8):e0236977.
8. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. Journal of hepatology. 2015;62(1 Suppl):S47-64.
9. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology (Baltimore, Md). 2018;67(1):328-57.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology (Baltimore, Md). 2012;55(6):2005-23.

11. Bianco C, Romeo S, Petta S, Long MT, Valenti L. MAFLD vs NAFLD: Let the contest begin! *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2020;40(9):2079-81.
12. Mantovani A. MAFLD vs NAFLD: Where are we? *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2021;53(10):1368-72.
13. Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, Yoshinaga S, et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2020;40(12):3018-30.
14. Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, Liu Y, Liu S, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2020;40(9):2082-9.
15. Değertekin B, Tozun N, Demir F, Söylemez G, Parkan Ş, Gürtay E, et al. The Changing Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Turkey in the Last Decade. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2021;32(3):302-12.
16. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2021;18(4):223-38.
17. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1851-64.
18. Schuppan D, Surabattula R, Wang XY. Determinants of fibrosis progression and regression in NASH. *Journal of hepatology*. 2018;68(2):238-50.
19. Haldar D, Kern B, Hodson J, Armstrong MJ, Adam R, Berlakovich G, et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. *Journal of hepatology*. 2019;71(2):313-22.
20. Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinics in liver disease*. 2018;22(1):23-37.

21. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-80.
22. Younossi ZM. The epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical liver disease*. 2018;11(4):92-4.
23. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2019;71(4):793-801.
24. Rajput R, Ahlawat P. Prevalence and predictors of non-alcoholic fatty liver disease in prediabetes. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2019;13(5):2957-60.
25. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2018;67(1):123-33.
26. Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression From NAFLD to NASH. *Transplantation*. 2019;103(1):e1-e13.
27. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug metabolism reviews*. 2017;49(2):197-211.
28. Chartampilas E. Imaging of nonalcoholic fatty liver disease and its clinical utility. *Hormones (Athens, Greece)*. 2018;17(1):69-81.
29. DERNEĞİ TKA. ALKOL DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAFLD) KLİNİK REHBERİ. 2021.
30. Angulo P. Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010;51(2):373-5.
31. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *Jama*. 2020;323(12):1175-83.
32. Bedossa P. Histological Assessment of NAFLD. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(5):1348-55.

33. Dewidar B, Kahl S, Pafili K, Roden M. Metabolic liver disease in diabetes - From mechanisms to clinical trials. *Metabolism: clinical and experimental*. 2020;111s:154299.
34. DERNEĞİ TEVM. OBEZİTE TANI VE TEDAVİ KILAVUZU. 2019.
35. Xian YX, Weng JP, Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chinese medical journal*. 2020;134(1):8-19.
36. Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, Bönhof GJ, Karusheva Y, Antoniou S, et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019;7(9):684-94.
37. Younes R, Bugianesi E. NASH in Lean Individuals. *Seminars in liver disease*. 2019;39(1):86-95.
38. Qureshi K, Abrams GA. Prevalence of biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease in severely obese subjects without metabolic syndrome. *Clinical obesity*. 2016;6(2):117-23.
39. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Seminars in liver disease*. 2001;21(1):17-26.
40. Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit model". *World journal of gastroenterology*. 2018;24(27):2974-83.
41. Rosso C, Kazankov K, Younes R, Esmaili S, Marietti M, Sacco M, et al. Crosstalk between adipose tissue insulin resistance and liver macrophages in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2019;71(5):1012-21.
42. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, Ciocoiu M, Lacatusu CM, Maranduca MA, et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Journal of diabetes research*. 2020;2020:3920196.
43. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2021;137:111315.

44. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2010;11(1):11-8.
45. Zhou J, Zhang N, Aldhahrani A, Soliman MM, Zhang L, Zhou F. Puerarin ameliorates nonalcoholic fatty liver in rats by regulating hepatic lipid accumulation, oxidative stress, and inflammation. *Frontiers in immunology*. 2022;13:956688.
46. Tilg H, Hotamisligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology*. 2006;131(3):934-45.
47. Masarone M, Federico A, Abenavoli L, Loguercio C, Persico M. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. *Reviews on recent clinical trials*. 2014;9(3):126-33.
48. Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S, Nishiguchi S, Higuchi K. Metabolic Syndrome and Sarcopenia. *Nutrients*. 2021;13(10).
49. Mundi MS, Velapati S, Patel J, Kellogg TA, Abu Dayyeh BK, Hurt RT. Evolution of NAFLD and Its Management. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020;35(1):72-84.
50. Karkucinska-Wieckowska A, Simoes ICM, Kalinowski P, Lebieczinska-Arciszewska M, Zieniewicz K, Milkiewicz P, et al. Mitochondria, oxidative stress and nonalcoholic fatty liver disease: A complex relationship. *European journal of clinical investigation*. 2022;52(3):e13622.
51. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2018;15(1):11-20.
52. Schuster S, Cabrera D, Arrese M, Feldstein AE. Triggering and resolution of inflammation in NASH. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2018;15(6):349-64.
53. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism: clinical and experimental*. 2016;65(8):1038-48.
54. Chen Z, Tian R, She Z, Cai J, Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free radical biology & medicine*. 2020;152:116-41.

55. Lau LHS, Wong SH. Microbiota, Obesity and NAFLD. *Advances in experimental medicine and biology*. 2018;1061:111-25.
56. Forlano R, Mullish BH, Roberts LA, Thursz MR, Manousou P. The Intestinal Barrier and Its Dysfunction in Patients with Metabolic Diseases and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(2).
57. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *Journal of hepatology*. 2018;68(2):268-79.
58. Amzoloni AM, Fortofoiu M, Tudorica-Micu SE, Fortofoiu MC, Neagoe D, Popescu M, et al. Genetic Factors Involved in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Current health sciences journal*. 2015;41(4):297-301.
59. Masoodi M, Gastaldelli A, Hyötyläinen T, Arretxe E, Alonso C, Gaggini M, et al. Metabolomics and lipidomics in NAFLD: biomarkers and non-invasive diagnostic tests. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2021;18(12):835-56.
60. Rinella ME, Noureddin M. STELLAR 3 and STELLAR 4: Lessons from the fall of Icarus. *Journal of hepatology*. 2020;73(1):9-11.
61. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Current pharmaceutical design*. 2018;24(38):4574-86.
62. Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical medicine (London, England)*. 2018;18(3):245-50.
63. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2012;55(1):77-85.
64. Kohut T, Shah A, Russo P, Panganiban J. Autoimmune Antibodies in Children and Adolescents With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2022;75(3):264-8.
65. Verhaegh P, Bavalia R, Winkens B, Masclee A, Jonkers D, Koek G. Noninvasive Tests Do Not Accurately Differentiate Nonalcoholic Steatohepatitis From Simple Steatosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2018;16(6):837-61.

66. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *Journal of hepatology*. 2018;68(2):305-15.
67. He L, Deng L, Zhang Q, Guo J, Zhou J, Song W, et al. Diagnostic Value of CK-18, FGF-21, and Related Biomarker Panel in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed research international*. 2017;2017:9729107.
68. Heyens LJM, Busschots D, Koek GH, Robaeys G, Francque S. Liver Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: From Liver Biopsy to Non-invasive Biomarkers in Diagnosis and Treatment. *Frontiers in medicine*. 2021;8:615978.
69. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011;54(3):1082-90.
70. İmamoğlu F, İmamoğlu Ç, Çiledağ N, Arda K, Tola MDJMJoMSKU. C. Classification of hepatosteatosi with ultrasonography and analysis of the effect of hepatosteatosi degree on the liver function tests. 2015;2(23-28).
71. Zwiebel WJ. Sonographic diagnosis of diffuse liver disease. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 1995;16(1):8-15.
72. Steinmaurer HJ, Jirak P, Walchshofer J, Clodi PH. [Accuracy of sonography in the diagnosis of diffuse liver parenchymal diseases--comparison of sonography and liver histology]. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. 1984;5(3):98-103.
73. Tapper EB, Loomba R. Noninvasive imaging biomarker assessment of liver fibrosis by elastography in NAFLD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2018;15(5):274-82.
74. Ozturk A, Olson MC, Samir AE, Venkatesh SK. Liver fibrosis assessment: MR and US elastography. *Abdominal radiology (New York)*. 2022;47(9):3037-50.
75. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, Lee JA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2021;75(4):770-85.

