TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞERİ OLANLARDA ENDOTELYAL FONKSİYON BOZUKLUĞU VE KARDİYOVASKÜLER RİSK PROFİLİNİN BELİRLENMESİ: METABOLİK SENDROM BİRLİKTELİĞİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Müyesser SAYKI ARSLAN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ramazan İDİLMAN

ANKARA
2008

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞERİ OLANLARDA ENDOTELYAL FONKSİYON BOZUKLUĞU VE KARDİYOVASKÜLER RİSK PROFİLİNİN BELİRLENMESİ: METABOLİK SENDROM BİRLİKTELİĞİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Müyesser SAYKI ARSLAN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ramazan İDİLMAN

Bu tez Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi Müdürlüğü tarafından 20070809040HDP proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
2008

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Necati Örmeci olmak üzere eğitim hayatıma katkıda bulunan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Çalışma sürecinde, akademik duruşuyla bana bilimselliği hatırlatan, tezimin her aşamasında kolaylık sağlayan ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Ramazan İdilman'a,

Tezimin oluşum aşamasında ve devamında bana destek veren Prof.Dr. Demet Çorapçıoğlu, Doç.Dr. İrem Dinçer ve Doç.Dr.Kenan Keven'e,

Tezimin gerçekleşmesinde büyük emekleri olan ve her aşamada manevi desteklerini hissettiğim Uzm.Dr. Cansın Tulunay ve Doç. Dr.Sibel Turhan'a,

İstatistiklerimi yapmama yardımcı olan Dr. Zeynep Bıyıklı'ya,

Karaciğer Polikliniği'nin özverili elemanları Leyla Ağbulut ve Filiz Güzel'e,

Ekokardiografi Laboratuvarı'nın değerli çalışanları Ebru Koyuncu ve Ayten Soylu'ya,

ve tezimi finansal açıdan destekleyen Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi Müdürlüğü'ne teşekkür ederim.

Dr. Müyesser SAYKI ARSLAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ii

İÇİNDEKİLER iii

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... ıv

ŞEKİLLER DİZİNİ..... v

TABLOLAR DİZİNİ ..... vı

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Non-alkolik Yağlı Karaciğer..... 3

2.1.1.Patogenez 3

2.1.2.Klinik Bulgular 5

2.1.3.Laboratuvar Bulguları 6

2.1.4.Görüntüleme..... 6

2.1.5.Histolojik Bulgular..... 7

2.1.6.Prognoz 8

2.1.7.Tedavi..... 9

2.2. Metabolik Sendrom..... 9

2.3. Non-alkolik Yağlı Karaciğer ve Metabolik Sendrom 11

2.4. Endotelyal Disfonksiyon..... 12

2.5. Kardiyovasküler Risk Profili 14

2.6. Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Risk-Endotelyal Disfonksiyon İlişkisi 14

2.7. Non-alkolik Yağlı Karaciğer ve Kardiyovasküler Risk-Endotelyal Disfonksiyon İlişkisi 15

3. HASTALAR VE YÖNTEM 16

3.1. Hastalar 16

3.2. Yöntem 17

3.3. İstatistiksel Değerlendirmeler 20

4. BULGULAR 21

5. TARTIŞMA 29

6. SONUÇ 32

ÖZET 33

İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY) 35

KAYNAKLAR 37

EKLER

Ek 1.Etik kurul onayı

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADMA	:	Asimetrik dimetil arjinin
ALT	:	Alanin aminotransferaz
AST	:	Aspartat aminotransferaz
BKİ	:	Beden kitle indeksi
ED	:	Endotelyal disfonksiyon
EDD	:	Endotel bağımlı vazodilatasyon (Endothelium Dependent Vasodilation)
EID	:	Endotel bağımlı vazodilatasyon (Endothelium Independent Vasodilation)
FMD	:	Akım aracılı dilatasyon (Flow Mediated Dilation)
HDL	:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein (High Density Lipoprotein)
HOMA-IR	:	Homeostasis model assesment-insulin resistance
hs-CRP	:	Yüksek sensitif (high sensitive C-Reaktif Protein)
İD	:	İnsulin direnci
KVH	:	Kardiyovasküler hastalık
KVR	:	Kardiyovasküler risk
LDL	:	Düşük yoğunluklu lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
MS	:	Metabolik sendrom
NAYK	:	Non-alkolik yağlı karaciğer
NAS	:	NAYK aktivite skoru
NASH	:	Non-alkolik steatohepatit
NCEP ATP III	:	Ulusal Kolesterol Eğitim Pogramı Erişkinlerde Yüksek Kan Kolesterolü Tespiti, Değerlendirme ve Tedavi Raporu Uzman Paneli (Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults)
TNF-α	:	Tümor nekrozis faktör-α
VLDL	:	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (very low density lipoprotein)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No**

2.1.1.1. İD'nin hepatositler üzerindeki etkisi....4

2.1.1.2. Steatotik hepatositte hasarın ilerleme süreci 5

3.2. Brakiyal arter görüntülenmesinde yerleştirilme yerleri ve manevralara brakiyal arterin cevabının şematik gösterimi 19

4.1. Kontrol ve hasta grubunda bazal ve nitro sonrası çap ortalamaları 24

4.2. Kontrol ve hasta grubunda % EDD ve EID değerleri.... 25

4.3. NAYK ve NAYK-MS gruplarında % EDD ve EID değerleri 26

4.4. Gruplar arası Framingham risk skorlaması ortalama değerleri 27

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No **Sayfa No**

2.1. 4. NAYK'da ultrasonografide saptanan bulgular 6

2.1.5.1. Brunt ve ark.'a göre NASH'in histolojik derecelendirilmesi ve evrelendirilmesi.....7

2.1.5.2. NASH Klinik Araştırma Merkezi Skorlama Sistemi 8

2.4. Endotelyal fonksiyon bozukluğuna yol açan durumlar.....13

4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özellikleri 21

4.2. NAYK ve NAYK-MS'nin demografik ve biyokimyasal özellikleri 23

4.3. Framingham risk skoruna göre KVR'nin sınıflandırılması 28

1. GİRİŞ

Non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK), karaciğere zarar verecek kadar alkol tüketim öyküsü olmayan bireylerde, histolojik olarak alkole bağlı karaciğer hastalığında gözlenen bulguların tespit edildiği klinik ve histopatolojik bir durumdur. NAYK, inflamasyon ve fibrozisin eşlik etmediği sadece basit yağlanma (steatoz), yağlanma ile birlikte nekroinflamatuar aktivitenin olduğu steatohepatit (NASH), ileri fibrozis, siroz ve maliyniteyi kapsayan geniş spektrumda karaciğer hasarına neden olmaktadır.

NAYK farklı ülkelerde normal populasyonun %10-24'ünü etkilemektedir. Bu oran obez populasyonda %57.5-74'e kadar artmaktadır. NASH, progresif karaciğer hasarıyla hastaların %20'sinde siroza neden olur. NAYK'ın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte insülin direnci ve obezite en önemli nedenlerdir. Birçok deneysel ve klinik veri NAYK'ın metabolik sendromun (MS) bileşeni olduğunu desteklemektedir. Altta yatan metabolik bozukluk nedeniyle NAYK olanların koroner kalp hastalığı ve vasküler hastalıklar açısından daha riskli olması beklenmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda yağlı karaciğerin kardiyovasküler mortaliteye beklenenden daha fazla sebep olduğu saptanmıştır. Ancak, bu hastaların kardiyovasküler risk profilini gösteren çok az veri mevcuttur.

Aterosklerotik sürecin hedefi arteriyel endotelyumdur. Ateroskleroz başlangıcının çok erken evrelerinde endotelyal fonksiyon bozukluğu gözlenir. Endotelyal fonksiyon bozukluğu, vazodilatör maddelerin biyoyararlanımında azalma ve vazokonstriktörlerde artma sonucu endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma ile karakterizedir. Bu durumun sonucu olarak proinflamatuar, proliferatif ve prokoagulan ortam meydana gelmektedir. Böylece ateroskleroz, aterosklerotik plaklar ve sonuçta aterosklerotik plak komplikasyonları gelişmektedir. Endotelyal fonksiyon bozukluğunun aterosklerotik lezyon tespit edilmeyen, risk faktörlerine sahip hastalarda ateroskleroz gelişiminin öncüsü olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışmada,

MS'nin fizyolojik ve farmokolojik uyarılara karşı meydana gelen vasküler yanıtı bozarak endotelyal fonksiyon bozukluğu ile belirgin ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

NAYK olgularında obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus ve insülin direnci gibi endotelyal fonksiyon bozukluğunun etiyolojisinde de rol oynayan MS bileşenlerinin bulunması, NAYK ve endotelyal fonksiyon bozukluğunun sıklıkla beraber bulunabileceklerini düşündürmektedir. İnsülin direnci, oksidatif stres ve buna bağlı gelişen olaylar zinciri NAYK patogenezinde ve endotelyal fonksiyon bozukluğunun oluşmasında önemli rol almaktadır. Bu nedenle, NAYK tanısı alan hastalarımızın endotelyal fonksiyon bozukluğu ve ateroskleroz gelişim risk faktörleri açısından incelenerek aterosklerotik sürecin klinik bulgu vermeden önceki erken dönemlerinde ilerleyişini durdurmaya yönelik önlemlerin alınması önem taşımaktadır.

Rutin pratikte endotelyal fonksiyonu değerlendirecek, subklinik aterosklerozu saptayarak kardiyovasküler riski (KVR) ve tedaviye yanıtı belirleyebilecek invaziv olmayan ideal bir yöntem henüz bulunmamaktadır. Büyük arterlerde sfingomanometre şişirilip indirilerek iskemi oluşturulup damar çapındaki yüzde değişiklik tespit edilebilmektedir. Akım aracılı dilatasyon (Flow Mediated Dilation; FMD) olarak adlandırılan bu yöntem endotelyal fonksiyonu göstermektedir ve invaziv yöntemlerle uyum gösterir.

Bu çalışmanın amacı, NAYK olanlarda FMD'yi değerlendirmek, KVR profilini araştırmak, elde edilen verileri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak ve MS varlığının bu parametrelere etkinliğini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Non-alkolik Yağlı Karaciğer

Non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK), günümüzde karaciğer hasar testleri yüksekliğinin önemli bir nedeni olan basit yağlanmadan, steatohepatit, fibrozis, karaciğer sirozu ve maliyniteye kadar ilerleyebilen klinik tablodur.[1]

