



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DAHİLİYE ANABİLİM DALI

**NONALKOLİK STEATOHEPATİTTE KEMİK MİNERAL
DANSİTESİNİN KLİNİK VE LABORATUVAR
PARAMETRELERİYLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. MUHAMMET DEVRAN IŞIK

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MUHSİN KAYA

DİYARBAKIR 2011

TEŞEKKÜR

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU' na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. M. Emin YILMAZ'a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Vedat GÖRAL, Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Alparslan TUZCU, Doç. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU , Yard. Doç. Dr. Hasan KAYABAŞI, Yard. Doç. Dr. M. Ali KAPLAN, Yard. Doç. Dr. Ali İnal, Uz. Dr. Yaşar YILDIRIM, Uz. Dr. Remzi BEŞTAŞ, Uz. Dr. Coşkun BEYAZ, Uz. Dr. Feyzullah UÇMAK'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Muhsin KAYA ya gösterdiği titiz çalışma ile deneyimlerini benimle paylaştığı için şükranlarımı sunarım.

Tezimin her aşamasında büyük emeği olan, yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM, Yard. Doç. Dr. Osman EVLİYAOĞLU, Yard. Doç. Dr. Veysi AKPOLAT ve Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D. , Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D. , Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D., Radyoloji A.B.D. başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunuyorum.

Hayatımın her aşamasında bana destek olan sevgili aileme sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr.Muhammet Devran Işık

İÇİNDEKİLER

Bölüm	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	2
İÇİNDEKİLER.....	3
SİMGELER KISALTMALAR.....	5
ŞEKİLLER VE TABLOLAR.....	6
1. ÖZET.....	7
2. SUMMARY.....	9
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	11
4. GENEL BİLGİLER.....	13
4. 1. Nonalkolik Steatohepatit.....	13
4.1.1 Tanım.....	13
4.1.2. Epidemiyoloji ve etiyoloj.....	13
4.1.3 . Klinik seyir ve prognoz.....	16
4.1.4. Histopatogenezis.....	17
4.1.5. Tanı.....	23
4.1.5.1. Seroloji.....	24
4.1.5.2. Görüntüleme	24
4.1.5.3. Karaciğer biyopsisi.....	25
4.1.6. Ayırıcı Tanı.....	25
4.1.7. Klinik ve Labaratuvar Bulguları.....	26
4.1.8. Tedavi.....	26
4. 2. Hepatik Osteodistrofi	29
4.2.1. Tanım.....	29
4.2.2. Tanı.....	31
4.2.3. Tedavi.....	32
5. MATERYAL VE METOD.....	34

5.1	Hasta grubu.....	34
5.2.1	Kontrol grubu.....	35
5.3.	Klinik ve Laboratuvar ölçümleri.....	35
5.4.	Karaciğer biyopsi değerlendirmesi.....	37
5.5.	İstatiksel Yöntemler.....	37
6.	BULGULAR.....	38
6.1.	NASH grubu.....	39
6.1.1.	Karaciğer biyopsi sonuçları.....	42
6.2.	Kontrol grubu.....	43
6.3.	NASH ve kontrol grubunu Karşılaştırması.....	44
7.	TARTIŞMA VE SONUÇ.....	48
8.	KAYNAKLAR.....	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

- NAYKH : Non alkolik yağ lı karaciğ er hastalı ğ ı
- NASH : Non alkolik steatohepatit
- HOD :Hepatik Osteodistrofi
- FFA(SYA) : Serbest yağ asidi
- TG : Triglicerid
- DEXA :Dual x-enerji absorbsiyometri
- VKİ(BMI) : Vücut kitle indeski
- AST : Aspartat aminotransferaz
- ALT : Alanin aminotransferaz
- NF- κ β : Nükleer faktör-kappa beta
- TNF- α :Tümör nekrozis faktör-alfa
- TGF- β :Tümör growth faktör beta
- ALP :Alkalen Fosfataz
- GGT :Gama Glutamil Transferaz
- ATP :Adenozin Trifosfat
- OPG : Osteoprotegerin
- PPAR- γ :Peroksizom Prolifere Olan Aktive Reseptör Gama

TABLÖLER

Tablo1: Nonalkolik steatohepatitin nedenleri.....	14
Tablo 2: NASH te Brunt sistemi grade sınıflaması.....	22
Tablo 3: Fibrozis te Brunt sistemi stage sınıflaması.....	22
Tablo 4: Steatohepatitin patogenezi	23
Tablo 5: NASH ve kontrol grubu demografik özellikleri.....	38
Tablo 6: NASH ve kontrol grubunda hemogram ve sedim sonucu..	39
Tablo 7: NASH ve kontrol grubunda biyokimya sonucu.....	40
Tablo 8: NASH ve kontrol grubunda hormon ve sitokin sonucu.....	41
Tablo 9: NASH ve kontrol grubunda DEXA sonuçları.....	42
Tablo10: NASH hastalarında histopatolojik sonuçlar.....	43
Tablo 11: NASH ve kontrol grubundaki kadınlarda hormon ve sitokinler.....	45
Tablo12: NASH ve kontrol grubundaki kadınlarda DEXA sonuçları.....	46
Tablo13: NASH ve kontrol grubundaki erkeklerde hormon ve sitokinler.....	46
Tablo14: NASH ve kontrol grubundaki erkeklerde DEXA sonuçları.....	47

ŞEKİL VE RESİMLER

Resim 1: NASH Histolojisi.....	18
Resim 2: Karaciğerde Patolojik yağ birikimi mekanizması.....	20
Şekil 1: Kuppfer hücre aktivasyonu.....	21

1.ÖZET

Giriş

Hepatik osteodistrofi kronik karaciğer hastalığının sık görülen bir komplikasyonu olup, prevalansı %13-70 arasında bildirilmiştir. İnsülin like growth faktör-1 (IGF-1) yetmezliği hepatik osteodistrofi gelişiminde rol oynayan faktörlerden biridir. Nonalkolik steatohepatit hepatit (NASH) gelişiminde de IGF-1 yetmezliğinin rolü olduğu düşünülür. Çalışmamızın amacı NASH ile kemik mineral dansitesi ve serum sitokin ile büyüme faktörleri seviyesi arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

Materyal ve Metod

Bu çalışmaya 2010 ve 2011 yılları arasında Dicle Üniversitesi Araştırma Hastanesinde histopatolojik olarak NASH tanısı alan 38 hasta ve herhangi bir organik hastalığı olmayan 42 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Hem NASH grubunun ve hem de kontrol grubunun rutin demografik özellikleri, klinik bulguları, tam kan sayımı, biyokimya tetkiklerine ilaveten osteoporoz ve steatohepatit gelişimine neden olabilen sürrenal, gonad ve tiroid fonksiyonlarına bakıldı. Bunlara ilaveten serum intakt parathormon (iPTH), 25-OH-vitamin D3, tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), IGF-1, insulin like growth faktör bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeylerine bakıldı. Ayrıca her iki grubun lomber vertebra ve femur boynu kemik mineral dansitesi dual-energy x-ray absorbtometry (DEXA) yöntemiyle ölçüldü.

Bulgular

NASH grubunun 25' i erkek, 13' ü kadın ve yaş ortalaması 41 ± 12 idi. Kontrol grubunun 25'i kadın, 17'si erkek ve yaş ortalaması 43 ± 11 idi. NASH grubunun ortalama kilosu ($p=0.001$), boyu ($p=0.004$) ve bel çevresi ($p=0.002$) ve erkek hasta oranı ($p=0.03$) kontrol grubuna göre daha yüksekti. Laboratuvar parametrelerinden NASH grubunda kontrol grubuna göre serum glukoz düzeyi ($p=0.007$), trigliserid ($p=0.001$), ALT ($p<0.0001$), AST ($p<0.001$), ALP ($P=0.021$), GGT ($p<0.001$) ve ferritin düzeyi ($p<0.001$)

anlamli olarak yu'kse'k saptandı. Serum TNF- α , IL-1, IL-6, IGF-1 ve IGFBP-3 d'uzeylerinde NASH ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Serum dihidroepiandrostenedion sulfat (DHEAS) ($p=0.02$), 25-OH- vitamin D3 ($p=0,001$) ve testosteron d'uzeyleri ($0,013$) NASH grubunda kontrol grubuna g'ore anlamlı olarak yu'kse'k saptandı. NASH grubunun lomber vertebra T skoru ($p=0,004$) ve Z skoru ($p=0.011$) kontrol grubuna g'ore anlamlı olarak yu'kse'k saptandı. Kemik mineral dansitesi ile karaci'ger biyopsisindeki fibrosis evresi arasında herhangi bir ili's'ki saptanmadı.

Sonuç

NASH geli's'iminin kemik mineral dansitesini arttırdı'ğı, kemik mineral dansitesindeki bu artı's'ın serum sitokin d'uzeylerinden ba'ğımsız olarak artmı's' 25-OH- vitamin D3, DHEAS ve testosteron d'uzeyiyle ba'ğılantılı olabilece'ğı saptandı.

Anahtar Kelime: Nonalkolik steatohepatit, Hepatik Osteodistrofi, İnflamatuvar sitokinler, Kemik mineral dansitesi.

2.SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN BONE MINERAL DENSITY AND CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Introduction

Hepatic osteodystrophy is a common complication of chronic liver disease and its prevalence is between %13-70. Insulin like growth factor -1 (IGF-1) deficiency is one of the factors that play a role in the development of hepatic osteodystrophy. It is suggested that IGF-1 deficiency also has a role in the development of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). The aim of our study was to determine the relationship between NASH, bone mineral density and serum cytokin level.

Material and Method

A total of 38 patients with diagnosis of histologically proven NASH and 42 healthy controls were enrolled in the study in Dicle University Hospital between May 2010 and April 2011. Demographic features and clinical symptoms of both groups were recorded. Both NASH group and the control group were tested in terms of complete blood cell count and routine biochemical analysis as well as adrenale, thyroid and gonadal functions which can cause osteoporosis and steatohepatitis. Additionally, intact parathormone (iPTH), 25-OH-vitamin D3, tumor necrosis factor alfa (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), interleukin-1 (IL-1), IGF-1, insuline like growth factor binding protein 3(IGFBP-3) level were tested in both group. Furthermore, lumber spine and femoral neck bone mineral density of both groups were measured by dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) method.

Results

There were 25 men and 13 women and mean age was 41 ± 12 years in the NASH group. There were 25 women and 17 men and mean age was 43 ± 11 years in the control group. Mean weight ($p=0.001$), height ($p=0.004$), waist circumference ($p=0.002$) and male to women ratio ($p=0.03$) were significantly higher in the NASH group compared to

control group. From laboratory parameters, serum glucose level ($p=0.007$), triglyceride ($p=0.001$), ALT ($p<0.0001$), AST ($p<0.001$), ALP ($p=0.021$), GGT ($p<0.001$) and ferritin level ($p<0.001$) were significantly higher in NASH group compared to control group. There was no significant difference between NASH and control group regarding serum TNF- α , IL-1, IL-6, IGF-1 and IGFBP-3 levels. Serum dihydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) ($p=0.02$), 25-OH-vitamin D3 ($p=0.001$) and testosterone levels ($p=0.013$) were significantly higher in the NASH group compared to control group. Lumbar spine T score ($p=0.004$), and Z score ($p=0.011$) were significantly higher in the NASH group compared to control group. In the NASH group, there was no significant correlation between bone mineral density and fibrosis stage in liver biopsy.

Conclusion

We found that NASH development increases bone mineral density and this increase may be related to elevated serum 25-OH-vitamin D3, DHEAS and testosterone levels.

Key Words: Nonalcoholic Steatohepatitis, hepatic osteodystrophy, inflammatory cytokine, bone mineral density

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır. Karaciğer enzim yüksekliği ve/veya ultrasonografi, kompute tomografi veya magnetik rezonans spektroskopi gibi farklı tanı yöntemlerinin kullanılmasına bağlı olarak hastalığın genel prevalansı değişmektedir. NAYKH'nın erişkinlerin %5 ile 30'unda görüldüğü bildirilmiştir.

Metabolik sendrom ve tip-II Diabetes Mellitusu olanlarda hastalık daha sık görülmektedir. NAYKH artmış total vücut yağ kitlesi ve hepatik insülin resistansı ile beraberdir. İnsülin resistansı artmış visseral yağ dokusu, plazma trigliserid ve serbest yağ asidi seviyesiyle beraberdir. Artmış visseral yağ dokusu ile insülin resistansı arasındaki ilişki tam bilinmemekle beraber, visseral yağ dokusundan salınan hormonların insülin resistansı gelişiminde önemli rol aldığı düşünülür. Özellikle TNF-alfa ve interleukin-6 'nın insülin reseptörlerini inhibe ederek insülin resistansına sebep olduğu saptandı . Azalmış insülin like growth factor 1 (IGF-1) ve insülin-like growth factor-binding protein 3 (IGFBP-3) düzeyiyle NAYKH'nın evresi ve NASH'de gelişen fibrosis miktarı arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (1,2,3,4).

Kronik karaciğer hastalığında görülen metabolik kemik hastalığı hepatik osteodistrofi olarak adlandırılır. Hepatik osteodistrofi kronik karaciğer hastalığında sıklıkla görülür. Osteoporoz oldukça sık görülmekle beraber, ileri evre karaciğer yetmezliği ve şiddetli malabsorbsiyon gelişmedikçe osteodistrofi oldukça seyrek görülür. Hasta seçimi ve tanı kriterlerine bağlı olarak kronik karaciğer hastalığı olanlarda osteoporoz prevalansı %20 ile %100 arasında bildirilmiştir (5,6).

Kronik karaciğer hastalığında görülen kemik hastalığının patogenezi tam bilinmemekle beraber multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Hepatik osteodistrofi histolojik olarak postmenopozal ve yaşlanmaya bağlı gelişen osteoporoza benzer. Hepatik

osteodistrofide kortikal kemiklere göre trabeküler kemikler daha erken ve daha şiddetli etkilenir.

İnsülin-like growth factor-1 (IGF-1) yetmezliği, hiperbilirubinemi, hipogonadizm (östrojen ve testesteron yetmezliği), alkolizm, dokuda aşırı demir birikimi, azalmış vitamin D düzeyi, vitamin D reseptör genotipi, osteoprotegerin yetmezliği, steroid ve immünosupresif tedavi ve karaciğer transplantasyonu gibi faktörlerin hepatik osteodistrofiden sorumlu olduğu kabul edilir (5,6).

Çalışmamızın amacı: 1- NASH'li hastalarda fibrosis evresi ile kemik mineral dansitesi arasındaki ilişkinin varlığını araştırmak; 2- NASH'li vakalarda osteoporoz gelişimi ile serum IGF-1, IGFBP-3, IL-1, IL-6 ve TNF- α seviyeleri arasında birliktelip olup olmadığını değerlendirmektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. NONALKOLİK STEATOHEPATİT(NASH)

4.1.1.Tanım

Önem arz edecek miktarda alkol tüketimi olmadığı halde histopatolojik incelemede hepatositlerin %5'ten fazlasında yağ vakuollerinin görülmesi veya lipid miktarının karaciğer ağırlığının %5'inden daha fazla olmasına non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) denir. Histopatolojik olarak NASH ve Alkolik Hepatit birbirinden ayırt edilemez (7).

