



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NON-DİYABETİK MASLD HASTALARINDA OGTT T-AUC
ÖLÇÜMLERİNİN TANISAL DEĞERİ ve ELASTOGRAFİ CAP
SKORU İLE İLİŞKİSİ**

Hazırlayan

Dr. Erhan HAMZAÇEBİ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman

Doç. Dr. Hakan ŞİVGİN

TOKAT

2025



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NON-DİYABETİK MASLD HASTALARINDA OGTT T-AUC
ÖLÇÜMLERİNİN TANISAL DEĞERİ ve ELASTOGRAFİ CAP
SKORU İLE İLİŞKİSİ**

Hazırlayan

Dr. Erhan HAMZAÇEBİ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman

Doç. Dr. Hakan ŞIVGIN

TOKAT

2025

ONAY SAYFASI

Gaziosmanpaşa Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi Dr. Erhan Hamzaçebi'nin 'MASLD HASTALARINDA OGTT T-AUC ÖLÇÜMLERİNİN TANISAL DEĞERİ VE ELASTOGRAFİ CAP SKORU İLE İLİŞKİSİ' başlıklı **25-MOBAEK-128** nolu tez konusu Gaziosmanpaşa Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığınca görüşülmüş ve **11.04.2025** tarihli kararı ile uygun görülmüştür.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan, akademik ve klinik vizyonumun gelişmesinde büyük katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Abdullah Özgür YENİOVA'ya;

Tez çalışmamın planlanmasından sonuçlandırılmasına kadar geçen her aşamada, değerli vaktini ve birikimini cömertçe paylaşan, bilimsel titizliği ve çalışma disipliniyle bana örnek olan, her zaman yanımda hissettiğim kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. Hakan ŞIVGIN'a;

Tezimin istatistiksel analiz sürecinde bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, analizlerin yapılması ve yorumlanması konusunda bana yol gösteren ve çok şey öğreten değerli hocam Dr. Ahmet Burak Gürpınar'a;

Asistanlık sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim, mesleki gelişimimde emeği geçen Anabilim Dalımızın tüm değerli hocalarına ve kader birliği yaptığım, omuz omuza çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugüne gelmemde en büyük pay sahibi olan, hayatımın her döneminde maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, fedakâr annem Hayrunnisa HAMZAÇEBİ ve babam Hasanali HAMZAÇEBİ'ye; varlığıyla bana güç veren sevgili kardeşim Kağan HAMZAÇEBİ'ye minnettarım.

Ve hayat arkadaşım... Bu zorlu ve yoğun süreçte sabrı, anlayışı ve sevgisiyle her daim yanımda olan, desteğiyle yükümü hafifleten kıymetli eşim Rabia HAMZAÇEBİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın birincil amacı, diyabet tanısı olmayan Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD) olan bireylerde, Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sırasında elde edilen toplam glisemik yükün (t-AUC) tanısal değerini belirlemek ve bu ölçümlerin Transient Elastografi (FibroScan) ile saptanan karaciğer yağlanma derecesi (CAP skoru) ile ilişkisini incelemektir. İkincil amaç ise t-AUC ve diğer metabolik risk faktörlerinin MASLD varlığını öngörmedeki bağımsız etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel ve prospektif nitelikteki bu çalışmaya, diyabet ve alkol kullanım öyküsü olmayan toplam 135 katılımcı (MASLD, Var=76, Yok=59) dahil edilmiştir. Katılımcılara 75-gr standart OGTT uygulanarak trapezoidal yöntemle t-AUC değerleri hesaplanmıştır. Karaciğer steatozu ve fibrozis derecesi, Vibrasyon Kontrollü Transient Elastografi (FibroScan) yöntemiyle kantitatif olarak ölçülmüştür. Veriler Mann-Whitney U, Spearman korelasyon ve tek ve çok değişkenli lojistik regresyon testleri ile analiz edilmiştir.

Bulgular: MASLD grubunda t-AUC değerleri, MASLD olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (Medyan: 264.4 vs 234.8 mg/dL·saat, $p < 0.001$). t-AUC değerleri ile karaciğer yağlanma derecesini gösteren CAP skoru arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon izlenmiştir ($r = 0.509$, $p < 0.001$). ROC analizinde t-AUC için belirlenen 242.9 mg/dL·saat eşik değerinin duyarlılığı %73.7, özgüllüğü %61.0 olarak bulunmuştur. Ancak çok değişkenli analizde t-AUC bağımsız yordayıcı etkisini yitirirken ($p = 0.556$); Bel Çevresi (OR: 1.244, $p < 0.001$) ve GGT (OR: 1.100, $p = 0.007$) MASLD varlığı için en güçlü bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamız, diyabetik olmayan MASLD hastalarında postprandial glukoz yükünün (t-AUC) arttığını ve karaciğer yağlanma şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Buna rağmen, glukoz intoleransı tek başına bir neden olmaktan ziyade visceral obezitenin bir yansımasıdır. Klinik pratikte MASLD risk taramasında bel çevresi ve GGT ölçümü, t-AUC hesaplamasına göre daha güçlü ve bağımsız birer belirteçtir.

Anahtar Kelimeler: MASLD, Oral Glukoz Tolerans Testi, t-AUC, Transient Elastografi, CAP Skoru, İnsülin Direnci.

ABSTRACT

Objective: The primary aim of this study was to determine the diagnostic value of total glycemic load (t-AUC) obtained during the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) in non-diabetic individuals with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) and to investigate the relationship between these measurements and the degree of liver steatosis (CAP score) assessed by Transient Elastography (FibroScan). The secondary aim was to evaluate the independent effects of t-AUC and other metabolic risk factors in predicting the presence of MASLD.

Materials and Methods: A total of 135 participants (MASLD=76, Non-MASLD=59) without a history of diabetes or alcohol consumption were included in this cross-sectional and prospective study. A standard 75-g OGTT was administered to the participants, and t-AUC values were calculated using the trapezoidal method. The degree of liver steatosis and fibrosis was quantitatively measured using Vibration-Controlled Transient Elastography (FibroScan). Data were analyzed using Mann-Whitney U, Spearman correlation, and multivariate logistic regression tests.

Results: The t-AUC values in the MASLD group were found to be statistically significantly higher compared to the non-MASLD group (Median: 264.4 vs 234.8 mg/dL·h, $p < 0.001$). A positive and significant correlation was observed between t-AUC levels and the CAP score indicating the degree of liver steatosis ($r = 0.509$, $p < 0.001$). In ROC analysis, the sensitivity and specificity of the 242.9 mg/dL·h cut-off value determined for t-AUC were 73.7% and 61.0%, respectively. However, while t-AUC lost its independent predictive effect in multivariate analysis ($p = 0.556$), Waist Circumference (OR: 1.244, $p < 0.001$) and GGT (OR: 1.100, $p = 0.007$) were identified as the strongest independent risk factors for the presence of MASLD.

Conclusion: Our study demonstrated that postprandial glucose load (t-AUC) is increased in non-diabetic MASLD patients and is associated with the severity of liver steatosis. Nevertheless, glucose intolerance appears to be a reflection of visceral obesity rather than a sole cause. In clinical practice, waist circumference and GGT measurement are stronger and more independent markers than t-AUC calculation for MASLD risk screening.

Keywords: MASLD, Oral Glucose Tolerance Test, t-AUC, Transient Elastography, CAP Score, Insulin Resistance.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	D
TEŞEKKÜR	E
ÖZET	I
ABSTRACT	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR	VI
TABLolar DİZİNİ	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ STEATOTİK KARACİĞER HASTALIĞI (MASLD)	3
2.1.1. Tanım ve Terminoloji Değişimi: NAFLD'den MASLD'ye ve Güncel Olarak MASLD'ye Geçiş Süreci	3
2.1.2. Epidemiyoloji: Dünyada ve Türkiye'de MASLD sıklığı	4
2.1.3. Etyopatogenez ve Risk Faktörleri	5
2.1.3.1. İnsülin Direnci ve De Novo Lipogenez	6
2.1.3.2. Obezite ve Viseral Yağlanma	6
2.1.3.3. Postprandial Hiperglisemi ve Glukotoksosite	6
2.1.3.4. Lipotoksosite ve Oksidatif Stres	7
2.1.3.5. Diğer Risk Faktörleri	7
2.1.4. Klinik Bulgular ve Doğal Seyir.	7
2.1.4.1. Klinik Bulgular	7
2.1.4.2. Doğal Seyir	8
2.1.5. Tanı Yöntemleri:	9
2.1.5.1. Karaciğer Biyopsisi	9
2.1.5.2. Görüntüleme Yöntemleri	9
2.1.5.3. Biyokimyasal ve Metabolik Değerlendirme	11
2.2. KARACİĞER YAĞLANMASI VE FİBROZİSİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE NON-İNVAZİV YÖNTEMLER	12
2.2.1. Transient Elastografi (FibroScan) Prensipleri	12
2.2.2. Kontrollü Atenuasyon Parametresi (CAP - Controlled Attenuation Parameter)	13
2.2.2.1. CAP Skorunun Fiziksel Temeli ve Ölçümü (dB/m)	13
2.2.2.2. Karaciğer Steatoz Derecelendirmesinde CAP Eşik Değerleri	13
2.2.2.3. CAP Ölçümünü Etkileyen Faktörler (Vücut Kitle İndeksi, Cilt-Kapsül Mesafesi vb.)	14
2.2.3. Karaciğer Sertlik Ölçümü (LSM) ve Fibrozis Evrelemesi	15

2.3.	NON-İNVAZİV TESTLERİN KADEMELİ KULLANIMI VE FIB-4 SKORUNUN ROLÜ	16
2.4.	GLUKOZ METABOLİZMASI VE İNSÜLİN DİRENCİ FİZYOLOJİSİ	16
2.4.1.	Glukoz Homeostazi: Karaciğer, Pankreas ve Kas Dokusu İlişkisi	17
2.4.2.	İnsülin Direnci Mekanizmaları: Hepatik İnsülin Direnci vs. Periferik İnsülin Direnci	17
2.4.3.	İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi	18
2.4.3.1.	HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance)	18
2.4.3.2.	C-Peptid ve İnsülin Düzeylerinin Önemi	18
2.4.3.3.	Hiperinsülinemik Öglisemik Clamp (Altın Standart)	19
2.5.	ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ (OGTT) VE GLUKOZ EĞRİLERİ	19
2.5.1.	OGTT Uygulama Protokolü ve Endikasyonları	19
2.5.2.	Glukoz Toleransının Sınıflandırılması: Normal, Bozulmuş Açlık Glukozu, Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Diyabet	20
2.5.3.	OGTT Sırasında Glukoz Eğri Tipleri: Monofazik, Bifazik Eğriler ve Klinik Anlamları	20
2.5.4.	Glukoz Eğrisi Altında Kalan Alan (AUC) Hesaplamaları	21
2.5.4.1.	Trapezoidal (Yamuk) Yöntem ile Hesaplama Prensipleri	22
2.5.4.2.	Total AUC (t-AUC) ve Artımlı AUC (i-AUC) Kavramları	23
2.5.4.3.	t-AUC'nin Metabolik Yükü Göstermedeki Yeri	23
2.6.	MASLD PATOGENEZİNDE GLİSEMİK DEĞİŞKENLİK VE DİĞER METABOLİK BELİRTEÇLER	24
2.6.1.	Postprandial Hiperglisemi ve Karaciğer Yağlanması İlişkisi: Yüksek t-AUC değerlerinin hepatik de novo lipogenez üzerindeki etkisi	24
2.6.2.	Lipid Profili: Trigliserid, HDL ve LDL'nin MASLD ile İlişkisi	25
2.6.3.	İnflamasyon Belirteçleri: CRP ve Ürik Asit'in (UA) MASLD Şiddeti ile İlişkisi	25
2.7.	MASLD TEDAVİ SEÇENEKLERİ VE YÖNETİM	26
2.7.1.	Yaşam Tarzı Değişikliği ve Kilo Kaybı	26
2.7.2.	Farmakolojik Tedavi Seçenekleri	27
2.7.3.	Cerrahi Tedavi (Metabolik Cerrahi)	28
2.7.4.	Kardiyovasküler Risk Yönetimi ve Statinler	29
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1.	ARAŞTIRMANIN TİPİ, YERİ VE ZAMANI	31
3.2.	ÇALIŞMA EVRENİ	31
3.3.	ÖRNEKLEM SEÇİMİ VE GÜÇ ANALİZİ	31
3.3.1.	Dahil Etme Kriterleri:	32
3.3.2.	Dışlama Kriterleri:	32
3.3.3.	Gruplandırma	33
3.4.	ETİK KURUL ONAYI	34
3.5.	VERİ TOPLAMA YÖNTEMLERİ VE İŞLEMLER	34
3.5.1.	Anamnez ve Fizik Muayene	34
3.5.2.	Antropometrik Ölçümler:	34
3.5.3.	Biyokimyasal Analizler:	35

3.6.	ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ (OGTT) PROSEDÜRÜ	36
3.7.	TRANSIENT ELASTOGRAFİ (FİBROSCAN) İLE DEĞERLENDİRME	37
3.7.1.	İşlem Protokolü	37
3.7.2.	Karaciğer Sertlik Ölçümü (LSM)	37
3.7.3.	Kontrollü Atenüasyon Parametresi (CAP)	37
3.7.4.	MASLD Tanı Kriterleri	38
3.8.	HESAPLAMALAR VE FORMÜLLER	38
3.8.1.	HOMA-IR İndeksi (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance)	38
3.8.2.	OGTT t-AUC (Total Area Under the Curve) Hesaplanması:	38
3.9.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	39
4.	BULGULAR	41
4.1.	DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	45
4.2.	BİYOKİMYASAL BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI	46
4.3.	GLUKOZ METABOLİZMASI VE OGTT t-AUC BULGULARI	47
4.4.	ELASTOGRAFİ BULGULARI	48
4.5.	t-AUC ÖLÇÜMÜNÜN MASLD VARLIĞINI ÖNGÖRMEDEKİ TANISAL DEĞERİ (LOJİSTİK REGRESYON VE ROC ANALİZİ)	48
4.6.	MASLD VARLIĞINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZİ (MULTİVARIATE LOJİSTİK REGRESYON)	51
4.7.	KORELASYON ANALİZLERİ	55
4.8.	POST-HOC GÜÇ ANALİZİ	57
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	58
5.1.	TEMEL BULGULARIN ÖZETİ	58
5.2.	BULGULARIN LİTERATÜR İLE KARŞILAŞTIRMALI TARTIŞMASI	59
5.2.1.	Demografik ve Antropometrik Özellikler	59
5.2.2.	Biyokimyasal Profil ve GGT'nin Rolü	60
5.2.3.	Glukoz Metabolizması ve OGTT t-AUC Yanıtı	60
5.2.4.	İnsülin Direnci ve HOMA-IR: Patogenezdaki Merkezi Rol	61
5.2.5.	Karaciğer Yağlanma Derecesi (CAP) ile Metabolik Göstergelerin İlişkisi	62
5.2.6.	Lipid Profili ve Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi	63
5.3.	ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ VE KISITLI YÖNLERİ	64
5.4.	SONUÇLAR	66
5.5.	ÖNERİLER	67
6.	KAYNAKÇA	68

KISALTMALAR

AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases
ADA	: American Diabetes Association
ALEH	: Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APG	: Açlık Plazma Glukozu
APRI	: AST to Platelet Ratio Index
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AUC	: Area Under the Curve (Eğri Altında Kalan Alan)
BMI	: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)
CAP	: Controlled Attenuation Parameter (Kontrollü Atenüasyon Parametresi)
CETP	: Cholesterol Ester Transfer Protein (Kolesterol Ester Transfer Proteini)
ChREBP	: Carbohydrate Response Element Binding Protein
CI	: Confidence Interval (Güven Aralığı)
CRP	: C-Reaktif Protein
dB/m	: Desibel/metre
DILI	: Drug-Induced Liver Injury (İlaç İlişkili Karaciğer Hasarı)
DNL	: De Novo Lipogenez
EASL	: European Association for the Study of the Liver
EASO	: European Association for the Study of Obesity
ECLIA	: Elektrokemilüminesans İmmünoassay
eGFR	: estimated Glomerular Filtration Rate (Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı)
FFA	: Free Fatty Acids (Serbest Yağ Asitleri)
FIB-4	: Fibrosis-4 Index
FibroScan	: Vibrasyon Kontrollü Transient Elastografi
GA	: Güven Aralığı
GGT	: Gama-Glutamil Transferaz
GLUT-4	: Glucose Transporter Type 4 (Glukoz Taşıyıcı Tip 4)

HbA1c	: Glikozile Hemoglobin
HCC	: Hepatosellüler Karsinom
HDL	: High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (İnsülin Direnci için Homeostaz Model Değerlendirmesi)
hs-CRP	: high sensitivity C-Reaktif Protein
HU	: Hounsfield Ünitesi
i-AUC	: Incremental Area Under the Curve (Artımlı Eğri Altında Kalan Alan)
IBD	: Inflammatory Bowel Disease (İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları)
IDF	: International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
IFG	: Impaired Fasting Glucose (Bozulmuş Açlık Glukozu)
IGT	: Impaired Glucose Tolerance (Bozulmuş Glukoz Toleransı)
IL-6	: İnterlökin-6
IQR	: Interquartile Range (Çeyrekler Arası Aralık)
IR	: Insulin Resistance (İnsülin Direnci)
İKU	: İyi Klinik Uygulamalar
İLU	: İyi Laboratuvar Uygulamaları
LDL	: Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
LPS	: Lipopolisakkarit
LSM	: Liver Stiffness Measurement (Karaciğer Sertlik Ölçümü)
MAFLD	: Metabolic Associated Fatty Liver Disease (Metabolik İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı)
MASH	: Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis (Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatohepatit)
MASLD	: Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı)
METAVIR	: Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis (Histolojik evreleme sistemi)
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRI-PDFF	: MRI Proton Density Fat Fraction (Proton Yoğunluğu Yağ Fraksiyonu)
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi

NAFLD	: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı)
NASH	: Nonalcoholic Steatohepatitis (Alkolsüz Steatohepatit)
NGT	: Normal Glucose Tolerance (Normal Glukoz Toleransı)
NIT	: Non-Invasive Tests (İnvaziv Olmayan Testler)
NLRP3	: NOD-like receptor family pyrin domain containing 3
NPV	: Negative Predictive Value (Negatif Prediktif Değer)
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
OR	: Odds Ratio (Odds Oranı)
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PLT	: Platelet (Trombosit) Sayısı
PNPLA3	: Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3
RF	: Radyo-frekans
ROC	: Receiver Operating Characteristic
ROI	: Region of Interest (İlgi Alanı)
ROS	: Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)
SCD	: Skin-Capsule Distance (Cilt-Kapsül Mesafesi)
SD	: Standart Sapma
sdLDL	: small dense LDL (küçük yoğun LDL)
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SREBP-1c	: Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c
SYA	: Serbest Yağ Asidi
t-AUC	: Total Area Under the Curve (Toplam Eğri Altında Kalan Alan)
T2DM	: Type 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 Diyabet)
TE	: Transient Elastografi
TG	: Trigliserid
TM6SF2	: Transmembrane 6 superfamily member 2
TNF-a	: Tümör Nekroz Faktörü-alfa
TPN	: Total Parenteral Beslenme
UA	: Ürik Asit
USG	: Ultrasonografi
VCTE	: Vibrasyon Kontrollü Transient Elastografi

VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1 Çalışma Gruplarının Demografik ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması	41
Tablo 2 Çalışma Gruplarının Cinsiyet Dağılımı	42
Tablo 3 Çalışma Gruplarının Cinsiyet Dağılımı Pearson Ki-Kare Testi	43
Tablo 4 Antropometrik ve Biyokimyasal Ölçümlerin Gruplar Arası Farklılıkları ve Etki Büyüklükleri (Mann-Whitney U Testi)	43
Tablo 5 Normallik Testi (Shapiro-Wilk)	44
Tablo 6 Varyansların Eşitliği Testi (Brown-Forsythe)	44
Tablo 7 MASLD Varlığını Öngörmeye t-AUC Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları	49
Tablo 8 MASLD Varlığını Öngörmeye OGTT t-AUC Ölçümünün Tanısal Performans Göstergeleri	49
Tablo 9 MASLD Varlığını Öngören Faktörlerin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları	53
Tablo 10 t-AUC, HOMA-IR ve CAP Skoru Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 ADA 2025, Steatotik Karaciğer Hastalıkları İsimlendirme Değişilikleri ^[8]	4
Şekil 2 Çoklu Vuruş" (Multiple-Hit) Hipotezi Modeli ^[11]	5
Şekil 3 Trapezoidal Yöntem İle Plazma Konsantrasyon-Zaman Eğrisi Altında Kalan Alanın Hesaplanması ^[61]	22
Şekil 4 MASLD Medikal Tedavi Algoritması ^[8]	28
Şekil 5 Tahmin Grafikleri t-AUC Tek-Değişkenli Regresyon Analizi	50
Şekil 6 ROC eğrisi, MASLD Varlığını Öngörmede OGTT t-AUC Ölçümü	50
Şekil 7 ROC eğrisi Çok-Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi	53
Şekil 8 Tahmin Grafikleri Çok-Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi	54
Şekil 9 Spearman Korelasyon Analizi Dağılım Grafikleri (Scatter Plots)	56
Şekil 10 Etki Büyüklüğüne Göre Çalışmanın İstatistiksel Gücünü Gösteren Güç Eğrisi (Power Curve)	57

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD), küresel çapta artan obezite ve tip 2 diyabet epidemisi ile paralel olarak, günümüzde en yaygın kronik karaciğer hastalığı haline gelmiştir ^[1]. Eski adıyla Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) olarak bilinen bu durum, basit steatozdan steatohepatite (MASH), siroz ve hepatosellüler karsinoma kadar ilerleyebilen geniş bir spektrumu kapsar ^[2]. Hastalığın patofizyolojisinde insülin direnci (IR) ve lipotoksosite merkezi bir rol oynamaktadır. Güncel tanı kriterleri, karaciğer yağlanması varlığı ile birlikte metabolik risk faktörlerinin (obezite, diyabet veya metabolik disregülasyon kanıtları) birlikteliğini esas almaktadır ^[2].

MASLD tanısında ve takibinde insülin direncini değerlendirmek için en sık kullanılan yöntem Homeostaz Model Değerlendirmesi İnsülin Direnci (HOMA-IR) indeksidir. HOMA-IR, açlık glukoz ve insülin değerlerine dayandığından pratik bir yöntemdir; ancak organizmanın dinamik glukoz yüküne verdiği yanıtı ve postprandial metabolik esnekliği tam olarak yansıtamayabilir ^[3]. Oysa ki karaciğer, postprandial dönemde glukoz homeostazının düzenlenmesinde kilit bir organdır ve tokluk hiperglisemisi (postprandial glukoz dalgalanmaları), oksidatif stresi artırarak hepatik de novo lipogenezi tetikleyebilir ^[4]. Bu nedenle, sadece açlık parametrelerine odaklanmak, MASLD riskinin veya şiddetinin öngörülmesinde yetersiz kalabilir.

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sırasında elde edilen glukoz eğrisi altında kalan alan (t-AUC), bireyin toplam glisemik yükünü ve glukoz intolerans derecesini açlık değerlerinden daha hassas bir şekilde yansıtabilir ^[5]. Bu çalışmada kullanılan trapezoidal (yamuk) yöntem, OGTT sürecindeki glukoz konsantrasyonlarının zaman içindeki değişimini geometrik alanlar olarak hesaplayarak toplam maruziyeti sayısal olarak ifade eder. Literatürde, postprandial glukoz yükselmelerinin (t-AUC), diyabetik olmayan bireylerde dahi kardiyometabolik risk ve karaciğer yağlanması ile ilişkili olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır ^[6].

Karaciğer yağlanmasının derecelendirilmesinde "altın standart" karaciğer biyopsisi olmakla birlikte, invaziv olması ve örnekleme hatası riski nedeniyle rutin taramada kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle, Vibrasyon Kontrollü Transient Elastografi (FibroScan) cihazı ile ölçülen Kontrollü Atenüasyon Parametresi (CAP), hepatik

steatozun non-invaziv, hızlı ve kantitatif değerlendirilmesi için güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmiştir.

Çalışmanın Amacı

Bu tez çalışmasının birincil amacı; MASLD tanısı almış hastalarda, standart açlık parametrelerine (HOMA-IR vb.) kıyasla, OGTT esnasında trapezoidal yöntemle hesaplanan toplam eğri altında kalan alanın (t-AUC) tanısal öngörü değerini belirlemektir.

Çalışmanın ikincil amaçları şunlardır:

1. OGTT t-AUC değerleri ile FibroScan cihazı kullanılarak ölçülen karaciğer yağlanma derecesi (CAP skoru, dB/m) arasındaki korelasyonu incelemek,
2. Postprandial glukoz yükünün (t-AUC), MASLD varlığını ayırt etmede HOMA-IR, BMI ve bel çevresi gibi geleneksel risk faktörlerine göre üstünlüğünü ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmek,
3. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran hasta grubunda, glukoz metabolizması bozuklukları ile karaciğer sertliği (stiffness) arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Bu çalışma, MASLD hastalarında postprandial glisemik kontrolün önemini vurgulayarak, hastalığın erken tanısında ve takibinde OGTT t-AUC ölçümlerinin potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını aydınlatmayı hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD)

Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD), karaciğer yağlanması (steatoz) metabolik risk faktörleri ile güçlü ilişkisini vurgulayan ve hepatoloji alanında yakın zamanda kabul edilen yeni terminolojidir. Eski adıyla Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) olarak bilinen bu tablo, günümüzde kronik karaciğer hastalığının en sık nedeni olarak kabul edilmektedir ^[1].

2.1.1. Tanım ve Terminoloji Değişimi: NAFLD'den MASLD'ye ve Güncel Olarak MASLD'ye Geçiş Süreci

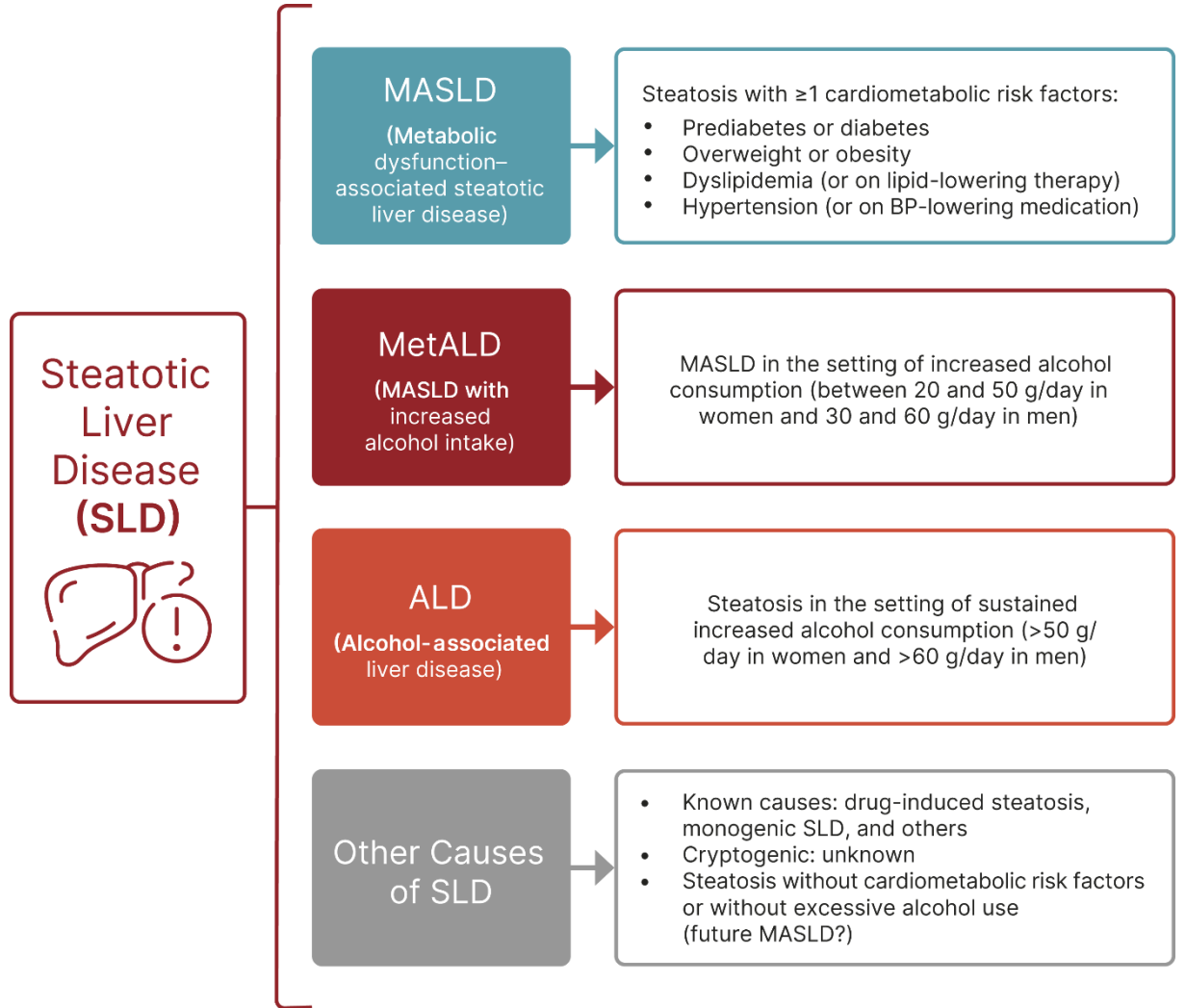
Uzun yıllar kullanılan "Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı" (NAFLD) terimi, hastalığı tanımlarken "alkol kullanımının olmaması" gibi dışlayıcı bir kriter üzerine kuruluydu. Ancak hastalığın patofizyolojisinde metabolik bozuklukların (insülin direnci, obezite, tip 2 diyabet vb.) merkezi bir rol oynadığı anlaşıldıkça, bu tanım hastalığın doğasını tam olarak yansıtmada yetersiz kalmıştır. Ayrıca "yağlı" ve "alkolsüz" gibi ifadelerin hastalar üzerinde oluşturduğu damgalayıcı etki, terminoloji değişikliği ihtiyacını doğurmuştur.