76. Wong VW, Adams LA, de Lédinghen V, Wong GL, Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2018;15(8):461-78.
77. Bydder GM, Chapman RW, Harry D, Bassan L, Sherlock S, Kreel L. Computed tomography attenuation values in fatty liver. *The Journal of computed tomography*. 1981;5(1):33-5.
78. Lubner MG, Graffy PM, Said A, Watson R, Zea R, Malecki KM, et al. Utility of Multiparametric CT for Identification of High-Risk NAFLD. *AJR American journal of roentgenology*. 2021;216(3):659-68.
79. Lai M, Afdhal NH. Liver Fibrosis Determination. *Gastroenterology clinics of North America*. 2019;48(2):281-9.
80. Younes R, Caviglia GP, Govaere O, Rosso C, Armandi A, Sanavia T, et al. Long-term outcomes and predictive ability of non-invasive scoring systems in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2021;75(4):786-94.
81. Bayrak M. Non-invasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: impact of age and other risk factors. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2020;23(5):1275-82.
82. Biberici Keskin E, Coban G. Evaluation of Liver Biopsy Findings and Comparison with Noninvasive Fibrosis Scores in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Medeniyet medical journal*. 2019;34(4):354-9.
83. Segura-Azuara N, Varela-Chinchilla CD, Trinidad-Calderón PA. MAFLD/NAFLD Biopsy-Free Scoring Systems for Hepatic Steatosis, NASH, and Fibrosis Diagnosis. *Frontiers in medicine*. 2021;8:774079.
84. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC gastroenterology*. 2006;6:33.
85. Lee J, Cho YK, Kang YM, Kim HS, Jung CH, Kim HK, et al. The Impact of NAFLD and Waist Circumference Changes on Diabetes Development in Prediabetes Subjects. *Scientific reports*. 2019;9(1):17258.

86. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;45(4):846-54.
87. Sumida Y, Yoneda M, Tokushige K, Kawanaka M, Fujii H, Yoneda M, et al. FIB-4 First in the Diagnostic Algorithm of Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in the Era of the Global Metabodemic. *Life (Basel, Switzerland)*. 2021;11(2).
88. Jung J, Loomba RR, Imajo K, Madamba E, Gandhi S, Bettencourt R, et al. MRE combined with FIB-4 (MEFIB) index in detection of candidates for pharmacological treatment of NASH-related fibrosis. *Gut*. 2021;70(10):1946-53.
89. Kim BK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2010;30(4):546-53.
90. Ajmera V, Kim BK, Yang K, Majzoub AM, Nayfeh T, Tamaki N, et al. Liver Stiffness on Magnetic Resonance Elastography and the MEFIB Index and Liver-Related Outcomes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participants. *Gastroenterology*. 2022;163(4):1079-89.e5.
91. Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee QM, Bossuyt PM, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2021;41(2):261-70.
92. Yip TC, Ma AJ, Wong VW, Tse YK, Chan HL, Yuen PC, et al. Laboratory parameter-based machine learning model for excluding non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the general population. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;46(4):447-56.
93. Kupčová V, Fedelešová M, Bulas J, Kozmonová P, Turecký L. Overview of the Pathogenesis, Genetic, and Non-Invasive Clinical, Biochemical, and Scoring Methods in the Assessment of NAFLD. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(19).

94. Angelini G, Panunzi S, Castagneto-Gissey L, Pellicanò F, De Gaetano A, Pompili M, et al. Accurate liquid biopsy for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis. *Gut*. 2022.
95. Geier A, Tiniakos D, Denk H, Trauner M. From the origin of NASH to the future of metabolic fatty liver disease. *Gut*. 2021;70(8):1570-9.
96. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *Journal of hepatology*. 2017;67(4):829-46.
97. Pugliese N, Plaz Torres MC, Petta S, Valenti L, Giannini EG, Aghemo A. Is there an 'ideal' diet for patients with NAFLD? *European journal of clinical investigation*. 2022;52(3):e13659.
98. Yaskolka Meir A, Rinott E, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Rosen P, et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised controlled trial. *Gut*. 2021;70(11):2085-95.
99. Mardinoglu A, Wu H, Bjornson E, Zhang C, Hakkarainen A, Räsänen SM, et al. An Integrated Understanding of the Rapid Metabolic Benefits of a Carbohydrate-Restricted Diet on Hepatic Steatosis in Humans. *Cell metabolism*. 2018;27(3):559-71.e5.
100. Drinda S, Grundler F, Neumann T, Lehmann T, Steckhan N, Michalsen A, et al. Effects of Periodic Fasting on Fatty Liver Index-A Prospective Observational Study. *Nutrients*. 2019;11(11).
101. Kord-Varkaneh H, Salehi-Sahlabadi A, Tinsley GM, Santos HO, Hekmatdoost A. Effects of time-restricted feeding (16/8) combined with a low-sugar diet on the management of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2023;105:111847.
102. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646.
103. Younossi ZM, Corey KE, Lim JK. AGA Clinical Practice Update on Lifestyle Modification Using Diet and Exercise to Achieve Weight Loss in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;160(3):912-8.

