



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI İLE
EPIKARDİYAL YAĞ DOKUSU KALINLIĞI, KAROTİS
İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE AORTİK PROPAGASYON
VELOSİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Ersin ÖZTÜRK

İÇ HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fatih ÖZÇİÇEK

ERZİNCAN

2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI İLE
EPIKARDİYAL YAĞ DOKUSU KALINLIĞI, KAROTİS
İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE AORTİK PROPAGASYON
VELOSİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Ersin ÖZTÜRK

İÇ HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fatih ÖZÇİÇEK

ERZİNCAN
2023

ETİK BEYAN

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, karotis intima media kalınlığı ve aortik propagasyon velositesi arasındaki ilişki” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından, 29/09/2022 tarihinde, “02/8” numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Ersin ÖZTÜRK

Tarih: 29.05.2023

İmza:

ÖNSÖZ

Aylardır ciddi emek, özveri ve titizlikle yapmaya çalıştığım tez çalışmamı tamamlamış olmamın gururunu yaşıyorum. Bu çalışmanın yapılabilmesi için değerli bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve ilgiyle bana yol gösteren, tez danışmanım hocam Sayın Prof. Dr. Fatih ÖZÇİÇEK'e ve tez çalışmasında yardımcı olan Doç. Dr. Muharrem Said COŞGUN, Doç. Dr. Sonay AYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Serhat HAYME'ye teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

İç hastalıkları asistanlık eğitimimin ilk gününden son gününe kadar mesleğimizde neler yapmamız nelere dikkat etmemiz gerektiğini anlatan, deneyimlerinden faydalandığım ve mesleki olarak bakış açımı zenginleştirebilmemde emeği geçen iç hastalıkları hocalarıma ve İç hastalıkları kliniğimizin tüm değerli uzmanlarına

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, bana destek ve motivasyon veren hayat arkadaşım eşim Gülay KIZILGÜN ÖZTÜRK'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ETİK BEYAN	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. TÜRKÇE ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	6
4.1.1 Tarihçesi	6
4.1.2 Tanımı	6
4.1.3 Epidemiyolojisi	7
4.1.4 Etyopatogenezi	7
4.1.5 Tanısı	9
4.1.6 Tedavisi	10
4.2 Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı	12
4.3 Karotis İntima Media Kalınlığı	13
4.4 Aortik Propagasyon Velositesi	15
5. GEREÇ VE YÖNTEM	16
5.1 Çalışma Grubunun Seçimi	16
5.2 Dışlama Kriterleri	16
5.3 Antropometrik ve Klinik Ölçümler	16
5.4 Laboratuvar ve Radyolojik Değerlendirme	17
5.1 İstatistiksel Değerlendirme	17
6. BULGULAR	19
7. TARTIŞMA	31
8. SONUÇ	36
9. KAYNAKLAR	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASLD: American Association for the Study of Liver Disease (Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği)

ADA: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)

APV: Aortik Propagasyon Velositesi

EASL: European Association for the Study of the Liver (Avrupa Karaciğer Çalışma Cemiyeti)

EYKD: Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı

DPP-IV: Dipeptidil Peptitaz-IV

FGF: Fibroblast Growth Faktör

Fxr: Farnesoid X Reseptör Ligandı

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptit

HCC: Hepatosellüler Karsinom

HCV: Hepatit C Virüsü

IU: international Unit-Uluslararası Ünite

KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

MAFLD: Metabolic Associated Fatty Liver Disease (Metabolik ilişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı)

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NASH: Nonalkolik Steatohepatit

NAYKH: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

PIVENS: Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis Study

PPAR - γ : Peroxisome Proliferator- Activated Receptor Gamma

SGLT-2: Sodyum-Glikoz Kotransporter Protein-2

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hepatosteatoz olan ve olmayan grupların VKİ değerlerinin dağılımı	26
Şekil 2. Hepatosteatoz olan ve olmayan grupların EYDK değerlerinin dağılımı ..	26
Şekil 3. Hepatosteatoz olan ve olmayan grupların KİMK değerlerinin dağılımı .	27
Şekil 4. Hepatosteatoz olan ve olmayan grupların APV değerlerinin dağılımı	27
Şekil 5. Hepatosteatoz derecesine göre VKİ değerlerinin dağılımı	28
Şekil 6. Hepatosteatoz derecesine göre EYDK değerlerinin dağılımı	28
Şekil 7. Hepatosteatoz derecesine göre KİMK değerlerinin dağılımı	29
Şekil 8. Hepatosteatoz derecesine göre APV değerlerinin dağılımı	29

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. NAYKH Aktivite Skoru	9
Tablo 2. Epikardiyal yağın lokal ve sistemik etkileri (29)	13
Tablo 3. Hepatosteatoz olan ve olmayan grupların demografik ve klinik bulguları	20
Tablo 4. Hepatosteatoz olan ve olmayan grupların laboratuvar verileri	22
Tablo 5. Yağlanma derecelerine göre grupların demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	23
Tablo 6. Karaciğer yağlanmasını etkileyen risk faktörlerini belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizine ait sonuçlar	30

1. TÜRKÇE ÖZET

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı İle Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı, Karotis İntima Media Kalınlığı ve Aortik Propagasyon Velositesi Arasındaki İlişki

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), kişide aşırı alkol tüketimi, karaciğerde yağlanmaya neden olacak başka bir hastalık, operasyon öyküsü veya ilaç kullanımı olmadan hepatositlerin %5'inden fazlasında hücre içi yağlanma olmasıdır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı Amerika'da Hepatit C (HCV) virüsüne bağlı karaciğer sirozundan sonra en sık karaciğer nakli nedenidir.

Kalp çevresinde biriken visseral yağ dokusunun özel bir formu olarak epikardiyal yağ dokusu (EYDK), fizyolojik koşullar altında, metabolik, termojenik (kahverengi yağ olarak) ve mekanik (kardiyo-koruyucu) özelliklere sahiptir. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve hacmi visseral yağ, koroner arter hastalığı, subklinik ateroskleroz, insülin direnci, metabolik sendrom ve kardiyak değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı; NAYKH'nin varlığı ve ilerlemesi ile ilişkili olan bir parametredir.

Karotis intima media kalınlığı (KİMK) ile kardiyovasküler hastalık (KVH) riski derecesi tahmin edilebilir. NAYKH ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi saptamak için KİMK kullanılabilir. Ateroskleroz arteriyel yapıların tamamını etkilediği için, takip ve tedavisinde periferik arterlerin seçimi daha konforludur.

Artan arter sertliği, artan akış direnci ile akış yayılma hızını azaltabilir. Buna dayanarak aortik propagasyon velositesi (APV), basit, invaziv olmayan tekrarlanabilir bir teknik olarak arteriyel sertliği belirlemek için kullanılabilir. Aortik propagasyon velositesi ile koroner arter hastalığı şiddeti arasında ters bir korelasyon mevcuttur. Ayrıca APV ile KİMK arasında da ilişki bulunmuştur.

Amaç: Çalışmanın amacı NAYKH ile EYDK, KİMK ve AVP arasındaki ilişki olup olmadığını saptamaktır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli noninvaziv parametre yoktur. Çalışacağımız parametreler aynı zamanda ateroskleroz ile ilişkili parametrelerdir. Çalışma tanımlayıcı olarak planlanmıştır. Çalışmamıza Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde iç hastalıkları kliniğine rutin kontrol amacı ile başvurup kan tetkikleri ve abdomen ultrasonografi (USG) yapılan 18 yaş üzeri 216 hasta dahil edilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya katılan bireylerin yaş, cinsiyet, EYDK, KİMK, APV, NAYKH Fibrozis Skoru, vücut kitle indeksi (VKİ), bel ve kalça çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, mitral E/ A oranı, aortik strain, aortik distensibilite, aortik stiffness index ve bazı laboratuvar parametreleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Elde edilen verilere göre, hepatosteatoz olmayan bireylerin EYDK ortalaması $3,9 \pm 0,8$ mm iken, hepatosteatoz olanların ortalaması $5,1 \pm 0,7$ mm olarak saptanmış ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Hepatosteatoz olmayan bireylerin KİMK ortalaması $0,82 \pm 0,12$ mm olup, hepatosteatoz olanlarda bu değer $1,01 \pm 0,12$ olarak tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Hepatosteatoz olmayan bireylerin APV ortalaması $56,4 \pm 7,9$ cm/sn iken, hepatosteatoz olanların APV ortalaması $43,8 \pm 7,9$ cm/sn olarak saptanmıştır ($p < 0,001$). Hepatosteatoz olmayan ve olan grupların demografik özellikleri karşılaştırıldığında bel ve kalça çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, VKİ, NAYKH fibrozis skoru, aortik distensibilite, aortik stiffness indeks, aortik strain değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Grupların laboratuvar tetkikleri karşılaştırıldığında ise glukoz, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliserid, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT) ve ürik asit değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Hepatosteatoz derecelerine göre bakıldığında, grupların VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, kan basıncı, NAYKH fibrozis skoru, aortik distensibilite, KİMK, EYDK, aortik strain, aortik stiffness, APV, trigliserid değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Regresyon analizinde ise VKİ'deki artışın hepatoosteatozu 1,29 kat, EYDK'daki artışın ise hepatosteatozu 5,49 kat artırdığı saptanmıştır.

Sonuç: NAYKH ile KİMK, EYDK ve APV arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. NAYKH'nı öngördüren parametreler olarak VKİ ve EYDK tespit edilmiştir. NAYKH karaciğerde siroz ve HCC riskinde artışa neden olmaktadır. Ek olarak, NAYKH'nın ateroskleroz ve KVH ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu yüzden erken tanı ve tedavisi önemlidir. Noninvaziv yöntemler olan EYDK, KİMK ve APV gibi parametrelerle NAYKH tanısı olan hastaların ateroskleroz ve KVH riski açısından değerlendirilmesi faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH), Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı (EYDK), Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK), Aortik Propagasyon Velositesi (APV)

2. ABSTRACT

The Relationship Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Epicardial Adipose Tissue Thickness, Carotid Intima Media Thickness, and Aortic Propagation Velocity

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the presence of intracellular fat deposition in more than 5% of hepatocytes without excessive alcohol consumption, another disease that will cause fatty liver, a history of operation or drug use. Nonalcoholic fatty liver disease is the most common cause of liver transplantation in the United States, after hepatitis C (HCV) virus-induced liver cirrhosis.

Epicardial adipose tissue (EAT), as a special form of visceral adipose tissue accumulating around the heart, has metabolic, thermogenic (as brown fat) and mechanical (cardioprotective) properties under physiological conditions. Epicardial adipose tissue thickness (EATT) and volume have been associated with visceral fat, coronary artery disease, subclinical atherosclerosis, insulin resistance, metabolic syndrome, and cardiac changes. Epicardial adipose tissue thickness is a parameter associated with the presence and progression of NAFLD.

The degree of cardiovascular disease (CVD) risk can be predicted by carotid intima-media thickness (CIMT). CIMT can be used to determine the relationship between NAFLD and cardiovascular disease. Since atherosclerosis affects all arterial structures, the choice of peripheral arteries is more comfortable in the follow-up and treatment.

Increased arterial stiffness can reduce flow propagation velocity with increased flow resistance. Based on this, aortic propagation velocity (APV) can be used to determine arterial stiffness as a simple, non-invasive and reproducible technique. There is an inverse correlation between aortic propagation velocity and the severity of coronary artery disease. In addition, a relationship has been found between APV and CIMT.

Objective: The aim of the study is to determine whether there is a relationship between NAFLD and EATT, CIMT and AVP. There are not enough noninvasive parameters to show the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and the risk of atherosclerosis and cardiovascular disease. The parameters we studied are also the parameters associated with atherosclerosis. The study was planned as descriptive. Our study included 216 patients over the age of 18 who presented to the internal medicine clinic of Erzincan Binali Yıldırım University Faculty of Medicine Mengücek Gazi Training and Research Hospital for routine control and performed blood tests and abdominal ultrasonography (USG).

Materials and Methods: Age, gender, EATT, CMT, APV, NAFLD Fibrosis Score, body mass index (BMI), waist and hip circumference, systolic and diastolic blood pressure, mitral E/A ratio, aortic strain, aortic distensibility, aortic stiffness index and some laboratory parameters of the individuals participating in the study were compared.

Results: According to the data obtained, the mean EATT of individuals without hepatosteatosi was 3.9 ± 0.8 mm, while the mean of those with hepatosteatosi was 5.1 ± 0.7 mm, and a significant difference was found between the two groups ($p < 0.001$). The mean CMT of individuals without hepatosteatosi was 0.82 ± 0.12 mm, and this value was found to be 1.01 ± 0.12 mm in patients with hepatosteatosi. ($p < 0.001$). While the mean APV of individuals without hepatosteatosi was 56.4 ± 7.9 cm/sec, the mean APV of those with hepatosteatosi was 43.8 ± 7.9 cm/sec ($p < 0.001$). When the demographic characteristics of the groups with and without hepatosteatosi were compared, a statistically significant difference was found between waist and hip circumference, systolic and diastolic blood pressure, BMI, NAFLD fibrosis score, aortic distensibility, aortic stiffness index, and aortic strain values. When the laboratory tests of the groups were compared, there was a significant difference between glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), triglyceride, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamyl transferase (GGT) and uric acid values. Considering the degrees of hepatosteatosi, a significant difference was found between the groups' BMI, waist circumference, hip circumference, blood pressure, NAFLD fibrosis score, aortic distensibility, CMT, EATT, aortic strain, aortic stiffness, APV, and triglyceride values. In the regression analysis, it was determined that an increase in BMI increased hepatosteatosi 1.29 times, and an increase in EAT increased hepatosteatosi 5.49 times.

Conclusion: A significant correlation was found between NAFLD and CMT, EATT and APV. BMI and EATT were determined as parameters predicting NAFLD. NAFLD causes increased risk of liver cirrhosis and HCC. In addition, NAFLD is known to be associated with atherosclerosis and CVD. Therefore, early diagnosis and treatment is important. It may be useful to evaluate patients with NAFLD diagnosis in terms of atherosclerosis and CVD risk with parameters such as EATT, CMT and APV, which are noninvasive methods.