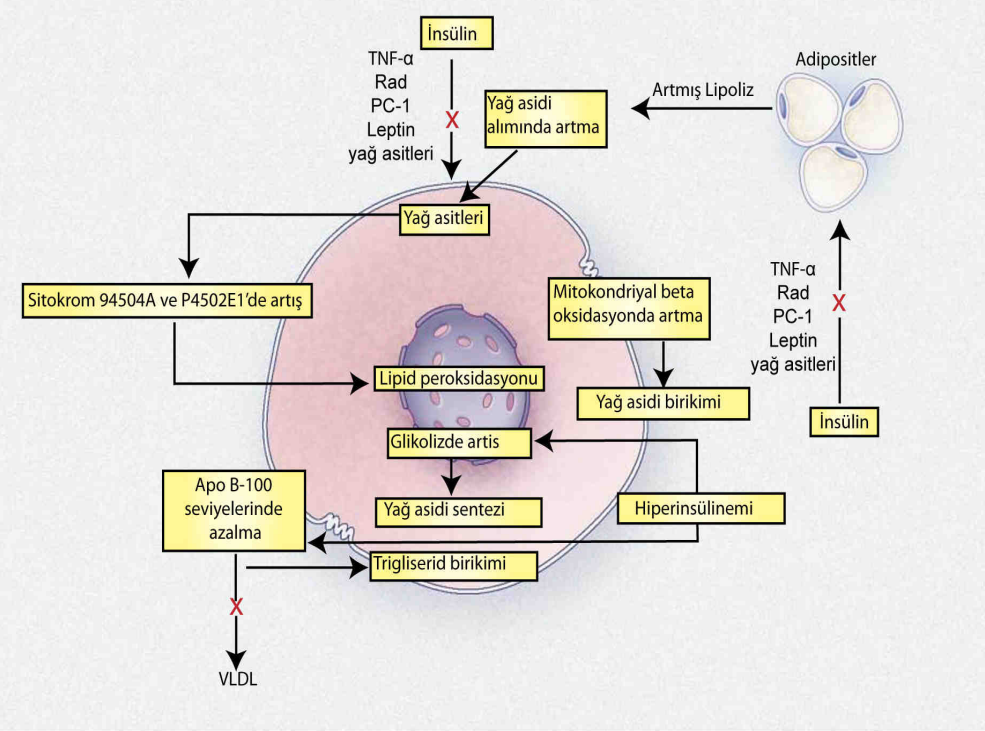
NAYK, inflamasyon ve fibrozisin eşlik etmediği sadece yağlanma ve yağlanma ile birlikte nekroinflamatuar aktivitenin olduğu steatohepatit (NASH) olmak üzere iki ayrı patolojiyi ifade etmek için kullanılır.[2] NAYK, morbidite ve mortalitesi sık olan bir kronik karaciğer hastalığıdır.[3,4] NASH, hastaların %20'sinde siroza neden olmaktadır.[1,5] Tüm yaş gruplarını etkilemektedir. Çalışmaların çoğunda erkeklerde daha fazla görüldüğü saptanmıştır.[6,7,8] Sıklık olarak farklı ülkelerde normal populasyonun %10-24'ünü etkilemektedir.[1] Bu oran obez populasyonda %57.5-74'e kadar çıkmaktadır.[1] NAYK'ın prevalansı ülkemizde net olarak bilinmemektedir. Obezite (%30-100), tip 2 diabetes mellitus (%10-75) ve hiperlipideminin (%20-92) NAYK ile birlikteliği sıktır.[6-9] Abdominal obezite, ailede steatohepatit ve kriptojenik siroz öyküsü NAYK gelişiminde önemlidir.[10, 11]

2.1.1. Patogenez

NAYK'ın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Günümüzde en çok kabul gören teori iki-vuru (2-hit) hipotezidir.[1-5, 12-16] Birinci vuru, artmış periferik insülin direnci (İD) sonucunda yağ dokusundan karaciğere serbest yağ asidi transportunun artması ile ilişkili olarak karaciğerde yağlanma gelişmesidir (Şekil 2.1.1.1).

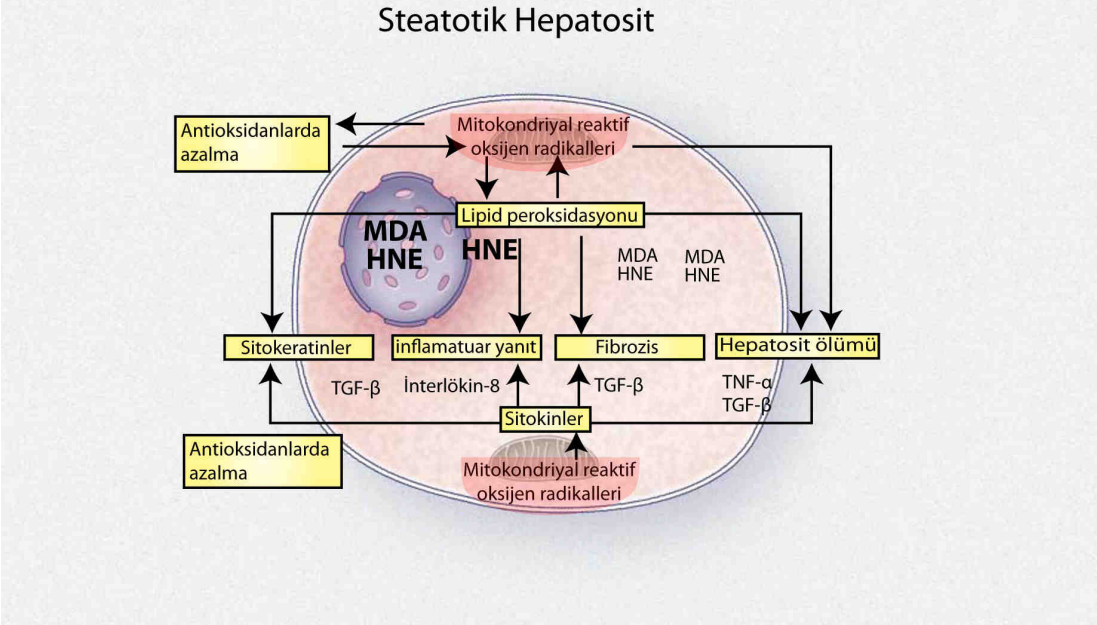
NAYK gelişiminde en önemli mekanizma İD'dir.[13] İD'nin moleküler patogenezi multifaktöriyeldir ve insülin etkisini inhibe eden birçok moleküler hedef

tanımlanmıştır. Bunlar; Rad (ras associated with diabetes), tümör nekrozis faktör-α (TNF-α), PC-1, leptin ve yağ asidleridir. Rad; hücre büyümesi, farklılaşması, transport ve sinyal iletiminde rol almaktadır. TNF-α; Glut4 ve insülin bağımlı glukoz taşıyıcı ekspresyonu ile insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) fosforilasyonunu azaltmaktadır.[1] Bozulmuş tirozin fosforilasyonu, hızlanmış defosforilasyon ve serin artıklarının fosforilasyonu IRS-1'in aktivasyonunu bozarak İD'ye neden olmaktadır.[5,16] PC-1; insülinle uyarılan tirozin kinaz aktivitesini azaltan membran glikoproteinidir.[17] Leptin; IRS-1'in defosforilasyonunu indüklemektedir.[18] Yağ asitleri; insülinle uyarılan periferik glukoz alımını bozmaktadır.[19] (Şekil 2.1.1.1).



Şekil 2.1.1.1. İD'nin hepatositler üzerindeki etkisi (N Engl J Med 2002;346:1221'den modifiye edilmiştir)

NAYK patogenezinde üzerinde durulan ikinci vuru hipotezi ise yağlanma sonucunda zedelenmeye yatkın hale gelen karaciğer hücrelerinde oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve inflamatuar sitokinlerin etkisiyle oluşan steatohepatit ve fibrozistir (Şekil 2.1.1.2). Bazı hastalarda sadece basit yağlanma, bazılarında steatohepatit gelişmesinin nedeni tam açıklanamaktadır.[1]



Şekil 2.1.1.2. Steatotik hepatositte hasarın ilerleme süreci (N Engl J Med 2002;346:1221'den alınarak modifiye edilmiştir).

Obezite ve Tip 2 diabetes mellitus periferik İD ile ilişkilidir ve NAYK hastalarında sık gözlenir. İD, obez olmayan ve glukoz toleransı normal olan hastalarda da bulunmaktadır.[20] Artmış karaciğer yağ miktarı artmış glikoneogenez, serbest yağ asidi düzeyleri ve İD ile ilişkilidir.[21] İnsülin reseptör sinyalizasyonunda rol alan birçok sitokin ve adipokinin NASH'li hastaların omental yağ dokusunda farklı olduğu görülmüştür.[22]

2.1.2. Klinik Bulgular

NAYK olgularının %45-100'ü asemptomatiktir.[23] Genellikle hipertansiyon, diabet ve morbid obezite gibi hastalıklar nedeniyle yapılan tetkikler sırasında tespit edilir. Bazı hastalarda sağ üst kadranda ağrı ve dolgunluk, karında rahatsızlık hissi, halsizlik ve yorgunluk olabilir.[2] Halsizlik en sık bildirilen semptomdur ve histolojik lezyonun şiddeti ile orantılı değildir.[24] Hepatomegali %12-75, obezite ise %30-100 oranında gözlenmektedir.[25,26] Çoğu kriptojenik karaciğer sirozu olan hastalarda NAYK'ın demografik ve klinik özellikleri saptanmaktadır.[27]

2.1.3. Laboratuvar Bulguları

NAYK'da en sık gözlenen laboratuvar bulgusu, hafif veya orta derece AST (aspartat aminotransferaz) ve/veya ALT (alanin aminotransferaz) yüksekliğidir. Genellikle AST–ALT oranı 1'in altında seyreder. Bu oran fibrozis ilerledikçe artmakla birlikte 2'yi geçmez.[9] Gama glutamil transferazdaki yükselme karaciğer yağlanması ile orantılıdır. Hastaların %50'sinde serum ferritin, %6-11'inde transferrin saturasyonunda artma olabilir ancak karaciğer demir indeksi ve demir miktarı genellikle normaldir.[9] Bir seri çalışmaya göre hastaların %10-25'inde antinükleer antikor pozitiftir. Bunun önemi bilinmemektedir.[28] NASH'li hastaların %30-50'sinde diabet veya glukoz intoleransı, %20-80'inde hipertrigliseridemi bildirilmiştir.[7]

2.1.4. Görüntüleme

NAYK'da ultrasonografik incelemede saptanan bulgular özgül değildir (Tablo 2.1.4.1).[29] Sonografik olarak karaciğer parankim ekojenitesinde yaygın artış birçok karaciğer hastalığında görülür. Herhangi bir etiyolojiye bağlı siroz da benzer görüntüyü verebilir. Ultrasonografinin sensitivite ve spesitivitesi sırasıyla; hepatosteatozda %89 ve %93, fibrozis varlığında %77ve %89'tur.[30]

Tablo 2.1.4. NAYK'da ultrasonografide saptanan bulgular

Grade
0: ekojenite normal
1: karaciğer parankim ekojenitesinde yaygın artış ve diyafram ve intrahepatik damar yapılarında normal görünüm
2: karaciğer parankim ekojenitesinde orta derecede yaygın artış ve diyafram ve intrahepatik damar yapılarının görünümünde bozulma
3: karaciğer parankim ekojenitesinde belirgin artış ve karaciğerin sağ lobu, intrahepatik damar yapılarının ve diyaframın görüntülenememesi

2.1.5. Histolojik Bulgular

NAYK tanısında karaciğer biyopsisi önemli yer tutmaktadır. Histopatolojik değerlendirmede Brunt ve son zamanlarda Kleiner sınıflandırılması kullanılmaktadır (Tablo 2.1.5.1 ve Tablo 2.1.5.2).[31,32]

Tablo 2.1.5.1. Brunt'a göre NASH'in histolojik derecelendirilmesi ve evrelendirilmesi **(**Am J Gastroenterol 1999;94:2467-74, Brunt EM ve ark.'dan modifiye edilmiştir)

Grade	Steatoz	Balonlaşma	İnflamasyon
Hafif, Grade 1	1-2 (%66'a kadar)	Hafif	L=1-2, P=0-1
Orta, Grade 2	2-3	Mevcut	L=1-2, P=1-2
Ağır, Grade 3	2-3	Belirgin	L=3, P=1-2

Steatoz: grade 1= ≤%33, 2=%33-66, 3= ≥%66, Balonlaşma: zonal yerleşim

Lobuler inflamasyon-L (0-3)	Portal inflamasyon-P (0-3)
0: yok	0: yok
1: <2 odak/20x alan	1: hafif
2: 2-4/20x alan	2: orta
3: >4/20x alan	3:belirgin

EVRE	Zone 3 Perisinüzoidal fibrozis	Periportal fibrozis	Köprüleşen fibrozis	Siroz
1	Fokal veya yaygın	0	0	0
2	Fokal veya yaygın	Fokal veya yaygın	0	0
3	+/-	+/-	+	0
4	+/-	+/-	yaygın	+

Tablo 2.1.5.2. NASH Klinik Araştırma Merkezi Skorlama Sistemi **(**Hepatology 2005;41:1313-21, Kleiner DE ve ark.'dan modifiye edilmiştir)