2023 yılında çok uluslu karaciğer dernekleri (AASLD, EASL, ALEH) öncülüğünde yürütülen Delphi uzlaşısı sonucunda, NAFLD yerine **Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD)** teriminin kullanılması kararlaştırılmıştır ^[7]. Yeni tanı kriterlerine göre MASLD tanısı için; görüntüleme veya biyopsi ile gösterilmiş hepatik steatoza ek olarak, hastada aşağıdaki beş kardiyometabolik risk faktöründen en az birinin bulunması gerekmektedir:

1. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ≥ 25 kg/m² (Asya kökenlilerde ≥ 23 kg/m²) veya bel çevresi artışı,
2. Bozulmuş açlık glukozu (veya Tip 2 Diyabet),
3. Hipertansiyon,
4. Hipertrigliseridemi,
5. Düşük HDL kolesterol düzeyi.

Bu yeni "pozitif tanı" kriterleri, hastalığın metabolik sendrom ile olan yakın ilişkisini doğrudan vurgulamaktadır.

Şekil 1 ADA 2025, Steatotik Karaciğer Hastalıkları İsimlendirme Değişiklikleri ^[8]



2.1.2. Epidemiyoloji: Dünyada ve Türkiye’de MASLD sıklığı

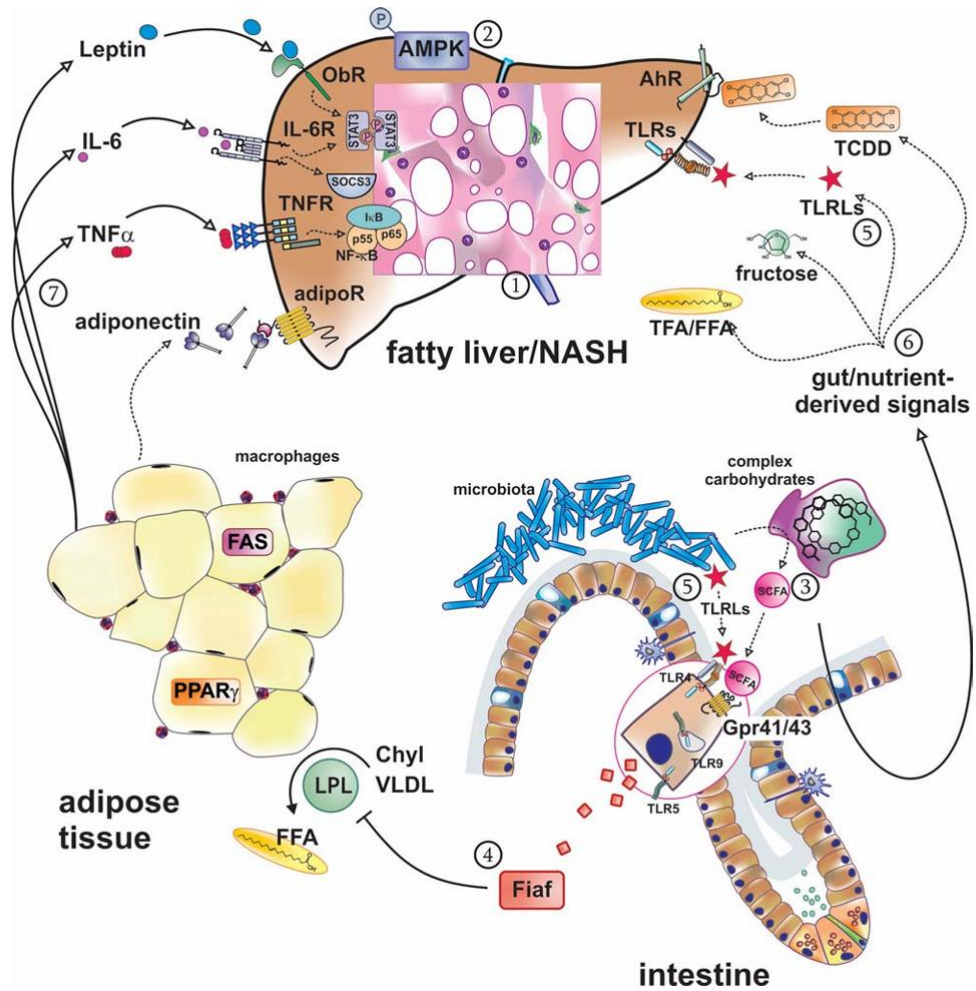
MASLD, küresel çapta bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Dünya genelinde yetişkin popülasyondaki prevalansının %30-38 aralığında olduğu tahmin edilmektedir ^[9]. Obezite ve diyabet pandemisi ile paralel olarak bu oranlar giderek artmaktadır. Tip 2 diyabetli hastalarda MASLD görülme sıklığı %65-70 düzeylerine kadar çıkabilmektedir.

Türkiye, Avrupa bölgesinde obezite ve metabolik sendrom sıklığının en yüksek olduğu ülkelerden biridir. Ülkemizde yapılan güncel çalışmalarda (örn. DAHUDER MASLD çalışması ve meta-analizler), risk gruplarında MASLD prevalansının %48 ila %75 gibi çok yüksek oranlara ulaşabildiği bildirilmiştir ^[10]. Bu durum, hastalığın ülkemiz için ciddi bir sağlık yükü oluşturduğunu göstermektedir.

2.1.3. Etiyopatogenez ve Risk Faktörleri

Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı'nın (MASLD) etyopatogenezini oldukça karmaşıktır ve günümüzde hastalığın gelişimini açıklamak için "Çoklu Vuruş" (Multiple-Hit) hipotezi en kabul gören yaklaşımdır. Geçmişte kabul edilen "İki Vuruş" (Two-Hit) hipotezinin aksine, bu yeni model; insülin direnci, lipotoksiste, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, genetik yatkınlık, gut-karaciğer aksı bozuklukları ve epigenetik faktörlerin eş zamanlı veya ardışık etkileşimini kapsar [11,12].

Şekil 2 Çoklu Vuruş" (Multiple-Hit) Hipotezi Modeli [11]



Şekil 2’de gösterilen hastalığın gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynayan temel mekanizmalar ve risk faktörleri aşağıda özetlenmiştir:

2.1.3.1. *İnsülin Direnci ve De Novo Lipogenez*

MASLD patogenezinin merkezinde insülin direnci (IR) yer almaktadır. Sistemik ve hepatik insülin direnci, periferik yağ dokusunda (adipoz doku) lipolizin baskılanamamasına yol açar. Bu durum, karaciğere Serbest Yağ Asidi (FFA) akışını artırır. Karaciğerde biriken yağın temel kaynakları; adipoz dokudan gelen FFA'lar (~%60), de novo lipogenez (DNL) (~%25) ve diyetle alınan yağlardır (~%15) [13]. Özellikle HOMA-IR indeksi ile ölçülen insülin direnci, hepatositlerde yağ birikimini (steatoz) tetikleyen en güçlü belirteçlerden biridir. Çalışmanızda da vurgulandığı üzere, insülin direnci sadece glukoz metabolizmasını değil, lipid profilini de bozarak hastalığın şiddetini artırmaktadır.

2.1.3.2. *Obezite ve Viseral Yağlanma*

Obezite, MASLD için en önemli bağımsız risk faktörüdür. Ancak, Vücut Kitle İndeksi'nden (BMI) ziyade yağın dağılımı patogeneizde daha kritiktir. Viseral (karın içi) yağ dokusu, metabolik olarak oldukça aktiftir ve karaciğere doğrudan portal ven yoluyla bağlıdır. Artmış bel çevresi ile karakterize edilen viseral obezite, adipokinlerin (TNF- α , IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinler) salınımını artırırken, adiponektin gibi koruyucu faktörlerin seviyesini düşürür [2]. Bu dengesizlik, karaciğerde inflamasyonu (steatohepatit) tetikleyen bir ortam yaratır.

2.1.3.3. *Postprandial Hiperглиsemi ve Glukotoksisite*

Son yıllarda yapılan çalışmalar, sadece açlık glukozunun değil, tokluk (postprandial) glukoz seviyelerinin de karaciğer yağlanmasında kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sırasında ölçülen eğri altında kalan alan (t-AUC), bireyin glukoz yüküne verdiği metabolik yanıtı gösterir. Postprandial hiperглиsemi, karaciğerde *Carbohydrate Response Element Binding Protein* (ChREBP) aktivasyonu yoluyla *de novo* lipogenezi (karaciğerin şekerden yağ üretmesi) güçlü bir şekilde uyarır [4]. Bu durum, çalışmanızın ana hipoteziyle uyumlu olarak, bozulmuş glukoz toleransının MASLD gelişiminde erken bir "vuruş" olabileceğini düşündürmektedir.

2.1.3.4. Lipotoksisite ve Oksidatif Stres

Karaciğerin trigliserit depolama kapasitesi aşıldığında, serbest yağ asitleri toksik metabolitlere (seramidler, diaçilgliseroller) dönüşür. Bu "lipotoksisite", mitokondriyal disfonksiyona ve Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) artışına neden olur. Oksidatif stres, hepatosit hasarına ve inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna yol açarak basit yağlanmanın MASH (Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatohepatit) tablosuna ilerlemesine neden olur [14]. Elastografi ile ölçülen karaciğer sertliği (stiffness) ve CAP skoru, bu fibrotik ve steatotik sürecin klinik yansımasıdır.

2.1.3.5. Diğer Risk Faktörleri

Genetik Faktörler: PNPLA3 (I148M) ve TM6SF2 gibi gen polimorfizmleri, bireylerin yağlanmaya ve fibrozise yatkınlığını artırır.

2.1.3.5.1. Gut Mikrobiyotası

Bağırsak geçirgenliğinin artması ve disbiyozis, bakteriyel ürünlerin (LPS) karaciğere geçişine ve inflamasyonun tetiklenmesine neden olabilir.

2.1.3.5.2. Yaş ve Cinsiyet

İleri yaş ve erkek cinsiyet (veya postmenopozal dönem) risk artışı ile ilişkilidir.

Sonuç olarak MASLD; insülin direnci, visceral obezite ve bozulmuş postprandial glukoz metabolizmasının (yüksek t-AUC) bir araya gelerek karaciğerde lipotoksik ve inflamatuvar bir süreç başlattığı çok faktörlü bir hastalıktır.

2.1.4. Klinik Bulgular ve Doğal Seyir.

Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD), klinik tablosu oldukça değişkenlik gösteren ve sıklıkla sessiz ilerleyen bir hastalıktır. Hastaların büyük bir kısmı asemptomatik olup, tanı genellikle başka nedenlerle yapılan rutin kan tetkikleri veya radyolojik görüntülemeler sırasında insidental olarak konulmaktadır [15].

2.1.4.1. Klinik Bulgular

Semptomatik hastalarda en sık rastlanan şikayetler, sağ üst kadranda dolgunluk hissi, hafif ağrı ve halsizliktir. Fizik muayenede ise hepatomegaly (karaciğer büyümesi) en sık saptanan bulgudur [16]. Ayrıca, hastalığın metabolik doğası gereği, hastalarda santral obezite (bel çevresi genişliği), hipertansiyon ve akantozis nigrikans gibi insülin direnci belirtileri sıklıkla gözlemlenmektedir.

Laboratuvar bulgularında, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde hafif ile orta derecede yükseklikler görülebilmekle birlikte, hastaların önemli bir kısmında karaciğer enzimleri normal sınırlarda seyredebilir. Bu nedenle karaciğer enzim yüksekliği, hastalık şiddetini veya fibrozis varlığını dışlamada tek başına yeterli bir belirteç değildir ^[17].

Hastalığın klinik tablosuna sıklıkla aterojenik dislipidemi (yüksek trigliserid, düşük HDL), hiperürisemi ve bozulmuş glukoz toleransı eşlik eder. Özellikle postprandial hiperglisemi ve HOMA-IR ile ölçülen insülin direnci, klinik tablonun merkezinde yer alır ve karaciğerdeki steatoz şiddeti ile doğrudan ilişkilidir ^[18]. Güncel çalışmalarda, Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sırasında elde edilen glukoz eğri altında kalan alan (AUC) değerlerinin, metabolik yükü ve karaciğer hasar riskini öngörmede önemli bir klinik parametre olduğu vurgulanmaktadır.

2.1.4.2. Doğal Seyir

MASLD'nin doğal seyri; basit steatozdan (karaciğer yağlanması), metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatite (MASH), fibroze, siroza ve nihayetinde hepatosellüler karsinoma (HCC) kadar uzanan geniş bir spektrumu kapsar ^[19,20].

- **Basit Steatoz (MAFL):** Hastaların çoğunluğunda izlenen, inflamasyon ve hepatosellüler hasarın eşlik etmediği benign (iyi huylu) formdur. Genellikle yavaş ilerler ve karaciğer kaynaklı mortalite riski düşüktür.
- **MASH (Steatohepatit):** Hastaların yaklaşık %20-30'unda görülen, karaciğerde yağlanmaya ek olarak inflamasyon ve balonlaşma dejenerasyonunun eşlik ettiği progresif formdur. MASH, fibrozis gelişiminin en önemli öncüsüdür ^[9].
- **Fibrozis ve Siroz:** Tedavi edilmeyen MASH olgularında, kronik inflamasyon zamanla fibroze ve karaciğerin yeniden yapılanmasıyla siroza yol açabilir. Fibrozis evresi, MASLD hastalarında karaciğer kaynaklı mortalitenin en güçlü belirleyicisidir.

Hastalığın seyrini etkileyen en önemli faktörler; *yaş, obezite derecesi (BMI), diyabet varlığı ve genetik yatkınlıktır*. Özellikle *kontROLSÜZ diyabet ve yüksek visseral adipozite*, hastalığın siroza ilerleme hızını artırmaktadır.

MASLD hastalarında en sık ölüm nedeni karaciğer yetmezliği değil, eşlik eden metabolik risk faktörlerine bağlı kardiyovasküler hastalıklardır. Bu nedenle hastalığın doğal seyrinin yönetiminde sadece karaciğerin değil, kardiyometabolik riskin (kan şekeri, lipid profili ve kan basıncı) kontrolü hayati önem taşır ^[21]. Karaciğer yağlanması kantitatif takibinde ise biyopsi invaziv olması nedeniyle sınırlı kalırken, Fibroscan ile Kontrollü Atenüasyon Parametresi (CAP) ölçümü gibi non-invaziv yöntemler, steatoz şiddetinin doğal seyrini izlemede klinikte giderek artan bir öneme sahiptir.

2.1.5. Tanı Yöntemleri:

MASLD tanısı günümüzde; görüntüleme yöntemleri veya histoloji ile gösterilen hepatik steatoz varlığına ek olarak, aşırı alkol tüketimi ve diğer kronik karaciğer hastalıklarının dışlanması ve en az bir kardiyometabolik risk faktörünün (obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi vb.) eşlik etmesi temeline dayanmaktadır ^[2]. Hastalığın asemptomatik doğası nedeniyle tanı genellikle rutin biyokimyasal testlerdeki karaciğer enzim yüksekliklerinin veya batın ultrasonografisindeki tesadüfi bulguların ileri tetkik edilmesiyle konulur.

Tanısal yaklaşımda kullanılan yöntemler invaziv ve non-invaziv olmak üzere iki ana grupta değerlendirilebilir:

2.1.5.1. Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi, hepatik steatozun derecesini, inflamasyonun varlığını (steatohepatit) ve fibrozis evresini belirlemede halen "**altın standart**" olarak kabul edilmektedir ^[2]. Ancak invaziv bir işlem olması, kanama ve ağrı gibi komplikasyon riski taşıması, maliyeti ve sadece karaciğerin küçük bir alanını örneklediği için (yaklaşık 1/50.000) örnekleme hatasına (sampling error) açık olması nedeniyle rutin taramalarda ve takuplerde kullanımı sınırlıdır ^[2]. Bu kısıtlılıklar, klinisyenleri ve araştırmacıları tekrarlanabilir, güvenilir ve non-invaziv tanı yöntemlerine yöneltmiştir.

2.1.5.2. Görüntüleme Yöntemleri

- **Ultrasonografi (USG):** Karaciğer yağlanması tespitinde en sık kullanılan birinci basamak görüntüleme yöntemidir. Radyasyon içermemesi ve ulaşılabilirliği avantaj olsa da, steatoz derecesi %20-30'un altında olduğunda duyarlılığı düşüktür ve değerlendirme operatör bağımlıdır.
- **Vibrasyon Kontrollü Transient Elastografi (VCTE / FibroScan):** Son yıllarda MASLD tanısında ve takibinde öne çıkan bu yöntem, hem karaciğer sertliğini

(LSM) ölçerek fibrozisi hem de Kontrollü Atenüasyon Parametresi (CAP) ile steatozu kantitatif olarak değerlendirebilmektedir. CAP skoru (dB/m), ultrasonik sinyallerin karaciğer dokusundan geçerken uğradığı zayıflamayı ölçer ve karaciğerdeki yağ miktarı ile doğrudan korelasyon gösterir [22]. Histolojik evreleme ile yüksek uyum gösteren CAP, hepatik steatozun non-invaziv, hızlı ve sayısal olarak derecelendirilmesi için güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmiştir [23].

- **Bilgisayarlı Tomografi (BT):** Karaciğer yağlanmasının değerlendirilmesinde, karaciğer parankim dansitesinin (Hounsfield Ünitesi - HU) ölçümü esas alınır. Normal karaciğer dokusu dalaktan daha yüksek dansiteye sahiptir. Yağlanma arttıkça karaciğer dansitesi düşer. Karaciğer/dalak atenüasyon oranının (L/S) 1.0'ın altında olması veya karaciğer dansitesinin 40 HU'nun altına düşmesi steatoz lehine yorumlanır [24]. BT, orta ve şiddetli yağlanmayı tespitte başarılı olsa da, hafif dereceli steatozda (%30'un altı) duyarlılığı düşüktür ve iyonize radyasyon maruziyeti nedeniyle rutin taramada veya uzun süreli takiplerde tercih edilmez.
- **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):** MRG teknikleri, karaciğer yağlanmasının saptanmasında en hassas non-invaziv yöntemdir.
 - **MR Spektroskopi (MRS):** Karaciğerdeki trigliserit içeriğini moleküler düzeyde ölçebilir ancak uygulanması teknik olarak zordur ve yaygın değildir.
 - **Proton Yoğunluğu Yağ Fraksiyonu (MRI-PDFF):** Günümüzde karaciğer yağlanmasının kantitatif (sayısal) ölçümünde "*altın standart*" non-invaziv yöntem olarak kabul edilmektedir [25]. MRI-PDFF, karaciğerin tamamındaki yağ haritasını çıkararak %5 gibi çok düşük yağlanma oranlarını bile yüksek doğrulukla tespit edebilir. Biyopsiye kıyasla tüm karaciğeri değerlendirme avantajı sunsa da, yüksek maliyeti ve her merkezde bulunmaması klinik kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle daha çok klinik araştırmalarda (örneğin ilaç çalışmalarında) sonlanım noktası olarak kullanılır.

2.1.5.3. *Biyokimyasal ve Metabolik Değerlendirme*

MASLD'nin patofizyolojisinin merkezinde insülin direnci ve metabolik disfonksiyon yer almaktadır. Bu nedenle tanısal süreçte sadece karaciğerin morfolojisi değil, hastanın metabolik durumu da değerlendirilmelidir.

- **HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance):** Açlık glukoz ve insülin değerleri kullanılarak hesaplanan bu model, insülin direncini tahmin etmede en yaygın kullanılan yöntemdir ^[26]. HOMA-IR modellemesinin klinik kullanımı pratik olmakla birlikte, sadece bazal (açlık) durumunu yansıtmaması nedeniyle, glukoz yükü sonrası gelişen dinamik metabolik yanıtı göstermede yetersiz kalabilir ^[26].
- **Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) ve t-AUC:** Karaciğer, postprandial (tokluk) dönemde glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde kilit bir organdır. Standart tanı yöntemleri genellikle açlık parametrelerine odaklansa da, glukoz yüklemesi sonrası kan şekeri dalgalanmaları metabolik sağlığı daha hassas yansıtabilmektedir. OGTT sırasında elde edilen glukoz konsantrasyon eğrisinin şekli ve Eğri Altında Kalan Toplam Alan (t-AUC), kişinin glukoz toleransını ve metabolik riskini belirlemede önemli bir göstergedir ^[5]. Trapezoidal (yamuk) yöntem kullanılarak hesaplanan t-AUC, vücudun maruz kaldığı toplam glisemik yükü ifade eder. Son çalışmalar, postprandial glukoz ve insülin yanıtlarındaki bozuklukların, karaciğer yağlanması ve MASLD şiddeti ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir ^[6]. Bu bağlamda OGTT t-AUC ölçümleri, MASLD hastalarında metabolik disfonksiyonun derinliğini anlamada HOMA-IR'a ek veya alternatif bir belirteç olarak değer kazanmaktadır.
- **Aminotransferazlar (ALT ve AST):** Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri, karaciğer hasarının en sık kullanılan göstergeleridir. Ancak MASLD hastalarının önemli bir kısmında (%70'e varan oranlarda) bu enzim düzeyleri normal referans aralıklarında seyredebilmektedir ^[2]. Bu nedenle, normal aminotransferaz seviyeleri MASLD tanısını dışlatmaz. AST/ALT oranının 1'in üzerine çıkması ise genellikle hastalığın ilerlediğine ve fibrozisin geliştiğine işaret eder.

- **Gama-Glutamil Transferaz (GGT):** Oksidatif stresin ve insülin direncinin bir göstergesi olarak kabul edilen GGT, MASLD hastalarında sıklıkla yükselir. GGT yüksekliği, ileri evre fibrozis ve artmış mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir [27].
- **Non-İnvaziv Fibrozis Skorları:** Karaciğer biyopsisine alternatif olarak, rutin kan parametrelerinden hesaplanan algoritmalar geliştirilmiştir. Bunlar arasında en çok kabul görenler; yaş, AST, ALT ve trombosit sayısını içeren FIB-4 (Fibrosis-4 Index) ve APRI (AST to Platelet Ratio Index) skorlarıdır. Özellikle FIB-4 skoru, birinci basamakta ileri evre fibrozisi dışlamak (negatif prediktif değer) için uluslararası kılavuzlar tarafından önerilmektedir [2,7].

2.2. Karaciğer Yağlanması ve Fibrozisin Değerlendirilmesinde Non-İnvaziv Yöntemler

Karaciğer biyopsisi, uzun yıllar boyunca karaciğer fibrozisi ve steatozunun derecelendirilmesinde "altın standart" olarak kabul edilmesine rağmen; invaziv olması, ağrı, kanama gibi komplikasyon riskleri taşıması ve karaciğerin sadece çok küçük bir kısmını (yaklaşık 1/50.000) temsil etmesi nedeniyle örnekleme hatasına açık bir yöntemdir [7,28]. Bu kısıtlamalar, özellikle MASLD (Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı) gibi prevalansı yüksek kronik karaciğer hastalıklarında, tekrarlanabilir, hızlı ve non-invaziv değerlendirme yöntemlerinin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Günümüzde bu amaçla en yaygın kullanılan yöntemlerden biri Vibrasyon Kontrollü Transient Elastografi (VCTE) teknolojisidir.

2.2.1. Transient Elastografi (FibroScan) Prensibi

Transient Elastografi (TE), karaciğer dokusunun sertliğini (stiffness) ölçerek fibrozis derecesini belirleyen ultrason tabanlı bir yöntemdir. FibroScan® (Echosens, Paris, Fransa) cihazı, bu teknolojiyi kullanan öncü sistemdir. Yöntemin temel prensibi, karaciğer dokusu içinde yayılan düşük frekanslı elastik dalgaların (shear waves) hızının ölçülmesine dayanır [29].

Ölçüm sırasında, probun ucunda bulunan bir vibratör, cilt yüzeyinden karaciğer dokusuna doğru 50 Hz frekansında mekanik bir titreşim (pulse) gönderir. Bu titreşim, doku içinde yayılan bir "makaslama dalgası" (shear wave) oluşturur. Probun içindeki ultrason transdüseri ise, bu dalganın doku içindeki yayılma hızını (m/s) izler. Dalganın hızı, ortamın elastisitesi ile doğrudan ilişkilidir; doku ne kadar sertse (fibrozis ne kadar

fazlaysa), dalga o kadar hızlı yayılır [30]. Ölçülen hız (V), Young modülü (E) formülü kullanılarak karaciğer sertlik değerine (Liver Stiffness Measurement - LSM) dönüştürülür ve sonuç kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir:

$$E = 3\rho V^2$$

Burada ρ doku yoğunluğunu (sabit kabul edilir), V ise makaslama dalgası hızını temsil eder. İşlem, yaklaşık 1 cm çapında ve 4 cm uzunluğunda silindirik bir doku hacmini (karaciğer biyopsisinden yaklaşık 100 kat daha büyük) değerlendirir, bu da temsil gücünü artırır [29].

2.2.2. Kontrollü Atenüasyon Parametresi (CAP - Controlled Attenuation Parameter)

VCTE işlemi sırasında karaciğer sertliği ölçülürken, eş zamanlı olarak karaciğerdeki yağlanma miktarını (steatoz) kantitatif olarak değerlendirmek amacıyla Kontrollü Atenüasyon Parametresi (CAP) geliştirilmiştir. CAP, ultrason sinyallerinin karaciğer dokusundan geçerken uğradığı enerji kaybını analiz ederek steatoz derecesini belirler [31].

2.2.2.1. CAP Skorunun Fiziksel Temeli ve Ölçümü (dB/m)

CAP teknolojisinin fiziksel temeli, ultrason dalgalarının yağlı doku içerisinde ilerlerken, normal karaciğer parankimine göre daha fazla sönümlenmesi (attenuation) prensibine dayanır. Yağ damlacıkları, ultrason dalgalarını saçarak ve absorbe ederek sinyal gücünde azalmaya neden olur.

