Derleme / Review Article *TAF Prev Med Bull 2014;13(1):65-76*

Sıklığı Artan Bir Halk Sağlığı Sorunu: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

[A Public Health Issue that Increased Prevelance: Non-Acholic Fatty Liver Disease]

ÖZET

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkol almayan kişiler de alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolojik özellikleri ile birlikte olan bir karaciğer hastalığıdır. Tip 2 diabetes mellitus (Tip2 DM), hiperlipidemi ve obezite gibi güncel sorunlarla yakın ilişkisi, Avrupa ve Ortadoğuda %20-30 gibi yüksek bir prevalansa sahip olması, NAYKH üzerine odaklanılmasına yol açmıştır. Basit yağlanmadan (SS) karaciğer hücre yaralanması ve inflamasyonun birlikte olduğu non-alkolik steatohepatit (NASH), ilerlemiş fibrozis ve siroza kadar geniş spektrumlu bir karaciğer hasarını tanımlar. İlerlemiş sirozu olanlarda daha nadir olarak hepatosellüler kanser veya karaciğer yetmezliği gelişebilir. NAYKH tanısı, SS ile NASH ayırımında ve NASH evreleme ve derecelendirmesinde altın standart karaciğer biyopsisidir. Uygun beslenme ve düzenli egzersiz yaparak yavaş ve devamlı kilo kaybının sağlanması hala en etkili tedavi yöntemidir.

SUMMARY

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), is a liver disease, that occur in non alcohol users, with same histological features of alcoholic liver disease. The increased importance of NAFLD is depends on its close relation of current problems such as Type 2 Diabetes Mellitus and hyperlipidemia, and its high prevalence as %20-30, in Europe and Middle East. NAFLD has a wide spectrum from simple steatozis (SS), liver cell damage, non alcoholic steatohepatitis (NASH) with inflammation to high stage fibrosis, and cirrhosis. Hepathocellular cancer and liver failure might develop in cirrhosis patients. Biopsy is gold standard for NAFLD diagnosis; differentiate from SS and NASH and defining NASH stages. Nutrition regulations and slow and continuous weight loss with regular exercises is still best treatment method

Muammer Kara[1]
Muhammed Erdal[2]

[1]Etimesgut Asker Hastanesi Gastroenteroloji Servisi,
[2]Etimesgut Asker Hastanesi Aile Hekimliği Servisi, Ankara.

Anahtar Kelimeler:
Karaciğer
Non Alkolik Yağlı Hastalığı, NAKH.

Key Words:
Non Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD.

Sorumlu yazar/ Corresponding author: Muammer Kara
Etimesgut Asker Hastanesi Gastroenteroloji Servisi, Ankara, Türkiye.
drmuammerkara70@hotmail.com

Gönderme Tarihi/Date of Submission: 15.02. 2011, **Kabul Tarihi/Date of Acceptance:** 10.06.2011 **DOI:**10.5455/pmb.20110610032316

TANIM VE SINIFLANDIRMA

Uzun bir süre, hepatik steatoz varlığı nadir ya da klinik önemi olmayan benign bir klinik tablo olarak kabul edilmiştir (1). Ancak 1980 yılında NAYKH'nin bir alt tipi olan ve ilerleyici karaciğer hastalığına neden olan NASH tanımlamasının yapılması; T2DM, obezite ile çok yakın ilişkisi olması ve dünya çapında gittikçe artan sıklığı nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmesi, NAYKH'nin önemini ve dolayısıyla konuya olan ilgiyi artırmıştır. NAYKH özellikle batı toplumlarında son 5 yıllık sağlık harcamalarını direkt veya dolaylı olarak yaklaşık %26 oranında artırmıştır (2,3).

Alkol almayan kişilerde, alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolojik özelliklerini gösteren NAYKH; basit yağlanma, karaciğer hücre yaralanması ve inflamasyonun birlikte olduğu NASH, ilerlemiş fibrozis ve siroza kadar geniş spektrumlu bir karaciğer hasarını tanımlar. İlerlemiş sirozu olanlarda daha nadir olarak hepatosellüler kanser veya karaciğer yetmezliği gelişebilir (4-9).

Primer NAYKH insülin direnci (IR) ve onun fenotipik bulguları ile ilişkilidir. Sekonder NAYKH erişkinlerde nadirdir ve IR veya metabolik sendrom (MetS) ile ilişkili olmayıp, bazı tıbbi ve cerrahi durumlara veya ilaç alımına bağlıdır. Primer NAYKH demek için karaciğer hastalığına neden olan diğer (viral, otoimmün, genetik vs.) durumların ve kadınlarda günlük > 20 g, erkeklerde ise > 30 g alkol tüketiminin dışlanması gerekmektedir (10). Artan prevalansı ve MetS ile yakın ilişkisi nedeniyle günümüzde daha iyi tanınan NAYKH, kronik hepatit C, hemokromatozis ve alkolik karaciğer hastalığı gibi diğer kronik karaciğer hastalıkları ile birlikte ortaya çıkabilir ve bazı vakalarda bu durum karaciğer hasarını daha da kötüleştirebilir (11-13). NAYKH'de IR'nin nedensel rolünü tanımlayacak şekilde adlandırmada (metabolik yağlı karaciğer hastalığı ve metabolik steatohepatit gibi) değişiklik yapılması yoğun bir şekilde tartışılmaktadır (14).

EPİDEMIYOLOJİ

NAYKH prevalansı ultrasonografi ile değerlendiren genel popülasyon çalışmalarında Avrupa ve Ortadoğu'da %20-30, Uzak Doğu'da %15 ve metabolik risk faktörü olmayan normal kilolu vakalarda ise %16 olarak bulunmuştur (10,15-17). Histolojik olarak eski post-mortem bazı çalışmalarda benzer bir şeklide %15-25 prevalans bildirilmiştir (18). Sağlıklı görünen canlı karaciğer vericilerinde Avrupa'da %12-18 ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %27-38 gibi şaşırtıcı yüksek NAYKH prevalansı bildirilmiştir (19). Manyetik rezonans spektroskopi gibi yüksek duyarlığı olan bir teknikle yapılan çalışmada Amerikalı erişkinlerin %34'ünde NAYKH olduğu görülmüştür (20). Bir başka çalışmada Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde kronik karaciğer hastalığı tanımlanan yeni vakaların %39'unda NAYKH olduğu saptanmıştır (21). Bu durum NAYKH'yi gelişmiş ülkelerde karaciğer hastalığının en büyük nedeni yapmaktadır.