Histolojik olarak NAYKH karaciğerde basit yağlanma (steatosis) şeklinde olabildiği gibi, yağlanmayla beraber karaciğerde inflamasyon ve hepatosellüler zedelenme varsa nonalkolik steatohepatit(NASH) denir. Histolojik olarak NAYKH basit steatozisden progressif fibrosis ve siroza kadar değişen özelliklerde olabilir. Etiyolojiye bağlı olarak NAYKH primer veya sekonder olabilir. Sekonder NAYKH'nın sebepleri tablo-1'de gösterilmiştir. Sekonder sebeplerin farklı tedavi ve prognozu olduğu için bunların dışlanması gerekir.

4.1.2.Epidemiyoloji ve Etiyoloji

NAYKH'in prevalansı hastalığın tanısında kullanılan metoda bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Browning ve arkadaşları magnetik rezonans spektroskopiyi kullanarak yaptıkları çalışmada 2287 vakanın %34'ünde NAYKH saptamıştır (3). Diğer bir çalışmada potansiyel karaciğer vericisi olanlarda yapılan biyopsi sonucunda %33 steatoz saptanmıştır (9). Ultrasonografi ile normal popülasyonun %12.9 ile %16.4'unda steatoz saptanmıştır. Erkeklerde ve bazı etnik gruplarda steatosisin daha fazla olduğu bildirilmiştir (3,10,11,12).

Tablo-1. Non-alkolik yağlı karaciğerin sebepleri (3)

Sebepler	Beraberlik	Steatoz tipi
Primer	Metabolik sendrom bulguları var	Makrovesiküler
Sekonder		
Nutrisyonel	Total parenteral nutrisyon, hızlı kilo verme, açlık, intestinal bypass cerrahisi	Makrovesiküler
İlaçlar	Glukokortikoidler, estrogenler, tamoxifen, methotrexate, zidovudin, Amiodarone, ASA, intravenöz tetrasiklin, didanosine, cocaine, perhexilene, hipervitaminosis A, diltiazem	Makrovesiküler Microvesiküler
Toksinler	Toksik mantarlar (Amanita phalloides, Lepiota) Petrokimyasallar, fosfor birleşikleri, Bacillus cereus toksini	Makrovesiküler Mikrovesiküler
Metabolik	Lipodistrofi, disbetalipoproteinemi, Weber-Christian hastalığı, Wolman hastalığı Gebeliğin akut yağlı karaciğeri, Reye sendromu	Makrovesiküler Microvesiküler
Öbürleri	İnflamatuvar barsak hastalığı, HIV, bakteriyel aşırı çoğalmayla beraber olan ince barsak divertikülleri,	Makrovesiküler

Karaciğer transplantasyonu vericilerinde yapılan araştırmada Latinlerde (%45), kaskas kökenli olanlarda (%33) ve Afrika kökenli Amerikalılarda (%24) yüksek oranda NAYKH saptanmıştır (3,12). Yaşla orantılı olarak NAYKH'ın arttığı; çocuklarda %2.6 kadar düşük saptanırken bu oranın 40-59 yaşları arasında olanlarda %26'ya çıktığı bildirilmiştir (11,12,13).

NAYKH'ın diabetlilerde (%50) ve obez olanlarda (%76) çok daha sık görüldüğü ve morbid obezitesi olanların ise tamamında olduğu bildirilmiştir (10). Obezite, diabet ve metabolik sendrom; NASH ve karaciğer biyopsisinde ilerlemiş fibrosis için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (14,15). Geniş serili çalışmalarda hipergliseminin NAYKH'lı hastalarda histolojik ilerleme için anahtar rol oynadığı yayınlandı (16). Dixon ve arkadaşlarının (15) yaptığı çalışmada NAYKH ve tip II diabeti olanların %60'ında biyopside NASH olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada NASH'li olgulardan diabet ve

hipertansiyonu olanların %75'inde ilerlemiş fibrosis saptandığı halde, hem diabet hem de hipertansiyonu olmayanların ise sadece %7'inde ilerlemiş fibrosis varlığı saptanmıştır . Diabet ve Obezitesi olanlarda %18.5, obez olmayanlarda %2.7 ve şiddetli obeziteyle beraber diabeti olanların %50'inde NASH varlığı bildirilmiştir (17). Metabolik sendrom varlığı NASH sıklığını arttırdığı yayınlandı (18). Obezitesi ve diabeti olmayanlarda bozulmuş açlık glukozu, hipertrigliseridemi, hiperürisemi, santral obezite, hipertansiyon ve düşük HDL kolesterol seviyesinin NAYKH gelişimi için risk faktörleri olduğu saptandı (19).

Genelde NAYKH olanlarda artmış karaciğer transaminaz düzeyi daha fazla ilerlemiş karaciğer hastalığı belirtisi olarak kabul edildiği halde, transaminaz seviyeleri sıklıkla normal olabilir. Transaminaz seviyeleri normal ve yüksek olan NAYKH'lı hastaları karşılaştıran çalışmalarda ilerlemiş fibrosis ve siroz oranları benzer bulunmuştur (20,21). NAYKH'lı ve transaminaz seviyeleri normal olan olguların %24'ünde köprüleşme fibrosisi ve %10'undan fazlasında siroz varlığı bildirilmiştir (20).

Sorrentino ve arkadaşları (21) NAYKH olup transaminaz seviyeleri normal olan vakaların %65'inde NASH ve %35'inde fibrosis saptamıştır. Bu nedenlerden dolayı normal transaminaz değerleri fibrosis olmadığını göstermez.

Siroz gelişimiyle beraber steatoz bulguları giderek kaybolduğu halde, Kriptojenik sirozlu olguların çoğunun NASH sonucu geliştiği düşünülür (22,23).

Powell ve arkadaşları (24) NAYKH'lı 42 hastanın takibinde zamanla bir çok hastada steatozda gerileme olduğu halde kriptojenik siroz geliştiğini gözlemlemiştir. NASH ile kriptojenik sirozlularda obezite, metabolik sendrom ve tip-II Diabetes Mellitus gibi benzer risk faktörlerinin bulunması nedeniyle, kriptojenik sirozlu bir çok hastanın NASH'in ilerlemesine bağlı olduğu düşünüldü (22).

Benzer şekilde Caldwell ve arkadaşları (25) kriptojenik sirozlu vakalarda (%73), hepatit C'ye bağlı sirozda (%28) ve primer biliyer sirozda (%33) oranda obezite veya tip-II Diabetes Mellitus prevalansını bulmuştur. Aynı çalışmada NASH'li hastaların %70'inde tip-II diabetes mellitus veya obezite saptanmıştır.

4.1.3.Klinik Bulgular ve Prognoz

Hastaların % 45-100'ü asemptomatiktir. Bazı hasta gruplarında sağ üst kadranda ağrı,dolgunluk, karında rahatsızlık hissi, yorgunluk ve halsizlik olabilir. Hastalık genelde hasta başka nedenlerden dolayı tetkik edilirken saptanır. Hepatomegali % 12-75 oranında görülür. Ciddi karaciğer hasarı olan az bir grup hastada kaşıntı, anoreksi ve bulantı olabilir. Asit, varis kanaması ve hepatik ensefalopati dekompanse sirozu düşündürür. Sarılık geç evrede olur ve ilerlemiş karaciğer yetmezliğini gösterir.

Prognozu halen tam olarak bilinmemektedir, çünkü biyopsi ile izlenen uzun dönem çalışmalar az ve yetersizdir. Genelde iyi huylu bir hastalık olarak kabul edilir. NAYKH seyri histolojik tipe göre değişkendir. Sadece hepatik steatozu olanlarda iyi bir klinik gidiş varken, ilerlemiş forma sahip hastalarda ise kronik sekeller, siroz ve ölüm olabilir.

Karaciğer biyopsisinde balonlaşma lezyonu ve Mallory cisimciği olanlarda klinik sonuçlar daha kötüdür. Karaciğer biyopsisinde yağlı karaciğeri olan 432 hastanın siroza progresyon gösterenlerde balon dejenerasyon ve Mallory cisimciği ve fibroz yalnız steatoz olanlara kıyaslandığında tespit edildi (%24 karşı %4). Ayrıca bu 432 hastada diabetin ve transaminaz yüksekliğinin fibroze ilerleyişe neden olduğu anlaşıldı (26).

Tominaga ve arkadaşlarının (14) çalışması 144 hasta üzerinde yapılmış olup Yaş>45 Diabet, BMI, AST/ALT>1 durumunda NASH hastalarında fibroz gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğunu yayınladı. İlave iki çalışmayla beraber karaciğer enzim yüksekliğinin her zaman son dönem karaciğer hastalığı gelişimi için prediktif faktör olduğu yayınlandı (14,26,27).

Fassio ve ekibi (28) yaptığı prospektif çalışmada NASH i olan 22 hastanın 5 yıl içinde herhangi bir tedavi almadığı halde %30 unda histolojik olarak firozis geliştiği %70 de ise fibrozis gelişmediği iki grup arasında diabet, yaş, cinsiyet, hiperlipidemi, ALT, ALT/AST, albumin, PT(Protrombin zamanı), yağlanma ve inflamasyon farkı olmadığı sadece BMI farkı olduğu saptandı.

Bir çalışmada hastalığın histolojik düzeyi seri karaciğer biopsileri ile değerlendirildi 103 kişilik NASH hasta grubunda seri biyopsi yapıldı biopsiler arasında 3,2 yıl mevcuttu fibrozis evresinde ilerleme %37,%34 hastada stabil ve %29 hastada

regresyon saptandı.Tabi bu tekrarlanan biyopsilerin farklı çıkması örneklemedeki yer farklılığından da kaynaklanıyor olabilir (26).

Adams ve ekibinin (29) yaptığı son bir son çalışmada farklı bir sonuç çıktı Olmited şehri, Minnesota da 420 tane NAYKH bulunan hastanın 7,6 yıllık takibinin sonuçlarını değerlendirdi. Bu retrospektif analiz çalışması NAYKH olan 21 hastada(%5) siroz geliştiğini gösterdi. Bu çalışmada hastalarda ölüm sebebi olarak kardiyovasküler hastalıklar ve malignensiler ilk sırada saptandı karaciğer ilişkili ölüm 7 hastada yani %1,7 saptandı.

Chalasani (30) bu yetersiz çalışmaların steatozisin benign bir fenomen olduğunu düşünmenin zorlaştığını ileri sürer ve gerçekte steatozisten NASH ve Siroza progresyonu %5 olarak tanımlar.

NASH teki siroz gelişimi %3 ün altından %26 ya kadar değişik oranlar serilerde mevcuttur (26,31,32).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olanların çoğu asemptomatik olduğundan yapılmış fazla prospektif klinik yayın yoktur.Klinik hastalık markerları olarak alkolik hepatite göre daha stabil ve asemptomatiktir. NASH ve Alkolik hepatit hastalığının histolojisi ne kadar benzer olsada NASH daha iyi prognozludur alkolik hepatitin özellikle alkol tüketime devam edenlerde 7 yıllık period sonrası siroza progresyon olma ihtimali yaklaşık %38-50 dir.

Birleşik Devletlerde yapılan toplum bazlı çalışmalarda NAYKH olanların genel popülasyona kıyasla önemsiz miktarda bir oranda yaşam beklentisinde düşüş saptandı(saptanan standart ölüm oranı 1,34.%95 CI 1,00-1,76) (33).

Kriptojenik siroz zemininde hepatosellüler karsinom olanlarda NAYKH'nı destekleyen bulgular,viral ve alkolik etiyolojilere göre daha fazladır.Fakat hepatosellüler karsinomun NAYKH seyrinin bir parçası olup olmadığı henüz belli değildir .

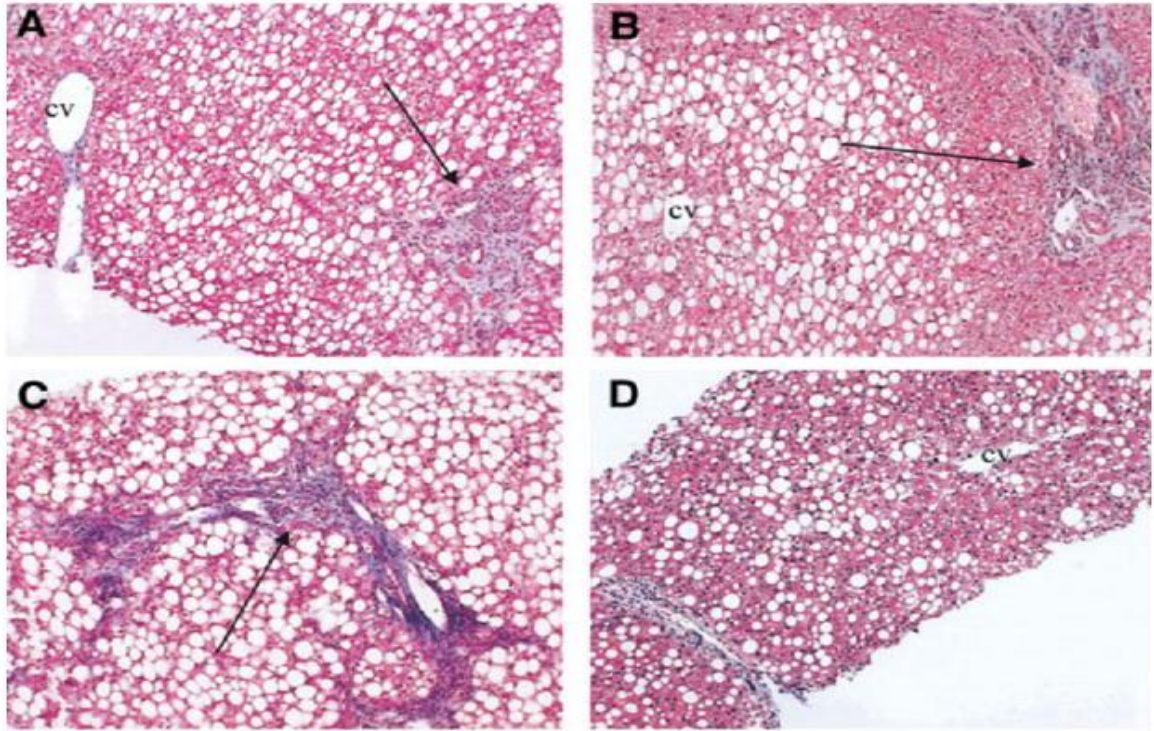
4.1.4.Histopatogenez

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının histolojik bulguları alkole bağlı karaciğer hastalığında görülenlerle benzerdir. Fakat hasta tanımlanırken alkol tüketim hikayesi

düşük yada olmaması gerekir. Karaciğer biyopsisi bulguları steatoz(yağlı karaciğer), steatohepatit (yağlı karaciğere ek olarak fokal nekrozun eşlik edebildiği parankim inflamasyonu) ve siroz dahil olmak üzere değişen derecelerde fibrozisdir.

Alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi, NAYKH'da da yağlanma makroveziküler ve genellikle yaygındır. Fakat baskın olarak mikroveziküler veya zone 3 (perivenüler) steatoz da bildirilmektedir. Nonalkolik steatohepatitte, akut veya kronik inflamatuvar hücrelerle lobüler inflamasyon, balon dejenerasyon, Mallory cisimcikleri ve fibrozis bulunur . Hücresel yanıt baskın olarak nötrofilik, lenfositik veya miks olabilir. Mallory cisimciklerinin varlığı değişkendir genellikle zone 3'te bulunurlar. NASH'de değişen ağırlıkta perisinüzoidal, sentrilobüler veya septal fibrozis bulunabilir. Steatohepatitin histolojik görüntüsü aşağıdaki resim 1' de gösterilmiştir.