104. Babu AF, Csader S, Lok J, Gómez-Gallego C, Hanhineva K, El-Nezami H, et al. Positive Effects of Exercise Intervention without Weight Loss and Dietary Changes in NAFLD-Related Clinical Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;13(9).
105. Kumar J, Memon RS, Shahid I, Rizwan T, Zaman M, Menezes RG, et al. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis and evidence map. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2021;53(1):44-51.
106. Luizon MR, Eckalbar WL, Wang Y, Jones SL, Smith RP, Laurance M, et al. Genomic Characterization of Metformin Hepatic Response. *PLoS genetics*. 2016;12(11):e1006449.
107. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2016;64(6):1388-402.
108. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *The New England journal of medicine*. 2010;362(18):1675-85.
109. Smith U. Pioglitazone: mechanism of action. *International journal of clinical practice Supplement*. 2001(121):13-8.
110. Lian J, Fu J. Pioglitazone for NAFLD Patients With Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:615409.
111. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2017;177(5):633-40.
112. Chalasani NP, Sanyal AJ, Kowdley KV, Robuck PR, Hoofnagle J, Kleiner DE, et al. Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design. *Contemporary clinical trials*. 2009;30(1):88-96.
113. Lin X, Mai M, He T, Huang H, Zhang P, Xia E, et al. Efficiency of ursodeoxycholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2022;16(6):537-45.

114. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2015;385(9972):956-65.
115. Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, Denimal D, Bouillet B, Fourmont C, et al. Effect of Liraglutide Therapy on Liver Fat Content in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The Lira-NAFLD Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(2):407-15.
116. Kalopitas G, Antza C, Doundoulakis I, Siargkas A, Kouroumalis E, Germanidis G, et al. Impact of Silymarin in individuals with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif). 2021;83:111092.
117. Singh S, Osna NA, Kharbanda KK. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(36):6549-70.
118. Du J, Ma YY, Yu CH, Li YM. Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(2):569-77.
119. Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Diaz J, Gil A. Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(6).
120. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *Journal of gastroenterology*. 2018;53(3):362-76.
121. Fakhry TK, Mhaskar R, Schwitalla T, Muradova E, Gonzalvo JP, Murr MM. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2019;15(3):502-11.
122. Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R, Bena J, Fayazzadeh H, Singh T, et al. Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *Jama*. 2021;326(20):2031-42.

123. Fassio E, Alvarez E, Domínguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2004;40(4):820-6.
124. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *Journal of hepatology*. 2013;59(3):550-6.
125. Reddy YK, Marella HK, Jiang Y, Ganguli S, Snell P, Podila PSB, et al. Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Study With Paired Liver Biopsies. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2020;10(3):245-54.
126. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sørensen TI, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut*. 2004;53(5):750-5.
127. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*. 2000;118(6):1117-23.
128. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2010;51(5):1820-32.
129. Valenti L, Dongiovanni P, Fargion S. Diagnostic and therapeutic implications of the association between ferritin level and severity of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*. 2012;18(29):3782-6.
130. Severson TJ, Besur S, Bonkovsky HL. Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: A systematic clinical review. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(29):6742-56.
131. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1611-25.e12.
132. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2017;65(5):1557-65.

