**TC.**
**FIRAT ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ**
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

# OBEZ, PREDİYABETİK VE DİYABETİK HASTALARDA NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ ŞİDDETİNİN METABOLİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

**UZMANLIK TEZİ**
**Dr. Abdulvahap HOHLUOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI**
**Prof. Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU**

**ELAZIĞ**
**2023**

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Nevzat GÖZEL
**İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU _____Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

……..……. _____

……..……. _____

……..……. _____

……..……. _____

……..……. _____

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimime başladığım günden bu yana engin bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tezimin hazırlanmasında başından sonuna kadar yardım ve desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU'na,

İhtisasım süresince kendilerini tanımaktan büyük onur duyduğum ve onların gözetiminde bir eğitim süreci geçirmek ayrıcalığına eriştiğim İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Doç. Dr. Nevzat GÖZEL hocamız olmak üzere tüm kıymetli ve saygıdeğer hocalarıma tek tek teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanma sürecinde desteklerini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Faruk KILINÇ'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanma sürecinde çok emeği geçen değerli arkadaşım Uzm. Dr. Münevver Gizem HEKİM'e teşekkür ederim

Büyük bir uyum ve anlayış içinde çalıştığımız başta Dr. Alper DEMİRKOL ve Dr. Furkan KIRSOY olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm asistan hekim arkadaşlarıma ve yan dal uzmanlarıma teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan annem, babam ve kardeşime sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım. Her zaman olduğu gibi tez çalışmam sırasında da yanımda olan sevgili nişanlım Dr. İrem ERSÖZ'e teşekkürü borç bilirim.

Dr. Abdulvahap HOHLUOĞLU

## ÖZET

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), dünyada en sık görülen karaciğer hastalığıdır. NAYKH, alkol kullanımı öyküsü veya sekonder bir nedene bağlı hepatik steatozu olmayan kişilerde karaciğerde fazla yağ birikimi ile karakterizedir.

Günümüzde obez, prediyabet ve tip 2 diyabet sıklığı giderek artmaktadır. Bu hastalarda oldukça sık görülen bir durum olan NAYKH prevalansında da artış görülmektedir. Biz çalışmamızda NAYKH olan obez, prediyabet ve tip 2 diyabet hastalardaki karaciğer yağlanma derecesindeki artışın metabolik parametreler, biyoelektrik impedans analizi ile elde edilen vücut kompozisyon parametrelerinin ultrasonografik karaciğer elastografi bulguları ile ilişkisinin gösterilmesini amaçladık.

Çalışmamız hepatosteatozu olan 40 obez, 40 prediyabetik, 40 diyabetik hasta kontrol grubu olarak 40 sağlıklı birey dahil edilerek 160 birey ile yapılmıştır. Çalışmaya son altı ay içinde ultrasonografi ve/veya transient elastografi ile NAYKH tanısı almış olan hastalar alındı. Çalışmadaki hastaların verileri prospektif olarak araştırılmıştır. Vücut ölçümleri, kan parametreleri, elastografileri, tanita ölçümleri değerlendirildi.

Çalışmamızda NAYKH olanların BMI, yağ%, yağ kütlesi, boyun çevresi, düzeyleri hepatosteatozu olmayanlardan daha fazladır ve anlamlı farklılık görülmüştür. ($p<0,001$). Çalışmamızda NAYKH USG yağlanma derecesi ile viseral yağ oranı arasında pozitif kolerasyon saptandı. Çalışmamızda visseral yağ oranı ile NAYKH şiddeti arasında ilişki tespit edildi ($p<0,001$). Çalışmamızda insülin direnci NAYKH varlığı ve hastalığın şiddeti ile ilişkili bulundu ($p<0,001$).

Sonuç olarak bulgularımız prediyabet, diyabet ve obez hastalarda sık görülen bir durum olan NAYKH'ın patogenezinde insülin direncinin önemli bir yeri vardır. NAYKH hastalığının şiddeti metabolik parametreler ve vücut yağ oranı belirteçleri ile yakın ilişkilidir. Hastalığın progresyonun önemli bir sonucu olan fibrozisin tespitinde kullanılan karaciğer elastografisi hastalığın şiddetinin belirlenmesinde bize önemli sonuçlar vermektedir. NAYKH hastalığının şiddetinin belirlenmesi ve tedavi düzenlenmesi hastalık progresyonunu ve komplikasyon gelişimini önleyecektir.



**Anahtar kelimeler:** Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAYKH), elastografi, vücut kompozisyon parametreleri, metabolik parametreler

## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP OF THE SEVERITY OF NONAL-COLIC FATTY LIVER DISEASE AND METABOLIC PARAMETERS IN OBESE, PREDIABETIC AND DIABETIC PATIENTS

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease in the world. NAFLD is characterized by excess fat accumulation in the liver in people without a history of alcohol use or hepatic steatosis due to a secondary cause.

The prevalence of obesity, prediabetes and type 2 diabetes is increasing day by day. There is also an increase in the prevalence of NAFLD, which is a very common condition in these patients. In our study, we aimed to show the relationship between metabolic parameters, body composition parameters obtained by bioelectrical impedance analysis and ultrasonographic liver elastography findings in obese, prediabetes and type 2 diabetes patients with NAFLD.

Our study was conducted with 160 individuals including 40 obese, 40 prediabetic, 40 diabetic patients with hepatosteatosis, 40 healthy individuals as the control group. Patients who were diagnosed with NAFLD by ultrasonography and/or transient elastography in the last six months were included in the study. The data of the patients in the study were investigated prospectively. Body measurements, blood parameters, elastography, and tanita measurements were evaluated.

In our study, BMI, fat %, fat mass, neck circumference, levels of those with NAFLD were higher than those without hepatosteatosis, and a significant difference was observed. ($p<0.001$).

In our study, a positive correlation was found between the degree of NAFLD USG adiposity and the ratio of visceral fat. In our study, a relationship was found between the visceral fat ratio and the severity of NAFLD ($p<0.001$).

In our study, insulin resistance was found to be associated with the presence of NAFLD and the severity of the disease ($p<0.001$).

In conclusion, our findings indicate that insulin resistance has an important place in the pathogenesis of NAFLD, which is a common condition in prediabetes, diabetes and obese patients. The severity of NAFLD disease is closely related to metabolic parameters and body fat rate markers. Liver elastography, which is used in the detection of fibrosis, which is an important consequence of the progression of the

disease, gives us important results in determining the severity of the disease. Determining the severity of NAFLD disease and arranging treatment will prevent disease progression and complication development.
**Key words:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), elastography, body composition parameters, metabolic parameters

## İÇİNDEKİLER

**DEKANLIK ONAYI** **ii**
**TEŞEKKÜR** **iii**
**ÖZET** **iv**
**ABSTRACT** **v**
**İÇİNDEKİLER** **vii**
**TABLO LİSTESİ** **ix**
**ŞEKİL LİSTESİ** **x**
**KISALTMALAR LİSTESİ** **xi**
**1. GİRİŞ** **1**
1.1. Genel Bilgiler 2
1.1.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı 2
1.1.1.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanımı 2
1.1.1.2. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Epidemiyolojik Özellikleri 2
1.1.1.3. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Etyopatogenezi 3
1.1.1.4. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Klinik ve Laboratuvar Bulguları 6
1.1.1.5. Tanı ve Tedavi 7
1.1.1.5.1. Tanı Yöntemleri 7
1.1.1.5.1.1. Ultrasonografi 7
1.1.1.5.1.2. Bilgisayarlı Tomografi 8
1.1.1.5.1.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme 9
1.1.1.5.1.4 Elastografi 9
1.1.1.5.1.5. Karaciğer Biyopsisi 10
1.1.1.5.2. Tedavi 10
1.1.2. Diyabetes Melitus 11
1.1.2.1. Diyabetes Melitus Tanım ve Epidemiyolojisi 11
1.1.2.2. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırması 12
1.1.2.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus 14
1.1.2.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus 14
1.1.2.3. Diabetes Mellitus Komplikasyonları 15
1.1.2.3.1. Diyabetes melitus ve NAYKH 16
1.1.3. Obezite 17

1.1.3.1. Obezite Tanımı 17
1.1.3.2. Obezite Sıklık ve Dağılımı 17
1.1.3.3. Obezite ve NAYKH 18
1.1.4. Prediyabet 19
1.1.4.1. Prediyabet Tanımı 19
1.1.4.2. Prediyabet Epidemiyolojisi 19
1.1.4.3. Prediyabet ve NAYKH 19
1.1.5. Tanita (Biyoelektrik impedans analizi) 20
**2. GEREÇ ve YÖNTEM 22**
2.1. Biyokimyasal Parametrelerinin Ölçümü 23
2.2. Ölçümler ve Hesaplamalar 23
2.3. Hastaların transient elastografi ile değerlendirmesi 24
2.4. Hastaların Tanita (Biyoelektrik impedans analizi) ile Değerlendirmesi 24
2.5. İstatistiksel Analiz 25
**3. BULGULAR 26**
**4. TARTIŞMA 40**
**5. KAYNAKLAR 50**
**6. ÖZGEÇMİŞ 69**

## TABLO LİSTESİ


**Tablo 1.** Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflandırması 13
**Tablo 2.** Yetişkinler, Çocuklar ve Adolesanlarda BKİ'ye göre Andropometrik Değerlendirme 17
**Tablo 3.** Grupların demografik özelliklere göre karşılaştırılması 26
**Tablo 4.** Grupların insülin direnci ve yağlanma derecesine göre karşılaştırılması 27
**Tablo 5.** Vaka gruplarının yağlanma derecesine göre karşılaştırılması 27
**Tablo 6.** Grupların tanita parametrelerine göre karşılaştırılması 28
**Tablo 7.** Grupların bel çevresi, boyun çevresi ve kan basıncı parametrelerine göre karşılaştırılması 29
**Tablo 8.** Grupların biyokimyasal parametrelere göre karşılaştırılması 30
**Tablo 9.** Grupların ultrasonografik elastografi parametrelerine göre karşılaştırılması 31
**Tablo 10.** Yağlanma derecesine göre tanita parametrelerinin karşılaştırılması 31
**Tablo 11.** Yağlanma derecesine göre ölçüm parametrelerinin karşılaştırılması 32
**Tablo 12.** Yağlanma derecesine göre kan parametrelerinin karşılaştırılması 33
**Tablo 13.** Yağlanma derecesine göre ultrasonografik elastografi parametrelerine göre karşılaştırılması 34
**Tablo 14.** Yağlanma derecesine göre cinsiyet ve insülin direncinin karşılaştırılması 34
**Tablo 15.** DM hasta grubunda bulunanlarda yağlanma derecesine göre tüm parametrelerinin karşılaştırılması 35
**Tablo 16.** Prediyabet hasta grubunda bulunanlarda yağlanma derecesine göre tüm parametrelerinin karşılaştırılması 36
**Tablo 17.** Obez hasta grubunda bulunanlarda yağlanma derecesine göre tüm parametrelerinin karşılaştırılması 37
**Tablo 18.** Prediyabet hasta grubunda bulunanlarda yağlanma derecesine göre cinsiyet ve insülin direncinin karşılaştırılması 37
**Tablo 19.** DM hasta grubunda bulunanlarda elastografi değerinin korelasyonu 38
**Tablo 20.** Prediyabet hasta grubunda bulunanlarda elastografi değerinin korelasyonu 39
**Tablo 21.** Obez hasta grubunda bulunanlarda elastografi değerinin korelasyonu 39

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1.** Hepatositlerde lipid birikiminin mekanizması 4

## KISALTMALAR LİSTESİ

**ADA** : Amerikan diyabet cemiyetinin

**ALT** : Alanin aminotransferaz

**AST** : Aspartat aminotransferaz ,

**BAG** : Bozulmuş açlık glukozu

**BİA** : Biyoelektrik impedans analizi

**GDM** : Gestasyonel diabetes mellitus

**GGT** : Gama glutamil transferaz

**HDL** : Yüksek dansiteli kolesterol

**IDF** : Uluslarası Diyabet Federasyonu

**kPa** : Kilopaskal

**LDH** : Laktat dehidrogenaz

**LDL** : Düşük dansiteli kolesterol

**MR** : Manyetik Rezonans

**NAYKH** : Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı

**OGTT** : Glukoz tolerans testinin

**TG** : Trigliserit

**USG** : Ultrasonografi

**VKİ** : Vücut kitle indeksi

# 1. GİRİŞ

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), dünyada en sık görülen karaciğer hastalıklığıdır (1). NAYKH, yüksek miktarda alkol kullanımı öyküsü veya sekonder bir nedene bağlı hepatik steatozu olmayan kişilerde karaciğerde fazla yağ birikimi ile karakterizedir. NAYKH; basit steatozdan, non alkolik steatohepatite (NASH), ilerlemiş fibrozis ve siroza kadar ilerleyen geniş bir hastalık spektrumudur (2).

NAYKH prevalansı Dünya çapında yaklaşık %25 olduğu düşünülmektedir. Prevalans ülkeler ve etnik kökenler arasında farklılık göstermektedir. NAYKH prevalansının Afrika'da %13 Avrupa'da %23 ve Orta Doğu'da %32 olduğu tahmin edilmektedir (3).

Enerji homeostazında ve glukoz metabolizmasında büyük bir öneme sahip olan karaciğer, glukoz metabolizması bozukluğu olan diyabetten etkilenmektedir (4, 5). NAYKH ile arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bilinen Tip 2 DM'li bireylerin %50' sinde NAYKH görülmektedir. Tip 2 DM etyopatogenezinde önemli bir yeri olan insülin direncinin, NAYKH patogenezinde de kritik bir rolü bulunmaktadır (6). Vücut kitle indeksi (VKİ) hem NAYKH varlığı hem de hastalığın progresyonu ile ilişkilidir. Obezite NAYKH için ana risk faktörü olarak kabul edilmektedir. NAYKH prevalansı obezite ile paralel olarak artmaktadır (7).

Prediyabet normoglisemik durum ile aşikar diyabet arasındaki bir geçiş sürecidir. Prediyabet bir hiperglisemi durumudur (8). Glukotoksisite, karaciğerde basit steatoz gelişiminde ve bunun NASH'a ilerlemesinde çok önemli bir rol oynamaktadır.

NAYKH prognozunu karaciğer fibrozisinin şiddeti belirler. Karaciğer fibrozisini değerlendirmek hastalığın progresyonu açısından önemlidir (9). Karaciğerdeki fibrozisi değerlendirmede altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir. İnvaziv bir yöntem olması ve komplikasyonlara yol açabilmesi karaciğer biyopsisini sınırlandırmaktadır. Karaciğer fibrozisini değerlendirme de günümüzde elastografi sıkça kullanılmaktadır. Elastografi kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilmektedir. Elastografi karaciğerdeki fibrozis miktarını yansıtmaktadır (10).

Tanita yani biyoelektrik impedans analizi (BİA) vücuda elektrik akımı verilmesi, vücudun akıma karşı gösterdiği direncin ölçülmesi ile vücut kompozisyonu ölçümünde kullanılan bir yöntemdir. Bize vücut yağ kütlesi, yağ yüzdesi, visseral yağlanma oranı, kemik kütlesi ve kas kütlesi gibi sonuçlar vermektedir. Vücut yağ kütlesini belirlemede sıkça kullanılan bir yöntemdir (11, 12). Visseral dokularda yağ birikimi, pankreas, karaciğer, kalp, böbrek, çizgili kaslar gibi birçok organda görülebilmektedir(13) . Visseral yağ dokusu; kardiyovasküler risk, insülin direnci, obezite ve karaciğer yağlanması ile ilişkilidir. Lipitlerin deri altı yağ dokusu, visseral yağ dokusu ve karaciğer dokusu arasındaki dağılımı NAYKH'ın progresyonunda rol oynamaktadır (14).

Günümüzde obez, prediyabet ve tip 2 diyabet sıklığı giderek artmaktadır. Bu hastalarda oldukça sık görülen bir durum olan NAYKH prevalansında da artış görülmektedir. Biz bu çalışmamızda, NAYKH olan obez, prediyabet ve tip 2 diyabet tanılı hastalardaki karaciğer yağlanma derecesindeki artışın metabolik parametreler ve biyoelektrik impedans analizi ile elde edilen vücut kompozisyon parametrelerinin ultrasonografik karaciğer elastografi bulguları ile ilişkisinin araştırılmasını amaçladık.

## 1.1. Genel Bilgiler

### 1.1.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

#### 1.1.1.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanımı

Hepatositlerin %5 inden fazlasında makroveziküler yağlanma olması durumu karaciğer yağlanması (hepatosteatoz) olarak tanımlanmaktadır (15). Hepatosteatoz, nedene bakılmaksızın karaciğerde yağlanmanın tespit edildiği tüm durumları kapsamaktadır (16). NAYKH, hepatik fibröz, siroz ve sonuçta hepatik karsinomaya kadar ilerleyebilen basit yağlanmadan NASH'e kadar değişen geniş bir hastalık spektrumunu tanımlamaktadır (15, 17, 18).

#### 1.1.1.2. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Epidemiyolojik Özellikleri

En yaygın görülen karaciğer hastalığı olan NAYKH ciddi bir küresel sağlık sorununa sebep olmaktadır (19). NAYKH, DM ve obezite gibi metabolik hastalıklara

eşlik etmektedir ve bunların artışı NAYKH'nın prevelansının artışına sebep olmaktadır (20). Ancak hastalığın sıklığı, asemptomatik seyreden hastaların da olması nedeniyle tam olarak tespit edilememektedir. NAYKH prevalansı ülkeler ve etnik kökenler arasında farklılık göstermektedir. Küresel olarak prevalansının yaklaşık %25 olduğu ve tip 2 DM hastalarında %55.5'e kadar çıktığı tahmin edilmektedir (21). NAYKH invaziv olmayan yöntemlerle teşhis edilebildiği için prevalansı ile ilgili literatür bilgisi çoktur. Ancak NASH'ın tanısı karaciğer biyopsisi gerektirdiğinden prevalansı ile ilgili literatür bilgisi sınırlıdır. NASH'ın genel popülasyondaki kesin prevalansı bilinmemektedir. Genel popülasyondaki NASH prevalansının %3-5 aralığında olduğu tahmin edilmektedir (17, 22, 23).

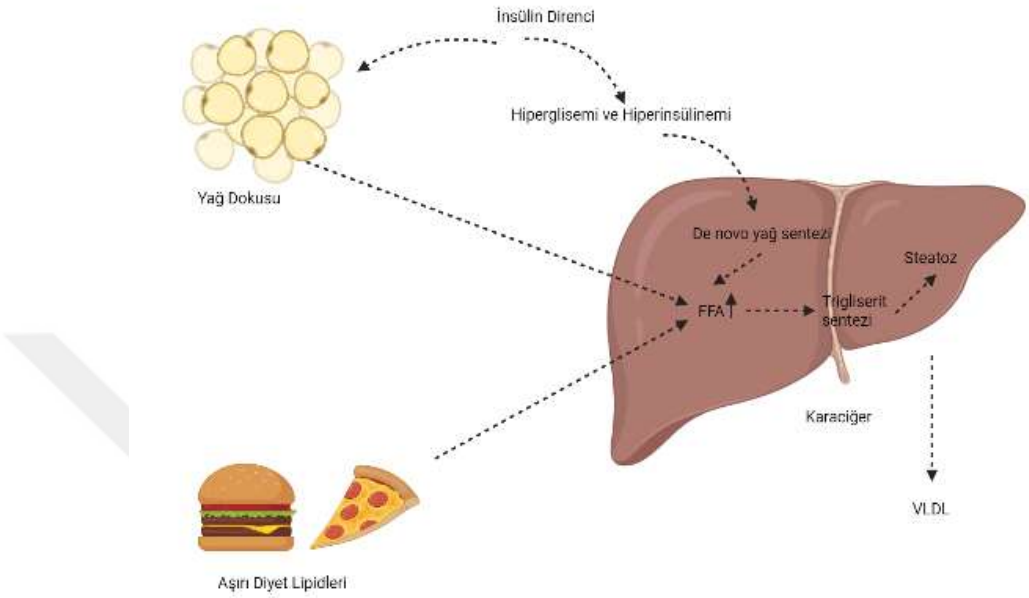
#### 1.1.1.3. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Etyopatogenezi

NAYKH'nın patogenezi halen tam olarak açıklanamamıştır. Day ve James tarafından 1998 yılında NAYKH'ın patogenezi için çift vuruş hipotezi ortaya konmuştur. Bu hipoteze göre steatoz oluşumu için ilk vuruş insülin direnci gibi metabolik bozukluk, ikinci vuruş ise inflamasyon ve fibrozis gelişimi olarak ortaya konmuştur. İkinci vuruşta oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyon bozuklukları, TNF-α gibi sitokinler ve adiponektin, leptin gibi hormonların rol aldığı belirlenmiştir. Günümüzde bu hipotez NAYKH patogenezini açıklamada yetersiz kalmıştır (16, 24, 25).