Keywords: Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), Epicardial Adipose Tissue Thickness (EATT), Carotid Intima Media Thickness (CMT), Aortic Propagation Velocity (APV)

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), kişide aşırı alkol tüketimi, karaciğerde yağlanmaya neden olacak başka bir hastalık, operasyon öyküsü veya ilaç kullanımı olmadan hepatositlerin %5'inden fazlasında hücre içi yağ birikmesi ile tanımlanan bir karaciğer hastalığıdır (1, 2). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı Hepatit C virüsünden (HCV) sonra Amerika'da en sık karaciğer nakli nedenidir ve her geçen gün dünyada sıklığı artmaktadır (3).

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (EYDK), koroner arterleri doğrudan etkileyebilen önemli bir biyoaktif molekül kaynağı olarak kabul edilir ve hem koroner stenozun hem de miyokardiyal iskeminin varlığı ile ilişkilidir (4). İnsan epikardiyal yağ dokusu, özellikle kardiyovasküler risk açısından potansiyel bir parakrin ve/veya endokrin doku olarak tanımlanmaktadır (5).

Karotis intima media kalınlığı (KİMK) ateroskleroz ile ilişkili olan, kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin etkisinin değerlendirilmesi amacı ile kullanılan bir parametredir (6). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarda da KİMK'de artış tespit edilmiştir ancak bu artışın diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, obeziteye sekonder nedenlere bağlı olabileceği de düşünülmüştür (7).

Ateroskleroz arteriyel duvarda sertleşme ve kalınlaşmaya neden olarak arteriyel direnci artırır (8). Artmış aortik direnç de arteriyel lümen içindeki akım yayılma hızında azalmaya sebebiyet verir. Yapılan çalışmalarda Aortik propagasyon velositesi (APV) ile koroner arter hastalığı şiddeti arasında ters bir korelasyon olduğu saptanmıştır (9). Ayrıca APV ile karaciğer yağlanması arasında da ilişki olduğu bildirilmiştir (10).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli noninvaziv parametre yoktur (5).

Çalışmamızda, NAYKH olan ve olmayan grupların klinik, demografik, laboratuvar verileri ve ekokardiyografik bulguları karşılaştırıldı. Bu bulgular yardımıyla, kardiyovasküler ve karaciğer kaynaklı morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak görülen NAYKH'nın epikardiyal yağ doku kalınlığı, karotis intima media kalınlığı ve aortik propagasyon velositesi gibi aterojenik parametreler ile ilişkisini ve bu parametrelerden hangilerinin NAYKH açısından daha değerli bir öngördürücü olduğunu tespit etmeyi amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

4.1.1 Tarihçesi

Yetersiz beslenme, aşırı alkol alımı, obezite, fiziksel hareketsizlik, aşırı yağlı yiyecek ve karbonhidrat tüketimi ile ilişkili yağlı karaciğerin klinikopatolojik kayıtları 19. yüzyılın başlarına kadar uzanmaktadır. Karaciğer yağlanması 1836 yılında İngiliz Doktor Thomas Addison tarafından bahsedilmesine rağmen nonalkolik karaciğer yağlanması 20. Yüzyılda tanımlanmıştır. 1979'da Michael Adler ve Fenton Schaffner tarafından nonalkolik fibrozis, inflamasyon veya siroz olan yağlı karaciğer hastalığı rapor edilmiştir. Nonalkolik steatohepatit (NASH) terimi ilk olarak 1980 yılında Ludwing tarafından tanımlanmıştır (11, 12).

4.1.2 Tanımı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı alkol tüketimi olmaksızın ve karaciğer yağlanmasına neden olabilecek hastalıkların bulunmadığı karaciğerde fibrozis, balon dejenerasyonu ile %5'den fazlasında hücre içi yağ birikmesinin olduğu durumdur (2, 11, 13). Aşırı alkol tüketimi de dâhil olmak üzere benzer hepatik histolojiye yol açan diğer etiyolojiler (viral hepatit; Wilson hastalığı, hemokromatoz, otoimmün hepatit, kolestatik karaciğer hastalığı ve diğer kronik karaciğer hastalıkları ile açlık, lipodistrofi, Çölyak hastalığı, Cushing hastalığı ve kortikosteroidler, metotreksat, diltiazem, oksaliplatin, amiodaron, izoniazid, yüksek düzeyde aktif anti-retroviral tedavi vb. ilaçlar) ekarte edilmelidir. NAYKH tanısının bir bileşeni olarak erkekler için 30 g/gün'den az ve kadınlar için 20 g/gün'den az alkol alımını gerektiren kriterlerin kullanılmasını önermektedir (14)

Nonalkolik steatohepatit; karaciğerde herhangi bir lob infiltrasyonu ile karaciğer yağlanmasının histolojik bulgularının görüldüğü hepatosit balon dejenerasyonudur (12, 14).

Son yıllarda NAYKH teriminin MAFLD (Metabolic Associated Fatty Liver Disease) olarak da adlandırıldığına dikkat etmek önemlidir. MAFLD tanısı için alkol tüketimi veya diğer eşlik eden karaciğer hastalıklarından bağımsız olarak bir dizi yeni pozitif kriter önerilmektedir. MAFLD'nin pozitif teşhisi için önerilen kriterler, aşağıdaki üç kriterden birine, yani aşırı kilo/obezite, tip 2 diabetes mellitus ya da metabolik disregülasyon varlığına ek olarak karaciğerde yağ birikiminin (hepatik steatoz) histolojik (biyopsi), görüntüleme veya kan biyobelirteç kanıtlarına dayanmaktadır (13, 15).

4.1.3 Epidemiyolojisi

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı HCV'ye bağlı karaciğer sirozundan sonra Amerika'da en sık karaciğer nakli nedenidir. HCV tedavisinde olumlu sonuçlar elde edildiği için gelecekte en sık karaciğer transplantasyon nedeninin NAYKH olması öngörülmektedir (3).

Wong ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde 2004'ten 2013'e kadar NASH tanısı olan karaciğer transplantasyonu bekleyen yetişkinlerin sayısı neredeyse üç katına çıkmıştır (3). Ülkemizde NAYKH'nin genel popülasyonda sıklığını belirten büyük çaplı epidemiyolojik veri bulunmamaktadır.

4.1.4 Etyopatogenezi

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkolsüz yağlı karaciğerden NASH'e, ilerlemiş fibroze, siroza ve son olarak hepatosellüler karsinomaya (HCC) kadar geniş bir klinik spektrumu kapsar (14). NAYKH için iyi bilinen risk faktörlerinden bazıları erkek cinsiyet, obezite, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, metabolik sendrom ve polikistik over sendromudur. Hipotiroidizm, obstrüktif uyku apnesi, hipopituitarizm, hipogonadizm, pankreatikoduodenal rezeksiyon ve psoriasis gibi hastalıkların da NAYKH ile ilişkili olduğu bulunmuştur (16, 17). Yaş arttıkça NAYKH prevalansı da artmaktadır. Bu durumun nedeni yaş arttıkça metabolik sendromun da artmasıdır (18). Diyet alışkanlıkları, hepatik trigliserid birikimini ve antioksidan metabolizmayı modüle ederek doğrudan ve ayrıca insülin duyarlılığını ve postprandial trigliserid metabolizmasını etkileyerek dolaylı olarak steatohepatiti teşvik edebilir (17, 19).

Hepatositlerin yanı sıra kaslardaki ve yağdaki hücrelerin uygun insülin etkilerini göstermemesine insülin direnci denir. Bu nedenle, genel popülasyonla karşılaştırıldığında, insülin direnci olan hastalar kan şekerini metabolize etmekte güçlük çekerler, bu da pankreasın glukozun hücrelere girişini kolaylaştırmak için daha fazla insülin üretmesine neden olur (20). İntrahepatik trigliserid; lipoliz, adipoz doku insülin direnci, trigliserid konsantrasyonları ve artmış doymuş/doymamış serbest yağ asidi oranı ile pozitif olarak ilişkilidir. Kontrollerle karşılaştırıldığında visseral yağ, NAYKH'de (zayıf bireyler dahil) daha yüksek olup, fibroz evresi ile artmaktadır ve karaciğer, kas ve yağ dokusunda insülin direnci, artan lipoliz ve azalan adiponektin seviyeleri ile ilişkilidir. Sonuç olarak visseral yağ birikiminin karaciğere yakın konumu göz önüne alındığında NAYKH için ana risk faktörlerinden biri olduğu düşünülmüştür (21). Day ve arkadaşları hepatosteatozun

patogenezini açıklamak için 25 yıl önce çift vuruş hipotezini sunmuşlardır. İlk vuruş; hepatositlerdeki insülin direnci ve aşırı yağ alımının rol aldığı hepatositlerdeki lipid birikimi (hepatik makroveziküler steatoz) tarafından tetiklenir. Bu durumda oksidatif stres, hastalığa duyarlılığı artıran genetik polimorfizmler, kupffer hücreleri tarafından proinflamatuvar sitokinlerin veya adipositlerden adipokinlerin salınmasıyla inflamatuvar yolların aktivasyonu, düzensiz hepatosit apoptozu ve hepatik stellat hücre aktivasyonu ikinci vuruş olarak adlandırılan diğer zararlı faktörlere karşı karaciğerin savunmasızlığını artıracaktır. Bu ilerleme, hepatosit apoptozu, karaciğer iltihabı ve fibrojeniz ile ilişkili kademeli karaciğer hasarını içerir. Fibrozis periportalden köprü fibrozisine ilerler ve sonunda karaciğer yetmezliği ile sirotik süreç ve son olarak hepatokarsinogeneze kadar ilerleyen bir sonuç ortaya çıkabilir (22, 23).

Hem yüksek yağlı yiyeceklerin hem de şekerlerin aşırı tüketilmesinin, beynin aşermelerin gelişmesinden sorumlu bir bölgesi olan akumbens çekirdeğindeki opioid ve dopamin reseptörlerini aktive etmesiyle ilişkilendirilmiştir (24). Ek olarak, ana besin kaynağı fruktoz olur ise, beynin motivasyon ve ödülünden sorumlu bölgelerine serebral kan akışını artırır ve glukoz ile karşılaştırıldığında tokluğu azaltmada başarısız olur (25). Bağırsak kaynaklı hormonlara ek olarak, adipoz kaynaklı hormonlar leptin ve adiponektinin NAYKH patogenezinde rol oynadığından şüphelenilmektedir. Leptin öncelikle gıda alımını azaltmak ve enerji harcamasını artırmak için merkezi olarak hareket eder. Adiponektin hepatik insülin duyarlılığını artırır ve vücut yağını azaltır. NAYKH hastalarında leptin seviyeleri yükselir, bu da leptin direncinin olası bir katkısını düşündürür. Adiponektin seviyeleri ise düşüktür ve obez hastalarda NASH riskini bağımsız olarak tahmin eder (26, 27).

Yüksek doymuş yağ, düşük lif ve karbonhidrat açısından zengin diyetlerin tümü NAYKH riski ile ilişkilendirilmiştir (28). NAYKH'nın artan bağırsak geçirgenliği ile ilişkili olduğuna ve bu anormalliğin hastalarda artan ince bağırsak aşırı bakteriyel çoğalma prevalansı ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Artmış geçirgenlik, bağırsaktaki hücreler arası sıkı bağlantıların bozulmasından kaynaklanıyor gibi görünmektedir ve hepatik yağ birikiminin patogenezinde önemli bir rol oynayabilir (29).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkili HCC, özellikle siroz yokluğunda ortaya çıkabileceği için artan bir endişe kaynağıdır (30). Obezite, tip 2 diyabet, ileri yaş, erkek cinsiyet ve belirli gen polimorfizmleri HCC riskinin artmasıyla ilişkilidir. Bununla birlikte, sirotik olmayan NAYKH'lı hastalarda HCC sürveyansının mortaliteye yararı ve maliyet etkinliği henüz belirlenmemiştir ve şu anda herhangi bir kılavuz tarafından önerilmemektedir

(31). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının ilerlemesi durumunda dekompanseasyon ve HCC geliştirme riskinin HCV'li hastalardan daha düşük olabileceği düşünülmektedir (1).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının küresel yaygınlığı %25,2'dir. En yüksek yaygınlık Orta Doğu ve Güney Amerika'da iken, en düşük yaygınlık Afrika'dadır (18). Amerika Birleşik Devletleri popülasyonuna dayalı yapılan bir metaanalizde, Hispaniklerin en yüksek ve Hispanik olmayan siyahların en düşük NAYKH prevalansına sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışmadaki ortak tema, Hispaniklerin diğer etnik gruplardan daha fazla karbonhidrat tüketmesidir (17).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının genetik geçiş ile de olduğu saptanmıştır. PNPLA3'ün, TM6SF2 ve HSD17B13'ün önemli katkılarıyla, NAYKH'nın tüm histolojik spektrumu için genom çapında anlamlılık seviyelerinde bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. PYGO1, Wnt sinyal yolağının NAYKH patogeneğinde ilgili olabileceğini öne süren yeni bir steatoz düzenleyicisidir (32).

4.1.5 Tanısı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının onaylanmış etkili tedavisi olmaması ve maliyeti nedeniyle toplum taraması önerilmemektedir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığını doğru bir şekilde teşhis etmek için altın standart, karaciğer biyopsilerinin patolojik değerlendirmesidir; bununla birlikte, bu tür invaziv bir teknikten kaçınmak için çok sayıda NAYKH belirteci araştırılmaktadır (21, 33, 34).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı histolojik evrelemesi için NAYKH Aktivite Skoru kullanılır. NASH'ın histolojik tanısı için NAYKH Aktivite Skorunun eşik değerleri ≥ 5 'i kullanılmaktadır (35).

Tablo 1. NAYKH Aktivite Skoru

Yağlanma yüzdesi	Lobüler inflamasyon	Karaciğer hücre hasarı
<%5 0	Yok 0	Yok 0
%5-33 +1	200× alan başına 1 odak +1	Birkaç balon hücre +1
%34-66 +2	200× alan başına 2-4 odak +2	Çok sayıda balon hücre ve belirgin balonlaşma +2
>%66 +3	200× alan başına >4 odak +3	

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) spektroskopi yağlanmanın saptanmasında, MRG elastografi fibrozisin teşhis edilmesinde en güvenilir yöntemdir. Ancak maliyetli olması nedeni ile ultrasonografi (USG), NAYKH taramasında ilk tercih edilen yöntemdir. Görüntüleme testlerine ek olarak antropometrik ölçümler ve laboratuvar testleri ile de NAYKH ve fibrozis hakkında tahminde bulunulabilir (36).