Üçüncü basamak merkezlerde yapılan yeni çalışmalar, hayret verici bir şekilde NAYKH vakalarında yüksek NASH prevalansı göstermiştir. Bu oran transaminaz yüksekliği olan olgularda %43-55, aşırı obez olan olgularda %49 bulunmuştur (22⁻25).Sağlıklı görünen canlı karaciğer vericilerinde yapılan çalışmalarda NASH prevalansının Avrupa'da %3 ile %16 arasında ve ABD'de %6 ile %15 arasında olduğu bildirilmiştir (19).

RISK FAKTÖRLERİ

NAYKH prevalansı yaşla beraber artar, en yüksek oran 40-65 yaş arası erkeklerdedir. Hispaniklerde oran yüksek iken Afrika kökenli Amerikanlarda düşüktür (20,21). Ailesinde NAYKH bulunanlar yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ)'nden bağımsız olarak artmış riske sahiptir (26).

NAYKH'nin en genel sebebi IR ve onun fenotipik bulguları ile genel olarak aşırı kilo, visseral yağlanma, T2DM, hipertrigliseridemi ve hipertansiyonla ilişkili primer NAYKH'di. Uzun dönem çalışmaları MetS gelişimi ve NAYKH ortaya çıkışı arasında nedensel bir ilişki olduğunu ileri sürmektedir (27).

Obezlerde NASH sıklığı, normal kilolulara göre 6 kat fazla bulunmuştur (28). Aşırı obezlerin %75'inden fazlasında karaciğer yağlanması olduğu, bunların %24'ünde NASH ve %3-11'inde siroz geliştiği, ayrıca obezitenin diyabet ve yaştan bağımsız olarak fibrozis şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (29).

NASH hastalarının tanı anında %30'undan fazlasında T2DM tespit edilmiştir (30).

Özellikle hipertrigliserideminin NAYKH patogenezi ile ilgili olduğu ve buna yönelik tedavi ile karaciğer testlerinin düzeldiği bildirilmiştir (31). Primer NAYKH metabolik risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: NAYKH metabolik risk faktörleri (Grundy SM, ve ark.'den alınmıştır (32).

Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)
Düşük yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl)
Hipertrigliseridemi (>150 mg/dl)
Hipertansiyon (kan basıncı > 130/85 mmHg)
Hiperglisemi (açlık kan şekeri > 110 mg/dl)

Uzun süreli total parenteral beslenme, hızlı kilo kaybı, jejunoileal bypass, uzun süreli amiodaron kullanımı, stilbestrol tamoksifen, yüksek doz kortikosteroid, metotrexat, kalsiyum kanal blokerlerinden nifedipin ve diltiazem, lipodistrofi ve insülin reseptör mutasyonları, abetalipoproteinemi, çölyak hastalığında diyet sonrası hızlı kilo alımı ve Wilson hastalığı sekonder NAYKH nedenleri arasında sayılabilir (Tablo 2 ve Tablo 3).

PATOGENEZ

NAYKH'da ciddi karaciğer hasarına ilerlemenin nedenleri halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Patogenezde en çok desteklenen teori insülin direncidir (33). Önerilen bir diğer model ise çift vuruş hipotezidir. Burada birinci vuruş karaciğerde yağ birikimini, ikinci vuruş ise oksidatif stresi ifade eder. Bu yağ birikimi karaciğere zarar veren faktörlere karaciğerin hassasiyetini artırarak steoatohepatit ve fibrozis gelişimine neden olur (34).

Karaciğer yağlanması, karaciğerde aşırı trigliserid (TG) birikiminin bir tezahürüdür. Bu durum, yağ dokusundan serbest yağ asitleri (FFA)'nin aşırı salınması, karaciğerden FFA sekresyonunda azalma (azalmış çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol 'VLDL-K' sekresyonu veya sentezine sekonder) veya bozulmuş FFA beta-oksidasyonu sonucu oluşabilir. TG'lerin majör kaynağı yağ dokusunda depolanan yağ asitleri ve karaciğerde yeniden sentezlenen yağ asitleridir (36).

Abetalipoproteinemi, protein malnütrisyonu veya kolin eksikliği, bozulmuş VLDL-K sentez ve sekresyonuna neden olabilir. Yemek sonrası Apo B sekresyonundaki defekt NASH'li hastalarda trigliserid birikimi ile sonuçlanabilir (37). Ek olarak Apo B lipidasyonunda defekt olması, mikrozomal trigliserid transfer proteininin inhibisyonuna neden olabilir. Bu durum ilaç alımına sekonder gelişen NAYKH'de kilit rol oynayabilir (38).

Obezite ile ilişkili NASH olan hastalarda hepatik adenozin trifosfat üretim kabiliyetinde bozulmaya, bu da diğer etkenlerle oluşacak karaciğer hasarına yatkınlığın artmasına neden olabilir (39).

Adiponektin, yağ asidi oksidayonunun düzenlenmesi ve sentezinin azaltılmasında merkezi rol oynar (40). Leptin eksikliği olan obez farelere adiponektin verildiğinde hepatomegali, yağlanma ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde düzelme olmuştur. Ayrıca yağlanma ile kannaboid reseptör tip 1'de ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada farelere kannaboid reseptör antagonisti verildiğinde karaciğer yağlanmasında hızlı bir iyileşme, ALT seviyelerinde düzelme, proinflamatuar sitokinlerin seviyelerinde azalma ve adiponektin düzeylerinde artma gözlenmiştir (41).