Günümüzde temel fizyopatolojik faktörün insülin direnci olduğu düşünülmektedir. İnsülinin antilipolitik etkisine karşı gelişen periferik direnç nedeniyle, yağ asitlerinin viseral yağ dokusundan mobilizasyonu ve karaciğer hücrelerine gelişi arttığı bildirilmiştir. İnsülin direnci ile ilişkili olarak; hepatositlerde glikoliz ve yağ asidi oluşumu artar, mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu inhibe olur, yağ asidi yıkımı azalır ve sonuçta karaciğer hücrelerinde yağ birikimi olur.

NAYKH, hepatosit içinde trigliseritlerin birikmesi ile karakterizedir. Trigliseritler, serbest yağ asidi ve gliserolün esterleştirilmesi ile oluşurlar. Hepatosteatoz hepatosit sitoplazmalarında trigliseritlerin yağ damlacıkları şeklinde birikimi ile meydana gelmektedir (26). Serbest yağ asitleri karaciğere üç farklı yoldan gelir; yağ dokusunda lipoliz sonucu, diyet ve de novo lipogenez. Karaciğere gelen serbest yağ asit miktarının artışı, de novo lipogenezisin artması, serbest yağ asitlerinin

beta oksidasyonunun azalması, VLDL olarak yağ asitlerinin periferdeki dokulara transportundaki defektler nedeniyle hepatositlerde yağ birikimi meydana gelmektedir (Şekil 1) (25).




**Şekil 1.** Hepatositlerde lipid birikiminin mekanizması

İnsülin pankreas beta hücrelerinden salgılanan bir hormondur. İnsülin yağ ve kas dokusunda ilgili yüzey reseptörlerine bağlanarak etki göstermektedir. İnsülin yüzey reseptörüne bağlanınca GLUT-4 aktiflenir, kas ve yağ dokusunda hücre içerisine glukoz alımı olur. Obezlerde yağ dokusunda daha az GLUT-4 taşıyıcı bulunduğu tespit edilmiştir. Bu durumda hücre içine glukoz alımı az olunca hücre dışındaki glukozu hücre içine sokabilmek için daha fazla insülin salgılanmaktadır. İnsülin direnci hiperglisemi ve hiperinsülinemiye yol açmaktadır (27).

Sonuç olarak insulin direnci, iskelet kasında glukoz alımını azaltarak hiperglisemiye sebep olurken; yağ dokusunda lipolizi artırarak serbest yağ asiti salımının artmasına yol açar (28). Karaciğere gelen yağ asidi miktarında artış olur. Karaciğere gelen yağ asitleri karaciğerde lipogenezin artmasına yol açar. Aynı zamanda karaciğerde lipolizi inhibe ederek yağ birikimine neden olur. İnsülin direnci apolipoprotein B'nin sentezini azaltarak VLDL'nin perifer dokulara transportunda azalmaya yol açarak da hepatosteatoza katkı sağlamaktadır. NAYKH patogenezinde insülin direnci önemli bir yer almaktadır (29).

Karaciğerde insülin direnci durumunda insülinin de novo lipogenez üzerine etkisi devam eder. Fakat glukoz üretimi üzerindeki baskılayıcı etkisi azalır. Bu durum hiperglisemi gelişmesine sebep olur. ChREBP yolağı glukoz ile uyarılarak de novo lipogeneze yol açar. Bu durum hepatosteatoz gelişimine katkı da bulunmaktadır.

Yağlı karaciğerin rejenerasyon kapasitesi azalmıştır. Yağlı karaciğer sitokinler, adipokinler ve reaktif oksijen radikalleri gibi ikincil hasara sebep olacak moleküllere hassas halde bulunmaktadır (26). Yapılan çalışmalarda lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin NASH ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (30).

NASH hastalarında hem serum hem de hepatik TNF-α seviyeleri yüksek olarak tespit edilmiştir (31). TNF-α seviyeleri hastalığın histolojik şiddeti ile korelasyon göstermektedir (32). TNF-α, proinflamatuar etkilerine ek olarak insülin direnci etkilerini artırmaktadır (33). TNF-a inhibisyonu, insülin direnci ve NASH'ın histolojik parametrelerinde iyileşme sağlamaktadır (34).

NAYKH'ın hem hayvan hem de insan modellerinde serum IL-6 seviyesi de yüksek olarak saptanmıştır (35). Artan IL-6 seviyesi karaciğer inflamasyonu ve fibrozis ile ilişkilidir (36). Steatozun NASH'a ilerlemesinde hepatosit sitokin üretiminin anahtar rolü oynadığı gösterilmiştir. Sitokinlerin nötrofil kemotaksisi, hepatosit apoptozu/nekrozu, Mallory cisimciği oluşumu ve stellat hücre aktivasyonunda rol aldığı çalışmalarla gösterilmiştir (37). Hepatik steatoz ile ilişkili kronik inflamasyon ve NF-KB aktivasyonu HCC gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (38) .

Yağ dokusu sadece enerji depolama bölgesi değil, aynı zamanda aktif olarak hormon salgılayan bir endokrin organdır. Adiposit türevli sitokinlerin (adipokinler) fonksiyonel rolü en iyi bilinenleri leptin ve adiponektindir. Leptin, esas olarak olgun adipositler tarafından üretilmektedir. Enerji alımı ve harcamasının düzenlenmesi, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, inflamasyonu ve fibrogenezi aktive eden bir hormondur (39). Obez ve NAYKH hastalarında daha yüksek leptin seviyeleri gözlenmektedir. Leptinin NAYKH patogenezinde fonksiyonel bir role sahip olduğu düşünülmektedir (40, 41).

Adiponektin salgılanması ve dolaşımdaki seviyeleri vücut yağ içeriği ile ters orantılıdır (42). Adiponektin anti-inflamatuardır ve insülin duyarlılığını artırmaktadır (43). Adiponektin düzeyi NAYKH hastalarında azalır (44). Rekombinant adiponektin

uygulaması, NAYKH'ın biyokimyasal ve histolojik parametrelerinin yanı sıra hepatomegaliyi de iyileştirdiği gözlenmiştir (45). TNF-a adiponektin üretimini baskılamaktadır. Adiponektin TNF-a'nın etkilerini antagonize eder (42).

Oksidatif stresin ve mitokondriyal disfonksiyonun NASH'deki rolü bilinmektedir. İleri hastalık daha yüksek derecelerde oksidatif stres ile ilişkilidir. β-oksidasyon mitokondride gerçekleşmektedir. NAYKH sürecinde artan serbest yağ asidi yükünün bir sonucu olarak mitokondri aşırı yüklenir ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) ortaya çıkmasına yol açar (46, 47).

ROS, oksidatif stresi indükleyerek inflamatuar yolakların aktivasyonuna ve mitokondriyal hasara yol açmaktadır (48). NASH ile ilgili insan çalışmalarında yapısal mitokondriyal anormallikler ve mitokondriyal solunum zinciri aktivitesinde bir azalma saptanmıştır (47, 49).

NASH'ın insan ve hayvan modellerinde hepatik mikrozomal yağ asidi oksitleyici enzim sitokrom P450 2E1'in (CYP2E1) yüksek ekspresyonu ve aktivitesi gözlenmiştir. Güçlü bir ROS kaynağını oluşturur(50). CYP2E1 aktivitesinin transgenik aşırı ekspresyonu oksidatif stres, insülin direnci ve hepatik yağ birikimi ile ilişkili bulunmuştur (51).

NASH patogenezinde rol oynayan mekanizmalar arasında endoplazmik retikulum (ER) stresi de yer almaktadır. Hiperinsülinemi ve hiperlipidemi dahil olmak üzere çeşitli biyolojik stresler ER stresine neden olmaktadır. ER stresi insülin direnci, inflamasyon, apoptoz ve mitokondriyal disfonksiyona yol açan çeşitli yolların aktivasyonu ile sonuçlanır. ER stresinin alkole bağlı steatohepatitte önemli olduğu bilinmektedir. NASH'deki rolünün ise daha fazla araştırılması gerekmektedir (37).

#### 1.1.1.4. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Klinik ve Laboratuvar Bulguları

NAYKH, karaciğer sirozuna ilerleyene kadar genellikle asemptomatiktir. NAYKH rutin sağlık kontrolleri veya diğer hastalıklar için yapılan abdominal ultrasonografide görülmesiyle tespit edilmektedir (52). Semptomatik olanlarda ise sağ üst kadran ağrısı, yorgunluk ve halsizlik mevcuttur.

Bu hastaların fizik muayenede %75'inde hepatomegali saptanmaktadır (53). NASH' a bağlı olarak bazı hastalarda karaciğer sirozu gelişmektedir. Bu hastalarda ise

kronik karaciğer hastalığının bulguları olan spider nevus, palmar eritem, tenar atrofi, kaput medusa, asit, splenomegali tespit edilebilir (29). NAYKH olanların çoğunda hiperinsülinemi, hiperglisemi, hiperlipidemi ve insülin direnci mevcuttur (26).

Serum transaminazların hafif yükseliği görülebilmektedir. Genelde AST ve ALT değerleri 250 IU/L' yi geçmemektedir. NASH de bile transaminaz düzeyleri normal olabilmektedir (54). Genellikle NAYKH'larda ALT değeri AST değerini geçmez. Siroz gelişmesi durumunda AST/ALT oranı tersine dönebilir. ALP ve GGT değerlerinde hafif artışlar olabilir (55).

#### 1.1.1.5. Tanı ve Tedavi

NAYKH tanısı için üç ana kriterin sağlanması gerekmektedir.

1. Karaciğer yağlanmasının histopalojik olarak veya herhangi bir radyolojik görüntüleme yöntemi ile gösterilmesi

2. Erkeklerde 30 gr/gün, kadınlarda 20 gr/gün üzerinde alkol tüketimi olmaması gereklidir.

3. Karaciğer yağlanmasına sebep olacak diğer tüm nedenler ve diğer kronik karaciğer hastalıklarının dışlanması gerekmektedir.

NASH tanısı ise histolopatolojik bir tanıdır. NASH tanısı ancak biyopsi ile konulur (56).

##### 1.1.1.5.1. Tanı Yöntemleri

###### 1.1.1.5.1.1. Ultrasonografi

NAYKH tanısında ilk kullanılan görüntüleme yöntemi ultrasonografidir (USG). USG noninvzif bir görüntüleme yöntemi olması, ucuz olması, ulaşımının kolay olması ve radyasyon içermeyen bir yöntem olması nedeniyle tarama olarak kullanılabilmektedir (57, 58)

Hepatosteatoz tayini karaciğer ekojenitesine göre yapılmaktadır. Normal karaciğer dokusu, sağ böbreğin korteksine ve dalağın parankimine benzer doku ekojenitesinde homojen olarak bulunmaktadır. NAYKH hepatositlerde yağ damlacıklarının birikmesi nedeniyle karaciğerin ekojenitesini artırmıştır. NAYKH' da karaciğer diğer iki referans organdan daha yüksek bir ekojeniteye sahiptir (59).

USG hepatosteatozu %53,3 ile %66,6 arasında duyarlılık ve %77 ile %93,1 arasında özgüllük ile tespit etmektedir. Karaciğer fibrozunda parankim ekojenitesinin artması, hepatosteatozun USG ile tespit edilebilirliğini azaltmaktadır (60) .

Hepatik steatoz derecesi genellikle dört dereceli bir ölçek kullanılarak derecelendirilir: normal (derece-grade 0), hafif (derece-grade 1), orta (derece-grade 2) ve şiddetli (derece-grade 3) . USG, eşlik eden kronik karaciğer hastalığı olmayan hastalar için yaklaşık %90'lık duyarlılık ve yaklaşık %95'lik özgüllük ile orta ve şiddetli hepatik steatozun saptanmasını sağlamaktadır (61-63)

#### 1.1.1.5.1.2. Bilgisayarlı Tomografi

Hepatik steatozun değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografi (BT) de kullanılmaktadır. Bu yöntem Hounsfield birimleri (HU) olarak ifade edilen karaciğer parankiminin atenüasyon değerinin ölçümüne dayanmaktadır. Genellikle -100 HU olan yağın atenüasyon değeri, karaciğerin atenüasyon değerinden çok daha düşüktür. Hepatik steatoz gelişip ilerledikçe karaciğer parankiminin atenüasyon değeri azalmaktadır (64, 65).

Kontrastsız BT taramasında karaciğer parankiminin mutlak atenüasyon değeri yerine, kontrastsız BT taramasında karaciğer ve dalak arasındaki atenüasyon farkı ($CT_{L-S}$) kullanılması geliştirilmiştir. Böylece farklı BT tarayıcılar arasındaki atenüasyon ölçümündeki farklılıkların ortadan kaldırılması hedeflenmiştir. $CT_{L-S}$ hepatosteatozu değerlendirmek için en sık kullanılan kantitatif parametre olmuştur (66).

Orta ila şiddetli derecede hepatik steatozu saptamak için $CT_{L-S}$ değeri farklı çalışmalar arasında değişiklik göstermiştir, ancak genellikle -10 civarındadır. Ancak hafif derecede hepatik steatoz tespiti ile ilgili olarak $CT_{L-S}$ doğru bir yöntem değildir. Hafif derecede hepatik steatozu saptamak için sınırlı tanısal doğruluğu ve radyasyon kullanımı BT'nin en önemli dezavantajlarıdır. Hepatik steatozun yanı sıra, kontrastsız BT de karaciğer parankiminin atenüasyon değerini başka faktörlerde etkileyebilmektedir. Hemokromatoz veya hemosideroz vakalarında kontrastsız BT ‘de karaciğer parankiminin atenüasyon değeri artmıştır. Ayrıca iyot içeren ve karaciğerde biriken amiodaron da dahil olmak üzere çeşitli ilaçların kullanılması da kontrastsız BT ‘de karaciğer parankiminin atenüasyon değerini artırmaktadır (67-69) .

#### 1.1.1.5.1.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Karaciğerdeki yağ oranının manyetik rezonans (MR) ve MR spektroskopi (MRS) ile doğrudan ölçümü yapılabilmektedir. Hepatosteatozun değerlendirilmesinde en kesin görüntüleme aracı MR'dır (70).

MRS ve MR'nin hepatik steatozun teşhisinde ve derecelendirilmesinde BT ve USG'den daha iyi olduğu gösterilmiştir. Hepatosteatozu saptamada MR'ın duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %76.7-%90.0 ve %87.1-%91 dir. MRS'nin ise duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %80.0-%91.0 ve %80.2-%87.0 dir (61-63).

Yapılan çalışmalarla karaciğer yağ miktarındaki değişiklikleri ölçmek ve NAYKH'larda ilaç tedavisinin etkisini değerlendirmede MR' ın etkinliği doğrulanmıştır(71).

#### 1.1.1.5.1.4 Elastografi

NAYKH'li hastalarda steatohepatit gelişimini teşhis etmek klinik olarak önemlidir. Genel olarak, NASH'ı doğru bir şekilde teşhis edecek hiçbir görüntüleme yöntemi bulunamamıştır. NASH'ı basit steatozdan ayırmanın tek güvenilir yöntemi karaciğer biyopsisidir. Ancak USG elastografi ve MR elastografi, NASH'i teşhis etmek için umut verici yöntemler olarak ortaya çıkmıştır. USG elastografi ve MR elastografi karaciğer sertliğini değerlendirir. Bu teknikler ilk olarak kronik viral hepatitli hastalarda karaciğer fibrozunun değerlendirilmesinde uygulandı. Klinik uygulamaları son zamanlarda NAYKH dahil olmak üzere diğer karaciğer hastalıklarında da başlandı. Elastografi teknikleri, NAYKH 'de karaciğer fibrozunun teşhisi için çok ümit verici sonuçlar göstermiştir. Histolojik karaciğer fibrozunun şiddeti arttıkça karaciğer sertliğinde kademeli bir artış olduğu gösterilmiştir. Elastografi teknikleri %88,9 ila %100 arasında değişen duyarlılıklar ve %75,0 ila 100 arasında değişen özgüllüklerle ileri karaciğer fibrozunu hafif karaciğer fibrozundan ayırmada oldukça başarılı bulunmuştur. Karaciğer sertliği değeri, hepatik steatozun derecesi veya hepatik inflamasyon ile ilişkili değildir. Elastografi hepatik fibrozu değerlendirebilmektedir. Ancak elastografi hepatik inflamasyonu değerlendirememektedir.

NAYKH olan 58 hasta üzerinde yapılan bir MR elastografi çalışması, steatoz ve lobüler inflamasyonu olan hastalarda karaciğer sertliğinin sadece steatozu olan

hastalardan önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada steatoz ve lobüler inflamasyonu olan hastalarda karaciğer sertliğinin steatoz ve fibrozisi olan hastalardan önemli ölçüde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. USG elastografi veya MR elastografinin NAYKH olan hastalarda NASH ve/veya ilerlemiş fibrozis taramasında önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (72-77).

#### 1.1.1.5.1.5. Karaciğer Biyopsisi

Biyopsi, NAYKH'nin inflamasyonun ciddiyetini değerlendirmek için altın standart olmaya devam etmektedir. Karaciğer biyopsisi invaziv olması, yüksek maliyet ve morbidite riskleri nedeniyle sınırlanmaktadır (78). Bu nedenle, biyopsi bir tarama yöntemi olarak kullanılamaz (79, 80).

### 1.1.1.5.2. Tedavi

Kan basıncının kontrolünün sağlanması, dislipideminin tedavi edilmesi, kilo vermenin sağlanması ve kan şekeri regülasyonunun sağlanması NAYKH tedavi yönetiminin temelini oluşturmaktadır.

Kilo kaybının sadece karaciğer yağ içeriğini azaltmakla kalmayıp, %5 gibi az bir kilo kaybıyla NASH'ın histolojik parametrelerinde iyileşme gözlenmiştir. %10 kilo kaybı olan hastalarda fibrozis gerilemesi olacağına dair iyi kanıtlar mevcuttur. Bununla birlikte, yaşam tarzı değişikliği çoğu hasta için zordur. Hastalar bir diyetisyen ile görüştürülmeli ve kilo vermesi için desteklenmelidir.