Resim 1: NASH Histolojisi



A ve B :Perisinüzoidal fibrozis ve balon dejenerasyonun eşlik etmediği steatozis ve portal inflamasyon.C: Portal fibrozis ve belirgin yağlanma D:Zone 1(Portal alana yakın) de steatozisin dışında periportal inflamasyon ve Zone 3(Santral vene yakın) te fibrozissiz orta düzeyde portal fibrozis.(Hepatology 42(3) 2005)

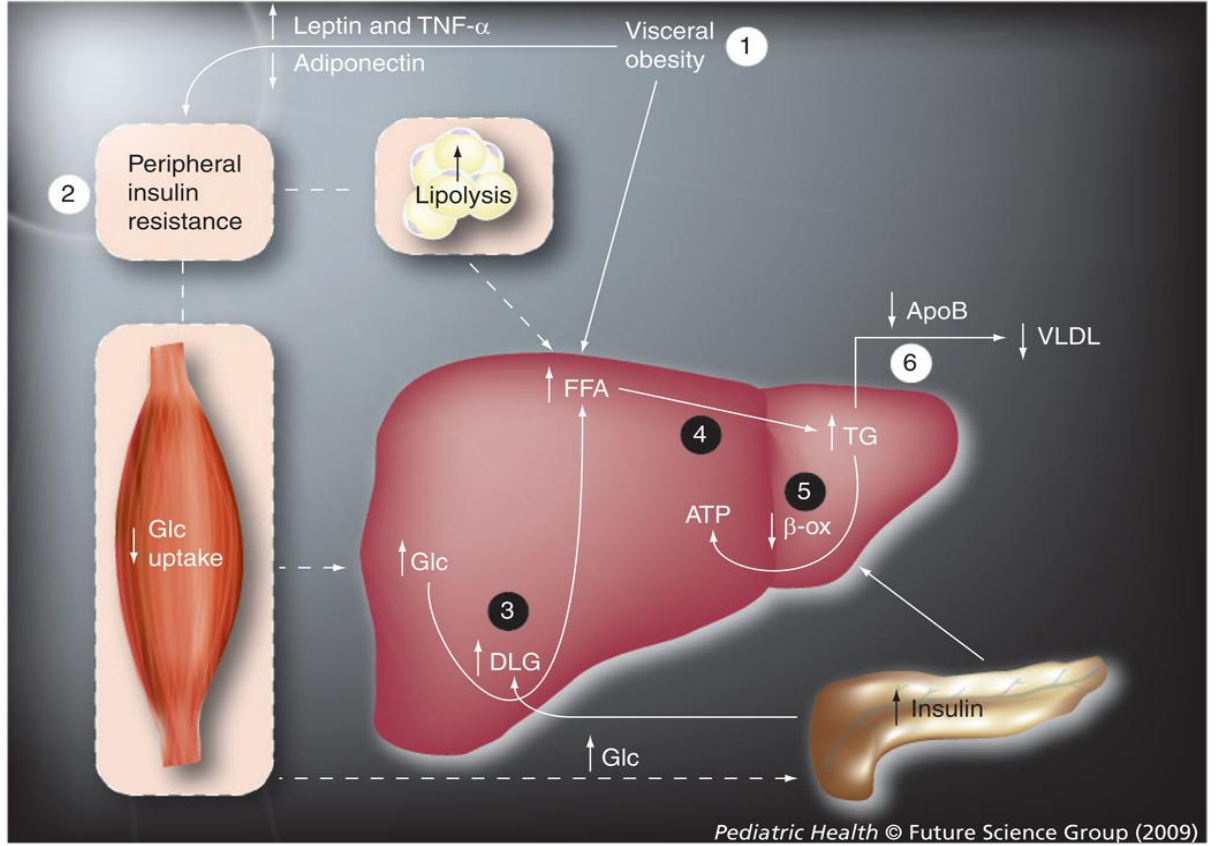
NASH hastalığının patogenezi iki darbe (two hits) kuramına göre açıklanmaya çalışılmıştır. Bu teoriye göre insülin resistansı karaciğerde ilk zedelenmeyi başlatır ('the first hit'). İnsülin resistansı visseral yağ dokusu artışıyla beraberdir. Visseral yağ dokusu artışının insülin resistansı oluşturma mekanizması tam bilinmemekle beraber yağ dokusundan salınan hormonların önemli rol oynadığı düşünülür. Özellikle TNF- α ve IL-6 insülin reseptörlerini bloke ederek insülin rezistansına sebep olur (4). TNF- α ve IL-6 ayrıca lipoliz yoluyla plazma serbest yağ asitlerinin seviyesini artırır. TNF- α 'ın çoğu obeziteyle beraber yağ dokusu içinde artan makrofajlardan salınır.

Mitokondrial disfonksiyon ve peroxisome proliferator activated reseptör- γ (PPAR γ)'ın insülin resistansında rol oynadığı düşünülür. İnsülin resistansı geliştiği zaman, lipid oksidasyonunun daha çok olduğu yağ ve kas hücrelerinden serbest yağ asitleri salınır. Salınan serbest yağ asitlerinin karaciğer tarafından alınması sonucu karaciğerde steatoz gelişir (14). Ayrıca kronik hiperinsülinemi karaciğerde lipid sentezini artırır ve konnektif doku profibrotik sitokinleri aktifleyebilir. Steatoz gelişen vakalardan sadece bir kısmında basit yağlanma sonrası evreye ilerleyerek inflamasyon ve fibrozis geliştiği ve diğerlerinde ise gelişmemesinin sebebi hala bilinmemektedir. Steatohepatitin gelişim patolojisi Tablo 4 te özetlenmiştir.

Lipidler normalde karaciğerden çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) şeklinde dışarı atılır. VLDL mikrozomal trigliserid transfer proteinin trigliseritleri apolipoprotein B ile birleştirmesi ile oluşur. Mikrozomal trigliserid transfer protein aktivitesinde, apo B sentezinde ve/veya salınımında azalma karaciğerden lipidlerin atılımını azaltarak karaciğerde lipidlerin birikimini artırabilir (34) .

Aşağıdaki şekilde karaciğerde yağ birikimi gösterilmektedir.

Resim 2: Karaciğerde patolojik yağ birikimi mekanizması



NAYKH'lı hastalarda hepatik fibrosis ve inflamasyon gelişiminde adipositokinler (tümör nekrosis faktör- α [TNF- α], leptin, adiponektin), serbest yağ asitleri, mitokondrial fonksiyon bozukluğu, bakteriyel endotoksinler, karaciğer demiri ve damarsal anormallikler suçlanmıştır (35,36,37). Bu faktörler direkt hepatotoksik etki oluşturabildiği gibi, lipid peroksidasyonuna, sitokin oluşumuna ve karaciğer hasarına yol açan serbest oksijen radikallerinin oluşumuna sebep olabilir (38).

Yağ peroksidasyonu ve oksidatif stres hydroxynonenal(HNE) ve malondialdehit (MDA) üretiminde artışla sonuçlanır buda karaciğerde stellat hücre aktivasyonu ve transforming growth faktör beta(TGF-B) artışı sonucu üzerinden fibrozisde artışa yol açar. Böylece serbest radikallerin, lipid peroksidasyon ürünlerinin ve sitokinlerin elektron transport zincirinin ve tüm hücre metabolizmasının aktivitesini azaltmaları ve hepatositler ve kupffer hücrelerinden proinflamatuvar sitokin salınımına sebep olur. Buna bağlı olarak steatohepatit hastalarında elektron mikroskopik mitokondri

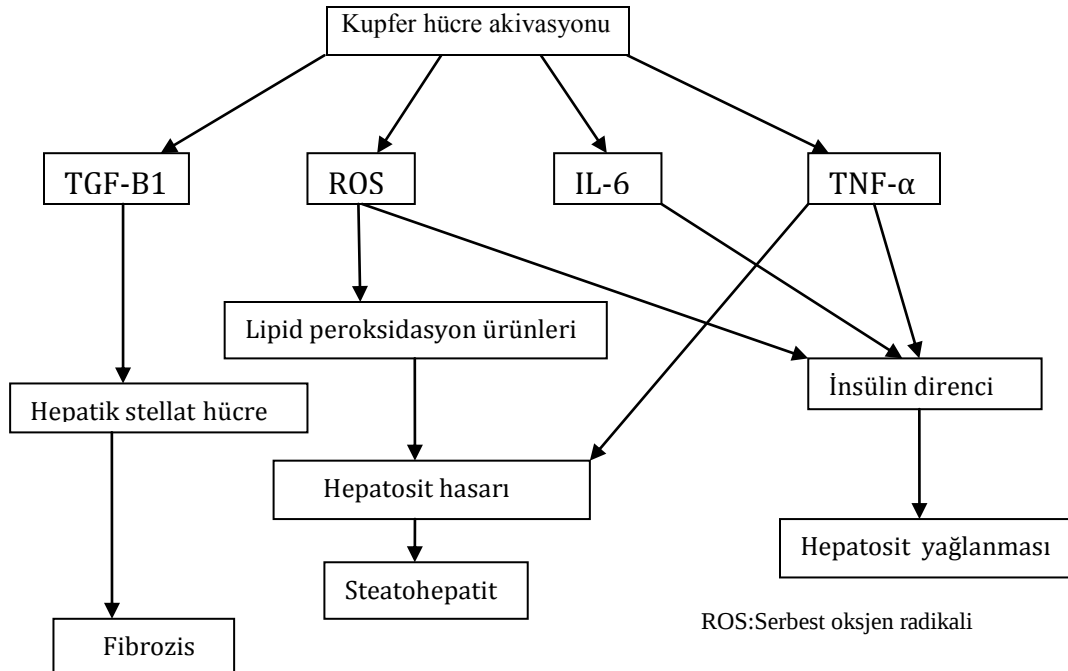
değişiklikleri, hücre solunumunda ve enerji elde edilmesinde azalma olur (39,28).

TNF- α insülin resistansını ve karaciğer inflamasyonunu artırır. TNF- α seviyesi muhtemelen barsaklardan kaynaklanan endotoksinler ile artabilir veya TNF- α polimorfizmine bağlı olarak NAYK'lı hastalarda artar (40,41). Leptin ve adiponektin vücuttaki yağ miktarının düzenlenmesinde ve insülin direncinde önemli görev alır (35,36,37,40,41). Leptin ve adiponektin seviyesi NASH'li hastalarda değişmekle beraber patogenezdaki kesin rolü tam bilinmemektedir.

İnsülin resistansına bağlı olarak NASH'li hastalarda artan serbest yağ asitleri direkt hepatotoksik olabildiği gibi serbest oksijen radikallerinin oluşumuna sebep olabilir (36,37). Oksidatif stres solunum zinciri fonksiyonlarını bozan ultrastrüktürel mitokondrial lezyonlar tarafından dahada şiddetlenebilir (37).

Karaciğerdeki zedelenme ilerledikçe, yağ yüklü hepatositler ve perisinüzoidal fibrosis karaciğerdeki mikrovasküler kan dolaşımını bozabilir. Bu etki mikrovasküler inflamatuvar cevabı uyandırabilir ve karaciğer zedelenmesini ve damarsal yetmezliği arttırabilir (42). Kupffer hücre aktivasyonu aşağıdaki şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1:NASH gelişiminde kupffer hücre aktivasyonun etkisi



NASH hastalığı histopatolojik olarak değerlendirilirken ençok kabul gören sınıflama Brunt sınıflaması olmakla beraber NAYKH'nın diğer alt grupları için kullanılmadığından tüm NAYKH tiplerini kapsayan yeni sınıflamalar bulunmaktadır.Brunt sınıflaması aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 2 : NASH te Brunt sistemi grade sınıflaması

Grade	Steatoz	Balonlaşma	İnflamasyon
Hafif Grade-1	1-3 Esas olarak %5-33 yağlanma	Minimal	L:1-2 P:yok-hafif
Orta Grade-2	2-3 %33' ün üzeri herhangi bir derecede yağlanma olabilir	Mevcut	L:2 P:hafif-orta
Şiddetli Grade-3	2-3 Tipik olarak %66' nın üzerinde yağlanma (panasiner)	Belirgin	L:3 P:hafif-orta

Steatoz grade 1: $\leq 33\%$, grade 2: $>33\%-<66\%$, grade 3: $\geq 66\%$

Lobuler (L):(0-3)

0:yok, 1:<2 odak (20 büyütme), 2: 2-4 odak (20 büyütme), 3: >4 odak (20 büyütme)

Portal(P)(0-3): 0:yok , 1:hafif , 2:orta , 3:belirgin

Tablo 3: Brunt Sistemi Stage

Stage	Zon 3,perisinüzoidal	Portal alan	Birleşme	Siroz
1	Fokal veya yaygın	0	0	0
2	Fokalden daha fazla veya yaygın	Fokal veya yaygın	0	0
3	Birleşen septalar	Birleşen septalar	+	0
4	+/-	+/-	Yaygın	+

Fibrozis evrelemesi

Stage 1:Fokal veya yaygın perivenüler alanda periselüler fibrozis

Stage 2:Yaygın veya fokalden daha fazla periportal fibrozis

Stage 3:Fokal yada yaygın köprüleşme fibrozisi. Stage 4: Siroz

Tablo 4: Steatohepatitin Patogenezi(özet)

GÖRÜŞ	MEKANİZMA
İlk Darbe	
Steatoz	Dolaşımdaki insülin artışı Lipoliz ve SYA sentezinde artış β -Oksidasyonda artış
İkinci Darbe	
Oksidatif stress	CYP2E1 aktivite artışı
Besin depleasyonu	VLDL yapımında azalma
Sitokin artışı	TNF- α , IKK- β , NF- κ B artışı
Kupffer hücre disfonksiyonu	Endotoksin sensitivitesi,fagositik aktivite kaybı,artmış fibrojeniz
Mitokondri disfonksiyonu	ATP homeostaz değişikliği UCP-2 artışı Oksidatif stres değişikliği
Hepatosit adaptasyonu	Rejenerasyon sürecinde değişiklik
Genetik modifikasyon	PPAR- α ,CYP2E1/3A4 polimorfizmi
Fibrojeniz	Stellat hücrelerde fibrojenik sitokinler ve büyüme fak.

4.1.5 Tanı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı genellikle asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği, karaciğer yağlanması radyolojik bulguları veya sebebi açıklanamayan hepatomegalisi olan hastalarda düşünülür. Ne kadar alkol tüketiminin bu tanımlamanın dışında tutulacağı tartışmalı olmakla beraber haftalık alkol tüketiminin 140g/hafta yada erkeklerde 30 gr/gün ve kadınlarda 20 gr/günden daha az olması gerekir (1).

NAYKH tanısı konulmadan önce viral, metabolik, otoimmün ve herediter hastalıklar ile ilaç veya toksin kullanımı dışlanmalıdır. Klinik tanı ve karaciğer testleri histolojik evre ile direk ilişkili değildir. Noninvazif görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans incelemesi hepatik steatoz tanısında kullanılabilir. Fakat bu metodların hiçbirisi hastalığın evresi ve NASH hakkında güvenilir bilgi vermemektedir. Klinik tanıyı doğrulamak ve fibrosis evresini saptamak için en güvenilir yöntem karaciğer biyopsisidir.