Steatoz derecesi	**Lobuler inflamasyon**	**Hepatoselluler balonlaşma**
0: <%5	0: yok	0: yok
1: %5-33	1: <2 odak/20x alan	1: hafif, az
2: %34-66	2: 2-4/20x alan	2: orta-belirgin, çok
3: >%66	3: >4/20x alan	

NAYK AKTİVİTE SKORU (NAS): 0-8
FİBROZİS SKORU
0: yok
1: 1a hafif (ince) zon 3 perisinüzoidal fibrozis
1b orta (yoğun) zon 3 perisinüzoidal fibrozis
1c sadece portal fibrozis
2: zon 3 perisinüzoidal fibrozis ve periportal fibrozis
3: köprüleşen fibrozis
4: siroz

2.1.6. Prognoz

Karaciğer yağlanması (steatoz) genel olarak iyi seyrederken, steatohepatit, karaciğer yetmezliği, siroz ve maliyniteye kadar ilerleyebilir.[1] İleri yaş, obezite, diabet, İD, hipertansiyon, AST-ALT oranının 1'in üzerinde olması, demir birikimi, trigliserid düzeyinin 150 mg/dl ve üzeri olması fibrozis gelişme riskini gösteren faktörler olduğu ileri sürülmüştür.[9]

2.1.7. Tedavi

NAYK'ın patogenezi, risk faktörleri ve doğal seyri tam olarak bilinmemektedir. Etkinliği ispatlanmış tedavi yöntemi bulunmadığı için eşlik eden obezite, hiperlipidemi, diabetes mellitus gibi risk faktörlerinin modifikasyonu ve hepatotoksik ajanlardan kaçınılması önerilmektedir.[23,33]

Aşırı kilolu hastalar kilo verme programına alınmalı ve ideal kilolarına gelmeleri sağlanmalıdır. Kalorisi kısıtlı, doymuş yağdan fakir ve lifli gıdalar içeren bir diyet uygulanmalıdır. Ekzersizin kas hücrelerinde oksidatif kapasiteyi ve yağ hücrelerinin kullanımını artırdığı gösterilmiştir.[34] Kilo kaybından bağımsız olarak karaciğer hasarını düzeltebilecek veya azaltacak tedavi yöntemi kanıtlanmamıştır. İD'yi azaltan biguanidlerin (örnek; metformin) ve tiazolidineodionların (örnek; roziglitazon ve pioglitazon) tedavi etkinlikleri hakkında tam netlik sağlanmamıştır.[35]

2.2. Metabolik Sendrom

Bozulmuş glukoz metabolizması, aşırı kilo, abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon, hiperürisemi, protrombotik ve prokoagulan ortam ve mikroalbuminüri gibi risk faktörlerinin bir arada bulunması metabolik sendrom (MS) olarak adlandırılmaktadır.[36]

MS'de benzer genetik ve çevresel ortamlarda gelişen aterosklerotik risk faktörleri bir arada bulunmaktadır. İlk kez 1988'de Reaven, çeşitli risk faktörlerinin sıklıkla birlikte bulunduğuna dikkat çekmiş ve sendrom X olarak adlandırdığı bu beraberliğin kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini artırdığını belirtmiştir.[37] 2005 yılında güncellenen 2001 Ulusal Kolesterol Eğitim Pogramı (NCEP) tarafından hazırlanan Erişkinlerde Yüksek Kan Kolesterolü Tespiti, Değerlendirme ve Tedavi Raporu'nda (ATP III) MS'nin tanısı için beş kriter belirlenmiştir. Bunlardan herhangi üçünün birlikte bulunması MS olarak tanımlanmıştır. [38] Bu kriterler şunlardır;

1. Abdominal obezite (bel çevresi kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm),
2. Hipertrigliseridemi (trigliserid ≥150 mg/dl veya hipertrigliseridemi nedeniyle fibrat tedavisi),
3. HDL düzeyinin erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl,
4. Kan basıncının ≥130/85 mmHg veya tedavi alıyor olması,
5. Açlık kan şekerinin ≥100 mg/dl veya tedavi alıyor olması.

İlerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla MS sıklığı artar. Kullanılan kriterler ve incelenen toplumlara göre de bu sıklık değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde MS sıklığı %22 bulunmuş ve yaşa göre sıklığın arttığı saptanmıştır (sırasıyla 20-29, 60-69, >70; %6.7, %43.5, %42).[39] 2004 yılında ülkemizde yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS sıklığı %33.9 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarda MS sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda %39.6, erkeklerde %28).[40]

MS'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber İD anahtar rol oynamaktadır. İD, dolaşımda normal düzeyde insülin bulunmasına rağmen hedef dokuların insüline yanıtının azaldığı durumdur. İD gelişiminde, lipid ve glukoz metabolizmasında rol oynayan moleküler mekanizmalardaki patolojiler, çeşitli hormonlar, insülin reseptörü ve sinyal iletim yolağındaki bozukluklar rol alırlar.[41]

Aşırı kilo, yaş, cinsiyet, menapoz, sigara içiciliği, yüksek karbonhidratlı diyet ve fiziksel aktivitenin olmayışı, bazı ilaçların kullanımı MS gelişimine neden olan başlıca faktörlerdir.[42, 43]

MS; laboratuvar olarak yüksek C-reaktif protein (CRP), interlökin-6, TNF-α, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI)-1, rezistin, asimetrik dimetil arjinin (ADMA), hücresel adezyon molekül ve düşük adinopektin düzeyleri ile karakterizedir.[44] Tip 2 diabet mellitus[45], kardiyovasküler hastalık[46], NAYK[14,47], kronik böbrek yetmezliği, mikroalbuminüri[48], polikistik over sendromu[49], uyku bozuklukları[50], hiperürisemi ve gut[51] ile ilişkili olarak klinikte karşımıza çıkabilir.

2.3. Non-alkolik Yağlı Karaciğer ve Metabolik Sendrom

NAYK MS'nin hepatik bulgusu olarak kabul edilmektedir. MS ve NAYK epidemiyolojik, genetik, ilişkili olan hastalıklar, doğal seyir ve tedavi açısından birbirine çok benzemektedir. İD'den sorumlu gen polimorfizmi NAYK ve MS patogenezinde önemli rol oynamaktadır.[52] Sirotik NAYK olgularında, intrahepatik gen ekspresyon profilinde, transkripsiyonel veya pretranskripsiyonel aşamada mitokondriyal fonksiyonda bozulma ve insülin duyarlılığında azalma saptanmıştır.[53] MS'de meydana gelen düşük dereceli inflamasyon; İD, endotelyal fonksiyon bozukluğu ve kardiyovasküler hastalık (KVH) ilişkisinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. İD ve MS ilişkili artmış CRP düzeyi; koroner kalp hastalığı, diabet ve NAYK'da da bildirilmiştir.[54] NAYK'da saptanan organ spesifik olmayan otoantikorlar, İD ilişkili olup koroner aterosklerozda da gösterilmiştir.[55,56] Bu veriler MS ile ilişkili olan sistemik subklinik inflamasyonun NAYK'da da var olduğunun göstergesidir.

NAYK ve MS ilişkisini gösteren birçok çalışma vardır. Fakültemizde Uysal ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, MS tanısı alan 95 hastanın %68.6'sında İD, %66.3'ünde ALT yüksekliği ve %88.5'inde hepatosteatoz saptanmıştır.[57] 304 NAYK olgusunun alındığı bir çalışmada ise hastaların %90'ında MS tanı kriterlerinden (NCEP ATP III'e göre) en az bir kriter saptanmıştır.[58] Kadın hastaların %60'ı, erkeklerin %30'u 3 kriteri doldurmuştur. Hastalarda beden kitle indeksi (BKİ) yükseldikçe MS prevalansında artma (obez olmayanlarında %18, obez olanlarında %67) belirlenmiştir.[58] Karaciğer biyopsisi yapılan 163 hastanın %73.6'sında NASH, bu hastaların da %74'ünde MS gözlenmiştir.[58]

MS'si olan NAYK'lı hastalarda normal populasyona göre daha fazla karaciğer fibrozisi veya siroz gelişip gelişmediği bilinmemektedir.[59]

2.4. Endotelyal Disfonksiyon

Endotelyum, vasküler vazomotor regulasyonun idamesi, lökosit adezyonu, inflamasyonun kontrolü ve denetimi, trombozis ve fibrinolizis arasındaki dengenin idamesini sağlayarak normal fizyolojinin sürdürülmesinde rol alan dinamik, parakrin ve otokrin bir organdır.[60] Değişik kimyasal ve mekanik uyarılara karşı endotel hücreleri birçok vazoaktif madde, büyüme düzenleyicileri ve mediatörleri sentezler ve sekrete eder.[61]

Normal koşullarda endotel, damarın nispeten dilate olması yönünde fonksiyon görür. Vazodilatör maddelerin biyoyararlanımındaki azalma veya vazokonstriktörlerde artma sonucunda, endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma ve endotelyal disfonksiyon (ED) meydana gelir. Bu durum proinflamatuar, proliferatif ve prokoagulan ortama yol açmaktadır. ED, ateroskleroz gelişiminin öncüsü olarak kabul edilmektedir.[62] Bununla birlikte ED hipertansiyon, kalp yetmezliği ve diabetiklerde mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde de önemli rol almaktadır.[63]

Erken dönemde büyük damar hastalığının göstergesi olan ED, birçok fizyolojik ve patolojik durumda gösterilmiştir (Tablo 2.4.1).[63-67]

Endotelyal fonksiyonu tespit edecek ideal yöntem henüz bulunmamaktadır. İdeal test güvenilir, invaziv olmayan, kolayca ulaşılabilecek, subklinik aterosklerozu tespit edebilen, kardiyovasküler riski belirleyebilen ve tedaviye cevabı değerlendirebilen özelliklerde olması gerekir. ED, tek durumda ortaya çıkan bir olay olmadığı için aterojenik endoteli birden fazla özelliği ile değerlendirebilmelidir. Çalışmalar, endotel bağımlı vazoaktivite ile endotelyal fonksiyonun dolaşan belirteçleri üzerine yoğunlaşmıştır. ADMA, endotelin-1, von willebrand faktörü ve doku plazminojen aktivatör inhibitörü, PAI-1, adezyon molekülleri ve dolaşan lökositler üzerinde en çok çalışılan belirteçlerdir.[68] Nitrik oksit bağımlı vazoaktiviteyi ölçen fonksiyonel testler ise genel olarak farmakolojik ve fiziksel uyarılara karşı oluşan endotelyal vazodilatasyonu dolayısı ile endotelyal nitrik oksit salınımını ölçerler. İntrakoroner asetilkolin enjeksiyonu, ön kol plestismografisi ve pozitron emisyon tomografisi bilinen diğer yöntemlerdir.

Tablo 2.4. Endotelyal fonksiyon bozukluğuna yol açan durumlar

Ateroskleroz	Cinsiyet
Dislipidemi	İnfeksiyon
Yüksek lipoprotein (a)	Bazı ilaçlar
Küçük yoğun LDL	Mental stres
Düşük HDL düzeyi	Hormonal faktörler
Hipertrigliseridemi	Menapoz
Hipertansiyon	Diurnal varyasyon
Obezite	Yaşlanma
Hiperhomosisteinemi	Düşük doğum ağırlığı
Metabolik sendrom	İnsülin direnci
Diabetes mellitus	Ailede koroner arter hastalığı öyküsü
Aktif veya pasif sigara içiciliği	Ailede diabetes mellitus öyküsü
Akut postprandial hiperglisemi	

Günümüzde endotelyal fonksiyonu değerlendirmek için, akım aracılı dilatasyon (FMD) olarak adlandırılan yöntem sıklıkla kullanılmaktadır. Endotel bağımlı cevap temel olarak endotelden salınan nitrik oksit ile düzenlenmektedir.[60] Koroner endotelyal fonksiyonun invaziv olarak değerlendirildiği yöntemlerin sonuçları, koroner aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyeti ile de benzerlik göstermektedir.[60,61] Bu yöntemde ek olarak elde edilebilecek maksimum vazodilatör cevabı belirlemek için endotelden bağımsız vazodilatasyonu (endothelium-independent vasodilation; EID) yani direk düz kas dilatasyonunu oluşturmak üzere eksojen nitrik oksit donörü olan 0,4 mg tek doz nitrogliserin kullanılmaktadır.