FibroScan probu, LSM ölçümü için kullanılan aynı radyo-frekans (RF) hattı boyunca, 3.5 MHz frekansındaki ultrason sinyalinin derinliğe bağlı sönümlenmesini hesaplar. Bu sönümlenme katsayısı, desibel/metre (dB/m) cinsinden ifade edilir [32]. CAP değeri 100 ile 400 dB/m arasında değişir; değerin yüksek olması, karaciğerdeki yağ miktarının (steatoz) arttığını gösterir. Bu ölçüm, operatörden bağımsız olarak otomatik hesaplanır ve B-mod ultrasonografiye göre, özellikle %10-33 arasındaki hafif steatozu (S1) tespit etmede daha yüksek hassasiyete sahiptir [33].

2.2.2.2. Karaciğer Steatoz Derecelendirmesinde CAP Eşik Değerleri

CAP skoru, histolojik olarak belirlenen steatoz evreleri (S0, S1, S2, S3) ile güçlü bir korelasyon gösterir. Literatürde farklı hasta grupları (NAFLD/MASLD, Hepatit B,

Hepatit C) için çeşitli eşik değerler (cut-off) önerilmiş olsa da, MASLD hastaları için genel kabul gören ve meta-analizlerle desteklenen eşik değerler şöyledir ^[21,23]:

- **S0 (Yağlanma Yok/Minimal, <%11):** < 238 dB/m (veya bazı çalışmalarda < 248 dB/m)
- **S1 (Hafif Steatoz, %11-33):** ≥ 238 dB/m ile 260 dB/m arası
- **S2 (Orta Derece Steatoz, %34-66):** ≥ 260 dB/m ile 290 dB/m arası
- **S3 (Şiddetli Steatoz, >%66):** ≥ 290 dB/m

Bu eşik değerler, çalışmamızda elde edilen CAP ortalama değerleri (MASLD grubu için ortalama 245.7 dB/m) ve dağılımı ile birlikte değerlendirildiğinde, hastaların steatoz yükünün belirlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Örneğin, Sasso ve ark. ^[32] tarafından yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda, S1 tanısı için 0.80'in üzerinde bir AUROC (Eğri Altında Kalan Alan) değeri rapor edilmiştir.

2.2.2.3. *CAP Ölçümünü Etkileyen Faktörler (Vücut Kitle İndeksi, Cilt-Kapsül Mesafesi vb.)*

CAP ölçümü non-invaziv ve güvenilir bir yöntem olmakla birlikte, ölçüm doğruluğunu etkileyebilecek bazı fiziksel ve hasta kaynaklı faktörler bulunmaktadır:

- **Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ve Obezite:** VKİ artışı, CAP değerlerinin yanlış pozitif veya yüksek ölçülmesine neden olabilen en önemli faktördür. Özellikle $VKİ \geq 30$ kg/m² olan hastalarda, standart M probu yerine, daha derin dokulara penetre olabilen ve ölçüm derinliğini ayarlayan XL probunun kullanılması önerilmektedir ^[34]. Çalışmamız verilerinde de görüldüğü üzere, VKİ ile CAP skoru arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon mevcuttur (Spearman rho: 0.509, $p < .001$).
- **Cilt-Kapsül Mesafesi (Skin-Capsule Distance - SCD):** Prob yüzeyi ile karaciğer kapsülü arasındaki mesafe (deri altı yağ dokusu kalınlığı), ultrason sinyalinin karaciğere ulaşmadan önce sönümlenmesine yol açabilir. SCD'nin 25 mm'nin üzerinde olduğu durumlarda M probu ile yapılan ölçümlerde başarısızlık oranı artabilir veya CAP değeri olduğundan yüksek tahmin edilebilir ^[35].
- **Diğer Faktörler:** Karaciğerin interkostal aralıktan vizüalizasyonunu zorlaştıran dar interkostal aralıklar ve hastanın işlem sırasındaki postürü de ölçüm kalitesini

(IQR - Interquartile Range) etkileyebilir. Güvenilir bir ölçüm için en az 10 geçerli atışın yapılması ve başarı oranının (success rate) %60'ın üzerinde olması gerekmektedir.

2.2.3. Karaciğer Sertlik Ölçümü (LSM) ve Fibrozis Evrelemesi

Transient Elastografi (TE) yöntemiyle elde edilen Karaciğer Sertlik Ölçümü (LSM), karaciğer fibrozisinin derecelendirilmesinde kullanılan kantitatif bir parametredir. İşlem sonucunda elde edilen değer kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir. Karaciğerdeki kollajen birikimi ve yapısal bozulma arttıkça doku sertliği artar; bu durum makaslama dalgalarının (shear waves) doku içinde daha hızlı yayılmasına neden olarak daha yüksek bir LSM değeri elde edilmesini sağlar ^[36].

LSM ölçümü, kronik karaciğer hastalıklarında (özellikle MASLD) fibrozis evrelerini (F0-F4) belirlemede yüksek tanısal doğruluğa sahiptir. Histolojik evreleme sistemi olan METAVIR skoruna karşılık gelen LSM eşik değerleri (cut-off), hastalığın etiyojisine göre farklılık gösterebilmekle birlikte, MASLD hastaları için geniş kabul gören eşik değerler şunlardır ^[23,34]:

- **F0-F1 (Fibrozis Yok veya Hafif):** < 7.0 kPa
- **F2 (Anlamlı Fibrozis):** ≥ 7.0 - 8.2 kPa
- **F3 (İleri Fibrozis):** ≥ 8.7 - 9.7 kPa
- **F4 (Siroz):** ≥ 10.3 - 13.6 kPa

Özellikle ileri evre fibrozisin (F3) ve sirozun (F4) dışlanması (rule-out) LSM'nin negatif prediktif değeri %90'ın üzerindedir ^[37]. Bu özellik, invaziv bir işlem olan karaciğer biyopsisinin gerekliliğini önemli ölçüde azaltmaktadır.

LSM ölçümünün güvenilirliği; açlık durumu, akut inflamasyon (ALT alevlenmesi), ekstrahepatik kolestaz ve sağ kalp yetmezliği gibi karaciğer konjesyonuna neden olan durumlardan etkilenebilir ^[38]. Bu nedenle, doğru bir değerlendirme için hastaların en az 3 saatlik açlık sonrası ölçüme alınması ve klinik tablonun bu faktörler açısından gözden geçirilmesi önerilmektedir. Çalışmamızda da tüm ölçümler, bu standardizasyon kurallarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

2.3. Non-İnvaziv Testlerin Kademeli Kullanımı ve FIB-4 Skorunun Rolü

Kronik karaciğer hastalıklarının yönetiminde, özellikle MASLD olgularında, fibrozis riskinin belirlenmesi için kullanılan yöntemlerin maliyet-etkin ve ulaşılabilir olması büyük önem taşır. Bu bağlamda, uluslararası kılavuzlar (EASL, AASLD), invaziv olmayan testlerin (NIT) "kademeli" (sequential) bir algoritma ile kullanılmasını önermektedir ^[39,40]. Bu algoritmanın ilk basamağını, hesaplanması kolay ve maliyeti düşük olan FIB-4 indeksi oluşturur.

FIB-4 skoru, yaş, AST, ALT ve trombosit sayısı kullanılarak hesaplanan biyokimyasal bir skordur. Literatürde, **FIB-4 < 1.3** eşik değerinin, ileri evre fibrozisi (F3-F4) dışlamada (rule-out) %90'ın üzerinde bir Negatif Prediktif Değere (NPV) sahip olduğu gösterilmiştir ^[41]. Bu nedenle, FIB-4 skoru 1.3'ün altında olan hastaların, ileri evre fibrozis açısından "düşük riskli" grupta olduğu kabul edilir.

Klinik pratikte ve tarama çalışmalarında, FIB-4 < 1.3 olan hastalarda ileri tetkik yöntemlerine (örneğin Transient Elastografi ile LSM ölçümü) başvurulması, genellikle **klinik olarak gereksiz** ve maliyet-etkin olmayan bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir ^[42]. Çünkü bu hasta grubunda LSM ölçümünün, tanısal sürece veya hasta yönetimine ek bir katkı sağlama olasılığı oldukça düşüktür. EASL kılavuzları, LSM ölçümünün yalnızca FIB-4 skoru "gri bölge" (1.3 - 2.67 arası) veya yüksek risk (>2.67) grubunda olan hastalara uygulanmasını, böylece gereksiz sevklerin ve sağlık harcamalarının önlenmesini tavsiye etmektedir ^[40,43].

Ancak, FIB-4 skorunun yaşa bağımlı olduğu ve 65 yaş üstü bireylerde yanlış pozitiflik oranının artabileceği (bu grupta eşik değerin 2.0 alınması önerilir) unutulmamalıdır ^[44].

Çalışmamızda da hastaların risk sınıflandırması yapılırken bu kademeli yaklaşım prensipleri göz önünde bulundurulmuş, bu nedenle LSM ölçümlerinin çalışmamıza dahil edilen grupta FIB-4 < 1.3 olması nedeniyle, OGTT t-AUC ölçümleri ile ilişkisi değerlendirilmemiştir.

2.4. Glukoz Metabolizması ve İnsülin Direnci Fizyolojisi

Glukoz homeostazi, vücudun enerji ihtiyacını karşılamak ve plazma glukoz düzeylerini dar bir aralıkta (açlıkta 70-100 mg/dL) tutmak amacıyla, çeşitli organlar ve hormonlar arasındaki karmaşık bir etkileşimle sağlanır. Bu dengenin bozulması, insülin direnci ve

takiben Tip 2 Diyabet (T2DM) ile Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD) gelişiminde temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturur ^[45]. Tez çalışmamızda incelenen OGTT t-AUC (eğri altında kalan toplam alan) parametresi, bu metabolik dengenin dinamik sürecini yansıtmaları açısından kritik öneme sahiptir.

2.4.1. Glukoz Homeostazi: Karaciğer, Pankreas ve Kas Dokusu İlişkisi

Glukoz metabolizmasının düzenlenmesi temel olarak üç ana organın koordinasyonuna dayanır: insülin salgılayan pankreas, endojen glukoz üretiminden sorumlu karaciğer ve glukozun birincil kullanıcısı olan iskelet kası.

Tokluk durumunda (postprandial dönem), kan glukozunun yükselmesi pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını uyarır. İnsülin, karaciğerdeki glukoz üretimini (glukoneogenez ve glikojenoliz) baskılayarak, periferik dokularda (özellikle iskelet kası ve yağ dokusu) glukoz alımını artırır. Bu işlem, hücre yüzeyine GLUT-4 transporterlarının translokasyonu ile gerçekleşir ^[46]. Açlık durumunda ise insülin seviyeleri düşer ve glukagon artar; bu durum karaciğeri glukoz üretimine yönlendirerek beyin gibi hayati organlar için gerekli enerji substratını sağlar. MASLD patogeneğinde, bu döngüdeki bozulma ve karaciğerin insülin sinyaliyle duyarsızlaşması, hem hiperglisemiye hem de de novo lipogenez yoluyla hepatik yağ birikimine neden olur ^[47].

2.4.2. İnsülin Direnci Mekanizmaları: Hepatik İnsülin Direnci vs. Periferik İnsülin Direnci

İnsülin direnci, normal miktardaki insülinin hedef dokularda beklenen biyolojik yanıtı oluşturamaması durumu olarak tanımlanır. Ancak bu direnç, dokuya özgü farklılıklar gösterir ve klinik yansımaları farklıdır.

- **Hepatik İnsülin Direnci:** Karaciğerin insülinin baskılayıcı etkisine yanıt verememesidir. Sonuç olarak, tokluk durumunda bile glukoneogenez baskılanamaz ve kontrolsüz endojen glukoz üretimi devam eder. Bu durum, birincil olarak **açlık hiperglisemisi** ile ilişkilidir. Ayrıca hepatik insülin direnci, trigliserit sentezini ve VLDL sekresyonunu artırarak MASLD ilerlemesine doğrudan katkıda bulunur ^[48].
- **Periferik (Kas) İnsülin Direnci:** İskelet kası, vücuttaki insülin aracılı glukoz alımının yaklaşık %80'inden sorumludur. Periferik dirençte, kas hücreleri

dolaşımdaki glukozu yeterince alamaz. Bu durum, özellikle yemek sonrası (postprandial) kan şekerinin yükselmesine ve OGTT sırasında görülen **postprandial hiperglisemiye** neden olur ^[49]. Çalışmamızda kullanılan t-AUC parametresi, özellikle bu periferik direncin ve uzamış postprandial yanıtın kümülatif yükünü göstermesi açısından değerlidir.

2.4.3. İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi

İnsülin direncini ölçmek için basit klinik indekslerden karmaşık deneysel yöntemlere kadar çeşitli metodolojiler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin seçimi, çalışmanın amacına, maliyete ve uygulanabilirliğe göre değişmektedir.

2.4.3.1. *HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance)*

Matthews ve arkadaşları tarafından 1985 yılında geliştirilen HOMA-IR, açlık plazma glukozu ve açlık insülin düzeyleri arasındaki matematiksel ilişkiye dayanan, en yaygın kullanılan dolaylı yöntemidir. Formülü şu şekildedir:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık İnsülini } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Açlık Glukozu } (\text{mg/dL})}{405}$$

HOMA-IR, temel olarak hepatik insülin direncini yansıtır. Kolay uygulanabilir olması ve geniş epidemiyolojik çalışmalarda valide edilmesi nedeniyle klinik araştırmalarda (bu tez çalışması dahil) standart bir belirteç olarak kabul görmüştür ^[26]. Ancak, dinamik postprandial yanıtı ve periferik direnci tam olarak yansıtmada yetersiz kalabildiği için, OGTT türevi indekslerle (t-AUC gibi) birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.

2.4.3.2. *C-Peptid ve İnsülin Düzeylerinin Önemi*

Proinsülinin insüline dönüşümü sırasında ayrılan 31 amino asitlik bir peptid olan C-peptid, pankreas beta hücrelerinden insülin ile eşmolar (1:1) oranda salgılanır. İnsülin, karaciğerden ilk geçişte (first-pass effect) %50-60 oranında yıkıma uğrarken, C-peptid karaciğerden ihmal edilebilir düzeyde elimine edilir ve böbrekler yoluyla atılır. Bu nedenle C-peptid, periferik insülin konsantrasyonuna kıyasla, pankreasın endojen insülin salgılama kapasitesini (beta hücresi rezervini) daha doğru yansıtan bir belirteçtir ^[50]. İnsülin direnci varlığında, beta hücreleri normoglisemiyi korumak için kompensatuar olarak aşırı insülin ve C-peptid salgılar (hiperinsülinemi).

2.4.3.3. *Hiperinsülinemik Öglisemik Clamp (Altın Standart)*

İnsülin duyarlılığının ölçülmesinde "altın standart" yöntem olarak kabul edilir. Bu teknikte, hastaya sürekli ve yüksek dozda insülin infüzyonu yapılarak hepatik glukoz üretimi tamamen baskılanır. Eş zamanlı olarak, kan glukozunu normal seviyede (öglisemi) tutmak için gereken oranda glukoz infüzyonu yapılır.

Denge durumunda (steady-state), infüze edilen glukoz miktarı (M değeri), vücudun (özellikle kas dokusunun) glukozu ne kadar kullandığına eşittir. M değerinin düşük olması, yüksek insülin direncini gösterir ^[51]. Ancak pahalı olması, invaziv olması, uzun sürmesi ve deneyimli personel gerektirmesi nedeniyle rutin klinik pratikte veya geniş katılımlı tez çalışmalarında kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamızda, bu yöntemle iyi korelasyon gösteren HOMA-IR ve OGTT temelli yöntemler tercih edilmiştir.

2.5. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) ve Glukoz Eğrileri

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT), vücudun glukoz yüküne karşı verdiği dinamik metabolik yanıtı değerlendiren, diyabet ve prediyabet tanısında kullanılan standart bir tanı yöntemidir. Sadece açlık kan şekerinin ölçülmesi, özellikle postprandial hipergliseminin baskın olduğu erken evre glukoz metabolizması bozukluklarını saptamada yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle OGTT, glukoz homeostazının zaman içindeki değişimini yansıtarak, özellikle MASLD gibi metabolik hastalıkların risk değerlendirmesinde daha hassas veriler sunmaktadır ^[52].

2.5.1. OGTT Uygulama Protokolü ve Endikasyonları

OGTT, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından standardize edilmiş bir protokol çerçevesinde uygulanır. Test öncesinde hastanın en az 3 gün boyunca kısıtlamasız (günde en az 150 gram karbonhidrat içeren) bir diyet uygulaması ve normal fiziksel aktivitesine devam etmesi istenir.

Test sabahı, 8-10 saatlik gece açlığını takiben, hastadan ilk kan örneği (0. dakika - açlık glukozu) alınır. Ardından, erişkinler için 75 gram anhidroz glukoz (veya 82.5 gram glukoz monohidrat) 250-300 ml suda eritilerek 5 dakika içinde içirilir. Glukoz yüklemesini takiben 2. saatte (ve çalışmamızda olduğu gibi t-AUC hesaplaması yapılacaksa 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda) venöz kan örnekleri alınarak plazma glukoz düzeyleri ölçülür ^[53].

OGTT'nin başlıca endikasyonları şunlardır:

- Açlık plazma glukozunun (APG) 100-125 mg/dL arasında olduğu (bozulmuş açlık glukozu) durumlarda diyabet tanısının kesinleştirilmesi.
- Gestasyonel diyabet taraması ve tanısı.
- MASLD gibi metabolik sendrom bileşenlerine sahip ancak aşikar diyabeti olmayan hastalarda gizli glukoz intoleransının araştırılması.
- Epidemiyolojik çalışmalarda glukoz metabolizması bozukluklarının prevalansının belirlenmesi ^[54].

2.5.2. Glukoz Toleransının Sınıflandırılması: Normal, Bozulmuş Açlık Glukozu, Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Diyabet

Glukoz metabolizması bozuklukları, normoglisemiden aşikar diyabete kadar uzanan bir spektrumdur. ADA ve WHO kriterlerine göre yapılan sınıflandırma şu şekildedir ^[55]:

- **Normal Glukoz Toleransı (NGT):** Açlık plazma glukozu < 100 mg/dL ve OGTT 2. saat plazma glukozu < 140 mg/dL.
- **Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG - Impaired Fasting Glucose):** Açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dL arasında olması, ancak OGTT 2. saat değerinin < 140 mg/dL olmasıdır. Genellikle hepatik insülin direnci ile ilişkilidir.
- **Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT - Impaired Glucose Tolerance):** Açlık plazma glukozundan bağımsız olarak, OGTT 2. saat plazma glukozunun 140-199 mg/dL arasında olmasıdır. Periferik (kas) insülin direncinin ve erken dönem beta hücre disfonksiyonunun güçlü bir göstergesidir. MASLD hastalarında fibrozis progresyonu açısından IFG'ye göre daha riskli kabul edilmektedir ^[56].
- **Diyabet (Diabetes Mellitus):** Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL veya OGTT 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (veya HbA1c $\geq$ %6.5).

2.5.3. OGTT Sırasında Glukoz Eğri Tipleri: Monofazik, Bifazik Eğriler ve Klinik Anlamları

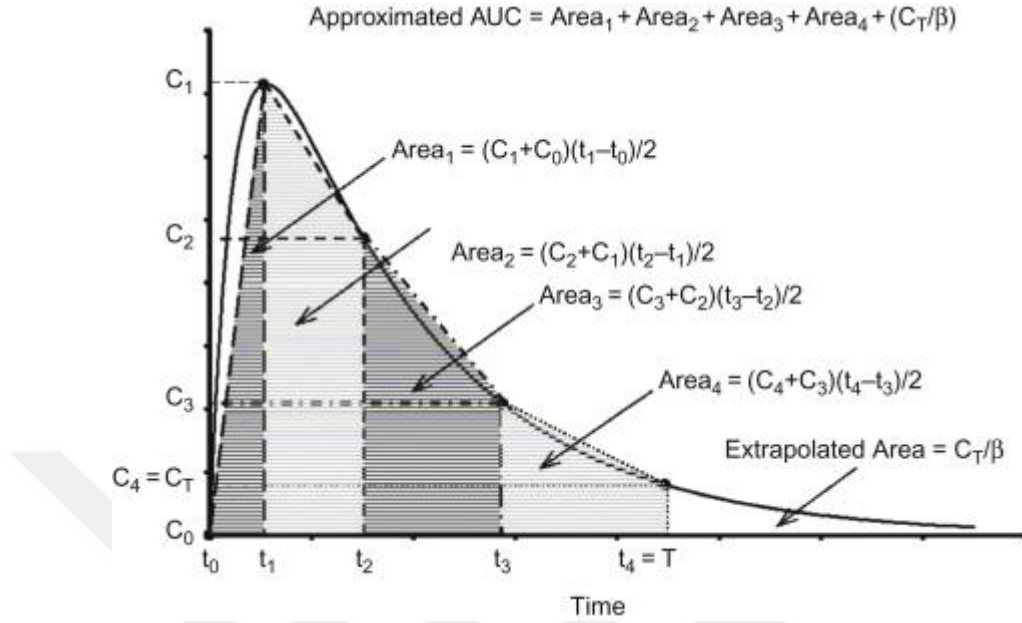
OGTT sırasında elde edilen glukoz değerlerinin zaman içindeki seyri (eğri morfolojisi), sadece 2. saat değerinden daha fazla metabolik bilgi sağlar. Glukoz eğrisinin şekli, insülin duyarlılığı, beta hücre fonksiyonu ve glukoz klirens hızı hakkında ipuçları verir.

- **Monofazik Eğri:** Glukoz düzeyinin yükleme sonrası tepe noktasına ulaştıktan sonra test süresince (120 dakika) kademeli olarak düşüş gösterdiği, ancak ikinci bir yükselişin olmadığı eğri tipidir. Genellikle daha yüksek glukoz zirve değerleri, daha düşük insülin duyarlılığı ve bozulmuş beta hücre fonksiyonu ile ilişkilidir. T2DM gelişimi ve MASLD şiddeti açısından riskli bir profil olarak kabul edilir [57].
- **Bifazik (Multifazik) Eğri:** Glukoz düzeyinin yükselip düştükten sonra test süresi içinde tekrar bir yükseliş gösterdiği dalgalı eğri tipidir. Bu eğri tipi, daha iyi bir beta hücre yanıtı, daha yüksek insülin duyarlılığı ve daha düşük visseral yağlanma ile ilişkilendirilmiştir. Bifazik eğriye sahip bireylerde glukoz toleransının genellikle normal olduğu ve diyabet riskinin monofazik eğriye göre daha düşük olduğu bildirilmiştir [58].
- **Eğri Altında Kalan Alan (AUC):** Eğrinin şeklinden bağımsız olarak, toplam glukoz yükünü (excursion) yansıtan en önemli parametre **t-AUC (Total Area Under the Curve)** değeridir. Trapez (yamuk) yöntemi ile hesaplanan bu alan, hem hepatik hem de periferik direncin kümülatif etkisini gösterir. Çalışmamızda da vurgulandığı üzere, t-AUC'nin yüksekliği, MASLD'li hastalarda steatoz derecesi (CAP skoru) ve fibrozis riski ile HOMA-IR'ye kıyasla daha güçlü korelasyon gösterme potansiyeline sahiptir [59].

2.5.4. Glukoz Eğrisi Altında Kalan Alan (AUC) Hesaplamaları

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sırasında ölçülen tekil glukoz değerleri (açlık, 1. saat veya 2. saat), glukoz metabolizmasının anlık durumunu yansıtırken; test süresince meydana gelen toplam glukoz değişimini (glukoz gezintisi/excursion) tam olarak ifade etmekte yetersiz kalabilmektedir. Bu kısıtlılığı aşmak ve glukoz-insülin dinamiklerini tek bir sayısal değere indirgemek amacıyla Eğri Altında Kalan Alan (Area Under the Curve - AUC) hesaplamaları kullanılmaktadır. AUC, organizmanın belirli bir süre boyunca maruz kaldığı toplam glukoz yükünü entegre bir şekilde gösteren güçlü bir parametredir [60].

Şekil 3 Trapezoidal Yöntem İle Plazma Konsantrasyon-Zaman Eğrisi Altında Kalan Alanın Hesaplanması [61]



2.5.4.1. Trapezoidal (Yamuk) Yöntem ile Hesaplama Prensibi

AUC hesaplamasında en yaygın kabul gören ve çalışmamızda da kullanılan yöntem "Trapezoidal Kural"dır. Bu yöntem, zaman noktaları arasındaki glukoz konsantrasyonlarını düz bir çizgi ile birleştirerek, eğrinin altında kalan alanı bir dizi yamuğa (trapez) böler ve bu yamukların alanlarını toplar [62]. Hesaplama prensibi şu formüle dayanır:

$$AUC = \sum \left[\frac{(C_1 + C_2)}{2} \times (t_2 - t_1) \right]$$

Burada C_1 ve C_2 ardışık zaman noktalarındaki glukoz konsantrasyonlarını (mg/dL), t_1 ve t_2 ise zaman noktalarını (dakika) temsil eder. Örneğin, 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda ölçüm yapılan bir OGTT için toplam alan; 0-30, 30-60, 60-90 ve 90-120 dakika aralıklarındaki dört ayrı yamuğun alanının toplanmasıyla elde edilir. Bu yöntem, glukoz dalgalanmalarını doğrusal varsayımla (linear interpolation) tahmin ederek toplam sistemik maruziyeti sayısal hale getirir.

2.5.4.2. *Total AUC (t-AUC) ve Artımlı AUC (i-AUC) Kavramları*

Literatürde AUC hesaplamaları, temel alınan taban çizgisine (baseline) göre iki farklı kavramla ifade edilir:

- **Total AUC (t-AUC):** Sıfır konsantrasyonu taban kabul edilerek hesaplanan alandır. Yani, açlık glukoz düzeyi de dahil olmak üzere, ölçüm süresi boyunca kanda bulunan toplam glukoz miktarını yansıtır. Hem bazal glukoz seviyesinden (hepatik glukoz üretimi) hem de yükleme sonrası artıştan etkilenir ^[63]. Tez çalışmamızda, MASLD hastalarındaki kronik hiperglisemik yükü ve bazal insülin direncini de kapsadığı için t-AUC yöntemi tercih edilmiştir.
- **Artımlı AUC (i-AUC):** Açlık glukoz seviyesinin üzerindeki alanın hesaplanmasıdır. Açlık değerinin altındaki alanlar hesaplama katılmaz. i-AUC, bazal seviyeden bağımsız olarak, sadece verilen glukoz yüküne karşı gelişen akut glisemik yanıtı gösterir ^[64].

2.5.4.3. *t-AUC'nin Metabolik Yükü Göstermedeki Yeri*

Total AUC (t-AUC), sadece postprandial glukoz artışını değil, aynı zamanda kişinin gün boyu maruz kaldığı "bazal metabolik yükü" de temsil eder. MASLD patogenezinde, karaciğerin sürekli olarak yüksek glukoz ve insülin konsantrasyonlarına maruz kalması, de novo lipogenezi (DNL) tetikleyen en önemli faktörlerden biridir.

HOMA-IR gibi statik indeksler temel olarak açlık durumundaki hepatik direnci yansıtırken; t-AUC, hem hepatik direncin (bazal glukoz yüksekliği yoluyla) hem de kas dokusundaki periferik direncin (postprandial temizlenme gecikmesi yoluyla) bileşkesini sunar ^[65]. Çalışmamızda elde edilen bulgular, t-AUC değerlerinin artışının, karaciğerdeki steatoz derecesini gösteren CAP skorları ile HOMA-IR'ye kıyasla daha güçlü bir korelasyon potansiyeli taşıdığını düşündürmektedir. Yüksek t-AUC değerleri, glukotoksisite ve oksidatif stresin kümülatif etkisini göstererek, fibrozis progresyonu için de bir risk belirtici olarak değerlendirilmektedir.