4.1.5.1. Seroloji

NAYKH ile NASH'in ayırımını yapabilen ve tanıyı doğrulayacak özgül biyokimyasal parametre bulunmamaktadır. Bir çok otör NAYKH'da yeni biyokimyasal belirteçler kullanmaya çalıştığı halde, basit steatozu inflamasyon ve fibrozisten ayırt edebilecek güvenilir parametre saptanmamıştır. Hyalüronik asit, adiponektin, α -2 makroglobulin, apolipoprotein A-1, Sitokeratin-18, haptoglobulin ve N-gliycan enzim düzeyi NAYKH tanısında kullanılmaya çalışılmış fakat hiç biri tanı için kesin sonuç vermemiştir. Ayrıca fibrotest, hepaskor, fibroz skor indeksi ve Bard skoru tanıda kullanılmış. Fakat bu testlerin hiç biri karaciğerdeki inflamasyon ve fibrosis derecesini belirlemede tam güvenilir sonuç vermemiştir.

4.1.5.2. Görüntüleme

Karaciğerdeki yağlanmayı saptamada ultrasonografi, komputere tomografi ve magnetik rezonans incelemeleri kullanılmaktadır. Ultrasonografi NAYKH tanısında kullanılan en ucuz tanı yöntemidir. Bu görüntüleme yöntemlerinin hiç biri basit steatoz ile NASH'i ayırt edemez (7). Karaciğer yağlanması ultrasonografide ekojenitede artma şeklinde kendini gösterir. Karaciğerdeki yağ içeriği %33'ün altında olduğunda ultrasonografinin tanıdaki güvenilirliği azalır (43). Ultrasonografinin steatoz tanısındaki sensitivitesi %64, spesifitesitesi %97, pozitif prediktif değeri %96 ve negatif prediktif değeri %65 olarak rapor edilmiştir (44). Kontrastsız tomografinin steatoz tanısındaki

spesfisitesi %100 ve sensitivitesi %73 olarak bildirilmiştir (45). Magnetik rezonans ve magnetik rezonans spektroskopi ve elastografi steatoz tanısında ultrasonografi ve tomografiye göre daha pahalı olmakla beraber daha güvenilir yöntemlerdir.

4.1.5.3.Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi NASH tanısında kullanılan en güvenilir yöntemdir (43). Karaciğer biyopsisi steatoz derecesi, inflamasyonun şiddeti ve fibrosisin evresi ve dolayısıyla prognoz hakkında bilgi verir. NASH evrelendirmesi için karaciğer biyopsisi yapılmasının gerekliliği hakkında tam bir fikir birliği yoktur. NAYKH'nın tanısının doğrulanmasında hikaye, seroloji ve batin görüntüleme işlemleri gereklidir. Bununla beraber karaciğer dokusunda NAYKH'nın kesin doğrulanması gerekebilir.

Biyopsi yapılması risk gruplarında hastalığın erken teşhisini sağlayabilir.Karaciğer biyopsisindeki en büyük problem karaciğer parankiminin homojen olmaması bazı yerlerde yalnız steatozis varken diğer bölgelerde fibrozis olabilmesi nedeniyle sonucun farklı çıkabilmesidir.

4.1.6. Ayırıcı Tanı

Hasta genelde transaminaz yüksekliği ile başvurur. NASH'te hikaye ve laboratuvar testleriyle kısmen ayırıcı tanı yapılabilir. Hastanın hikayesiyle alkol,toxin ve ilaç alımı dışlanmalıdır. Akut ve kronik enfeksiyonlar,Viral etiyoloji, hereditör hemokromatozis, Wilson hastalığı, Alfa-1 antitripsin eksikliği,karaciğerde yer kaplayan lezyonlar ve otoimmün hepatitten ayırt edilmelidir.Klinik şüphe varsa sekonder NASH açısından hasta tetkik edilmelidir.

4.1.7. Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Çoğu vakada tesadüfen hepatomegali veya karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptanmasından sonra tanı konulur. Hastaların çoğunda tanı konulduğunda karaciğer hastalığı ile ilgili semptom ve bulgu mevcut değildir. Semptomatik olan hastalarda yorgunluk, kırgınlık ve sağ üst kadranda ağrı ve dolgunluk hissi vardır. Fizik muayenede hastaların yaklaşık %25'inde hepatomegali vardır. Son dönem karaciğer yetmezliği gelişen vakalarda siroz semptomları görülebilir. Çocuklarda akantosis nigrikans gözlenebilir. Kriptojenik sirozlu hastaların büyük kısmı, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarla benzer klinik ve demografik özelliklere sahiptir ve bu da etiolojide nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olduğunu düşündürür .

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların çoğunda sıklıkla saptanan tek laboratuvar bulgusu alanin aminotransferaz (ALT) ve/veya aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerinde hafif veya orta derecede artıştır. Bazı vakalarda enzimler normal olabilir. AST-ALT oranı genellikle 1'in altında olup, fibrozisin ilerlemesi ve siroz gelişimi ile oran 1'in üzerine çıkar. Ayrıca karaciğer enzimlerinin normal olması histolojik göstergelerde patoloji olmadığını göstermez. NASH'li hastaların yarısına yakınında alkalen fosfataz (ALP) ve/veya γ -glutamil transferaz (GGT) genellikle 2 kattan daha az olmak üzere, bir miktar artmış olarak bulunur (46). GGT artışının, insülin direncinin duyarlı bir belirteci olduğuna dair bazı kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle GGT artışı, NAYKH için erken biyokimyasal bulgular arasında yer alır. NASH'li vakaların yaklaşık 1/3'ünden fazlasında anti nükleer antikor (ANA) pozitif olabilir (47,48). Bazı hastalarda artmış ferritin ve/veya transferin saturasyonu saptanır. Asit, varis kanaması ve hepatik ensefalopati gelişimi dekompanse sirozu düşündürür.

4.1.8. Tedavi

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının etkili bir tedavisi olmayıp risk faktörlerinin yönetimi tedavinin temelini oluşturur. En önemli tedavi yaklaşımı hastaların

ideal kilolarına getirilmesi, hiperlipidemi ve hipergliseminin tedavisi ve hepatotoksik olan ilaçların kesilmesidir. Birçok ilaç tedavisi denenmiş olmakla beraber, klinik etkinliği kanıtlanmış ilaçlar henüz mevcut değildir.

Yavaş ve aşamalı kilo kaybı histolojik olarak düzelme sağlamakla beraber, histolojiyi normale döndürmek için gerekli olan kilo kaybı derecesi tam olarak tanımlanmamıştır (49). Hızlı kilo kaybı ve çok sıkı diyet karaciğerdeki yağlanmayı ve fibrozisi arttırabilir. Benzer olarak uzun süren açlık da perisellüler ve portal fibrozis, safra stazı ve fokal nekroz yapabilir. Bu paradoksal etki, yağ mobilizasyonuna sekonder artmış serbest yağ asidi seviyelerine bağlı olabilir.

NASH patogeneğinde insülin direnci merkezi rol oynadığından dolayı insülin direncini azaltan Metformin ve Tiazolidinedionlar (Peroksizom proliferatör aktivatör γ reseptör agonisti) (rosiglitazon ve pioglitazon) tedavide kullanılmıştır.

Metforminin: Mekanizması tam bilinmemekle beraber serum aminotransferazlarda düzelme yaptığı gösterilmiştir. Aminotransferaz düzeyini normale çevirme bakımından metformin ile kilo verme arasında anlamlı fark saptanmamıştır . Metformin transaminaz düzeylerini düşürmekle beraber histolojik düzelme sağladığı kanıtlanmamıştır (50).

Tiazolidinedionlar: PPAR-gama reseptörüne etki ederek insülin duyarlılığını artırır. NAYKH tedavisinde Pioglitazon ve rosiglitazon sık araştırma konusu olmuştur. Tiazolidinedionların hepatotoksisite ve kilo alınımına sebep olma riski vardır. Ayrıca rosiglitazonun miyokard infarktüsünü artırma riskinin saptanmasından sonra bu ilaç piyasadan çekilmiştir. Tiazolidinedionların uzun vadede NASH’li vakaların tedavisinde etkili olmadığı saptanmıştır (51).

Lipid düşürücü ajanlar: NASH tedavisinde Klofibrat, gemfibrozil ve HMG-CoA redüktaz inhibitörleri kullanılmıştır. Bu ilaçlarla aminotransferaz düzeylerinde düzelme sağlandığı halde belirgin histolojik düzelme yaptığı saptanmamıştır.

Hepatoprotektif ilaçlar:Ursodeoksikolik asid (UDKA), N-asetilsistein, betain, vitamin E, vitamin C, lesitin, beta-karoten, sillmarine ve selenyum gibi ilaçlar da kullanılmıştır.

Ursodeoksikolik asid hepatotoksik endojen safra asitlerini hepatotoksik olmayanlarla değiştirir, ayrıca membran koruyucu, sitoprotektif ve immünolojik etkileri de vardır. Yağlanmada, inflamasyonda ve fibroziste anlamlı bir düzelme saptanmamıştır. Bu nedenle UDCA NAYKH tedavisinde tek başına önerilmemektedir.

Antioksidanlar potansiyel olarak hücreleri lipid peroksidasyonunun reaktif ürünleri ve serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hasardan korurlar. Vitamin E ve betaine NAYKH tedavisinde potansiyel antioksidan olarak kullanılmıştır.

Betain metionin metabolik siklusunun bir komponenti olup S-adenosin metiyonin seviyelerini arttırarak etanole bağlı trigliserid depolanmasını engeller. Hayvan modellerinde steatozise karşı koruyucu etkisi mevcut. Bir yıllık Betain tedavisi sonrası steatoziste iyileşme sağlandığı halde inflamasyon belirteçlerinde ve oksidatif streste önemli değişiklik saptanmamıştır (52).

N-asetilsistein hepatositlerde glutatyon seviyelerini arttırarak oksidatif stresi önler. NASH'li hastalarda N-asetil sistein tedavisi sonrası serum aminotransferaz ve GGT seviyelerinde önemli oranda düşme sağlandığı halde histolojik düzelme saptanmamıştır.

Pentoksifilin $TNF-\alpha$ üretiminin veya aktivitesinin engellenmesi ile NASH'li hastalarda karaciğerde fibrozis gelişiminin önlenebileceği düşünüldü ancak tedavideki etkisi anlamsız saptanmakla beraber yan etkisinin fazla olması nedeniyle daha geniş çalışma yapılmamıştır. Anti $TNF-\alpha$ etkisi olan pentoksifilinin akut alkolik hepatitte yararlı olduğu görülmüştür

Karaciğer demirinin karaciğerde fibrozisi ve oksidatif stresi artırması nedeni ile NASH'te insülin direncine eşlik eden patogenetik bir faktör olduğu düşünülmüştür. NASH hastalarında yüksek serum ferritin seviyeleri ve karaciğer demir boyamalarında

pozitiflik sıklıkla görülür. Demir yükünün azaltılmasına yönelik yapılan flebotomi NASH tedavisinde anlamlı klinik fayda sağlamamıştır.

Renin-Anjiotensin-Aldosteron sistemi (RAAS) blokajının antihipertansif tedavide hedef olduğu bilinmektedir. Yine RAAS'ın hepatik fibrozis patogenezinde rol aldığı düşünülmüştür. Yapılan küçük sayılı çalışmalarda Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ve Anjiotensin reseptör inhibitörleri ile yapılan tedavilerle NASH'li hastalarda histolojik iyileşme sağlandığı gösterilmiş olmakla beraber daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.2. HEPATİK OSTEODİSTROFİ

4.2.1.Tanım

Kronik karaciğer hastalıklarına bağlı ortaya çıkan metabolik kemik hastalığına hepatik osteodistrofi denir. İlerlemiş karaciğer hastalığında ve malabsorbsiyonda osteoporoz osteomalaziye oranla daha sık ortaya çıkmaktadır. Kronik karaciğer hastalığında osteoporoz prevelansı altta yatan hastalığa bağlı değişmekle beraber %20 ile %100 arasındadır (53,54). Hepatik osteodistrofi birçok sebebe bağlı olarak gelişebilir. Bu hastalarda kemik fraktürü riski ve ağrı insidansında belirgin artış mevcuttur. Hepatik osteodistrofide postmenopozal ve yaşa bağlı osteoporozda olduğu gibi kortikal kemiğe göre trabeküler kemikte daha fazla kayıp vardır.

Hepatik osteodistrofinin patogenezinde IGF-1 eksikliği, hiperbilirubinemi, hipogonadizm (östrojen ve testosteron), kronik alkol kullanımı, dokularda aşırı demir birikimi, azalmış vitamin D seviyesi, vitamin D reseptör genotipi, osteoprotegerin eksikliği ve karaciğer nakli dolayısıyla immunsupresif ilaç(özellikle steroid) kullanılması suçlanan faktörlerdir (55).

Kemik bütünlüğünün korunması osteoklastların oluşturduğu kemik resorpsiyonu ile osteoblastların oluşturduğu kemik yapımı arasındaki dengeye ve osteoid

mineralizasyona bağılıdır. Negatif kemik oluşum dengesi geliştiğinde kemik rezorbsiyonu artarak kemik kaybı gelişir.

Tanısal olarak yapılan Dinamik histomorfometri ve iliak kanat biyopsisi ile kemik kaybı değerlendirilebilir. Bu uygulama kronik karaciğer hastalığına bağılı gelişen düşük kemik kitlesinin nedenleri hakkında bilgiler verebilir. Ancak klinik olarak ulaşılabilirliği zor olduğundan rutinde kullanılmaz. Birçok çalışmada kronik karaciğer hastalığında primer olarak kemik yapımının azalmış olduğu (düşük turnover'lı kemik hastalığı) saptanmıştır. Başka çalışmalarda ise azalmış ya da normal yapımla beraber artmış rezorbsiyon (yüksek turnover'lı osteoporoz) bildirilmiştir (55).

Düşük turnover'lı osteoporoz azalmış kemik mineralizasyonu ve azalmış kollajen matrix sentezi ile karakterizedir. Osteoblast disfonksiyonu ile beraber IGF-1 gibi trofik faktörlerin azalması veya bilirubin gibi büyüme inhibitörlerinin artışına bağılı olabilir. Dolaşan büyüme hormonu ve insulin karaciğer ve kemikten IGF-1 sentezini uyarır. Sirozu ve osteoporozu olanlarda sirozla beraber osteoporozu olmayanlara ve normal bireylere göre serum IGF-1 düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır (6). IGF-1 osteoblast proliferasyonunu ve differensiasyonunu uyarır (56). Hepatik osteodistrofi rat modellerinde düşük IGF-1 düzeyinin kemik kütlesi ve dansitesinde azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir (56).

Karaciğer hastalığı sonucu oluşan sarılıkta unkonjuge bilirubin etiyolojiden bağımsız olarak osteoblast proliferasyonunu inhibe eder. Kronik karaciğer hastalığında meydana gelen hipogonadizm de osteoporoz gelişiminde risk faktörüdür. Yüksek turnover'lı osteoporoz durumunda matrix sentezi ve mineralizasyonu normal olmakla beraber osteoblastların çok sayıdaki rezorbtif kaviteyi doldurması mümkün değildir. Osteoklastlarda artmış aktivitenin nedeni bilinmemekle beraber, hipogonadizm veya D vitamini ile ilişkili olabildiği ileri sürülmüştür. Bir çok çalışmada osteoporoz gelişimi ile 25-OH vitamin D düzeyi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında vitamin D veya 25-OH vitamin D ile tedavide histomorfometri ile ölçülen kemik mineral

dansitesinde ve fraktür insidansında düzelme saptanmamıştır. Hepatik osteodistrofi gelişiminde vitamin D eksikliğinin rolü saptanmamıştır. Vitamin D reseptör genotipinin düzenlenmesi ile vitamin D'ye doku hassasiyetinin azalması rol oynayabilir. Vitamin D reseptör genotipleri hastalarda yüksek turnover'lu kemik hastalığı yaparak hepatik osteodistrofiye neden olurlar. Genelde osteopeninin derecesi ile karaciğer hastalığının şiddeti arasında doğru ilişki mevcuttur.