American Diabetes Association (ADA) 2022 kılavuzu tip 2 diyabetik ve prediyabetik bireylerde NAYKH taraması önermektedir (37).

4.1.6 Tedavisi

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı metabolik sendromun risk faktörleri ile ilişkili olduğu için tedavide öncelikle hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin direnci ve diyabet tedavi edilmelidir (36). Tedavide öncelikle yaşam tarzı değişikliği ve egzersiz önerilir. European Association for the Study of the Liver (EASL) 2016 kılavuzunda Akdeniz diyeti ve fruktoz içeren gıdalardan kaçınılması önerilmektedir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve NASH için onaylanmış farmakolojik tedaviler yoktur ancak faz 3 çalışmasında olan ilaçlar mevcuttur. EASL tarafından seçilmiş hastalar için yalnızca E Vitamini ve peroksizom proliferatör aktive edici reseptör-gama (PPAR- γ) ligandı pioglitazon önerilmektedir. NASH ve dekompanse sirozu olan hastalarda kardiyovasküler risk mevcut ise statinler güvenle kullanılabilir (36).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan tüm hastalarda tedavi aşağıdaki üç bileşeni içermelidir (36, 38):

1. Ortalama günlük kalori alımını en az 500-1000 kilokalori azaltmayı amaçlayan Akdeniz diyeti,
2. Vücut ağırlığının en az %3-5'ini kaybetmeyi amaçlayan diyet ve fiziksel aktivite ile sağlanan kilo kaybı,
3. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkili ilerlemiş kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda haftada 150-200 dakikayı hedefleyen orta düzeyde fiziksel aktivite.

2010 yılında, E vitamini ile ilgili şimdiye kadarki en büyük randomize çalışma olan PIVENS (Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis) çalışması yayınlanmış olup, çalışmaya biyopsi ile kanıtlanmış NASH'li ancak diyabeti olmayan 247 yetişkin dâhil edilmiş ve E Vitamini (günde bir kez 800 IU) ile plasebo karşılaştırılmıştır. E vitamini tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde NASH iyileşmesi sağlamış ancak fibrozisin derecesi değişmemiştir (39). Günlük E vitamini düzeyi 30 IU olduğu için

fazla miktarda E vitaminine bağı mortalitede artış olabileceği konusunda endişeler mevcuttur. E Vitamininin olası yan etkileri arasında artmış kanama riski, prostat kanseri, kalp yetmezliği ve hemorajik inme yer alır ve bunlar nadiren görülseler de hasta ile tartışılmalıdır (40).

EASL kılavuzu Pioglitazon'un NASH ve belirgin fibrozu olan diyabet tanılı hastaların tedavisinde kullanılabileceğini belirtmiştir. Glitazonların osteoporoz, kilo alımı gibi yan etkileri olduğu için diyabet tanısı olmayan NAYKH tedavisinde kullanımı önerilmemiştir (36). American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), pioglitazonun tip 2 diyabeti olan ve olmayan, biyopsi ile kanıtlanmış NASH hastalarının tedavisinde karaciğer histolojisinin iyileştiğini bildirmektedir. Bu yüzden bu hastalarda kullanılabileceğini ancak tedaviye başlamadan önce risklerin ve faydaların hasta ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ifade etmektedir (16).

Glukagon benzeri peptit agonistleri (GLP-1) insülini salgılatan, glukagonu baskılayan ve iştahı azaltan ilaçlardır. İlk olarak 2005 yılında tedavi onayı alan inkretinlerin NAYKH ve NASH'i iyileştirdiği mekanizmalar tamamen açık değildir. Küçük çaplı yapılan çalışmalarda liraglutid tedavisi alan birçok hastada yağlanma ve balonlaşmada iyileşme görülmüş, ancak inflamasyon veya fibroz üzerinde iyileşme görülmemiştir. Bununla birlikte, liraglutide ile tedavi edilen hastalarda fibrozisin ilerleme olasılığı daha düşük saptanmıştır (41).

Dipeptidil peptidaz-IV (DPP-IV) inhibitörlerinin etkisini araştıran çalışmaların hepsi hayal kırıklığı yaratan sonuçlar göstermiştir ve bu nedenle DPP-IV inhibitör tedavisi NAFLD hastaları için önerilmemektedir (36, 38).

Sodyum-glikoz ko-transporter protein-2 (SGLT-2) inhibitörlerini araştıran çalışmalarda karaciğer transaminazlarında azalma ve görüntülemeye dayalı biyobelirteçlerde iyileşme gösterilmiştir. SGLT-2 inhibitörleri sadece diyabetik NAYKH hastalarında değil, diyabeti olmayan NAYKH hastalarında da bir tedavi seçeneği olabilir fakat bu öneriyi doğrulamak için büyük çaplı randomize çalışmalar yapılması gereklidir (38, 42).

Farnesoid X reseptör ligandı, üzerinde agonistik etkisi olan sentetik safra asididir. Yapılan çalışmada hastaların yaklaşık %25'inde NASH rezolüsyonu sağlanmış ve fibrozis kötüleşmemiştir. Histolojik olarak NASH özellikleri düzelmesine rağmen ilacın uzun süreli yararları ve güvenilirliği hakkında tartışmalar mevcuttur. Kaşıntı ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolestrol artışına neden olur ve maliyetli bir ilaçtır. İlacın kullanım endikasyonu primer biliyer kolanjittir ve NAYKH'de endikasyon alamamıştır (43).

FGF (Fibroblast growth factor)-19 mimetikleri, FGF-21 mimetikler, ile NAYKH tedavisi için çalışmalar mevcut olup tedaviye anlamlı yanıt alınamamıştır (44, 45).

NAYKH/NASH'li morbid obez hastalarda, bariatrik cerrahi NASH'de ve/veya fibrozisde düzelmeye yol açabilir. Bunun nedeni, bariatrik cerrahiden sonra tip 2 diyabetin yüksek remisyon oranları olabilir. Ayrıca, bariatrik cerrahi ile glisemik kontrolün önemli ölçüde iyileştiği görülmektedir. Ek olarak, lipid metabolizması ve inflamatuvar aktivite üzerindeki olumlu etkilerin, NAYKH'nın şiddeti üzerindeki olumlu etkilere katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte ve daha da önemlisi, NASH kendi başına henüz bariatrik cerrahi için yerleşik bir endikasyon değildir (46).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireyler tedavi edilmezse kardiyovasküler hastalık, malignite ve karaciğerle ilişkili morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altındadır (1).

4.2 Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı

Epikardiyal yağ dokusu ve karın içi yağın her ikisi de embriyonik aşamada kahverengi yağ dokusundan oluşur. Kalp çevresinde biriken visseral yağ dokusunun özel bir formu olarak, epikardiyal yağ dokusu, fizyolojik koşullar altında, metabolik, termojenik (kahverengi yağ olarak) ve mekanik (kardiyo-koruyucu) özelliklere sahiptir. Epikardiyal yağın kahverengi yağ dokusuna benzer şekilde işlev gördüğü ve miyokardiyuma doğrudan ısı sağladığı öne sürülmüştür (47, 48). Epikardiyal yağ dokusu miyokardiyum ve perikardiyum arasında kalpten ayrılmasını sağlayan bir fasya tabakası olmadan kalbin etrafını sarar (49). Koroner aterosklerotik plağın, epikardiyal yağ dokusu birikintileri ile temas halinde olan arteriyel tarafta daha belirgin olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (48).

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve hacmi visseral yağ, koroner arter hastalığı, subklinik ateroskleroz, insülin direnci, metabolik sendrom ve kardiyak değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir (47, 50).

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı; NAYKH'nin varlığı ve ilerlemesi ile ilişkili olan bir parametredir. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ayrıca NAYKH olan bireylerde serum karaciğer enzimleri düzeyleri, hepatik steatoz ve fibroz ile ilişkilidir. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı daha yüksek olan bireylerde NAYKH açısından daha yoğun bir takibe ihtiyaç olabilir (51).

Tablo 2. Epikardiyal yağın lokal ve sistemik etkileri (29)

Lokal koruma fonksiyonları
• Miyokardın serbest yağ asidi kaynağıdır. • Miyokardiyumdaki toksik serbest yağ asitlerine karşı tampon görevi görür. • Potansiyel olarak miyokardiyuma ısınma sağlar. • Kalp kasılmaları sırasında koroner arteri torsiyona karşı korur. • Kardiyoprotektif adipokinlerin parakrin salgılanmasında rol alır.
Lokal zararlı işlevler
• Miyokardiyal yağ asit infiltrasyonuna neden olur. • Sol ve sağ ventrikül hipertrofisine katkıda bulunur. • Sol ve sağ ventrikül diyastolik dolumunu fiziksel olarak engeller. • Atriyal dokudaki elektromekanik değişikliklerde rol alır. • Pro-aterojenik ve proinflamatuvar adipokinlerin parakrin salgılanmasında rol alır.
Sistemik zararlı fonksiyonlar
• Kalp yetmezliği • İnsülin direnci • Metabolik sendrom • Atriyal fibrilasyon • Koroner ateroskleroz • Karaciğer yağlanması

4.3 Karotis İntima Media Kalınlığı

Ana karotis arter, internal karotis arter ve eksternal karotis arterden oluşur. Sağ ana karotis arter brakiyosefalik arterden ayrılırken, sol ana karotis arter arkus aortadan çıkar. Ana karotis arterlerin her ikisi de C4 hizasında eksternal ve internal karotis dallarına ayrılır. İnternal karotis arter intrakraniyal yapıları beslediği için hayati öneme sahiptir (52).

Aterosklereoz sistemik ve kronik bir hastalıktır. LDL-kolesterolün endotelden sızması, intimada LDL birikmesi ve sonrasında oksidatif ve enzimatik süreçler olarak tarif edilmiştir (53). Bu nedenle, arter duvarlarının intima-media kompleksi, ateroskleroz patogeneğinde

önemli bir rol oynar ve hastalığın gelişimindeki farklı aşamaları yansıtabilir. Aterosklerozun erken evrelerinde medial hücrelerin hipertansif hipertrofik bir tepkisi gözlemlenebilir (karotis intima media kalınlığı ile ölçülür). Karotis plak oluşumu ise sıklıkla inflamasyon, oksidasyon, endotel disfonksiyonu ve/veya düz kas hücresi proliferasyonunun neden olabileceği aterosklerozun sonraki aşamalarında görülür (54). Artmış bir KİMK tipik olarak ana karotis arterde görülürken, karotis plak oluşumu karotis bifurkasyonu veya internal karotis arterde daha sık görülür. Karotis bifurkasyonu veya internal karotis arterde plak oluşumu daha çok hiperlipidemi ve miyokard infarktüsü ile ilişkilidir, ana karotis arterde görülen artmış KİMK ise hipertansiyon ve inme ile daha güçlü bir ilişki gösterir (55). Subklinik ateroskleroz karotis intima media kalınlığında artışa yol açabilir. Ayrıca KİMK ile kardiyovasküler hastalık riski derecesi tahmin edilebilir (6). Karotis ve femoral arterler yüzeysel seyrettiği için görüntülenmesi daha kolaydır. Ultrasonografi ile çok sayıda hastada karotis intima media kalınlığı düşük maliyetle ölçülebilir. Karotis intima media kalınlığı ölçümü her geçen gün kullanımı artan bir parametre haline gelmiştir (56). KİMK ölçümü, bir klinisyeni ilaçla müdahale etmeye ve birincil korumada ve aterosklerotik hastalığın ilerlemesi ve yayılmasına dair kanıt bulunan aterosklerotik hastalığı olan hastalarda risk faktörlerinin daha agresif tedavisini kullanmaya yönlendirebilir. Asemptomatik hastaların uzun süreli izlemlerinde koroner arter hastalığı ve serebrovasküler olay riskinde artış olduğu saptanmıştır (57, 58).

Ultrasonografi ile arterin intima ve media kısımlarının ekojenite farkı saptanamadığı için kalınlıkları tek başına ölçülemez. Normal karotis arter duvarına gri skalada (B-mode) USG ile bakıldığında paralel iki tane ekojenik çizginin ortasında hipo veya anekoik alan bulunur. Damar lümenine bakan ekojenik çizgi intima-media interfazını, hipo veya anekoik alan media adventisya interfazını gösterir. Karotis intima media kalınlığı bu çizgiler arasındaki uzaklığın bilateral ve birden fazla bölgede ölçülmesi ile hesaplanır. İntimal kalınlaşma genellikle ateroskleroza bağlı iken, media kalınlaşmasının esas nedeni düz kas hipertrofisidir (57, 58).

Yetişkinlerde ortalama KİMK değerleri 650-900 µm civarındadır ve ortalama olarak yılda 0-40 µm oranında artar (59).

NAYKH ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi saptamak için koroner arter kalsifikasyon skoru ve KİMK kullanılabilir. Koroner arter kalsifikasyon skoru bilgisayarlı tomografi ile yapılan bir işlem olduğu için takip ve taramada kullanımı önerilmemektedir. Karotis intima media kalınlığı ölçümü kardiyovasküler hastalık açısından NAYKH olan hastaları değerlendirmek için kullanışlı bir yöntemdir (60).

4.4 Aortik Propagasyon Velositesi

Aort sertliği yaşlanmaya bağlı olarak artmaktadır. Gençlik döneminde, çoğu büyük atardamar elastiktir, ancak yaş ilerledikçe sertleşir. Aort sertliği, deformasyona karşı elastik direnç olarak tanımlanır ve vasküler düz kas hücreleri ile elastin, kollajen ve fibrillin lifleri içeren hücre dışı matris arasındaki karmaşık etkileşimlerden etkilenir (61).

Ateroskleroz ve aort sertliği arteriyel duvarda sertleşme ve kalınlaşmaya sebebiyet vererek arter direncini artırır (8). Artmış aortik resistans da arteriyel lümen içindeki akım yayılma hızında azalmaya sebebiyet verir (10).

Aort, aralıklı ventriküler ejeksiyonlar tarafından üretilen kan basıncındaki ani salınımları azaltırken, periferik dokulara yeterli kan akışının sağlanması için bir kanal görevi görür (62).

Artan arter sertliği, artan akış direnci ile akış yayılma hızını azaltabilir. Buna dayanarak APV, basit, invaziv olmayan tekrarlanabilir bir teknik olarak arteriyel sertliği belirlemek için kullanılabilir (63).