Gerekli kilo kaybının elde edilememesi ya da hastalığın ilerlemiş olması nedeniyle bir grup hastada yaşam tarzı değişikliği yetersiz olacaktır. Diyabetik olmayan hastalarda yapılan bir randominize kontrolü çalışmada 96 haftalık bir antioksidan E vitamini kürü NASH de fayda göstermiştir (%43'e karşı %19, p=0.001). E vitamini tedavisinin hemorajik inme ve prostat kanseri gibi uzun süreli potansiyel riskleri nedeniyle yaygın kullanımı sınırlandırılmıştır. Aynı randomize kontrollü çalışmada peroksizom proliferatör-aktivatör reseptörü (PPAR)-γ agonisti olan pioglitazon kullanıldı ve NASH hastalarında bir miktar histolojik iyileşme sağlandı (%34'e karşı %19 plasebo, p=0.04). Klinik pratikte E vitamini ile devam eden güvenlik endişeleri ve pioglitazon ile kilo alımı nedeniyle her iki tedavi de yaygın olarak benimsenmemiştir.

NASH için ilaç tedavileri çalışmaları devam etmektedir. Şu anda faz 3 denemelerinden geçen gelecek vaat eden tedaviler arasında obetikolik asit (farnesoid X reseptörü agonisti), cenicriviroc (sistein-sistein motifli kemokin ligand reseptörü 2 ve 5 [CCR2/5] antagonisti), elafibranor (PPAR α/δ agonisti) ve selonsertib ( apoptosis sinyal düzenleyici kinaz [ASK] inhibitörü) vardır. Önümüzdeki yıllar içinde NASH için tedavi seçeneklerimizde büyük gelişmeler olacağı tahmin edilmektedir.

NASH sirozlu hastalarda HCC, özefagus varisleri ve sirozun diğer komplikasyonları için uygun tarama yapılmalıdır. Asit, varis kanaması veya hepatik ensefalopati gibi dekompansasyon bulguları gelişmesi açısından yakın takip edilmelidir (81).

### 1.1.2. Diyabetes Melitus

#### 1.1.2.1. Diyabetes Melitus Tanım ve Epidemiyolojisi

Diyabetes mellitus (DM), insülin eksikliği, insülinin etkisine periferik direnç veya her ikisinin birlikteliği sonucu oluşan hiperglisemi ile giden kronik bir metabolizma hastalığıdır. Tanı anında yada hastalık seyrinde morbidite ve mortaliteye yol açan komplikasyonlarla birliktelik gösteren kronik bir hastalıktır. Diyabet multisitemik bir metabolizma bozukluğudur (82).

DM milattan önceki çok eski zamanlara dayanmaktadır. DM ile ilgili bilinen en eski kaynak M.Ö. 1500 yılına ait papirus kaynaklarıdır (83). DM, Yunanca'da akmak anlamına gelen diabetes ve bal kadar tatlı anlamına gelen mellitus kelimelerinden meydana gelmiştir. İbni Sina tarafından milattan sonra 1500'lü yıllarda şeker hastalığı olarak tanımlanmıştır (84).

Amerikan diyabet cemiyetinin (ADA) diyabet tanı kriterleri;

1. 8 saat açlık süresi sonrasında ölçülen kan glukoz düzeyinin ≥126 mg/dl olması,

2. 75 gr glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi 2. saat kan glukoz düzeyi ≥200 mg/dl olması,

3. HbA1c değerinin ≥%6,5 olması

4. Klasik diyabet semptomları gösteren bireylerde rastlantısal ölçülen plazma glukoz düzeyinin ≥200 mg/dl olması

Yukarıda sayılı kriterlerin herhangi birinin olması durumunda DM tanısı konulmaktadır (85).

DM önemli bir halk sağlığı problemidir. DM prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. 2019 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) küresel diyabet prevelansını %9 (463 milyon yetişkin) olarak bildirmiştir. 2021'de Küresel diyabet prevelansının %10.5 (536.6 milyon hasta) olduğu ve 2045'te bu oranın %12.2'ye (783.2 milyon hasta) yükseleceği düşünülmektedir (86).Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre Avrupa ülkeleri arasında diyabetli hasta sayısının en çok olduğu 3. ülke Türkiye'dir (87).

TURDEP-II çalışmasında TURDEP-I'e göre, 12 yılda obezite sıklığı %40, bozulmuş açlık glukozu (BAG) sıklığı %106 ve diyabet sıklığı %90 artış göstermiştir. TURDEP-II çalışmasına göre diyabet sıklığı erkeklerde kadınlara göre daha düşük bulunmuştur(88).

#### 1.1.2.2. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırması

Diabetes mellitus hastalarının %87-91'inin tip 2 diyabetes mellitus, %7-12'sinin tip 1 diyabetes mellitus, %6.2 gestasyonel diabetes mellitus (GDM), %1-3'ünün diğer tiplerden olduğu bilinmektedir (89). Diyabet klinik ve etyopatogenetik açıdan 4 gruba ayrılabilir (90):

**1. Tip 1 DM:**

- İmmun Aracılı (Tip 1A) (%90)
- İdiopatik (Tip 1B) (%10)

**2. Tip 2 DM:** Artmış insülin direnci ve insülin salınımının ilerleyici kaybı

**3. Gestasyonel DM:** Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formu

**4. Diğer Spesifik Tipler:**

- β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti
- İnsülinin etkisindeki genetik defektler
- Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
- Endokrinopatiler
- İlaç veya kimyasal ajanlar
- İmmun aracılıklı nadir diyabet formları

- Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
- İnfeksiyonlar

**Tablo 1.** Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflandırması (91)

**I** I. Tip 1 Diyabet (Genellikle mutlak insülin eksikliğine neden olan β hücre yıkımı vardır.)

A. İmmun aracılı (%10) B. İdiyopatik (%90)

**II** Tip 2 Diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin salınım kusuru ile karakterizedir.)

**III** Gestasyonel Diyabetes Mellitus

**IV** Diğer spesifik diyabet tipleri

**A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti**

- 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1)
- 7.Kromozom, Glukokinaz(MODY2)
- 12. Kromozom, HNF-1α(MODY3)
- 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5)
- 2. Kromozom, NeuroD1(MODY6)
- Mitokondriyal DNA
- Diğerleri

**B. İnsülin etkisindeki genetik defektler**

- Leprekonizm
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Medenhall sendromu
- Tip A insülin direnci
- Diğerleri

**C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları**

- Fibrokalkulöz pankreopati
- Hemokromatoz
- Kistik fibrozis
- Neoplazi
- Pankreatit
- Travma/pankreatektomi
- Diğerleri

**D. Endokrinopatiler**

- Akromegali
- Aldosteronoma
- Cushing sendromu
- Feokromositoma
- Glukagonoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Diğerleri

**E. İlaç veya kimyasal ajanlar**

- Atipik anti-psikotikler
- Anti-viral ilaçlar
- B-adrenerjik agonistler
- Diazoksid
- Fenitoin
- Glukokortikoidler
- A-İnterferon
- Nikotinik asit
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiyazid grubu diüritikler
- Tiroid hormonu
- Vacor
- Diğerleri

**F. İnfeksiyonlar**

- Konjenital rubella
- Sitomegalovirüs
- Diğerleri

**G. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları**

- Anti-insülin reseptör antikorları
- Stiff-man sendromu
- Diğerleri

**H. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları)**

- Alström sendromu
- Down sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Klinefelter sendromu
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader-Willi sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram(DIDMOAD) sendromu
- Diğerleri

#### 1.1.2.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM, β hücre yıkımı ve yıkım sonucunda meydana gelen mutlak insülin eksikliğiyle karakterizedir. Tip 1 DM Hastalarının %90'ında nonotoimmün (Tip 1A), %10'unda ise otoimmun (Tip 1B) β hücre harabiyeti bulunmaktadır. Tip 1B nadir görülmekte ve etiyolojisi bilinmemekle birlikte genetik geçişe sahiptir (92). Her yaşta görülebilmekle beraber daha çok çocukluk yaş grubunda ortaya çıkan bir hastalıktır. İnsülin eksikliği nedeniyle hastalığın seyri sırasında ketoasidoz atakları olmaktadır (92, 93).

Erken klinik dönemde kan glukoz düzeyi yüksekliği nedeniyle noktüri, poliüri, polidipsi, yorgunluk, ağız kuruluğu gibi semptomlara rastlanmaktadır. Beta hücre düzeyinin azalması nedeniyle geç klinik dönemde ketoasidoz bulguları görülebilir. Beta hücre rezervleri, hastalığın kliniğinin oturduğu dönemde çok düşük seviyelerde olduğu ve sonrasında otoantikor titreleri azaldığı tespit edilmektedir. Hastalığın tedavisinde ekzojen insülin tedavisi gerekmektedir. Erken dönemde ketoasidoz, hipoglisemi gibi akut komplikasyonlar, ileri dönemde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar geliştiği görülmektedir (94, 95).

#### 1.1.2.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM, diyabetli hastaların %80-90'ını oluşturmakta olup obezite, insülin salınımında bozukluk, insülin direnci ve aşırı glukoz üretimi olmak üzere dört major metabolik bozukluk ile ilişkili olduğu bilinmektedir (96). Genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkmakta olup obezite sıkılığındaki artış ve yaşam tarzının değişmesi sonucunda son yıllarda daha erken yaşlarda görülme sıklığı artmıştır (97, 98).

Tip 2 DM, multifaktöriyel bir hastalık olup β hücrelerinin otoimmun yıkımı görülmemektedir. Hastalar genellikle aşırı kilolu veya obez olmalarına rağmen aşırı kilo ve obezite kriterlerini karşılamayan ancak santral yağ yüzdesi yüksek olan hastalarda da görülmektedir (99).

İnsülin direncine yol açan moleküler mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. İnsülin direnci; pre-reseptör, reseptör veya post-reseptör seviyesinde olabilmektedir. İnsülin direnci sonucunda hastalığın erken evrelerinde insülin salınımında artış olabilmekte ancak zamanla azalma hatta ağır insülin yetmezlikleri görülebilmektedir. İnsülin düzeyindeki azalışın sebebi ise tam olarak

bilinmemektedir (100, 101). İnsülin direncine bağlı diyabet gelişimi 4 evrede incelenir (102):

1. Preklinik diyabet evresi (Normoglisemik hiperinsülinemik evre)
2. Glukoz intolerans evresi (Postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik evre)
3. Erken klinik diyabet evresi (Hiperglisemik hiperinsülinemik evre)
4. Klinik diyabet evresi (Hiperglisemik hipoinsülinemik evre)

Tip 2 DM olan hastalar başlangıçta asemptomatik olduğu için tanı anından itibaren mikro ve makrovasküler komplikasyonlar araştırmalıdır. Hastalık genelde sinsi seyretmekte olup bazı hastalarda el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, bulanık görme, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, yara iyileşmesinde gecikme gibi semptomlar görülmektedir (94).

#### 1.1.2.3. Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Diyabetes Mellitusun komplikasyonları genel olarak akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (103). Hiperglisemi ve kötü glisemik kontrol başta vasküler hasar olmak üzere birçok dokuda progresif hasar oluşumuna yol açmaktadır (104). Diyabet hastalarında hastalığın seyri sırasında komplikasyonlar gelişebileceği gibi, bazı hastalarda tanı anında bile komplikasyonların gelişmiş olduğu görülmüştür (104, 105).

DM hipoglisemi, non-ketotik hiperosmolar durum, diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz gibi akut komplikasyonlara yol açmaktadır.

Kronik komplikasyonlara neden olan en önemli faktör kronik hiperglisemidir. Ancak çeşitli organlardaki ve dokulardaki bozukluklara hangi mekanizmalarla neden olduğu tam olarak bilinmemektedir (106). Diyabetin kronik komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere ikiye ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonlar nöropati, nefropati ve retinopatidir.

DM birçok makrovasküler komplikasyona sebep olmaktadır. Makrovasküler komplikasyonların gelişimindeki en önemli sebep ateroskleroz ve bununla birlikte damar duvarında daralma olduğu ifade edilmektedir (107). Kardivovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, perifer arter hastalıkları DM'nin makrovasküler komplikasyonlarıdır. (107, 108).

#### 1.1.2.3.1. Diyabetes melitus ve NAYKH

Karaciğer, enerji homeostazında ve glukoz metabolizmasında oldukça önemlidir. Gastrointestinal sistemden emilen glukozun büyük bir kısmının karaciğerde metabolize olduğu bilinmektedir (4, 5). Glikojenez, glikojenoliz ve glukoneogenez gibi glukoz metabolizması ile ilişkili olaylar karaciğerde gerçekleşir. Diyabet sonucu bozulan glukoz metabolizması karaciğeri etkilemektedir.

Tip 2 DM'nin NAYKH 'nin ilerlemesi ile sıkı bir ilişkisi vardır. Tip 2 DM'li hastaların %50'den fazlasında NAYKH görülmektedir (109). Diyabet, sadece NAYKH'ın yaygın bir komorbiditesi değildir (110). Diyabet aynı zamanda NAYKH'nin NASH'a doğru ilerlemesinin, hızlanmış karaciğer fibrozu ve hepatoselülller karsinomun belirleyicilerinden biridir. (111-115). İnsülin direnci hem NAYKH hem de Tip 2 DM gelişimine neden olan kritik anormalliklerden biri olarak kabul edilir (6).

Karaciğerde insülin direnci, artmış glukoneogenez ve azalmış hepatik glikojen sentezi ile karakterizedir. İnsülinle uyarılan karaciğer glikojen sentezi ise karaciğer yağ içeriği ile negatif ilişkilidir (116). Metabolik sendrom durumunda olduğu gibi, NAYKH hastalarında diyabet gelişme riski de daha yüksektir (117).

NAYKH'nin DM olan hastalarda olan insülin direnci ve dislipidemi gibi nedenlerden dolayı görülme sıklığı artmıştır. DM'li hastalarda görülen hepatik ve periferik insülin direncinin, reaktif oksijen türlerinin üretiminin artmasına ve proinflamatuar sitokinlerin salınımının artmasına sebep olduğu düşünülmektedir (118). Sonuç olarak diyabet hastalarında bozulmuş glukoneogenez, serbest yağ asidi metabolizmasının bozulması, dolaşımda düşük yoğunluğa sahip lipidlerin taşınmasının artışı hepatik steatoza yol açmaktadır(119).

Yapılan araştırmalarda NASH'lı hastaların %70'inde bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diyabet olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle NAYKH'lı hastalara bu tür hastalıklar açısından erken tarama yapılması gerekmektedir(120).

### 1.1.3. Obezite

#### 1.1.3.1. Obezite Tanımı

Obezite, tıbbi hastalık ve erken ölüm riskini artıran bir vücut yağı fazlalığı olarak tanımlanmaktadır. Çoğu klinik ortamda vücut yağ kütlesini doğru bir şekilde ölçmek mümkün değildir. Çünkü bu değerlendirme için, gelişmiş teknolojilerin kullanılması gerekmektedir. Bu nedenle, vücut ağırlığının (kg cinsinden) boyun karesine (m cinsinden) bölünmesiyle hesaplanan vücut kitle indeksi (VKİ) yaygın olarak kullanılmaktadır. Kilo durumuna göre tıbbi riski sınıflandırmak için basit bir yöntem olarak kabul edilmiştir (121, 122) . Bu endeks, boy ve kilo arasındaki ilişkinin bir ölçüsünü sağlar (Tablo 2). Bu endeks aynı zamanda vücut yağ yüzdesi ile ilişkilidir (123).

**Tablo 2.** Yetişkinler, Çocuklar ve Adolesanlarda BKİ'ye göre Andropometrik Değerlendirme (124)

| **Gruplar** | **Yetişkinler (BKİ, kg/m$^2$)** | **Çocuk ve Adolesanlar BKİ-Z skoru (SD)** | **Çocuk ve Adolesanlar BKİ-persantil** |
|---|---|---|---|
| Zayıf | <18,50 | <-2.00 SD | <%5 |
| Normal | 18,5–24,99 | -2.00 – 1.00 SD | ≥%5 ile <%85 arasında |
| Fazla kilolu | 25,00 − 29,99 | 1.01 – 2.00 SD | ≥ %85 ile <%95 arasında |
| Obez | ≥30,00 | >2.00 SD | ≥ %95 |
| Hafif obez | 30,00 − 34,99 | – | 95. persantile karşılık gelen BKİ'nin %100- 120'si |
| Orta derecede obez | 35,00 − 39,99 | – | 95 persantile karşılık gelen BKİ'nin % 120-140'ı |
| Morbid obez | 40,00 – 49,99 | – | 95 persantile karşılık gelen BKİ'nin % 120-140'ı |
| Süper obez | ≥50,00 | – | |

BKİ: Beden kitle indeksi, SD: standart deviasyon

#### 1.1.3.2. Obezite Sıklık ve Dağılımı

Obezitenin tüm dünyada prevalansı giderek artmaktadır. Sigaradan sonra önlenebilir ölümlerin ikinci en sık nedenidir. Obezite ve sebep olduğu hastalıklar sağlık harcamalarında önemli bir yer tutmaktadır (125).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1991 yılında 60-69 yaşındaki kişilerin %14.7'si ve 70 yaş üstünün %11.4'ü obezdi(126). 2000 yılında, bu yaş gruplarında obezite prevalansı sırasıyla %22.9 ve %15.5'e yükseldi; bu durum 10 yılda obezite prevalansında sırasıyla %56 ve %36'lık artış olduğunu göstermektedir (127).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki nüfus araştırmalarından elde edilen veriler, obezite prevalansının 20 ila 60 yaşları arasında kademeli olarak arttığını ve 60 yaşından sonra azaldığını göstermiştir (127, 128). 80 yaş üstü kişilerde ise obezite prevalansının daha da azaldığı görülmüştür (129). Bununla birlikte, yaşlı Amerikan nüfusunun ≥%15'i obezdir (127, 130). Obezite yaşlı kadınlarda erkeklerden daha yaygındır (130). Tüm dünyada yaşlı popülasyonlarda da obezite prevalansı artmaktadır (131).

Obezite prevalansı tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de giderek artmaktadır. 1998 yılında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans-I (TURDEP-I) ve 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmalarına göre, obezite prevalansı %22.3'ten %31.2'ye artmıştır (132). "Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010" çalışması sonucunda Türkiye'de obezite sıklığı erkeklerde %20,5 olarak saptanmıştır. Kadınlarda %41 saptanan obezite sıklığı; toplam nüfusta %30,3 olarak bulunmuştur.

#### 1.1.3.3. Obezite ve NAYKH

VKİ ve bel çevresi hem NAYKH varlığı hem de hastalığın ilerlemesi ile pozitif korelasyon göstermektedir. Obezite, NAYKH için ana risk faktörü olarak kabul edilir (7).

Lipotoksisite ve glukotoksisite, karaciğerde basit steatoz gelişiminde ve bunun NASH'a ilerlemesinde çok önemli rol oynamaktadır. Obez hastaların genellikle uyguladıkları yüksek yağ ve karbonhidrat diyeti karaciğerde yağ birikimini kolaylaştırır (22, 133). Daha sonra, karaciğerdeki basit steatoz aşaması başarılı bir şekilde yönetilemezse, intrahepatik bir inflamatuar süreç tetiklenmektedir (134). Sonuç olarak, karaciğerdeki bağışıklık hücreleri aktive olur. Bu hücreler inflamasyonu daha da artıran sitokin salınmasına yol açar. Ayrıca uzamış inflamasyon fibrotik sürecin başlamasına katkıda bulunmaktadır (135). Obezite ayrıca karaciğerde adipokinlerin ve hormonların salgılanmasına yol açar. Bu durum NAYKH 'ın NASH, siroz ve hepatosellüler karsinomaya ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (135, 136).

### 1.1.4. Prediyabet

#### 1.1.4.1. Prediyabet Tanımı

Tip 2 DM için yüksek risk içeren hiperglisemik durum prediyabet olarak tanımlanmaktadır. Normal glisemik durum ile aşikar diyabet arasındaki süreçtir (8). Bazı yayınlarda prediyabetik hastaların aşikar diyabete ilerleme oranının %70 olduğu gösterilmiştir. Prediyabet erken tanısı ile diyabet gelişiminin önlenebilmesi hastalığın klinik önemini artırmaktadır (137).