Osteoprotegerin(OPG) yeni keşfedilmiş bir TNF reseptör süperfamilyasının üyesidir. Karaciğer tarafından sentezlenir. OPG *invivo* ve *invitro* olarak osteoklast differasyonunu inhibe eder. Transgenik fare modelinde hepatik OPG ekspresyonunun artması osteopetrozis veya kemik mineral dansitesinde artış ile sonuçlanır. OPG'nin hepatik osteodistrofideki rolü spekülatiftir. İnflamasyona ve fibroze aracılık eden proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 ve TNF- α 'nın artması osteoklastik aktivitenin artmasına yol açabilmektedir (57).

Kortikosteroid otoimmün hepatit ve karaciğer naklinden sonraki immünsupresif tedavinin temel taşıdır. Kortikosteroid kullanımının ilk 12 ayında ve genellikle günlük 7,5mg aşan dozlarında trabeküler kemik kaybı en fazladır. Kortikosteroidler IL-1 ve IL-6 üretimini arttırarak bir taraftan osteoklast aktivitesini arttırırken diğer taraftan osteoblast fonksiyonlarını baskılar. Steroidler ayrıca IGF-1 ve Tip1 kollajen sentezini azaltarak osteoporoza katkıda bulunurlar. Kortikosteroidler intestinal kalsiyum emilimini azaltarak ve üriner kalsiyum atılımını arttırarak sekonder hiperparatiroidizme sebep olurlar. Ayrıca hipogonadizm yapıcı etkileri de vardır. Sonuç olarak steroidler belirgin olarak kemik kaybına sebep olarak fraktür riskini iki kat arttırırlar (6).

4.2.2. Tanı:

Osteoporoz histolojik bir tanıdır. Ayrıca kemik mineral dansitesi ölçümü ve radyografi ile klinik olarak osteoporoz tanısı konulabilir. Radyografi kemik kitlesini ve fraktür riskini ortaya koymada yararlı bir tanı yöntemidir. Dünya Sağlık Örgütü

osteoporozu kemik mineral dansitesinin normal genç hastaların T skoru değeri 2,5 standart değerinden daha fazla düşük olması veya radyografik olarak osteoporozla atfedilecek bir veya daha fazla fraktür saptanması olarak tanımlanır.

Doğru ve birçok iskelet yerini ölçebilmesi nedeniyle dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA) kemik yoğunluğu ölçümünde en sık kullanılan methodur. DEXA karaciğer hastalığı olanlarda hepatik osteodistrofinin göz ardı edilmesi ayrıca sigorta ödemesinde aksaklık nedeniyle rutin olarak kullanılamamaktadır.

Kantitatif ultrasonografi ile kemik kitlesinin ölçülmesi daha ucuz bir tanı yöntemidir (58). Direkt kemik radyografileri sonradan oluşabilecek vertebra fraktürlerini önceden var olan fraktürlerin tespitine göre tahmin edilebildiğinden dolayı, hepatik osteodistrofi değerlendirmesinde kullanılabilen faydalı yöntemlerdir (58). Kemik mineral kitlesini noninvazif yöntemlerle ölçen çalışmalarda normal popülasyondaki osteoporoz prevalansı %2 ile %23 arasında saptanmıştır (59). Atravmatik spinal ve periferik fraktür prevalansı sirozlularda daha fazla olmak üzere %8 ile %32 arasındadır (59,60). HOD'de kalsiyum metabolizması ve gonadal hormon durumunu saptamak için birçok biyokimyasal testlerin yapılması faydalı olabilir. Bu testler: serum kalsiyum, fosfat, tiroit fonksiyon testleri, intakt paratiroid hormon (İPTH), 25-OH vitamin D, serbest testosteron (erkeklerde), serum östradiol ve lüteinizan hormon(kadınlarda)' dan oluşmaktadır.

4.2.3. Tedavi:

Genel önlemler: Potansiyel olarak geri dönüşümlü olabilen ve kemik kaybına sebep olabilen faktörler ortadan kaldırılmalıdır. Alkol ve sigaranın kesilmesi, kafein tüketiminin azaltılması, loop diüretikleri (furosemid) ve steroid kullanılıyorsa bunların dozlarının azaltılması bu önlemlerdendir. Eksersizle beraber yeterli kalsiyum alınması karaciğer hastalarında kemik kaybını önleyebilir ve kronik karaciğer hastalığı olanlardada kemik kaybına karşı koruyucu olabilir (61).

Diyetsel tedavi: Hepatik osteodistrofide altta yatan hastalıktan bağımsız olarak yeterli diyetel kalsiyum,fosfor alımı önerilmektedir.Alkolik karaciğer hastalığı, primer

biliyer siroz, viral kronik karaciğer hastalıklarında vitamin D tedavisinin kemik mineral dansitesinde iyileşme yaptığı saptanmış olmakla beraber, kronik karaciğer hastalığı olanlarda rutin farmakolojik dozlarda vitamin D alınması tartışmalıdır (6).

Antiresorbtif tedavi: Yaşın ilerlemesi ile beraber kademeli olarak serum testosteron ve serbest testosteron düzeylerinde azalma meydana gelir ve bu azalma kronik karaciğer hastalığında artar. Kronik karaciğer hastalığı olan osteoporotik erkeklerde testosteron replasman tedavisinin faydalı olduğuna dair az sayıda veri vardır (61). Postmenopozal kadınlarda uygulanan hormon replasman tedavisinin kemik kaybına karşı koruyucu olduğu ve fraktür insidansını azalttığı tespit edilmiştir. Östrojenlerin safra akışkanlığını azaltıcı etkisinden dolayı potansiyel olarak kolestaz yapabilme etkileri vardır (62). Ayrıca geniş randomize çalışmaların olmaması nedeniyle kronik karaciğer hastalığı olan kadınlarda östrojen replasman tedavisi ile ilgili endişeler vardır.

Kalsitonin osteoklast aktivitesini ve sayısını azaltarak kemik resorpsiyonunu azaltır. Hepatik osteodistrofide kalsitonin kullanımı ile ilgili veriler sadece PBS ile sınırlıdır (63)

Bifosfonatlar fosfat türevleri olup, kemik yüzeyine yapışarak osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu önlerler. Bu ilaçlar ülseratif özefajit yapabilme potansiyeli olması nedeniyle, ileri evre karaciğer hastalığı ile beraber özefagus varisleri olanlarda kullanılmaları önündeki en büyük engeldir. Özellikle karaciğer transplantasyonu sonrası osteoporozun önlenmesinde siklik oral etidronat kullanımı ile anlamlı derecede kemik mineral dansitesinde artış saptanmıştır (64).

Sodyum floride osteoblast çoğalmasını uyararak kemik yapımını artırır. Ancak floride kullanımı kemik dayanıklılığını azaltabildiğinden dolayı fraktür riskini arttırabilir. HOD' e sodyum floride kullanımı ile ilgili çalışmalar yetersizdir.

5.MATERYAL VE METOD

5.1.Hasta grubu

Çalışmaya 2010-2011 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Bölümü Polikliniklerine başvuran NASH tanısı alan 38 hasta retrospektif olarak incelendi. NASH tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu:

- (a) 6 aydan daha fazla devam eden karaciğer transaminaz yüksekliği (>normalin 1,5katı)
- (b) Karaciğer biyopsisinde steatoz varlığıyla beraber (>%5) lobuler inflamasyon ve/veya Mallory cisimciği, fibrosis veya sirozla beraber olan/ olmayan portal inflamasyon.
- (c) Karaciğer hastalığına sebep olabilen alkolik, viral, otoimmün, ilaç, toksik ve de hemokromatosis ve alfa-1 antitripsin yetmezliği gibi sebeplerin dışlanması.

Orak hipoglisemik ilaç veya insulin kullanımı hikayesinin olması, rastgele alınmış açlık kan şekeri düzeyinin 200 mg/dL'den fazla olması, açlık kan şekeri düzeyinin 126 mg/dL'den fazla olması durumunda hastalara Diabetes Mellitus tanısı konuldu.

Alkol kullanımı hikayesinin olmaması ayrıca hastanın yakın aile bireylerinden birinden alınan bilgi ile doğrulandı. Katılımcıların çoğu(%95) hayatının hiçbir döneminde alkol almamıştı. Hiç bir hastada NASH oluşumuna sebep olduğu bilinen geçirilmiş gastrointestinal ameliyat veya son altı ayda ilaç kullanımı hikayesi yoktu. Karaciğer biyopsisi öncesi hiçbir hastada NASH için ilaç kullanma hikayesi yoktu. Tüm hastaların anamnezleri alındıktan sonra fizik muayeneleri yapıldı. Hepatomegali ve karaciğerde yer kaplayan lezyon varlığını araştırmak için rutin olarak batın ultrasonografisi yapıldı. Çalışmaya alınan hiçbir hastada klinik, biyokimyasal ve radyolojik olarak siroz bulgusu yoktu.

Tüm vakalarda anormal karaciğer fonksiyon testlerinin sebebini araştırmak için karaciğer biyopsisi yapıldı.

5.1.2.Kontrol grubu

Hastanemiz Dahiliye polikliniklerine başvuran ve klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak metabolik sendrom dışında her hangi patoloji saptanmayan ve kemik mineral dansitesi ölçülen 52 birey retrospektif olarak incelendi. Hiç bir vakada alkol ve ilaç kullanımı hikayesi yoktu. Tüm vakaların fizik muayeneleri yapıldı ve batin ultrasonografileri çekildi. Ultrasonografide steatoz bulgusu saptanan ve/veya karaciğer enzimleri yüksek saptananlar inceleme dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan 52 vakadan 6 'sı ultrasonografide steatoz saptandığı için ve 4 vaka da artmış transaminaz değerleri nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubunda olan hastalara karaciğer biyopsisi yapılmamıştı.

5.3.Klinik ve laboratuvar ölçümleri

Hastaların kilo, boy, bel çevresi ölçüldü not edildi. Bel çevresi alt kaburga kemiği ile kalça kemiği üstü arasındaki orta noktadan alındı. Beden kitle indeksi (BKİ) ağırlık (kilogram)/boy (m^2) formülüyle hesaplandı. İnsülin resistansı indeksi açlık plazma glukoz ve insulin düzeylerine göre HOMA formülüyle ölçüldü. Metabolik sendrom IFD 2005 kriterlerine göre değerlendirildi. Hem hasta ve hem de kontrol grubunda osteoporoz yapabilen sürrenal hormonlar, gonadal yetmezliği, tiroid hormon yetmezliği, vitamin D ve parathormon yetmezliğini dışlamak için serum luteinizan hormon (LH), follikül stimulan hormon (FSH), estradiol (E2), testosteron, kortizol, dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS), serbest T3, serbest T4, TSH, 25-OH Vitamin D3 ve intakt parathormon düzeylerine bakıldı.

Hem hasta grubunda ve hem de kontrol grubunda 12 saatlik açlık sonrası biyokimyasal, hematolojik, hormonal ve serolojik parametreleri için kan örnekleri alındı. Tam kan EDTA'lı tüpte CELL-DYN 3700 cihazında otomatik optik lazer empedans sistemiyle 3 sayımın ortalaması alınarak çalışıldı. Glukoz, üre, kreatinin, magnezyum, fosfor, kalsiyum, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gamma glutamil transferaze (GGT), alkalen fosfataz (ALP), total bilirubin, total protein, albumin

globulin, total kolesterol, trigliserid düzeyleri jelli biyokimya tüpünde Architect C 1600 ile enzimatik yöntemle çalışıldı. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B antikoru (anti HBs) ve hepatit C antikoru (anti HCV), seruloplazmin ve α -1 antitripsin düzeyleri standart laboratuvar tekniğiyle ölçüldü. İnsülin, ferritin, luteinizan hormon, follikül stimulan hormon (FSH), estradiol (E2), testosteron, kortizol jelli biyokimya tüpünde Cobas 601 ile elektrokemilüminesans test yöntemiyle çalışıldı.

25-OH Vitamin D3 tam kan EDTA'lı tüpte Agilent 1100 Series cihazında HPLC (yüksek performans likid kromatografi) sistemiyle plazmada çalışıldı. ANA, AMA, anti-LKM-1 tetkikleri BeeBlot cihazı ile serumda çalışıldı. Serum IGF-1, IGFBP-3, TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeyleri Siemens Immulite 1000 cihazı ile chemiluminescent immunometric yöntemle (Immulite 1000, Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA, USA kiti kullanılarak) serumda çalışıldı.

Radyoloji A.B.D da bütün çalışma hastalarının hepatobilier ve batın ultrasonografisine bakıldı. Toshiba SSH-140 A ultrason cihazı ve 3,5-7,5 MHz prob kullanılarak karaciğer parlaklığı böbrek parankimi ile karşılaştırılarak kör araştırmacı tarafından bakıldı.

Kemik yoğunluğu değerlendirmesi Çift ışınli x-ray cihazı (HOLOGIC discover QDR 4500a Waltham USA) ile kör araştırmacı tarafından analizler ve yorumlar yapıldı. Her çekim öncesi cihazın günlük standart kalibrasyonu yapıldı. Çekilen alan BMC ile alan hesabı g/cm² olarak kemik mineral yoğunluğunu ölçmektedir. Tüm hastalarda standart L1-L4 vertebra ve sol femur boynu ölçümleri yapılmıştır. Veriler Dünya Sağlık Örgütü'nün vermiş olduğu skorlara göre genç erişkin yaş grup ile karşılaştırılıp standart deviasyonu yapılp T skoru olarak kabul edilmekte; kendi yaş grubu ile karşılaştırması ise Z skoru olarak kabul edilmektedir. T skoru $\leq -2,5$ SD üzerinde osteoporoz olarak; $-2,5$ ile $\leq (-1,5)$ arası osteopeni, $-1,5$ ile 0 arası normal kabul edilmektedir.

5.4.Karaciğer biyopsisinin değerlendirilmesi

NASH grubundaki tüm hastalara karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi materyali hematoksilin-eosin, Masson's trichrome ve rhodanin ile boyandı. Preparatlar karaciğerdeki steatoz, inflamatuvar hücre birikimi, nekroinflamasyon aktivitesi ve fibrozis derecesini belirlemek üzere deneyimli patolog tarafından değerlendirildi.

Karaciğerdeki fibrosis 5 skala kullanılarak değerlendirildi: 0= fibrozis yok, normal bağ dokusu; 1=hafif, zone 3'de perisellüler fibrozis odakları; 2=orta derecede, portal/peri portal fibrozisle beraber olan veya olmayan zone 3 veya zone 2'de perivenüler veya perisellüler fibrozis; 3=şiddetli köprüleşme veya septal fibrozis; 4= siroz. Yağ infiltrasyonu seviyesi 1 ile 3 skalası üzerinden değerlendirildi: 1= hafif (hepatositlerin %5-%33'ü tutulmuş); 2=orta (hepatositlerin %33-%66'sı tutulmuş); 3= şiddetli (hepatositlerin %66'sından fazlasında tutulum olmuş). Lobuler inflamasyon ve fibrozis Brunt kriterlerine göre semikantitatif olarak değerlendirildi (65). Tüm biyopsilerde Mallory cisimlerinin varlığı ve yokluğu kaydedildi.