Insülin Direnci

Karaciğer yağlanması ve potansiyel NASH gelişiminde IR'nin kilit rol oynadığına dair artan kanıtlar vardır (27,42,43). Periferik IR direnci ile ilişkili olan obezite ve T2DM NAYKH olanlarda sıklıkla gözlenmektedir. Bununla birlikte obez olmayan ve normal glikoz toleransı olan NAYKH olgularında da IR saptanmıştır (42,44). Ayrıca glikoz tolerans bozukluğu olan NAYKH'lı olgularda karaciğer yağlanması olmayan ancak glikoz tolerans bozukluğu olanlara göre artmış IR tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada da hepatik yağ içeriğinin standart klinik değerlendirme ile tespit edilemeyen IR hastalarını t

anımlayabileceği vurgulanmıştır (45).

Visseral ve intrahepatik yağ artışı, glukoneogenez, FFA seviyeleri ve IR'de artış ile korele bulunmuştur (46). NASH'li olgularda visseral yağlanmanın IR'den bağımsız olarak karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisle ilişkili olduğu gözlenmiş, bu etkilenmenin muhtemelen bir proinflamatuar sitokin olan interlökin-6 aracılığı ile geliştiği belirtilmiştir. Bir diğer çalışmada artmış hepatik interlökin-6 düzeyleri ile IR korele bulunmuştur (47,48). IR saptanan olgularda periferal yağ yıkımı, trigliserid sentezi, hepatik yağ asidi alımı artmıştır. Bu durumun da karaciğerde trigliserid birikimine neden olabileceği vurgulanmıştır (43)

Tablo 2: Sekonder NAYKH risk faktörleri (hastalıklar) (Abdelmalek MF, Diehl AM.'den alınmıştır (35))

Doğumsal metabolik anormallikler	Abetalipoproteinemi, Andersen hastalığı, Kolesterol ester depo hastalığı, Ailesel hepatosteatoz, Galaktozemi, Glikojen depo hastalığı, Tirozinemi, Herediter fruktoz intoleransı, Lipoatrofi veya lipodistrofi, Mauriac sendromu, Hipobetalipoproteinemi/disbetalipoproteinemi, Refsum sendromu, Wilson hastalığı, Schwachman sendromu, Sistemik karnitin eksikliği, Weber-Christian sendromu
Nutrisyonel	Bariatrik cerrahi, Ağır açlık veya kaşeksi, Kwashiorkor ve marasmus, Refeeding sendromu, Total parenteral beslenme, Protein malnütrisyonu
Enfeksiyonlar	HIV enfeksiyonu, Hepatit C virüs enfeksiyonu (genotip 3), Basilus sereus toksini, Bakteriyel aşırı çoğalma
Diğerleri	İnflamatuar barsak hastalığı, Gebeliğin akut yağlı karaciğeri, Kısa barsak sendromu, Wolman hastalığı, Çevresel hepatotoksinlere maruziyet

Tablo 3: Sekonder NAYKH risk faktörleri (ilaçlar) (Abdelmalek MF, Diehl AM.'den alınmıştır (35)).

Retroviral ajanlar	Zidovidin, Didanosin, Fialuridin
Antibiyotikler	Azaserin, Bleomisin, Puromisin, Tetrasiklin
Sitotoksik/sitostatik ilaçlar	Azasitidin, Azauridin, L-asparaginaz, Methotrexat
Diğer ilaçlar	Amiadaron, Aspirin, Kalsiyum kanal blokerleri, Kokain, Etil bromid, Glukokortikoidler, Ağır metaller, Hidrazin, Hipoglisin, Orotat, Perhexilin maleat, Sentetik östrojenler, Tamoxifen, Valproik asit

Başka bir çalışmada NAYKH olan T2DM'li olgularda FFA düzeylerinin NAYKH olmayanlardan anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (45).

Mitokondri Fonksiyon Bozukluğu

Mitokondriyal disfonksiyon NASH'de anahtar rol oynamaktadır (7). Aşırı miktardaki intrasellüler yağ asitleri, oksidatif stres, adenozin trifosfat azalması ve mitokondriyal disfonksiyon yağlanmış karaciğerde hepatosellüler hasarın önemli sebepleridir. Mitokondriyal disfonksiyon yalnızca yağ birikime katkıda bulunmaz ayrıca reaktif oksijen türleri (ROT) oluşmasına sebep olur. Sonuçta çeşitli kısır döngüler; lipid peroksidasyonu, mitokondriyal hasar, ROT oluşumu, antioksidanların azalması ve sitokin salınımının neden olduğu oksidatif stres genetik olarak yatkın bireylerde nekroinflamasyon ve fibrogenezise neden olmaktadır (49).

Oksidatif Stres

Lipit peroksidasyonu ve serbest ROT glutatyon, vitamin E, beta-karoten ve vitamin C gibi antioksidan enzimlerin azalmasına ve böylece karaciğerin oksidatif hasara duyarlı hale gelmesine neden olur. Bir ROT oluşumunu katalize eden enzim olan ksantin oksidazın serum düzeyleri NAYKH olanlarda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek, buna karşın pek çok antioksidan enzim düzeyleri ise düşük bulunmuştur (50).