Bozulmuş açlık glukozu (BAG), 8 saat açlık sonrası kan glukozunun 100-125 mg/dl arasında olması durumudur. Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ise 75 gram oral glukoz tolerans testinin (OGTT) 2. saatinde kan glukozunun 140-200 mg/dl arasında olması durumudur. ADA'nın prediyabet tanımı BAG (100-125 mg/dl), BGT (140-200 mg/dl) ve HbA1c'in %5,7 ile %6,4 arasında olması kriterlerine dayanmaktadır. Üç kriterden herhangi birinin karşılanması prediyabet olarak tanımlanmıştır(85).

#### 1.1.4.2. Prediyabet Epidemiyolojisi

2015 yılında Dünya Diyabet Federasyonu'nun (IDF) diyabet atlasında dünya genelinde bozulmuş glukoz tolerans sıklığı %6.7 olarak değerlendirilmiş. 318 milyon kişinin prediyabetik olduğu tahmin edilmiştir. 2040 yılında ise 481 milyon kişinin prediyabetik olacağı öngörülmüştür (138).

1998 yılında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans-I (TURDEP-I) ve 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmalarına göre, prediyabet prevalansı %6.7 iken, %30.8'e yükselmiştir. Bu çalışmada izole BAG %14,7, izole BGT %7,9 ve kombine (BAG+BGT) bozukluk %8,2 olarak tespit edilmiştir (139, 140).

Prediyabetiklerde yıllık diyabet gelişme insidanslarına bakıldığında; izole BGT için yıllık diyabet insidansı %4-6, izole BAG için %6-9 ve kombine durumunda ise %15-19 olduğu görülmüştür (8).

#### 1.1.4.3. Prediyabet ve NAYKH

Karaciğerde glukoz metabolizmasıyla ilgili birçok olay gerçekleşmektedir. Prediyabet gibi glukoz metabolizmasında bozulmaların başladığı bir durumda karaciğer de etkilenmektedir. İnsülin direncinin etkisiyle periferik lipoliz, trigliserit

sentezi ve serbest yağ asitlerinin hepatik alımı artmaktadır. Bu yolla karaciğer yağlanmasına neden olduğu bilinmektedir.

75 g OGTT ile 60. dakika hiperglisemisi olan hastalarda insulin direncinin, ultrasonografik olarak derecelendirilen hepatosteatoz ile ilişkili olduğu görülmüştür (141).

### 1.1.5. Tanita (Biyoelektrik impedans analizi)

Tanita yani biyoelektrik impedans analizi (BİA) vücuda elektrotlar ile elektrik akımı verilmesi, vücudun akıma karşı gösterdiği direncin ölçülmesi ile vücut kompozisyonu ölçümünde kullanılan bir tekniktir. Bize vücut yağ kütlesi, yağ yüzdesi, visseral yağlanma oranı, kemik kütlesi ve kas kütlesi gibi sonuçlar vermektedir. Bedenin belirli bir frekanstaki elektrik akımına karşı gösterdiği dirence impedans denilmektedir. İmpedans rezistans ve reaktans olmak üzere iki bileşenden meydana gelmektedir. Bu parametreler aracılığıyla vücut kompozisyonu ölçümü yapılmaktadır (11, 12). Bioelektriksel impedans ölçümü cihazların elden ayağa, ayaktan ayağa, elden ele, yatarak gibi farklı pozisyonlarda ölçüm yapan modelleri mevcuttur(142) .

Vücut elektrik akımına iki tür direnç göstermektedir. Direncin birimi OHM (Ω)'dur. Rezistans (R), hücre içi ve hücre dışı sıvıların oluşturduğu direnç olarak tanımlanırken, reaktans (Xc) ise hücre membranlarının oluşturduğu direnç olarak kabul edilmektedir(11)

Biyoelektrik impedans cihazları vücut kompozisyonu ile ilgili nitel ve nicel bilgiler sağlamaktadır. İmpedans, elektrik akımına karşı vücudun gösterdiği dirençtir ve iletkenlikle ters orantılıdır. Kemik ve yağ dokusunun direnci yüksektir. Elektrik akımı bu dokulardan zor geçmektedir. İskelet kası ve visseral organların direnci ise düşüktür ve bu dokulardan akım kolay geçmektedir. BİA'daki temel prensip; kişinin vücuduna elektriksel akım verilerek ve en düşük direnç değeri kullanılarak yağsız doku kitlesi hesaplanır. Toplam vücut ağırlığından yağsız doku kitlesi çıkarılarak vücut yağ kitlesi hesaplanır. Bazı BİA sistemlerinde direkt vücut yağı ya da yağ yüzdesi veren sistemler de mevcuttur. Sonuç olarak dokularda oluşan impedans farkı ölçülerek çalışılmaktadır (143). Biyoelektriksel impedansın, radyasyon olmaması, deneyimli personel ihtiyacı olmaması, noninvaziv, ucuz, hızlı ve pratik bir yöntem olması avantajlarıdır (144).

BİA cihazına kişinin yaşı, cinsiyeti, boyu veri olarak girilir (144, 145). Elektrik akımının dokulardan geçiş hızı ölçümü yapılarak ve sonuçların boy, kilo, cinsiyet gibi verilerle birleştirilmesiyle vücut yağ oranı cihazdan çıktı olarak verilmektedir (12).

Ölçüm öncesinde kişinin testten önce en az 4-5 saatlik aç olması, son 24 saat içerisinde alkol ve kafein içeren ürünleri tüketmemiş olması gerekmektedir. BİA cihazı, düşük maliyet, taşınabilirliği ve güvenilir olması gibi avantajları mevcuttur. Biyoelektriksel impedans analizinin ırk, yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar gibi birçok faktörden etkilenebilmesi ise dezavantajlarıdır(146, 147).

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmamız; Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji, Endokrinoloji ve İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran obez, prediyabetik ve diyabetik hastalardan ultrasonografi ile tespit edilmiş NAYKH olan randomize seçilmiş hastaları kapsamaktadır. Çalışmaya son altı ay içinde ultrasonografi ve/veya transient elastografi ile NAYKH tanısı almış olan erişkin yaş grubu hastalar seçildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri prospektif olarak araştırılmıştır. Çalışmaya katılan her hasta bilgilendirilmiş, hastaların onamları alınmış ve kendi istekleri ile çalışmaya katılmaları sağlanmıştır. Çalışmamız NAYKH olan 40 obez, 40 prediyabetik, 40 diyabetik hasta kontrol grubu olarak 40 sağlıklı birey dahil edilerek yapılmıştır. Obez, prediyabet ve diyabet grubu hastaları için bazı kabul edilme ve dışlanma kriterleri belirlendi:

**Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme Kriterleri:**

1) 18 yaş üstü olmak
2) NAYKH tanısı konulmuş olması
3) Kronik karaciğer hastalığının olmaması
4) Alkol kötüye kullanım öyküsünün olmaması
5) Kronik böbrek yetmeliği tanısı olmaması
6) Malignite olmaması
7) Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması
8) Mental retardasyon veya okuma yazma bilmeyecek düzeyde eğitim eksikliğinin olmaması

**Gönüllülerin araştırmadan dışlanma kriterleri:**

1) 18 yaşından küçük olmak
2) NAYKH tanısı konulmamış olmak
3) Alkol kötüye kullanım öyküsünün olması (kadın>20 gr/gün, erkek 30>gr/ gün)
4) Mental retarde olanlar ve okuma yazma bilmeyenler çalışmaya dahil edilmemiştir.
5) Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olmaması

Obez hasta grubu vücut kitle indeksine (VKİ) göre oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilecek obez bireyleri belirlemek için hastaların VKİ belirlendi. VKİ vücut ağırlığının (kg cinsinden) boyun karesine (m cinsinden) bölünmesiyle hesaplanır. VKİ 30 ve üzeri olan bireyler obez olarak kabul edildi. Diyabet ve prediyabet olanlar dışlandı. Kriterlere uyan 40 obez birey obez grubu olarak dahil edildi.

Tez çalışmamıza prediyabet grubu için 8 saat açlık sonrası kan glukozunun 110-125 mg/dl arasında olması ( bozulmuş açlık glukozu) 75 gram oral glukoz tolerans testinin (OGTT) 2. saatinde kan glukozunun 140-200 mg/dl arasında olması (bozulmuş glukoz toleransı) veya ve HbA1c'in %5,7 ile %6,4 arasında olması durumlarında herhangi bir kriteri sağlayan hastalar dahil edildi. VKİ 30 ve üzeri olanlar çalışmadan dışlandı. Bu kriterler kapsamında 40 prediyabetli hasta çalışmaya dahil edildi.

Tip 2 DM grubu için Tip 2 DM tanısı olan hastalar dahil edildi. ADA diyabet tanı kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Otoantikorları pozitif olanlar, c-peptid düzeyi çok düşük olanlar(c peptid <2), çocuk yaşta tanı alanlar(<18) ve diğer diyabet alt tiplerinden olduğu bilinenler dışlandı. Bu koşulları sağlayan tip 2 DM tanılı 40 hasta çalışmaya dahil edildi.

Herhangi bir metabolik ve kronik hastalığı olmayan, malignitesi olmayan, ultrasonografide karaciğer yağlanması olmayan, alkol kullanmayan, mental retardasyonu olmayan, okur yazarı olan 18 yaş üstü 40 tane sağlıklı birey çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edildi.

### 2.1. Biyokimyasal Parametrelerinin Ölçümü

Çalışmamızda hastalarımızdan rutin istenmiş olan açlık kan şekeri (mg/dl), tokluk kan şekeri (mg/dl), insülin (µIU/ml), HbA1c, aspartat aminotransferaz (AST - U/L ), alanin aminotransferaz (ALT - U/L) , alkalen fosyağaz (alkalen fosyağaz - U/L) , gama glutamil transferaz (GGT- U/L), laktat dehidrogenaz (LDH- U/L), total bilirubin (mg/dl), direkt bilirubin (mg/dl), albumin (g/dl), ürik asit, üre (mg/dl), kreatin (mg/dl),GFR (ml/dk/1.73m²), TSH (IU/ml), T4 (ng/dl), kolesterol (mg/dl) , düşük dansiteli kolesterol (LDL-mg/dl), yüksek dansiteli kolesterol (HDL-mg/dl), trigliserit (TG- mg/dl), CRP (mg/l) ve diğer laboratuvar verileri dosya kayıtlarından sağlandı.

### 2.2. Ölçümler ve Hesaplamalar

Çalışmaya alınan bireylerin kilo ve boyları ölçüldü. VKİ, hastanın kilogram cinsinden kilosu, metrekare cinsinden boyunun karesine bölünerek hesaplandı. Obezite tanısı için BKİ'nin > 30 $kg/m^2$ olması kriter alındı.

Bel çevresi, her iki spina iliaka posterior superiordan ve göbekten geçen en dar yerden ayakta bir mezura ile ölçülerek yapıldı. Boyun çevresi, ayakta durun ve

karşıdaki bir noktaya bakar pozisyonda başınızı dik tutarken mezurayı gırtlak çıkıntısının (Adem elmasının) üzerinden geçirip ve en kısa çevreden ölçümü alındı. Çalışmaya alınan bireylerin en az 20 dakikalık istirahat sonrasında, sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü ve kayıt altına alındı.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin insülin dirençleri, açlık kan şekeri ve açlık insülin düzeyine dosyalarından bakılarak hesaplandı. İnsülin direnci HOMA-IR değeri hesaplanarak belirlendi. HOMA-IR açlık kan glukozu ile açlık insülin değerinin çarpılıp 405' e bölünmesiyle hesaplanır. HOMA-IR 2,5 ve üzerin olanlarda insülin direnci olduğu var kabul edildi.

### 2.3. Hastaların transient elastografi ile değerlendirmesi

Hastalarımıza Fırat Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda SWE yazılımı bulunan dijital USG cihazı (GE Logiq S8 XDclear 2.O, Kore) ile, supin pozisyonda, beş dakika dinlenme sonrasında inceleme yapılacak. 1-5 MHz konveks prob kullanılarak B-Mod ultrasonografik inceleme sonrasında SWE incelemesi yapıldı. Sonografik değerlendirme sırasında gri skala ve elastografi görüntüleri dijital olarak kaydedildi. SWE dinamik bir sonoelastografi tekniği olduğundan manuel kompresyon uygulanmadı. Hastalardan inceleme sırasında görüntüyü sabit tutmak için nefes tutmaları istenmiştir. Dalganın iletim hızı içinden geçtiği dokunun esnekliği (elastisitesi) ile ilişkilidir. Sertlik (stiffness) arttıkça dalganın yayılım hızı artar, bu hız probdaki dedektör ile saptanır, kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir ve karaciğerdeki fibrozis miktarını yansıtır. Sonuçları raporlanmıştır.

### 2.4. Hastaların Tanita (Biyoelektrik impedans analizi) ile Değerlendirmesi

Çalışmamızda vücut yağ oranları Endokrinoloji kliniğinde mevcut olan Tanita cihazı ile ölçüldü. Tüm tanita vücut kompozisyon monitörleri gelişmiş biyoelektrik empedans analizi (BİA) teknolojisini kullanmaktadır. Tanita monitöründe üzerinde çıplak ayakla durduğunuzda, cihaz elektrotlardan güvenli bir elektrik sinyali gönderir. Segmental modellerde dört el elektrotu her bir bacak, kol ve karın bölgesi için ekstra okumalar sağlayacaktır. Elektrik sinyali, hidratlı kas dokusunda bulunan suyun içinden hızlı bir şekilde geçer, ancak yağ dokusuna geldiğinde direnci sağlar. Empedans olarak bilinen bu direnç ölçülür ve vücut kompozisyonu ölçümlerini hesaplamak için bilimsel

olarak onaylanmış tanita denklemlerine girilir. Monitöre bağlı olarak vücut kompozisyonu ölçümleri 20 saniyenin altında verildi. Sonuçlar kayıt altına alındı.

### 2.5. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İkiden fazla değişkenlerin karşılaştırılmasında One Way ANOVA analizi yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde Pearson korelasyon testinden yararlanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

## 3. BULGULAR

Çalışmaya 40 sağlık birey kontrol grubu olarak, 40 DM hastası, 40 Prediyabet hasta ve 40 obez hasta olmak üzere toplam 160 birey dahil edilmiştir.

Kontrol grubunda bulunanların %40'ı, DM grubunda bulunanların %37,5'i, prediyabet grubunda bulunanların %40'ı ve obez grubunda bulunanların ise %37,5'i erkektir. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.

Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,278) (Tablo 1).

**Tablo 3.** Grupların demografik özelliklere göre karşılaştırılması

| | | **Kontrol n (%)** | **DM n (%)** | **Pre DM n (%)** | **Obez n (%)** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Cinsiyet** | Erkek | 16 (40,0) | 15 (37,5) | 16 (40,0) | 15 (37,5) | 0,991* |
| | Kadın | 24 (60,0) | 25 (62,5) | 24 (60,0) | 25 (62,5) | |
| **Yaş, Ort±SS** | | 43,1±19,4 | 48,6±14,7 | 46,6±9,5 | 43,6±12,0 | 0,278** |

*Kikare analizi, **One Way ANOVA analizi yapılmıştır.

Kontrol grubunda bulunanlarda insülin direnci yok iken, DM grubunda bulunanların %82,5'inde, prediyabet grubunda bulunanların %60'ında ve obez grubunda bulunanların ise %57,5'inde insülin direnci görülmüştür. Gruplar arasında insülin direnci varlığı açısından anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,001) (Tablo 2).

DM grubunda bulunanların %22,5'inde, prediyabet grubunda bulunanların %27,5'inde ve obez grubunda bulunanların ise %45'inde 2. Derece yağlanma görülmüştür. Gruplar arasında yağlanma derecesi açısından anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,001) (Tablo 2). Obez hasta grubunda 2. derece yağlanma diğer gruplara kıyasla en yüksek oranda bulunmuştur. DM hasta grubunda 2. Derece yağlanma diğer gruplara kıyasla en düşük oranda bulunmuştur (Tablo 4).

**Tablo 4.** Grupların insülin direnci ve yağlanma derecesine göre karşılaştırılması

| | | Kontrol n (%) | DM n (%) | Prediyabet n (%) | Obez n (%) | p* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **İnsülin direnci** | Var | 0 (,0) | 33 (82,5) | 24 (60,0) | 23 (57,5) | **<0,001** |
| | Yok | 40 (100,0) | 7 (17,5) | 16 (40,0) | 17 (42,5) | |
| **Yağlanma** | 0 | 40 (100,0) | 0 (,0) | 0 (,0) | 0 (,0) | **<0,001** |
| | 1 | 0 (,0) | 31 (77,5) | 29 (72,5) | 22 (55,0) | |
| | 2 | 0 (,0) | 9 (22,5) | 11 (27,5) | 18 (45,0) | |

*Kikare analizi yapılmıştır.

Kontrol grubunda bulunanlar dışarıda bırakıldığında DM grubunda bulunanların %22,5'inde, prediyabet grubunda bulunanların %27,5'inde ve obez grubunda bulunanların ise %45'inde 2. Derece yağlanma görülmüştür ve gruplar arasında yağlanma derecesi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,076) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Vaka gruplarının yağlanma derecesine göre karşılaştırılması

| | | DM n (%) | Prediyabet n (%) | Obez n (%) | p* |
|---|---|---|---|---|---|
| **Yağlanma** | 1 | 31 (77,5) | 29 (72,5) | 22 (55,0) | 0,076 |
| | 2 | 9 (22,5) | 11 (27,5) | 18 (45,0) | |

*Kikare analizi yapılmıştır.

Gruplar arasında kilo açısından anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,001). Obez grubun kilosu diğer üç gruptan daha yüksek olarak tespit edilmiştir ve anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,001). Ayrıca prediyabet grubun kilosu ile kontrol grubu kilosuna göre yüksek tespit edilmiş ve arasında anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,001) (Tablo 6).

Gruplar arasında VKİ ve yağ kütlesi açısından anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,001). Obez grubun VKİ ve yağ kütlesi diğer üç gruptan anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (p<0,001). Ayrıca kontrol grubunun VKİ ve yağ kütlesi diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 6).

DM ve obez gruplarının yağ % ve viseral yağ oranı diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001). Yağ % ve viseral yağ oranı açısından DM ve obez grup arasında farklılık görülmemiştir (Tablo 6).

Gruplar arasında kas kütlesi açısından anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,001). Bu farklılık kontrol grubunun kas kütlesi DM grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştu (p<0,001). Ayrıca DM grubunun kas kütlesinin obez gruptan daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Grupların tanita parametrelerine göre karşılaştırılması

| | **Kontrol** Ort±SS | **DM** Ort±SS | **Prediyabet** Ort±SS | **Obez** Ort±SS | **p*** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Boy** | 170,8±9,6[a] | 166,2±12,0[a,b] | 169,0±9,8[a,b] | 163,8±9,3[b] | **0,014** |
| **Kilo** | 68,1±11,2[a] | 74,4±13,8[a,b] | 79,5±19,1[b] | 89,8±11,4[c] | **<0,001** |
| **VKİ** | 23,2±2,3[a] | 26,7±2,2[b] | 27,1±3,5[b] | 33,9±3,7[c] | **<0,001** |
| **Yağ%** | 17,3±5,6[a] | 36,4±6,9[b] | 30,3±6,2[c] | 39,3±6,9[b] | **<0,001** |
| **Yağ Kütlesi** | 11,3±3,7[a] | 27,0±9,6[b] | 24,3±9,0[b] | 33,2±9,9[c] | **<0,001** |
| **Kas Kütlesi** | 53,9±10,5[a] | 45,0±10,9[b] | 50,8±9,8[a,b] | 54,6±10,8[a] | **<0,001** |
| **Kemik Kütlesi** | 2,8±,5[a] | 2,5±,5[b] | 2,7±,5[a,b] | 2,9±,5[b] | **0,003** |
| **Viseral Yağ Oranı** | 2,5±1,3[a] | 11,9±4,4[b] | 8,4±2,8[c] | 12,9±3,0[b] | **<0,001** |

*One Way ANOVA analizi yapılmıştır. [a,b,c] Farklılığın kaynaklandığı grup

DM ve obez gruplarının bel çevresi diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001). DM ve obez grupları arasında bel çevresi açısından istatiksel olarak farklılık yoktur. Kontrol grubunun bel çevresi diğer üç gruptan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 7).