5.5. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizi SPSS 18.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında ki-kare testi, Fisher's testi, student T testi ve Man Whitney U testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Gruplar arasındaki sayısal olmayan değerlerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher's testi kullanıldı. Sayısal değerlerin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-simironov testi ile bakıldı. Normal dağılan değerler student T testi ile; normal dağılmayanlar ise Man Whitney U testi ile değerlendirildi.

6. BULGULAR

6.1.NASH Grubu

NASH grubundaki hastaların demografik özellikleri tablo-5’de gösterilmiştir. Çalışmamıza dahil olan NASH hastalarının 25’ i (%60) erkek ve 13’ ü (%40) kadın idi. Vakaların 8’inde (%21) Diabetes Mellitus, 21’inde (%55) fazla kilo, 10’unda (%26) obezite , 7’sinde (%18) sistolik ve/veya diyastolik hipertansiyon saptandı. Bel çevresi 25 erkekten 14’ ünde (%56) ≥ 94 cm ve 13 kadının hepsinde (%100) ≥ 80 cm olarak (normalden geniş) saptandı. Metabolik sendrom kriterlerine göre 25 erkekten 11’inde (%44) ve 13 kadından 12’ ünde (%92) metabolik sendrom vardı.

Hastaların 22’sinde (%58) halsizlik, 27’inde (%71) dispepsi, 6’sında (%16) sağ üst kadrın ağrısı, 2’sinde (%5) iştahsızlık, 3’ünde (%8) yaygın vücut ağrısı , 1 (%3) hastada sırt ağrısı mevcut olduğu halde 6 (%16) hastada hiçbir şikayet yoktu.

Tablo 5:NASH ve kontrol grubundaki hastaların demografik özellikleri

Parametreler	NASH Mean $\pm$ SD (range)	Kontrol Grubu Mean $\pm$ SD (range)	P değeri
N (kadın/erkek)	13/25	25/17	0,03
Yaş (yıl)	41 $\pm$ 12 (18-69)	43 $\pm$ 11 (24-65)	0.429
Boy (cm)	167 $\pm$ 7 (155-180)	164 $\pm$ 9 (150-85)	0.004
Kilo (kg)	82 $\pm$ 11 (48-100)	72 $\pm$ 15 (51-65)	0.001
BMI (kg/m ²)	29 $\pm$ 4 (20-39)	27 $\pm$ 5 (18-39)	0.066
Sistol (mmHg)	122 $\pm$ 16 (90-180)	119 $\pm$ 19 (80-160)	0.579
Diastol (mm/Hg)	76 $\pm$ 11 (60-100)	77 $\pm$ 10 (50-90)	0.373
Bel çevresi(cm)	98 $\pm$ 9 (77-118)	92 $\pm$ 9 (76-113)	0,002

NASH: Non alkolik steatohepatit; Mean $\pm$ SD: ortalama $\pm$ standart sapma; range: dağılım aralığı; sistol: sistolik kan basıncı; diastol: diastolik kan basıncı.

Tam kan sayımında 5 (%13) vakadaki hafif lökositoz dışında diğer tüm vakalarda tüm parametreler normal sınırlardaydı. Eritrosit sedimentasyon hızı 4 (%11) vakada artmıştı. Sonuçlar tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo-6: NASH ve kontrol grubundaki hastaların tam kan sayımı ve sedimentasyon sonuçları

Parametre	NASH grubu Mean ± SD (range)	Kontrol grubu Mean ± SD (range)	P değeri
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	8.229±2.548 (4.2-14.8)	7.55±2.23 (3.97-12.9)	0,207
Hemoglobin (g/dL)	14.4±1.55 (10.6-17)	13.8±1.62 (10-18)	0,048
Trombosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	243±62 (114-381)	250±70 (79-430)	0,622
Sedimentasyon (mm/h)	9.4±11 (1-52)	9.9±8.8 (1-43)	0,41

Yapılan rutin biyokimya tetkiklerinde tüm vakalarda üre, kreatinin, kalsiyum ve fosfor düzeyleri normaldi. Serum ALT düzeyi tüm vakalarda (%100), AST düzeyi 34 (%89) vakada, alkalen fosfataz 4 (%11), GGT 21 (%55), ve total bilirubin düzeyi 5 (%13), total kolesterol 12 (%32), trigliserid 22 (%58) vakada ve ferritin 15 (%39) vakada normalden yüksek saptandı. Serum albumin düzeyi 2 (%5) vakada normalden hafif düşüktü. Hormon tetkiklerinde insülin 12 vakada (%32), kortizol 3 (%8), TSH 1 (%3) ve iPTH düzeyi 4 (%11) vakada yüksek saptandı. Serum FT4 düzeyi tüm vakalarda normaldi. Serum 25-OH-vit D3 düzeyi 4 (%11) vakada normalden düşük saptandı. Tüm vakalarda serum FSH, LH, E2 ve Testosteron düzeyleri kendi cinslerine ve yaş grubuna göre normaldi. Sonuçlar tablo 7 ve 8’de gösterilmiştir.

Tüm vakalarda hepatit B ve hepatit C virusu negatif, hemokormatozis ve Wilson hastalığına ait bulgular mevcut değildi. Otoantikordardan ANA 2 (%5) vakada 1/160 titresinde pozitif saptandı. Hiçbir vakada AMA, ASMA ve anti LKMA-1 pozitif saptanmadı.

Tablo 7: NASH ve kontrol grubundaki hastaların biyokimyasal parametre sonuçları

Parametreler	NASH Mean ± SD (range)	Kontrol Grubu Mean ± SD (range)	P değeri
Glukoz (mg/dl)	110±34,8 (82-239)	98,5±24,3 (69-215)	0,007
HOMA-IR	5,71±5,25(1-24)	5,11±9,2 (0,7-60)	0,073
Kreatinin (mg/dl)	0,7±0,1 (0,6-1.1)	0,7±0,1 (0.5-1.1)	0,11
T.kolesterol (mg/dl)	191±42 (104-314)	186±40 (98-296)	0,615
LDL (mg/dl)	110±34 (24-203)	109±34 (50-199)	0,869
HDL (mg/dl)	40±9,7 (17-69)	49±13 (25-89)	0,001
Trigliserid (mg/dl)	208±210 (67-1420)	128±65 (33-298)	0,001
Kalsiyum (mg/dl)	9,5±0,4 (8.6-10.3)	9,2±1,4 (80-10)	0,236
Fosfor (mg/dl)	3,4±0,4 (2.1-4.3)	3,5±0,5	0,178
ALT (U/L)	114±115 (51-775)	19±7,9 (7-36)	<0,0001
AST (U/L)	54,7±31 (28-190)	20±6,1 (2-35)	<0,001
ALP (U/L)	93±44 (43-266)	73±19 (44-124)	0,021
GGT (U/L)	121±214 (23-1135)	27±15 (8-65)	<0,001
T.bilirubin (mg/dl)	0,8±0,6 (0.2-3.2)	0,5±0,2 (0.2-1.5)	0,042
Albümin (g/dl)	4,2±0,5 (2.3-5.1)	4,2±0,3 (3.5-5.1)	0,214
Ferritin (ng/mg)	208±193 (22-901)	75±82 (3-470)	<0,001

Yapılan sitokin ölçümlerinde IGF-1 düzeyi 16 (%42) vakada normalden düşük saptandı. Serum TNF- α düzeyi 16 (%42) vakada, IL-1 iki (%5) ve IGFBP-3 16 (%42) vakada normalden yüksek saptandı. Serum IL-6 düzeyi tüm vakalarda normal idi. Sonuçlar tablo 8 de verilmiştir.

Tablo-8 : NASH ve kontrol grubundaki hastaların hormon ve sitokin değerlerinin sonuçları.

Parametreler	NASH Mean $\pm$ SD (range)	Kontrol Grubu Mean $\pm$ SD (range)	P değeri
İnsülin (uU/ml)	19 $\pm$ 16 (4.4-75)	18 $\pm$ 20 (3-113)	0,232
Kortizol (μ g/dl)	12,6 $\pm$ 5,8 (1.6-27)	11,2 $\pm$ 5,5 (2.9-28)	0,214
TSH (uIU/mL)	1,7 $\pm$ 1,09 (0.2-5.3)	1,4 $\pm$ 0,9 (0.01-4)	0,17
FT4 (ng/dl)	1,22 $\pm$ 0,19 (0.9-1.8)	3,7 $\pm$ 1,6(0.8-107)	0,34
FSH(mIU/ml)	21 $\pm$ 41 (1.6-299)	19 $\pm$ 35 (0.3-177)	0.79
LH/mIU/ml)	10.4 $\pm$ 10.8 (1.2-44)	12.7 $\pm$ 16.7 (0.1-64)	0.471
E2(pg/mL)	39.1 $\pm$ 72 (3.8-435)	38.1 $\pm$ 44 (2-199)	0.748
DHEAS(ng/ml)	190 $\pm$ 109 (25-501)	137 $\pm$ 86 (33-366)	0.02
iPTH(pg/ml)	46,3 $\pm$ 20 (18-130)	49 $\pm$ 15 (19-105)	0,063
25-OH- vit-D3(ug/l)	17,3 $\pm$ 6,1 (5.1-39)	14,07 $\pm$ 10,8 (3.8-69)	0,001
Testesteron (ng/mL)	2,5 $\pm$ 1,9 (0.03-5.8)	1,4 $\pm$ 1,8 (0.02-5.4)	0,013
IGF-1 (ng/mL)	141 $\pm$ 94 (30-527)	137 $\pm$ 46 (67-292)	0,2
TNF- α (pg/mL)	11,6 $\pm$ 6,7 (4-31.7)	12,6 $\pm$ 6,6 (2-4.9)	0,19
IL-6 (pg/mL)	2,2 $\pm$ 0,6 (2-4.9)	2,87 $\pm$ 2,2 (2-12)	0,741
IL-1 (pg/mL)	8,2 $\pm$ 16.5 (5-107)	5,3 $\pm$ 1,8 (5-17)	0,194
IGFBP-3 (ug/mL)	4,1 $\pm$ 1,68 (1.1-8.6)	4,1 $\pm$ 0,76 (2.6-6.02)	0,636

Tablo-9’da NASH grubundaki vakaların ortalama lomber T skor, lomber Z skor, femur T skor ve femur Z skor sonuçları görülmektedir. Ölçülen kemik mineral dansitometresinde 5 (%11) erkek vakada osteoporoz (lomber T skor $\leq (-2,5)$ saptandığı halde, hiçbir kadın vakada osteoporoz saptanmadı. Osteopeni [T skor (-2,4)- ($\leq -1,5$)] 6 (%16) (4 erkek, 2 premenopozal kadın) vakada saptandı. Geriye kalan 27 (%71) vakada kemik mineral dansitesi normal sınırlardaydı.

Tablo-9: NASH ve kontrol grubundaki hastaların DEXA sonuçları

Parametreler	NASH Mean $\pm$ SD (range)	Kontrol Grubu Mean $\pm$ SD (range)	P değeri
Lomber T Skor	-0,77 $\pm$ 1,25 [(-2,9)-2,6]	-1,6 $\pm$ 1,28 [(-3,7)-2,2]	0,004
Lomber Z Skor	-0,44 $\pm$ 1,38 [(-3,3)-2,9]	-1,1 $\pm$ 1,19 [(-2,9)-2,5]	0,011
Femur T Skor	0,32 $\pm$ 0,87 [(-2)-1,8]	-0,01 $\pm$ 0,98 [(-1,7)-2,8]	0,108
Femur Z Skor	0,65 $\pm$ 0,92 [(-1,5)-2,8]	0,29 $\pm$ 0,91 [(-1,6)-2]	0,086

6.1.1.Karaciğer biyopsisi sonuçları

Tablo-10’da tüm NASH hastalarının biyopsi sonuçları gösterilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi vakalarımızın %29’unda evre I, %39’unda evre II ve %32’sinde evre III steatoz mevcuttu. Vakaların %32’sinde hiç fibrozis saptanmadığı halde, %47 vakada evre I, %8 vakada evre II ve % 13 vakada evre III fibrosis saptandı. Hiç bir vakada siroz (evre IV fibrozis) saptanmadı. Hepatosit balonlaşması % 3 vakada hiç saptanmadığı halde, %29 vakada grade I ve % 68 vakada grade II saptandı. Tüm vakalarda lobüler inflamasyon mevcut olup, %55 vakada grade I, %42 vakada grade II ve %3 vakada grade 3 seviyesindeydi. Portal inflamasyon tüm vakalarda mevcut olup vakaların çoğunda grade I düzeyinde (%63) saptandı.

Tablo-10: NASH grubundaki hastaların karaciğer biyopsilerinin Brunt sınıflamasına göre sonuçları.

Parametre	Steatoz N (%)	Balonlaşma	Lobüler inflamasyon	Portal inflamasyon	Fibroz
0 grade	0 (0)	1 (3)	0 (0)	8 (21)	12 (32)
1 grade	11 (29)	11 (29)	21 (55)	24 (63)	18 (47)
2 grade	15 (39)	26 (68)	16 (42)	6 (16)	3 (8)
3 grade	12 (32)	-	1 (3)	0	5 (13)

Yaptığımız istatistiksel değerlendirmede biyopsideki hem fibrosis evresi ve hem de steatoz derecesine NASH grubundaki hastaların lumbar T skor, lumbar Z skor, femur T skoru, ve femur Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (veriler gösterilmedi). Ayrıca hem fibrosis evresi ve hem de steatoz derecesiyle NASH grubundaki hastaların serum IGF-1, IGFBP-3, IL-1, IL-6 ve TNF- α arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

6.2.Kontrol grubu

Kontrol grubundaki hastaların demografik özellikleri tablo 5’de gösterilmiştir. Vakaların 25 ‘i (%60) kadın ve 17’si (%40) erkekti. İki (%4) vakada Diabetes Mellitus, 9 (%21) vakada fazla kilo, 13 (%31) vakada obezite mevcuttu. Kontrol grubundaki kadınların 21’inde (%84) ve erkeklerin 6’sında (%35) bel çevresi geniş saptandı. Vakaların 10’unda (%23) hipertansiyon ve 15 (%36) vakada metabolik sendrom mevcuttu.

Tam kan sayımında 5 (%12) vakada hafif lökositoz, 2 (%5) vakada hafif anemi ve 1 (%2) vakada hafif trombositopeni dışında patoloji saptanmadı. Eritrosit sedimentasyon hızı 5 (%12) vakada hafif artmıştı. Yapılan rutin biyokimya tetkiklerinde tüm vakalarda üre, kreatinin, ALT, AST, albumin ve alkalen fosfataz düzeyleri normaldi. Serum total kolesterol düzeyi 14 (%33), trigliserid 7 (%17), kalsiyum 3 (%7), fosfor 2 (%5), GGT 3 (%7), total bilirubin 1 (%2) ve ferritin düzeyi 3(%7) vakada normalden yüksek saptandı.