Vogel ve arkadaşları tarafından sağlıklı genç bireylerde yapılan bir çalışmada, FMD üst koldan ölçüldüğünde >%10, alt koldan ölçüldüğünde >%6 tespit edilmiştir.

[70] Ancak henüz evrensel bir cut-off değer belirlenmemiştir. 136 hastanın alındığı bir çalışmada FMD'nin sensitivitesi %76, spesifitesi %44, pozitif prediktif değeri %58, negative prediktif değeri %65 saptanmıştır.[71]

2.5. Kardiyovasküler Risk Profili

KVH gelişiminde majör risk faktörleri yaş, erkek cinsiyet, yüksek kan basıncı, sigara içiciliği, dislipidemi, diabet ve aile öyküsü'dür.[72] İD, ED, ADMA ve CRP yüksekliği, adezyon moleküllerinin artması, mikroalbuminüri ve hiperhomosisteinemi son zamanlarda üzerinde durulan diğer risk faktörleridir.[73] Sigara içiciliği, dislipidemi, hipertansiyon, diabet, abdominal obezite gibi risk faktörleri modifiye edilebilmesi nedeniyle önem taşımaktadır.[74] Mutlak KVH riskini tahmin etmek için Framingham risk skoru, Avrupa SCORE projesi, ekzersiz testi gibi çok değişkenli değerlendirmeler kullanılmaktadır.[75] Yapılan prospektif bir çalışmada KVH risk değerlendirmesinde, MS varlığı (NCEP ATP III'e göre) Framingham risk skorlaması ile karşılaştırılmış ve Framingham daha duyarlı saptanmıştır.[76]

2.6. Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Risk-Endotelyal Disfonksiyon İlişkisi

MS'nin tüm bileşenleri KVH ve ED gelişiminde önemli bir risk faktörüdür.[77] Birçok çalışmada MS'nin fizyolojik ve farmakolojik uyarılara vasküler yanıtı bozarak ED'ye neden olduğu gösterilmiştir. MS bileşenlerinin sayı ve şiddeti arttıkça ED ve KVH riski artmaktadır. Son zamanlarda yapılan çok merkezli bir çalışmada, MS ve ED birlikteliğinin KVH riskini katlayarak artırdığı gösterilmiştir.[78] Yapılan metaanaliz çalışmalarında, MS'nin kardiyovasküler olay ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskini artırdığı (sırasıyla; RR:1.5-2.18 ve 1.27-1.60) saptanmıştır.[79-81] Framingham çalışmasında, MS olmayan obez hastalarda kardiyovasküler olay riskinde belirgin artma gözlenmezken, MS'si olanlarda, MS'si olmayan normal kilolu populasyona göre KVH riskinde 2 kat artış bulunmuştur.[82] Bu çalışmada ayrıca MS'li

hastaların %51'inde subklinik KVH (elektrokardiyografi, ekokardiyografi, karotis ultrasonografisi, kan basıncı ölçüm sonuçlarına göre) gözlenmiştir.[82]

2.7. Non-alkolik Yağlı Karaciğer ve Kardiyovasküler Risk-Endotelyal Disfonksiyon İlişkisi

MS ile sık birlikteliği bilinen NAYK'da ED ve artmış kardiyovasküler risk (KVR) beklenmektedir. Epidemiyolojik verilerde, NAYK olanlarda kardiyovasküler mortalitede artış öne sürülmektedir.[7] Karotis intima-media kalınlığı ölçülerek KVH riskinin belirlendiği bir çalışmada, NAYK'da karotis arterde kontrole göre daha fazla ateroskleroz gözlenmiştir. Multivaryant analizde NAYK'ın artmış intima-media kalınlığı için bağımsız risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.[83] Villanova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NAYK'da ED ve KVR değerlendirilmiştir. Endotel bağımlı vazodilatasyon (endothelium-dependent vasodilatation; EDD) bozukluğu, NASH'li olgularda yağlı karaciğere göre daha belirgin saptanmıştır.[84] EID ise NAYK olgularının tamamında normal bulunmuştur. KVR, NAYK'da özellikle NASH'de, orta derece yüksek tespit edilmiştir.[84] Akut miyokard infarktüsü geçiren 100 hastada, NAYK prevalansı kadınlarda %66, erkeklerde %50 oranında bulunmuştur.[85] Schwimmer ve arkadaşları NAYK'ın, çocuklukta başlayan yetişkin dönemde ilerleyerek KVH'ya yol açan aterosklerozun erken ortaya çıkmasında risk faktörü olduğunu bildirmektedir.[86] Bu çalışmada 817 çocuğun otopsi bulguları değerlendirilmiş, aterosklerozu olanlarda yağlı karaciğer %30 iken olmayanlarda bu oran %19 saptanmıştır.[86]

MS-KVH ilişkisi bilinmektedir. NAYK'ın potansiyel KVH riskine etkisi henüz net olarak bilinmemekte ve araştırmalar bunun üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu tez çalışması, NAYK olgularında ED ve KVH riskinin saptanması, elde edilen sonuçların yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve MS varlığının bu parametrelere etkinliğinin araştırılması amacıyla planlanmıştır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya, Nisan 2007–Eylül 2008 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Karaciğer Hastalıkları İzlem Polikliniğine ardı sıra başvuran, NAYK tanısı almış 100 hasta ve 45 sağlıklı gönüllü dahil edildi. NAYK tanısı; anormal serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi, ultrasonografik incelemede yağlı karaciğer ile uyumlu eko paterni, karaciğer biyopsisinde yağlanma, nekroinflamatuar aktivite, Mallory cisimciği, fibrozis veya siroz varlığı değerlendirilerek biyokimyasal, radyolojik ve/veya histolojik kriterlere göre kondu. MS tanısında NCEP ATP III kılavuzu kullanıldı.[38] Abdominal obezite (erkek: bel çevresi >102 cm, kadın:bel çevresi >88cm), trigliserit>149 mg/dl, HDL (erkek:<40 mg/dl, kadın:<50 mg/dl), kan basıncının sistolik>129 mmHg, diastolik>84 mmHg veya tedavi altında hipertansiyon, açlık kan şekerinin ≥100 mg/dl veya tedavi altında diyabet risklerinden en az üçü olan hastalara MS tanısı kondu.

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 16 Nisan 2007 tarih ve 111-2945 karar no'lu izin alınmış (Ek 1) ve Helsinki Kriterlerine uygun olarak yürütülmüştür. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

3.1. Hastalar

Çalışmaya NAYK tanısı alan 100 (kadın/erkek: 46/54) hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 45 (kadın/erkek: 22/23) sağlıklı gönüllü alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18-65 yaş arası hastalar,

2. Çalışma başlangıcından en az iki ay önce statin ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanmayanlar,
3. Onam formunu kabul eden ve imzalayan hastalar.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. 18 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar,
2. Alkol alımının kadınlarda 15 gr/gün, erkeklerde 20 gr/gün'den fazla olması
3. Viral nedenlere bağlı karaciğer hastalığı olanlar,
4. NAYK'ın tedavisinde kullanılan ilaçlardan herhangi birisini son altı aydan beri almış olanlar (biguanidler, tiazolidinedionlar, gemfibrozil, ursodeoksikolik asit, vitamin E, beta karoten, N-asetil sistein ve selenyum),
5. Gebelik,
6. Son üç ayda vücut ağırlığının %20'sini kaybedenler,
7. Gastrointestinal cerrahi operasyonlar; gastropleksi, jejunoileal by-pass, aşırı ince barsak rezeksiyonu, biliopankreatik diversiyon operasyonlarından birini olanlar,
8. Böbrek yetmezliği ve aterosklerotik damar hastalığı saptanan olgular.

3.2. Yöntem

Antropometrik Ölçümler

Tüm olguların boy, vücut ağırlığı, bel ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Vücut ağırlığı giysilerle, aç karna ölçüldü. Boy ölçümleri çıplak ayakla, ayakta dik dururken ve derin inspirasyon sırasında yapıldı. BKİ, vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine oranlanması formülünden elde edildi (ağırlık/boy^2, kg/m^2). Bel çevresi, en alt kosta ile prosessus spina iliaka anterior superior arasındaki en küçük bel çevresi, göbek üzerinden yere paralel mezura ile ölçülerek kaydedildi.[87]

Olguların kan basıncı ölçümü Uluslararası Hipertansiyon Derneği'nin Kılavuzuna göre yapıldı.[88] Bir dakika aralıklarla üç kez kan basıncı ölçüldü ve ikinci ve üçüncü ölçümlerin sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamaları alındı.

Biyokimyasal Ölçümler

Tüm hastaların serum AST, ALT, alkalen fosfataz, gamaglutamil transferaz, total bilirubin, albumin, ferritin, viral, metabolik ve otoimmun belirteçleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında standart yöntemlerle 24 kanallı otomotize kimyasal analizör ile ölçüldü. LDL kolesterol direk yöntemle, HDL kolesterol direk immünolojik olmayan yöntemle, trigliserid triuder reaksiyonu ile Roche Modular otoanalizöründe spektrofotometrik olarak, hs-CRP ve mikroalbumin Dade Behring BN II cihazında nefelometrik olarak ölçüldü. Fibrinojen; Dade Behring BN 11 cihazında Clauss metoduyla koagülometrik olarak, homosistein; Thermo Finnigan cihazında yüksek performanslı likid kromatografi metoduyla ölçüldü. Açlık insülin düzeyi ise Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Laboratuvarında insülin IRMA KIT (Immunotech, Prague, Czech Republic) ile belirlendi. HOMA (Homeostasis Model Assesment) skoru, açlık insülini (μU/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl) /405 kriterine bağlı kalınarak hesaplandı.[89]

Karaciğer Biyopsisi ve Histopatolojik Değerlendirme

Karaciğer biyopsi örnekleri hastanın kliniğini bilmeyen bir patolog tarafından değerlendirildi. Olguların histolojik özellikleri Brunt ve arkadaşlarının kriterlerine göre yorumlandı.[31] NAS Skoru, Kleiner ve arkadaşlarına göre hesaplandı.[32]

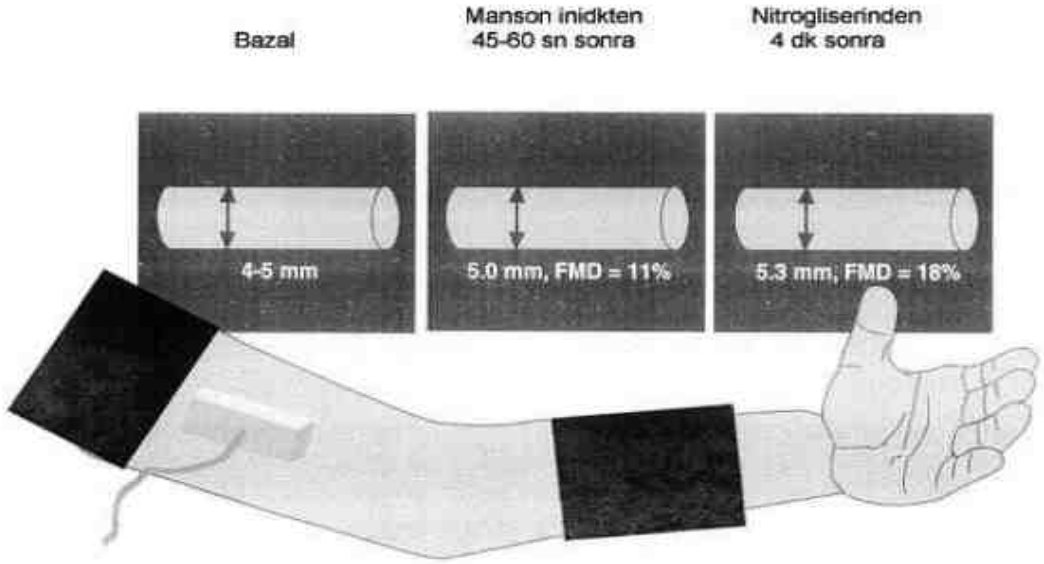
Kardiyovasküler Risk Profilinin Belirlenmesi

On yıllık kardiyovasküler olay gelişme riski Framingham risk skorlamasına göre değerlendirildi.[90] Bu skorlamadaki risk faktörleri; yaş, cinsiyet, sigara içiciliği, diabet, sistolik ve diastolik kan basıncı, sol ventrikül hipertrofisi, total kolesterol ve HDL kolesteroldür. Hastalar Framingham risk skoruna göre <%10 düşük, %10-20 orta ve >%20 yüksek riskli olarak sınıflandırıldı.[38] Rupert Payne tarafından Joint

British Societies risk tahmin etme çizelgelerine dayanılarak hazırlanan Framingham risk hesaplayıcısına veriler online girilerek KVR hesaplandı.