133. Younossi Z, Henry L. Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. *Gastroenterology*. 2016;150(8):1778-85.
134. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism: clinical and experimental*. 2019;92:82-97.
135. Li M, Li X, Lu Y. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Metabolic Diseases. *Endocrinology*. 2018;159(7):2670-5.
136. Wijarnpreecha K, Lou S, Panjawatanan P, Cheungpasitporn W, Pungpapong S, Lukens FJ, et al. Association between diastolic cardiac dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2018;50(11):1166-75.
137. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020;69(9):1691-705.
138. Orci LA, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballol B, Sapena V, Colucci N, Torres F, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2022;20(2):283-92.e10.
139. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(4):643-54.e1-9; quiz e39-40.
140. Derneği TEvM. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022.
141. Federation ID. IDF Diabetes Atlas. 2021.

142. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* (London, England). 2012;379(9833):2279-90.
143. Vakfı TD. Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2020.
144. García-Compeán D, Villarreal-Pérez JZ, Cavazos MEO, Lavallo-Gonzalez FJ, Borjas-Almaguer OD, Del Cueto-Aguilera AN, et al. Prevalence of liver fibrosis in an unselected general population with high prevalence of obesity and diabetes mellitus. Time for screening? *Annals of hepatology*. 2020;19(3):258-64.
145. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;126(2):460-8.
146. Barb D, Repetto EM, Stokes ME, Shankar SS, Cusi K. Type 2 diabetes mellitus increases the risk of hepatic fibrosis in individuals with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2021;29(11):1950-60.
147. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2016;64(1):73-84.
148. Pang Y, Kartsonaki C, Turnbull I, Guo Y, Clarke R, Chen Y, et al. Diabetes, Plasma Glucose, and Incidence of Fatty Liver, Cirrhosis, and Liver Cancer: A Prospective Study of 0.5 Million People. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2018;68(4):1308-18.
149. Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. *Diabetes care*. 2017;40(3):419-30.
150. Arrese M, Barrera F, Triantafilo N, Arab JP. Concurrent nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: diagnostic and therapeutic considerations. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2019;13(9):849-66.
151. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2006;43(6):1317-25.
152. Hu H, Kawasaki Y, Kuwahara K, Nakagawa T, Honda T, Yamamoto S, et al. Trajectories of body mass index and waist circumference before the onset of diabetes among people with prediabetes. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2020;39(9):2881-8.

153. Kolluru K, Giri A, Kumar S, Acharya S, Agrawal S, Wanjari A, et al. Association of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease With Various Anthropometric Parameters in Pre-diyabetes in Comparison With Diyabetes and Control: A Single Tertiary Care Center Study. *Cureus*. 2022;14(7):e27130.
154. Patel P, Abate N. Body fat distribution and insulin resistance. *Nutrients*. 2013;5(6):2019-27.
155. Anothaisintawee T, Sansanayudh N, Thamakaison S, Lertrattananon D, Thakkinstian A. Neck Circumference as an Anthropometric Indicator of Central Obesity in Patients with Prediyabetes: A Cross-Sectional Study. *BioMed research international*. 2019;2019:4808541.
156. Hakan Gülmez AK. Metabolik sendromu olan hastalarda visseral yağlanma oranı ve boyun çevresi arasındaki ilişki. *Genel Tıp Dergisi*. 2017;Genel Tıp Derg 2017;27(1):15-22.
157. Volaco A, Martins CM, Soares JQ, Cavalcanti AM, Moyses ST, Filho RP, et al. Neck Circumference and its Correlation to Other Anthropometric Parameters and Finnish Diyabetes Risk Score (FINDRISC). *Current diyabetes reviews*. 2018;14(5):464-71.
158. BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ BAD. BİYOKİMYA LABORATUVARI TEST REHBERİ. 2021.
159. Cuthbertson DJ, Koskinen J, Brown E, Magnussen CG, Hutri-Kähönen N, Sabin M, et al. Fatty liver index predicts incident risk of prediyabetes, type 2 diyabetes and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Annals of medicine*. 2021;53(1):1256-64.
160. Franch-Nadal J, Caballeria L, Mata-Cases M, Mauricio D, Giraldez-García C, Mancera J, et al. Fatty liver index is a predictor of incident diyabetes in patients with prediyabetes: The PREDAPS study. *PloS one*. 2018;13(6):e0198327.
161. Park H, Yoon EL, Kim M, Lee J, Kim JH, Cho S, et al. Comparison of diagnostic performance between FIB-4 and NFS in metabolic-associated fatty liver disease era. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2022;52(3):247-54.