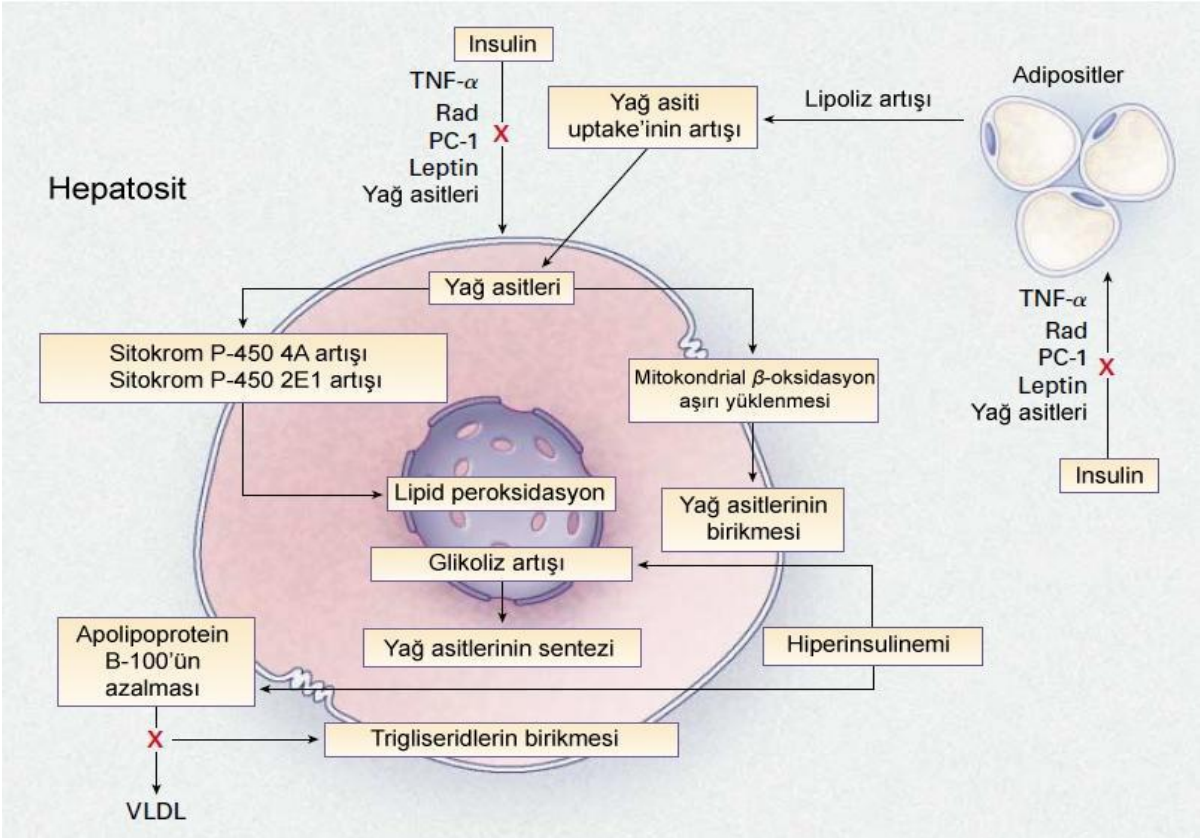
Weltman ve ark. metionin-kolinden fakir diyetle oluşturdukları deneysel NASH modelinde steatohepatit ile oksidatif stres arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (51). İnsanlardaki oksidatif stres ile NAYKH arasındaki ilişki, NAYKH olanların plazma ve karaciğer biyopsilerindeki lipit peroksidasyon ürünlerinin immunohistokimyasal olarak tespit edilmesi ile desteklenmiştir (52,53). Dahası, 167 NAYKH olan olguda yapılan retrospektif bir çalışmada lipit peroksidasyonu sırasında oluşan antijenlere karşı oluşan immunglobilin G antikor titrelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca lipit peroksidasyonu ile ilgili antikorlarların yaş, VKİ, AST/ALT oranı, diyabet varlığından bağımsız olduğu ve yağlanmanın ciddiyetinden de etkilenmediği gösterilmiştir (54). IR hepatosit sitokrom P4502E1 (CYP2E1)'in post transkripsiyonel up regülasyonuna neden olur (55). Farelerde yapılan çalışmalar NASH'de oksidatif hasarlanma nedeni ile olan CYP2E1 birikmesini takiben ROT'nin ortaya çıktığını göstermiştir (51). NAYKH olanlarda CYP2E1 birikimi hem karaciğer biyopsilerinin immunohistokimyasal boyanması, hem de klor oksazon oksidasyonunun fonksiyonel testlerle ölçülmesi ile ortaya konmuştur (56). Bununla birlikte, mitokondri tarafından fazla miktarda ROT oluşturulması ve hepatik demir birikmesi gibi diğer faktörlerin yağlı karaciğerde oksidatif hasarı artırıcı rolleri olabilir (57). Dahası NASH tanısı olanlarda askorbik asit ve alfa tokoferolün günlük alımının anlamlı şekilde sınırlandırılması oksidatif hasara olan duyarlılığı artırabilir (37).

Antioksidanların faydalı etkilerinin gösterilmesi karaciğer hasarında oksidatif stresin rolüne dolaylı bir kanıt olabilir. Karaciğer yağlanması olan çocuklarda vitamin E verilmesinin serum transaminaz düzeylerini normalleştirdiği gözlenmiştir (58). Altı ay süre ile vitamin E ve vitamin C'nin kombine verildiği bir başka çalışmada histolojik olarak belirgin düzelme olduğu saptanmıştır (59).

Demir

IR artmış hepatik demir düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca iyi bir glisemik kontrol serum ferritin ve karaciğer demir konsantrasyonunda ki düzelme ile ilişkilidir (60). Yine hemokromatozis için heterozigot gen mutasyonu sıklığı NASH'lı hastalarda artmış olabilir ve bu da artmış karaciğer demir konsantrasyonu ve ALT düzeyleri ile ilişkilidir (61). Karaciğer fibrozisinin şiddeti ile artmış karaciğer demir konsantrasyonu da korele bulunmuştur (62).

Hepatik demirin nekroinflamasyona olan katkısını hangi mekanizma ile gerçekleştirdiği tam olarak bilinmemektedir. Bu etki +3 değerli demirden +2 değerli demir (indirgenmiş demir) oluşumu sürecinde üretilen ROT ile ilişkili olabilir (63). NASH hastalarında karaciğerde serbest radikal düzeylerinin SS olanlara göre anlamlı yüksek olduğu ve bunun karaciğerde aşırı demir yükü, insülin-glikoz metabolik anormalliği ve yağlanmanın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha dikkat çekici olan bulgu, demir azaltıcı (flebotomi ve demirden fakir diyet) tedavi sonrası karaciğerdeki serbest radikal düzeylerinin belirgin olarak azalması ve buna ALT düzeylerinde azalmanın eşlik etmesidir (64).



Şekil 1: NAYKH patogenezi (4).

Bacon ve ark. NASH'li hastalarda serum ferritin ve/veya transferin saturasyon anormalliği ve artmış hepatik demir konsantrasyonu olduğunu göstermiştir (65).