Brakiyal Arter Dopler Ultrasonografisi

Tüm hastalara Fakültemiz İbn-i Sina Hastanesi'nde Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi Laboratuvarında daha önceden bu konuda tecrübeli uzman tarafından brakiyal arter dopler ultrasonografisi uygulandı.



Şekil 3.2. Brakiyal arter görüntülenmesinde yerleştirilme yerleri ve manevralara brakiyal arterin cevabının şematik gösterimi (Am Heart J 2003;145'ten alınarak modifiye edilmiştir).

Tetkik için General Electric Vivid 7 ultrasonografi cihazı ve 13 Mhz linear-array Dopler Ultrasonografi probu (vivid 7, Dimension GE, Healthcare, GE Hortan, Norveç) kullanıldı. Değerlendirme sırasında Celermajer ve arkadaşlarının tarif ettiği yöntem uygulandı.[61] (Şekil 3.2). Hastalar aç durumda ve supin pozisyonda iken brakiyal arter antekubital çukurda tespit edilerek kalem ile cilt üzerinde işaretlendi. İşlem öncesinde hastalar endotel fonksiyonlarını etkileyebileceği bilinen kafein ve sigara benzeri maddeleri tüketmemeleri konusunda uyarıldı. On dakikalık dinlenme

süresi sonrası sabit sıcaklık ve sessizlik sağlanmış ortamda brakiyal arterin çapı ve dopler ile kan akım hızı tespit edildi. Daha sonra ölçüm yapılan noktanın yukarısında tansiyon aletinin manşonu sarılarak bazal çap ve midarteriyel nabız dalga bazal akım hızı ölçüldü. Sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine kadar manşon şişirilip, beş dakika bekletildi. Arterin longitudinal görüntüsü manşonun indirilmesinden 30 saniye önce başlayıp iki dakika sonrasına dek sürekli kaydedildi. Hiperemik fazı değerlendirmek için manşonun indirilmesini takiben 15. saniyede nabız dalga ile midarteriyel hız ölçüldü. Posthiperemik maksimum çap manşonun indirilmesini takiben 60. saniyede ölçüldü. En az on dakika dinlenmeden sonra arter çapı ve akım ölçülüp kan basıncı düşük olmayan hastalara EID'nin bir ölçütü olarak eksojen nitrik oksit donörü olan 0,4 mg tek doz sublingual nitrogliserin verildi. İlaç uygulamasından sonraki üç-dört dakika içerisinde arter çapı ve akım hızı tekrar ölçülerek nitrat fazı olarak kaydedildi. Damar çapı ölçümleri manuel olarak elektrokardiyografi dalgası ile senkron olacak şekilde R dalgası üzerinden yapıldı. Alınan görüntüler dijital ortamda saklanarak daha sonra hastaların özellikleri hakkında bilgisi olmayan bir uzman doktor tarafından değerlendirildi. Hiperemi fazı görüntülerinde akıma bağlı dilatasyon, arter çap değişikliği / bazal arter çapı (%) olarak hesaplandı. Aynı işlem nitrat fazı için uygulanarak nitrata bağlı dilatasyon olarak kaydedildi.

3.3. İstatistiksel Değerlendirmeler

Verilerin analizi için SPSS 15 programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Dağılımların normalliğine bakıldı. Grup sayısı iki olan verilerde dağılım normal ise t testi, normal değilse Mann Whitney-u testi kullanıldı. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda dağılım normal ise ANOVA, normal değilse Kruskal Wallis testi kullanıldı. Yapılan test sonucunda bulunan p değeri anlamlı bulunduğunda, farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

NAYK olguları genel olarak MS varlığına göre Grup 1 (n=50): NAYK, Grup 2 (n=50): NAYK ve MS birlikteliği olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubu ise Grup 3 olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 4.1'de özetlendi.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun kontrol demografik ve biyokimyasal özellikleri

	Hasta (n=100)	**Kontrol (n=45)**	**P**
Yaş (yıl)	47.8±8.7	45.2±7.4	AD
Kadın/Erkek	46/54	22/23	AD
Ailede KVH öyküsü (%)	17.2 (n=17)	11.1 (n=5)	
Ailede diyabet öyküsü (%)	26.8 (n=26)	13.3 (n= 6)	
Sigara içiciliği (%)	29 (n=29)	44.4 (n=20)	AD
BKİ (kg/m^2)	30±3.9	25.5±2.5	0.000
Bel çevresi (cm)	95.9±9.2	82.6±5.9	0.000
Sistolik kan basıncı (mmHg)	117.1±15.0	110.3±9.5	0.001
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	73.9±9.5	69.4±8.3	0.006
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	90.9±13.6	84.7±8.1	0.006
HOMA-IR	3.6±3.1	0.95±0.36	0.000
T. Kolesterol (mg/dl)	200.8±46.6	171.8±28.1	0.000
HDL kolesterol (mg/dl)	45.4±10.8	51.9±11.3	0.001
Trigliserid (mg/dl)	167.6±103.7	95.3±34.2	0.000
AST (IU/ml)	38.7±25.2	19.3±4.8	0.000
ALT(IU/ml)	57.5±42.6	18±7.8	0.000

AD: anlamlı değil

Hasta grubunun (Grup 1 ve Grup 2) yedisinde diabetes mellitus, 11'inde hipertansiyon saptandı. Hasta grubunda ailede diyabet öyküsü 26 (%26.8), KVH öyküsü 17 (%17.2), kontrol grubunda ise ailede diyabet öyküsü 6 (%13.3), KVH öyküsü 5'inde (%11.1) saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunun sistolik ve diastolik kan basıncı (110.3±9.5 mmHg ile 117.1±15 mmHg ve 69.4±8.3 mmHg ile 73.9±9.5 mmHg), serum total kolesterol (171.8±28.1 mg/dl ile 200.9±46.6 mg/dl), LDL kolesterol (99.4±26.3 mg/dl ile 121.6±35.4 mg/dl), trigliserid (95.3±34.2 mg/dl ile 167.6±103.7 mg/dl), VLDL kolesterol (19.1±6.8 mg/dl ile 33.5±20.7 mg/dl), HDL kolesterol (51.9±11.3 mg/dl ile 45.4±10.8 mg/dl), açlık kan şekeri (84.7±8.1 mg/dl ile 90.9±13.6 mg/dl), açlık insülin düzeyi (4.2±2 µIU/ml ile 15±10.3 µIU/ml), HOMA-IR skoru (0.95±0.37 ile 3.6±3.1), bel çevresi (82.6±5.9 cm ile 95.9±9.2cm) ve BKİ (25.5±2.5 kg/m^2 ile 30±3.9 kg/m^2), AST (19.3±4.8 ile 38.7±25.2 IU/ml) ve ALT (18±7.8 IU/ml ile 57.5±42.6 IU/ml) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.05$) (Tablo 4.1).

Altgruplara bakıldığında, Grup 1 (NAYK grubu)'de iki hastada diabet, iki hastada hipertansiyon, Grup 2 (NAYK ve MS grubu)'de ise beş hastada diabet, bir hastada bozulmuş glukoz toleransı, dokuz hastada hipertansiyon saptandı. Grup 1 (NAYK grubu)'de 13 (%26), Grup 2 (NAYK ve MS grubu)'de 11 (%22) hasta sigara kullanmaktaydı. Grup 1 (NAYK grubu)'de 15 (%30.6) hastada, Grup 2 (NAYK ve MS grubu)'de 11 (%22.9) hastada ailede diabet öyküsü vardı. Ailede KVH öyküsü Grup 1 (NAYK grubu)'de sekiz (%16.3), Grup 2 (NAYK ve MS grubu)'de dokuz (%18.8) hastada gözlendi. Grup 1 ve Grup 2 arasında serum AST (37.7±20.8 IU/ml ile 39.7±29 IU/ml), ALT (56±43.6 IU/ml ile 59±42 IU/ml), total kolesterol (200.2±46.2 mg/dl ile 201.5±47.3 mg/dl), LDL (120.2±36.6 mg/dl ile 123±34.6 mg/dl), açlık insülin düzeyi (14.1±7.5 µIU/ml ile 16±12.6 µIU/ml), HOMA-IR skoru (3±1.6 ile 4.2±4), fibrinojen (3.1±0.7 g/l ile 3.3±0.6 g/l), homosistein (12.6±11.9 umol/L ile 12±4.2 umol/l), mikroalbumin (12.9±11.4 mg/gün ile 14.4±12.7 mg/gün) yönünden istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Grup 1 ve Grup 2 arasında serum trigliserid düzeyi (135.4±91.3 mg/dl ile 199.1±106.3 mg/dl), VLDL kolesterol (27.1±18.3 mg/dl ile 39.8±21.3 mg/dl), HDL kolesterol (50.4±11.8 mg/dl ile 40.5±6.8 mg/dl), açlık kan şekeri (87.9±10.5 mg/dl ile 93.9±15.7 mg/dl), bel çevresi (93±8.9 cm ile 98.9±8.5 cm), BKİ (29.3±3.9 kg/m^2 ile 30.7±3.8 kg/m^2), sistolik kan basıncı (113.9±15.1 mm/Hg ile 120.3±14.4 mm/Hg), diyastolik kan basıncı (70.9±8.7

mm/Hg ile 77.1±9.4 mm/Hg) ve hs-CRP (2.03±1.4 mg/l ile 2.6±1.4 mg/l), istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. NAYK ve NAYK-MS'nin demografik ve biyokimyasal özellikleri

	NAYK (n=50)	**NAYK-MS (n=50)**	**P**
Yaş (yıl)	46.8±9	48.7±8.4	AD
Kadın/Erkek	22/28	24/26	AD
Ailede KVH öyküsü (%)	%16.3 (n=8)	%18.8 (n=9)	
Ailede diabet öyküsü (%)	%30.6 (n=15)	%22.9 (n=11)	
Sigara içiciliği (%)	%26 (n=13)	%22 (n=11)	AD
BKİ (kg/m^2)	29.3±3.9	30.7±3.8	0.028
Bel çevresi (cm)	93.0±8.9	98.9±8.5	0.000
Sistolik kan basıncı (mmHg)	113.9±15.1	120.3±14.4	0.039
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	70.9±8.7	77.1±9.4	0.001
Total Kolesterol (mg/dl)	200.2±46.2	201.5±47.3	AD
HDL kolesterol(mg/dl)	50.4±11.8	40.5±6.8	0.000
Trigliserid (mg/dl)	135.4±91.3	199.1±106.3	0.000
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	87.9±10.5	93.9±15.7	0.027
HOMA-IR	3.0±1.6	4.2±4.0	AD
AST (IU/ml)	37.7±20.8	39.7±29	AD
Homosistein (umol/L)	12.6±11.9	12±4.2	AD
Fibrinojen (g/l)	3.1±0.7	3.3±0.6	AD
Mikroalbumin (mg/gün)	12.9±11.4	14.4±12.7	AD
Hs-CRP (mg/L)	2.03±1.4	2.6±1.4	0.03