2.6. MASLD Patogenezinde Glisemik Değişkenlik ve Diğer Metabolik Belirteçler

Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD), sadece karaciğerle sınırlı bir patoloji olmayıp, glukoz ve lipid metabolizmasındaki sistemik bozuklukların bir yansımasıdır. Hastalığın patogenezinde "çoklu vuruş" (multiple-hit) hipotezi kabul görmektedir. Bu hipoteze göre; insülin direnci, lipotoksiste, oksidatif stres ve inflamasyon eş zamanlı olarak karaciğer hasarına yol açar ^[12]. Tez çalışmamızda odaklanılan glisemik değişkenlik (OGTT t-AUC) ve diğer metabolik belirteçler, bu patofizyolojik sürecin hem tetikleyicisi hem de sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.6.1. Postprandial Hiperglisemi ve Karaciğer Yağlanması İlişkisi: Yüksek t-AUC değerlerinin hepatik *de novo* lipogenez üzerindeki etkisi

Geleneksel olarak açlık glukozuna odaklanılsa da, son çalışmalar postprandial (tokluk) hipergliseminin karaciğer yağlanmasında daha kritik bir rol oynadığını göstermektedir. OGTT sırasında elde edilen yüksek t-AUC değerleri, hepatositlerin uzun süre yüksek glukoz konsantrasyonuna maruz kaldığını (glukotoksiste) gösterir.

Yüksek plazma glukozu ve buna eşlik eden hiperinsülinemi, karaciğerde **De Novo Lipogenez (DNL)** yolunu aktive eden iki ana transkripsiyon faktörünü uyarır:

1. **ChREBP (Carbohydrate Response Element Binding Protein):** Doğrudan glukoz metabolitleri tarafından aktive edilir.
2. **SREBP-1c (Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c):** İnsülin tarafından aktive edilir.

Bu faktörlerin aktivasyonu, asetil-CoA'nın yağ asitlerine dönüşümünü hızlandırır. Normal bir bireyde hepatik trigliserit havuzuna DNL'nin katkısı %5'in altındayken, yüksek t-AUC ve insülin direnci olan MASLD hastalarında bu oran %26'lara kadar çıkabilmektedir ^[66]. Çalışmamızda MASLD grubunda saptanan yüksek t-AUC değerleri, karaciğerin glukozu etkili bir şekilde temizleyemediğini ve bu fazla substratı ektopik yağ olarak depoladığını (yüksek CAP skoru) doğrular niteliktedir.

2.6.2. Lipid Profili: Triglicerid, HDL ve LDL'nin MASLD ile İlişkisi

MASLD, aterosjenik dislipidemi ile güçlü bir birliktelik gösterir. İstatistiksel analizlerimizde de MASLD varlığı ile lipid parametreleri arasında anlamlı korelasyonlar gözlenmiştir. Bu ilişkinin temelinde yatan mekanizmalar şunlardır:

- **Hipertrigliceridemi:** İnsülin direnci, yağ dokusunda lipolizi artırarak karaciğere Serbest Yağ Asidi (SYA) akışını hızlandırır. Karaciğer, artan SYA yükünü ve DNL ile sentezlenen yağları dolaşıma vermek için VLDL (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein) üretimini artırır. Bu durum kanda triglicerid (TG) yüksekliği ile sonuçlanır ^[67]. Çalışmamızda MASLD grubunda izlenen anlamlı TG yüksekliği, bu metabolik aşırı yükün bir göstergesidir.
- **Düşük HDL:** Trigliceridden zengin VLDL parçacıkları, Kolesterol Ester Transfer Proteini (CETP) aracılığıyla HDL ile etkileşime girer. Bu süreçte HDL'nin yapısı bozulur ve böbreklerden atılımı hızlanır, sonuç olarak serum HDL düzeyleri düşer.
- **LDL Kolesterol:** MASLD hastalarında LDL düzeyi normal veya hafif yüksek olabilir; ancak asıl tehlike LDL partikül yapısındaki değişimdir. Artmış triglicerid havuzu, daha aterosjenik olan "küçük yoğun LDL" (sdLDL) oluşumuna neden olur ^[68].

2.6.3. İnflamasyon Belirteçleri: CRP ve Ürik Asit'in (UA) MASLD Şiddeti ile İlişkisi

Steatozdan steatohepatite (MASH) geçişte ve fibrozis gelişiminde, steril inflamasyon ve oksidatif stres anahtar rol oynar. Çalışmamızda değerlendirilen C-Reaktif Protein (CRP) ve Ürik Asit (UA), bu sürecin önemli biyobelirteçleridir.

- **Ürik Asit (UA):** Ürik asit sadece bir gut belirteci değil, aynı zamanda güçlü bir pro-oksidandır. Pürin metabolizmasının son ürünü olan UA'nın yüksek seviyeleri, hepatositlerde mitokondriyal oksidatif stresi artırır ve NLRP3 inflamazomunu aktive eder. Bu durum, hepatik stellat hücrelerin aktivasyonunu tetikleyerek fibrozis sürecini başlatır ^[69]. Çalışmamızdaki bulgular, yüksek ürik asit düzeylerinin artmış CAP skorları ve fibrozis riski ile paralel seyrettiğini desteklemektedir.

- **C-Reaktif Protein (CRP):** Karaciğer tarafından üretilen bir akut faz reaktandır. MASLD'deki düşük dereceli kronik inflamasyon, IL-6 salınımını ve dolayısıyla hepatik CRP üretimini uyarır. Yüksek sensitif CRP (hs-CRP) düzeyleri, histolojik inflamasyon derecesi ve fibrozis evresi ile pozitif korelasyon gösterir ^[70].

2.7. MASLD Tedavi Seçenekleri ve Yönetim

Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD) tedavisi; karaciğerdeki inflamasyonun ve fibrozisin geriletilmesini, siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) gelişiminin önlenmesini ve eşlik eden kardiyometabolik risk faktörlerinin (obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi) kontrol altına alınmasını hedefleyen multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir ^[71]. Günümüzde MASLD yönetimi; yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik tedaviler ve bariyatrik/metabolik cerrahi olmak üzere üç ana başlıkta toplanmaktadır.

2.7.1. Yaşam Tarzı Değişikliği ve Kilo Kaybı

MASLD tedavisinin temel taşı, kalıcı kilo kaybı sağlayan yaşam tarzı değişiklikleri oluşturmaktır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve diğer uluslararası karaciğer cemiyetlerinin uzlaşlı raporlarına göre, vücut ağırlığının %3 ila %5'i oranında azalması hepatik steatozu (yağlanmayı) geriletmekte, ancak nekro-inflamasyonun ve fibrozisin iyileşmesi için daha büyük oranda (%7-10 ve üzeri) kilo kaybı gerekmektedir ^[71,72].

Diyet Tedavisi: Kalori kısıtlaması (günlük 500-1000 kkal açık oluşturulması) tedavinin en önemli bileşenidir. Makrobesin kompozisyonundan bağımsız olarak hipokalorik diyetler karaciğer yağlanmasını azaltmada etkilidir; ancak Akdeniz diyeti (sebze, meyve, tam tahıllar, zeytinyağı ve balık ağırlıklı; işlenmiş et ve basit şekerden fakir) MASLD hastalarında en çok önerilen beslenme modelidir ^[73]. Fruktoz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu içeren içeceklerin tüketiminin sınırlandırılması, de novo lipogenezin baskılanması açısından kritiktir.

Fiziksel Aktivite: Haftada en az 150 dakika orta yoğunlukta aerobik egzersiz veya direnç egzersizleri, kilo kaybından bağımsız olarak insülin duyarlılığını artırmakta ve hepatik yağlanmayı azaltmaktadır ^[71].

2.7.2. Farmakolojik Tedavi Seçenekleri

MASLD ve özellikle steatohepatit (MASH) evresindeki hastalar için farmakolojik tedavi, yaşam tarzı değişikliğinin yetersiz kaldığı veya ileri evre fibrozis riski taşıyan hastalarda gündeme gelmektedir. Tedavi seçiminde hastanın diyabet varlığı ve kardiyovasküler risk profili belirleyici olmaktadır.

Pioglitazon: Bir tiazolidindion (TZD) grubu ilaç olan pioglitazon, insülin duyarlılığını artırarak etki gösterir. Biyopsi ile kanıtlanmış MASH hastalarında (diyabetik olsun veya olmasın), steatozu, lobüler inflamasyonu ve hepatosellüler balonlaşmayı iyileştirdiği, hatta bazı çalışmalarda fibrozis skorlarında gerileme sağladığı gösterilmiştir [71,74]. Ancak kilo alımı, ödem ve postmenopozal kadınlarda kemik kırığı riski gibi yan etkileri kullanımını sınırlayabilmektedir.

Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1 RA): Liraglutid ve semaglutid gibi GLP-1 analogları, güçlü kilo verdirici etkileri ve insülin direncini kırma özellikleri nedeniyle MASLD tedavisinde ön plana çıkmaktadır. Semaglutid ile yapılan faz 2 çalışmalarında, MASH'li hastalarda plaseboya göre anlamlı düzeyde MASH rezolüsyonu (steatohepatitin iyileşmesi) sağlandığı, ancak fibrozis üzerindeki direkt etkisinin henüz netleşmediği rapor edilmiştir [75]. ADA kılavuzları, özellikle obezite ve Tip 2 Diyabetin eşlik ettiği MASLD hastalarında GLP-1 RA tedavisini güçlü bir seçenek olarak önermektedir [71].

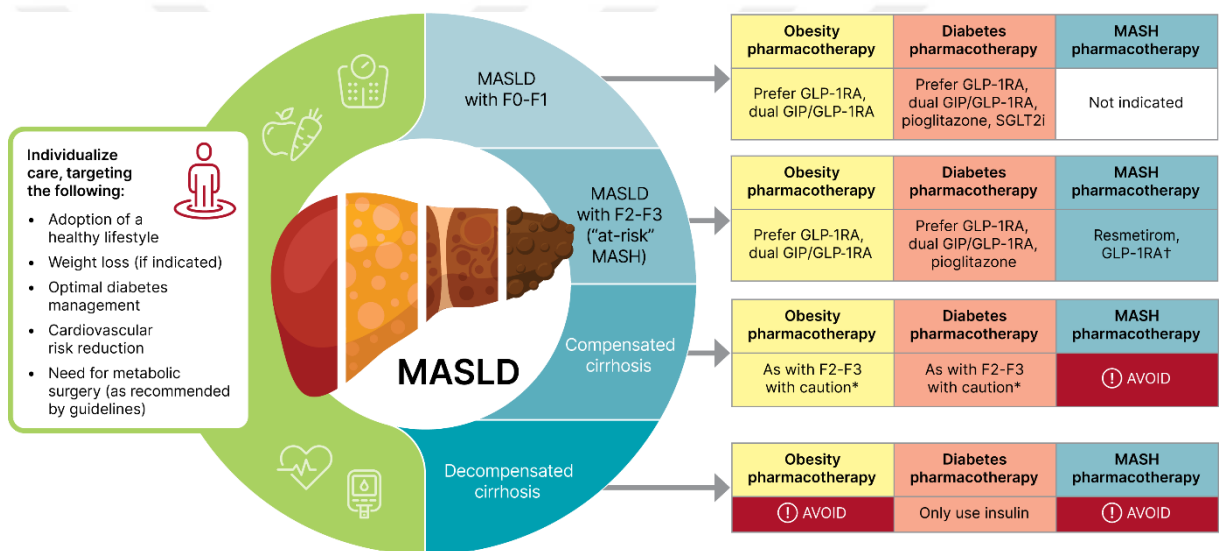
Dual GIP/GLP-1 Reseptör Agonistleri: Tirzepatid: Tirzepatid, hem glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) hem de glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptörlerini hedefleyen ve "twincetin" olarak adlandırılan sınıfının ilk örneği dual agonisttir [76]. Yakın tarihli SYNERGY-NASH çalışmasının sonuçlarına göre bu molekül, sağladığı güçlü kilo kaybı ve insülin duyarlılığı artışı sayesinde, MASH hastalarında %62'ye varan oranlarda steatohepatit rezolüsyonu ve %55'e varan oranlarda fibrozis gerilemesi sağlayarak, karaciğer yağlanması ve fibrozis tedavisinde semaglutid gibi tekli agonistlere kıyasla daha yüksek etkinlik potansiyeli taşımaktadır [77].

SGLT-2 İnhibitörleri: Empagliflozin ve dapagliflozin gibi sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörleri, karaciğer enzimlerini düşürmede ve karaciğer yağ miktarını azaltmada etkili bulunmuştur. Ancak histolojik sonlanım noktaları (inflamasyon ve fibrozis) üzerindeki etkileri GLP-1 agonistleri kadar güçlü kanıtlanmamıştır [78].

Vitamin E: Güçlü bir antioksidan olan Vitamin E (günlük 800 IU), diyabeti olmayan ve biyopsi ile kanıtlanmış MASH hastalarında birinci basamak farmakolojik ajan olarak önerilmektedir. Oksidatif stresi azaltarak steatohepatiti iyileştirebilir, ancak diyabetik hastalarda veya sirozlu olgularda önerilmemektedir [71,79].

Resmetirom: Yakın zamanda, tiroid hormon reseptörü-beta (THR- β) agonisti olan Resmetirom, karaciğer yağlanması ve fibrozisi iyileştirmede umut verici sonuçlar göstermiş ve FDA tarafından onaylanan ilk MASH spesifik ilaç olma yolunda ilerlemektedir [80].

Şekil 4 MASLD Medikal Tedavi Algoritması [8]



2.7.3. Cerrahi Tedavi (Metabolik Cerrahi)

Obezite cerrahisi (bariyatrik/metabolik cerrahi), özellikle Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ≥ 40 kg/m² olan veya VKİ 35-40 kg/m² aralığında olup Tip 2 Diyabet ve MASLD gibi komorbiditeleri bulunan hastalarda güncel kılavuzların önerdiği en etkili tedavi yöntemidir [81]. Yaşam tarzı değişiklikleri ile hastaların ancak %10'unda karaciğer histolojisini iyileştirecek kritik eşik olan %10 ve üzeri kilo kaybı sağlanabilirken, cerrahi yöntemlerle hastaların %60-70'inde uzun vadeli kalıcı kilo kontrolü başarılmaktadır [82]. Cerrahi sonrası sağlanan bu dramatik kilo kaybının histopatolojik yansımaları oldukça çarpıcıdır; Lassailly ve arkadaşlarının Gastroenterology dergisinde yayımlanan prospektif çalışmasında, cerrahiden 1 yıl sonra hastaların %94'ünde hepatik steatozun tamamen kaybolduğu ve %85 oranında MASH (steatohepatit) rezolüsyonu sağlandığı gösterilmiştir [83].

Hastalığın uzun dönem prognozunu belirleyen fibrozis üzerindeki etkiler incelendiğinde, cerrahi tedavinin 5 yıllık takipte hastaların %70'inde fibrozis skorunda gerileme (regresyon) sağladığı saptanmıştır^[84]. Bu histolojik iyileşmenin klinik sonuçları noktalarına etkisi, 1158 biyopsi kanıtlı MASH hastasını içeren SPLENDOR çalışması ile net bir şekilde ortaya konmuştur. Bu çalışmada, metabolik cerrahi geçiren grupta siroz, karaciğer nakli veya karaciğer kaynaklı ölüm riskinin cerrahi geçirmeyenlere kıyasla %88 oranında azaldığı (Hazard Ratio: 0.12), ayrıca Major Kardiyovasküler Olay (MACE) riskinin %70 oranında düştüğü rapor edilmiştir^[85]. Bu veriler, metabolik cerrahinin sadece kilo kaybı sağlamakla kalmayıp, inkretin ve safra asidi metabolizmasındaki değişimlerle birlikte yüksek riskli (MASH ve anlamlı fibrozis) hastalarda karaciğer hasarını tersine çevirebilen en güçlü tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

2.7.4. Kardiyovasküler Risk Yönetimi ve Statinler

MASLD hastalarında mortalitenin en sık nedeni, karaciğer kaynaklı komplikasyonlar değil, ezici bir çoğunlukla kardiyovasküler hastalıklardır (KVH). MASLD; tipik olarak artmış trigliserit, düşük HDL ve artmış küçük yoğun LDL (sdLDL) parçacıkları ile karakterize aterosklerotik dislipidemi ile güçlü bir ilişki içerisindedir^[86]. Geçmişte, karaciğer transaminazlarındaki (ALT, AST) yükseklik nedeniyle statinlerin hepatotoksikite riski yaratabileceği endişesi taşınmış ve bu durum klinisyenlerin tedaviye başlama konusunda çekimser kalmasına neden olmuştur. Ancak güncel kılavuzlar ve geniş çaplı meta-analizler, statinlerin MASLD hastalarında güvenli olduğunu, ilaca bağlı ciddi karaciğer hasarının son derece nadir görüldüğünü ve hafif enzim yüksekliklerinin statin kullanımına engel teşkil etmediğini net bir şekilde ortaya koymuştur. Aksine, Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD) 2023 kılavuzu, dekompanse siroz dışındaki tüm MASLD hastalarında, kardiyovasküler risk profiline göre statin tedavisinin başlanmasını ve sürdürülmesini kuvvetle önermektedir^[39].

Statinler, bu hasta grubunda birincil ve ikincil koruma sağlayarak kardiyovasküler olay (miyokard enfarktüsü, inme) riskini ve mortaliteyi %50'ye varan oranlarda azaltmaktadır. Kardiyoprotektif etkilerinin ötesinde, statinlerin (özellikle atorvastatin ve rosuvastatin gibi lipofilik ajanların) "pleiotropik" etkileri sayesinde karaciğer üzerinde de olumlu sonuçlar doğurduğu gösterilmiştir. Bu ilaçların anti-inflamatuvar, anti-oksidan ve anti-trombotik özellikleri; hepatik lipid peroksidasyonunu azaltarak steatohepatiti baskılayabilmekte ve portal hipertansiyonu iyileştirebilmektedir^[87]. Bazı uzun dönemli

gözlensel çalışmalar, statin kullanımının fibrozis progresyonunu yavaşlattığını, siroz gelişimini geciktirdiğini ve hatta hepatosellüler karsinom (HCC) riskini anlamlı düzeyde düşürdüğünü işaret etmektedir ^[88]. Bu nedenle statinler, MASLD yönetiminin vazgeçilmez bir parçası olarak kabul edilmelidir.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Zamanı

Bu tez çalışması; **Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı** polikliniklerine başvuran hastaların verilerinin değerlendirildiği, **tek merkezli, kesitsel** (cross-sectional) ve ileriye dönük (prospektif) nitelikte bir klinik araştırmadır.

Çalışma kapsamına alınan olguların taraması ve veri toplama süreci, **Nisan 2025 ile Kasım 2025** tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Araştırma süresince, hastalara ait demografik veriler, biyokimyasal tetkik sonuçları, Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) ölçümleri ve Transient Elastografi bulguları hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyaları üzerinden taranarak kaydedilmiştir.

3.2. Çalışma Evreni

Çalışmanın evrenini, belirtilen tarih aralığında İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran; prediyabet, obezite, dislipidemi gibi metabolik risk faktörleri taşıyan veya karaciğer yağlanması şüphesi ile değerlendirilen, diyabet tanısı almamış 18-65 yaş aralığındaki bireyler oluşturmuştur. Evrenin oluşturulmasında, Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) endikasyonu bulunan (insülin direnci şüphesi, reaktif hipoglisemi araştırması vb.) hastalar temel alınmıştır.

3.3. Örneklem Seçimi ve Güç Analizi

Çalışma örnekleminin belirlenmesinde "A Priori" güç analizi yöntemi kullanılmıştır. MASLD varlığı ve yokluğu temel alınarak oluşturulan gruplar arasındaki öngörülen etki büyüklüğü (effect size) dikkate alınarak; %95 güven aralığı ($\alpha = 0.05$) ve %80 güç (power) hedeflenerek minimum örneklem büyüklüğü minimum 128 hasta olarak hesaplanmıştır.

Belirlenen dahil etme ve dışlama kriterlerine göre değerlendirilen hastalar arasından, çalışma protokolüne uygun olan toplam 135 gönüllü örnekleme dahil edilmiştir. Katılımcılar, USG ile elde edilen ekojenite bulguları ve klinik değerlendirmeler sonucunda excel formülü ile iki gruba ayrılmıştır (ekojenite bulguları CAP ölçümleri ile doğrulanmıştır):

- **MASLD Grubu (VAR):** 76 hasta,

- **MASLD olmayan Grup (YOK):** 59 hasta.

Bulgular elde edildikten sonra (post-hoc) yapılan güç analizi sonucunda, ulaşılan 59 ve 76 kişilik grup örneklem büyüklüklerinin, 0.798 ve üzeri etki büyüklüklerini (effect size $|\delta| \geq 0.798$) %99.5'in üzerinde bir güçle tespit edebilecek yeterlilikte olduğu doğrulanmıştır.

3.3.1. Dahil Etme Kriterleri:

Çalışmaya alınacak katılımcıların belirlenmesinde aşağıdaki kriterler esas alınmıştır:

- **Yaş Aralığı:** 18-65 yaş aralığında olmak.
- **MASLD Şüphesi:** Metabolik İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MASLD) klinik ön tanısı düşünülen veya bu açıdan değerlendirilmek üzere yönlendirilen hastalar.
- **OGTT Endikasyonu Varlığı:** Aşağıdaki durumlardan herhangi biri nedeniyle Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) yapılması gereken hastalar:
 - Diyabet tanısının konulması veya dışlanması (özellikle şüpheli durumlarda ve HbA1c'nin yetersiz kaldığı hallerde),
 - İnsülin direnci değerlendirmesi (Polikistik Over Sendromu [PKOS], metabolik sendrom, obezite, *acanthosis nigricans* varlığı gibi durumlarda),
 - Reaktif hipoglisemi araştırması gibi glukoz metabolizması bozukluklarının tetkik edilmesi.

3.3.2. Dışlama Kriterleri:

Sonuçların güvenilirliğini etkileyebilecek komorbiditeleri ve karaciğer metabolizmasını değiştirebilecek durumları ekarte etmek amacıyla, aşağıdaki özelliklere sahip bireyler çalışma dışı bırakılmıştır:

- **Karaciğer Hastalıkları:**
 - Bilinen veya yeni tanı almış viral hepatit öyküsü,
 - Otoimmün karaciğer hastalıkları,
 - Genetik karaciğer hastalıkları,
 - İlaç ilişkili karaciğer hasarı (DILI),
 - Safra kesesi ve safra yolları hastalıkları.

- **Alışkanlıklar:**

- Önemli miktarda alkol kullanımı.
 - Erkekler için: Günde >30 gram veya haftada >210 gram.
 - Kadınlar için: Günde >20 gram veya haftada >140 gram.

- **Sistemik ve Metabolik Hastalıklar:**

- Bilinen diyabet tanısı veya hiperglisemik ajan kullanımı,
- Tiroid hastalıkları,
- Cushing sendromu,
- Büyüme hormonu bozuklukları,
- Polikistik Over Sendromu (PKOS),
- Kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD) ve Çölyak hastalığı,
- Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) ve diğer bağ dokusu hastalıkları,
- İleri evre konjestif kalp yetmezliği,
- Kanser öyküsü ve aktif kanser tedavisi alıyor olmak.

- **Diğer Durumlar:**

- Yakın zamanda ve hızlı aşırı kilo kaybı,
- Total Parenteral Beslenme (TPN) alıyor olmak,
- Profesyonel sporcular gibi aşırı egzersiz yapan bireyler,
- Akut dönemde ağır enfeksiyonlar (özellikle sepsis),
- Karaciğer metabolizmasını etkileyebilecek riskli psikiyatrik ilaç kullanımı.

3.3.3. Gruplandırma

Katılımcılar, USG ile elde edilen ekojenite bulguları ve klinik değerlendirmeler sonucunda Excel ortamında oluşturulan formül ile iki gruba ayrılmıştır (ekojenite bulguları CAP ölçümleri ile doğrulanmıştır), bu kriterlerin belirlenmesinde **2023 Delphi Uzlaş Raporu (Rinella ve ark.)** esas alınmıştır:

$$MASLD \text{ tanı} = \begin{cases} VAR(1), \text{ eğer } (Steatoz \geq 1) \text{ ve } (Risk \geq 1) \\ YOK(0), \text{ diğer durumlar} \end{cases}$$

Risk Faktörü ≥ 1 tanımı: Aşağıdaki metabolik anormalliklerden en az birinin bulunması durumu "Risk Faktörü Var" olarak kabul edilir:

- **Vücut Kitle İndeksi:** BMI ≥ 25 kg/m²

- **Bel Çevresi:** Erkeklerde > 94 cm, Kadınlarda > 80 cm
- **Glukoz Metabolizması:** Açlık Şekeri ≥ 100 mg/dL veya HbA1c $\geq \%5.7$
- **Trigliserit:** ≥ 150 mg/dL
- **HDL Kolesterol:** Erkeklerde < 40 mg/dL, Kadınlarda < 50 mg/dL

3.4. Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na başvurulmuş; yapılan değerlendirme neticesinde çalışma, **11.04.2025** tarih ve **25-MOBAEK-128** karar numarası ile etik açıdan uygun bulunarak onaylanmıştır.

Araştırmanın planlanması, veri toplanması ve analizi süreçlerinde; insan hakları ve hasta güvenliğini esas alan **Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi** prensiplerine, **İyi Klinik Uygulamalar (İKU)** ve **İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU)** kılavuzlarına tam uyum sağlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara araştırmanın amacı, yöntemi ve süreci hakkında detaylı sözlü ve yazılı bilgilendirme yapılmış olup, her bir katılımcıdan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair "**Aydınlatılmış Onam Formu**" alınmıştır.

3.5. Veri Toplama Yöntemleri ve İşlemler

3.5.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Çalışmaya dahil edilen tüm gönüllülerin demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), özgeçmiş bilgileri (bilinen kronik hastalıklar, sürekli kullanılan ilaçlar) ve alışkanlıkları (sigara ve alkol kullanım öyküsü) detaylı anamnez ile sorgulanarak vaka kayıt formlarına işlenmiştir. Hastalar, sistemik fizik muayeneden geçirilmiş; kan basıncı ve nabız ölçümleri istirahat halinde gerçekleştirilmiştir. Özellikle karaciğer hastalığına işaret edebilecek stigmata varlığı ve acanthosis nigricans gibi insülin direnci bulguları fizik muayenede değerlendirilmiştir.

3.5.2. Antropometrik Ölçümler:

Antropometrik ölçümler, katılımcılar hafif kıyafetler giymiş ve ayakkabılarını çıkarmış haldeyken gerçekleştirilmiştir.

- **Boy ve Vücut Ağırlığı:** Boy uzunluğu 0.1 cm hassasiyetle stadiometre kullanılarak; vücut ağırlığı ise 0.1 kg hassasiyetle kalibre edilmiş dijital tartı ile ölçülmüştür.

- **Vücut Kitle İndeksi (VKİ):** Vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun karesine (m^2) bölünmesiyle (kg/m^2) formülü kullanılarak hesaplanmıştır.
- **Bel Çevresi:** Katılımcı ayakta, ayakları omuz genişliğinde açık ve kollar yanlarda serbest iken; *spina iliaca anterior superior* (leğen kemiği çıkıntısı) ile en alt kosta (kaburga) yayının orta noktasından geçen hat üzerinden, esnemeyen bir mezura ile abdominal çevre ölçümü yapılmıştır. Ölçüm, normal ekspirasyon (nefes verme) sonunda gerçekleştirilmiş ve değerler cm cinsinden kaydedilmiştir.

3.5.3. Biyokimyasal Analizler:

Tüm katılımcılardan, en az 8-10 saatlik gece açlığını takiben sabah 08:00-10:00 saatleri arasında antekübital venöz kan örnekleri alınmıştır. Alınan örnekler, uygun koşullarda santrifüj edildikten sonra (3000 devirde 10 dakika) Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda, **Roche Cobas c501 ve e601** otoanalizörü kullanılarak analiz edilmiştir.