Japonya'dan bildirilen iki çalışmada NASH tanısı olan olgularda serum ferritin ve hepatik demir düzeylerinin yüksek olduğu ve bunun fibrozisin şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu belirtilmiştir (66,67).

Bu bilgilerin aksine NASH'li hastalarda hepatik demir konsantrasyonlarında belirgin bir artış olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (68,69).

Diğer Nedenler

Lipid metabolizması üzerine etkili olan ve adipoz doku tarafından salgılanan adiponektin, karaciğerde tümör nekrozis faktör alfa üretimini baskılayarak doğrudan antiinflamatuvar etki göstermektedir. NAYKH olanlarda plazma adiponektin seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (40).

Rezistin IR gelişmesinde rol oynamaktadır. Fare modellerinde aşırı rezistin üretiminin glukoz intoleransına ve hiperinsülinemiye neden olduğu gösterilmiştir. Rezistin düzeylerinde artma NAYKH ile ilişkili bulunmuştur (70).

Plazma leptin düzeylerinin azlığı veya leptin direnci, intestinal bakteriyel aşırı çoğalma gibi durumlarda NAYKH patogenezinde rol alabilir (71,72).

NAYKH patogenezi Şekil 1'de şematize edilmiştir.

TANI

Belirti ve Bulgular

NAYKH tanısı olan hastalar genellikle asemptomatiktir, bununla beraber bazı olgular halsizlik ve sağ üst kadranda rahatsızlıktan yakınabilir. Sağ üst kadran ağrısı olanlara yanlışlıkla safra kesesi hastalığı veya irritabl barsak sendromu tanısı konabilir. Ayrıca hastalar obezite ile ilişkili olan osteoartrit, nonspesifik vücut ağrısı, uyku düzensizliği, egzersiz intoleransı, artmış terleme ve sosyal ayrışma gibi sorunlardan yakınabilir. Buna bağlı olarak hastaların yaşam kalitesi azalabilir ve depresyon gelişebilir. Daha ağır karaciğer hastalığı

olanlarda kas atrofisi, sarılık, gastrointestinal sistem kanaması ve asit gelişebilir. Fizik muayenede sıklıkla hepatomegali vardır (7).

NASH hastalarında sıklıkla hiperglisemi, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve karaciğer enzim yüksekliği saptanır. Bununla birlikte NAYKH ayırımında karaciğer enzim yüksekliği duyarlı bir belirteç değildir. Çünkü hastaların %78'inde normal düzeylerde saptanabilir. Normal ALT düzeyi olan hastalar NAYKH'nın tüm histolojik spektrumuna sahip olabilir (73). Enzim yüksekliği olanlarda genellikle ALT ve aspartat aminotransferaz (AST) artmıştır. Gama glutamil transferaz ve alkalin fosfataz normal veya hafif yükselmiş olabilir. AST ve ALT yüksekliği genellikle normal değerlerin 1,5 katı kadardır, nadiren 10 katın üzerine çıkar (68). Bu kadar yüksek enzim düzeylerinde akut hepatit veya kronik karaciğer hasarının akut alevlenmeleri olabileceği unutulmamalıdır.

Hiperglisemi hastaların yaklaşık üçte birinde, hiperlipidemi (genellikle hipertrigliseridemi) ise hastaların yaklaşık %20-25'inde saptanır. Hastaların yaklaşık %25'inde immunglobulin A (IgA) düzeyleri yükselmiştir. Yine olguların yaklaşık üçte birinde anti nükleer antikor titreleri pozitif bulunabilir, ancak bu pozitiflik sıklıkla beraber bulunan bir otoimmün durumla ilişkili değildir. Serum demiri ve bununla ilgili parametrelerde anormallikler saptanabilir, ancak bu durum genellikle hemokromatozis için genetik araştırmayı gerektirmez. Klinik değerlendirmede metabolik risk faktörlerinin varlığı ve ileri karaciğer hastalığı yönünden risk faktörleri olan 45 yaş üzeri olmak, diyabet varlığı, artmış VKİ ve AST/ALT oranının birin üzerinde olması gibi durumlara dikkat edilmelidir (68).

Karaciğer Görüntüleme Yöntemleri

Karaciğer yağlanması tanısında ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Bu yöntemler yağlanmanın varlığını saptamanın yanında karaciğer enzim yüksekliğine neden olan biliyer hastalıklar ve fokal karaciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında da yararlıdır. Son yıllarda kullanıma giren ve hepatik yağlanmayı kantitatif olarak gösteren manyetik rezonans spektroskopi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerine göre daha avantajlı bir tanı aracıdır (74). Bununla birlikte sayılan görüntüleme yöntemleriden hiçbirinin karaciğer yağlanması olanlarda NASH veya NASH-fibrozis ayırımını yapmada tanısal değeri yoktur (75).

Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi ilk olarak 1923 yılında yapılmıştır. Son 50 yıldır karaciğer hastalıklarının tanısında ve evrelemesinde primer olarak kullanılmıştır. Basit yağlanma ile NASH ayırımında ve NASH evreleme ve derecelendirmesinde hala altın standart karaciğer biyopsisidir (76,77). NAYKH olanlarda biyopsinin klinik değerlendirmedeki rolü tartışmalıdır. Karaciğer biyopsisi NASH varlığını doğrulayabilir, fibrozis veya siroz olup olmadığını gösterebilir ve ayrıca kronik karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin dışlanmasında faydalı olabilir. Bununla birlikte örnekleme hatası, fibrozis evrelemesinde yanlış pozitiflik veya yanlış negatiflik, patologlar arasındaki uyumsuzluk, istenmeyen etkiler (hastanede yatacak kadar ciddi komplikasyon gelişme olasılığı %1-5, %0.1-0.01 oranında da ölüm), maliyet ve istenen ölçüde doku örneğinin alınamaması (optimal boyut 40 mm olmalıdır, ancak tecrübeli doktorlar tarafından yapılan biyopsilerin bile %16'sının boyutu 20 mm'dir) işlemin yapılmasını sınırlar.