Yapılan hormon tetkiklerinde FT4 ve DHEAS tüm vakalarda normal saptandı. Serum insulin düzeyi 12 (%29) vakada, kortizol 4 (%10), TSH 1 (%2), iPTH 9 (%21) vakada normalden yüksek saptandı. Serum 25-OH-vit D3 düzeyi 17 (%40) vakada düşük saptandı. Tüm vakaların serum FSH, LH, E2 ve testesteron düzeyleri kendi cinslerine ve yaş grubuna göre normaldi. Sonuçlar tablo 6,7 ve 8 de gösterilmiştir.

Yapılan sitokin ölçümlerinde IGF-1 düzeyi 18 (%43) vakada normalden düşük saptandı. Serum TNF- α düzeyi: 25 (%60) vakada, IL-1: bir (%2), IL-6: 1 (%2) ve IGFBP-3: 15 (%36) vakada normalden yüksek saptandı.

Tablo-9'de kontrol grubundaki vakaların ortalama lomber T skor, lomber Z skor, femur T skor ve femur Z skor sonuçları görülmektedir. Ölçülen kemik mineral dansitometresinde erkek vakaların 5'inde (%29) ve kadınların 7'sinde (%28) (3 premenopozal ve 4 postmenopozal) olmak üzere toplam 12 vakada (%29) osteoporoz saptandı. Erkeklerin 6'sında (%35) ve kadınların 7'sinde (%28) (4 premenopozal ve 3 postmenopozal) olmak üzere toplam 13 vakada osteopeni saptandı. Geriye kalan 17 (%40) vakada kemik mineral dansitesi normal sınırlardaydı.

6.3. NASH ve Kontrol Grubunun Karşılaştırması

NASH grubu ile kontrol grubunun ortalama yaş, BKİ, sistolik ve diastolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. NASH grubunun ortalama boyu (167 ± 7 cm vs 164 ± 9 cm; $p=0.004$), ortalama kilosu (82 ± 11 kg vs 72 ± 15 kg; $p=0.001$) ve bel çevresi (98 ± 9 vs 92 ± 9 ; $p=0.002$) kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. .

Ortalama hemoglobin değeri kontrol grubunda NASH grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandığı halde (14.4 ± 1.55 vs 13.8 ± 1.62 ; $p=0.048$) lökosit, trombosit ve sedimentasyon hızı bakımından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Serum üre, kreatinin, total kolesterol, kalsiyum, fosfor ve albumin değerleri bakımından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Serum trigliserid düzeyi (208 ± 210 vs 128 ± 65 ; $p=0.001$), ALT (114 ± 115 vs $19\pm 7,9$; $p<0.0001$), AST ($54,7\pm 31$ vs $20\pm 6,1$; $p<0.001$), ALP (93 ± 44 vs 73 ± 19 ; $p=0.021$), GGT (121 ± 214 vs 27 ± 15 ; $p<0.001$), total bilirubin

($0,8 \pm 0,6$ vs $0,5 \pm 0,2$; $p=0.042$) ve ferritin düzeyleri (208 ± 193 vs 75 ± 82 ; $p<0.001$) NASH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

Serum insülin, kortizol, TSH, FT4, FSH, LH, E2, iPTH, IGF-1, TNF- α , IL-1, IL-6, IGFBP-3 bakımından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Serum DHEAS düzeyi (190 ± 109 vs 137 ± 86 ; $p=0.02$), 25-OH-vitamin D3 ($17,3 \pm 6,1$ vs $14,07$; $p=0.001$) ve testosteron düzeyi ($2,5 \pm 1,9$ vs $1,4 \pm 1,8$; $p=0.013$) NASH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Sonuçlar tablo-8 de gösterilmiştir.

Kemik mineral dansitometre değerlerinden lumber T skoru ($-0,77 \pm 1,25$ vs $-1,6 \pm 1,28$; $p=0.004$) ve lumber Z skoru ($-0,44 \pm 1,38$ vs $-1,1 \pm 1,19$; $p=0.011$) NASH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Ancak femur T skoru ve femur Z skoru bakımından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

NASH ve kontrol grubundaki bayan hastaların serum FSH, LH, E2, DHEAS, TNF- α ve IGFBP-3 düzeyleri bakımından anlamlı fark saptanmadığı halde, serum IGF-1 düzeyi NASH grubundaki bayan hastalarda kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı olarak (98 ± 41 vs 128 ± 34 ; $p=0.012$) düşük saptandı.

Tablo-11: NASH ve kontrol grubundaki bayan hastaların hormon ve sitokin sonuçları.

Parametreler	NASH Mean $\pm$ SD (range)	Kontrol Grubu Mean $\pm$ SD (range)	P
FSH	$35,8 \pm 30$ (1,6-82)	$28,9 \pm 43$ (0,3-177)	0,604
LH	$20,2 \pm 13,3$ (1,2-44)	$18,3 \pm 19,9$ (0,1-64)	0,758
Estradiol	$60,2 \pm 115$ (4,2-435)	50 ± 54 (5-199)	0,421
DHEAS	125 ± 50 (40-204)	109 ± 61 (33-270)	0,219
TNF- α	$10 \pm 5,3$ (4,9-25,5)	$11,8 \pm 6,7$ (4-35,5)	0,453
IGFBP-3	$4,08 \pm 2,1$ (1,1-8,6)	$4,1 \pm 0,65$ (3,1-5,6)	0,918
IGF-1	$98,5 \pm 41$ (30-192)	128 ± 34 (71-194)	0,012

Tablo-12: NASH ve kontrol grubundaki bayan hastaların DEXA sonuçları.

Parametreler	NASH Mean ± SD (range)	Kontrol Grubu Mean ± SD (range)	P
Lomber T Skor	-0,28±1,36 (-2,5-2,1)	-1,6±1,25 [(-3,7)-1]	0,004
Lomber Z Skor	0,28±1,37 (-1,9-2)	-1,01-1,08 [(-2,7)-1,5]	0,002
Femur T Skor	0,21±0,96 [(-2)-1,4]	0,07±1,1 [(-1,7)-2,1]	0,69
Femur Z Skor	0,68±1,06 [(-1,5)-2,8]	0,45±0,98 [(-1,6)-2]	0,501

Tablo-13: NASH ve kontrol grubundaki erkek hastaların hormon ve sitokin sonuçları.

Parametreler	NASH Mean ± SD (range)	Kontrol Grubu Mean ± SD (range)	P
FSH	13,39±44 (1,9-229)	4,7±2,05 (1,5-8,6)	0,43
LH	4,9±1,6 (1,6-9,7)	4,4±1,9(1,6-9,9)	0,362
Estradiol	27,2±28 (3,8-154)	20,2±13,1(2-47)	0,434
DHEAS	227±117 (25-501)	178±103 (43-366)	0,209
TNF- α	12,5±7,3(4-31,7)	13,8±6,5(7,1-28,3)	0,559
IGFBP-3	4,1±1,4 (1,1-6,2)	4,1±0,92(2,6-6,02)	0,608
Testesteron	3,8±1,08 [(1,7)-5,9]	3,3±1,5(0,3-5,4)	0,176
IGF-1	166±107 (50-527)	151±58,6 (67-292)	0,778

NASH grubundaki bayan hastaların lomber T skoru $[(-0,28) \pm (1,36)]$ vs $(-1,6) \pm (1,25)$; $p=0.004$] ve lomber Z skoru $[(0,28) \pm (1,37)]$ vs $(-1,01) - (1,08)$; $p=0.002$] kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Ancak NASH ve kontrol grubundaki bayanların femur T skoru ve femur Z skoru arasında anlamlı fark saptanmadı. Sonuçlar tablo 12 de gösterilmiştir.

NASH ve kontrol grubundaki erkek hastaların serum FSH, LH, E2, DHEAS, TNF- α , IGFBP-3 , testosteron ve IGF-1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Sonuçlar tablo 13’de gösterilmiştir.

NASH ve kontrol grubundaki erkek hastaların lomber T skoru ve lomber Z skoru bakımından anlamlı fark saptanmadı. Ancak, NASH grubundaki erkek hastaların femur T skoru $(0,38 \pm 0,82$ vs $-0,14 \pm 0,79$; $p=0.034$) ve femur Z skoru $(0,63 \pm 0,86$ vs $0,06 \pm 0,76$; $p=0,047$) kontrol grubundaki erkeklere göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Sonuçlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo-14: NASH ve kontrol grubundaki erkek hastaların DEXA sonuçları.

Parametreler	NASH Mean $\pm$ SD (range)	Kontrol Grubu Mean $\pm$ SD (range)	P
Lomber T skor	$-1,04 \pm 1,12$ (-2,9-1,9)	$-1,6 \pm 1,3$ [(-3,4)-2,2]	0,142
Lomber Z Skor	$-0,84 \pm 1,2$ [(-3,3)-2,5]	$-1,44 \pm 1,3$ [(-2,9)-2,5]	0,144
Femur T Skor	$0,38 \pm 0,82$ [(-1,2)-1,8]	$-0,14 \pm 0,79$ [(-1,1)-1,7]	0,034
Femur Z Skor	$0,63 \pm 0,86$ [(-1,2)-2,2]	$0,06 \pm 0,76$ [(-0,9)-1,9]	0,047

5. TARTIŞMA

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, son yıllarda batı ve pasifik ülkelerinde kronik viral hepatit ve alkolik hepatitten daha sık görülen karaciğer hastalığı olmuştur. Prevelans dünya genelinde giderek artmaktadır. Farklı ülkelerde genel popülasyonun % 5-30'unda görüldüğü bildirilmiştir. Çok sayıda farklı etiyolojik faktörlerle birlikte olabilir. Diabetes Mellitus, obezite ve metabolik sendrom hem NASH gelişiminde ve hem de fibrosis evresinde önemli birer risk faktörü olduğu bildirilmiştir (66,67).

NAYKH genelde asemptomatik olarak seyretmekle beraber, semptomatik olanlarda yorgunluk ve karnın sağ üst kadranda şişkinlik görülebilen semptomlardır. Vakaların büyük çoğunluğunun aşırı kilolu veya obez olduğu bildirilmiştir. Hepatomegali saptanmakla beraber, kronik karaciğer hastalığının semptomları genelde mevcut değildir (68). Karaciğer enzim yüksekliği dalgalanma gösterebilir. Enzim artışı genelde hafif veya orta derecede olup ALT ve AST beraber veya ALT tek başına yükselir. Genellikle AST/ALT oranı 1'den küçüktür. Karaciğer enzim seviyesi ile histoloji arasında her zaman doğru ilişki yoktur. İleri evre fibrosis geliştiği halde karaciğer enzimleri normal olabilir (24,46). Ferritin düzeyi vakaların %20-50'sinde yükselebilir (69). NAYKH'ı olan vakaların % 23-36 sında otoantikör varlığı saptanmış olup, otoantikör pozitifliği ile fibrosis evresi arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (70).

Çalışmaya aldığımız hastalarda NASH gelişimi için en fazla saptanan risk faktörleri aşırı kilo veya obezite (%82 olguda), Diabetes Mellitus ve metabolik sendromdu. NASH'li vakalarımızda en fazla dispepsi (%71) ve halsizlik (%58) şikayetleri mevcuttu. Vakalarımızın %16'sın tamamen asemptomatik olup tesadüfen artmış karaciğer enzim yüksekliği saptandığı için hastanemize müracaat etmişti. Çalışmamızda asemptomatik olan hasta sayımızın nisbeten düşük olması, bölgemizde sağlıklı görünen bireylerin periyodik kontrol amaçlı hastaneye müracaat etme alışkanlığının az olmasına bağlı olabilir. Katılımcıların fizik muayenelerinde NASH

hastalarından 7'sinde karaciğer kot altından ele gelip hepatomegali ve 3 hastada palpasyonla splenomegali saptandı.

Literatürle uyumlu olarak bir vaka dışındaki tüm NASH'li hastalarımızda karaciğer enzimleri normalin beş katını geçmeyecek kadar hafif yükselmiş ve tüm olgularda AST/ALT oranı 1'den düşüktü. Bir erkek hastada ALT düzeyi 775 U/L kadar yükselmişti. Bu vakadaki bu kadar enzim yükselmesi muhtemelen steatohepatit dışında araya girmiş her hangi bir toksik veya enfeksiyöz sebebe bağlı olabilir. Sonraki 2. ayda hastanın ALT düzeyi 110U/L ye kadar azaldı. Ayrıca iki vakamızda hafif albumin düşüklüğü saptandığı halde her iki vakamızda da albumin düşüklüğüne sebep olabilecek kronik karaciğer hastalığının histolojik bulguları mevcut değildi. Vakalarımızın %39'unda artmış ferritin düzeyi saptanmakla beraber, hiçbir olguda histopatolojik ve laboratuvar olarak vücutta artmış demiş birikimini destekler bulgu saptanmadı. Artmış ferritin düzeyi NASH'deki nekroinflamasyona sekonder olarak geliştiği düşünüldü.

Bir çok sitokin hem normal karaciğer ve hem de zedelenmiş karaciğerde metabolizmayı, inflamatuvar cevabı, hücre ölümünü, rejenerasyonu ve fibrogenezi düzenler (71). Obezite ile beraber gelişen geniş inflamatuvar cevap sırasında ortaya çıkan mediatörler insülin resistansına ve metabolik sendromda ilerlemeye sebep olurlar (72). Doku düzeyinde oluşan ve sistemik dolaşıma katılan TNF- α , IL-1, IL-6, adiponektinler ve interferon- γ 'nın obeziteyle beraber olan insülin resistansında rol aldığı bildirilmiştir (73). IGF-1 multipotent anabolik hormon olup, insülin etkisini arttırarak glukoz homeostazisinde faydalı etkisi vardır. Dolaşımdaki IGF-1'ün ana kaynağı hepatositler olup, growth hormon IGF-1'in salınımını uyarır (74).

Garcia-Galiano ve grubu (75) morbid obeziteli vakalarda serum TNF- α düzeyi ile steatoz ve NASH arasında ilişki olmadığını; ancak kan glukoz düzeyinin >110 mg/dL olması, IL-6 > 4.81 pg/mL, IGF-1 <130 ng/mL, HOMA sokuru >4.5 olmasının hepatik steatoz gelişimi için ve IGF-1 düzeyinin <110 ng/mL olmasını da NASH gelişimi için bağımsız belirleyici olarak saptamıştır .

Völzke Henry ve arkadaşları (76) ultrasonografi ile steatoz tanısı konulan 3863 kişilik çok geniş bir populasyon çalışmasında karaciğerde hiperekojenite varlığı ile düşük

serum IGF-1 düzeyi ve düşük serum IGF-1/IGFBP-3 oranı arasında ilişki olduğunu saptamıştır .

Ichikawa ve arkadaşları (77) karaciğer biyopsisiyle NAYKH tanısı konulan 55 hastalık bir seride yaptığı çalışmada, düşük IGF-1 düzeyi ve düşük IGF-1/IGFBP-3 oranıyla NASH'de ilerlemiş fibrosis derecesi arasında ilişki olduğunu saptamıştır .