Çalışma kapsamında değerlendirilen biyokimyasal parametreler ve kullanılan birimler aşağıda belirtilmiştir:

- **Glukoz Metabolizması Parametreleri:**
 - Açlık Plazma Glukozu (APG): **mg/dL**
 - Açlık İnsülini: **μU/mL**
 - Glikozile Hemoglobin (HbA1c): **%**
 - C-Peptit: **ng/mL**
- **Karaciğer Fonksiyon Testleri ve Enzimler:**
 - Alanin Aminotransferaz (ALT): **U/L**
 - Aspartat Aminotransferaz (AST): **U/L**
 - Gama-Glutamil Transferaz (GGT): **U/L**
 - Alkalen Fosfataz (ALP): **U/L**
- **Lipid Profili:**
 - Total Kolesterol: **mg/dL**
 - Trigliserid (TG): **mg/dL**
 - Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL): **mg/dL**
 - Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL): **mg/dL**

- **Diğer Biyokimyasal ve Hematolojik Parametreler:**

- Serum Albümin: **g/dL**
- Ürik Asit: **mg/dL**
- C-Reaktif Protein (CRP): **mg/L**
- Hemoglobin: **g/dL**
- Trombosit (PLT) Sayısı: **10³/μL**

İnsülin düzeyleri elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) yöntemi ile, HbA1c düzeyleri ise immünotürbidimetrik yöntem kullanılarak ölçülmüştür.

3.6. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) Prosedürü

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) standartlarına uygun olarak 75 gram Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) uygulanmıştır. Test prosedürü, en az 8-10 saatlik gece açlığını takiben sabah saatlerinde (08:00-10:00) gerçekleştirilmiştir.

Testin uygulanışı ve örnekleme süreci şu şekildedir:

1. **Bazal Örnekleme (0. Dakika):** İşlem öncesinde, katılımcıların açlık plazma glukozu ve bazal insülin düzeylerini belirlemek amacıyla venöz kan örneği alınmıştır.
2. **Glukoz Yükleme:** Bazal kan alımının hemen ardından, katılımcılara 75 gram glukoz içeren standart test solüsyonu (Glucodex 75 gr OGTT, 75 gr glukoz anhidrata eşdeğer 82.5 gr glukoz monohidrat) verilmiş ve solüsyonu 5 dakika içerisinde içmeleri sağlanmıştır.
3. **Takip Örneklemleri:** Glukoz yüklemesini takiben, glukoz toleransını ve insülin yanıtını değerlendirmek amacıyla **30., 60., 90. ve 120. dakikalarda** tekrar venöz kan örnekleri alınmıştır.

Alınan kan örnekleri pıhtılaşma aktivasyonu için bekletildikten sonra santrifüj edilerek serumları ayrıştırılmıştır. Elde edilen serum örneklerinde:

- **Plazma Glukoz Düzeyleri:** Glukoz oksidaz/heksokinaz yöntemi kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.

- **İnsülin Düzeyleri:** Elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) yöntemi ile analiz edilmiştir.

Bu ölçümler sonucunda elde edilen veriler (0., 30., 60., 90. ve 120. dakika glukoz ve insülin değerleri), çalışmanın ana parametreleri olan t-AUC (Total Area Under Curve) ve diğer dinamik indekslerin hesaplanmasında kullanılmıştır.

3.7. Transient Elastografi (FibroScan) ile Değerlendirme

Karaciğer parankim yapısı, steatoz düzeyi ve fibrozis sertliğinin değerlendirilmesinde, B-mod ultrasonografi ve elastografi özelliklerini barındıran **Mindray DC-70 (Mindray Bio-Medical Electronics Co., Shenzhen, Çin)** ultrasonografi cihazı kullanılmıştır.

3.7.1. İşlem Protokolü

Ölçümler, biyokimyasal analizler için kan örneklerinin alınmasını takiben, hastalar en az 8-10 saatlik gece açlığındaiken gerçekleştirilmiştir. Hastalar sırtüstü (supin) pozisyonda yatırılmış ve sağ kol başın arkasına (abduksiyon) yerleştirilerek interkostal aralıkların genişlemesi sağlanmıştır.

Değerlendirme, konveks abdominal prob kullanılarak, sağ lob karaciğer üzerinden, büyük damar yapılarından ve safra kesesinden uzak, parankimin en iyi görüntülediği interkostal aralıklardan (genellikle 8.-10. aralık) yapılmıştır. İşlem sırasında hastanın nefesini tutması istenerek solunum hareketlerinin artefakt oluşturması engellenmiştir.

3.7.2. Karaciğer Sertlik Ölçümü (LSM)

Karaciğer fibrozis derecesinin belirlenmesi amacıyla, doku sertliğini kantitatif olarak ölçen 2D-Shear Wave Elastografi (2D-SWE) yöntemi uygulanmıştır. İlgili bölgeden (Region of Interest - ROI) yapılan ölçümler sonucunda elde edilen sertlik değerleri kiloPascal (kPa) cinsinden kaydedilmiştir. Güvenilir bir sonuç elde etmek için her hastada art arda en az 5 ölçüm yapılmış ve bu ölçümlerin medyan değeri esas alınmıştır.

3.7.3. Kontrollü Atenüasyon Parametresi (CAP)

Karaciğer yağlanması (steatoz) kantitatif değerlendirmesi, ultrason dalgalarının doku içindeki zayıflama katsayısının ölçülmesi (Attenuation Coefficient) prensibiyle yapılmıştır. Mindray DC-70 cihazı ile elde edilen ham steatoz verileri dB/cm/MHz birimi ile ölçülmüştür. Elde edilen verilerin literatürdeki yaygın kullanım (CAP - Controlled

Attenuation Parameter) ve uluslararası standartlarla karşılaştırılabilir olması amacıyla, ölçülen değerler 350 katsayısı ile çarpılarak dB/m birimine dönüştürülmüştür:

$$CAP(dB/m) = \text{Ölçülen Değer}(dB/cm/MHz) \times 350$$

(Bu dönüşüm, 3.5 MHz prob merkez frekansı varsayımıyla; $dB/cm/MHz \times 3.5 MHz \times 100 cm/m$ prensibine dayanmaktadır.)

3.7.4. MASLD Tanı Kriterleri

Çalışmada MASLD tanısı konulurken radyolojik görüntüleme ve kantitatif ölçümler birlikte değerlendirilmiştir. İlk aşamada B-mod ultrasonografi ile karaciğer ekojenitesi değerlendirilerek Grade 1-3 arasında derecelendirilmiştir. Çalışma verileri ve literatür referans alınarak steatoz varlığı için eşik değer (cut-off) $> 238 dB/m$ olarak kabul edilmiştir. Dönüştürülmüş steatoz değeri $238 dB/m$ 'nin üzerinde olduğu doğrulanan ve ultrasonografik olarak yağlanma saptanan (ekojenite ≥ 1) hastalar, Excel ortamında oluşturulan formül aracılığıyla MASLD Grubu'na; bu kriterleri sağlamayanlar ise Non-MASLD Grubu'na dahil edilmiştir.

3.8. Hesaplamalar ve Formüller

Çalışmada birincil ve ikincil amaçlar doğrultusunda kullanılan temel metabolik ve dinamik glukoz yanıt parametreleri, aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplanmıştır:

3.8.1. HOMA-IR İndeksi (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance)

İnsülin direncinin açlık glukoz ve insülin konsantrasyonları üzerinden dolaylı yoldan tahmin edilmesinde kullanılan HOMA-IR indeksi, aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

$$HOMA - IR = \frac{\text{Açlık İnsülini } (\mu U/mL) \times \text{Açlık Glukozu } (mg/dL)}{405}$$

3.8.2. OGTT t-AUC (Total Area Under the Curve) Hesaplanması:

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sırasında glukoz eğrisinin altında kalan toplam alan (t-AUC), bireyin 120 dakikalık glisemik yükünü yansıtan bir parametredir. Bu değer, 0. ile 120. dakikalar arasında ölçülen plazma glukoz değerleri kullanılarak **Trapezoidal (Yamuk) Yöntemi** ile hesaplanmıştır.

Hesaplamanın istenen **saat cinsinden** yapılması için, her bir ölçüm arasındaki zaman aralığı 30 dakika yerine **0.5 saat** olarak kullanılmış ve sonuç birimi mg/dL · saat olarak ifade edilmiştir.

$$t\text{-AUC}(\text{mg/dL} \cdot \text{saat}) = \sum_{i=0}^{n-1} \left[\frac{G_i + G_{i+1}}{2} \times (t_{i+1} - t_i) \right]$$

Bu formül, çalışmanın kan alma zamanlarına (0, 30, 60, 90 ve 120 dakikalar) spesifik olarak açıldığında aşağıdaki şekilde uygulanmıştır ($\Delta t = 0.5$ saat):

$$t\text{-AUC} = \frac{G_0 + G_{30}}{2} \times 0.5 + \frac{G_{30} + G_{60}}{2} \times 0.5 + \frac{G_{60} + G_{90}}{2} \times 0.5 + \frac{G_{90} + G_{120}}{2} \times 0.5$$

G_x , x . dakikadaki glukoz konsantrasyonunu (mg/dL) ifade etmektedir.

3.9. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri ve grafikleri, **JASP (Version 0.95.4)** paket programı ve **R istatistiksel hesaplama ortamı (Version 4.5.2; R Core Team, Vienna, Austria)** kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu **Shapiro-Wilk testi** ile incelenmiş, ayrıca histogramlar, Q-Q grafikleri ve Raincloud grafikleri görsel olarak değerlendirilmiştir.

Tanımlayıcı istatistikler; normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için **ortalama ± standart sapma (Mean ± SD)**, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise **ortanca ve çeyrekler arası aralık (Medyan [IQR: 25. - 75. persentil])** olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler **sayı (n) ve yüzde (%)** olarak sunulmuştur.

Gruplar arası karşılaştırmalarda; verilerin dağılım özelliklerine göre parametrik veya parametrik olmayan testler tercih edilmiştir. İki bağımsız grubun (MASLD Var/Yok) karşılaştırılmasında, normal dağılım varsayımını sağlayan değişkenler için **Bağımsız Örneklem t-Testi (Independent Samples t-test)**, normal dağılım varsayımını sağlamayan değişkenler için ise **Mann-Whitney U testi** kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde **Pearson Ki-Kare (Chi-square)** testi uygulanmıştır.

Değişkenler arasındaki ilişkilerin yönünü ve şiddetini belirlemek amacıyla, verilerin dağılımına uygun olarak **Spearman korelasyon analizi** yapılmıştır. Korelasyon katsayısı (rho) yorumlanırken ilişkinin gücü ve istatistiksel anlamlılığı dikkate alınmıştır.

OGTT t-AUC, CAP skoru ve diğer metabolik parametrelerin MASLD hastalığını öngörmedeki tanısal performansını değerlendirmek için **ROC (Receiver Operating Characteristic) Eğrisi analizi** uygulanmıştır. Her bir parametre için **Eğri Altında Kalan Alan (AUC)** değeri, standart hata ve %95 güven aralığı hesaplanmıştır. Tanısal testin etkinliğini belirlemek amacıyla en uygun kesim noktası (cut-off) belirlenerek **duyarlılık (sensitivite)** ve **özgüllük (spesifite)** değerleri hesaplanmıştır.

Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi **p < 0.05** olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 135 katılımcı, ultrasonografik ve elastografik değerlendirme sonuçlarına göre MASLD Var (n=76) ve MASLD Yok (n=59) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Verilerin normal dağılıma uymadığı saptandığından (Shapiro-Wilk $p < 0.05$ ve Q-Q grafikleri ile değerlendirilmiştir), gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılmış, etki büyüklüğü Rank-Biserial Korelasyon katsayısı ile değerlendirilmiştir.

Tablo 1 Çalışma Gruplarının Demografik ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Değişken	MASLD	n	Medyan	M	SS	IQR	Shapiro-Wilk (W)	p
Yaş (Yıl)	(-)	59	25,000	28,288	7,012	11,000	0,897	< ,001
	(+)	76	33,500	36,237	11,547	19,250	0,960	,017
Boy (cm)	(-)	59	170,000	170,441	8,877	15,500	0,957	,035
	(+)	76	168,500	167,737	9,449	15,000	0,960	,017
Ağırlık (kg)	(-)	59	74,000	71,471	11,489	15,300	0,967	,111
	(+)	76	87,500	87,589	14,250	15,250	0,967	,046
VKİ (kg/m ²)	(-)	59	24,088	24,580	3,689	2,266	0,838	< ,001
	(+)	76	30,398	31,184	4,872	5,115	0,929	< ,001
Bel Çevresi (cm)	(-)	59	83,000	82,966	9,565	14,500	0,988	,848
	(+)	76	100,000	100,697	10,305	12,000	0,957	,011
CAP (dB/m)	(-)	59	199,500	201,568	32,395	35,500	0,975	,254
	(+)	76	231,000	245,718	72,179	74,025	0,808	< ,001
FIB-4	(-)	59	0,532	0,598	0,264	0,381	0,939	,005
	(+)	76	0,664	0,711	0,363	0,418	0,885	< ,001
ALT (U/L)	(-)	59	19,000	20,075	11,739	15,500	0,845	< ,001
	(+)	76	27,500	30,246	16,139	22,500	0,938	,001
AST (U/L)	(-)	59	20,000	21,322	6,529	9,900	0,943	,008
	(+)	76	23,000	24,442	7,315	9,000	0,944	,002
ALP (U/L)	(-)	59	68,000	69,720	15,398	17,000	0,939	,005
	(+)	76	83,000	82,971	25,134	31,250	0,963	,027
GGT (U/L)	(-)	59	15,000	16,288	7,815	12,000	0,936	,004
	(+)	76	24,500	32,284	22,985	25,250	0,849	< ,001
t-AUC (mg/dL*saat)	(-)	59	234,850	239,666	39,998	45,250	0,901	< ,001
	(+)	76	264,450	275,154	55,429	66,869	0,952	,006
A1C (%)	(-)	59	5,200	5,241	0,370	0,400	0,936	,004
	(+)	76	5,400	5,497	0,379	0,500	0,931	< ,001
İnsülin (µU/mL)	(-)	59	7,790	8,321	4,180	4,255	0,947	,013
	(+)	76	12,270	13,927	8,584	7,097	0,846	< ,001
c-Peptid (ng/mL)	(-)	59	2,010	2,054	0,515	0,760	0,958	,042

HOMA-IR	(+)	76	2,655	2,790	0,897	0,973	0,888	< ,001
	(-)	59	1,806	1,895	0,995	1,123	0,954	,025
	(+)	76	2,830	3,235	1,959	1,912	0,886	< ,001
Trigliserid (mg/dL)	(-)	59	85,000	94,990	37,712	52,100	0,943	,008
	(+)	76	120,000	148,704	83,985	97,450	0,868	< ,001
HDL (mg/dL)	(-)	59	54,000	57,434	15,323	14,000	0,849	< ,001
	(+)	76	50,000	52,601	20,538	19,775	0,746	< ,001
LDL (mg/dL)	(-)	59	106,200	108,108	26,997	31,250	0,877	< ,001
	(+)	76	125,400	130,258	36,091	45,500	0,974	,123
Ürik Asit (mg/dL)	(-)	59	5,000	4,947	1,059	1,550	0,978	,366
	(+)	76	5,900	5,893	1,701	2,625	0,966	,037
CRP (mg/L)	(-)	59	0,700	1,139	1,169	0,985	0,712	< ,001
	(+)	76	2,410	4,774	6,682	4,365	0,594	< ,001
BUN (mg/dL)	(-)	59	12,000	12,119	2,619	3,950	0,984	,621
	(+)	76	12,150	12,459	3,503	4,400	0,947	,003
Kreatinin (mg/dL)	(-)	59	0,840	0,842	0,143	0,200	0,983	,557
	(+)	76	0,810	0,847	0,210	0,345	0,957	,011
eGFR (mL/dak/1.73 m ²)	(-)	59	112,938	111,207	13,492	20,471	0,954	,027
	(+)	76	106,835	105,248	16,231	28,591	0,969	,056

Not. *M* = Ortalama; *SS* = Standart Sapma; *IQR* = Çeyrekler Arası Aralık; *W* = Shapiro-Wilk Test İstatistiği; *n* = Örneklem sayısı. *p* değeri normallik (+)sayımını test etmek için kullanılmıştır (*p* < ,05 dağılımın normal olmadığını gösterir). Parametrelerin çoğu her iki grupta da non-parametrik dağılım sergilemektedir.

Tablo 2 Çalışma Gruplarının Cinsiyet Dağılımı

MASLD		Cinsiyet		Toplam
		Kadın	Erkek	
Yok	Sayı	30,00	29,00	59,00
	Satırdaki %	50,85 %	49,15 %	100,00 %
Var	Sayı	37,00	39,00	76,00
	Satırdaki %	48,68 %	51,32 %	100,00 %
Toplam	Sayı	67,00	68,00	135,00
	Satırdaki %	49,63 %	50,37 %	100,00 %

Tablo 3 Çalışma Gruplarının Cinsiyet Dağılımı Pearson Ki-Kare Testi

	Value	sd (serbestlik derecesi)	p
X ²	0,062	1	,803
X ² continuity correction	0,006	1	,940
N	135		

*Pearson Ki-Kare Testi

Tablo 4 Antropometrik ve Biyokimyasal Ölçümlerin Gruplar Arası Farklılıkları ve Etki Büyüklükleri (Mann-Whitney U Testi)

	U	p	Rank-Biserial Correlation	SE Rank-Biserial Correlation	95% CI for Rank-Biserial Correlation	
					Alt	Üst
VKİ (kg/m ²)	462,5	< ,001	0,794	0,100	0,709	0,856
CAP (dB/m)	1271,5	< ,001	0,433	0,100	0,260	0,579
Yaş (Yıl)	1313,0	< ,001	0,414	0,100	0,239	0,563
ALT (U/L)	1349,0	< ,001	0,398	0,100	0,221	0,550
GGT (U/L)	1149,0	< ,001	0,488	0,100	0,324	0,623
t-AUC	1303,0	< ,001	0,419	0,100	0,244	0,567
i-AUC	1373,0	< ,001	0,388	0,100	0,209	0,541
A1C (%)	1375,0	< ,001	0,387	0,100	0,208	0,541
İnsülin (µU/mL)	1141,0	< ,001	0,491	0,100	0,328	0,626
c-Peptid (ng/mL)	1015,0	< ,001	0,547	0,100	0,395	0,670
HOMA-IR	1160,0	< ,001	0,483	0,100	0,318	0,619
CRP	786,0	< ,001	0,649	0,100	0,521	0,749
Trigliserid (mg/dL)	1269,0	< ,001	0,434	0,100	0,262	0,580
HDL (mg/dL)	2802,0	,013	-0,250	0,100	-0,424	-0,058
LDL (mg/dL)	1312,0	< ,001	0,415	0,100	0,240	0,564
GFR	2727,0	,032	-0,216	0,100	-0,394	-0,023

Not. Mann-Whitney testinde etki büyüklüğü, rank biserial korelasyon katsayısı ile ifade edilir.

Tablo 5 Normallik Testi (Shapiro-Wilk)

Rezidüeller	W	p
VKİ (kg/m ²)	0,919	< ,001
CAP (dB/m)	0,819	< ,001
Yaş (Yıl)	0,968	,003
ALT (U/L)	0,927	< ,001
GGT (U/L)	0,861	< ,001
t-AUC	0,945	< ,001
i-AUC	0,959	< ,001
A1C (%)	0,946	< ,001
İnsülin (µU/mL)	0,847	< ,001
c-Peptid (ng/mL)	0,900	< ,001
HOMA-IR	0,887	< ,001
CRP	0,584	< ,001
Trigliserid (mg/dL)	0,881	< ,001
HDL (mg/dL)	0,786	< ,001
LDL (mg/dL)	0,956	< ,001
GFR	0,971	,006

Not. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar, verilerin normal dağılım göstermediğine işaret eder.

Tablo 6 Varyansların Eşitliği Testi (Brown-Forsythe)

	F	df1	df2	p
VKİ (kg/m ²)	6,263	1	133	,014
CAP (dB/m)	10,444	1	133	,002
Yaş (Yıl)	14,419	1	133	< ,001
ALT (U/L)	7,659	1	133	,006
GGT (U/L)	14,515	1	133	< ,001
t-AUC	5,231	1	133	,024
i-AUC	8,001	1	133	,005
A1C (%)	0,430	1	133	,513
İnsülin (µU/mL)	8,572	1	133	,004
c-Peptid (ng/mL)	4,902	1	133	,029
HOMA-IR	9,654	1	133	,002
CRP	11,015	1	133	,001
Trigliserid (mg/dL)	12,422	1	133	< ,001
HDL (mg/dL)	0,609	1	133	,437
LDL (mg/dL)	5,372	1	133	,022
GFR	2,731	1	133	,101

4.1. Demografik Özelliklerin ve Antropometrik Ölçümlerin Karşılaştırılması

Çalışma grupları yaş dağılımı açısından değerlendirildiğinde; MASLD Var grubunun medyan yaşı, MASLD Yok grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($U=1313.0$, $p < 0.001$). Etki büyüklüğü incelendiğinde orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır (Rank-Biserial $r = 0.414$).

Cinsiyet dağılımına bakıldığında; MASLD Var grubundaki kadınların medyan yaşı 39,00 (31,00–47,00) yıl iken, MASLD Yok grubundaki kadınların medyan yaşı 25,00 (23,00–32,75) yıl olarak gözlenmiştir. Erkeklerde ise MASLD Var grubu medyan yaşı 31,00 (25,50–41,00) yıl, MASLD Yok grubu medyan yaşı 26,00 (23,00–35,00) yıl olarak saptanmıştır.

Vücut Kitle İndeksi (VKİ) değerleri açısından gruplar arasında çok güçlü bir istatistiksel fark izlenmiştir ($U=462.5$, $p < 0.001$). Rank-Biserial korelasyon katsayısı 0.794 olarak hesaplanmış olup, bu değer MASLD varlığı ile yüksek VKİ arasında çok güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. MASLD Var grubundaki kadınların medyan VKİ değeri 31,53 (29,32–36,26) kg/m^2 iken, MASLD Yok grubu kadınlarında bu değer 23,55 (21,89–26,77) kg/m^2 düzeyindedir.

4.2. Biyokimyasal Bulguların Karşılaştırılması

Karaciğer parankim hasarını gösteren enzim düzeyleri incelendiğinde; MASLD Var grubunda hem **ALT** hem de **GGT** düzeyleri MASLD Yok grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (**ALT** için $U=1349.0$, $p < 0.001$; **GGT** için $U=1149.0$, $p < 0.001$).

Sistemik inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olan **CRP** düzeyleri, MASLD Var grubunda MASLD Yok grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ($U=786.0$, $p < 0.001$) ve bu yükseklik güçlü bir etki büyüklüğü ile desteklenmiştir ($r = 0.649$).

Lipid profili detaylandırıldığında;

- **Trigliserid:** MASLD Var grubunda anlamlı düzeyde yüksektir ($U=1269.0$, $p < 0.001$, $r = 0.434$).
- **LDL Kolesterol:** MASLD Var grubunda anlamlı düzeyde yüksektir ($U=1312.0$, $p < 0.001$, $r = 0.415$).
- **HDL Kolesterol:** MASLD Var grubunda anlamlı düzeyde düşüktür ($U=2802.0$, $p = 0.013$).

Böbrek fonksiyonlarını yansıtan **GFR** değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup ($U=2727.0$, $p = 0.032$), MASLD Var grubunda GFR değerleri daha düşük seyretmiştir.

4.3. Glukoz Metabolizması ve OGTT t-AUC Bulguları

Glukoz metabolizmasına ait parametreler incelendiğinde; MASLD Var grubunda glisemik kontrolün bozulduğu görülmüştür. **HbA1c** ($U=1375.0, p < 0.001$), **açlık insülini** ($U=1141.0, p < 0.001$) ve **C-peptid** ($U=1015.0, p < 0.001$) düzeyleri MASLD Var grubunda anlamlı olarak yüksektir.

İnsülin direncini gösteren **HOMA-IR** değeri açısından gruplar arasında güçlü bir fark izlenmiştir ($U=1160.0, p < 0.001, r = 0.483$). MASLD Var grubunda erkeklerde medyan **HOMA-IR** 3,13, kadınlarda 2,60 iken; MASLD Yok grubunda bu değerler sırasıyla 1,80 ve 1,82 olarak saptanmıştır.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) bulguları şu şekildedir:

- **t-AUC (Toplam Eğri Altında Kalan Alan):** MASLD Var grubunda t-AUC değerleri, MASLD Yok grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($U=1303.0, p < 0.001$). Rank-Biserial korelasyon katsayısı 0.419 olup, orta-güçlü düzeyde bir etki büyüklüğüne işaret etmektedir.
- **i-AUC (Artımlı Eğri Altında Kalan Alan):** Benzer şekilde, i-AUC değerleri de MASLD Var grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($U=1373.0, p < 0.001$).

Bu bulgular, non-diyabetik olsalar dahi MASLD hastalarında glukoz yüküne verilen yanıtın fizyolojik sınırlardan saptığını göstermektedir.

4.4. Elastografi Bulguları

Karaciğer yağlanma derecesini kantitatif olarak gösteren **CAP (Controlled Attenuation Parameter)** skorları karşılaştırıldığında; **MASLD Var** grubunda değerlerin **MASLD Yok** grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ($U=1271.5$, $p < 0.001$).

MASLD Var grubundaki kadınların medyan CAP skoru **248,50 (206,50–278,60) dB/m**, erkeklerin medyan CAP skoru **224,00 (197,75–269,50) dB/m** olarak ölçülmüştür. Buna karşılık, MASLD Yok grubunda medyan CAP skorları kadınlarda **196,00 dB/m**, erkeklerde **212,00 dB/m** seviyesinde kalmıştır.

4.5. t-AUC Ölçümünün MASLD Varlığını Öngörmedeki Tanısal Değeri (Lojistik Regresyon ve ROC Analizi)

Oral Glukoz Tolerans Testi sırasında elde edilen toplam eğri altında kalan alan (t-AUC) değerinin, MASLD varlığını öngörmedeki etkinliğini belirlemek amacıyla tek değişkenli (univariate) binominal lojistik regresyon analizi uygulanmıştır.

Kurulan modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($\chi^2(1) = 17.339$, $p < 0.001$) ve varyansın **%16,2'sini** (Nagelkerke $R^2 = 0.162$) açıkladığı görülmüştür. Modelin uyum iyiliği (Goodness-of-fit) değerlendirildiğinde, modelin veriye uygun olduğu saptanmıştır.

Regresyon katsayıları incelendiğinde; t-AUC değerinin MASLD varlığı için istatistiksel olarak anlamlı bir yordayıcı olduğu belirlenmiştir (Wald = 8.448, $p = 0.004$). Hesaplanan Odds Oranı (Odds Ratio) **1.016** (%95 Güven Aralığı: 1.008 – 1.025) olarak bulunmuştur. Bu bulgu, t-AUC değerindeki her 1 birimlik artışın (mg/dL·saat), MASLD görülme olasılığını yaklaşık **%1,6** oranında artırdığını göstermektedir.

Modelin sınıflandırma performansı (Confusion Matrix) değerlendirildiğinde; genel doğruluk oranının (Overall % Correct) **%65,93** olduğu saptanmıştır.

Tanısal performansın değerlendirilmesi için yapılan ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi sonucunda; t-AUC parametresinin Eğri Altında Kalan Alan (AUC) değeri **0,709** olarak saptanmıştır. MASLD varlığını ayırt etmede en uygun eşik değerin belirlenmesi için Youden İndeksi (J) kullanılmıştır. Yapılan hesaplama neticesinde, t-AUC için optimal kesim noktası (cut-off) **242,9 mg/dL·saat** olarak belirlenmiştir. Bu eşik değerde t-AUC ölçümünün MASLD tanısındaki duyarlılığı (sensitivite) **%73,7**,

özgüllüğü (spesifisite) ise **%61,0** olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular, t-AUC değerinin 242,9 mg/dL·saat ve üzerinde olmasının, non-diyabetik bireylerde MASLD risk artışı ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Tablo 7 MASLD Varlığını Öngörmeye t-AUC Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Model	Tahmin	Standard Hata	OR	z	Wald Test			%95 GA*	
					Wald İstatistiği	df	p	Alt Sınır	Üst Sınır
M ₀ (Sabit Terim)	0,253	0,174	1,28 ₈	1,459	2,129	1	,144	0,91 ₇	1,81 ₀
M ₁ (Sabit Terim)	-3,911	1,134	0,02 ₀	-3,449	11,897	1	<,00 ₁	0,00 ₂	0,18 ₅
t-AUC (mg/dL·saat)	0,016	0,004	1,01 ₆	3,650	13,325	1	<,00 ₁	1,00 ₈	1,02 ₅

Not. MASLD düzeyi 'Var' (Mevcut) olarak, sınıf 1 şeklinde kodlanmıştır.