NAYKH'de tanısal yaklaşım Şekil 2'de özetlenmiştir.

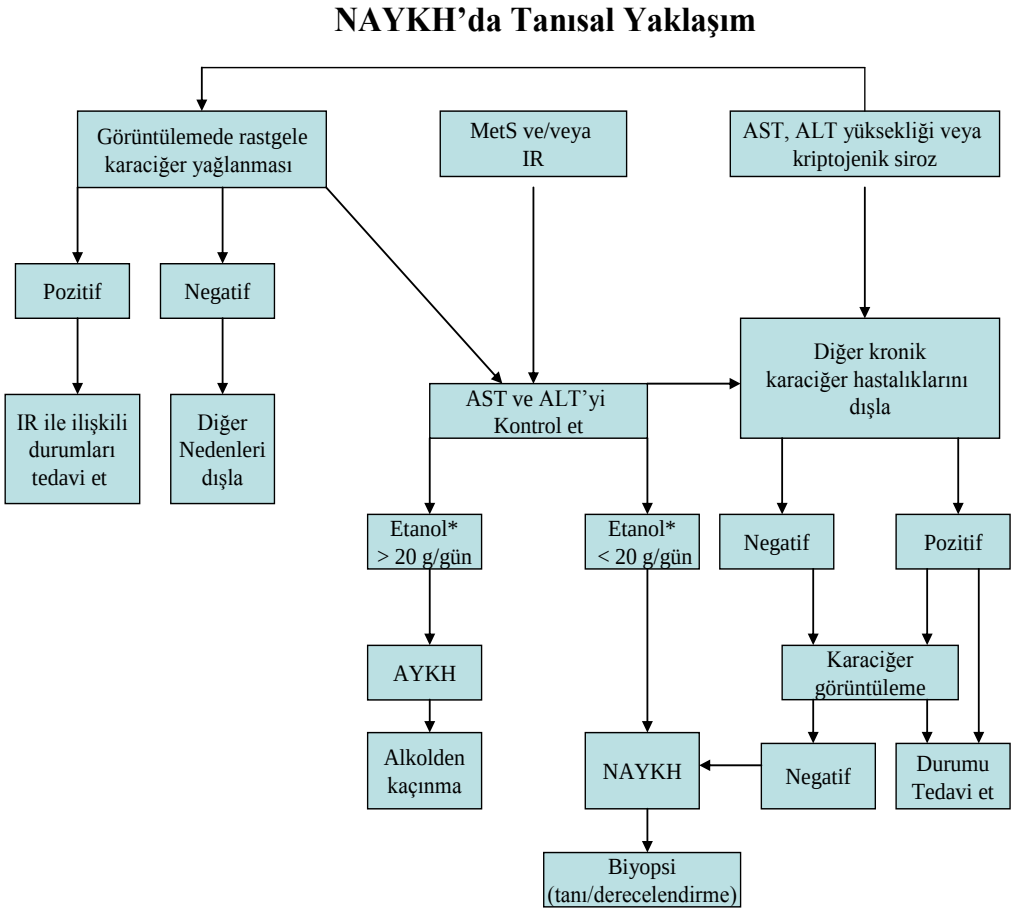
YAŞAM BEKLENTİSİ

İzole yağlanma genel veya karaciğer ile ilişkili mortaliteyi yükseltmez (78). NASH tanısı olan hastalarda yapılan uzun dönem takip çalışmalarında ise yaş ve cinsiyet uyumlu genel popülasyonla karşılaştırıldığında hasta grubunda tüm nedenlere bağlı mortalitenin %35-85 arttığı gözlenmiştir. Karaciğer ile ilişkili mortalite sirozda 9-10 kat artmıştır. Yine NASH tanısı alan hastalarda kardiyovasküler mortalite 2 kat artmıştır (35,78).

TEDAVİ

Risk Faktörlerinden Korunma

NAYKH'nin IR ve onun fenotipik bulguları olan aşırı kilo, visseral yağlanma, T2DM, hipertrigliseridemi ve hipertansiyonla olan ilişkisinin anlaşılması tedavinin en önemli parçasının risk faktörlerinden korunma olduğunu ortaya koymuştur. NASH hastalarının tanı anında %30'undan fazlasında T2DM tespit edilmiştir (30)



Şekil 2: NAYKH'de tanısal yaklaşım (79).

Kilo Kaybı

Obezlerde NASH sıklığı, normal kilolulara göre 6 kat fazladır (28). Aşırı obezlerde %75'in üzerinde karaciğer yağlanması olduğunun saptanması, bunların %24'ünde NASH ve %3-11'inde siroz geliştiğinin gösterilmesi, ayrıca obezitenin diyabet ve yaştan bağımsız olarak fibrozis şiddeti ile ilişkili olduğunun ortaya konması bu hastalarda primer korunmada kilo kaybının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (29).

Yavaş ve devamlı kilo kaybının NASH hastalarında karaciğer histolojisini ve serum transaminaz seviyelerini düzelttiği gösterilmiştir. Altı ayda vücut ağırlığının %10'u kadar kilo verilmesi ve bunun devam ettirilmesi gereklidir. Günlük klinik uygulamada bunu sağlamak zor olsa da, özellikle obez hastaların bunu başarması için sürekli teşvik edilmelidir (80)

IR'ye Yönelik Tedavi

NAYKH olanlarda anormal glikoz toleransı, IR ve hiperinsülineminin varlığı buna yönelik tedavi seçeneklerinin de araştırılması ile ilgili çalışmaları teşvik etmiştir. Metforminin karaciğer yağlanması olan hayvan modellerinde yağlanmayı düzelttiği, hepatik tümör nekrozis faktör ve lipojenik transkripsiyon faktörlerini azalttığı gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan pek çok küçük pilot çalışma karaciğer enzimlerini düşürme, insülin direncinde düzelme gibi bazı yararlı etkileri olduğunu gösterse de histolojik düzelme üzerine olan etkileri tartışmalıdır (81-83).

Thiazolidinedion tedavisi sonrası karaciğer enzimlerinde gerileme olduğu gösterilmiştir. Rosiglitazon ve poiglitazon tedavide güvenli görünse de, rosiglitazonun ciddi hepatotoksisite yapabileceği bildirilmiştir (4,84).