Vasküler sistemde herhangi bir noktadaki nabız dalga formu, sol ventrikül ejeksiyonunun genliği ve süresi ile yansıyan dalganın genliği ve hızı tarafından belirlenir. Damar yatağının sertliği arttıkça önceki dalganın hızı artar. Nabız dalgası hızları periferik arterlerde kademeli olarak artar ve çıkan aortta 4 m/s, abdominal aortta 5 m/s, brakiyal arterlerde 7 m/s ve iliak arterde 8 m/s olduğu tahmin edilmektedir (62).

Aortik propagasyon velositesi ile koroner arter hastalığı şiddeti arasında ters bir korelasyon mevcuttur (10, 64). Ayrıca APV ile KİMK arasında da ilişki bulunmuştur (10). Poliklinik şartlarında hızlı, ekonomik olması ve invaziv işlem olmaması nedeni ile kardiyovasküler hastalık risk tahmini açısından iyi bir seçenektir.

Aortik propagasyon velositesi ile koroner arter hastalığı arasında olduğu gibi APV ile NAYKH arasında da ters korelasyon olduğu gösterilmiştir (65). Aortik propagasyon velositesi ile KİMK, diabetes mellitus, yaş ve LDL arasında da ilişki saptanmıştır (64).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1 Çalışma Grubunun Seçimi

Tanımlayıcı olarak planlanmış olan çalışmamıza, 25.10.2022 ve 25.04.2023 tarihleri arasında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine rutin kontrol amacı ile başvuran 18 yaş ve üzeri, 65 yaş altı bireyler dâhil edilmiştir. Ultrasonografi ile hepatosteatoz evresi belirlenen bireylerin antropometrik ölçümleri, hemogram ile biyokimyasal testler (karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, lipid profili vb.) de değerlendirilmiştir. Ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, karotis intima media kalınlığı ve aortik propagasyon velositesi incelenmiştir.

5.2 Dışlama Kriterleri

Çalışmamıza 18 yaş altı ve 65 yaş üstü bireyler dâhil edilmemiş olup, tiroid disfonksiyonu olan, antihiperlipidemik ilaç kullanıyor olan, alkol tüketimi olan, karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek viral, otoimmün ve kolestatik karaciğer hastalıkları olan, oral alım bozukluğu olan ve jejunoileal by-pass, bariatrik cerrahi veya ince bağırsak rezeksiyonu gibi operasyon öyküleri olan hastalar, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, akut ve kronik böbrek yetmezliği ayrıca steatoz ile ilişkili ilaç kullanım öyküsü olan hastalar dâhil edilmemiştir.

5.3 Antropometrik ve Klinik Ölçümler

Tüm hastalardan kronik hastalık öyküsü ve alkol kullanımı detaylı anamnez ile sorgulanmıştır. Katılımcıların kilo ölçümleri Tanita BC418 ile yapıldı.

Katılımcılar tansiyon ölçümü için 10 dakika dinlendirildikten sonra standart erişkin sfigmomanometresi kullanılarak ölçüm gerçekleştirilmiştir. Bel çevresi ölçümü bireyler ayakta iken iliyak çıkıntı ve son kostanın orta noktasından yere paralel olacak şekilde ölçülmüştür.

Aortik strain, aortik distensibilite ve aortik stiffness aşağıdaki formüller ile hesaplanmıştır (8, 56, 66):

$$\text{Aortik strain (\%)} = 100 \times \frac{(\text{sistolik aort çapı} - \text{diyastolik aort çapı})}{\text{diyastolik aort çapı}}$$

$$\text{Aortik distensibilite}(\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-6}) = \frac{2 \times (\text{sistolik aort çapı} - \text{diyastolik aort çapı})}{(\text{sistolik kan basıncı} - \text{diyastolik kan basıncı}) \times \text{diyastolik aort çapı}}$$

$$\text{Aortik stiffness indeks} = \frac{\ln \left(\frac{\text{sistolik kan basıncı} + \text{diastolik kan basıncı}}{\text{sistolik aort çapı} - \text{diastolik aort çapı}} \right)}{\text{diastolik aort çapı}}$$

Hastaların NAYKH fibrozis skoru ise;

$$\text{NAYKH Fibrozis Skoru} = -1.675 + 0,037 \times \text{Yaş (Yıl)} + 0,094 \times \text{Vücut Kitle İndeksi (VKİ)} \\ (\text{kg/m}^2) + 1,13 \times \text{İnsülün Direnci/Diabetes Mellitus (Evet = 1, Hayır = 0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT} \\ \text{Oranı} - 0,013 \times \text{Trombosit sayısı Sayısı(PLT)} (\times 10^9/\text{L}) - 0,66 \times \text{Albumin (g/dL)}$$

formülü kullanılarak hesaplanmıştır (34).

5.4 Laboratuvar ve Radyolojik Değerlendirme

Laboratuvar tetkikleri istenmeden önce katılımcının on-on iki saat aç kaldığı teyit edildikten sonra venöz kan alındı.

Katılımcıların USG ile çalışmamızı etkileyecek karaciğer patolojileri (malignite, kolestaz, karaciğer sirozu, vb.) ekarte edildikten sonra 4 evrede normal karaciğer, evre 1 (hafif), evre 2 (orta) ve evre 3 (şiddetli) hepatosteatoz sınıflandırma yapıldı.

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümleri kardiyoloji uzmanı tarafından transtorasik ekokardiografi cihazı (Philips EPIQ 7C) ile S4-2transdüser (2-4 MHz) probu ile yapılmıştır.

Karotis intima media kalınlığı ölçümü için bireyler, sırtüstü pozisyonda yatırıldı, boyun gerginliğinin sağlanması amacı ile katılımcının boynun altına yastık konularak ekstansiyonu sağlandı. Bilateral karotis arterler ultrasonografi cihazı (Philips EPIQ 7C) ile 7,5 mHz doğrusal prob kullanılarak görüntülendi. Sağ ve sol ana karotis arterden üç ölçüm yapıldı ve ortalaması KİMK olarak kaydedildi.

Aortik propagasyon hızı ölçümü için kardiyoloji uzmanı tarafından katılımcı sırtüstü yatırıldıktan sonra ekokardiografi (Philips EPIQ 7C) ile 3,0 MHz transducer kullanılıp M-mod kayıtları alındı. En az üç ölçümün ortalaması APV değeri olarak kaydedildi.

5.1 İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler, “Statistical package for the social sciences (SPSS) 22.0” (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak yapılmıştır. Değişkenler kaydedilirken, tanımlayıcı istatistik olarak, bulgular ve tablolar kısmında ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan

(minimum-maksimum) değerler verilmiştir. İki grup arasında karşılaştırmalar yapılırken; normal dağılım gösteren veriler için, Student's *t* testi, dağılımı bozuk veriler için Mann-Whitnet U testi kullanılmıştır. İkidenden fazla grup karşılaştırılırken; normal dağılım gösteren veriler için, One Way Anova testi kullanılırken, dağılımı bozuk veriler için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik veriler karşılaştırılırken ise Ki-Kare testi kullanılmıştır.

Karaciğer yağlanması riskini etkileyen faktörleri belirlemek için tekil analizde anlamlı bulunan değişkenler kullanılarak lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Cinsiyet ve yaş biyolojik faktör olduğu için enter metodu ile modele eklenmiştir. Daha sonra Forward LR metodu kullanılarak anlamlı değişkenler belirlenmiştir. Sonuçlar OR (Odds-ratio) ve % 95'lik güven aralığı olarak kaydedilmiştir.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak, $p < 0,05$ değeri kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Çalışmamıza katılan 216 bireyin ortalama yaşı $44,9 \pm 11,9$ yıl olarak saptanmıştır. Tüm katılımcıların ortalama vücut kitle indeksi $29,7 \pm 5,6$ kg/m² tespit edilmiştir.

Çalışmamıza katılan 216 bireyin 141'inde (tüm katılımcıların %65,3'ü) hepatosteatoz saptanmış ve 75 (tüm katılımcıların %34,7'si) birey ise kontrol grubu olarak çalışmamıza alınmıştır.

Çalışmamıza 108 kadın (%50) ve 108 erkek (%50) alınmıştır. Kadınların 68'inde (%63), erkeklerin ise 73'ünde (%67,6) hepatosteatoz saptanmıştır. Hepatosteatoz olan ve olmayan kişiler cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,47$).

Çalışmamızda hepatosteatoz olmayan bireylerin vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması $25,9 \pm 3,9$ kg/m² iken, hepatosteatoz olan hastaların VKİ ortalaması $31,7 \pm 5,4$ kg/m² olarak saptanmış olup, iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$; Şekil 1). Hepatosteatoz olmayan bireylerin bel çevrelerinin ortalaması $91,3 \pm 12,4$ cm, hepatosteatoz olanların bel çevreleri ortalaması ise $106 \pm 12,7$ cm olarak saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Ayrıca kalça çevresi de benzer şekilde hepatosteatoz olmayanlarda $103,5 \pm 9,7$ cm, hepatosteatoz olanlarda ise $113,5 \pm 11,8$ cm olarak saptanmış ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Hepatosteatoz olan ve olmayan bireylerin kan basınçları karşılaştırıldığında sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$).

Çalışmamızda hepatosteatoz olmayan bireylerin EYDK ortalaması $3,9 \pm 0,8$ mm iken, hepatosteatoz olanların ortalaması $5,1 \pm 0,7$ mm olarak saptanmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$; Şekil 2). Hepatosteatoz olmayan bireylerin KİMK ortalaması $0,82 \pm 0,12$ mm olup, hepatosteatoz olanların ortalaması $1,01 \pm 0,12$ mm olarak tespit edilmiştir ($p<0,001$; Şekil 3). Hepatosteatoz olmayan bireylerin APV ortalaması $56,4 \pm 7,9$ cm/sn iken, hepatosteatoz olanların APV ortalaması $43,8 \pm 7,9$ cm/sn olarak tespit edilmiştir ($p=0,011$, Şekil 4).

Hepatosteatoz olmayan ve olan grupların demografik özellikleri karşılaştırıldığında bel ve kalça çevresi, NAYKH fibrozis skoru, aort distensibilitesi, aortik stiffness indeks, aortik strain değerlerinin birbirinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3).

Hepatosteatoz olmayan ve olan bireylerin laboratuvar tetkikleri incelendiğinde glukoz, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), LDL, trigliserid, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), ürik asit değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 3)

Tablo 3. Hepatosteatoz olan ve olmayan grupların demografik ve klinik bulguları

Parametre	Grup-1 (Yağlanma olmayan) n= 75	Grup-2 (Yağlanma olan) n = 141	p değeri
Yaş (yıl)*	42,8±13,2 44 (18-65)	46±11 48 (20-65)	0,11
Cinsiyet (Kadın/Erkek)***	40/35	68/73	0,47
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)*	25,9±3,9 25,8 (18,3-38,7)	31,7±5,4 31,2 (22,4-52,6)	<0,001
Bel çevresi (cm)**	91,3±12,4 91 (67-122)	106±12,7 105 (75-150)	<0,001
Kalça çevresi (cm)*	103,5±9,7 102 (87-130)	113,5±11,8 113 (80-155)	<0,001
Sistolik kan basıncı (mmHg)*	118,8±9,8 120 (100-150)	125,8±11,9 120 (100-170)	<0,001
Diastolik kan basıncı (mmHg)*	77,8±7,3 80 (60-100)	82,1±8,4 80 (70-115)	0,001
NAYKH Fibrozis Skoru**	-2,42±1,04 -2,26 (-4,24-0,51)	-1,83±1,38 -1,8 (-5,83-1,26)	0,001
Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (mm)*	3,9±0,8 3,7 (3,1-6,2)	5,1±0,7 5,2 (3,3-6,3)	<0,001
Karotis intima media kalınlığı (mm)*	0,82±0,12 0,79 (0,69-1,18)	1,01±0,12 1,02 (0,7-1,19)	<0,001
Aortik propagasyon velositesi (cm/sn)*	56,4±7,9 58,2 (32,4-65,2)	43,8±7,9 43 (31,8-63,2)	<0,001
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)*	55,8±4,8 56 (48-63)	56,6±4,3 57 (48-63)	0,25

Tablo 3. Hepatosteatoz olan ve olmayan grupların demografik ve klinik bulguları (devamı)

Mitral E dalgası (cm/sn)*	79,8±9,8 81 (60-95)	77,3±10,7 77 (60-95)	0,09
Mitral A dalgası (cm/sn)*	63±4,6 62,8 (54,1-70)	62,2±4,7 61,9 (54,1-70)	0,21
Mitral E/A oranı(%)*	1,27±1,52 1,23 (0,9-1,61)	1,25±0,19 1,21 (0,9-1,64)	0,43
Aortik strain(%)*	17,1±2,7 18 (7,3-19,2)	12,8±3,4 12,7 (7,1-18,9)	<0,001
Aortik distensibilite (cm ² .dyn ⁻¹ X10 ⁻⁶)*	7,7±1,3 7,8 (3,8-9,9)	6,2±1,5 6,6 (2,7-9,7)	<0,001
Aortik stiffness indeks*	4,3±1,5 4,1 (2,1-7,7)	5,7±2 6,6 (2,3-8,4)	<0,001
*Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. ** Student's <i>t</i> testi uygulanmıştır. *** Ki-kare testi uygulanmıştır. (Tablodaki veriler ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) değerler olarak sunulmuştur.)			