Not. *GA: Güven Aralığı (Olasılık Oranı ölçeği)

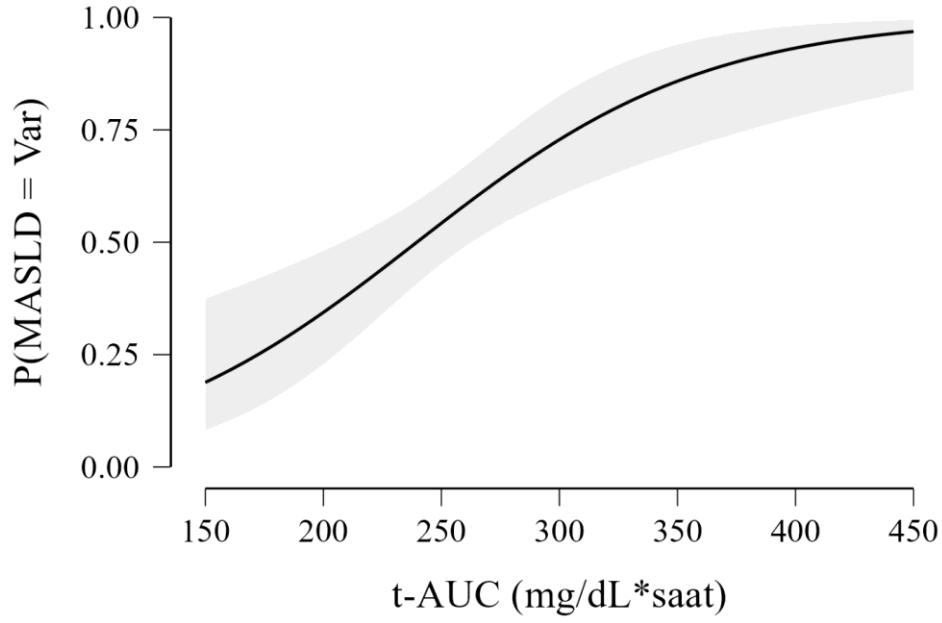
Tablo 8 MASLD Varlığını Öngörmeye OGTT t-AUC Ölçümünün Tanısal Performans Göstergeleri

Parametre	AUC	Kesim Değeri *	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	P Değeri
t-AUC (mg/dL · saat)	0,709	≥ 242,9	73,7	61,0	<0,001

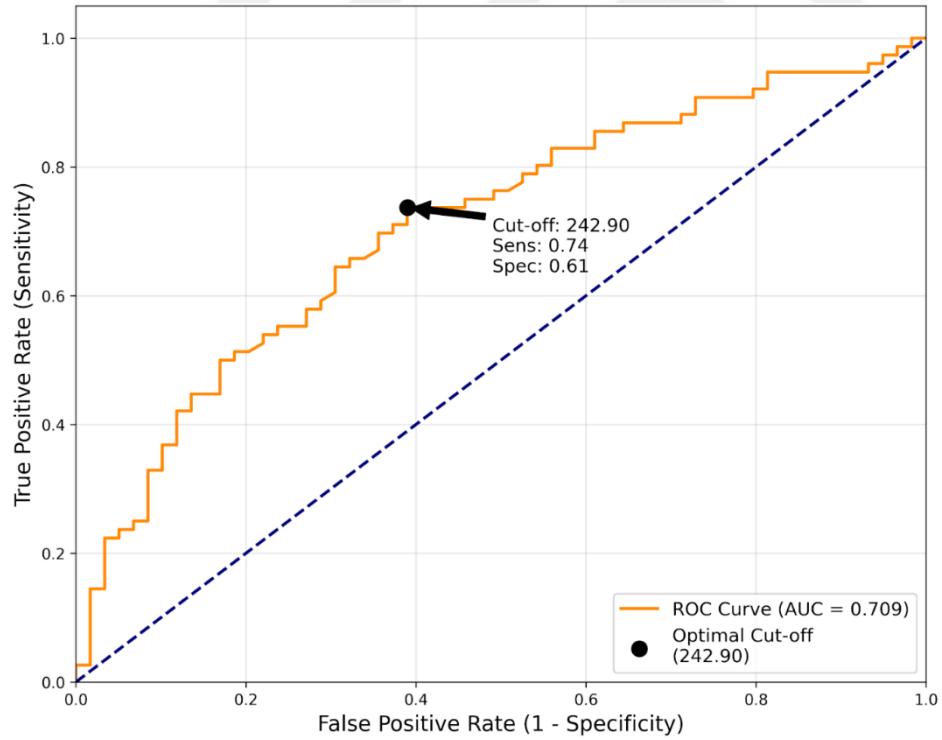
Not. *Optimal kesim değeri Youden İndeksi (Sensitivity + Specificity - 1) maksimize edilerek belirlenmiştir.

Not. *(Cut-off)

Şekil 5 Tahmin Grafikleri t-AUC Tek-Değişkenli Regresyon Analizi



Şekil 6 ROC eğrisi, MASLD Varlığını Öngörmeye OGTT t-AUC Ölçümü



4.6. MASLD Varlığını Etkileyen Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi (Multivariate Lojistik Regresyon)

Çalışmamızda, MASLD varlığı üzerinde bağımsız etkisi olan risk faktörlerini belirlemek, bu faktörlerin etki düzeylerini saptamak ve karıştırıcı faktörlerden arındırılmış (adjusted) risk oranlarını hesaplamak amacıyla çok değişkenli (multivariate) lojistik regresyon analizi uygulanmıştır.

Model oluşturulurken değişken seçiminde "**Geriye Doğru Eleme (Backward Elimination)**" yöntemi esas alınmıştır. Bu kapsamda; tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulunan tüm aday değişkenler başlangıç modeline dahil edilmiş, ardından modele katkısı en düşük olan değişkenler sırasıyla elenmiştir. Ancak bu süreçte iki önemli istisna uygulanarak "**Zorunlu Giriş (Forced Entry)**" yöntemi kullanılmıştır:

1. **t-AUC:** Çalışmanın birincil hipotezini test etmek amacıyla, istatistiksel anlamlılığını yitirmesine rağmen modelde sabit tutulmuştur.
2. **Yaş:** Tıbbi literatürde metabolik hastalıklar için standart bir değiştirilemez risk faktörü olması ve diğer parametreler için önemli bir düzeltici (confounder) etki yaratması nedeniyle, istatistiksel anlamlılık sınırında ($p > 0.05$) kalsa dahi modelden çıkarılmamıştır.

Nihai çok değişkenli modelde; **Bel Çevresi, GGT, Cinsiyet, Yaş ve t-AUC** değişkenleri yer almıştır. Kurulan modelin bütünü istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($\chi^2(5) = 106.453, p < 0.001$). Modelin varyansı açıklama gücünün (Nagelkerke R^2) **0,731** olduğu ve vakaları doğru sınıflandırma oranının **%87,41** düzeyinde gerçekleştiği saptanmıştır. Modelin ayırt edici gücünü gösteren Eğri Altında Kalan Alan (AUC) değeri **0,947** olarak hesaplanmıştır.

Modele dahil edilen değişkenlerin bağımsız etkileri ve risk tahminleri aşağıda detaylandırılmıştır (**Tablo 9**):

- **Bel Çevresi:** MASLD varlığı üzerinde en güçlü ve tutarlı bağımsız etkiye sahip parametre olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). Modeldeki yaş, cinsiyet ve enzim düzeyleri sabit tutulduğunda; **bel çevresindeki her 1 cm'lik artışın, MASLD gelişme riskini 1,24 kat (Odds Oranı: 1.244) artırdığı** belirlenmiştir. Bu bulgu,

bel çevresindeki her birim artışın hastalık riskini bağımsız olarak **%24,4** oranında yükselttiğine işaret etmektedir (%95 GA: 1.140 – 1.358).

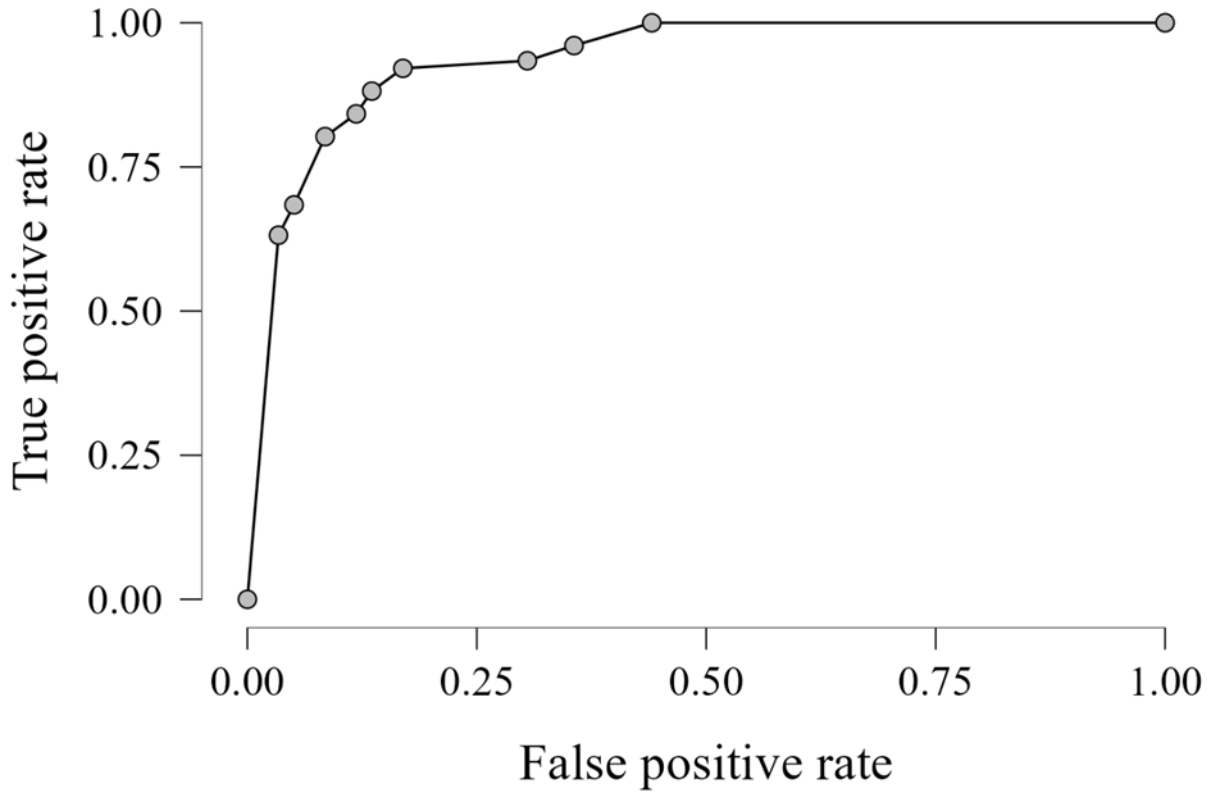
- **GGT (Gama-Glutamil Transferaz):** Karaciğer hasar belirteçlerinden serum GGT düzeyinin modele anlamlı ve bağımsız bir katkı sağladığı bulunmuştur ($p = 0.007$). GGT düzeyindeki **her 1 U/L'lik artışın, MASLD riskini 1,10 kat (Odds Oranı: 1.100) artırdığı**; yani birim başına tam **%10,0**'luk bir risk artışı oluşturduğu saptanmıştır (%95 GA: 1.026 – 1.180).
- **Cinsiyet:** Çok değişkenli analizde; visceral obezite (bel çevresi), yaş ve enzim yükü gibi faktörler düzeltildiğinde (adjusted) dahi, cinsiyet faktörünün MASLD varlığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ve bağımsız bir yordayıcı olduğu saptanmıştır ($p = 0.004$). Analiz sonuçlarına göre; referans grup ile kıyaslandığında erkek cinsiyet için hesaplanan **Odds Oranı 0.105** (%95 GA: 0.023 – 0.485) olarak bulunmuştur. Bu bulgu; aynı bel çevresi genişliğine, yaşa ve enzim düzeylerine sahip bireyler karşılaştırıldığında, kadın cinsiyetin erkeklere kıyasla daha yüksek bir risk taşıdığını (veya erkek olmanın riski azalttığını) göstermektedir.
- **Yaş:** Tek değişkenli analizlerde anlamlı bir risk faktörü olmasına rağmen, çok değişkenli modelde bel çevresi gibi güçlü metabolik belirteçlerin etkisi eklendiğinde yaş faktörünün istatistiksel anlamlılığının sınırda kaldığı gözlenmiştir ($p = 0.076$). Bununla birlikte, **hastaların yaşındaki her 1 yıllık artışın MASLD riskini 1,06 kat (Odds Oranı: 1.069)**, yani yaklaşık **%6,9** oranında artırma eğiliminde olduğu belirlenmiştir (%95 GA: 0.993 – 1.151). Güven aralığının alt sınırı 1 değerine çok yakın olduğundan (0.993), yaşı klinik olarak ihmal edilemeyecek bir etkiye sahip olduğu değerlendirilmiştir.
- **t-AUC (Total Eğri Altında Kalan Alan):** Çalışmanın odak noktası olan t-AUC parametresi, tek başına güçlü bir tanısal faktörken, modele bel çevresi (obezite) ve GGT eklendiğinde bağımsız yordayıcı özelliğini yitirmiştir ($p = 0.556$). t-AUC için hesaplanan Odds Oranı 0.996 (%95 GA: 0.983 – 1.010) olup, diğer risk faktörlerinin varlığında istatistiksel olarak anlamlı bir risk değişimi yaratmadığı saptanmıştır.

Tablo 9 MASLD Varlığını Öngören Faktörlerin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

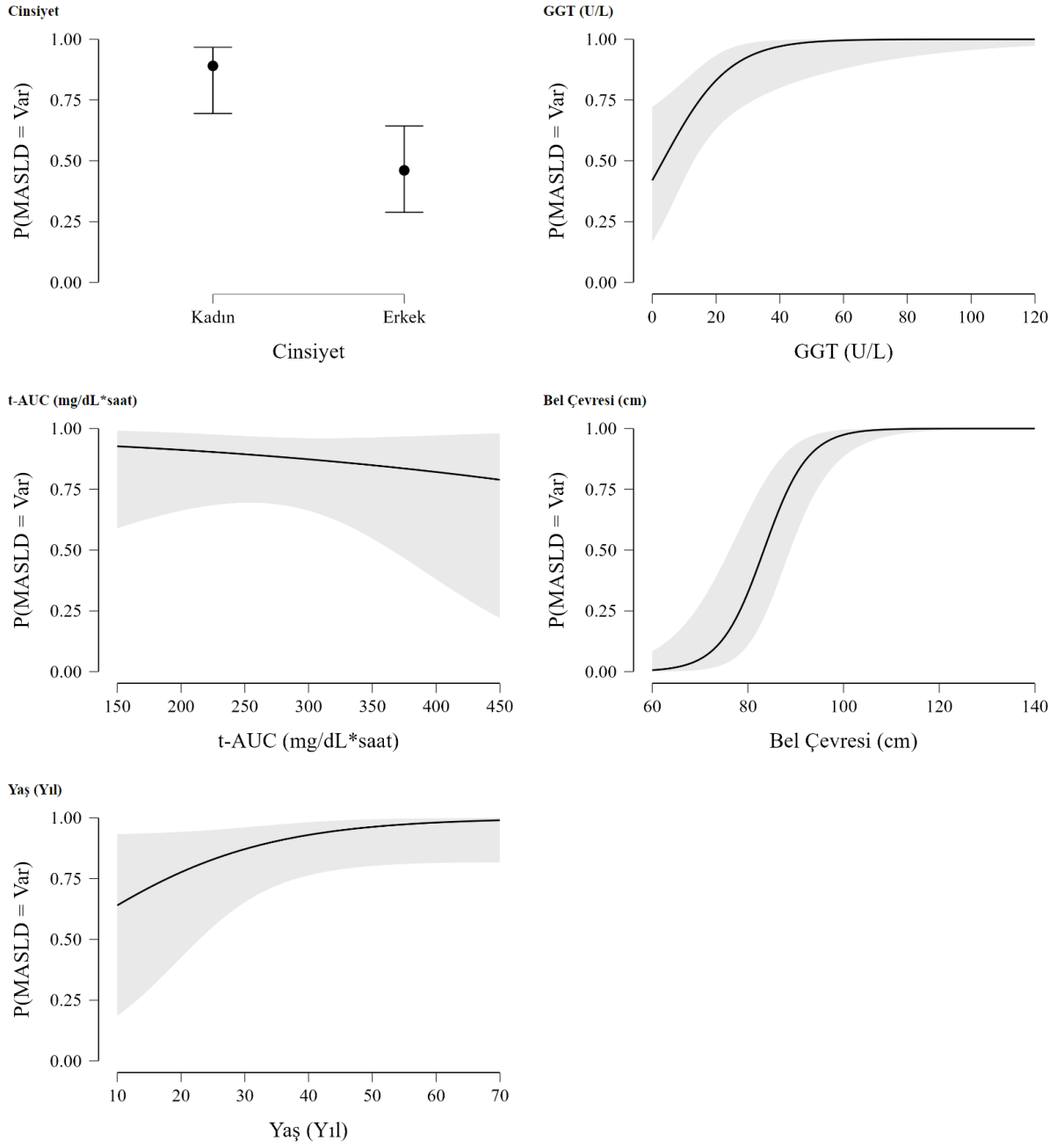
						Wald Test			95% GA*	
Model		Tahmin	Standard Hata	OR	z	Wald İstatistiği	df	p	Alt Sınır	Üst Sınır
M ₀	(Sabit Terim)	0,253	0,174	1,288	1,459	2,129	1	,144	0,917	1,810
M ₁	(Sabit Terim)	-21,745	4,191	3,56×10 ⁻¹⁰	-5,189	26,923	1	< ,001	0,000	0,000
	Cinsiyet (Erkek)	-2,254	0,781	0,105	-2,887	8,335	1	,004	0,023	0,485
	GGT (U/L)	0,096	0,036	1,100	2,683	7,197	1	,007	1,026	1,180
	t-AUC (mg/dL·saat)	-0,004	0,007	0,996	-0,589	0,347	1	,556	0,983	1,010
	Bel Çevresi (cm)	0,218	0,045	1,244	4,891	23,927	1	< ,001	1,140	1,358
	Yaş (Yıl)	0,067	0,038	1,069	1,775	3,150	1	,076	0,993	1,151

Not. MASLD düzeyi 'Var' (Mevcut) olarak, sınıf 1 şeklinde kodlanmıştır.

Not. *GA: Güven Aralığı (Olasılık Oranı ölçeği)

Şekil 7 ROC eğrisi Çok-Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Şekil 8 Tahmin Grafikleri Çok-Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi



4.7. Korelasyon Analizleri

Çalışmanın temel parametreleri olan OGTT t-AUC, İnsülin Direnci (HOMA-IR) ve Karaciğer Yağlanma Derecesi (CAP) arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde korelasyon analizi kullanılmıştır. Analiz öncesinde yapılan normallik testlerinde (Shapiro-Wilk), incelenen değişkenlerin normal dağılım göstermediği saptanmıştır ($p < 0.05$). Bu nedenle, değişkenler arasındaki ilişkinin yönünü ve şiddetini belirlemek amacıyla parametrik olmayan **Spearman Sıra Korelasyon (Spearman's Rank Correlation)** testi tercih edilmiştir.

Analiz sonuçlarına göre; çalışmanın birincil hipotez parametresi olan **t-AUC** (Total Eğri Altında Kalan Alan) ile karaciğer yağlanmasının kantitatif göstergesi olan **Elastografi CAP** skoru arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı, pozitif yönlü ve orta-güçlü düzeyde bir ilişki saptanmıştır ($r_s = 0.509, p < 0.001$). Bu bulgu, hastalarda glukoz yüküne verilen kümülatif yanıt (t-AUC) arttıkça, karaciğerdeki yağlanma miktarının (steatoz derecesinin) da doğrusal olarak arttığını göstermektedir.

Benzer şekilde, **t-AUC** düzeyleri ile insülin direncinin biyokimyasal göstergesi olan **HOMA-IR** indeksi arasında da pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir ($r_s = 0.394, p < 0.001$). Bu ilişki, glukoz toleransındaki bozulmanın insülin direnci şiddetiyle paralel seyrettiğini doğrulamaktadır.

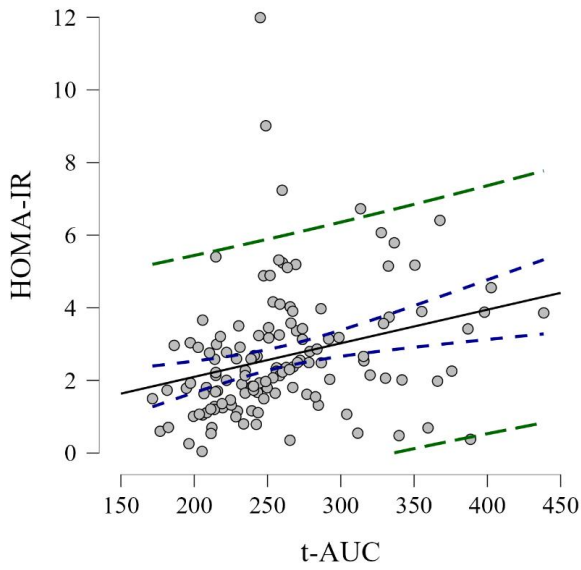
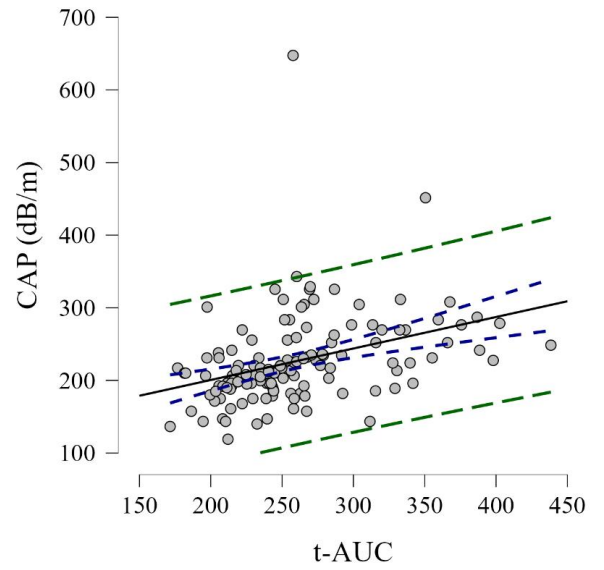
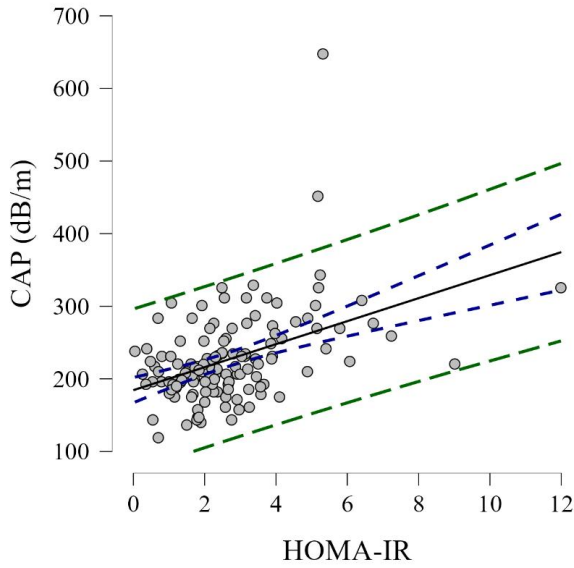
Metabolik disfonksiyonun patofizyolojisinde rol oynayan iki temel mekanizma olan **HOMA-IR** ve **CAP** skoru arasındaki ilişki incelendiğinde ise; bu iki parametre arasında da pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r_s = 0.416, p < 0.001$). Bu sonuç, insülin direnci arttıkça karaciğerdeki yağ birikiminin de arttığı yönündeki literatür bilgisini destekler niteliktedir.

CAP skoru ile t-AUC ($r_s = 0.509$) ve CAP skoru ile HOMA-IR ($r_s = 0.416$) arasındaki korelasyon katsayılarının karşılaştırılması amacıyla yapılan **Steiger Z testi** sonucunda; iki korelasyon katsayısı arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadığı görülmüştür ($z = 1.26, p = 0.207$).

Tablo 10 *t-AUC, HOMA-IR ve CAP Skoru Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları*

			n	Spearman's rho	p
t-AUC (mg/dL·saat)	-	HOMA-IR	135	0,394***	< ,001
t-AUC (mg/dL·saat)	-	CAP (dB/m)	135	0,509***	< ,001
HOMA-IR	-	CAP (dB/m)	135	0,416***	< ,001

* p < .05, ** p < .01, *** p < .001

Şekil 9 *Spearman Korelasyon Analizi Dağılım Grafikleri (Scatter Plots)***t-AUC (mg/dL·saat) vs. HOMA-IR****t-AUC (mg/dL·saat) vs. CAP (dB/m)****HOMA-IR vs. CAP (dB/m)**

4.8. Post-Hoc Güç Analizi

Çalışmanın örneklem büyüklüğünün (non-MASLD grubu $n=59$, MASLD grubu $n=76$) istatistiksel yeterliliğini değerlendirmek amacıyla, Tip I hata oranı (α) 0.05 kabul edilerek post-hoc güç analizi uygulanmıştır.

Yapılan analiz sonucunda; toplam 135 katılımcıdan oluşan çalışma tasarımının, büyük etki büyüklüklerini ($|\delta| \geq 0.798$ veya $d \approx 0.8$) tespit etme gücünün ($1-\beta$) 0.995 (%99,5) düzeyinde olduğu belirlenmiştir.

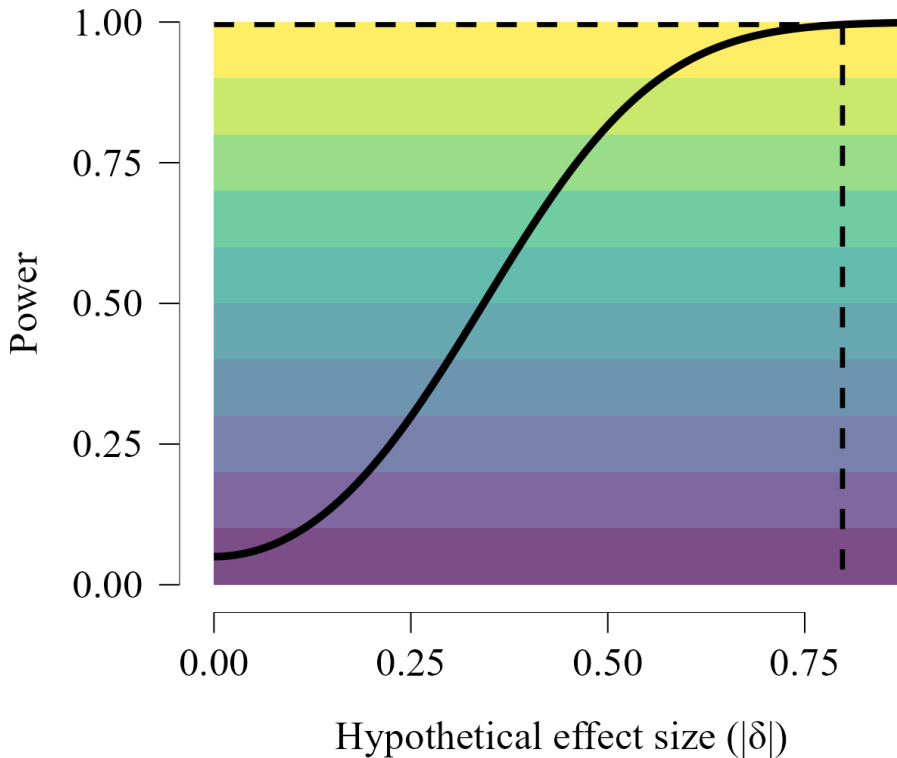
Farklı etki büyüklüklerine göre çalışmanın test gücü duyarlılığı incelendiğinde;

- Orta-üstü etki büyüklükleri ($|\delta| \geq 0.630$) için testin gücünün **%95'in üzerinde** (Almost surely detect),
- Orta düzey etki büyüklükleri ($0.490 < |\delta| \leq 0.630$) için testin gücünün **%80 - %95 aralığında** (Probably detect) olduğu saptanmıştır.