Obez grubunun boyun çevresi diğer gruplardan anlamlı olarak yüksektir (p<0,001). Kontrol grubunun boyun çevresi diğer üç gruptan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 7).

Kontrol grubunun sistolik ve diyastolik kan basınç düzeyleri diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Grupların bel çevresi, boyun çevresi ve kan basıncı parametrelerine göre karşılaştırılması

| | **Kontrol Ort±SS** | **DM Ort±SS** | **Prediyabet Ort±SS** | **Obez Ort±SS** | **p*** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Bel çevresi** | 83,7±5,6[a] | 109,0±11,2[b] | 104,1±6,2[c] | 111,6±7,4[b] | **<0,001** |
| **Boyun çevresi** | 35,8±1,6[a] | 39,6±3,4[b] | 39,5±1,6[b] | 41,6±1,8[c] | **<0,001** |
| **Sistol** | 114,8±5,5[a] | 121,7±9,1[b] | 124,3±8,6[b] | 121,5±9,1[b] | **<0,001** |
| **Diyastol** | 70,1±5,5[a] | 76,9±6,2[b] | 77,4±5,2[b] | 75,7±7,2[b] | **<0,001** |

*One Way ANOVA analizi yapılmıştır. [a,b,c]Farklılığın kaynaklandığı grup

Prediyabet grubunun ALT düzeyi kontrole kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p: 0,014). Diğer gruplar arasındaki ALT düzeyi açısından farklılık bulunmamıştır (Tablo 8).

DM grubunun GGT (p=0,008) ve ALP (p=0,03) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 8).

Açlık kan şekeri düzeyi DM grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001). DM grubunun tokluk kan şekeri düzeyi diğer gruplaradan anlamlı ojlarak yüksek bulunmuştur (p<0,001). Kontrol grubunun tokluk kan şekeri düzeyi diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,001). Prediyabet ve obez grupları arasında tokluk kan şekeri düzeyi açısından farklılık görülmemiştir (Tablo 8).

Kontrol grubunun açlık insülin düzeyi diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,001). Ayrıca prediyabet grubunun insülin düzeyi DM grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 8).

HOMA-IR düzeyi kontrol grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,001). Ayrıca DM grubunun HOMA-IR düzeyi diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 8).

DM grubunun HbA1c düzeyi diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001). Ayrıca prediyabet grubunun HbA1c düzeyi kontrol ve obez gruplarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 8).

DM ve obez gruplarının LDL düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 8).

Kontrol grubunun TG düzeyi diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Buna ek olarak DM grubunun TG düzeyi obez gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 8).

Total kolesterol düzeyi kontrol grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,001). Diğer gruplar arasında farklılık görülmemiştir (Tablo 8).

DM grubunun üre düzeyi diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 8).

DM DM grubunun CRP düzeyi diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Grupların biyokimyasal parametrelere göre karşılaştırılması

| | **Kontrol** Ort±SS | **DM** Ort±SS | **Prediyabet** Ort±SS | **Obez** Ort±SS | **p*** |
|---|---|---|---|---|---|
| **ALT** | 19,5±6,7[a] | 26,8±16,8[a,b] | 31,1±24,3[b] | 24,3±10,6[a,b] | **0,014** |
| **GGT** | 15,3±7,3[a] | 38,1±45,4[b] | 29,1±15,9[a,b] | 31,6±35,1[a,b] | **0,008** |
| **ALP** | 68,4±14,4[a] | 83,9±31,4[b] | 72,4±19,7[a,b] | 76,9±26,7[a,b] | **0,03** |
| **AKŞ** | 87,6±6,1[a] | 184,8±72,2[b] | 99,9±7,7[a] | 90,5±7,4[a] | **<0,001** |
| **TKŞ** | 89,8±5,2[a] | 259,5±85,4[b] | 129,0±17,0[c] | 117,7±17,5[c] | **<0,001** |
| **İnsülin** | 5,2±2,2[a] | 16,2±12,8[b] | 11,5±4,2[c] | 13,8±8,5[b,c] | **<0,001** |
| **HOMA-IR** | 1,1±,5[a] | 7,4±6,4[b] | 2,8±1,0[a,c] | 3,2±2,0[c] | **<0,001** |
| **HbA1c** | 5,1±,3[a] | 11,5±2,1[b] | 6,1±,2[c] | 5,4±,2[a] | **<0,001** |
| **LDL** | 103,4±28,1[a] | 136,8±38,1[b] | 121,6±32,9[a,b] | 127,6±28,0[b] | **<0,001** |
| **Trigliserit** | 98,7±30,7[a] | 239,2±146,6[b] | 187,5±131,0[b,c] | 161,6±90,8[c] | **<0,001** |
| **Total kolesterol** | 170,7±29,2[a] | 226,8±52,8[b] | 204,1±46,9[b] | 204,3±38,5[b] | **<0,001** |
| **ST4** | 1,3±,2[a] | 1,2±,2[a,b] | 1,2±,2[a,b] | 1,1±,2[b] | **0,006** |
| **Üre** | 28,6±7,8[a] | 37,9±13,8[b] | 28,7±7,2[a] | 26,6±5,6[a] | **<0,001** |
| **GFR** | 90,0±,0[a] | 85,3±8,9[b] | 89,1±3,5[a] | 89,6±2,6[a] | **<0,001** |
| **CRP** | 3,7±2,4[a] | 6,2±4,2[b] | 4,0±2,6[a] | 3,8±1,9[a] | **<0,001** |

*One Way ANOVA analizi yapılmıştır. [a,b,c]Farklılığın kaynaklandığı grup

DM grubunun elastografi ölçüm değeri diğer üç gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001). Obez grubunun elastografi ölçüm değeri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 9).

Kontrol grubunun karaciğer boyutu diğer üç gruptan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 9).

Pankreatik steatoz değeri kontrol grubunda diğer üç gruptan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,001) (Tablo9).

**Tablo 9.** Grupların ultrasonografik elastografi parametrelerine göre karşılaştırılması

| | **Kontrol** Ort±SS | **DM** Ort±SS | **Prediyabet** Ort±SS | **Obez** Ort±SS | **p*** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Elastografi** | 4,1±,6[a] | 7,6±2,6[b] | 4,6±,6[a,c] | 5,5±1,7[c] | **<0,001** |
| **Karaciğer boyutu** | 138,6±6,6[a] | 167,0±22,7[b] | 160,3±16,8[b] | 162,8±17,7[b] | **<0,001** |
| **Pankreatik steatoz** | 0,5±,5[a] | 1,2±,7[b] | 1,1±,9[b] | 1,3±,8[b] | **<0,001** |

*One Way ANOVA analizi yapılmıştır. [a,b,c]Farklılığın kaynaklandığı grup

Karaciğer yağlanması olmayanların VKİ, yağ % ve yağ kütlesi değeri karaciğer yağlanma derecesi 1 ve 2 olanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,001) ( Tablo 10).

Karaciğer yağlanma derecesi 1 olanların kas kütlesi karaciğer yağlanması olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,013) ( Tablo 10).

Viseral yağ oranı düzeyleri açısında tüm gruplar arasında anlamlı farklılık görülmüştür p<0,001). Viseral yağ oranı en yüksek olanlar karaciğer yağlanma derecesi 2 olanlar, en düşük olanlar ise karaciğer yağlanması olmayanlardır (Tablo 10).

**Tablo 10.** Yağlanma derecesine göre tanita parametrelerinin karşılaştırılması

| | **Hepatosteatoz Olmayan** Ort±SS | **Grade 1** Ort±SS | **Grade 2** Ort±SS | **p*** |
|---|---|---|---|---|
| **Boy** | 170,8±9,6[a] | 165,4±9,5[b] | 168,3±12,5[a,b] | **0,022** |
| **Kilo** | 68,1±11,2[a] | 79,1±16,3[b] | 85,8±15,6[b] | **<0,001** |
| **VKİ** | 23,2±2,3[a] | 28,7±4,5[b] | 30,5±4,6[b] | **<0,001** |
| **Yağ %** | 17,3±5,6[a] | 35,5±7,5[b] | 34,9±7,9[b] | **<0,001** |
| **Yağ Kütlesi** | 11,3±3,7[a] | 27,3±10,1[b] | 30,1±10,0[b] | **<0,001** |
| **Kas Kütlesi** | 53,9±10,5[a] | 48,6±10,2[b] | 53,5±12,5[a,b] | **0,013** |
| **Kemik Kütlesi** | 2,8±,5[a] | 2,6±,5[b] | 2,9±,6[a] | **0,005** |
| **Viseral Yağ Oranı** | 2,5±1,3[a] | 10,4±4,0[b] | 12,4±3,5[c] | **<0,001** |

*One Way ANOVA analizi yapılmıştır. [a,b,c]Farklılığın kaynaklandığı grup

Bel çevresi açısından tüm gruplar arasında anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,001). Bel çevresi en yüksek olanlar karaciğer yağlanma derecesi 2 olanlar, en düşük olanlar ise karaciğer yağlanması olmayanlardır (Tablo 11).

Karaciğer yağlanması olanların boyun çevresi karaciğer yağlanması olmayanlardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 1).

Karaciğer yağlanması olanların sistolik ve diastolik tansiyonu karaciğer yağlanması olmayanlardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 1).

**Tablo 11.** Yağlanma derecesine göre ölçüm parametrelerinin karşılaştırılması

| | **Hepatosteatoz Olmayan** | **Grade 1** | **Grade 2** | **p*** |
|---|---|---|---|---|
| | Ort±SS | Ort±SS | Ort±SS | |
| **Bel çevresi** | 83,7±5,6[a] | 106,9±8,9[b] | 111,2±8,7[c] | **<0,001** |
| **Boyun çevresi** | 35,8±1,6[a] | 40,0±2,5[b] | 40,6±2,7[b] | **<0,001** |
| **Sistol** | 114,8±5,5[a] | 122,1±8,6[b] | 123,3±9,7[b] | **<0,001** |
| **Diyastol** | 70,1±5,5[a] | 76,4±5,8[b] | 77,2±7,0[b] | **<0,001** |

*One Way ANOVA analizi yapılmıştır. [a,b,c]Farklılığın kaynaklandığı grup

Karaciğer yağlanması olmayan grubun ALT (p<0,015) ve AST (p<0,026)düzeyi 2. Derece karaciğer yağlanması olan gruptan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo 12).

Karaciğer yağlanması olmayan grubun GGT düzeyi 1. Ve 2. Derece karaciğer yağlanması olan gruptan anlamlı olarak düşük bulunmuştur(p<0,001). GGT düzeyi açısından karaciğer yağlanması 1. Derece ve 2. Derece olanlar arasında farklılık bulunmamıştır (Tablo 12).

Karaciğer yağlanması olmayan grubun ALP düzeyi 2. Derece karaciğer yağlanması olan gruptan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,03) (Tablo 12).

AKŞ, TKŞ, açlık insülin, HOMA-IR ve HbA1c düzeyleri açısından karaciğer yağlanması 1. Ve 2. Derece olanlar arasında farklılık tespit edilmemiştir. Karaciğer yağlanması olanların AKŞ, TKŞ, açlık insülin, HOMA-IR ve HbA1c düzeyleri karaciğer yağlanması olmayanlardan anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (p<0,001) (Tablo 12). LDL, TG, Total kolesterol düzeyleri açısından karaciğer yağlanması 1. Ve 2. Derece olanlar arasında farklılık tespit edilmemiştir. Karaciğer yağlanması olanların LDL, TG, Total kolesterol düzeyleri karaciğer yağlanması olmayanlardan anlamlı

olarak yüksek tespit edilmiştir (p<0,001) (Tablo 12). Karaciğer yağlanma derecelerine göre CRP düzeyi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 12).

**Tablo 12.** Yağlanma derecesine göre kan parametrelerinin karşılaştırılması

| | **Hepatosteatoz Olmayan** Ort±SS | **Grade 1** Ort±SS | **Grade 2** Ort±SS | **p*** |
|---|---|---|---|---|
| **AST** | 21,2±5,9[a] | 23,1±10,2[a,b] | 26,9±11,2[b] | **0,026** |
| **ALT** | 19,5±6,7[a] | 26,3±20,3[a,b] | 29,9±12,3[b] | **0,015** |
| **GGT** | 15,3±7,3[a] | 33,6±40,2[b] | 31,4±15,5[b] | **<0,001** |
| **ALP** | 68,4±14,4[a] | 75,3±29,3[a,b] | 83,0±18,9[b] | **0,03** |
| **T. Bilirübin** | 0,6±,4 | 0,7±,5 | 0,5±,2 | 0,291 |
| **D. Bilirübin** | 0,2±,1 | 0,2±,1 | 0,2±,1 | 0,252 |
| **Ürik asit** | 4,9±1,2 | 4,8±1,3 | 5,4±1,4 | 0,055 |
| **AKŞ** | 87,6±6,1[a] | 125,8±56,4[b] | 123,3±66,9[b] | **<0,001** |
| **TKŞ** | 89,8±5,2[a] | 173,8±85,7[b] | 157,9±73,9[b] | **<0,001** |
| **İnsülin** | 5,2±2,2[a] | 13,4±9,5[b] | 14,8±9,1[b] | **<0,001** |
| **HOMA-IR** | 1,1±,5[a] | 4,4±4,6[b] | 4,6±4,1[b] | **<0,001** |
| **HbA1c** | 5,1±,3[a] | 7,9±3,0[b] | 7,1±3,0[b] | **<0,001** |
| **HDL** | 47,5±10,1 | 44,0±10,7 | 43,4±8,4 | 0,128 |
| **LDL** | 103,4±28,1[a] | 130,2±35,0[b] | 125,4±30,6[b] | **<0,001** |
| **Trigliserit** | 98,7±30,7[a] | 191,3±123,4[b] | 206,4±139,1[b] | **<0,001** |
| **Total kolesterol** | 170,7±29,2[a] | 212,5±47,0[b] | 210,0±48,5[b] | **<0,001** |
| **TSH** | 1,6±,7 | 2,6±3,2 | 2,4±1,4 | 0,124 |
| **ST4** | 1,3±,2[a] | 1,2±,2[a,b] | 1,2±,2[b] | **0,042** |
| **Üre** | 28,6±7,8 | 32,1±11,9 | 28,8±6,8 | 0,102 |
| **Kreatinin** | 0,8±,2 | 0,8±,2 | 0,7±,1 | 0,525 |
| **D vitamini** | 20,7±6,4 | 18,4±9,7 | 18,5±11,5 | 0,410 |
| **CRP** | 3,7±2,4 | 4,5±3,1 | 4,9±3,5 | 0,216 |

*One Way ANOVA analizi yapılmıştır. [a,b,c]Farklılığın kaynaklandığı grup

Karaciğer elastografi, karaciğer boyutu ve pankreatik steatoz değeri açısından laraciğer yağlanma derecesine göre tüm gruplar arasında anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,001). Karaciğer elastografi, karaciğer boyutu ve pankreatik steatoz değeri en yüksek olanlar karaciğer yağlanma derecesi 2 olanlar en düşük olanlar ise karaciğer yağlanması olmayanlardır (Tablo 13).

**Tablo 13.** Yağlanma derecesine göre ultrasonografik elastografi parametrelerine göre karşılaştırılması

| | **Hepatosteatoz Olmayan** Ort±SS | **Grade 1** Ort±SS | **Grade 2** Ort±SS | **p*** |
|---|---|---|---|---|
| **Elastografi** | 4,1±,6[a] | 5,6±1,8[b] | 6,5±2,7[c] | **<0,001** |
| **Karaciğer boyutu** | 138,6±6,6[a] | 159,7±17,7[b] | 171,3±20,5[c] | **<0,001** |
| **Pankreatik steatoz** | 0,5±,5[a] | 1,0±,8[b] | 1,6±,6[c] | **<0,001** |

*One Way ANOVA analizi yapılmıştır. [a,b,c]Farklılığın kaynaklandığı grup

Erkeklerin %25,8'inde yağlanma yok iken kadınların %24,5'unde yağlanma yoktur. Bunun yanında erkeklerin %38,7'sinde 2. Derece yağlanma var iken kadınların %14,3'ünde 2. Derece yağlanma vardır. Karaciğer yağlanması kadınlarda erkeklerden daha yüksek oranda görüldüğü bulunmuştur. Cinsiyetler arasında yağlanma açısından anlamlı farklılık görülmüştür (p=0,001).

İnsülin direnci olanların hepsinde yağlanma varken insülin direnci olmayanların %50'ında yağlanma yoktur. İnsülin direnci ile karaciğer yağlanması arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Bunun yanından insülin direnci olanların %32,5'inde 2. Derece yağlanma var iken insülin direnci olmayanların %15'inde 2. Derece yağlanma vardır. İnsülin direnci varlığı arasında yağlanma açısından anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,001) (Tablo 14).

**Tablo 14.** Yağlanma derecesine göre cinsiyet ve insülin direncinin karşılaştırılması

| | | **Hepatosteatoz Olmayan** n (%) | **Grade 1** n (%) | **Grade 2** n (%) | **p*** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Cinsiyet** | Erkek | 16 (25,8) | 22 (35,5) | 24 (38,7) | **0,001** |
| | Kadın | 24 (24,5) | 60 (61,2) | 14 (14,3) | |
| **İnsülin direnci** | Var | 0 (,0) | 54 (67,5) | 26 (32,5) | **<0,001** |
| | Yok | 40 (50,0) | 28 (35,0) | 12 (15,0) | |

*Kikare analizi yapılmıştır.

DM grubunda bulunanlarda yağlanma derecesi 2 olanların ALT (p=0,013), ALP (p=0,018) ve CRP (p=0,034) yağlanma derecesi 1 olanların değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 15).

**Tablo 15.** DM hasta grubunda bulunanlarda yağlanma derecesine göre tüm parametrelerinin karşılaştırılması

| | **Grade 1** Ort±SS | **Grade 2** Ort±SS | **p*** |
|---|---|---|---|
| **Yağ %** | 35,6±7,0 | 39,2±5,9 | 0,099 |
| **Yağ Kütlesi** | 25,6±8,9 | 31,8±10,8 | 0,167 |
| **Kas Kütlesi** | 45,3±10,6 | 43,6±12,4 | 0,610 |
| **Kemik Kütlesi** | 2,5±,5 | 2,4±,6 | 0,824 |
| **Visseral Yağ Oranı** | 11,5±4,6 | 13,6±3,5 | 0,276 |
| **AST** | 22,3±8,7 | 25,3±8,2 | 0,130 |
| **ALT** | 25,1±17,9 | 32,6±11,5 | **0,013** |
| **GGT** | 40,6±51,2 | 29,4±10,8 | 0,656 |
| **ALP** | 81,3±34,6 | 92,7±14,1 | **0,018** |
| **CRP** | 5,2±3,6 | 9,4±4,8 | **0,034** |
| **Elastografi** | 7,4±1,7 | 8,3±4,6 | 0,799 |
| **Karaciğer boyutu ( mm)** | 165,2±21,6 | 173,3±26,6 | 0,425 |
| **Pankreatik steatoz** | 1,1±,8 | 1,3±,5 | 0,425 |

*Mann Whitney U testi yapılmıştır.