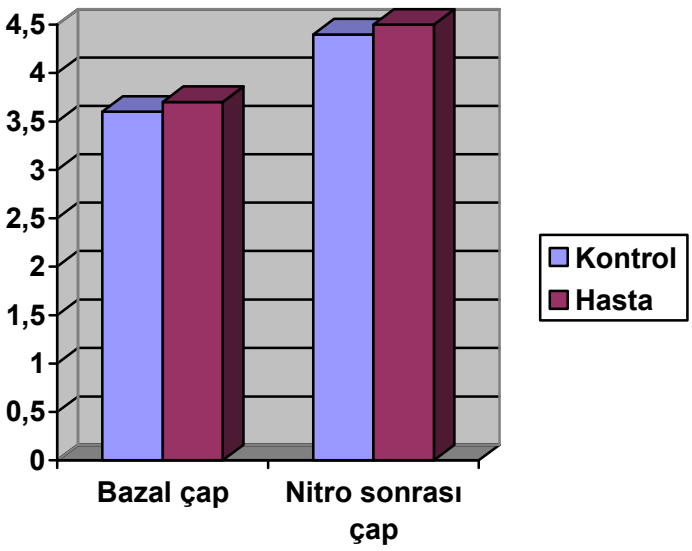
AD: anlamlı değil

Histopatolojik değerlendirme

Çalışmaya alınan hastalardan toplam 68'ine karaciğer biyopsisi yapıldı (Grup 1=38, Grup 2= 30). Grup 1'de (NAYK) iki hastada, Grup 2'de (NAYK ve MS) bir hastada yağlı karaciğer saptandı. Altmış beş hastada steatohepatit saptandı (Grup 1=36, Grup 2= 29). Otuz altı hastanın karaciğer biyopsisinde fibrozis tespit edildi (Grup 1=18, Grup 2= 18).

Brakiyal Arter Bazal Çap Değerleri

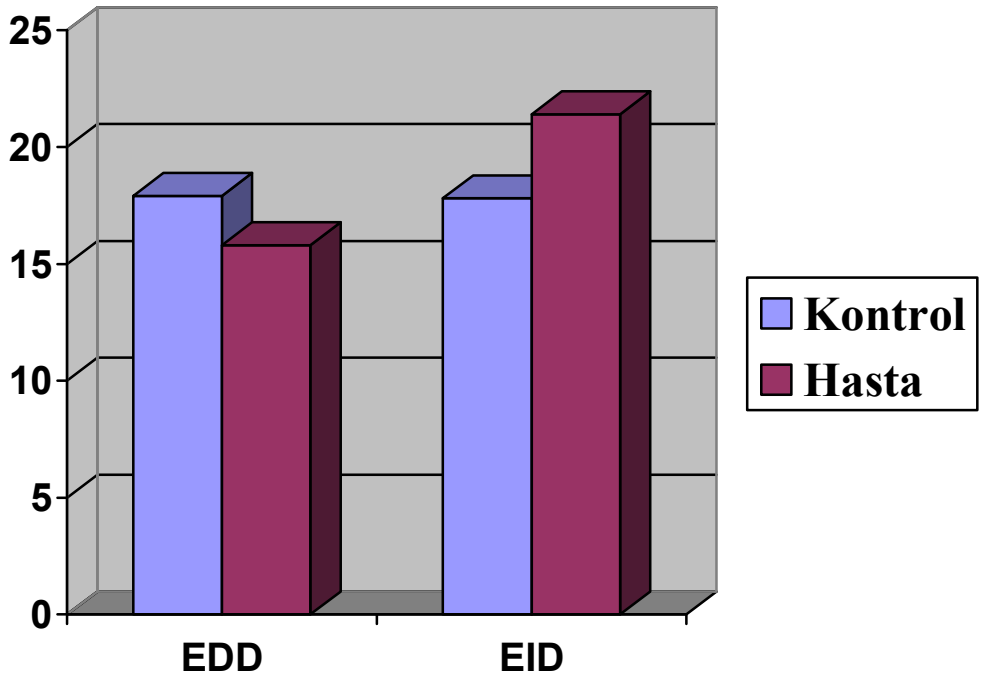
Hasta ve kontrol grupları arasında brakiyal arter bazal çapları (sırasıyla; ortalama: 3.7±0.6 mm ile 3.6±0.6 mm) ve nitro sonrası cevapta (sırasıyla; ortalama: 4.5±0.5 mm ile 4.4±0.5 mm) anlamlı farklılık saptanmadı. Altgruplara bakıldığında, Grup 1 (NAYK grubu) ve Grup 2 (NAYK ve MS grubu) arasında brakiyal arter bazal çapları (sırasıyla; ortalama: 3.7±0.6 mm ile 3.8±0.6 mm) ve nitro sonrası cevapta (sırasıyla; ortalama: 4.5±0.6 mm ile 4.5±0.4 mm) anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Kontrol ve hasta grubunda bazal ve nitro sonrası brakiyal arter çap ortalamaları

Akım Aracılı Dilatasyon (Flow Mediated Dilation; FMD)

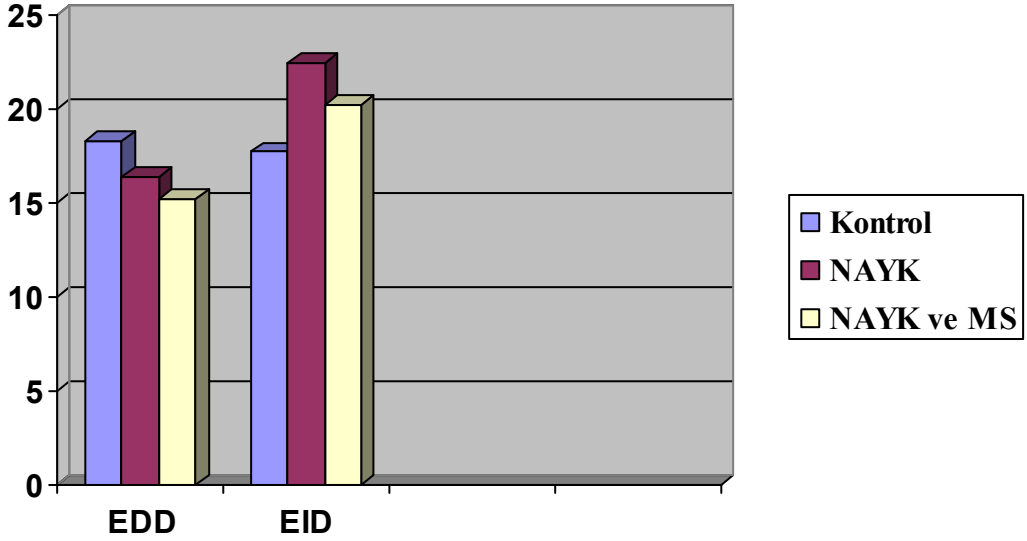
Hasta ve kontrol grupları arasında FMD'de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; ortalama: %15.8±9.4, %17.9±12.4) (Şekil 4.2). Sublingual nitrogliserine yanıtın bakıldığı EID'de de anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; ortalama: %21.4±14, %17.8±11.3) (Şekil 4.2).



EDD: Endothelium dependent dilatation
EID: Endothelium independent dilatation

Şekil 4.2. Kontrol ve hasta grubunda % EDD ve EID değerleri

Grup 1 (NAYK grubu) ve Grup 2 (NAYK ve MS grubu) arasında FMD (sırasıyla; ortalama: %16.4±7.6 ile %15.2±11.0) ve sublingual nitrogliserine yanıt açısından (sırasıyla; ortalama: %22.4±14.6, 20.2±13.5) anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. NAYK ve NAYK-MS gruplarında % EDD ve EID değerleri

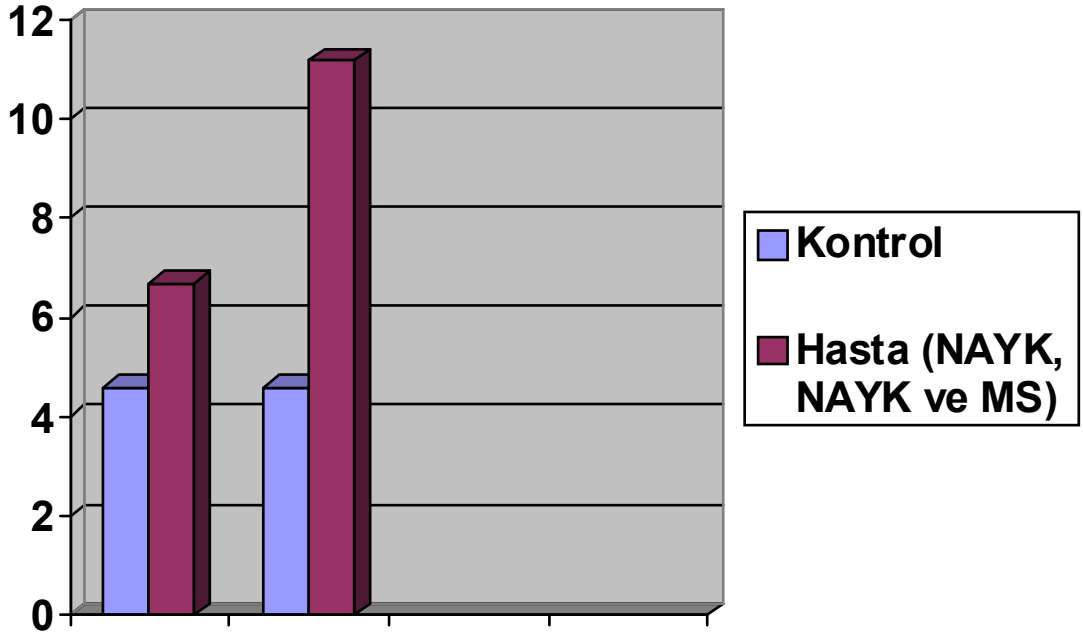
Hasta grubunda (Grup 1 ve Grup 2) 62 NAYK olgusunun serum ALT'si yüksek saptandı (Normal: < 37 IU/ml, ortalama ALT: 76±43). ALT'si yüksek olan hastalar ile normal olan hastalar karşılaştırıldığında FMD'de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; ortalama: %16.2±10.6, %15±6.9). Sublingual nitrogliserine yanıtın bakıldığı EID'de de anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla; ortalama: %22.2±16.3, %20.1±9.8).

Tüm NASH'li hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında FMD'de istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (sırasıyla; ortalama: %17.2±10.3, %18.3±12.3). Sublingual nitrogliserine yanıtın bakıldığı EID'de de anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla; ortalama: %22.8±15.6, %17.8±11.3). NASH ve MS'li hastalar (n=65) ile kontrol grubu (n=45) karşılaştırıldığında FMD'de istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (sırasıyla; ortalama:17.4±13.1, 18.3±12.3). Sadece NASH

saptanıp fibrozisi olan (n=18) ve olmayan hastalarda (n=18) FMD karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; ortalama: %16.7±7.7 ve 16.4±7.2). Aynı şekilde, NASH ve MS saptanıp fibrozisi olan (n=18) ve olmayan (n=11) hastalarda FMD karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; ortalama: %13.5±6.8 ve 23.9±18.3). Sadece NASH saptanıp fibrozisi olan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında FMD'de anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla; ortalama:%16.7±7.7, %18.3±12.3). Bununla birlikte NASH ve MS saptanıp fibrozisi olan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında FMD'de istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (sırasıyla; ortalama: %13.5±6.8, %18.3±12.3).