Tablo 4. Hepatosteatoz olan ve olmayan grupların laboratuvar verileri

Parametre	Grup-1 (Yağlanma olmayan) n= 75	Grup-2 (Yağlanma olan) n = 141	p değeri
Total Kolesterol (mg/dL)**	189,1±40,9 185 (104-331)	203,6±38,6 197 (100-335)	0,011
HDL Kolesterol (mg/dL)**	48,4±10,3 48 (29-78)	45,2±8,8 45 (23-67)	0,019
LDL Kolesterol (mg/dL)**	126,9± 33,1 124 (58-233)	140,1±29,9 136 (54-226)	0,003
Trigliserid (mg/dL)*	127,2±66,3 107 (45-329)	188,7±106,5 161 (37-599)	<0,001
Açlık Plazma Glukozu (mg/dL)*	90,3±9,7 89 (70-125)	110,7±42,4 95 (70-286)	<0,001
ALT (U/L)*	21,7±15 16 (11-97)	35,8±24,6 27 (10-137)	<0,001
AST (U/L)*	22,7±9,2 20 (12-62)	27,6±12,4 24 (11-76)	<0,001
GGT (U/L)*	23,8±17,1 18,2 (9,7-99,7)	37,5±22,6 32,5 (10-132)	<0,001
Kreatinin (mg/dL)**	0,85±0,15 0,84 (0,59-1,18)	0,85±0,14 0,83 (0,59-1,19)	0,94
Albümin (g/dL)**	43,7±2,5 44 (36-50,6)	43,2±2,7 43,3 (35,9-50,1)	0,26
TSH (µU/mL)*	1,84±1,04 1,5 (0,48-5)	1,89±1,06 1,7 (0,38-5,47)	0,62
Ürik Asit (mg/dL)**	4,5±1,2 4,4 (1,7-8,2)	5,1±1,4 5,1 (1,2-8,4)	0,001
PLT (10 ³ /mm ³)**	244,6±51,6 240 (142-369)	250,6±53,7 250 (129-425)	0,43

* Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

**Student's t testi uygulanmıştır.

TSH: Tiroid Stimulan Hormon, PLT: Trombosit Sayısı (Tablodaki veriler ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) değerler olarak sunulmuştur)

Yağlanma derecelerine göre grupların demografik, klinik ve laboratuvar verileri kıyaslandığında VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı, NAYKH fibrozis skoru, EYDK, KİMK, APV, aortik distensibilite, aortik strain, aortik stiffness, trigliserid, açlık plazma glukoza, ALT, AST ve ürik asit değerlerinde anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Yağlanma derecelerine göre grupların demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Yağlanma derecesi			p değeri
	1 (n=53)	2 (n=54)	3 (n=34)	
Yaş (yıl)*	44,5±11,1 47 (20-65)	47,1±10,6 49 (23-65)	46,7±11,4 47,5 (21-65)	0,43
Cinsiyet (Kadın/Erkek)***	26/27	27/27	15/19	0,85
VKİ (kg/m ²) **	29,9±4,3 ^a 29,8 (22,4-41,3)	31,5±5,9 ^a 31,1 (23,3-52,6)	34,7±4,7 ^b 34,7 (25-44,3)	<0,001
Bel Çevresi (cm)*	101,8±12,2 ^a 101 (79-132)	105,2±11,1 ^a 105 (75-127)	113,8±12,4 ^b 114 (85-150)	<0,001
Kalça çevresi (cm)*	109,6±10,7 ^a 108 (80-133)	113,2±10,8 ^a 114,5 (92-141)	120,1±12,4 ^b 118,5 (100-155)	<0,001
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)**	122,3±9,3 ^a 120 (100-140)	127,7±14,3 130 (100-170)	128,4±10 ^b 127,5 (110-155)	0,019
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)**	80,8±5,6 80 (70-90)	82±10 80 (70-110)	84,1±9,3 80 (70-115)	0,26
NAYKH Fibrozis Skoru*	-2,25±1,21 ^a -2,2 (-5,83-0,21)	-1,77±1,31 -1,79 (-4,35-0,89)	-1,26±1,57 ^b -1,34 (-5,22-1,26)	0,004
Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (mm)**	4,7±0,5 ^a 4,6 (3,4-6,1)	5,2±0,75 ^b 5,5 (3,3-6,2)	5,7±0,6 ^c 5,9 (3,6-6,3)	<0,001

Tablo 5. Yağlanma derecelerine göre grupların demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması (devamı)

Karotis intima media kalınlığı (mm)**	0,94±0,09 ^a 0,93 (0,7-1,17)	1,02±0,13 ^b 1,05 (0,7-1,18)	1,09±0,1 ^c 1,12 (0,73-1,19)	<0,001
Aortik propagasyon velositesi (cm ² .dyn ⁻¹ X10 ⁻⁶)**	49±5,3 ^a 49 (34,4-61,4)	42,6±7,8 ^b 40,1(33,2-63,2)	37,5±5,7 ^c 35,7 (31,8-58,4)	<0,001
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)**	56,2±4,4 57 (48-63)	56,6±4,2 57,5 (48-63)	57,1±4,3 58 (48-63)	0,65
Mitral E (cm/sn)*	76,4±10,6 75 (60-95)	77,4±11,4 79 (60-95)	78,4±10 79,5 (60-93)	0,69
Mitral A (cm/sn)*	61,8±4,7 61,9 (54,1-70)	62,4±5 62,8 (54,1-70)	62,4±4,3 62,4 (54,6-69)	0,74
Mitral E/A oranı*	1,24±0,19 1,22 (0,9-1,63)	1,25±0,2 1,21 (0,94-1,64)	1,26±0,17 1,22 (0,94-1,63)	0,91
Aortik strain**	15,2±2,1 ^a 15,8 (8,8-18,9)	12,2±3,1 ^b 11,5 (7,5-18,9)	9,9±2,8 ^c 9 (7,1-18,3)	<0,001
Aortik stiffness indeksi**	4,5±1,8 ^a 3,9(2,4-8)	6,1±1,9 ^b 6,8 (2,3-8,4)	7±1,4 ^b 7,3 (2,8-8,4)	<0,001
Aortik distensibilite(cm ² .dyn-1) *	7±0,7 ^a 7,2 (4,5-9,2)	6,3±1,5 ^b 6,5 (2,7-9,7)	5±1,5 ^c 4,7 (2,9-8,3)	<0,001
Total Kolesterol (mg/dL)*	199,8±34,9 197 (100-265)	206,9±38,4 204 (138-335)	204,2±44,6 190,5 (118-292)	0,63
HDL Kolesterol (mg/dL)*	44,1±8,7 44 (23-64)	46,7±8,9 46 (27-67)	44,5±8,4 44 (24-66)	0,27
LDL Kolesterol*	138,2±28,6 136 (54-201)	141,2±29,9 139 (86-226)	141,2±32,6 132,5 (87-200)	0,85

Tablo 5. Yağlanma derecelerine göre grupların demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması (devamı)

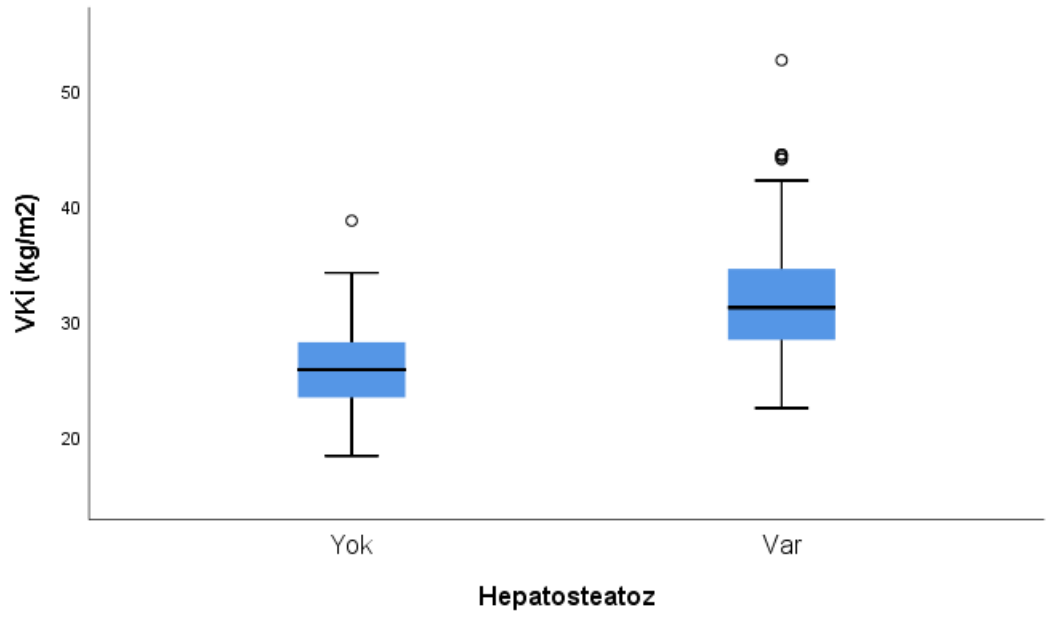
Trigliserid (mg/dL)**	160,3±101,1 ^a 134 (37-518)	196,9±106 170,5 (76-599)	219,7±107,3 ^b 189 (68-531)	0,005
Açlık Plazma Glukozu (mg/dL)**	96,7±19,4 ^a 91 (72-176)	115±49,5 95 (70-286)	125,8±50,4 ^b 112,5 (75-267)	0,009
ALT (U/L) **	26,4±15,3 ^a 21 (11-74)	38,2±24,3 ^b 29 (10-130)	46,7±31,3 ^b 39 (11-137)	<0,001
AST (U/L)*	22,6±6,6 ^a 21 (12-43)	28,5±12,7 ^b 24,5 (11-76)	33,8±15,7 ^b 27 (13-75)	<0,001
GGT (U/L) **	32,4±18,1 26,5 (10-84)	37,2±19,9 32 (13-97,1)	45,6±30,1 34,6 (11,3-132)	0,08
Kreatinin (mg/dL) *	0,84±0,14 0,83 (0,62-1,14)	0,85±0,14 0,83 (0,59-1,18)	0,86±0,14 0,84 (0,64-1,19)	0,77
Albümin (g/dL) *	43±2,7 43,2 (35,9-48)	43,8±2,8 43,7 (37-50,1)	42,7±2,7 42,6 (38,6-48,6)	0,12
TSH (µU/mL) *	1,98±1,1 1,71 (0,46-5,47)	2±1,07 1,9 (0,38-5,43)	1,58±0,92 1,4 (0,45-4,54)	0,14
Ürik Asit (mg/dL)**	4,8±1,2 ^a 4,8 (2,7-8)	5,1±1,4 5,3 (1,2-8)	5,7±1,3 ^b 5,8 (3,6-8,4)	0,011
PLT (10 ³ /mm ³)*	257,7±49,7 251 (174-425)	246±55 247,5 (129-367)	246,8±57,8 236,5 (152-389)	0,48

*One Way Anova testi kullanılmıştır.

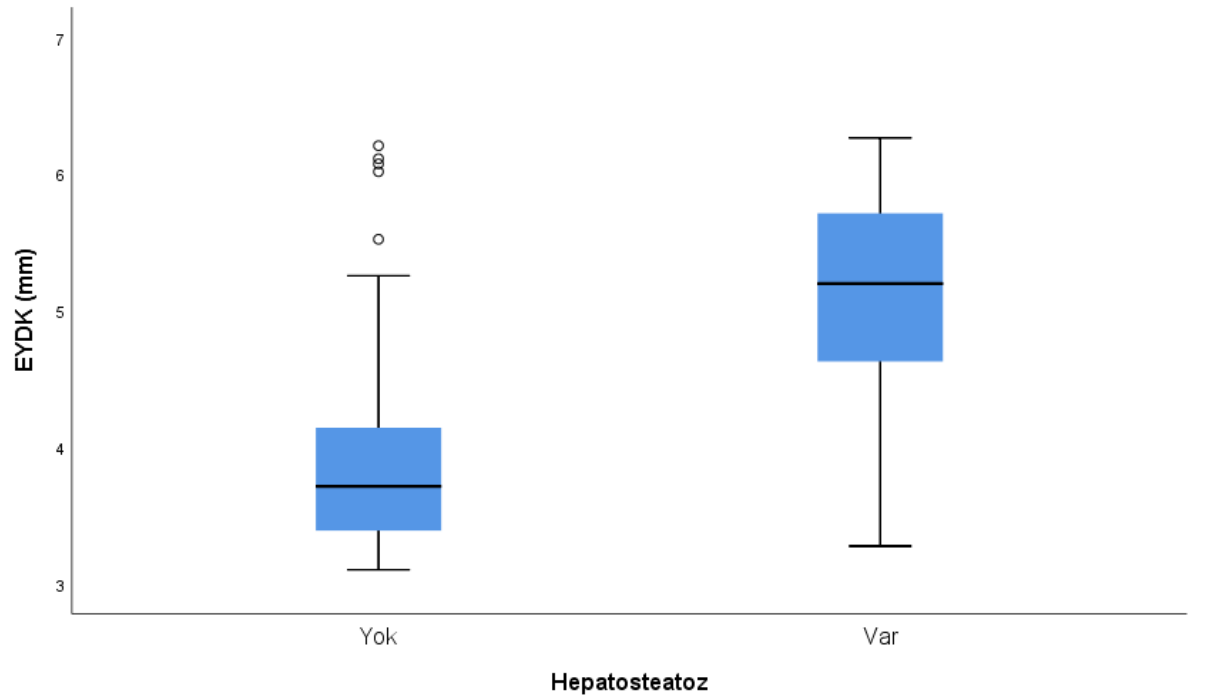
**Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

*** Ki-kare testi uygulanmıştır.

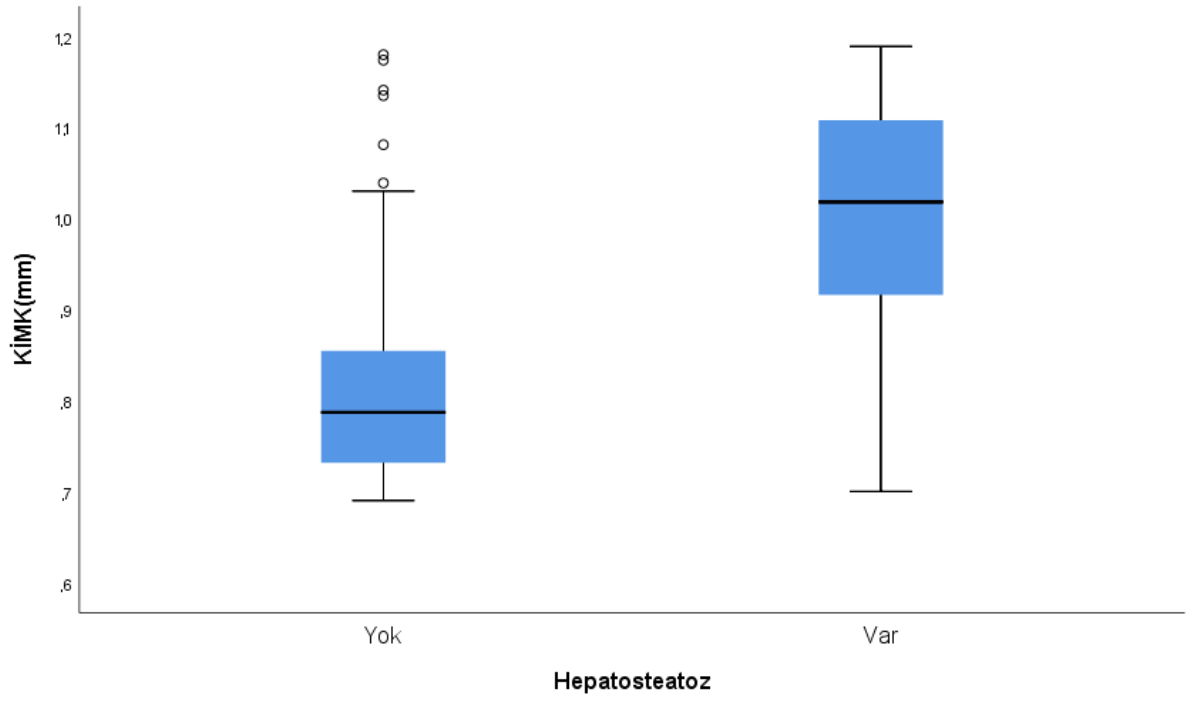
^{a,b,c} : Aynı harfle işaretlenen gruplar istatistiksel olarak benzer olup, farklı harfe sahip gruplar arasında <0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılık vardır.