Bizim yaptığımız çalışmada serum TNF- α , IL-1, IL-6, IGF-1, IGFBP-3 seviyesi bakımından NASH grubuyla kontrol grubu ve NASH grubundaki erkek hastalarla kontrol grubundaki erkek hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak NASH'li bayan hastalarda kontrol grubundaki bayan hastalara göre yukarıdaki sitokinlerden sadece IGF-1 düzeyi anlamlı olarak düşük ($98,5\pm41$ vs 128 ± 34 ; $p=0.012$) saptandı. Ayrıca NASH'li hastalarda fibrosis evresi ve steatoz derecesiyle serum TNF- α , IL-1, IL-6, IGF-1, IGFBP-3 seviyesi arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Yukarıda sonuçları belirtilen çalışmalardan hiç birinde kontrol grubu olmadığı halde bizim çalışmamızda kontrol grubunun olması ve NASH tanısının karaciğer biyopsisiyle konulmuş olması çalışmamızın güvenilirliğini nispeten arttırmaktadır. Ancak çalışmamızda NASH'li bayan hasta sayısının kontrol grubundaki bayan hasta sayısının yaklaşık yarısı kadar olması nedeniyle, kadın cinsiyetinin NASH'li hastalarda serum IGF-1 düzeyi üzerinde etkisi olabileceğini düşündürür. Ancak daha geniş serili çalışmalarla hem sitokinlerin serum seviyesiyle NASH arasındaki ilişkinin ve hem de cinsiyet ile serum IGF-1 düzeyi arasındaki, ilişkinin araştırılması faydalı olacaktır.

Hepatik osteodistrofi kronik karaciğer parankim hastalığı ile beraber olan ve çok sayıda sebebe bağlı olarak gelişen bir kemik hastalığı olup, kemik mineral dansitometri sonuçlarına göre azalmış kemik dansitesitesi şeklinde tanımlanır. Klinik olarak osteopeni veya osteoporoz şeklinde karşımıza çıkar. Kronik karaciğer hastalıklarında hepatik osteodistrofi prevalansı %13-70 arasında bildirilmiştir (6,78,79). Kolestatik karaciğer hastalığında diğer etiyolojilere bağlı gelişen karaciğer hastalıklarına göre daha fazla hepatik osteodistrofi gelişmekle beraber, tüm etiyolojilere bağlı gelişen karaciğer sirozlarında kemik mineral dansitesi azalır (78). Hepatik osteodistrofi gelişiminde IGF-1

yetmezliği, hiperbilirubinemi, hipogonadizm (östrojen ve testosteron yetmezliği), alkolizm, dokuda aşırı demir birikimi, azalmış vitamin K seviyesi, normalin altındaki vitamin D seviyesi, vitamin D reseptör genotipi, osteoprotegerin yetmezliği ve karaciğer transplantasyonu öncesi veya sonrası steroid kullanılması gibi faktörler suçlanmıştır (6). Ayrıca kronik karaciğer hastalığında kemik mineral dansitesinin azalması azalmış mekanik strese (sağlıklı bireylere göre azalmış eksersiz ve kas aktivitesi), yetersiz beslenme, yetersiz vitamin D alınımlı, daha az güneşe maruziyet, ciltte artmış pigmentasyon artışına bağlı olarak deride vitamin D sentezinin azalması, daha az kalsiyum alınması ve yüksek miktarda fitat alınması gibi faktörler de suçlanmıştır (80,81). Lomber vertebraların DEXA ile incelemesinde ortalama T skoru primer biliyer sirozda (n=129) vakalarda -2,22, primer sklerozan kolanjitte (n=160) -1,93, kronik aktif hepatitte (n=199) -1,23 ve alkolik sirozda (n=59) -0,86 bulunmuştur (82). Daha önce nonalkolik steatohepatit ile kemik mineral dansitesi arasındaki ilişikiyi bildiren herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

Yaptığımız çalışmada diğer kronik karaciğer hastalıklarının aksine steatohepatitin kemik mineral dansitesini arttırıcı etkisi olduğunu saptadık. Ancak steatohepatitli grupta karaciğer biyopsisinde steatoz derecesi ve fibrosis evresiyle kemik mineral dansitesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Her iki gruptaki kadın ve erkek hastaları beraber değerlendirdiğimizde steatohepatitin hem lomber T skoru ($-0,77 \pm 1,25$ vs $-1,6 \pm 1,28$; $p=0.004$) ve lomber Z skorunun [$-0,44 \pm 1,38$ vs $(-1,1) \pm 1,19$; $p=0.011$] arttırıcı etkisinin olduğunu; ancak femur boynu kemik mineral dansitesi üzerinde ise istatistiksel olarak anlamlı artışa sebep olmadığını saptadık. Erkek ve kadın hastaları ayrı olarak değerlendirdiğimizde, erkeklerde femur boynunda kemik mineral dansitesinde anlamlı artışa sebep olurken, kadın hastalarda ise lomber vertebralarda mineral dansitesinde artışa sebep olduğunu saptadık. Hepatik osteodistrofi gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülen IGF-1 eksikliği, bilirubin artışı ve alkol tüketiminin steatohepatitli olgularımızın hiçbirinde olmaması, hiç bir vakada ileri evre karaciğer yetmezliğinin gelişmemiş olması ve BKİ'nin kontrol grubuna göre daha yüksek olması steatohepatitlilerde kemik mineral dansitesinin artışına sebep olmuş olabilir. Ayrıca steatohepatit grubunda yüksek serum

25-OH-Vit-D3 ($17,3 \pm 6,1$ vs $14,07 \pm 10,8$; $p=0.001$), total testosteron ($2,5 \pm 1,9$ vs $1,4 \pm 1,8$; $p=0.013$) ve yüksek serum DHEAS (190 ± 109 vs 137 ± 86 ; $p=0.02$) düzeyleri de artmış kemik mineral dansitesinden sorumlu olabilir. Steatohepatitin lomber vertebra ve femur boynu kemik mineral dansitesi üzerindeki etkisinin erkek ve kadınlarda farklı olması, iki cinsin vücut yapısının farklılığına bağlı olabilir. Steatohepatit ile kemik mineral dansitesi arasındaki ilişkinin daha geniş serili ve çok merkezli çalışmalarda araştırılması faydalı olabilir.

Çoğu NASH'li vakalar uzun süre nisbeten benign seyir gösterip histolojik olarak düşük fibrosis evresinde kalabildiği halde, bazılarında karaciğer sirozu ve onun komplikasyonları gelişebilir. Bazı vakalarda klinik seyrin oldukça benign ve diğer vakalarda ise ağır seyredip ileri evre fibrosis ve siroz gelişmesi karaciğer zedelenmesine neden olan olayların şiddetinin bireysel farklılıklar göstermesine veya bu zedelenmeyi arttıran ek risk faktörlerinin rol almasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Angulo ve grubunun 144 vakalık bir seride yaptığı çalışmada %26 vakada hiç fibrosis saptamazken, %37 vakada hafif fibrosis (evre 1) , %10 vakada orta (evre 2) ve %10 vakada ileri evre (evre 3) fibrosis ve %17 vakada siroz saptamıştır. Angulo ve grubu özellikle ileri yaş, yüksek BKİ ve diabetes mellitus varlığının fibrosisin ilerlemesinde önemli risk faktörleri olduğunu saptamıştır (14).

Bizim NASH'li hastalarımızın karaciğer biyopsisinde %32 olguda hiç fibrozis saptanmadığı halde, vakaların %47'sinde evre 1 fibrozis, %8'inde evre 2 ve %13 vakada evre 3 fibrosis saptandığı halde, hiçbir vakamızda siroz saptamadık. Angulo ve grubunun hasta popülasyonuna göre bizim hastalarımızın nispeten genç olması, Diabetes Mellitus oranının ve BKİ'lerinin nispeten düşük olmasından dolayı veya genetik ve/veya çevresel faktörlerden dolayı bizim hastalarımızın fibrozis evresi düşük saptanmış olabilir.

KAYNAKLAR

1. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649-57.
2. Wieckowska A, McCullough A, Feldstein A. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology* 2007;46:582-9.
3. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-95.
4. Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, Lim SK, et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med* 2004;164:2169-75.
5. Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, McDowall D, Eckstein RP, Posen S. Hepatic osteodystrophy. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone Gla-protein in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1989;96:213-221.
6. Smita Rouillard, Nancy E. Lane. Hepatic Osteodystrophy *Hepatology* January 2001
7. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434.
8. Manco M, Marcellini M et al. Correlation of serum TNF-alpha levels and histologic liver injury scores in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Pathol.* 2007 Jun;127(6):954-60.
9. Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:1114-22
10. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-7.
11. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988;27: 142-9.
12. Shen L, Fan JG, Shao Y, Zeng MD, Wang JR, Luo GH, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver among administrative officers in Shanghai: an epidemiological

survey. *World J Gastroenterol*;2003;9:1106-10.

13. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960-7.

14. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-9.

15. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.

16. Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, Kral JG, Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 May;84(5):1513-7.

17. Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity. Clinical, pathological, and biochemical considerations. *Pathol Annu* 1989;24 Pt 1:275-302.

18. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-23.

19. Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, Lim SK, et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med* 2004;164:2169-75.

20. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology.* 2003 Jun;37(6):1286-92.

21. Sorrentino P, Tarantino G, Conca P, Perrella A, Terracciano ML, Vecchione R Silent non-alcoholic fatty liver disease-a clinical-histological study .*J Hepatol.* 2004 Nov;41(5):751-7.

22. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study *Gastroenterology.* 2005 Jul;129(1):113-21.

23. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Cryptogenic cirrhosis and NAFLD: are they related?

Am J Gastroenterol. 2006 Mar;101(3):664-8. Epub 2006 Feb 8.

24. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990 Jan;11(1):74-80.

25. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ.

Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease.

Hepatology. 1999 Mar;29(3):664-9.

26. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, et al. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1224.

27. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42:132.

28. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, et al. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:57-69.

29. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:113.

30. Chalasani N. It remains unclear whether simple steatosis is truly benign. *AGA Perspectives* 2008; February/March 2008.

31. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009; 51:371.

32. Fassio E, Alvarez E, Domínguez N, et al. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004; 40:820.

33. Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:234.

34. Namikawa 35- Leclercq IA, Farrell GC, Schriemer R, Robertson GR. Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *J Hepatol* 2002;37:206-13.

35. Leclerc IA, Farrell GC, Schriemer R, Robertson GR. Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *J Hepatol* 2002;37:206-13.

36. Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, Guicciardi ME, Bronk SF, Rydzewski R, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF-alpha expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* 2004;40:185-94.
38. Day CP, James OF. Steatohepatitis: A tale of two "hits". *Gastroenterology* 1998;114:842-5.
39. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest.* 2004;114:147–152 .
40. Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P, Hernandez-Guerra M, Mayorga M, Dominguez-Diez A, et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 2001;34:1158-63.
41. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001;48:206-11.
42. McCuskey RS, Ito Y, Robertson GR, McCuskey MK, Perry M, Farrell GC. Hepatic microvascular dysfunction during evolution of dietary steatohepatitis in mice. *Hepatology* 2004;40:386-93.
43. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.*2002;123:745–750.
44. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis.* 2006;38:485–489.
45. Park SH, Kim PN, Kim KW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology.* 2006;239:105–112.
46. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1018.
47. Vuppalanchi R, Gould RJ et al. Clinical significance of serum autoantibodies in patients with NAFLD: results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research

network. *Hepatol Int.* 2011 May 10.

48. Cotler SJ, Kanji K, Keshavarzian A, et al. Prevalence and significance of autoantibodies in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin Gastroenterol* 2004;38:801-4.
49. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004; 53:413.
50. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:537.
51. Ratzliff V, Charlotte F, Bernhardt C, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *Hepatology* 2010; 51:445.
52. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2711.
53. Cuthbert JA, Pak CYC, Zerwekh JE, Glass KD, Combes B. Bone disease in primary biliary cirrhosis: increased bone resorption and turnover in the absence of osteoporosis or osteomalacia. *Hepatology* 1984;4:1-8.
54. Lalor BC, France MW, Powell D, Adams PH, Counihan TB. Bone and mineral metabolism and chronic alcohol abuse. *QJ Med* 1986;59:497-511
55. Bowman AR, Dass DA, Dissanayake IR. The role of testosterone in cyclosporin-induced osteopenia. *J Bone Miner Res* 1997;12:607-615.
56. Eriksen EF, Kassem M, Langdahl B. Growth hormone, insulin-like growth factors and bone remodeling. *Eur J Clin Invest* 1996;26:525-534.
57. Choudhary NS, Tomar NS, Chawla YK. Hepatic Osteodystrophy Is Common in Patients with Noncholestatic Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2011 May.
58. Miller PD, Bonnick SL, Rosen C. Guidelines for the clinical utilization of bone mass measurement in the adult population. *Calcif Tissue Int* 1995;57:251-252.
59. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990;31:82-87.

- 60.** Meys E, Fontanges E, Fourcade N, Thomasson A, Pouyet M, Delmas PD. Bone loss after orthotopic liver transplantation. *Am J Med* 1994;97:445-450.
- 61.** McDonald JA, Dunstan CR, Dilworth P, Sherbon K, Ross Sheil AG, Evans RA, McCaughan GW. Bone loss after liver transplantation. *Hepatology* 1991;14:613-619.
- 62.** Schreiber AJ, Simon FR. Estrogen-induced cholestasis: clues to pathogenesis and treatment. *Hepatology* 1983;3:607-613.
- 63.** Camisasca M, Crosignani A, Battezzati PM, Albisetti W, Grandinetti G, Pietrogrande L, Biffi A, et al. Parenteral calcitonin for metabolic bone disease associated with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:633-637.
- 64.** Valero MA, Loinaz C, Larrodera L, Leon M, Moreno E, Hawkins F. Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 1995;57:15-19.
- 65.** Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999 Sep;94(9): 2467-74.
- 66.** Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140:124.
- 67.** Weston SR, Leyden W, Murphy R, et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 41:372.
- 68.** Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ*. 2005 Mar 29;172(7):899-905.
- 69.** Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004;39:179-87.
- 70.** Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1316-20.

71. Andus T, Bauer J, Gerok W. Effects of cytokines on the liver. *Hepatology*. 1991 Feb;13(2):364-75.
72. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 2005 May;115(5):1111-9.
73. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 May;280(5):E745-51.
74. Schmid C Insulin-like growth factors. *Cell Biol Int*. 1995 May;19(5):445-57.
75. García-Galiano D, Sánchez-Garrido MA, Espejo I, Montero JLIL-6 and IGF-1 are independent prognostic factors of liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2007 Apr;17(4):493-503.
76. Völzke H, Nauck M, Rettig R, Dörr M, Association between hepatic steatosis and serum IGF1 and IGFBP-3 levels in a population-based sample. *Eur J Endocrinol*. 2009 Nov;161(5):705-13. Epub 2009 Aug 18.
77. Ichikawa T, Nakao K, Hamasaki K, Furukawa R, Role of growth hormone, insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3 in development of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int*. 2007 Jun;1(2):287-94.
78. Hay JE, Guichelaar MM. Evaluation and management of osteoporosis in liver disease. *Clin Liver Dis*. 2005 Nov;9(4):747-66, viii.
79. Carey EJ, Balan V, Kremers WK, Hay JE ,Osteopenia and osteoporosis in patients with end-stage liver disease caused by hepatitis C and alcoholic liver disease: not just a cholestatic problem. *Liver Transpl*. 2003 Nov;9(11):1166-73.
80. George J, Ganesh HK, Acharya S, Bandgar TR, Shivane V, Karvat A, Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009 Jul 28;15(28):3516-22.
81. Goswami R, Gupta N, Goswami D, Marwaha RK, Tandon N, Kochupillai N. Prevalence and significance of low 25-hydroxyvitamin D concentrations in healthy subjects in Delhi. *Am J Clin Nutr*. 2000 Aug;72(2):472-5.
82. Hay J, Guichelaar M, Egan K. Bone mineral density in the first decade after liver transplantation. *Hepatology* 1990;32:239.