Kardiyovasküler Risk

KVR, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olarak saptandı (sırasıyla; ortalama:%9.0±6.9, %4.6±3.8, p=0.000). Subgrup analizinde, MS birlikteliğinde KVR'de artma daha anlamlıydı (sırasıyla; ortalama: NAYK, %6.7±5.6 ve NAYK ve MS, %11.2±7.4) (p=0.000) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Gruplar arası Framingham risk skorlaması ortalama değerleri

KVR, Framingham risk skoruna göre sınıflandırıldığında orta ve yüksek riskli hastaların Grup 2 (NAYK ve MS)'de daha fazla olduğu görüldü (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Framingham risk skoruna göre KVR'nin sınıflandırılması

	<%10 (düşük)	**%10-20 (orta)**	**>%20 (yüksek)**
Kontrol (%)	88.6	11.4	0
NAYK (%)	80	16	4
NAYK ve MS (%)	48	40	12

KVR, NASH saptanan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış bulundu (sırasıyla; ortalama: % 9.0±6.3, %4.6±3.8, p=0.000). NASH, NASH ve MS tanısı alan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla; ortalama: %7.4±5.4, %11.1±6.8, %4.6±3.8, p=0.007, p=0.000).

KVR, fibrozis varlığına göre de değerlendirildi. Fibrozisi olan ve olmayan NASH'li hastalar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; ortalama: 6.3±5.3, 8.3±5.6). Fibrozisi olan ve olmayan NASH ve MS'li hastalar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; ortalama: %10.6±6.4, %12.2±7.7). ALT yüksekliği açısından bakıldığında, ALT yüksek olan hasta grubu (Grup 1 ve 2) ile ALT normal olan hasta grubu (Grup 1 ve Grup 2) arasında KVR açısından anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla; ortalama: %9.4±6.8, %8.3±7.1). Ayrıca çalışmamızda son zamanlarda üzerinde durulan KVR risk faktörleri olan homosistein, fibrinojen, mikroalbumin ve hs-CRP düzeylerine baktık. Mikroalbuminüri, homosistein ve fibrinojen düzeylerinde yükselme veya altgruplar arasında anlamlı farklılık saptanmazken, hs-CRP düzeyinde Grup 2 (NAYK ve MS grubu)'de daha yüksek olmak üzere anlamlı farklılık tespit edildi (p=0.000).

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, NAYK olan hastalarda, endotelyal fonksiyonu, KVR profilini değerlendirmek ve MS varlığının endotel fonksiyonu ve KVR üzerindeki etkinliğini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Çalışma, tek merkezli olması, tüm FMD ölçümlerinin bir uzman tarafından aynı laboratuvarda yapılması ve literatürde bu konuda yapılan en kapsamlı hasta katılımlı araştırma olması nedeniyle önem taşımaktadır. Çalışmanın kontrol grubu yaş ve cinsiyet uyumlu, biyokimyasal olarak karaciğer hasar testleri normal olan, ultrasonografide yağlı karaciğer bulguları olmayan ve MS risk faktörleri taşımayan sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu.

Endotel fonksiyonu, koroner aterosklerozun yaygınlığını ve derecesini yansıtmaktadır.[61] Endotel fonksiyonu yaygın olarak kullanılan brakiyal arter dopler ultrasonografisi ile değerlendirilmektedir. Endotel fonksiyonunu hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, İD, obezite, MS, sigara içiciliği, menapoz, ileri yaş, ailede diabet veya koroner arter hastalığı öyküsü gibi birçok faktörün etkilediği gösterilmiştir.[61,63-67,78] Literatürde NAYK'da endotelyal fonksiyon bozukluğu hakkında veriler yeterli değildir. NAYK'da endotelyal fonksiyon bozukluğu, beklenen bir durumdur. İD ve oksidatif stres ED patogenezinde sorumlu tutulmaktadır.[93,94] Bununla birlikte, özellikle NASH'de, transforming büyüme faktörü, interlökin-8, TNF-α gibi proinflamatuar sitokinlerin artması, adinopektin gibi karaciğer koruyucu anti-inflamatuar sitokinlerin azalması endotel bağımlı vazodilatasyonda ve damar düz kas fonksiyonunda bozulmaya sebep olabilir.[93,94] Villanova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 52 NAYK ve 28 kontrol grubunda endotelyal fonksiyon değerlendirilmiştir.[84] Bu çalışmada, NAYK olan olgularda ED tesbit edilmiş; NASH olan olgularda, sadece steatoz olan olgulara göre daha belirgin ED saptanmıştır. Şentürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 15 NASH, 17 basit yağlanma ve 16 kontrol grubunda endotelyal fonksiyon değerlendirilmiştir.[95] Bu çalışmada Villanova ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak NASH olan

olgularda, sadece steatoz olan olgulara göre daha belirgin ED tespit etmişlerdir. Bu çalışmada, ED açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. NAYK ve kontrol grubu arasında ED açısından anlamlı fark saptanmaması, daha önce yapılan iki çalışmada yer alan NAYK olgularında, metabolik sendromda görülen serum trigliserid ve açlık kan şekeri düzeyi daha yüksek, hipertansif, diyabetik ve insülin direnci yüksek hasta sayısının daha fazla olmasına bağlanabilir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda endotelyal fonksiyonu değerlendirmede FMD sıklıkla kullanılmasına rağmen, standartları henüz belirlenmemiş bir yöntemdir. Bu nedenle elde edilen sonuçların diğer non-invaziv ve invaziv endotelyal fonksiyon ölçüm yöntemleri ile desteklenmesi gerekmektedir.

Kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek için genellikle Framingham risk skorlaması kullanılmaktadır.[72] İleri yaş, erkek cinsiyet, yüksek kan basıncı, sigara kullanımı, dislipidemi, diabet ve aile öyküsü KVR'yi artıran bilinen en önemli faktörlerdir.[72,73] NAYK'ın metabolik sendromun bir bileşeni olduğu, KVR üzerinde etkin olabileceği araştırılmaktadır. Schwimmer ve arkadaşları, bu ilişkiyi belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmanın sonucunda, çocukluk döneminde NAYK tespit edilen hastaların klinik takiplerinde aterosklerozun daha erken ortaya çıktığını saptamışlardır.[86] NAYK'ın tüm klinik spektrumunu göstermeyen, sadece sınırlı sayıda NASH'e bağlı siroz hastalarının alındığı prospektif bir çalışmada kardiyak olay saptanmazken[91], henüz siroz oluşmamış hastaların alındığı başka bir çalışmada kardiyak olay gözlenmiştir.[92] Villanova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, NAYK olanlarda kardiyovasküler olay riskinde orta derecede artış tespit edilmiş ve bu riskin FMD yüzdesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.[84] Bu tez çalışmasında, KVR, NAYK grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.000$). Altgrup analizinde, MS varlığının (Grup 2) KVR'yi anlamlı derecede artırdığı gözlenmiştir ($p<0.001$). KVR'nin Grup 2'de daha yüksek bulunması, MS bileşenlerinden BKİ, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, trigliserid ve açlık kan şekerinin daha yüksek ve HDL düzeylerinin daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır.

Serum ALT yüksekliğinin MS ve klasik KVR faktörlerinden bağımsız olarak koroner olaylar için belirleyici değerinin olduğu daha önce yapılan çalışmalarda ileri

sürülmüştür.[95] Bu tez çalışmasında, serum ALT düzeyi yüksek ve normal olan NAYK olgularında, FMD açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Serum ALT düzeyi yüksekliği açısından bakıldığında, serum ALT yüksek olan NAYK olguları ile ALT düzeyi normal olan olgular arasında KVR açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç olarak, bu tez çalışmasından elde edilen sonuçlara göre, NAYK'da KVR, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede artmıştır. MS birlikteliği bu riski daha fazla artırmaktadır. NAYK olgularında artmış KVR skoruna bağlı olarak kardiyovasküler olay gelişme riski artabileceğinden, bu olguların kardiyovasküler komplikasyonlar gelişme riski açısından yakın izlemi önerilebilir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK) olanlarda endotelyal disfonksiyon ve kardiyovasküler risk profili ve metabolik sendrom (MS) varlığının bu parametrelere etkinliği araştırıldı.

Çalışmaya katılanlar NAYK (Grup 1), NAYK ve MS birlikteliği olanlar (Grup 2) ve sağlıklı kontrol (Grup 3) olmak üzere 3 grup şeklinde sınıflandırıldı. MS tanısı, NCEP ATP III tanı kriterlerine göre kondu.

Buna göre;

1. Endotelyal fonksiyon değerlendirildiğinde; brakiyal arter bazal çapları açısından gruplar (NAYK, NAYK ve MS, kontrol) arasında anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla; ortalama çap: 3.7±0.6 mm, 3.8±0.6 mm, 3.6±0.6 mm, $p>0.05$). FMD ve sublingual nitrogliserine yanıtın değerlendirildiği akım aracısız dilatasyonda gruplar arasında belirgin farklılık saptanmadı (sırasıyla; ortalama: %16.4±0.8, %15.1±0.1, %17.9±0.1 ve %22.3±14.6, %20.2±13.5, %17.7±11.3, $p>0.05$).

2. Kardiyovasküler risk profili; hasta grubunda (Grup 1 ve Grup 2), kontrol grubuna göre KVR anlamlı derecede artmış olarak saptandı (sırasıyla; ortalama: %9.0±6.9, %4.6±3.8, $p<0.01$). Subgrup analizinde, MS birlikteliğinde KVR'de artma daha anlamlı saptandı (sırasıyla; NAYK ve MS, ortalama: %11.2±7.4 ve NAYK, ortalama: %6.7±5.6, $p<0.05$).

3. NAYK olgularında, serum ALT düzeyinin yüksekliği ve fibrozisin varlığının FMD'ye etki etmediği saptandı ($p>0.05$).

Sonuç olarak, NAYK'da KVR, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede artmıştır. MS birlikteliği bu riski belirgin artırmaktadır. NAYK olgularında artmış KVR skoruna bağlı olarak kardiyovasküler olay gelişme riski artabileceğinden, NAYK olgularının kardiyovasküler komplikasyonlar gelişebilme açısından yakın izlemi önerilebilir.

ÖZET

NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞERİ OLANLARDA ENDOTELYAL FONKSİYON BOZUKLUĞU VE KARDİYOVASKÜLER RİSK PROFİLİNİN BELİRLENMESİ: METABOLİK SENDROM BİRLİKTELİĞİNİN ETKİNLİĞİ

Saykı Arslan M., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Tezi, Ankara, 2008. Non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK) sıklıkla obezite, diabetes mellitus, insülin direnci, hiperlipidemi ve hiperürisemi ile birliktelik gösterir. Bu birliktelik endotelyal disfonksiyon ve kardiyovasküler olay açısından yüksek risk taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, NAYK olan hastalarda brakiyal arterde akım aracılı dilatasyonu (flow mediated dilation; FMD) değerlendirmek, bu bireylerde kardiyovasküler risk (KVR) profilini araştırmak ve NAYK olanlarda metabolik sendrom (MS) varlığının FMD ve KVR'ye etkinliğini incelemektir. Çalışmaya NAYK tanısı alan 100 (kadın/erkek:46/54 ortalama yaş: 47.8±8.7) hasta ve yaş ve cinsiyet uyumlu 45 sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların yedisinde diabetes mellitus, 11'inde hipertansiyon saptandı. MS tanısı, NCEP ATP III tanı kriterlerine göre kondu. FMD, yüksek rezolusyonlu eksternal ultrasonografi ile ölçüldü ve arter çap değişikliği / bazal arter çapı (%) formülü ile hesaplandı. KVR profili, Framingham skoruna göre hesaplandı. Çalışmaya alınanlar, Grup 1 (n=50): NAYK, Grup 2 (n=50): NAYK ve MS birlikteliği ve Grup 3 (n=45) kontrol olmak üzere üç gruba ayrıldı. Brakiyal arter bazal çapları açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla; ortalama çap: 3.7±0.6 mm, 3.8±0.6 mm, 3.6±0.6 mm, $p>0.05$). FMD ve sublingual nitrogliserine yanıtın değerlendirildiği akım aracısız dilatasyonda gruplar arasında belirgin farklılık saptanmadı (sırasıyla; ortalama: %16.4±0.8, %15.1±0.1, %17.9±0.1 ve %22.3±14.6, %20.2±13.5, %17.7±11.3, $p>0.05$). Hasta grubunda (Grup 1 ve Grup 2), kontrol grubuna göre KVR anlamlı derecede artmış olarak saptandı (sırasıyla; ortalama: %9.0±6.9, %4.6±3.8, $p<0.01$). Subgrup analizinde, MS birlikteliğinde KVR'de artma daha anlamlı saptandı (sırasıyla; NAYK ve MS, ortalama: %11.2±7.4 ve NAYK, ortalama: % 6.7±5.6, $p<0.05$). NAYK olgularında,

serum ALT düzeyinin yüksekliğinin ve fibrozis varlığının FMD'ye etki etmediği saptandı ($p>0.05$). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, NAYK'da KVR, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede artmıştır. MS birlikteliği bu riski belirgin artırmaktadır. NAYK olgularında artmış KVR skoruna bağlı olarak kardiyovasküler olay gelişme riski artabileceğinden, NAYK olgularının kardiyovasküler komplikasyonlar gelişebilme açısından yakın izlemi önerilebilir.