Prediyabet grubunda bulunanlarda yağlanma derecesi 2 olanların boy (p=0,04), kilo (p=0,041), kas kütlesi (p=0,009), kemik kütlesi (p=0,005), ALT (p=0,038), trigliserit (p=0,03), elastografi (p=0,008), karaciğer boyutu (p=0,006) ve pankreatik steatoz değeri (p<0,001) yağlanma derecesi 1 olanların değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 16).

**Tablo 16.** Prediyabet hasta grubunda bulunanlarda yağlanma derecesine göre tüm parametrelerinin karşılaştırılması

| | **Grade 1 Ort±SS** | **Grade 2 Ort±SS** | **p*** |
|---|---|---|---|
| **Boy** | 166,7±9,1 | 175,0±9,4 | **0,014** |
| **Kilo** | 77,8±20,9 | 84,3±12,9 | **0,041** |
| **Yağ %** | 31,3±6,3 | 27,5±5,1 | 0,069 |
| **Yağ Kütlesi** | 24,2±9,8 | 24,6±6,9 | 0,676 |
| **Kas Kütlesi** | 48,6±8,7 | 56,7±10,3 | **0,009** |
| **Kemik Kütlesi** | 2,6±,5 | 3,1±,5 | **0,005** |
| **Visseral Yağ Oranı** | 8,1±2,9 | 9,1±2,5 | 0,369 |
| **AST** | 24,4±12,8 | 28,6±13,8 | 0,116 |
| **ALT** | 29,7±27,2 | 34,9±14,7 | **0,038** |
| **GGT** | 26,4±15,5 | 36,0±15,6 | 0,052 |
| **ALP** | 68,4±17,8 | 82,6±21,8 | 0,060 |
| **Trigliserit** | 166,9±87,7 | 242,1±202,2 | **0,030** |
| **Elastografi** | 4,5±,6 | 5,1±,5 | **0,008** |
| **Karaciğer boyutu ( mm)** | 155,6±14,2 | 172,7±17,5 | **0,006** |
| **Pankreatik steatoz** | 0,8±,8 | 1,9±,5 | **<0,001** |

*Mann Whitney U testi yapılmıştır.

Obez grubunda bulunanlarda yağlanma derecesi 2 olanların ürik asit (p=0,015) ve elastografi değeri (p<0,001) yağlanma derecesi 1 olanların değerlerinden anlamlı derece yüksek bulunmuştur (Tablo 17).

**Tablo 17.** Obez hasta grubunda bulunanlarda yağlanma derecesine göre tüm parametrelerinin karşılaştırılması

| | **Grade 1** Ort±SS | **Grade 2** Ort±SS | **p*** |
|---|---|---|---|
| **Yağ %** | 41,0±6,1 | 37,3±7,3 | 0,112 |
| **Yağ Kütlesi** | 33,6±9,8 | 32,6±10,3 | 0,638 |
| **Kas Kütlesi** | 53,2±10,0 | 56,4±11,8 | 0,411 |
| **Kemik Kütlesi** | 2,7±,4 | 3,0±,6 | 0,075 |
| **Visseral Yağ Oranı** | 12,1±3,2 | 13,9±2,6 | 0,062 |
| **AST** | 22,4±8,4 | 26,7±11,2 | 0,125 |
| **ALT** | 23,5±11,1 | 25,4±10,1 | 0,338 |
| **GGT** | 33,2±45,1 | 29,7±17,5 | 0,459 |
| **ALP** | 75,7±32,4 | 78,3±18,3 | 0,427 |
| **T. Bilirübin** | 0,8±,6 | 0,5±,2 | **0,008** |
| **Ürik asit** | 4,8±1,8 | 5,8±1,5 | **0,015** |
| **HDL** | 45,6±12,7 | 42,9±9,6 | 0,251 |
| **LDL** | 134,6±30,3 | 119,0±23,0 | 0,209 |
| **Trigliserit** | 149,8±79,2 | 175,9±103,7 | 0,396 |
| **Total kolesterol** | 210,2±39,4 | 197,1±37,2 | 0,325 |
| **CRP** | 4,0±2,3 | 3,5±1,3 | 0,338 |
| **Elastografi** | 4,6±,9 | 6,5±1,8 | **<0,001** |
| **Karaciğer boyutu ( mm)** | 157,5±14,1 | 169,3±19,9 | 0,058 |
| **Pankreatik steatoz** | 1,1±,8 | 1,6±,7 | 0,084 |

*Mann Whitney U testi yapılmıştır.

DM grubunda bulunanlarda cinsiyet (p=0,827) ve insülin direnci varlığı (p=0,645) arasında yağlanma derecesi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir

Prediyabet grubunda bulunanlarda erkeklerin %50'sinde 2. Derece yağlanma var iken kadınların %12,5'inde 2. Derece yağlanma vardır. Cinsiyetler arasında yağlanma derecesi açısından anlamlı farklılık görülmüştür.

Prediyabet grubunda bulunanlarda insülin direnci varlığı arasında yağlanma derecesi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,772) (Tablo 18).

**Tablo 18.** Prediyabet hasta grubunda bulunanlarda yağlanma derecesine göre cinsiyet ve insülin direncinin karşılaştırılması

| | | **Grade 1 n (%)** | **Grade 2 n (%)** | **p*** |
|---|---|---|---|---|
| **Cinsiyet** | Erkek | 8 (50,0) | 8 (50,0) | **0,014** |
| | Kadın | 21 (87,5) | 3 (12,5) | |
| **İnsülin direnci** | Var | 17 (70,8) | 7 (29,2) | 0,772 |
| | Yok | 12 (75,0) | 4 (25,0) | |

*Kikare analizi yapılmıştır.

Obez grubunda bulunanlarda cinsiyet (p=0,140) ve insülin direnci varlığı (p=0,289) arasında yağlanma derecesi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir

Kontrol grubunda bulunanlarda elastografi değeri ile T. bilirübin, D. Bilirübin, ürik asit ve AKŞ arasında pozitif yönde; elastografi değeri ile YAĞ% ve Yağ kütlesi değeri arasında ise negatif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür.

DM grubunda bulunanlarda elastografi değeri ile boy, kilo, yağ kütlesi ve boyun çevresi arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür (Tablo 19).

**Tablo 19.** DM hasta grubunda bulunanlarda elastografi değerinin korelasyonu

| | **Elastografi** | **p** |
|---|---|---|
| Boy | **,380** | **,016** |
| Kilo | **,387** | **,014** |
| VKİ | ,159 | ,327 |
| Yağ % | -,066 | ,687 |
| Yağ Kütlesi | **,394** | **,012** |
| Kas Kütlesi | ,134 | ,411 |
| Kemik Kütlesi | ,151 | ,353 |
| Visseral Yağ Oranı | ,195 | ,227 |
| Bel çevresi | ,199 | ,217 |
| Boyun çevresi | **,373** | **,018** |
| AST | ,191 | ,238 |
| ALT | ,036 | ,825 |
| GGT | -,012 | ,942 |
| ALP | ,043 | ,794 |
| Karaciğer boyutu | ,238 | ,138 |
| Pankreatik steatoz | ,263 | ,102 |

Prediyabet grubunda bulunanlarda elastografi değeri ile kas kütlesi, kemik kütlesi, AST ve pankreatik steatoz arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür (Tablo 20).

**Tablo 20.** Prediyabet hasta grubunda bulunanlarda elastografi değerinin korelasyonu

| | **Elastografi** | **p** |
|---|---|---|
| Boy | ,223 | ,166 |
| Kilo | ,175 | ,279 |
| VKİ | ,126 | ,439 |
| Yağ % | -,247 | ,124 |
| Yağ Kütlesi | -,176 | ,277 |
| Kas Kütlesi | **,387** | **,014** |
| Kemik Kütlesi | **,436** | **,005** |
| Visseral Yağ Oranı | ,116 | ,476 |
| AST | **,412** | **,008** |
| ALT | ,247 | ,124 |
| GGT | ,309 | ,053 |
| ALP | ,161 | ,322 |
| Karaciğer boyutu | ,274 | ,088 |
| Pankreatik steatoz | **,402** | **,011** |

Obez grubunda bulunanlarda elastografi değeri ile AST, AKŞ, TKŞ, karaciğer boyutu ve pankreatik steatoz arasında pozitif yönde; elastografi değeri ile YAĞ% ve HDL değeri arasında ise negatif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür (Tablo 21).

**Tablo 21.** Obez hasta grubunda bulunanlarda elastografi değerinin korelasyonu

| | **Elastografi** | **p** |
|---|---|---|
| Yağ % | **-,365** | **,021** |
| Yağ Kütlesi | -,183 | ,258 |
| Kas Kütlesi | ,065 | ,692 |
| Kemik Kütlesi | ,199 | ,218 |
| Visseral Yağ Oranı | ,201 | ,213 |
| AST | **,457** | **,003** |
| ALT | ,281 | ,079 |
| GGT | ,119 | ,464 |
| ALP | ,063 | ,702 |
| AKŞ | **,444** | **,004** |
| TKŞ | **,373** | **,018** |
| HDL | **-,317** | **,046** |
| LDL | ,050 | ,757 |
| Trigliserit | ,278 | ,083 |
| Karaciğer boyutu | **,433** | **,005** |
| Pankreatik steatoz | **,319** | **,045** |

# 4. TARTIŞMA

NAYKH, dünyada en sık görülen karaciğer hastalıklığıdır (1). NAYKH, asemptomatik metabolik bir bozukluk olan basit yağ birikiminden semptomatik NASH'na kadar farklı şekillerde kendini gösterebilen bir hastalık spektrumudur (148, 149).

NAYKH, DM ve obezite gibi metabolik hastalıklara eşlik etmektedir ve bunların artışı NAYKH' nın prevelansının artışına sebep olmaktadır (20). NAYKH, karaciğer sirozuna ilerleyene kadar genellikle asemptomatiktir. NAYKH rutin sağlık kontrolleri veya diğer hastalıklar için yapılan muayeneler sırasında abdominal ultrasonografide hepatik steatoz görülmesiyle tespit edilmektedir (52). Semptomatik olanlarda ise sağ üst kadran ağrısı, yorgunluk ve halsizlik mevcuttur. Bu hastaların fizik muayenede %75'inde hepatomegali saptanmaktadır (53). NAYKH olanların çoğunda hiperinsülinemi, hiperglisemi, hiperlipidemi ve insülin direnci mevcuttur (26).

Enerji homeostazında ve glukoz metabolizmasında önemli bir rol oynayan karaciğerde glikojenez, glikojenoliz ve glukoneogenez gibi glukoz metabolizması ile ilişkili olaylar gerçekleşmektedir (4, 5). Glukoz metabolizmasının bozulması karaciğeri doğrudan etkilemektedir. Glukoz metabolizmasıyla ilgili birçok olayın gerçekleştiği karaciğerde prediyabet gibi glukoz metabolizmasında bozulmaların başladığı bir durumda karaciğer de etkilenmektedir.

NAYKH 'nin progresyonunda Tip 2 DM' in ilişkili olduğu, Tip 2 DM'li hastaların çoğunda NAYKH görüldüğü bilinmektedir (109). Tip 2 DM etyopatogenezinde önemli bir yeri olan insülin direncinin, NAYKH patogenezinde de kritik bir rolü olduğu bilinmektedir (6).

Obezite, günümüzde hızla artan birçok hastalığa ve erken ölümlere sebebiyet vermektedir. Önlenebilir ölüm sebeplerinin başında gelen obezite hem NAYKH varlığı hem de hastalığın ilerlemesi ile pozitif korelasyon gösterdiğinden, obezite NAYKH için ana risk faktörü olarak kabul edilir (7).

Obezite, dislipidemi, diyabet gibi temelde insülin direncinin olduğu hastalıkların NAYKH gelişimi ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır (150). Bizim çalışmamızda patogenezinde insülin direnci olan; DM, prediyabet ve obez hastaların hepsinde karaciğer yağlanması bulunmaktadır.

2011'de yayınlanan Ayonrinde ve arkadaşlarının çalışmasında, kadınlarda NAYKH prevalansının daha yüksek olduğu görülmüştür (151). Bizim çalışmamızda DM grubunda bulunanların %62,5'i, prediyabet grubunda bulunanların %60'ı ve obez grubunda bulunanların ise %62,5'i kadındır. Ancak bu çalışmada erkeklerde metabolik sendrom prevalansının daha yüksek olduğu, daha kalın visseral yağlanma, daha yüksek açlık glukozu, sistolik kan basıncının daha yüksek olduğu daha kötü bir NAYKH fenotipi saptanmıştır (151). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile korele olarak erkeklerin %25,8'inde yağlanma yok iken kadınların %24,5'unde yağlanma yoktur. Bunun yanında erkeklerin %38,7'sinde 2. Derece yağlanma var iken kadınların %14,3'sinde 2. Derece yağlanma vardır. Cinsiyetler arasında yağlanma şiddeti açısından anlamlı farklılık görülmüştür (p=0,001) .

NAYKH prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Prevalansın çocuklarda %2,6, ergenlerde %17,3 ve yetişkinlerde ise %34'e kadar yükseldiği belirlenmiştir(152-154). Artan yaş NAYKH, NASH ve fibrozis için en önemli epidemiyolojik risk faktörlerinden biridir (155).

İspirlioğlu ve arkadaşlarının 359 hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalaması 50,69±13,64' dü. Bizim çalışmamızda kontrol grubunun yaş ortalaması 43,1±19,4; diyabet grubunun yaş ortalaması 48,6±14,7; prediyabet grubunun yaş ortalaması 46,6±9,5; obez grubun yaş ortalaması 43,6±12,0'dir. Çalışmamızda gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir (156).

İspirlioğlu ve arkadaşlarının hepatosteatozu olan 359 hasta üzerinde yaptığı çalışmada grade 1 steatozu bulunan hasta sayısı 160, grade 2 steatozu bulunan hasta sayısı 156, grade 3 steatozu bulunan hasta sayısı ise 43 olarak saptandı. Bizim çalışmamızda grade 1 steatozu bulunan 88, grade 2 steatozu bulunan 32 hasta mevcuttu (156).

İnsülin direnci, iskelet kasında glukoz alımını azaltarak hiperglisemiye sebep olurken; yağ dokusunda lipolizi artırarak serbest yağ asiti salınımının artmasına yol açar (28). Karaciğere gelen yağ asidi miktarında artış olur. Karaciğere gelen yağ asitleri karaciğerde lipogenezin artmasına yol açar. Aynı zamanda karaciğerde lipolizi inhibe ederek yağ birikimine neden olur. İnsülin direnci apolipoprotein B'nin sentezini azaltarak VLDL' nin perifer dokulara transportunda azalmaya yol açarak da NAYKH

katkı sağlamaktadır. NAYKH patogenezinde insülin direnci önemli bir yer almaktadır (29). Willner ve arkadaşları NAYKH'lı 90 hasta ile yaptığı çalışmalarında hastaların % 85'inde insülin direnci bulmuşlardır (157). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak kontrol grubunda bulunanlarda insülin direnci yok iken, DM grubunda bulunanların %82,5'inde, prediyabet grubunda bulunanların %60'ında ve obez grubunda bulunanların ise %57,5'inde insülin direnci görülmüştür.

Mikolasevic ve arkadaşları tarafından 2013-2015 yılları arasında yapılan 648 hastadan oluşan bir çalışmada hastaların insülin dirençleri HOMA-IR ile hesaplanıp hepatosteatoz derecesine göre değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı derecede insülin direnci ile hepatosteatoz arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da insülin direnci olanların %32,5'inde 2. Derece yağlanma var iken insülin direnci olmayanların %15'inde 2. Derece yağlanma olduğu görülmüştür. İnsülin direnci varlığı yağlanma şiddeti açısından pozitif ilişki tespit edilmiştir ($p<0,001$) (158).

NAYKH' da serum transaminaz düzeylerinde hafif yükseklik olabilmektedir. Ancak genellikle AST ve ALT değerleri 250 IU/L' yi geçmemektedir. NASH'da bile transaminaz düzeyleri normal olabilmektedir (54). ALT, AST' ye oranla daha fazla yükselme eğilimi göstermektedir. AST/ALT oranı genellikle < 1'dir. Transaminazların yükseklik düzeyi ile hepatik inflamasyon ve fibrozis derecesi arasında bir ilişki yoktur (159). NAYKH da ALP ve GGT değerlerinde hafif artışlar görülebilmektedir (55).

İmamoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ALT düzeylerinin değerlendirmesinde her üç gruptaki serum ALT değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Serum ALT değerlerinin karaciğerdeki yağlanma şiddetinin artışı ile istatistiksel olarak anlamlı derecede artış olduğu çalışmada tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmayı destekler şekilde diyabet ($p=0,013$) ve prediyabet ($p=0,038$) grubunda yağlanma şiddeti ile korele olarak ALT değeri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (160).

Karaciğer fibrozisi değerlendirmede non invaziv bir test olan transient elastografi karaciğer sertliğini dalga yardımıyla ölçerek fibrozisi değerlendiren ultrasonik bir metodtur (161). Transient elastografi NAYKH'da karaciğer fibrozunun değerlendirilmesinde başarılı sonuçlar göstermiştir. Histopatolojik olarak karaciğer

fibrozunun şiddeti arttıkça karaciğer sertliğinde kademeli bir artış olduğu gösterilmiştir (74). Karaciğerde fibrozisle ile ilgili yapılan bir çalışmada fibrozisi olmayan grup, hafif fibrozisi olan grup ve şiddetli fibrozisi olan gruplar karşılaştırıldığında serum AST yüksekliğinin istatistiksel anlamlı şekilde fibrozisle ilişkili olduğu saptanmıştı (162). Bizim çalışmamızda da literatürü destekler şekilde obez ve prediyabet grubunda AST düzeyinin fibroscan USG karaciğer elastografi değeri ile pozitif kolerasyon gösterdiği saptanmıştır yani serum AST düzeyinin artışının karaciğer fibrozu arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

NAYKH etyolojisinde dislipidemi önemlidir. Bir çalışmada NHANES III popülasyonunda normal trigliserit seviyesine sahip katılımcılara göre trigliserit düzeyi 200 mg/dl den fazla olan katılımcıların 3 kat daha fazla NAYKH riski taşıdığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada HDL kolesterol düzeyinin 35 mg/dl altında olmasının da NAYKH riskini 2 kat artırdığı saptanmışır (163). Toledo ve arkadaşlarının yaptığı hepatosteatoz dislipidemi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada normal grupla karşılaştırıldığında, orta ve şiddetli steatozu olanlarda artmış serum trigliseritleri ve azalmış HDL kolesterol düzeyi görüldü. Orta ve şiddetli gruplar arasında trigliseritler ve HDL kolesterol açısından küçük farklılıklar olmasına rağmen, bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (164). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu ile hepatosteatozu olan hastalar arasında LDL ve trigliserit açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$). Çalışmamızda HDL düzeyi kontrol grubu ile hepatosteatoz grupları arasında ise anlamlı farklılık görülmemiştir. İmamoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında da orta ve şiddetli derecedeki steatozu olan hastalarda normal kontrol grubuna göre serum trigliserit düzeylerinde artış saptanmıştır. Aynı çalışmada HDL kolesterol düzeyi hepatosteatoz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (160). Bizim çalışmamızda NAYKH olan gruplarda kontrol grubuna göre trigliserit düzeyinde yükseklik saptanmıştır ($p<0,001$). Fakat bizim çalışmamızda yağlanması olan gruplar ile kontrol grubu arasında HDL açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi hem NAYKH varlığı hem de hastalığın ilerlemesi ile pozitif korelasyon göstermektedir. Obezite NAYKH için ana risk faktörü olarak kabul edilir (7). Sipahi ve arkadaşlarının 253 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların vücut kompozisyon parametreleri ile hepatosteatoz ilişkisi tanita

kullanılarak araştırılmıştır. VKİ, kilo ve vücut yağ yüzdesi ile NAYKH arasında güçlü bir korelasyon saptamıştır (165). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekler şekilde hastaların kilo, VKİ ve vücut yağ yüzdeleri kontrol grubu ile NAYKH olanlar arasında anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$).