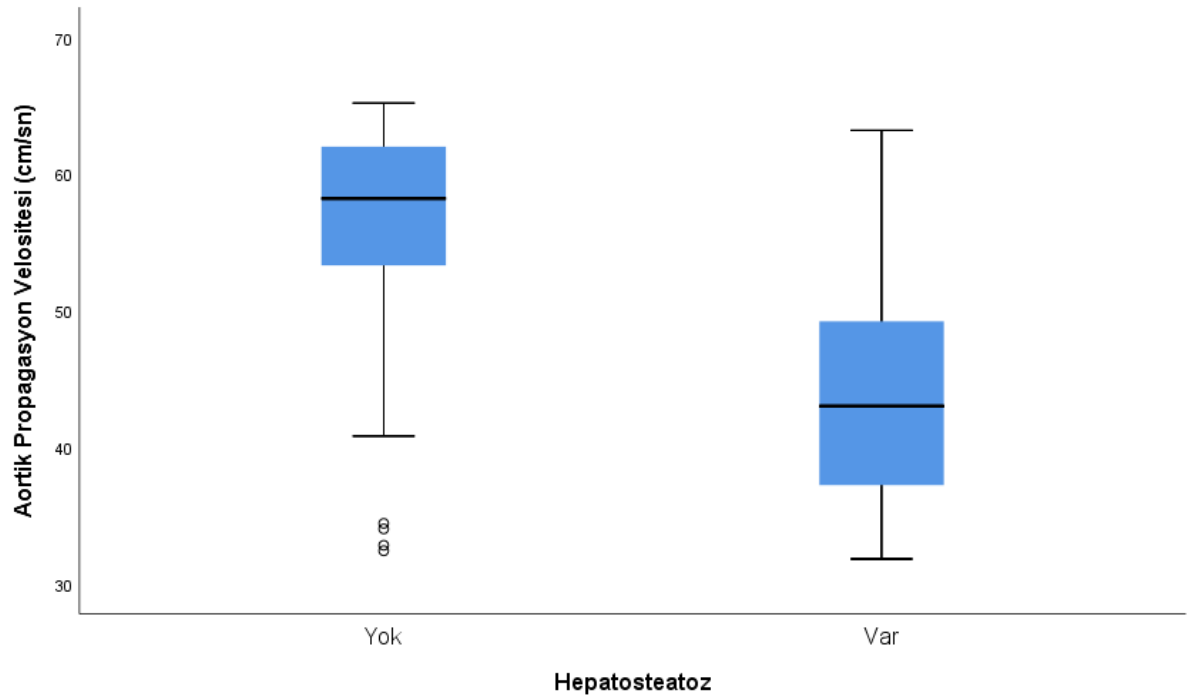
Şekil 1. Hepatosteatoz olan ve olmayan grupların VKİ değerlerinin dağılımı



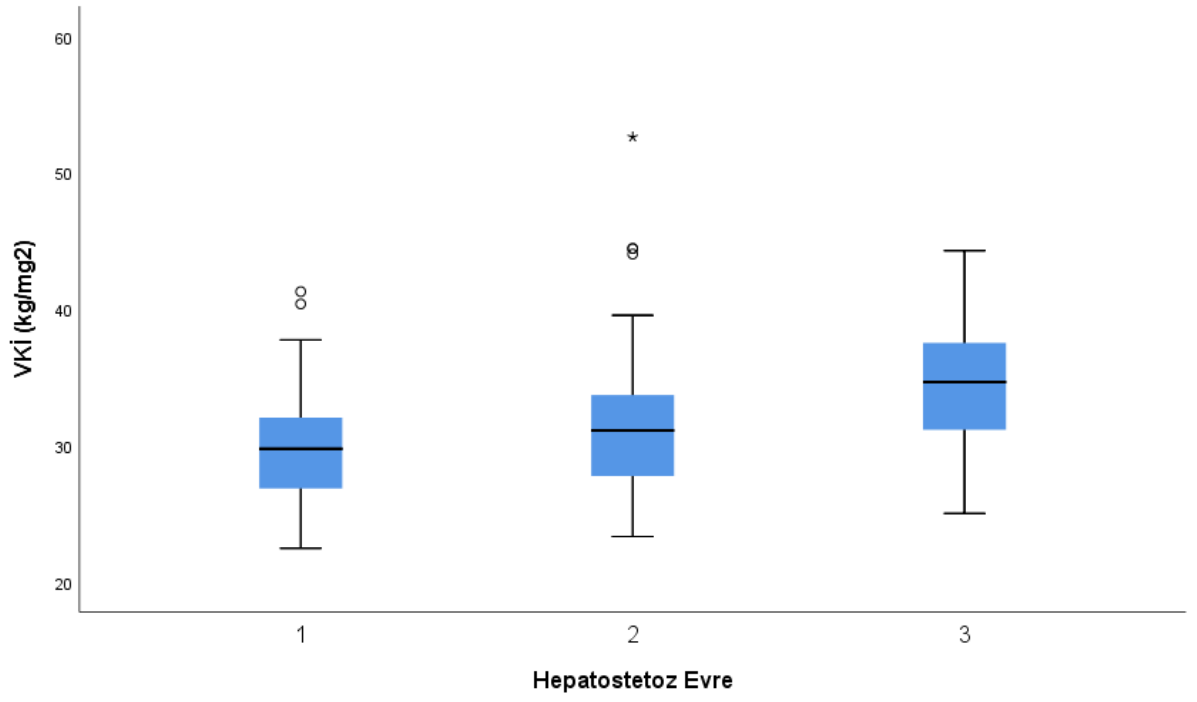
Şekil 2. Hepatosteatoz olan ve olmayan grupların EYDK değerlerinin dağılımı



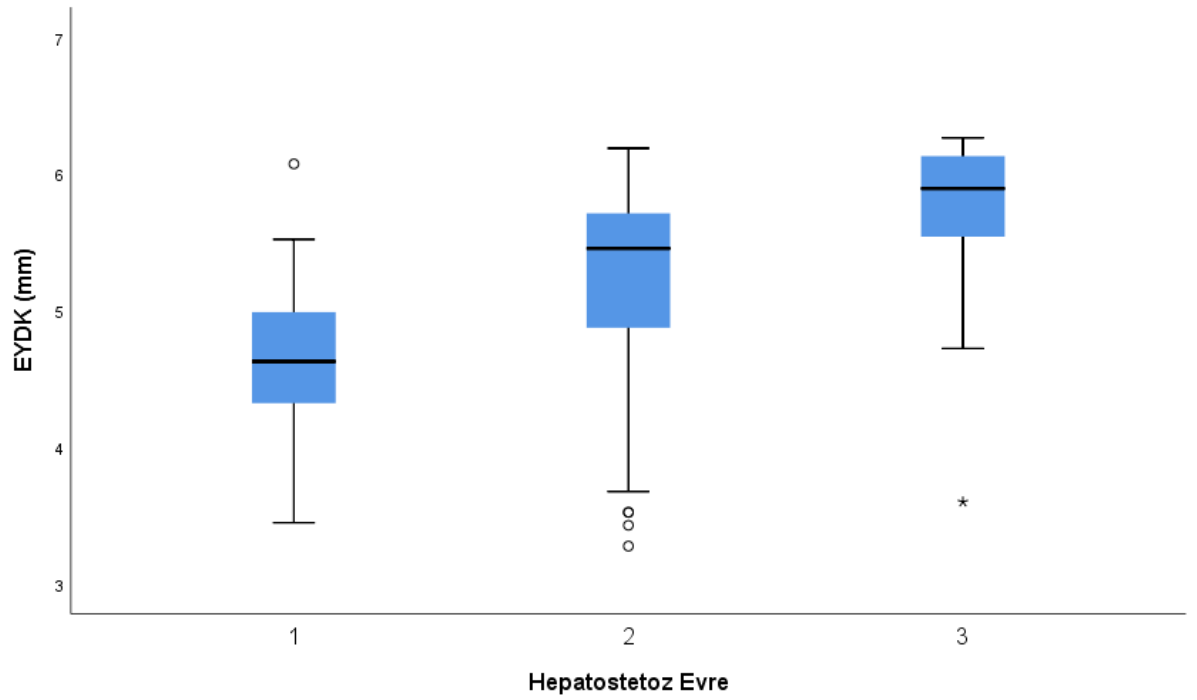
Şekil 3. Hepatosteatoz olan ve olmayan grupların KİMİK değerlerinin dağılımı



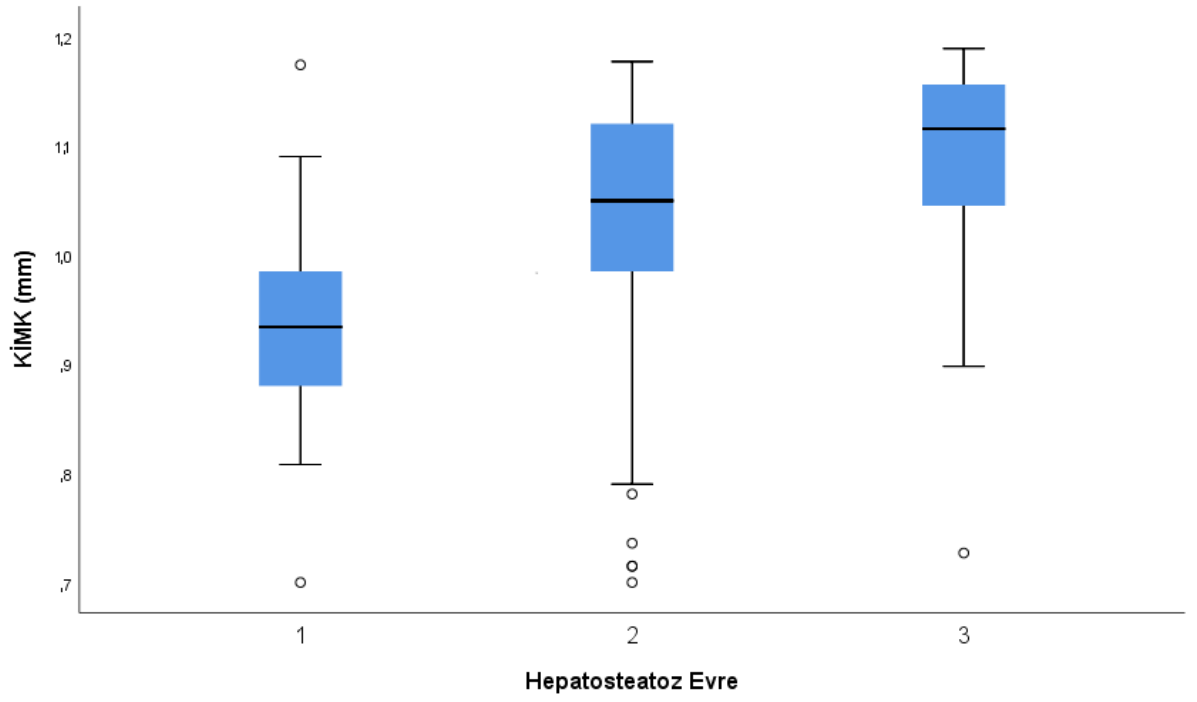
Şekil 4. Hepatosteatoz olan ve olmayan grupların APV değerlerinin dağılımı



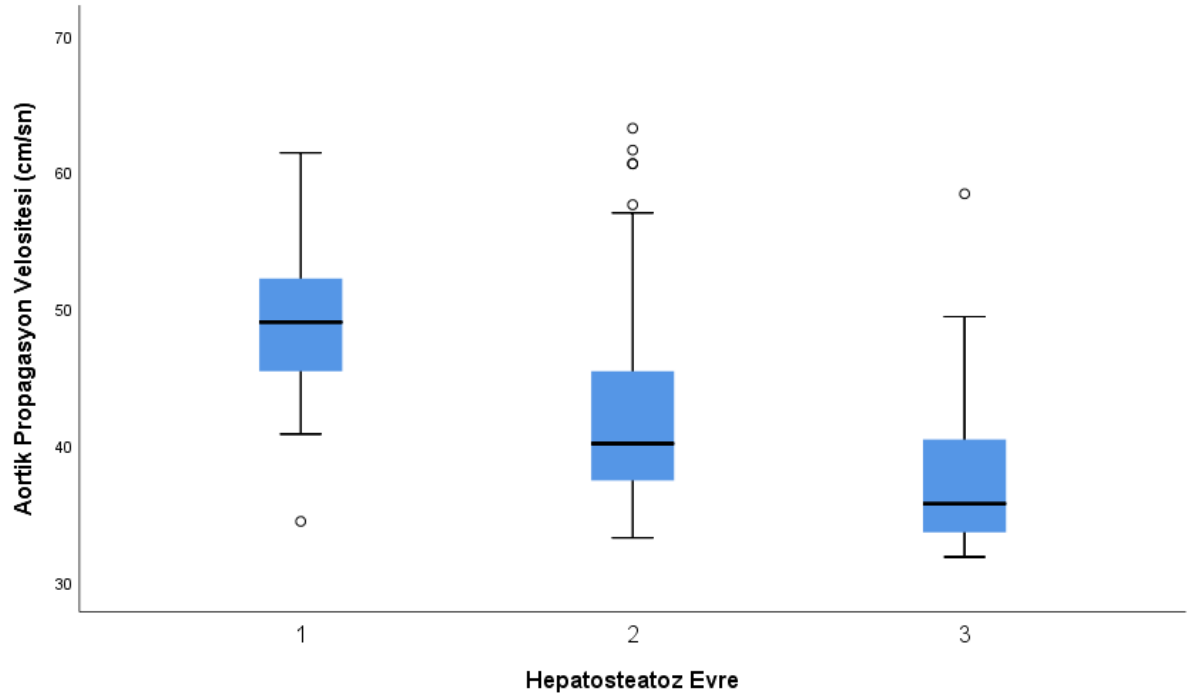
Şekil 5. Hepatosteatoz derecesine göre VKİ değerlerinin dağılımı