Bu sonuçlar, çalışmanın örneklem büyüklüğünün, gruplar arasındaki anlamlı farkları ve ilişkileri ortaya koymak için yeterli istatistiksel güce sahip olduğunu göstermektedir.

Şekil 10 Etki Büyüklüğüne Göre Çalışmanın İstatistiksel Gücünü Gösteren Güç Eğrisi (Power Curve)

$$N_1 = 59, N_2 = 76, \alpha = 0.05$$



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. Temel Bulguların Özeti

Bu tez çalışması, non-diyabetik bireylerde Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sırasında elde edilen toplam eğri altında kalan alan (t-AUC) ölçümlerinin, Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD) tanısındaki öngörü değerini ve karaciğer yağlanma derecesi (CAP skoru) ile ilişkisini incelemek amacıyla planlanmıştır.

Çalışmamızdan elde edilen veriler, MASLD patogenezinde sadece açlık parametrelerinin değil, postprandial glukoz yükünün de önemli bir rol oynadığını göstermektedir. MASLD'nin küresel çapta en yaygın kronik karaciğer hastalığı haline geldiği ^[89] ve isimlendirmesinin yakın zamanda uluslararası konsensus ile güncellendiği ^[1] göz önüne alındığında, hastalığın erken tanısında dinamik testlerin önemi artmaktadır.

Çalışmamızın birincil sonucu olarak; non-diyabetik olmalarına rağmen MASLD grubundaki hastaların OGTT t-AUC değerlerinin, MASLD olmayan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (264.4 vs 234.8~mg/dL · saat, $p < 0.001$). Bu bulgu, literatürde Svegliati-Baroni ve ark. tarafından öne sürülen, postprandial hipergliseminin ve hiperinsülineminin hepatik de novo lipogenezi (DNL) tetikleyerek steatoz gelişimine katkıda bulunduğu yönündeki çalışmalarla uyumluluk göstermektedir ^[13,90]. Açlık kan şekeri normal sınırlarda olsa dahi, glukoz yüküne verilen dinamik yanıtın bozulması, MASLD hastalarında "gizli" bir glukoz intoleransı olduğunu düşündürmektedir.

Antropometrik ölçümler değerlendirildiğinde; MASLD grubunda Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ve bel çevresi ölçümlerinin MASLD olmayan gruba göre belirgin şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Özellikle bel çevresi, uyguladığımız çok değişkenli lojistik regresyon analizinde MASLD varlığı üzerinde en güçlü ve bağımsız etkiye sahip risk faktörü olarak tespit edilmiştir ($p < 0.001$, OR: 1.244). Bu durum, visceral yağlanmanın insülin direnci ve karaciğer yağlanması arasındaki temel patofizyolojik köprü olduğu görüşünü desteklemektedir ^[91].

Glukoz metabolizması açısından, MASLD grubunda HOMA-IR değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu (2.83 vs 1.80, $p < 0.001$) gözlenmiştir. HOMA-IR, insülin direncini değerlendirmede altın standart yöntemlerle (klamp teknikleri) iyi korelasyon

gösteren pratik bir yöntem olsa da ^[26], çalışmamızda t-AUC değerleri ile karaciğer yağlanma derecesini gösteren CAP skoru arasında saptanan pozitif yönlü ve orta-güçlü ilişki ($r_s = 0.509$, $p < 0.001$), kümülatif glisemik yükün steatoz şiddetini yansıtmada önemli bir belirteç olabileceğine işaret etmektedir.

Karaciğer hasar belirteçlerinden GGT düzeyinin, çok değişkenli analizde diğer metabolik faktörlerden bağımsız bir risk faktörü olarak kalması ($p = 0.007$), GGT'nin sadece bir karaciğer hasar belirteci değil, aynı zamanda oksidatif stres ve subklinik inflamasyonun bağımsız bir göstergesi olduğunu savunan literatür bilgisiyle örtüşmektedir ^[92].

Sonuç olarak; tek değişkenli analizlerde t-AUC değerinin MASLD varlığını öngörmeye anlamlı bir parametre olduğu görülse de ($p = 0.004$), çok değişkenli modelde bel çevresi ve GGT gibi faktörler eklendiğinde bu bağımsız etkisini yitirdiği izlenmiştir ($p = 0.556$). Bu bulgu, artmış t-AUC değerinin MASLD için doğrudan ve bağımsız bir "neden" olmaktan ziyade, visceral obezitenin tetiklediği metabolik disfonksiyon tablosunun bir parçası olduğunu ortaya koymaktadır.

5.2. Bulguların Literatür ile Karşılaştırmalı Tartışması

Çalışmamızdan elde edilen bulgular, MASLD'nin patofizyolojisinde rol oynayan demografik, antropometrik ve metabolik faktörlerin literatürdeki karşılıkları ile büyük ölçüde örtüşmekle birlikte, özellikle postprandial glukoz yükünün (t-AUC) tanısal değerine ilişkin önemli veriler sunmaktadır.

5.2.1. Demografik ve Antropometrik Özellikler

Çalışma grubumuzun yaş ortalaması literatürle uyumlu olarak MASLD grubunda daha yüksek saptanmıştır (36,2 vs 28,2 yıl). Ancak çalışmamızın en dikkat çekici demografik bulgusu, çok değişkenli analiz sonuçlarında ortaya çıkmıştır.

Literatürdeki genel epidemiyolojik veriler, erkeklerde MASLD prevalansının kadınlara göre daha yüksek olduğunu bildirme eğilimindedir ^[9,93]. Buna karşın, çalışmamızın çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; yaş ve enzim düzeyleri gibi faktörler sabit tutulduğunda, erkek cinsiyetin MASLD gelişimi açısından koruyucu olduğu (OR: 0.105, %95 GA: 0.023-0.485), dolayısıyla kadın cinsiyetin bağımsız bir risk faktörü olarak öne çıktığı görülmüştür. Literatürle ilk bakışta çelişkili gibi görünen bu

bulgu, aslında regresyon modelinin matematiksel yapısı ve santral obezite tanımındaki cinsiyete özgü fizyolojik farklılıklarla açıklanabilir.

Kullandığımız regresyon modelinde "bel çevresi" kategorik (var/yok) değil, sürekli bir değişken (cm cinsinden mutlak değer) olarak analize dahil edilmiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve NCEP ATP III kriterlerine göre, santral obezite için belirlenen eşik değerler (cut-off) kadınlarda (≥ 80 cm veya ≥ 88 cm), erkeklere (≥ 94 cm veya ≥ 102 cm) kıyasla daha düşüktür ^[94]. Dolayısıyla, regresyon modelinde "aynı bel çevresi genişliğine" (örneğin 95 cm) sahip bir kadın ve bir erkek kıyaslandığında; bu değer erkek birey için sınırda/hafif bir risk artışını ifade ederken, kadın birey için belirlenen fizyolojik eşğin çok üzerinde, ciddi bir visceral yağlanma ve metabolik yük anlamına gelmektedir.

Bu bağlamda analiz sonucumuz, kadınlarda erkeklerle aynı bel çevresi ölçümüne sahip olmanın, metabolik disfonksiyon ve MASLD gelişimi açısından çok daha yüksek bir risk yarattığını ortaya koymaktadır. Bu durum, kadınlarda visceral yağ dokusunun metabolik etkilerine karşı daha duyarlı olunması gerektiğini ve risk değerlendirmesinde mutlak değerlerden ziyade cinsiyete özgü eşiklerin önemini vurgulayan çalışmaları destekler niteliktedir ^[91].

5.2.2. Biyokimyasal Profil ve GGT'nin Rolü

Karaciğer enzimlerinden GGT, çalışmamızda hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde MASLD için bağımsız bir risk faktörü olarak öne çıkmıştır. GGT düzeyindeki her 1 U/L'lik artışın hastalık riskini %10 artırdığı saptanmıştır. Bu bulgu, GGT'nin sadece alkol kullanımı veya biliyer tıkanıklık belirteci olmadığını; aynı zamanda oksidatif stresin ve subklinik inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olduğunu savunan Koenig ve ark. gibi araştırmacıların görüşlerini desteklemektedir ^[27]. MASLD grubunda saptanan yüksek trigliserid ve düşük HDL düzeyleri de, hastalığın metabolik sendromun karaciğerdeki bir yansıması olduğu görüşünü kuvvetlendirmektedir.

5.2.3. Glukoz Metabolizması ve OGTT t-AUC Yanıtı

Bu çalışmanın en çarpıcı bulgularından biri, diyabet tanısı olmayan MASLD hastalarında dahi OGTT sırasında ölçülen toplam glukoz yükünün (t-AUC) una göre anlamlı derecede yüksek bulunmasıdır (264.4 vs 234.8~mg/dL · saat). Klasik bir belirteç olan HOMA-

IR, açlık durumundaki hepatik insülin direncini başarıyla yansıtsa da ^[26], organizmanın glukoz yüküne verdiği dinamik yanıtı göstermede yetersiz kalabilmektedir.

Svegliati-Baroni ve ark., postprandial hipergliseminin, insülin salınımını uyarak karaciğerde de novo lipogenez (DNL) yolağını aktive ettiğini ve bunun da steatoz gelişimine doğrudan katkıda bulunduğunu göstermiştir ^[90]. Çalışmamızda t-AUC değerleri ile karaciğer yağlanma derecesini gösteren CAP skoru arasında saptanan pozitif korelasyon ($r_s = 0.509$), bu patofizyolojik mekanizmayı klinik düzeyde destekler niteliktedir. Bu ilişki, açlık kan şekeri normal olsa bile, tokluk glukoz dalgalanmalarının karaciğer yağlanmasını şiddetlendirebileceğine işaret etmektedir.

Bununla birlikte, çok değişkenli analizde t-AUC'nin istatistiksel anlamlılığını yitirerek yerini bel çevresi ve GGT'ye bırakması ($p = 0.556$), glukoz intoleransının MASLD gelişiminde "bağımsız" bir neden olmaktan ziyade, visceral obezitenin tetiklediği metabolik zincirin bir parçası (sonucu) olduğunu göstermektedir. Yani, santral obezite hem sistemik insülin direncini (dolayısıyla yüksek t-AUC'yi) hem de karaciğer yağlanmasını eş zamanlı olarak artırmaktadır.

5.2.4. İnsülin Direnci ve HOMA-IR: Patogenezdeki Merkezi Rol

Çalışmamızda glukoz metabolizmasına ait parametreler incelendiğinde; MASLD grubunda açlık insülin düzeylerinin ve insülin direncinin en yaygın kullanılan göstergesi olan HOMA-IR değerlerinin MASLD olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). MASLD grubunun medyan HOMA-IR değeri 2.83 iken, MASLD olmayan grupta bu değer 1.80 seviyesinde kalmıştır.

Elde ettiğimiz bu sonuçlar, insülin direncinin (IR) MASLD patofizyolojisindeki "ilk vuruş" (first hit) veya temel zemin olduğunu öne süren klasik literatür bilgisiyle tam bir uyum içerisinde ^[95]. HOMA-IR, özellikle hepatik insülin direncini yansıtan güçlü bir vekil (surrogate) marker olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda HOMA-IR ile karaciğer yağlanma derecesini gösteren CAP skoru arasında saptanan pozitif yönlü ve anlamlı korelasyon ($r_s = 0.416, p < 0.001$), insülin direnci şiddetlendikçe hepatik steatoz derecesinin de doğrusal olarak arttığını klinik verilerimizle doğrulamaktadır.

5.2.5. Karaciğer Yağlanma Derecesi (CAP) ile Metabolik Göstergelerin İlişkisi

Çalışmamızda, hepatik steatozun derecesini kantitatif olarak değerlendirmek amacıyla non-invaziv bir yöntem olan Transient Elastografi kullanılmış ve elde edilen Kontrollü Attenuasyon Parametresi (CAP) skorları ile metabolik belirteçler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir (Tablo 10).

OGTT t-AUC ve CAP İlişkisi: Analiz sonuçlarımızda, OGTT sırasında hesaplanan toplam glukoz yükü (t-AUC) ile CAP skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta-güçlü düzeyde bir korelasyon saptanmıştır ($r_s = 0.509$, $p < 0.001$). Bu bulgu, toplam glisemik yük arttıkça karaciğerdeki yağlanma miktarının da doğrusal bir artış gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Klinik açıdan bu ilişki, literatürde "karbonhidrat indüklü hepatik steatoz" mekanizmasını destekleyen güçlü bir veri niteliğindedir. Diyetle alınan veya yükleme testi ile verilen glukozun postprandial dönemde oluşturduğu hiperglisemi ve buna eşlik eden hiperinsülinemi yanıtı, karaciğerde de novo lipogenez (DNL) yolağını aktive ederek fazla karbonhidratın trigliseride dönüştürülmesine ve hepatositlerde depolanmasına neden olmaktadır [96].

HOMA-IR ve CAP İlişkisi ile Karşılaştırmalı Değerlendirme: Beklendiği üzere, insülin direncinin klasik göstergesi olan HOMA-IR ile CAP skoru arasında da anlamlı ve pozitif bir ilişki gözlenmiştir ($r_s = 0.416$, $p < 0.001$). Bu veri, insülin direncinin MASLD patogenezindeki yerleşik rolünü teyit etmektedir.

Çalışmamızın önemli bir noktası, t-AUC ile CAP skoru arasındaki korelasyon katsayısının ($r_s = 0.509$), HOMA-IR ile CAP arasındaki korelasyondan ($r_s = 0.416$) sayısal olarak daha yüksek bulunmasıdır. İki korelasyon katsayısı arasındaki fark Steiger Z testi ile analiz edildiğinde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamış olsa da ($z = 1.26$, $p > 0.05$); t-AUC parametresinin karaciğer yağlanmasını yansıtmada, klinikte sıkça kullanılan HOMA-IR kadar güçlü ve güvenilir bir indikatör olduğu görülmüştür.

Bu durum, MASLD yönetiminde sadece açlık glukoz/insülin regülasyonunun (HOMA-IR) değil, tokluk glisemik kontrolünün de (t-AUC) steatoz şiddetini takip etmede önemli bir parametre olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca t-AUC ve HOMA-IR arasında saptanan orta düzeydeki korelasyon ($r_s = 0.394$), bu iki

parametrenin metabolik disfonksiyonun farklı ancak örtüşen mekanizmalarını (sırasıyla postprandial tolerans ve hepatik insülin direnci) yansıttığını göstermektedir.

5.2.6. Lipid Profili ve Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Aterojenik Dislipidemi ve Metabolik Sendrom İlişkisi: Çalışmamızda MASLD grubunun lipid profili incelendiğinde; serum trigliserid düzeylerinin MASLD olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek, HDL kolesterol düzeylerinin ise anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). Buna karşın LDL kolesterol düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel bir fark gözlenmemiştir.

Elde edilen bu "yüksek trigliserid – düşük HDL" tablosu, literatürde "aterojenik dislipidemi" olarak tanımlanan ve insülin direnci sendromunun karakteristik özelliği olan lipid fenotipidir ^[97]. Çalışmamızda non-diyabetik bireylerde dahi bu tablonun görülmesi, MASLD'nin sadece bir karaciğer hastalığı olmadığını; aksine Metabolik Sendromun hepatik tezahürü olduğu yönündeki yaygın görüşü güçlü bir şekilde desteklemektedir ^[98].

Mekanistik olarak bu durum, insülin direnci zemininde periferik dokulardan karaciğere artmış serbest yağ asidi akışı ve bunun sonucunda karaciğerin VLDL (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein) üretimini artırması ile açıklanmaktadır. Dolaşımdaki artmış VLDL-Trigliseridleri, Kolesterol Ester Transfer Proteini (CETP) aracılığıyla HDL partikülleri ile takas edilir; bu süreç HDL'nin yapısını bozarak böbrekten atılımını hızlandırır ve serum seviyesini düşürür ^[99]. Çalışmamızdaki bulgular, MASLD hastalarında kardiyovasküler riskin diyabet gelişmeden önce, dislipidemi aşamasında başladığını göstermesi açısından önemlidir.

Ürik Asit ve Pro-inflamatuvar Zemin (CRP): Biyokimyasal analizlerimizde, MASLD grubunda serum ürik asit ve C-Reaktif Protein (CRP) düzeylerinin MASLD olmayan gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Ürik asit yüksekliği (hiperürisemi), uzun yıllar sadece gut hastalığı ile ilişkilendirilmiş olsa da, güncel literatürde MASLD için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ürik asit, intrasellüler ortamda oksidatif stresi tetikleyerek mitokondriyal disfonksiyona yol açmakta ve SREBP-1c yolağı üzerinden karaciğerde de novo lipogenezi uyarabilmektedir ^[100]. Çalışmamızdaki yüksek ürik asit düzeyleri, hastalığın patogenezinde oksidatif hasarın rol oynadığını düşündürmektedir.

Benzer şekilde, sistemik inflamasyonun hassas bir göstergesi olan CRP'nin yüksekliği, MASLD'nin basit bir yağlanmadan ibaret olmadığını, arka planda düşük dereceli (low-grade) kronik bir inflamasyonun varlığını doğrulamaktadır. Literatürde CRP yüksekliğinin, karaciğerdeki histolojik şiddetle (özellikle fibrozis evresiyle) korele olduğu gösterilmiştir ^[101]. Viseral yağ dokusundan salınan IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin karaciğerde CRP sentezini uyarması, saptadığımız viseral obezite (bel çevresi yüksekliği) ve CRP yüksekliği arasındaki bağlantıyı açıklamaktadır.

Sonuç olarak; lipid profilindeki bozulma, ürik asit yüksekliği ve artmış CRP düzeyleri, MASLD'li hastalarımızın henüz diyabet tanısı almasalar bile, metabolik ve pro-inflamatuar açıdan yüksek riskli bir fenotipe sahip olduklarını kanıtlamaktadır.

5.3. Çalışmanın Güçlü ve Kısıtlı Yönleri

Bu tez çalışmasının literatüre katkısını ve klinik değerini artıran çeşitli güçlü yönleri bulunmaktadır.

Güçlü Yönler: Çalışmamızın en önemli metodolojik gücü, non-diyabetik popülasyonun seçilmiş olmasıdır. Diyabet hastalığının kendi başına karaciğer yağlanması ve insülin direncini dramatik şekilde değiştirdiği bilindiğinden; diyabetik hastaların dışlanması, glukoz metabolizmasındaki erken dönem bozulmaların (gizli glukoz intoleransı) ve t-AUC değerinin MASLD üzerindeki saf etkisinin, karıştırıcı faktörlerden (confounding factors) arındırılmış bir şekilde incelenmesine olanak tanımıştır.

İkinci olarak, çalışmamızda karaciğer yağlanmasının değerlendirilmesinde subjektif ultrasonografi bulguları yerine, güncel literatürde non-invaziv altın standart olarak kabul edilen Transient Elastografi (FibroScan) ve CAP (Kontrollü Attenuasyon Parametresi) yönteminin kullanılmasıdır. CAP ölçümü, steatozun derecesini sayısal (kantitatif) ve objektif bir veri olarak sunarak istatistiksel analizlerin güvenilirliğini artırmıştır.

Ayrıca, glukoz yükünün değerlendirilmesinde sadece açlık veya tokluk 2. saat kan şekeri gibi tekil ölçümler yerine, trapezoidal yöntemle hesaplanan t-AUC (toplam eğri altında kalan alan) parametresinin kullanılması, organizmanın maruz kaldığı toplam glisemik yükün hassas bir şekilde saptanmasını sağlamıştır. Veri toplama sürecinin

prospektif bir dizayn ile yürütülmesi de, ölçümlerin standardize edilmesi ve veri kaybının önlenmesi açısından çalışmanın kalitesini yükseltmiştir.

Kısıtlı Yönler: Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. En temel kısıtlılık, MASLD tanısında ve evrelemesinde histopatolojik altın standart olan karaciğer biyopsisinin uygulanmamış olmasıdır. Ancak, asemptomatik ve non-diyabetik bireylerde invaziv bir işlem olan biyopsinin uygulanması, hem etik açıdan hem de pratik uygulama zorlukları nedeniyle mümkün olmamıştır. Bu kısıtlılık, biyopsi ile yüksek uyum gösterdiği kanıtlanmış FibroScan (CAP) teknolojisi ve ekojenite kullanılarak minimize edilmeye çalışılmıştır.

İkinci bir kısıtlılık, çalışmanın analiz aşamasının kesitsel (cross-sectional) nitelikte olmasıdır. Kesitsel çalışmalar, parametreler arasındaki ilişkiyi (korelasyonu) güçlü bir şekilde ortaya koysa da, neden-sonuç (kausalite) ilişkisini kesin olarak kanıtlamada yetersiz kalabilmektedir. Yüksek t-AUC değerinin mi yağlanmaya sebep olduğu, yoksa yağlanmanın mı glukoz toleransını bozduğu sorusuna kesin yanıt verebilmek için uzun dönem takipli kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bir diğer önemli kısıtlılığı, MASLD olmayan grubunun seçimi ile ilgilidir. Etik kurallar ve çalışma tasarımı gereği, kontrol grubu tamamen sağlıklı gönüllülerden oluşturulamamış; bunun yerine polikliniğe başvuran ve insülin direnci şüphesi veya reaktif hipoglisemi araştırması gibi çeşitli klinik endikasyonlarla OGTT uygulanması gereken hastalardan seçilmiştir. Non-MASLD grubu, bu havuz içerisinde MASLD tanı kriterlerini karşılamayan bireylerin ayrıştırılmasıyla oluşturulmuştur.

Dolayısıyla, kontrol grubundaki bireylerin de tamamen metabolik olarak sağlıklı olmayıp, belirli düzeyde glukoz metabolizması bozukluğu veya insülin direnci taşıma olasılığı mevcuttur. Kontrol grubunun da görece riskli bir profilden seçilmiş olması, MASLD grubu ile kontrol grubu arasındaki metabolik ve biyokimyasal farkların istatistiksel analizlerde olduğundan daha az görünmesine (bias toward the null / yokluk hipotezine doğru sapma) neden olmuş olabilir. Buna rağmen çalışmamızda t-AUC ve diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı ve güçlü farkların saptanmış olması, incelenen parametrelerin tanısallık ayırt ediciliğinin yüksek olduğunu desteklemektedir.

Belirtilen nedenlerden ötürü, çalışmamızda yaş, cinsiyet ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) gibi demografik özellikler açısından birebir eşleştirilmiş (matched) bir kontrol grubu oluşturulamamıştır. Bu nedenle çalışmada 'Sağlıklı Kontrol Grubu' ifadesi yerine, klinik durumu daha doğru yansıtan 'Non-MASLD' (MASLD olmayan grup) terminolojisi tercih edilmiştir. Gruplar arasında başlangıç verilerinde gözlenen yaş, cinsiyet ve VKİ gibi demografik farklılıkların sonuçlar üzerinde yaratabileceği potansiyel karıştırıcı (confounding) etki; uygulanan çok değişkenli (multivariate) lojistik regresyon analizleri ile minimize edilmiştir. Bu faktörlere göre düzeltme (adjustment) yapılarak modelin kurulması sayesinde, incelenen parametrelerin (t-AUC, GGT vb.) MASLD varlığı üzerindeki bağımsız etkileri istatistiksel olarak doğrulanmaya çalışılmıştır.

Son olarak, çalışmanın tek merkezli olması ve görece sınırlı bir örneklem grubuyla (n=135) yürütülmesi, elde edilen sonuçların genel popülasyona uyarlanabilirliğini (generalizasyon) sınırlandırabilir. Farklı merkezleri içeren, daha geniş katılımlı çalışmalar, bulgularımızın doğrulanması açısından faydalı olacaktır.

5.4. Sonuçlar

Bu tez çalışması, diyabet tanısı olmayan bireylerde Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sırasında elde edilen toplam glukoz yükünün (t-AUC), Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD) varlığı ve şiddeti ile olan ilişkisini irdelemiş ve aşağıdaki temel sonuçlara ulaşmıştır:

1. **Postprandial Glukoz Yükü ve Steatoz İlişkisi:** Non-diyabetik MASLD hastalarında, açlık glukoz değerleri normal sınırlarda olsa dahi, glukoz yüküne verilen dinamik yanıtın bozulduğu ve t-AUC değerlerinin MASLD olmayan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca t-AUC değerleri, karaciğer yağlanma derecesini gösteren FibroScan CAP skoru ile pozitif ve güçlü bir korelasyon göstermiştir. Bu bulgu, postprandial hipergliseminin hepatik de novo lipogenezi tetikleyerek yağlanma şiddetini artırdığını doğrulamaktadır.
2. **Viseral Obezitenin Dominant Rolü:** Çok değişkenli analizlerde, t-AUC'nin MASLD üzerindeki etkisi, bel çevresi ve GGT düzeyleri modele eklendiğinde bağımsızlığını yitirmiştir. Bu durum, artmış glisemik yükün tek başına bir neden olmaktan ziyade, visceral obezitenin tetiklediği metabolik disfonksiyonun bir parçası olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle kadınlarda, erkeklerle aynı bel

çevresi ölçümüne sahip olmanın çok daha yüksek bir metabolik risk oluşturduğu görülmüştür.

3. **Klinik Pratikte Kullanılabilirlik:** İstatistiksel olarak t-AUC ile CAP skoru arasında güçlü bir ilişki saptanmış olsa da; bel çevresi ölçümü ve serum GGT düzeyi, MASLD riskini öngörmede daha pratik, maliyet-etkin ve bağımsız güce sahip parametreler olarak öne çıkmıştır.