Hiperlipidemi Tedavisi

Özellikle hipertrigliserideminin NAYKH patogenezi ile ilgili olduğu ve buna yönelik tedavi ile karaciğer testlerinin düzeldiği bildirilmiştir (31).

Gemfibrozilin TG oluşumunu azaltarak ve VLDL klerensini artırarak normal veya yüksek trigliserid düzeyi olan NASH'lı hastalarda serum transaminaz ve gama glutamil taranspeptidaz (GGT) düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır (85).

Küçük hasta gruplarında yapılan bazı çalışmalarda atorvastatinin, biyokimyasal ve histolojik parametreleri düzelttiği gösterilmiştir (86). Buna karşın plasebo kontrollü bir çalışmada ise histolojik olarak anlamlı bir düzelme olmadığı belirtilmiştir (87).

DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Ursadeoksikolik Asit

Ursedeoksikolik asit tedavisi ile serum transaminaz, alkalin fosfataz ve GGT düzeylerini düzeldiği, hepatik yağlanmanın gerilediği gösterilse de nekroinflamasyon ve fibroziste düzelme olmamıştır (88).

Antioksidanlar

Vitamin E

Vitamin E'nin serum transaminaz, alkalin fosfataz ve GGT düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak histoloji üzerine etkileri bilinmemektedir (58).

N-Asetil Sistein

N-asetil sistein glutatyon seviyelerini yükselterek karaciğeri oksidatif stresten korur. NASH'li hastalarda serum transaminaz ve GGT düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (89).

Demir Yükünün Azaltılması

Altı-oniki ay flebotomi uygulanan NASH'lı hastalarda serum transaminaz seviyelerinde düşme, tedavi sonrası yapılan karaciğer biyopsilerinde inflamatuar reaksiyonda önemli oranda gerileme olduğu saptanmıştır (90). Ayrıca bir başka çalışmada flebotomi sonrası serum ALT düzeylerinin normalleştiği ve plazma insülin düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir (91).

Karaciğer Nakli

Son dönem karaciğer hastalığı olanlarda karaciğer nakli yapılan NASH hastalarının oranı düzenli olarak artmaktadır. 1995-2000 arası %0,01 iken 2000-2005 arası %3,5 olmuştur. Burada unutulmaması gereken konu nakil sonrası NAYKH'nin tekrar edebileceğidir. Çünkü patogenezde rol alan mekanizmalar karaciğer nakli ile düzelmemektedir (92).

KAYNAKLAR

1 Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. Atherosclerosis. 2007; 191: 235-240.

2 Baumeister SE, Volzke H, Marschall P, et al. Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation. Gastroenterology. 2008; 134: 85-94.

3 Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980; 55: 434-438.

4 Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. 2002; 346: 1221-1231.

5 Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Semin Liver Dis. 2001; 21: 27-41

6 Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. Hepatology. 2004; 39: 1647-1654.

7 Neuschwander-Tetri BA, Cadwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of a AASLD single topic conference. Hepatology. 2003; 37: 1202-1219.

8 Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2002; 123: 745-750.

9 Teli MR, James OF, Burt AD, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. Hepatology. 1995; 22: 1714-1719.

10 Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. Ann Intern Med. 2000; 132: 112-117.

11 Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. Gastroenterology. 2008; 134: 416-423.

12 Powell EE, Ali A, Clouston AD, et al. Steatosis is a cofactor in liver injury in hemochromatosis. Gastroenterology. 2005; 129: 1937-1943.

13 Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Steatosis: co-factor in other liver diseases. Hepatology. 2005; 42: 5-13.

14 Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol. 2010; 7. [Epub ahead of print].

15 Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. Hepatology. 2005; 42: 44-52.

16 Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, et al. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. Liver Int. 2006; 26: 856-863.

17 Fan JG, Zhu J, Li XJ, et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. J Hepatol. 2005; 43: 508-514.

18 Ground KE. Liver pathology in aircrew. Aviat Space Environ Med. 1982; 53: 14-18.

19 Minervini MI, Ruppert K, Fontes P, et al. Liver biopsy findings from healthy potential living liver donors: reasons for disqualification, silent diseases and correlation with liver injury tests. J Hepatol. 2009; 50: 501-510.

20 Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R,et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology. 2004; 40: 1387-1395.

21 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: 372-379.

22 De Ledinghen V, Ratziu V, Causse X, et al. Diagnostic and predictive factors of significant liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases: a prospective multicenter study. J Hepatol. 2006; 45: 592-599.

23 Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. J Hepatol. 2008; 49: 600-607.

24 Campos GM, Bambha K, Vittinghoff E, et al. A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. Hepatology. 2008; 47: 1916-1923.

25 Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. J Hepatol. 2006; 45: 600-606.

26 Wagenknecht LE, Scherzinger AL, Stamm ER, et al. Correlates and heritability of nonalcoholic fatty liver disease in a minority cohort. Obesity (Silver Spring). 2009; 17: 1240-1246.

27 Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. Ann Intern Med. 2005; 143: 722-728.

28 Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (Steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology. 1990; 12: 1106-1110.

29 Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis. Association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. Diabetes Metab. 2000; 26: 98-106.

30 James OF, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): A disease of emerging identity and importance. J Hepatol. 1998; 29: 495-501.

31 Fiatarone JR, Coverdale SA, Batery RG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Impaired antipyrine metabolism and hypertriglyceridaemia may be clues to it is pathogenesis. J Gastroenterol Hepatol. 1991; 6: 585-590.

32 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation. 2004; 110: 227-239.

33 Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. J Clin Invest. 2004; 114: 147-152.

34 Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two hits? Gastroenterology. 1998; 114: 842-845.

35 Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology. 2005; 129: 113-121.

36 Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ,et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Invest. 2005; 115: 1343-1351.

37 Musso G, Gambino R, De Michieli F, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatosis. Hepatology. 2003; 37: 909-916.

38 Letteron P, Sutton A, Mansouri A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein: another mechanism for drug-induced steatosis in mice. Hepatology. 2003; 38: 133-140.