Lédinghen ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çok değişkenli bir çalışmada fibroscan cihazı ile ölçülen hepatosteatoz değerlerinin yaş, kilo, vücut kitle indeksi ve bel çevresinin artmasıyla ilgili güçlü ilişkisi saptanmıştır (166). Bizim çalışmamız da bu çalışmayı destekler şekilde kilo, VKİ ve vücut yağ yüzdesi artışı ile birlikte artan karaciğer yağlanma derecesi istatistiksel anlamlı görülmüştür ($p<0,001$).

Abdominal obezite, her biri önemli ölçüde metabolik risk oluşturan visseral yağ dokusu ve deri altı yağ dokusu dahil olmak üzere çok sayıda yağ kompartmanını tanımlamaktadır. Deri altı yağ dokusu en büyük yağ dokusu deposudur ve koruyucu lipid tabaka olarak görev yapmaktadır. Bu depolama kapasitesi aşıldığında, visseral doku, epikardiyum ve karaciğer gibi deri altı dokunun dışında yağ depolanır. Bu ektopik yağlar, insülin direncini, lokal inflamasyonu ve aterojenik değişiklikleri teşvik eder. Özellikle visseral yağ dokusu, kardiyovasküler risk, insülin direnci, obezite ve hepatik steatoz ile ilişkilidir. Lipitlerin deri altı yağ dokusu, visseral yağ dokusu ve karaciğer dokusu arasındaki dağılımı NAYKH'ın ilerlemesinde rol oynamaktadır (167-171). Kim ve arkadaşlarının çalışması visseral yağ hacminin NAYKH' nın ilerlemesi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (172). NAYKH'li 109 hastanın yer aldığı Golestan Kohort Çalışması sonucunda NAYKH' nın visseral yağlanma ile anlamlı bir ilişki olduğunu saptamıştır (173). 125 katılımcı ile Koda ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda alanin aminotransferaz (ALT), visseral yağ ve serum albümini hepatik steatozun bağımsız belirteçleri olarak tanımlamıştır. Bu belirteçler arasında NAYKH ile en güçlü ilişki visseral yağda saptanmıştır (174). Bizim çalışmamızda da kontrol grubu ile NAYKH olanlar arasında Yağ%, yağ kütlesi ve viseral yağ oranı açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda sarkopeni ile NAYKH şiddeti arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. NHANES III elde edilen verileri kullanan bir çalışma, sarkopeninin NAYKH olan hastalarda daha yaygın olduğunu göstermiştir. Batı toplumunda sarkopeninin NAYKH da ilerlemiş fibrozis için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (175-178). Bugüne kadar, vücut kompozisyonunun

NAYKH'nın tespiti ve prognozu üzerindeki rolüne ilişkin araştırmaların çoğu, birincil faktör olarak sarkopeni veya adipozitenin rolünü incelemiştir. NAYKH ile hem adipoz doku hem de iskelet kasları ilişkisinin eşzamanlı rolü üzerine sınırlı araştırma yapılmıştır. Moon ve arkadaşlarının çalışması, NAYKH da iskelet kası kütlesi ve visseral yağ hacmi arasında ters bir ilişki tanımlamıştır. Bu çalışmada toplam vücut ağırlığına göre iskelet kasındaki artışın NAYKH önlenmesine katkıda bulunabilecek önemli bir faktör olabileceğini göstermiştir. Ayrıca NAYKH ilerlemesiyle ilişkili olarak visseral adipozite ve iskelet kası kütlesi arasındaki ters ilişkiyi de desteklemektedir (179). Vücut kompozisyonunun NAYKH gelişimi üzerindeki etkilerini inceleyen Lee ve arkadaşlarının çalışmasında bel çevresi, VKİ, yağ kütlesi ve vücut ağırlığındaki artışlar ilişkili faktörler olarak tanımlandı. Ayrıca iskelet kası kütlesindeki azalma da NAYKH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (180). Bizim çalışmamızda bu çalışmada olduğu gibi hepatosteatozu olmayan grup ile grade 1 yağlanma olan grup arasında kas kütlesi ($p=0,013$) açısından anlamlı farklılık görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda kontrol grubu ile hepatosteatozu olanlar arasında yağ kütlesi açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$).

Yapılan bir çalışmada serum ürik asit düzeyinin NAYKH için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (181). Xu ve arkadaşlarının çalışmasında serum ürik asit seviyesi yüksek olanların, serum ürik asit seviyesi düşük olanlara kıyasla NAYKH gelişme olasılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (182). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile korele olarak obez grubunda bulunanlarda grade 2 yağlanması olanların ürik asit düzeyi ($p=0,015$) grade 1 yağlanması olanların ürik asit düzeyinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

NAYKH olanların çoğunda hiperinsülinemi, hiperglisemi, hiperlipidemi ve insülin direnci görülmektedir (26). NAYKH patogenezini açıklayan çift vuruş hipotezine göre steatoz oluşumu için ilk vuruş insülin direnci gibi metabolik bozukluk, ikinci vuruş ise inflamasyon ve fibrozis gelişimi olarak ortaya konmuştur (24). İnsülin direnci hiperglisemi ve hiperinsülinemiye neden olmakta ve hepatosteatoza yol açmaktadır (27). Obez, diyabetik ve dislipidemisi olan hastalarda Lonardo ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada serum ürik asit düzeyleri ile açlık insülin düzeylerinin NAYKH'ın bağımsız belirleyicileri olduğunu ortaya koymuştur (183). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kontrol grubu ile hepatosteatozu

olanlar arasında açlık insülin seviyeleri açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$).

Visseral dokularda yağ birikimi, pankreas, karaciğer, kalp, böbrek, çizgili kaslar gibi birçok organda görülebilmektedir. Pankreatik steatoz (PS), pankreas dokusuna yağ hücrelerinin infiltrasyonu ile meydana gelmektedir. Pankreatik steatozun son yıllarda diyabet ile ilişkisine yönelik yapılan birçok çalışma olmasına rağmen klinik önemi ise henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (13, 184). Pankreas yağlanmasının prevalansı ile ilgili çok az çalışma yapılmıştır. Asya toplumunda yapılan çalışmalarda pankreas yağlanmasının prevalansı %16 ile %35 arasında olduğu tahmin edilmektedir (185). Patel ve arkadaşlarının çalışmasında patolojik tanı alan NAYKH hastalarının yağlanma derecesinin pankreas yağlanmasının şiddeti ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da Patel ve arkadaşlarının çalışmasıyla korele olarak prediyabet grubunda grade 2 karaciğer yağlanması olanların pankreatik steatoz değeri, grade 1 karaciğer yağlanması olanların değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Karaciğer fibrozisi tespiti için kullanılan non invaziv bir yöntem olan Transient elastografi, karaciğer sertliğini (stiffness) ölçmektedir. 698 hasta ile Seyed-Abbas Hashemi ve arkadaşlarının biyopsi temelli bir meta-analizde fibroscan cihazı ile hepatosteatoz derecesi arttıkça fibrozis derecesinin arttığı gösterilmiştir (186). Bizim çalışmamızda da NAYKH USG yağlanma derecesi ile karaciğer elastografi değeri arasında pozitif korelasyon saptandı. Yani karaciğer yağlanma derecesi arttıkça karaciğer elastografi (kpa) artış saptandı ($p<0,001$). Elastografi karaciğer fibrozisini göstermektedir. Karaciğer yağlanması artıkça fibrozis düzeyinde artış olduğu görülmüştür.

Tip 2 diyabet, obezite ve ileri yaşın NASH ve ilerlemiş fibroz ile ilişkili olduğunu bilinmektedir. Hong Kong'da Wong ve arkadaşları tarafından elastografi (Fibroscan) kullanılarak yapılan bir araştırma, diyabet hastalarının %17,7'sinde karaciğer sertliğinde artış saptanmıştır (187). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak DM grubunun elastografi ölçüm değeri diğer üç gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Obez grubunun elastografi ölçüm değeri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Ancak prediyabet grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Avrupa da elastografi kullanılarak yapılan bir popülasyon çalışmasında Tip 2 DM ve NAYKH'lı olanların %17.2'sinde artmış karaciğer sertliği olduğu gösterildi (188). Bizim çalışmamızda bu çalışma ile korele şekilde DM grubunun elastografi ölçüm değeri diğer üç gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Yeniova ve arkadaşlarının 296 hasta ile yapmış oldukları çalışmada 210 hastada NAYKH ‘ı mevcuttu. NAYKH'ı olanlar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında CRP düzeyleri daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (189). Park ve arkadaşları tarafından yapılan kesitsel çalışmada, yüksek CRP seviyesinin NAYKH ile ilişkili olduğu görülmüştür (190). Bizim çalışmamızda ise DM grubunda bulunanlarda yağlanma derecesi 2 olanların CRP yağlanma derecesi 1 olanların değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,034).

Çalışmamızda NAYKH olanların VKİ, yağ%, yağ kütlesi, boyun çevresi, düzeyleri karaciğer yağlanması olmayanlardan daha yüksek tespit edildi ve anlamlı tespit edildi. (p<0,001). Çalışmamızda NAYKH; VKİ, yağ%, yağ kütlesi, boyun çevresi ile ilişkili bulundu.

Tez çalışmamızda NAYKH olanların GGT, AKŞ, TKŞ, açlık insülin, HbA1c, LDL, trigliserit ve total kolesterol düzeyleri karaciğer yağlanması olmayanlardan daha yüksek tespit edildi ve anlamlı farklılık görüldü. (p<0,001). Çalışmamızda NAYKH; GGT, AKŞ, TKŞ, açlık insülin, HbA1c, LDL, trigliserit ve total kolesterol düzeyleri ile ilişki tespit edildi.

Yapmış olduğumuz çalışmada NAYKH USG yağlanma derecesi ile viseral yağ oranı arasında pozitif kolerasyon saptandı. Visseral yağ oranı arttıkça NAYKH şiddetinde artış tespit edildi. Çalışmamızda visseral yağ oranı ile NAYKH şiddeti arasında ilişki tespit edildi (p<0,001).

Bu tez çalışmamızda NAYKH USG yağlanma derecesi ile bel çevresi arasında pozitif korelasyon saptandı. Yani bel çevresi arttıkça karaciğer yağlanma derecesinde artış tespit edildi. Bel çevresindeki artış ile NAYKH şiddeti ilişkili bulundu (p<0,001).

Çalışmamızda NAYKH USG yağlanma derecesi ile karaciğer elastografi değeri arasında pozitif korelasyon saptandı. Yani karaciğer yağlanma derecesi arttıkça karaciğer elastografi (kpa) artış saptandı. Karaciğer elastografisi değerindeki artış ile NAYKH şiddeti ilişkili bulundu (p<0,001). Elastografi karaciğer fibrozisini göstermektedir. Karaciğer yağlanması artıkça fibrozis düzeyin artış saptanmıştır.

Bu çalışmada NAYKH USG yağlanma derecesi ile karaciğer boyutu arasında pozitif korelasyon saptandı. Yani karaciğer boyutu arttıkça karaciğer yağlanma derecesinde artış saptandı. Karaciğer boyutu ile NAYKH şiddeti ile ilişkili bulundu ($p<0,001$).

Çalışmamızda NAYKH USG yağlanma derecesi ile pankreatik yağlanma derecesi arasında pozitif korelasyon saptandı. Pankreatik yağlanma derecesi ile NAYKH şiddeti ile ilişkili bulundu ($p<0,001$).

Çalışmamızda insülin direnci NAYKH varlığı ve hastalığın şiddeti ile ilişkili bulundu. ($p<0,001$)

Çalışmamızda DM grubunda bulunanlarda yağlanma derecesi 2 olanların ALT ($p=0,013$) ve ALP ($p=0,018$) düzeyi yağlanma derecesi 1 olanların değerlerinden anlamlı şekilde yüksek tespit edildi. ALT ve ALP düzeyi NAYKH şiddeti ile ilişkili bulundu.

Bu çalışmada Prediyabet grubunda bulunanlarda yağlanma derecesi 2 olanların ALT ($p=0,038$) ve Trigliserit ($p=0,03$) düzeyi yağlanma derecesi 1 olanların değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulundu. ALT ve trigliserit düzeyi NAYKH şiddeti ile ilişkili bulundu.

Bu tez çalışmasında Obez grubunda bulunanlarda yağlanma derecesi 2 olanların ürik asit ($p=0,015$) düzeyi yağlanma derecesi 1 olanların değerlerinden anlamlı şekilde yüksek tespit edildi. Ürik asit düzeyi NAYKH şiddeti ile ilişkili bulundu.

Çalışmamızda DM grubunda bulunanlarda yağlanma derecesi 2 olanların CRP ($p=0,034$) yağlanma derecesi 1 olanların değerlerinden anlamlı şekilde yüksek tespit edildi. CRP düzeyi NAYKH şiddeti ile ilişkili bulundu.

Sonuç olarak elde ettiğimiz verilerin de gösterdiği üzere; metabolik parametreler ve vücut yağ oranı NAYKH arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur. Metabolik parametreler NAYKH patogenezinde ve progresyonunda rol oynamaktadır. Ayrıca vücut kompozisyon parametreleri ile NAYKH şiddetinin belirlenmesinde önemli bulgular vermektedir. NAYKH progresyonun göstergesi olan fibrozisin belirlenmesinde önemli bir yöntem karaciğer elastografisidir. Elastografi bize hastalığın NAYKH şiddetinin belirlenmesinde önemlidir. NAYKH, siroz ve

hepatosellüler karsinom gibi olası komplikasyonları gelişmeden şiddetinin belirlenmesi ve tedavi edilmesi önemlidir. Toplumda oldukça sık görülen NAYKH'ın şiddetinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

# 5. KAYNAKLAR


1. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. Wiley Online Library; 2011.

2. Stojsavljević S, Palčić MG, Jukić LV, Duvnjak LS, Duvnjak M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2014;20(48):18070.

3. 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. 2016;64(1):73-84.

4. Baig NA, Herrine SK, Rubin R. Liver disease and diabetes mellitus. Clinics in Laboratory Medicine. 2001;21(1):193-207.

5. Ferrannini E, Bjorkman O, Reichard GA, Jr., Pilo A, Olsson M, Wahren J, et al. The disposal of an oral glucose load in healthy subjects. A quantitative study. Diabetes. 1985;34(6):580-8.

6. Choudhury J, Sanyal AJ. Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. Clinics in liver Disease. 2004;8(3):575-94.

7. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. New England Journal of Medicine. 2002;346(16): 1221-31.

8. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. The Lancet. 2012;379(9833):2279-90.

9. Alahdab YÖ, Yılmaz Y. Transient Elastografi (Fibroscan®): Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde yeni ufuk. Güncel Gastroenteroloji. 2013;17(1):59-64.

10. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2005;41(1):48-54.

11. Özçetin M, Khalilova F, KILIÇ A. Beslenme durumunun değerlendirilmesinde sıra dışı bir yöntem: BİA. Çocuk Dergisi. 2017;17(2):61-6.

12. Barbosa-Silva MCG, Barros AJ, Post CL, Waitzberg DL, Heymsfield SB. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? Nutrition. 2003;19(5):422-6.

13. van Geenen E-JM, Smits MM, Schreuder TC, van der Peet DL, Bloemena E, Mulder CJ. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. Pancreas. 2010;39(8):1185-90.

14. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen A-M, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. J Clin Endocrinol Metabol. 2002;87(7):3023-8.

15. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease review: diagnosis, treatment, and outcomes. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015;13(12): 2062-70.

16. Akif A. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında güncel medikal tedavi. Kocatepe Tıp Dergisi. 2015;16(1):67-76.

17. 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. 2016;64(1):73-84.

18. Ratziu V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. Journal of Hepatology. 2015;62(1):S65-S75.

19. Gerges SH, Wahdan SA, Elsherbiny DA, El-Demerdash E. Non-alcoholic fatty liver disease: An overview of risk factors, pathophysiological mechanisms, diagnostic procedures, and therapeutic interventions. Life Sciences. 2021;271:119220.

20. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease–a global public health perspective. Journal of Hepatology. 2019;70(3):531-44.

21. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. Clinics in Liver Disease. 2009;13(4):511-31.

22. Caviglia G, Rosso C, Fagoonee S, Saracco GM, Pellicano R. Liver fibrosis: the 2017 state of art. Panminerva Medica. 2017;59(4):320-31.

23. Puri P, Mirshahi F, Cheung O, Natarajan R, Maher JW, Kellum JM, et al. Activation and dysregulation of the unfolded protein response in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2008;134(2):568-76.

24. Yu Y, Cai J, She Z, Li H. Insights into the epidemiology, pathogenesis, and therapeutics of nonalcoholic fatty liver diseases. Advanced Science. 2019;6(4): 1801585.

25. Dowman JK, Tomlinson J, Newsome P. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. QJM: Int J Med. 2010;103(2):71-83.

26. Basaranoglu M, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease: clinical features and pathogenesis. Gastroenterol Hepatol. 2006;2(4):282.

27. Cimini FA, Barchetta I, Carotti S, Bertoccini L, Baroni MG, Vespasiani-Gentilucci U, et al. Relationship between adipose tissue dysfunction, vitamin D deficiency and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2017;23(19):3407.

28. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. The Am J Medicine. 1999;107(5):450-5.

29. Smith BW, Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. Nature Reviews Endocrinol. 2011;7(8):456-65.

30. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Gastroenterol. 2002;34(3):255-62.

31. Haukeland JW, Damås JK, Konopski Z, Løberg EM, Haaland T, Goverud I, et al. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. J Hepatol. 2006;44(6):1167-74.

32. Crespo J, Fern P, Hern M, Mayorga M, Pons-Romero F. Gene expression of tumor necrosis factor [alpha] and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. Hepatol. 2001;34(6):1158-1163.

33. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M, et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. Science (New York, NY). 2001;293(5535):1673-7.

34. Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. ACG. 2004;99(12):2365-8.

35. Tarantino G, Conca P, Pasanisi F, Ariello M, Mastrolia M, Arena A, et al. Could inflammatory markers help diagnose nonalcoholic steatohepatitis? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009;21(5):504-11.

36. van der Poorten D, Milner KL, Hui J, Hodge A, Trenell MI, Kench JG, et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. Hepatolog. 2008;48(2): 449-57.

37. Day CP. From fat to inflammation. Gastroenterol. 2006;130(1):207-10.

38. Pikarsky E, Porat RM, Stein I, Abramovitch R, Amit S, Kasem S, et al. NF-κB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. Nature. 2004;431(7007):461-6.

39. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. Ann Int Med. 1999;130(8):671-80.

40. Huang X-D, Fan Y, Zhang H, Wang P, Yuan JP, Li M-J, et al. Serum leptin and soluble leptin receptor in non-alcoholic fatty liver disease. World journal of gastroenterology: WJG. 2008;14(18):2888.

41. Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketos A, Lin R, Liddle C, et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? Hepatol. 2002;36(2):403-9.

42. Whitehead J, Richards A, Hickman I, Macdonald G, Prins J. Adiponectin–a key adipokine in the metabolic syndrome. Diabet, Obes Metab. 2006;8(3):264-80.

43. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. Trends Endocrinol Metabol. 2002;13(2):84-9.

44. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, de Iasio R, et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. J Clin Endocrinol Metabol. 2005;90(6): 3498-504.

45. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. J Clin Invest. 2003;112(1):91-100.