5.5. Öneriler

Çalışmamızdan elde edilen veriler ışığında, MASLD yönetimi ve gelecek çalışmalar için şu öneriler sunulmaktadır:

1. **Risk Tabakalandırmasında t-AUC'nin Yeri:** OGTT ve t-AUC hesaplaması, zaman alıcı ve maliyetli olması nedeniyle genel popülasyonda MASLD taraması için rutin bir test olarak önerilmemektedir. Bunun yerine bel çevresi ve GGT takibi, birinci basamak tarama yöntemi olarak önceliklendirilmelidir.
2. **Spesifik Hasta Gruplarında Kullanım:** t-AUC ölçümü; Vücut Kitle İndeksi normal olan ancak karaciğer yağlanması saptanan "Lean-MASLD" (n=4; t-AUC>242.90:n=1) (Zayıf MASLD) olgularında veya bel çevresi sınırda olup metabolik riski netleştirilemeyen hastalarda, "gizli glukoz intoleransı" ve metabolik risk profilini ortaya çıkarmak amacıyla ek bir tetkik olarak düşünülmelidir.
3. **Tedavi Hedefleri:** MASLD hastalarında sadece açlık kan şekerinin değil, postprandial glukoz dalgalanmalarının da (dolayısıyla t-AUC'nin) kontrol altına alınması, karaciğerdeki yağlanma şiddetini azaltmak için önemli bir terapötik hedef olabilir. Diyet düzenlemelerinde glisemik indeksi düşük besinlerin tercih edilmesi bu bağlamda önem arz etmektedir.
4. **Gelecek Çalışmalar:** Kesitsel bulgularımızın neden-sonuç ilişkisi çerçevesinde doğrulanabilmesi için, t-AUC yüksekliği saptanan hastaların uzun dönemde diyabet ve karaciğer fibrozisi gelişim risklerinin takip edildiği, daha geniş serili ve çok merkezli prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKÇA

1. Rinella, M. E., Lazarus, J. V., Ratziu, V., Francque, S. M., Sanyal, A. J., Kanwal, F., Romero, D., Abdelmalek, M. F., Anstee, Q. M., Arab, J. P., Arrese, M., Bataller, R., Beuers, U., Boursier, J., Bugianesi, E., Byrne, C. D., Castro Narro, G. E., Chowdhury, A., Cortez-Pinto, H., ... Newsome, P. N. (2023). A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Journal of Hepatology*, 79(6), 1542–1556. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>
2. Younossi, Z., Anstee, Q. M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., George, J., & Bugianesi, E. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 15(1), 11–20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
3. Wallace, T. M., Levy, J. C., & Matthews, D. R. (2004). Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*, 27(6), 1487–1495. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487>
4. Sanders, F. W. B., & Griffin, J. L. (2016). De novo lipogenesis in the liver in health and disease: More than just a shunting yard for glucose. *Biological Reviews*, 91(2), 452–468. <https://doi.org/10.1111/brv.12178>
5. Ismail, H. M., Xu, P., Libman, I. M., Becker, D. J., Marks, J. B., Skyler, J. S., Palmer, J. P., & Sosenko, J. M. (2018). The Shape of the Glucose Concentration Curve during an Oral Glucose Tolerance Test Predicts Risk for Type 1 Diabetes. *Diabetologia*, 61(1), 84–92. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4453-6>
6. Grandt, J., Jensen, A.-S. H., Werge, M. P., Rashu, E. B., Møller, A., Junker, A. E., Hobolth, L., Mortensen, C., Johansen, C. D., Vyberg, M., Serizawa, R. R., Møller, S., Gluud, L. L., & Wewer Albrechtsen, N. J. (2023). Postprandial dysfunction in

- fatty liver disease. *Physiological Reports*, 11(8), e15653.
<https://doi.org/10.14814/phy2.15653>
7. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), & European Association for the Study of Obesity (EASO). (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 64(6), 1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
 8. Cusi, K., Abdelmalek, M. F., Apovian, C. M., Balapattabi, K., Bannuru, R. R., Barb, D., Bardsley, J. K., Beverly, E. A., Corbin, K. D., ElSayed, N. A., Isaacs, S., Kanwal, F., Pekas, E. J., Richardson, C. R., Roden, M., Sanyal, A. J., Shubrook, J. H., Younossi, Z. M., & Bajaj, M. (2025). Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People With Diabetes: The Need for Screening and Early Intervention. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 48(7), 1057–1082. <https://doi.org/10.2337/dci24-0094>
 9. Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 64(1), 73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
 10. Kirik, A., Sumbul, H. E., Koca, N., Paşalı Kilit, T., Demiral Sezer, S., Binnetoglu, E., Araç, E., Solmaz, İ., Şen, H., Demirci, İ., Abaylı, B., Akan, H., Akkuş, C., Aksakal, B., Aktas, G., Alakuş, Ö. F., Atak Tel, B. M., Aydın, A., Bahçebaşı, S., ... Doğru, T. (2025). Prevalence of MASLD and Fibrosis Risk in Turkish Adults with Cardiometabolic Risk Factors: A Nationwide Multicenter Study

- (DAHUDER MASLD Study). *Journal of Clinical Medicine*, 14(19), 7098.
<https://doi.org/10.3390/jcm14197098>
11. Tilg, H., & Moschen, A. R. (2010). Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 52(5), 1836–1846. <https://doi.org/10.1002/hep.24001>
 12. Buzzetti, E., Pinzani, M., & Tsochatzis, E. A. (2016). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism: Clinical and Experimental*, 65(8), 1038–1048. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>
 13. Donnelly, K. L., Smith, C. I., Schwarzenberg, S. J., Jessurun, J., Boldt, M. D., & Parks, E. J. (2005). Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(5), 1343–1351. <https://doi.org/10.1172/JCI23621>
 14. Rinella, M. E. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. *JAMA*, 313(22), 2263–2273. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.5370>
 15. Lekakis, V., & Papatheodoridis, G. V. (2024). Natural history of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *European Journal of Internal Medicine*, 122, 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.11.005>
 16. Girish, V., & John, S. (2025). Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541033/>
 17. Maldonado-Rojas, A. D. C., Zuarth-Vázquez, J. M., Uribe, M., & Barbero-Becerra, V. J. (2024). Insulin resistance and Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Pathways of action of hypoglycemic agents. *Annals of Hepatology*, 29(2), 101182. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2023.101182>

18. Ma, X., Liu, S., Zhang, J., Dong, M., Wang, Y., Wang, M., & Xin, Y. (2020). Proportion of NAFLD patients with normal ALT value in overall NAFLD patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterology*, 20(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-1165-z>
19. Wang, C.-H., Ji, X.-Y., Ji, N., Yan, Q.-F., Xu, H.-Q., Wang, X.-Q., Chen, X.-F., & Lu, C.-F. (2025). Association between glucose time-in-range and the severity of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in Chinese adults with type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocrine Disorders*, 25(1), 113. <https://doi.org/10.1186/s12902-025-01937-w>
20. Rosso, C., Mezzabotta, L., Gaggini, M., Salomone, F., Gambino, R., Marengo, A., Saba, F., Vanni, E., Younes, R., Saponaro, C., Buzzigoli, E., Caviglia, G., Abate, M., Smedile, A., Rizzetto, M., Cassader, M., Gastaldelli, A., & Bugianesi, E. (2015). Peripheral insulin resistance predicts liver damage in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 63. <https://doi.org/10.1002/hep.28287>
21. Karlas, T., Petroff, D., Sasso, M., Fan, J.-G., Mi, Y.-Q., de Lédinghen, V., Kumar, M., Lupsor-Platon, M., Han, K.-H., Cardoso, A. C., Ferraioli, G., Chan, W.-K., Wong, V. W.-S., Myers, R. P., Chayama, K., Friedrich-Rust, M., Beaugrand, M., Shen, F., Hiriart, J.-B., ... Wiegand, J. (2017). Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *Journal of Hepatology*, 66(5), 1022–1030. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.022>
22. Tavaglione, F., De Vincentis, A., Bruni, V., Gallo, I., Carotti, S., Tuccinardi, D., Spagnolo, G., Ciociola, E., Mancina, R., Jamialahmadi, O., D'Alessio, R.,

- Bottazzi, B., Manfrini, S., Picardi, A., Perrone, G., Pozzilli, P., Caricato, M., Vespasiani-Gentilucci, U., & Romeo, S. (2021). Accuracy of Controlled Attenuation Parameter for Assessing Liver Steatosis in Individuals With Morbid Obesity Before Bariatric Surgery. *Liver International*, 42. <https://doi.org/10.1111/liv.15127>
23. Eddowes, P. J., Sasso, M., Allison, M., Tsochatzis, E., Anstee, Q. M., Sheridan, D., Guha, I. N., Cobbald, J. F., Deeks, J. J., Paradis, V., Bedossa, P., & Newsome, P. N. (2019). Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 156(6), 1717–1730. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.042>
24. Wells, M. M., Li, Z., Addeman, B., McKenzie, C. A., Mujoomdar, A., Beaton, M., & Bird, J. (2016). Computed Tomography Measurement of Hepatic Steatosis: Prevalence of Hepatic Steatosis in a Canadian Population. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2016, 4930987. <https://doi.org/10.1155/2016/4930987>
25. Caussy, C., Reeder, S. B., Sirlin, C. B., & Loomba, R. (2018). Non-invasive, quantitative assessment of liver fat by MRI-PDFF as an endpoint in NASH trials. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 68(2), 763–772. <https://doi.org/10.1002/hep.29797>
26. Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412–419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>

27. Koenig, G., & Seneff, S. (2015). Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk. *Disease Markers*, 2015(1), 818570. <https://doi.org/10.1155/2015/818570>
28. Castera, L., Friedrich-Rust, M., & Loomba, R. (2019). Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 156(5), 1264-1281.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.036>
29. Sandrin, L., Fourquet, B., Hasquenoph, J.-M., Yon, S., Fournier, C., Mal, F., Christidis, C., Ziol, M., Poulet, B., Kazemi, F., Beaugrand, M., & Palau, R. (2003). Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 29(12), 1705–1713. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001>
30. Mueller, S., & Sandrin, L. (2010). Liver stiffness: A novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, 2, 49–67. <https://doi.org/10.2147/hmer.s7394>
31. Sasso, M., Beaugrand, M., de Ledinghen, V., Douvin, C., Marcellin, P., Poupon, R., Sandrin, L., & Miette, V. (2010). Controlled attenuation parameter (CAP): A novel VCTETM guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 36(11), 1825–1835. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005>
32. Sasso, M., Audière, S., Kemgang, A., Gaouar, F., Corpechot, C., Chazouillères, O., Fournier, C., Golsztein, O., Prince, S., Menu, Y., Sandrin, L., & Miette, V. (2016). Liver Steatosis Assessed by Controlled Attenuation Parameter (CAP) Measured

- with the XL Probe of the FibroScan: A Pilot Study Assessing Diagnostic Accuracy. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 42(1), 92–103.
<https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.08.008>
33. Myers, R. P., Pollett, A., Kirsch, R., Pomier-Layrargues, G., Beaton, M., Levstik, M., Duarte-Rojo, A., Wong, D., Crotty, P., & Elakashab, M. (2012). Controlled Attenuation Parameter (CAP): A noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 32(6), 902–910.
<https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02781.x>
 34. Wong, V. W.-S., Vergniol, J., Wong, G. L.-H., Foucher, J., Chan, H. L.-Y., Le Bail, B., Choi, P. C.-L., Kowo, M., Chan, A. W.-H., Merrouche, W., Sung, J. J.-Y., & de Lédinghen, V. (2010). Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 51(2), 454–462. <https://doi.org/10.1002/hep.23312>
 35. Shen, F., Zheng, R.-D., Mi, Y.-Q., Wang, X.-Y., Pan, Q., Chen, G.-Y., Cao, H.-X., Chen, M.-L., Xu, L., Chen, J.-N., Cao, Y., Zhang, R.-N., Xu, L.-M., & Fan, J.-G. (2014). Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis in Chinese patients. *World Journal of Gastroenterology*, 20(16), 4702–4711. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i16.4702>
 36. Castera, L., Forns, X., & Alberti, A. (2008). Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology*, 48(5), 835–847.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.02.008>
 37. Siddiqui, M. S., Vuppalanchi, R., Van Natta, M. L., Hallinan, E., Kowdley, K. V., Abdelmalek, M., Neuschwander-Tetri, B. A., Loomba, R., Dasarathy, S.,

- Brandman, D., Doo, E., Tonascia, J. A., Kleiner, D. E., Chalasani, N., Sanyal, A. J., & NASH Clinical Research Network. (2019). Vibration-Controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 17(1), 156-163.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.043>
38. Arena, U., Vizzutti, F., Abraldes, J. G., Corti, G., Stasi, C., Moscarella, S., Milani, S., Lorefice, E., Petrarca, A., Romanelli, R. G., Laffi, G., Bosch, J., Marra, F., & Pinzani, M. (2008). Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut*, 57(9), 1288–1293. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.149708>
39. Rinella, M. E., Neuschwander-Tetri, B. A., Siddiqui, M. S., Abdelmalek, M. F., Caldwell, S., Barb, D., Kleiner, D. E., & Loomba, R. (2023). AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 77(5), 1797–1835. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>
40. Berzigotti, A., Tsochatzis, E., Boursier, J., Castera, L., Cazzagon, N., Friedrich-Rust, M., Petta, S., & Thiele, M. (2021). EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *Journal of Hepatology*, 75(3), 659–689. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>
41. Shah, A. G., Lydecker, A., Murray, K., Tetri, B. N., Contos, M. J., Sanyal, A. J., & Nash Clinical Research Network. (2009). Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical*

- Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 7(10), 1104–1112.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.05.033>
42. Gruneau, L., Kechagias, S., Sandström, P., Ekstedt, M., & Henriksson, M. (2023). Cost-effectiveness analysis of noninvasive tests to identify advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology Communications*, 7(7), e00191.
<https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000191>
43. Crossan, C., Tsochatzis, E. A., Longworth, L., Gurusamy, K., Davidson, B., Rodríguez-Perálvarez, M., Mantzoukis, K., O'Brien, J., Thalassinou, E., Papastergiou, V., & Burroughs, A. (2015). Cost-effectiveness of non-invasive methods for assessment and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease: Systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 19(9), 1–409, v–vi.
<https://doi.org/10.3310/hta19090>
44. McPherson, S., Hardy, T., Dufour, J.-F., Petta, S., Romero-Gomez, M., Allison, M., Oliveira, C. P., Francque, S., Van Gaal, L., Schattenberg, J. M., Tiniakos, D., Burt, A., Bugianesi, E., Ratziu, V., Day, C. P., & Anstee, Q. M. (2017). Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *The American Journal of Gastroenterology*, 112(5), 740–751.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2016.453>
45. Roden, M., & Shulman, G. I. (2019). The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*, 576(7785), 51–60. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8>

46. Saltiel, A. R., & Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865), 799–806.
<https://doi.org/10.1038/414799a>
47. Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2018). Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Nexus of Metabolic and Hepatic Diseases. *Cell Metabolism*, 27(1), 22–41.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.002>
48. Meshkani, R., & Adeli, K. (2009). Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Clinical Biochemistry*, 42(13–14), 1331–1346.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.05.018>
49. DeFronzo, R. A., & Tripathy, D. (2009). Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32 Suppl 2(Suppl 2), S157–163.
<https://doi.org/10.2337/dc09-S302>
50. Jones, A. G., & Hattersley, A. T. (2013). The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 30(7), 803–817. <https://doi.org/10.1111/dme.12159>
51. DeFronzo, R. A., Tobin, J. D., & Andres, R. (1979). Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *The American Journal of Physiology*, 237(3), E214–223. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214>
52. Bartoli, E., Fra, G. P., & Carnevale Schianca, G. P. (2011). The oral glucose tolerance test (OGTT) revisited. *European Journal of Internal Medicine*, 22(1), 8–12.
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.07.008>
53. American Diabetes Association. (2020). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*, 44(Supplement_1), S15–S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>

54. Wang, Z., Zhao, X., Chen, S., Wang, Y., Cao, L., Liao, W., Sun, Y., Wang, X., Zheng, Y., Wu, S., & Wang, L. (2021). Associations Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cancers in a Large Cohort in China. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 19(4), 788-796.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.009>
55. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF consultation.* (2006). World Health Organization.
56. Sinn, D. H., Gwak, G.-Y., Park, H. N., Kim, J. E., Min, Y. W., Kim, K. M., Kim, Y. J., Choi, M. S., Lee, J. H., Koh, K. C., Paik, S. W., & Yoo, B. C. (2012). Ultrasonographically detected non-alcoholic fatty liver disease is an independent predictor for identifying patients with insulin resistance in non-obese, non-diabetic middle-aged Asian adults. *The American Journal of Gastroenterology*, 107(4), 561–567. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.400>
57. Tschrutter, O., Fritsche, A., Shirkavand, F., Machicao, F., Häring, H., & Stumvoll, M. (2003). Assessing the shape of the glucose curve during an oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*, 26(4), 1026–1033. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.4.1026>
58. Abdul-Ghani, M. A., Lyssenko, V., Tuomi, T., Defronzo, R. A., & Groop, L. (2010). The shape of plasma glucose concentration curve during OGTT predicts future risk of type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 26(4), 280–286. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1084>
59. Alyass, A., Almgren, P., Akerlund, M., Dushoff, J., Isomaa, B., Nilsson, P., Tuomi, T., Lyssenko, V., Groop, L., & Meyre, D. (2014). Modelling of OGTT curve identifies 1 h plasma glucose level as a strong predictor of incident type 2 diabetes:

- Results from two prospective cohorts. *Diabetologia*, 58. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3390-x>
60. Wolever, T. M., Jenkins, D. J., Jenkins, A. L., & Josse, R. G. (1991). The glycemic index: Methodology and clinical implications. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 54(5), 846–854. <https://doi.org/10.1093/ajcn/54.5.846>
 61. *Area under the Moment Curve—An overview* | *ScienceDirect Topics*. (n.d.). Retrieved December 3, 2025, from <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/area-under-the-moment-curve>
 62. Purves, R. D. (1992). Optimum numerical integration methods for estimation of area-under-the-curve (AUC) and area-under-the-moment-curve (AUMC). *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 20(3), 211–226. <https://doi.org/10.1007/BF01062525>
 63. Le Floch, J. P., Escuyer, P., Baudin, E., Baudon, D., & Perlemuter, L. (1990). Blood glucose area under the curve. Methodological aspects. *Diabetes Care*, 13(2), 172–175. <https://doi.org/10.2337/diacare.13.2.172>
 64. Brouns, F., Bjorck, I., Frayn, K. N., Gibbs, A. L., Lang, V., Slama, G., & Wolever, T. M. S. (2005). Glycaemic index methodology. *Nutrition Research Reviews*, 18(1), 145–171. <https://doi.org/10.1079/NRR2005100>
 65. El, K., Gray, S. M., Capozzi, M. E., Knuth, E. R., Jin, E., Svendsen, B., Clifford, A., Brown, J. L., Encisco, S. E., Chazotte, B. M., Sloop, K. W., Nunez, D. J., Merrins, M. J., D'Alessio, D. A., & Campbell, J. E. (2021). GIP mediates the incretin effect and glucose tolerance by dual actions on α cells and β cells. *Science Advances*, 7(11), eabf1948. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abf1948>

66. Lambert, J. E., Ramos-Roman, M. A., Browning, J. D., & Parks, E. J. (2014). Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 146(3), 726–735. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.049>
67. Deprince, A., Haas, J. T., & Staels, B. (2020). Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease. *Molecular Metabolism*, 42, 101092. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101092>
68. Vekic, J., Zeljkovic, A., Stefanovic, A., Jelic-Ivanovic, Z., & Spasojevic-Kalimanovska, V. (2019). Obesity and dyslipidemia. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 92, 71–81. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.005>
69. Wan, X., Xu, C., Lin, Y., Lu, C., Li, D., Sang, J., He, H., Liu, X., Li, Y., & Yu, C. (2016). Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism. *Journal of Hepatology*, 64(4), 925–932. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.022>
70. Zimmermann, E., Anty, R., Tordjman, J., Verrijken, A., Gual, P., Tran, A., Iannelli, A., Gugenheim, J., Bedossa, P., Francque, S., Le Marchand-Brustel, Y., Clement, K., Van Gaal, L., Sørensen, T. I. A., & Jess, T. (2011). C-reactive protein levels in relation to various features of non-alcoholic fatty liver disease among obese patients. *Journal of Hepatology*, 55(3), 660–665. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12.017>
71. ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Cusi, K., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Leon, J., Lyons, S. K., Perry, M. L., Prahalad, P., Pratley, R. E., Seley, J. J., ... on behalf of the American Diabetes Association, null. (2023). 4.

- Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*, 46(Suppl 1), S49–S67. <https://doi.org/10.2337/dc23-S004>
72. Vilar-Gomez, E., Martinez-Perez, Y., Calzadilla-Bertot, L., Torres-Gonzalez, A., Gra-Oramas, B., Gonzalez-Fabian, L., Friedman, S. L., Diago, M., & Romero-Gomez, M. (2015). Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, 149(2), 367-378.e5; quiz e14-15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>
 73. George, E. S., Forsyth, A., Itsiopoulos, C., Nicoll, A. J., Ryan, M., Sood, S., Roberts, S. K., & Tierney, A. C. (2018). Practical Dietary Recommendations for the Prevention and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *Advances in Nutrition*, 9(1), 30–40. <https://doi.org/10.1093/advances/nmx007>
 74. Cusi, K., Orsak, B., Bril, F., Lomonaco, R., Hecht, J., Ortiz-Lopez, C., Tio, F., Hardies, J., Darland, C., Musi, N., Webb, A., & Portillo-Sanchez, P. (2016). Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, 165(5), 305–315. <https://doi.org/10.7326/M15-1774>
 75. Newsome, P. N., Buchholtz, K., Cusi, K., Linder, M., Okanoue, T., Ratziu, V., Sanyal, A. J., Sejling, A.-S., Harrison, S. A., & NN9931-4296 Investigators. (2021). A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *The New England Journal of Medicine*, 384(12), 1113–1124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>
 76. Jastreboff, A. M., Aronne, L. J., Ahmad, N. N., Wharton, S., Connery, L., Alves, B., Kiyosue, A., Zhang, S., Liu, B., Bunck, M. C., & Stefanski, A. (2022). Tirzepatide

- Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine*, 387(3), 205–216. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
77. Loomba, R., Hartman, M. L., Lawitz, E. J., Vuppalanchi, R., Boursier, J., Bugianesi, E., Yoneda, M., Behling, C., Cummings, O. W., Tang, Y., Brouwers, B., Robins, D. A., Nikooie, A., Bunck, M. C., Haupt, A., Sanyal, A. J., & SYNERGY-NASH Investigators. (2024). Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 391(4), 299–310. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401943>
78. Raj, H., Durgia, H., Palui, R., Kamalanathan, S., Selvarajan, S., Kar, S. S., & Sahoo, J. (2019). SGLT-2 inhibitors in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *World Journal of Diabetes*, 10(2), 114–132. <https://doi.org/10.4239/wjd.v10.i2.114>
79. Sanyal, A. J., Chalasani, N., Kowdley, K. V., McCullough, A., Diehl, A. M., Bass, N. M., Neuschwander-Tetri, B. A., Lavine, J. E., Tonascia, J., Unalp, A., Van Natta, M., Clark, J., Brunt, E. M., Kleiner, D. E., Hoofnagle, J. H., Robuck, P. R., & NASH CRN. (2010). Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *The New England Journal of Medicine*, 362(18), 1675–1685. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>
80. Harrison, S. A., Bedossa, P., Guy, C. D., Schattenberg, J. M., Loomba, R., Taub, R., Labriola, D., Moussa, S. E., Neff, G. W., Rinella, M. E., Anstee, Q. M., Abdelmalek, M. F., Younossi, Z., Baum, S. J., Francque, S., Charlton, M. R., Newsome, P. N., Lanthier, N., Schiefke, I., ... MAESTRO-NASH Investigators. (2024). A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with

- Liver Fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 390(6), 497–509.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309000>
81. Cazzo, E., Pareja, J. C., & Chaim, E. A. (2017). Nonalcoholic fatty liver disease and bariatric surgery: A comprehensive review. *Sao Paulo Medical Journal = Revista Paulista De Medicina*, 135(3), 277–295. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2016.0306311216>
 82. Seeberg, K. A., Borgeraas, H., Hofsø, D., Småstuen, M. C., Kvan, N. P., Grimnes, J. O., Lindberg, M., Fatima, F., Seeberg, L. T., Sandbu, R., Hjelmæsæth, J., & Hertel, J. K. (2022). Gastric Bypass Versus Sleeve Gastrectomy in Type 2 Diabetes: Effects on Hepatic Steatosis and Fibrosis : A Randomized Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine*, 175(1), 74–83. <https://doi.org/10.7326/M21-1962>
 83. Lassailly, G., Caiazzo, R., Buob, D., Pigeyre, M., Verkindt, H., Labreuche, J., Raverdy, V., Leteurtre, E., Dharancy, S., Louvet, A., Romon, M., Duhamel, A., Pattou, F., & Mathurin, P. (2015). Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*, 149(2), 379–388; quiz e15-16. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.014>
 84. Lassailly, G., Caiazzo, R., Ntandja-Wandji, L.-C., Gnemmi, V., Baud, G., Verkindt, H., Ningarhari, M., Louvet, A., Leteurtre, E., Raverdy, V., Dharancy, S., Pattou, F., & Mathurin, P. (2020). Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology*, 159(4), 1290-1301.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.006>
 85. Aminian, A., Al-Kurd, A., Wilson, R., Bena, J., Fayazzadeh, H., Singh, T., Albaugh, V. L., Shariff, F. U., Rodriguez, N. A., Jin, J., Brethauer, S. A., Dasarathy, S., Alkhouri, N., Schauer, P. R., McCullough, A. J., & Nissen, S. E. (2021).

- Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA*, 326(20), 2031–2042. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.19569>
86. Greco, S., Campigotto, M., D'Amuri, A., Fabbri, N., & Passaro, A. (2024). Dyslipidemia, Cholangitis and Fatty Liver Disease: The Close Underexplored Relationship: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(9), 2714. <https://doi.org/10.3390/jcm13092714>
87. Athyros, V. G., Tziomalos, K., Gossios, T. D., Griva, T., Anagnostis, P., Kargiotis, K., Pagourelias, E. D., Theocharidou, E., Karagiannis, A., Mikhailidis, D. P., & GREACE Study Collaborative Group. (2010). Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: A post-hoc analysis. *Lancet (London, England)*, 376(9756), 1916–1922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61272-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61272-X)
88. Sung, F.-C., Yeh, Y.-T., Muo, C.-H., Hsu, C.-C., Tsai, W.-C., & Hsu, Y.-H. (2022). Statins Reduce Hepatocellular Carcinoma Risk in Patients with Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease: A 17-Year Longitudinal Study. *Cancers*, 14(3), 825. <https://doi.org/10.3390/cancers14030825>
89. Younossi, Z. M., Golabi, P., Paik, J. M., Henry, A., Van Dongen, C., & Henry, L. (2023). The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 77(4), 1335–1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>

90. Svegliati-Baroni, G., Saccomanno, S., Rychlicki, C., Agostinelli, L., De Minicis, S., Candelaresi, C., Faraci, G., Pacetti, D., Vivarelli, M., Nicolini, D., Garelli, P., Casini, A., Manco, M., Mingrone, G., Risaliti, A., Frega, G. N., Benedetti, A., & Gastaldelli, A. (2011). Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 31(9), 1285–1297. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02462.x>
91. Després, J.-P., & Lemieux, I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444(7121), 881–887. <https://doi.org/10.1038/nature05488>
92. Xuan, C., Li, J., Liu, R.-H., Guo, J.-J., Zhao, C., Zhou, T.-T., Yan, W., Wei, H., & Lun, L.-M. (2023). Association between serum gamma-glutamyltransferase and early-onset coronary artery disease: A retrospective case-control study. *Annals of Medicine*, 55. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2289606>
93. Lonardo, A., Nascimbeni, F., Mantovani, A., & Targher, G. (2018). Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *Journal of Hepatology*, 68(2), 335–352. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.021>
94. Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J.-C., James, W. P. T., Loria, C. M., Smith, S. C., International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, & International Association for the Study of Obesity. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task

Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120(16), 1640–1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>

95. Bugianesi, E., McCullough, A. J., & Marchesini, G. (2005). Insulin resistance: A metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 42(5), 987–1000. <https://doi.org/10.1002/hep.20920>
96. Hellerstein, M. K. (1999). De novo lipogenesis in humans: Metabolic and regulatory aspects. *European Journal of Clinical Nutrition*, 53 Suppl 1, S53-65. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600744>
97. Klop, B., Elte, J. W. F., & Cabezas, M. C. (2013). Dyslipidemia in obesity: Mechanisms and potential targets. *Nutrients*, 5(4), 1218–1240. <https://doi.org/10.3390/nu5041218>
98. Marchesini, G., Bugianesi, E., Forlani, G., Cerrelli, F., Lenzi, M., Manini, R., Natale, S., Vanni, E., Villanova, N., Melchionda, N., & Rizzetto, M. (2003). Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 37(4), 917–923. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50161>
99. Vergès, B. (2015). Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: Where are we? *Diabetologia*, 58(5), 886–899. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3525-8>
100. Xu, C., Yu, C., Xu, L., Miao, M., & Li, Y. (2010). High Serum Uric Acid Increases the Risk for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Prospective Observational Study. *PLOS ONE*, 5(7), e11578. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011578>

101. Yoneda, M., Mawatari, H., Fujita, K., Iida, H., Yonemitsu, K., Kato, S., Takahashi, H., Kirikoshi, H., Inamori, M., Nozaki, Y., Abe, Y., Kubota, K., Saito, S., Iwasaki, T., Terauchi, Y., Togo, S., Maeyama, S., & Nakajima, A. (2007). High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. *Journal of Gastroenterology*, 42(7), 573–582. <https://doi.org/10.1007/s00535-007-2060-x>