Şekil 6. Hepatosteatoz derecesine göre EYDK değerlerinin dağılımı



Şekil 7. Hepatosteatoz derecesine göre KİMK değerlerinin dağılımı



Şekil 8. Hepatosteatoz derecesine göre APV değerlerinin dağılımı

Karaciğer yağlanması üzerinde etkisi olan faktörleri belirlemek için tekil analizde anlamlı çıkan değişkenler kullanılarak lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Yaş ve cinsiyet, biyolojik faktörler olarak sabit tutulmuştur. Yapılan regresyon analizine göre VKİ ve EYDK'nın hepatosteatozu anlamlı olarak arttırdığı tespit edilmiştir. VKİ'deki artışın hepatosteatozu 1,29 kat, EYDK'daki artışın ise hepatosteatozu 5,49 kat artırdığı saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Karaciğer yağlanması etkileyen risk faktörlerini belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizine ait sonuçlar

	p değeri	OR	OR için %95 GA	
			Alt sınır	Üst sınır
Cinsiyet*	0,96	0,978	0,439	2,175
Yaş*	0,62	0,966	0,932	1,002
VKİ	<0,001	1,294	1,152	1,453
EYDK	<0,001	5,492	3,121	9,664
APV	0,37	1,101	0,893	1,357
KİMK	0,98	1,011	0,374	2,732
*Cinsiyet ve yaş biyolojik faktör olduğu için modelde sabit tutulmuştur. OR: Odds-ratio, GA: Güven aralığı.				

7. TARTIŞMA

Çalışmamızda NAYKH ile ilişkili olabilecek laboratuvar verileri, radyolojik görüntülemeler ve antropometrik ölçümler değerlendirildi.

Hepatosteatoz olan ve olmayan kişiler karşılaştırıldığında VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, NAYKH fibrozis skoru, EYDK, KİMK, APV, aortik strain, aortik distensibilite, aortik stiffness indeks, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, plazma açlık glukozu, ALT, AST, GGT, ürik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Hepatosteatoz derecesi ile karşılaştırıldığında VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, NAYKH fibrozis skoru, sistolik kan basıncı, aortik strain, aortik distensibilite, aortik stiffness indeks, APV, EYDK, KİMK, trigliserid, plazma açlık glukozu, ürik asit, AST ve ALT parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

NAYKH morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan bir karaciğer hastalığıdır. Her geçen gün NAYKH'a bağlı karaciğer transplantasyonu sayısı artmaktadır (3). NAYKH ile aterosklerotik sürecin çeşitli aşamaları ve kardiyak yapı ve fonksiyon arasında bağlantıyı gösteren çeşitli mekanizmalar vardır. Bunlardan bazıları endotel disfonksiyonu, aterojenik dislipidemi ve bozulmuş kardiyak mekaniği içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir (67). NAYKH tanısı olan bireyler yüksek trigliserid, artmış LDL ve yüksek apolipoprotein B: apolipoprotein A-1 oranı ile karakterize edilen bir proaterojenik lipid profiline sahiptir (68). Bu değişiklikler, kendiliğinden NASH varlığından ziyade, ağırlıklı olarak adipoz doku seviyesinde hepatik lipid konsantrasyonu ve insülin direnci tarafından yönlendiriliyor gibi görünmektedir (68).

Pan ve Fallon'un yaptıkları metaanalizde; NAYKH ve NASH'in erkeklerde ve Hispaniklerde daha yaygın olduğunu belirtmişlerdir. NAYKH ve NASH'in görülme oranlarındaki cinsiyet farklılıklarının muhtemelen vücut yağ dağılımı, yaşam tarzı ve cinsiyet hormonu metabolizmasındaki cinsiyet eşitsizlikleri ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (17). Younossi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yaş artıkça NAYKH prevelansının da arttığını saptamışlardır. Yaş artıkça NAYKH, diyabet, hiperlipidemi, obezite gibi risk faktörleri de artmaktadır (18). Çalışmamızda cinsiyet ve yaş ile ilgili prevelansa bakılmamıştır. Yaptığımız regresyon analizinde cinsiyetin hepatosteatoz riskine etki eden bir parametre olmadığı tespit edilmiştir.

Obezite ile NAYKH arasında ilişki saptanmıştır. Barb ve arkadaşlarının 3841 katılımcı ile yaptığı çalışmada VKİ arttıkça NAYKH prevalansının da arttığı saptanmıştır. Karaciğer yağlanması öncelikli olarak aşırı adipozite (daha yüksek VKİ) ile ilişkilidir ve daha ılımlı olarak diyabet ile ilişkilidir. Tip 2 diabetes mellitus hali hazırda aşırı kilolu veya obezitesi olan kişilerde ileri düzeyde hepatosteatoz ve fibroze neden olur (69). Yuan ve arkadaşlarının yaptıkları metaanalizde VKİ'indeki artışın hepatosteatozu 1,33 kat arttırdığı gösterilmiştir (70). Çalışmamızda hepatosteatoz olmayanların VKİ ortalaması $25,9 \pm 3,9$ kg/m² iken, hepatosteatoz olanların VKİ ortalaması $31,7 \pm 5,4$ kg/m² saptanmıştır. Vücut kitle indeksi arttıkça hepatosteatoz derecesi de artmaktadır. Yapılan regresyon analizinde VKİ'nin hepatosteatoz riskini 1,29 kat artırdığı ortaya konulmuştur. Bulduğumuz bu sonuç literatürdeki çalışmalarla uyumludur.

EYDK visseral yağ dokusu için ölçülmesi kolay bir belirteçtir. Epikardiyal adipositler çok sayıda sitokin ve vazoaktif peptit salgılayabilir ve bunların tümü bağımsız olarak kardiyovasküler riski artırabilir (71). Oğuz ve arkadaşlarının 78 katılımcı ile yaptığı çalışmada NAYKH olanlarda epikardiyal yağ kalınlığı $5,1 \pm 2,5$ mm iken sağlıklı bireylerde bu değer $2,9 \pm 0,9$ mm olarak tespit edilmiştir (65). Meng ve arkadaşları 2238 birey üzerinde yaptığı çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, NAYKH ile EYDK arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir. Daha yüksek EYDK'na sahip bireylerin daha yaşlı, daha geniş bir bel ve kalça çevresine, daha düşük HDL düzeyine, daha yüksek ağırlığa, VKİ'ne, kan basıncına, LDL düzeyine, açlık kan şekere, trigliseride ve KİMK'e ve daha düşük kardiyovasküler sağlığa sahip oldukları tespit edilmiştir (5). Çalışmamızda hepatosteatoz olmayan bireylerin EYDK ortalaması $3,9 \pm 0,8$ mm, hepatosteatoz olanların ortalaması ise $5,1 \pm 0,7$ mm olup, EYDK arttıkça yağlanma derecesinin de arttığı saptanmıştır. Regresyon analizinde EYDK'nın hepatosteatoz riskini 5,49 kat artırdığı ortaya konulmuştur. EYDK'nın hepatosteatoz riskini en çok artıran parametre olduğu tespit edilmiş olup hepatosteatozu öngördüren bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir.

Karotis intima media kalınlığı subklinik ateroskleroz tanısı için ölçümü elverişli bir yöntemdir (56). Simon ve arkadaşlarının 37.197 katılımcı ile yaptığı metaanalizde yaş ve cinsiyet ayarlandıktan sonra KİMK'deki her 0,1 mm'lik artışın miyokard enfarktüsü riskini %10 ile %15 artırdığı, serebrovasküler olay riskini %13 ile %15 artırdığı tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda KİMK artışının yaş, cinsiyet, ırk ve geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık riskinin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu bildirilmiştir (72). KİMK ile NAYKH arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (68, 72). Kumari ve arkadaşlarının 80 katılımcı ile yaptığı

çalışmada hepatosteatoz olmayan bireylerde KİMK 0,52 mm, hepatosteatoz olan bireylerde 0,86 mm saptanmış olup, NAYKH ile KİMK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (73). Sookoian ve arkadaşlarının 3497 katılımcı ile yaptığı metaanalizde hepatosteatozu olmayan bireylerle karşılaştırıldığında hepatosteatozu olanlarda KİMK'da %13'lük bir artış olduğu gösterilmiştir (68). Çalışmamızda hepatosteatoz olmayan bireylerin KİMK ortalaması $0,82 \pm 0,12$ mm, hepatosteatoz olanların ortalaması ise $1,01 \pm 0,12$ olarak tespit edilmiştir. Bulunan bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olup, yağlanma derecesine göre bakıldığında da gruplar arasında KİMK'lar açısından anlamlı fark saptanmıştır. Regresyon analizinde KİMK'in yağlanmayı etkileyen bir parametre olarak anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Ateroskleroz, arter duvarının kalınlaşması ve sertleşmesi yoluyla arteriyel direncin artmasına neden olur. Arteriyel sistemin elastik özelliğinin kaybı, artan nabız basıncı ve damar endotel disfonksiyonu dahil olmak üzere dolaşımda patofizyolojik değişikliklere neden olur (74). Aortik direnci yansıtan bir parametre olan aortik propagasyon velositesinin koroner arter hastalığı ile arasında ilişki saptanmıştır (9). Oğuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NAYKH olan hastalarda, önemli ölçüde daha düşük APV ve önemli ölçüde daha yüksek epikardiyal yağ kalınlığı tespit edilmiştir (65). Güneş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise arteriyel direncin kolay, pratik, invaziv olmayan bir ölçümü olan APV'nin koroner ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca APV'nin, NAYKH olanlarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak, artmış bel çevresi, VKİ ve yüksek açlık plazma glukozu olanlarda APV'nin düştüğü saptanmıştır (10). Çalışmamızda hepatosteatoz olmayan bireylerin APV ortalaması $56,4 \pm 7,9$ cm/sn iken, hepatosteatoz olanların ortalaması $43,7 \pm 7,9$ cm/sn olarak tespit edilmiştir. Hem hepatosteatoz olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında, hem de hepatosteatoz derecesine göre karşılaştırma yapıldığında APV de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasına rağmen, regresyon analizinde APV nin hepatosteatozu öngördüren bir faktör olmadığı bulunmuştur.

NAYKH'nın uzun süre içinde sol ventrikül yapısını bozduğuna yönelik bilgiler mevcuttur (75). VanWagner ve arkadaşlarının 1827 katılımcı ile yaptığı çalışmada NAYKH olanların sol ventrikül yapısında ve fonksiyonlarında uzun sürede subklinik değişiklikler olduğu saptanmıştır (75). Çalışmamızda NAYKH ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon ölçümü arasında ilişki saptanmadı. Bu farklılık çalışmamıza alınan hastaların hepatosteatoz süresinin bilinmemesi ve hasta sayısının kısıtlılığı nedeni ile olabilir.

Mitral E dalgası diyastolde sol ventrikül doluşunu, mitral A dalgası atriyum kasılmasını yansıtır. Sağlıklı bireylerde mitral E/A oranı >1 'dir. Atriyal fibrilasyonda bu oran çok yüksek

çıkar. Sol ventrikül yeniden biçimlenmesinin, tüm kardiyovasküler sistem üzerindeki hipertansiyon ve nörohormonal aktivasyon gibi sistemik etkiler ile ilişkisi vardır (76). Mitral E/A dalgasının oranı <1 olması durumunda diyastolik kalp yetmezliği açısından hastanın değerlendirilmesi gerekir (77). VanWagner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NAYKH olanlarda mitral E/A oranında anlamlı fark saptanmamıştır (75). Çalışmamızda da mitral E/A oranında anlamlı fark saptanmadı.

NAYKH ile KVH arasındaki ilişkiyi gösteren ekokardiyografi bulguları mevcuttur. Futbolcu ve arkadaşlarının 65 katılımcı ile yaptığı çalışmada NAYKH olanlarda aortik strain ve aortik distensibilite kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiştir ancak aortik stiffness indeks kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada ek olarak insülin direnci ile bozulmuş aort elastikiyetinin sol ventrikül kütleinde artışa neden olduğu bulunmuştur (78). Akut hiperglisemi ve hipertrigliserideminin endotel disfonksiyonuna neden olabileceği gösterilmiştir (79). İnsülin direnci ve arteriyel stiffness arasındaki ilişki tam olarak bilinmemesine rağmen diabetes mellitus ve obezite sonucu oluşan endotel disfonksiyonuna bağlı vazodilasyona ve bozulmuş nitrik oksite bağlı bir süreç olduğu düşünülmektedir (80). Çalışmamızda aortik stiffness indeks hepatosteatoz olanlarda daha yüksek, aortik strain ve aortik distensibilite ise daha düşük olarak bulunmuştur. Ayrıca hepatosteatoz derecelerine göre bakıldığında da gruplar arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir.