46. Chalasani N, Deeg MA, Crabb DW. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. LWW; 2004:1497-502.

47. Sanyal AJ, Campbell–Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterol. 2001;120(5):1183-92.

48. Day C. Pathogenesis of steatohepatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2002;16(5):663-78.

49. Pérez-Carreras M, Del Hoyo P, Martín MA, Rubio JC, Martín A, Castellano G, et al. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatolog. 2003;38(4):999-1007.

50. Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. Gastroenterol. 1996;111(6):1645-53.

51. Kathirvel E, Morgan K, French SW, Morgan TR. Overexpression of liver-specific cytochrome P4502E1 impairs hepatic insulin signaling in a transgenic mouse model of nonalcoholic fatty liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009;21(9):973-83.

52. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2007;30(5):1212-8.

53. Mehta K, Van Thiel DH, Shah N, Mobarhan S. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants. Nutrit Rev. 2002;60(9):289-93.

54. Stengel JZ, Harrison SA. Nonalcoholic steatohepatitis: clinical presentation, diagnosis, and treatment. Gastroenterol Hepatol. 2006;2(6):440.

55. Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. Am Family Physician. 2006;73(11):1961-8.

56. Hashimoto E, Taniai M, Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28 Suppl 4:64-70.

57. de Alwis NM, Anstee QM, Day CP. How to diagnose nonalcoholic fatty liver disease. Digestive Dis. 2016;34(1):19-26.

58. Singh D, Das CJ, Baruah MP. Imaging of non alcoholic fatty liver disease: A road less travelled. Ind J Endocrinol Metab. 2013;17(6):990.

59. Lee DH. Imaging evaluation of non-alcoholic fatty liver disease: focused on quantification. Clin Mol Hepatol. 2017;23(4):290.

60. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nature reviews Gastroenterol Hepatol. 2018;15(1):11-20.

61. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterol. 2002;123(3):745-50.

62. Lee SS, Park SH, Kim HJ, Kim SY, Kim M-Y, Kim DY, et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. J Hepatol. 2010;52(4):579-85.

63. van Werven JR, Marsman HA, Nederveen AJ, Smits NJ, ten Kate FJ, van Gulik TM, et al. Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved 1H MR spectroscopy. Radiol. 2010;256(1):159-68.

64. Kim DY, Park SH, Lee SS, Kim HJ, Kim SY, Kim M-Y, et al. Contrast-enhanced computed tomography for the diagnosis of fatty liver: prospective study with same-day biopsy used as the reference standard. Eur Radiol. 2010;20(2):359-66.

65. Lawrence DA, Oliva IB, Israel GM. Detection of hepatic steatosis on contrast-enhanced CT images: diagnostic accuracy of identification of areas of presumed focal fatty sparing. Am J Roentgenol. 2012;199(1):44-7.

66. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. WJG. 2014;20(23):7392.

67. Pickhardt PJ, Park SH, Hahn L, Lee S-G, Bae KT, Yu ES. Specificity of unenhanced CT for non-invasive diagnosis of hepatic steatosis: implications for the investigation of the natural history of incidental steatosis. Eur Radiol. 2012;22(5):1075-82.

68. Patrick D, White F, Adams P. Long-term amiodarone therapy: a cause of increased hepatic attenuation on CT. Brit J Radiol. 1984;57(679):573-6.

69. Park YS, Park SH, Lee SS, Kim DY, Shin YM, Lee W, et al. Biopsy-proven nonsteatotic liver in adults: estimation of reference range for difference in attenuation between the liver and the spleen at nonenhanced CT. Radiol. 2011; 258(3): 760-6.

70. Li Q, Dhyani M, Grajo JR, Sirlin C, Samir AE. Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. World Journal Of Hepatology. 2018;10(8):530.

71. Noureddin M, Lam J, Peterson MR, Middleton M, Hamilton G, Le TA, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. Hepatol. 2013;58(6):1930-40.

72. Ochi H, Hirooka M, Koizumi Y, Miyake T, Tokumoto Y, Soga Y, et al. Real-time tissue elastography for evaluation of hepatic fibrosis and portal hypertension in nonalcoholic fatty liver diseases. Hepatol. 2012;56(4):1271-8.

73. Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abraldes JG, Marra F, Pietrobattista A, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. Hepatol. 2008;48(2):442-8.

74. Orlacchio A, Bolacchi F, Antonicoli M, Coco I, Costanzo E, Tosti D, et al. Liver elasticity in NASH patients evaluated with real-time elastography (RTE). Ultrasound in Med Biol. 2012;38(4):537-44.

75. Wong VWS, Vergniol J, Wong GLH, Foucher J, Chan HLY, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol. 2010;51(2):454-62.

76. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, Abdelmalek MF, Guy CD, Moser B, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2011;55(3):666-72.

77. Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. Radiol. 2011;259(3):749.

78. 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. Hepatol. 2018; 67(1): 328-57.

79. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, Network NCR. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. Hepatol. 2011;53(3): 810-20.

80. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. Hepatol. 2012;56(5):1751-9.

81. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. BMC medicine. 2017; 15(1):1-6.

82. Ta S. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2014; 37(1):81-90.

83. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. Sultan Qaboos University Medical Journal. 2013;13(3):368.

84. Hatemi H, Biyal F, Korugan Ü. Diabetes Mellitus. 1. baskı. Dergâh Yayınları, İstanbul. 1983.

85. Association AD. Addendum. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care 2021; 44 (1): 15–33. Diabetes Care. 2021;44(9):2182-.

86. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Research And Clinical Practice. 2021:109119.

87. Atlas D. International diabetes federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2015;33.

88. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169-80.

89. Bakanlığı TS, Kurumu HS. Türkiye diyabet programı 2015-2020. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Yayın. 2014(816):13.

90. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2008;31(1):55-60.

91. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2012;35:64-71.

92. İmamoğlu Ş, Ersoy C. Diabetes mellitus multidisipliner yaklaşımla tanı, tedavi ve izlem. Deomed Medikal Yayıncılık, İstanbul. 2009:54-73.

93. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies—ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12(4):222-232.

94. Çalışma TDM, Grubu E. TEMD Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu. Ankara Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2018;29:15-44.

95. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2015;38(10):1964-74.

96. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature. 2006;444(7121):840-6.

97. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. Jama. 2004;291(23):2847-50.

98. Tanı GB, ve Tarama S. TEMD Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 9. Baskı, Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2017.

99. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997;20(7):1183-97.

100. Powers A, HTR KD. Diabetes mellitus [electronic resource]. Harrison's principles of internal medicine Volume. 2008:2275-304.

101. Laakso M. Tip 2 diyabetin patogenezi. Tip. 2003;2:13-28.

102. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2010;33(1):62-69.

103. Bingöl D, Özkaya Ö, Tasasız K, Akçay A, Öztürk İA. Diyabetik Ayak Ülserlerinin Tanı ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Plastik Cerrahi Yaklaşımı. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2015;31:72-81.

104. Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Adriaanse MC, Kostense PJ, Ruwaard D, et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. Diabetes care. 2003;26(9):2604-8.

105. Lehtinen JM, Uusitupa M, Siitonen O, Pyörälä K. Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and nondiabetic control subjects. Diabetes. 1989;38(10):1307-13.

106. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine: McGraw Hill; 2001.

107. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clinical diabetes. 2008;26(2):77-82.

108. Thorve VS, Kshirsagar AD, Vyawahare NS, Joshi VS, Ingale KG, Mohite RJ. Diabetes-induced erectile dysfunction: epidemiology, pathophysiology and management. Journal of Diabetes And Its Complications. 2011;25(2):129-36.

109. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. Hepatol. 2012;56(3):943-51.

110. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterol. 2011;140(1):124-31.

111. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. Liver International. 2009;29(1):113-9.

112. Bril F, Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: the new complication of type 2 diabetes mellitus. Endocrinol Metabol Clin. 2016;45(4):765-81.

113. Fruci B, Giuliano S, Mazza A, Malaguarnera R, Belfiore A. Nonalcoholic fatty liver: a possible new target for type 2 diabetes prevention and treatment. Int J Mol Sci. 2013;14(11):22933-66.

114. Goessling W, Massaro JM, Vasan RS, D'Agostino Sr RB, Ellison RC, Fox CS. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease. Gastroenterol. 2008;135(6):1935-44. e1.

115. Fukuda T, Hamaguchi M, Kojima T, Hashimoto Y, Ohbora A, Kato T, et al. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on incident type 2 diabetes mellitus in non-overweight individuals. Liver International. 2016;36(2):275-83.

116. Krssak M, Brehm A, Bernroider E, Anderwald C, Nowotny P, Man CD, et al. Alterations in postprandial hepatic glycogen metabolism in type 2 diabetes. Diabetes. 2004;53(12):3048-56.

117. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2016;31(5):936-44.

118. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J Clin Invest. 2017;114(12):1752-61.

119. Harrison SA. Liver disease in patients with diabetes mellitus. Journal of clinical Gastroenterol. 2006;40(1):68-76.

120. Lomonaco R, Chen J, Cusi K. An endocrine perspective of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Therapeutic advances in Endocrinology And Metabolism. 2011;2(5):211-25.

121. Consultation W. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization Technical Report Series. 2000;894:1-253.

122. Heart N, Lung, Institute B, Diabetes NIo, Diseases K. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report: National Heart, Lung, and Blood Institute; 1998.

123. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. New England Journal of Medicine. 1999;341(6):427-34.

124. Komitesi D, Sabuncu T, Bayram F, Tetiker T, Cesur M, Ertörer ME, et al. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Obezite-Lipid metabolizması-Hipertansiyon Çalışma Grubu 5. Lipid Metabolizması ve Bozuklukları Eğitim Kursu 17 Aralık 2016 Cumartesi Başkent Üniversitesi Kışla Yerleşkesi Konferans Salonu Adana: Başkent Üniversitesi; 2016.

125. Organization WH. World Health Organization obesity and overweight fact sheet. WHO: Geneva, Switzerland. 2016.

126. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. Jama. 1999;282(16):1519-22.

127. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. Jama. 2001;286(10):1195-200.

128. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960–1994. International Journal of Obesity. 1998;22(1):39-47.

129. Wallace JI, Schwartz RS. Involuntary weight loss in elderly outpatients: recognition, etiologies, and treatment. Clinics in Geriatric Medicine. 1997;13(4):717-36.

130. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. JAMA. 2002;288(14):1723-7.

131. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. Nature. 2000;404(6778):635-43.

132. Satman İ. Türkiye'de obezite sorunu. Turkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics. 2016;9(2):1-11.

133. Mota M, Banini BA, Cazanave SC, Sanyal AJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. Metabolism. 2016;65(8):1049-61.

134. Doulberis M, Kotronis G, Gialamprinou D, Kountouras J, Katsinelos P. Non-alcoholic fatty liver disease: an update with special focus on the role of gut microbiota. Metabolism. 2017;71:182-97.

135. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. Metabolism. 2016;65(8):1062-79.

136. Boutari C, Perakakis N, Mantzoros CS. Association of adipokines with development and progression of nonalcoholic fatty liver disease. Endocrinology and Metabolism. 2018;33(1):33-43.

137. Association A. Screening for type 2 diabetes. Diabetes care. 2004;27(suppl 1):s11-4.

138. Edition S. IDF diabetes atlas. Int Diabetes Fed. 2015.

139. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes care. 2002;25(9):1551-6.

140. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European journal of epidemiology. 2013;28:169-80.

141. Manchanayake J, Chitturi S, Nolan C, Farrell GC. Postprandial hyperinsulinemia is universal in non-diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease. Journal of gastroenterology and hepatology. 2011;26(3):510-6.

142. Lu HK, Chiang LM, Chen YY, Chuang CL, Chen KT, Dwyer GB, et al. Hand-to-hand model for bioelectrical impedance analysis to estimate fat free mass in a healthy population. Nutrients. 2016;8(10):654.

143. Salmi JA. Body composition assessment with segmental multifrequency bioimpedance method. J Sports Sci Med. 2003;2(3):1-29.

144. Ellis KJ. Selected body composition methods can be used in field studies. The Journal of nutrition. 2001;131(5):1589S-95S.

145. Jaffrin MY. Body composition determination by bioimpedance: an update. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. 2009;12(5):482-6.

146. Dehghan M, Merchant AT. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? Nutrition Journal. 2008;7(1):1-7.

147. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. The American journal of clinical nutrition. 1996;64(3):436S-48S.

148. Hassan K, Bhalla V, El Regal ME, A-Kader HH. Nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic. World journal of gastroenterology: WJG. 2014;20(34):12082.

149. Tsochatzis E, Papatheodoridis G, Manesis E, Kafiri G, Tiniakos D, Archimandritis A. Metabolic syndrome is associated with severe fibrosis in chronic viral hepatitis

and non-alcoholic steatohepatitis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2008;27(1):80-9.

150. James OF, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. Journal of Hepatology. 1998;29(3):495-501.

151. Ayonrinde OT, Olynyk JK, Beilin LJ, Mori TA, Pennell CE, De Klerk N, et al. Gender-specific differences in adipose distribution and adipocytokines influence adolescent nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2011;53(3):800-9.

152. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. Digestive Diseases and Sciences. 1995;40:2002-9.

153. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. Pediatrics. 2006;118(4):1388-93.

154. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology. 2004;40(6):1387-95.

155. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. Gerontology. 2009;55(6):607-13.

156. İspiroğlu M, Türkbeyler İh, Bulut Ht, Çakmak E, Sarica Ma. Non-Alkolik Hepatosteatozlu Hastalarda Ortalama Trombosit Hacminin Ultrasonografik Olarak Hepatosteatoz Evrelemesi İle İlişkisi. Duzce Medical Journal. 2016;18(1):12-5.

157. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. The American Journal of Gastroenterology. 2001;96(10):2957-61.

158. Mikolasevic I, Milic S, Orlic L, Stimac D, Franjic N, Targher G. Factors associated with significant liver steatosis and fibrosis as assessed by transient elastography in patients with one or more components of the metabolic syndrome. Journal of Diabetes and its Complications. 2016;30(7):1347-53.

159. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal

aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. Hepatology. 2008;48(3):792-8.

160. İmamoğlu FG, İmamoğlu Ç, Çiledağ N, Kemal A, Muharrem T, Düzgöl C. Karaciğer Yağlanmasının Ultrasonografi ile Sınıflandırılması ve Yağlanma Derecesinin Karaciğer Fonksiyon Testleri Üzerine Etkisinin İncelenmesi. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi. 2016;2(3):23-8.

161. Festi D, Schiumerini R, Marzi L, Di Biase A, Mandolesi D, Montrone L, et al. the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease–availability and accuracy of non-invasive methods. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2013;37(4):392-400.

162. Arhan M, Köksal A, Yüksel O, Akdoğan M. Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde serum hyaluronik asit düzeyinin yeri. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2007;27:21-6.

163. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2002;122(6):1649-57.

164. Toledo FG, Sniderman AD, Kelley DE. Influence of hepatic steatosis (fatty liver) on severity and composition of dyslipidemia in type 2 diabetes. Diabetes care. 2006;29(8):1845-50.

165. Sipahi M, Serin H, Erkoç M, Kantekin Ç, Arslan E, Börekçi H. The association of body composition parameters with nonalcoholic hepatic steatosis. Dicle Tıp Dergisi. 2015;42(2):143-9.

166. de Lédinghen V, Vergniol J, Capdepont M, Chermak F, Hiriart JB, Cassinotto C, et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. J Hepatol. 2014;60(5):1026-31.

167. Neeland IJ, Ross R, Després J-P, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. The lancet Diabetes & endocrinology. 2019;7(9):715-25.

168. Lemieux I, Poirier P, Bergeron J, Alméras N, Lamarche B, Cantin B, et al. Hypertriglyceridemic waist: a useful screening phenotype in preventive cardiology? Canadian Journal of Cardiology. 2007;23:23-31.

169. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Jama. 2001;285(19):2486-97.

170. McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. Diabetes. 2002;51(1):7-18.

171. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2002;87(7):3023-8.

172. Kim D, Chung GE, Kwak M-S, Seo HB, Kang JH, Kim W, et al. Body fat distribution and risk of incident and regressed nonalcoholic fatty liver disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2016;14(1):132-8. e4.

173. Alireza Abrishami M, Soheil Kooraki M, Mehrdad Dadgostar P, Amir Pejman Hashemi Taheri M, Marjan Gerami Seresht M, et al. Assessment of abdominal fat distribution in non-alcoholic fatty liver disease by magnetic resonance imaging: a population-based study. Archives of Iranian medicine. 2016;19(10):693.

174. Koda M, Kawakami M, Murawaki Y, Senda M. The impact of visceral fat in nonalcoholic fatty liver disease: cross-sectional and longitudinal studies. Journal of gastroenterology. 2007;42:897-903.

175. Kang MK, Park JG, Lee HJ, Kim MC. Association of low skeletal muscle mass with advanced liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Journal of gastroenterology and hepatology. 2019;34(9):1633-40.

176. Koo BK, Kim D, Joo SK, Kim JH, Chang MS, Kim BG, et al. Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. Journal of Hepatology. 2017;66(1):123-31.

177. Petta S, Ciminnisi S, Di Marco V, Cabibi D, Cammà C, Licata A, et al. Sarcopenia is associated with severe liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2017;45(4):510-8.

178. Wijarnpreecha K, Kim D, Raymond P, Scribani M, Ahmed A. Associations between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in the USA. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2019;31(9):1121-8.

179. Moon JS, Yoon JS, Won KC, Lee HW. The role of skeletal muscle in development of nonalcoholic Fatty liver disease. Diabetes & metabolism journal. 2013;37(4):278-85.

180. Lee MJ, Kim E-H, Bae S-J, Kim G-A, Park SW, Choe J, et al. Age-related decrease in skeletal muscle mass is an independent risk factor for incident nonalcoholic fatty liver disease: a 10-year retrospective cohort study. Gut and Liver. 2019;13(1):67.

181. Yamada T, Suzuki S, Fukatsu M, Wada T, Yoshida T, Joh T. Elevated serum uric acid is an independent risk factor for nonalcoholic fatty liver disease in Japanese undergoing a health checkup. Acta Gastro-Enterologica Belgica. 2010;73(1):12-7.

182. 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.

183. Lonardo A. Policentrica Steatosi Epatica Non Alcolica. Fasting insulin and uric acid concentrations but not indices of iron metabolism are independent predictors of non-alcoholic fatty liver disease: a case-control study. Dig Liver Dis. 2002;34:204-11.

184. Van Herpen N, Schrauwen-Hinderling V. Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity. Physiology & behavior. 2008;94(2):231-41.

185. Mathur A, Marine M, Lu D, Swartz-Basile DA, Saxena R, Zyromski NJ, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease. HPB. 2007;9(4):312-8.

186. Hashemi S-A, Alavian S-M, Gholami-Fesharaki M. Assessment of transient elastography (FibroScan) for diagnosis of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Caspian Journal Of Internal Medicine. 2016;7(4):242.

187. Kwok R, Choi KC, Wong GL-H, Zhang Y, Chan HL-Y, Luk AO-Y, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. Gut. 2016; 65(8):1359-68.

188. Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, Hansen BE, Darwish Murad S, Taimr P, et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: the Rotterdam study. Hepatology. 2016;63(1):138-47.

189. Yeniova AO, Küçükazman M, Ata N, Dal K, Kefeli A, Başyiğit S, et al. High-sensitivity C-reactive protein is a strong predictor of non-alcoholic fatty liver disease. Hepato-gastroenterology. 2014;61(130):422-5.

190. Park SH, Kim BI, Yun JW, Kim JW, Park DI, Cho YK, et al. Insulin resistance and C-reactive protein as independent risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in non-obese Asian men. Journal of gastroenterology and hepatology. 2004;19(6):694-8.