39 Cortez-Pinto H, Chatham J, Chacko VP, et al. Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. JAMA. 1999; 282: 1659-1664.

40 Xu A, Wang, Y, Keshaw, H, et al. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. J Clin Invest. 2003; 112: 91-100.

41 Gary-Bobo M, Elachouri G, Gallas JF, et al. Rimonabant reduces obesity-associated hepatic steatosis and features of metabolic syndrome in obese Zucker fa/fa rats. Hepatology. 2007; 46: 122-129.

42 Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: insulin secretion and specific association with the insulin resistance syndrome. Hepatology. 2002; 35: 373-379.

43 Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology. 2001; 120: 1183-1192.

44 Kim HC, Kim DJ, Huh KB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. Atherosclerosis. 2009; 204: 521-525.

45 Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RA, et al. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003; 285: 906-916.

46 Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. Gastroenterology. 2007; 133: 496-506.

47 Van der Poorten D, Milner KL, Hui J, et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. Hepatology. 2008; 48: 449-457.

48 Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, et al. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol. 2008; 103: 1372-1379.

49 Gören B, Fen T. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2005; 25: 841-850.

50 Baskol G, Baskol M, Kocer D. Oxidative stress and antioxidant defenses in serum of patients with non-alcoholic steatohepatitis. Clin Biochem. 2007; 40: 776-780.

51 Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. Gastroenterology. 1996; 111: 1645-1653.

52 Chalasani N, Deeg MA, Crabb DW. Systemic lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol. 2004; 99: 1497-1502.

53 Seki S, Kitada T, Yamada T, et al. In situ detection of lipid peroxidation and oxidative DNA damage in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2002; 37: 56-62.

54 Albano E, Mottaran E, Vidali M, et al. Immune response toward lipid peroxidation products as a predictor of the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) to advanced fibrosis. Gut. 2005; 54: 987-993.

55 Woodcroft KJ, Hafner MS, Novak RF. Insulin signalling in the transcriptional and posttranscriptional regulation of CYP2E1 expression. Hepatology. 2002; 35: 263-273.

56 Chalasani N, Gorski JC, Asghar MS, et al. Hepatic cytochrome P4502E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2003; 37: 544-550.

57 Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, et al. Hyperferritinemia, iron overload and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol. 2001; 96: 2448-2455.

58 Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. J Pediatr. 2000; 136: 734-738.

59 Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and vitamin C in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol. 2003; 98: 2485-2490.

60 Vigano M, Vergani A, Trombini P, et al. Insulin resistance influences iron metabolism and hepatic steatosis in type 2 diabetes. Gastroenterology. 2000; 118: 986-987.

61 Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol. 1999; 31: 421-429.

62 George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. Gastroenterology. 1998; 114: 311-318.

63 Woods JR Jr, Plessinger MA, Fantel A. An introduction to reactive oxygen species and their possible roles in substance abuse. Obstet Gynecol Clin North Am. 1998; 25: 219-236.

64 Fujita N, Miyachi H, Tanaka H, et al. Iron overload is associated with hepatic oxidative damage to DNA in nonalcoholic steatohepatitis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009; 18: 424-432.

65 Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology. 1994; 107: 1103-1109.

66 Okanoue T, Yamauchi N, Furutani M, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis in Japanese patients: thioredoxin and NASH. In: Okita K, ed. NASH and Nutritional Therapy. Tokyo: Springer. 2005; 64-72.

67 Sumida Y, Nakashima T, Yoh T, et al. Serum thioredoxin levels as a predictor of steatohepatitis in patients with nonalcoholic liver disease. J Hepatol. 2003; 38: 32-38.

68 Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 1999; 30: 1356-1362.

69 Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, et al. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 1999; 30: 847-850.

70 Muse ED, Obici S, Bhanot S, et al. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. J Clin Invest. 2004; 114: 232-239.

71 Asilmaz E, Cohen P, Miyazaki M, et al. Site and mechanism of leptin action in a rodent form of congenital lipodystrophy. J Clin Invest. 2004; 113: 414-424.

72 Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Gut. 2001; 48 :206-211.

73 Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. Hepatology. 2003; 37: 1286-1292.

74 Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005; 288: 462-468.

75 Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003; 15: 539-543.

76 Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steato-hepatitis and the metabolic syndrome. Am J Med Sci. 2005; 330: 326-335.

77 Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. Curr Opin Lipidol. 2005; 16: 421-427.

78 Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology. 2006; 44: 865-873.

79 Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. Med Clin North Am. 2007; 91: 1125-1149.

80 Sanyal AJ. Insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis: Fat or fiction? Am J Gastroenterol. 2001; 96: 274-276.

81 Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. Am J Gastroenterol. 2005; 100: 1082-1090.

82 Magalotti D, Marchesini G, Ramilli S, et al. Splanchnic haemodynamics in non-alcoholic fatty liver disease: effect of a dietary/pharmacological treatment. A pilot study. Dig Liver Dis. 2004; 36: 406-411.

83 Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 19: 537-544.

84 Roberts EA. Steatohepatitis in children. Best Pract Clin Gastroenterol. 2002; 16: 749-765.

85 Tilg H, Hotamisligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. Gastroenterology. 2006; 131: 934-945.

86 Kiyici M, Gulten M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Can J Gastroenterol. 2003; 17: 713-718.

87 Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS. Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. Atherosclerosis. 2004; 174: 193-196.

88 Gung G, Viola L, Thome M, et al. Ursodeoxycholic acid in the threatment on nonalcoholic steatohepatitis results of a prospective clinical controlled trial. Hepatology. 1997: 326-387.

89 Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology. 1999; 116: 1413-1419.

90 Nitecki J, Jackson FW, Alton M, et al. Effect of phlebotomy on non-alcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2000; 188: A147.

91 Guillygomarc'h A, Mendler MH, Moirand R, et al. Venesection therapy of insulin resistance associated hepatic iron overload. J Hepatol. 2001; 35: 344-349.

92 Ong J, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease after liver transplantation: a case of nurture and nature. Am J Gastroenterol. 2010; 105: 621-623.