Metabolik sendrom ve ürik asit yüksekliği arasında ilişki mevcuttur (81). Abbasi ve arkadaşlarının 100 katılımcı ile yaptığı çalışmada ürik asidi yüksek olan 39 bireyin 28'inde nonakolik yağlı karaciğer hastalığı mevcut iken, sağlıklı bireylerin 11'inde ürik asit yüksekliği saptanmıştır (82). Yüksek serum ürik asit düzeylerinin NAYKH için bir risk faktörü olarak düşünülmesinin nedenleri, serum ürik asidinin bir oksidan reaktif olarak hareket etmesi ve karaciğerde ksantin oksidoredüktaz enzimi ile katalizlenen ürik asit ve oksijen türlerinin sentezi nedeniyle oluşan strestir (83). Çalışmamızda hepatosteatoz olmayan bireylerin ürik asit ortalaması $4,5 \pm 1,2$ mg/dL iken, hepatosteatoz olanların ortalaması $5,1 \pm 1,4$ mg/dL olarak tespit edilmiştir. Hem hepatosteatoz olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında, hem de hepatosteatoz derecesine göre karşılaştırma yapıldığında ürik asit değerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Karaciğer biyopsisi şu anda karaciğer fibrozunu belirlemek için önerilen uygulama olmasına rağmen, ileri yaş, diyabet, morbid obezite ve metabolik sendromu içeren NAYKH hastalarında seri karaciğer biyopsileri invazivdir ve klinik pratikte uygulanamaz. NAYKH fibrozis skoru; diyabet ve insülin direnci öyküsü, yaş, VKİ, albümin, trombosit sayısı (PLT),

AST, ALT değerlerini kullanarak NAYKH hakkında fikir sahibi olmamızı sağlayan bir testtir. Treeprasertsuk ve arkadaşları yaptıkları çalışmada takip sırasında ölen hastalardaki yıllık NAYKH fibrozis skorunu değişiminin, hayatta kalanlara göre iki kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle, yeni tanı alan hastalarda NAYKH fibrozis skorunun hesaplanması değerli olacaktır (34). Çalışmamızda hepatosteatoz olmayan bireylerin NAYKH fibrozis skoru ortalaması $-2,42 \pm 1,04$, hepatosteatoz olanların ortalaması ise $-1,83 \pm 1,38$ olarak tespit edilmiştir. Bulunan bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olup, yağlanma derecesine göre bakıldığında da gruplar arasında NAYKH fibrozis skorları açısından anlamlı fark saptanmıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır; ilki çalışma tek merkezli ve tanımlayıcı olduğu için bulgular yorumlanırken sebep-sonuç ilişkisi kurmak zordur. İkinçisi katılımcılar NAYKH tanısını aldıktan sonra takip edilememiştir, kardiyovasküler risk oluşması için ne kadar süre gerektiği bilinmemektedir.

8. SONUÇ

Çalışmamızda NAYKH'nın EYDK, KİMK ve APV gibi aterojenik parametreler ile ilişkisi değerlendirilmiştir. NAYKH olan ve olmayan katılımcılar arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ek olarak sistolik tansiyon, bel çevresi, kalça çevresi, NAYKH fibrozis skoru, VKİ, aortik stiffness indeks, aortik distensibilite, aortik strain, trigliserid, glukoz, ALT, AST, ürik asit değerlerinde hem NAYKH olan ve olmayan gruplar arasında hem de hepatosteatoz derecesine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. NAYKH'nı öngördüren parametreler olarak VKİ ve EYDK tespit edilmiştir.

NAYKH'nın karaciğerde NASH, siroz, HCC, KVH ve ateroskleroz riskinde artışa neden olduğu bilinmektedir. Bu yüzden NAYKH'nın erken tanı ve tedavisi önemlidir. KİMK, APV ve EYDK'nın ateroskleroz ve KVH ile ilişkisi göz önüne alındığında NAYKH tanısı olan hastaların noninvaziv olan bu parametreler ile değerlendirilmesinin, saptanmamış KVH aranmasında faydalı olacağını düşünüyoruz.

Çalışmamız iç hastalıkları polikliniğine rutin tetkik amacıyla başvuran katılımcılar ile yapılmış tanımlayıcı bir çalışmadır. Daha çok sayıda katılımcı ile NAYKH ile aterojenik parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi uygun olacaktır.

9. KAYNAKLAR

1. Lindenmeyer CC, McCullough AJ. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-An Evolving View. *Clinics in Liver Disease*. 2018;22(1):11-21.
2. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Progress in Liver Diseases*. 1986;8:283-98.
3. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547-55.
4. Nakazato R, Dey D, Cheng VY, Gransar H, Slomka PJ, Hayes SW, et al. Epicardial fat volume and concurrent presence of both myocardial ischemia and obstructive coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):422-6.
5. Meng X, Wang W, Zhang K, Qi Y, An S, Wang S, et al. Epicardial adipose tissue volume is associated with non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk factors in the general population. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018;14:1499-506.
6. Willeit P, Tschiderer L, Allara E, Reuber K, Seekircher L, Gao L, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients. *Circulation*. 2020;142(7):621-42.
7. Bc B, Jaiswal RK, Gupta PK, Paudel R, Subedi RK. Carotid Intima-media Thickness in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease Attending a Tertiary Care Center: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA; Journal of the Nepal Medical Association*. 2021;59(237):454-9.
8. Villela-Nogueira CA, Leite NC, Cardoso CR, Salles GF. NAFLD and increased aortic stiffness: parallel or common physiopathological mechanisms? *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(4):460.
9. Ghaderi F, Samim H, Keihanian F. The predictive role of aortic propagation velocity for coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018;18(1):121.
10. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, Ceylan Y, Simsek H, Sahin M, et al. The relation between the color M-mode propagation velocity of the descending aorta and coronary and carotid atherosclerosis and flow-mediated dilatation. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2010;27(3):300-5.
11. Ayonrinde OT. Historical narrative from fatty liver in the nineteenth century to contemporary NAFLD - Reconciling the present with the past. *JHEP Reports : Innovation in Hepatology*. 2021;3(3):100261.

12. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 1980;55(7):434-8.
13. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*. 2020;73(1):202-9.
14. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholaneril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(47):8263-76.
15. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e1.
16. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2018;67(1):328-57.
17. Pan J-J, Fallon MB. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Hepatology*. 2014;6(5):274.
18. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2016;64(1):73-84.
19. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2003;37(4):909-16.
20. Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella M, Marchesini G. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Current Pharmaceutical Design*. 2010;16(17):1941-51.
21. Saponaro C, Sabatini S. Adipose tissue dysfunction and visceral fat are associated with hepatic insulin resistance and severity of NASH even in lean individuals. *Liver International*. 2022;42(11):2418-27.
22. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2000;31(1):241-6.
23. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998;114(4):842-5.
24. Pelchat ML, Johnson A, Chan R, Valdez J, Ragland JD. Images of desire: food-craving activation during fMRI. *NeuroImage*. 2004;23(4):1486-93.

25. Page KA, Chan O, Arora J, Belfort-Deaguiar R, Dzuira J, Roehmholdt B, et al. Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways. *JAMA*. 2013;309(1):63-70.
26. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Scala L, Zenari L, et al. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Endocrinology*. 2006;64(6):679-83.
27. Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketos A, Lin R, Fung C, et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2002;36(2):403-9.
28. Kang H, Greenson JK, Omo JT, Chao C, Peterman D, Anderson L, et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(10):2247-53.
29. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;49(6):1877-87.
30. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. 2016;14(1):124-31.e1.
31. Ando Y, Jou JH. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates. *Clinical Liver Disease*. 2021;17(1):23-8.
32. Anstee QM, Darlay R, Cockell S, Meroni M, Govaere O, Tiniakos D, et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort. *Journal of Hepatology*. 2020;73(3):505-15.
33. Lee J, Vali Y. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver International*. 2021;41(2):261-70.
34. Treeprasertsuk S, Björnsson E, Enders F, Suwanwalaikorn S, Lindor KD. NAFLD fibrosis score: a prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(8):1219-29.
35. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011;53(3):810-20.

36. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016;64(6):1388-402.
37. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S113-s24.
38. Paternostro R, Trauner M. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Internal Medicine*. 2022;292(2):190-204.
39. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *The New England Journal of Medicine*. 2010;362(18):1675-85.
40. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10290):2212-24.
41. Armstrong MJ, Barton D, Gaunt P, Hull D, Guo K, Stocken D, et al. Liraglutide efficacy and action in non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): study protocol for a phase II multicentre, double-blinded, randomised, controlled trial. *BMJ Open*. 2013;3(11):e003995.
42. Hsiang JC, Wong VW. SGLT2 Inhibitors in Liver Patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. 2020;18(10):2168-72.e2.
43. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9972):956-65.
44. Harrison SA, Neff G, Guy CD, Bashir MR, Paredes AH, Frias JP, et al. Efficacy and Safety of Aldafermin, an Engineered FGF19 Analog, in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2021;160(1):219-31.e1.
45. Sanyal A, Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Harrison SA, Abdelmalek MF, et al. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet (London, England)*. 2019;392(10165):2705-17.
46. Laursen TL, Hagemann CA, Wei C, Kazankov K, Thomsen KL, Knop FK, et al. Bariatric surgery in patients with non-alcoholic fatty liver disease - from pathophysiology to clinical effects. *World Journal of Hepatology*. 2019;11(2):138-49.
47. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11(6):363-71.

48. Yerramasu A, Dey D, Venuraju S, Anand DV, Atwal S, Corder R, et al. Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):223-30.
49. Hirata Y, Tabata M, Kurobe H, Motoki T, Akaike M, Nishio C, et al. Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue. *Journals of the American College of Cardiology*. 2011;58(3):248-55.
50. Villasante Fricke AC, Iacobellis G. Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(23).
51. Emamat H, Tangestani H, Behrad Nasab M, Ghalandari H, Hekmatdoost A. The association between epicardial adipose tissue and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of existing human studies. *EXCLI Journal : Experimental and Clinical Sciences*. 2021;20:1096-105.
52. Sobotta J. Sobotta: atlas de anatomía humana: Ed. Médica Panamericana; 2015. 174 p.
53. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352(16):1685-95.
54. Hegele RA. The pathogenesis of atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 1996;246(1-2):21-38.
55. Johnsen SH, Mathiesen EB. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Current Cardiology Reports*. 2009;11(1):21-7.
56. Fernández-Alvarez V, Linares Sánchez M, López Alvarez F. Evaluation of Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness as Early Ultrasound Biomarkers of Carotid Artery Atherosclerosis. *Cardiology and Therapy*. 2022;11(2):231-47.
57. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vascular Medicine (London, England)*. 2004;9(1):46-54.
58. Hurst RT, Ng DW, Kendall C, Khandheria B. Clinical use of carotid intima-media thickness: review of the literature. *Journal of the American Society of Echocardiography : Official Publication of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(7):907-14.
59. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen TP, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9831):2053-62.
60. Wong MYZ, Yap JYL, Sultana R, Cheah M, Goh GBB, Yeo KK. Association between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis in Western and Asian cohorts: an updated meta-analysis. *Open Heart*. 2021;8(2):e001850.

61. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003;107(22):2864-9.
62. Zambanini A, Cunningham SL, Parker KH, Khir AW, Mc GTSA, Hughes AD. Wave-energy patterns in carotid, brachial, and radial arteries: a noninvasive approach using wave-intensity analysis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005;289(1):H270-6.
63. Tosun V, Güntekin Ü, Şimşek H, Kandemir YB. Aortic-flow propagation velocity is associated with proteinuria and left ventricular hypertrophy in newly diagnosed hypertensive patients. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2019;36(2):328-35.
64. Bakirci EM, Degirmenci H, Duman H, Demirelli S, Hamur H, Buyuklu M, et al. Aortic propagation velocity in the prediction of coronary artery disease severity. *Biomedical Papers; Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2022;166(1):51-6.
65. Oğuz D, Ünal H, Eroğlu H, Gülmez Ö, Çevik H, Altun A. Aortic flow propagation velocity, epicardial fat thickness, and osteoprotegerin level to predict subclinical atherosclerosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2016;16(12):974-9.
66. Stratos C, Stefanadis C, Kallikazaros I, Boudoulas H, Toutouzas P. Ascending aorta distensibility abnormalities in hypertensive patients and response to nifedipine administration. *The American Journal of Medicine*. 1992;93(5):505-12.
67. Francque SM, Van Der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *Journal of Hepatology*. 2016;65(2):425-43.
68. Corey KE, Misdraji J, Gelrud L, Zheng H, Chung RT, Krauss RM. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with an atherogenic lipoprotein subfraction profile. *Lipids in Health and Disease*. 2014;13:100.
69. Barb D, Repetto EM, Stokes ME, Shankar SS, Cusi K. Type 2 diabetes mellitus increases the risk of hepatic fibrosis in individuals with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity A Research Journal*. 2021;29(11):1950-60.
70. Yuan S, Chen J, Li X, Fan R, Arsenaault B, Gill D, et al. Lifestyle and metabolic factors for nonalcoholic fatty liver disease: Mendelian randomization study. *European Journal of Epidemiology*. 2022;37(7):723-33.
71. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Hormone and Metabolic Research*. 2008;40(7):442-5.

72. Simon A, Megnien J-L, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010;30(2):182-5.
73. Kumari S, Porwal YC, Gupta R. Correlation Between Carotid Intima Media Thickness and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2022;70(4):11-2.
74. Fargion S, Porzio M, Fracanzani AL. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: state-of-the-art. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(37):13306-24.
75. VanWagner LB, Wilcox JE, Ning H, Lewis CE, Carr JJ, Rinella ME, et al. Longitudinal Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With Changes in Myocardial Structure and Function: The CARDIA Study. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(4):e014279.
76. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(1):98-108.
77. Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A Test in Context: E/A and E/e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(11):1451-64.
78. Fotbolcu H, Yakar T, Duman D, Ozden K, Karaahmet T, Tigen K, et al. Aortic elastic properties in nonalcoholic fatty liver disease. *Blood Pressure Monitoring*. 2010;15(3):139-45.
79. Lee IK, Kim HS, Bae JH. Endothelial dysfunction: its relationship with acute hyperglycaemia and hyperlipidemia. *International Journal of Clinical Practice, Supplement*. 2002(129):59-64.
80. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*. 1996;97(11):2601-10.
81. Raya-Cano E, Vaquero-Abellán M, Molina-Luque R, De Pedro-Jiménez D, Molina-Recio G, Romero-Saldaña M. Association between metabolic syndrome and uric acid: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2022;12(1):18412.
82. Abbasi S, Haleem N, Jadoon S, Farooq A. Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With Serum Uric Acid. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad*. 2019;31(1):64-6.
83. Xu C, Yu C, Xu L, Miao M, Li Y. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic Fatty liver disease: a prospective observational study. *Plos One*. 2010;5(7):e11578.