Anahtar Sözcükler: non-alkolik yağlı karaciğer, endotelyal disfonksiyon, insülin direnci, kardiyovasküler risk, metabolik sendrom

SUMMARY

INVESTIGATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND CARDIOVASCULAR RISK PROFILE IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER: THE EFFECT OF METABOLIC SYNDROME

Sayki Arslan M., Ankara University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2008. Non-alcoholic fatty liver (NAFL) is commonly associated with obesity, diabetes mellitus, insulin resistance and hyperlipidemia, as well as hypertension and hyperuricemia. This association carries a high risk of endothelial dysfunction and cardiovascular events. The aims of this study were to evaluate the flow-mediated vasodilatation (FMV) of the brachial artery in individuals with NAFL, to investigate the cardiovascular risk (CVR) profile of such individuals, and to determine whether or not association with metabolic syndrome (MS) increases CVR in individuals with NAFL compared with a healthy control group. A total of 100 (male/female: 54/46, mean age: 47.8±8.7 years) consecutive individuals with NAFL and 45 age- and sex-matched controls (male/female: 23/22, mean age: 45.2±7.4 years) were enrolled. FMV was measured by high-resolution external ultrasound. CVR profile was calculated according to the Framingham equation. Participants were divided into three groups as follows: Group 1 (n=50): NAFLD individuals without MS; Group 2 (n=50): NAFLD individuals with MS; and Group 3 (n=45): volunteers as controls. At baseline, no differences were observed among the groups in terms of the brachial artery diameter (3.7±0.6 mm, 3.8±0.6 mm, 3.6±0.6 mm, respectively, $p>0.05$). There was also no significant differences among the groups in terms of FMV and flow-independent vasodilatation in response to sublingual nitroglycerin (mean: 16.4±0.8%, 15.1±0.1%, 17.9±0.1% and 22.3±14.6%, 20.2±13.5%, 17.7±11.3%, respectively, $p>0.05$). CVR was significantly increased in individuals with NAFL (Group 1), particularly in NAFL associated with MS (Group 2), as compared to controls (mean±SD: NAFL: %6.7±5.6, NAFL with MS: %11.2±7.4, and control: %4.6±3.8, respectively; $p<0.01$). Based on the results of this study, there is increased risk of cardiovascular events in NAFL according to increased CVR score when

compared to controls. Association with MS seems to further increase such risk in individuals with NAFL. These patients should be followed up closely for cardiovascular complications.

Key words: cardiovascular risk profile, endothelial dysfunction, insulin resistance, metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver

KAYNAKLAR

1. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002;346:1221- 31.

2. Alba ML, Lindor K. Review article: non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmocol Ther 2003;17:977- 86.

3. Brunt EM, Elizabeth M, Nonalcoholic steatohepatit: Definition and pathology. Semin Liver Dis 2001:21:3-16.

4. Arthur J, McCullough. Update on nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Gastroenterol 2002;34:255- 62.

5. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Non-alcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. Hepatology 2003;37:1202- 19.

6. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. Am J Med 1979;6:811-6

7. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology 1990; 11:74.

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

9. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 1999;30:1356-62.

10. Ruderman N, Chistolm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal weight individual evisited. Diabetes 1998;47:699-713.

11. Struben VMD, Hespenheide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. Am J Med 2000;108:9-13

12. Chitturi S, Farrell GC. Ethiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Semin Liv Dis 2001;21:27-41.

13. James O, Day C. Nonalcoholic steatohepatitis: another disease of affluence. Lancet 1999;353:1634-6.

14. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. Diabetes 2001;50:1844-50.

15. Day CP. Nonalcoholic steatohepatitis: where are we now and where are we going? Gut 2002;50:585-8.

16. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology 2001;120:1183-92.

17. Maddux BA, Sbraccia P, Kumakura S, Youngren J, Fisher A, Spencer S, Grupe A, Henzel W, Stewart TA. Membran glycoprotein PC-1 and insulin resistance in non insulin dependent diabetes mellitus. Natura 1995; 373:448-51.

18. Cohen B, Novack D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. Science 1996; 274:1185-8.

19. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes 1997;46:3-10.

20. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. Hepatology 2002; 35:373.

21. Gastadell li A, Cusi K, Pettiti M. Relationship hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in non-diabetic and tip 2 diabetic subjects. Gastroenterology 2007;133:496.

22. Baranova A, Schlauch K, Elariny H, Jarrar M, Bennett C, Nugent C, Gowder SJ, Younoszai Z, Collantes R, Chandhoke V, Younossi ZM. Gene Expression Patterns in Hepatic Tissue and Visceral Adipose Tissue of Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Obesity Surgery 2007;17:1111-8

23. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002;123:1705-25.

24. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. Gastroenterology 1994; 107:1103.

25. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. Semin Liver Dis. 2001;21:17-26.

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

27. Caldwell SH, Oelsner DH, Lezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Criptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology 1999; 29:664-9.

28. Tajiri K, Takenawa H, Yamaoka K, Yamane M, Marumo F, Sato C. Nonalcoholic steatohepatitis masquerading as autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol 1997; 25:538.

29. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002;123:745-50.

30. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. Clin Radiol 1991;43:26-31.

31. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Non-alcoholic steatohepatitis: Non-alcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol 1999;94:2467-74.

32. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005;41:1313-21.

33. Harrison SA, Bisceglie AMD. Advances in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Drugs 2003;63:2379-94.

34. Bylund AC, Bjuro T, Cederblad G, Holm J, Lundholm K, Sjöstroöm M, Angquist KA, Scherstén T. Physical training in man. Skeletal muscle metabolism in relation to muscle morphology and running ability. Eur J Appl Physiol Occup Physiol 1977; 36:151.

35. Idilman R, Mizrak D, Corapcioglu D, Bektas M, Doganay B, Sayki M, Coban S, Erden E, Soykan I, Emral R, Uysal AR, Ozden A. Insulin sensitizing agents may reduce consequences of insulin resistance in individuals with non-alcoholic steatohepatit. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:200-8

36. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation 2004; 109:433.

37. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607.

38. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: 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 ; 285:2486- 97, 2001.

39. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287:356.

40. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.

41. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications. N Engl J Med 1991; 325:938.

42. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the third National and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2003;163:427.

43. Lamberti CS, Olson D, Crilly JF, Williams GC, Tu X, Tang W, Wiener K, Dvorin S, Dietz MB. Prevalance of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. Am J Psychiatry 2006;163:1273.

44. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome insights from therapeutic interventions. J Am Coll Cardiology 2005;46:1978.

45. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the metabolic syndrome and incidence of tip 2 diabetes. Diabetes 2002;51:3120.

46. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a metaanalysis. Am J Med 2006;119:812.

47. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N. The metabolic syndrome as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. Ann Intern Med 2005;143:722

48. Chen J, Muntner P, Hamm LL. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. Ann Intern Med 2004; 140:167.

49. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E, Casimirri F, Morselli-Labate AM. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long term oestrogen progestagen treatment. Clin Endocrinol (Oxf) 1999, 50:517

50. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apne is independently associated with insulin resistance . Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:670.

51. Choi HK, Ford ES. Prevalance of individuals with hyperuricemia. Am J Med 2007;120:442

52. Day CP. The potential role of genes in non-alcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis 2004;8: 673-91.

53. Sreekumar R, Rosado B, Rasmussen D, Charlton M. Hepatic gene expression in histologically progressive nonalcoholicsteatohepatitis. Hepatology 2003;38:244-51.

54. Park SH, Kim BI, Yun JW, Kim JW, Park DI, Cho YK, Sung IK, Park CY, Sohn CI, Jeon WK, Kim H, Rhee EJ, Lee WY, Kim SW. Insulin resistance and C-reactive protein as independent risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in non-obese Asian men. J Gastroenterol Hepatol 2004;19:694-8.

55. Loria P, Lonardo A, Leonardi F, Fontana C, Carulli L, Verrone AM, Borsatti A, Bertolotti M, Cassani F, Bagni A, Muratori P, Ganazzi D, Bianchi FB, Carulli N. Non-organ specific autoantibodies in non-alcoholic fatty liver disease: prevalance and correlates. Dig Dis Sci 2003;48:2173-81.

56. Grainger DJ, Bethell HW. High titres of serum antinuclear antibodies, mostly directed against nucleolar antigens, are associated with the presence of coronary atherosclerosis. Ann Rheumatism Dis 2002;61:110-4.

57. Uysal A.R, Mızrak D, İdilman R*, Çorapçıoğlu D, Yılmaz E, Soykan İ*, Tonyukuk V, Emral R, Kamel N. Metabolik sendromda non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK) prevalansı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı. Ulusal Endokrinoloji ve Metabolizma Kongresi. Antalya, 2005.

58. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E , Villanova N, Melchionda N, Rizzetto M. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology 2003;37: 917-24

59. Loria A, Lonardo A, Carulli L, Verrone AM, Ricchi M, Lombardini S, Rudilosso A, Ballestri S, Carulli N. Review article: the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmocol Ther 2005;22 (suppl.2):31- 6.

60. Janssens SP, Shimouchi A, Quertermous T, Bloch DB, Bloch KD. Cloning and expression of a cDNA encoding human endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase. J Biol Chem 1992;267:14519.

61. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Loyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340:1111- 5.

62. Mano T, Masuyama T, Yamamoto K, Naito J, Kondo H, Nagano R, Tanouchi J, Hori M, Inoue M, Kamada T. Endothelial dysfunction in the early stage of atherosclerosis precedes appearance of intimal lesions assesable with intravascular ultrasound. Am Heart J.1996;131:231-8.

63. Tooke JE. Microvascular function in human diabetes: a physologic perspective. Diabetes.1995;44:721-6.

64. Creager MA, Cooke JP, Mendelson ME,. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. J Clin Invest 1990;86:228-34.

65. Steinberg HO, Tarshoby A, Monestel R, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, Dzau VJ. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium dependent vasodilatation. J Clin Invest 1997;100:1230-9.

66. Watts GF, Playford DA. Dyslipoproteinemia and hyperoxidative stres in the pathogenesis of endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus:an hypothesis. Atherosclerosis 1998;141:17-30.

67. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Ishikawa M, Kozaki K, Toba K, Sagara Y, Taketani Y, Orimo H, Ouchi Y. Modulation of endothelium dependent flow mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstruel cycle. Circulation 2000;92:3431-5.

68. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. Ann Med 2000;32(5):293-304.

69. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD. Close relationship of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. J Am Coll Cardiol 1995;26:1235-41.

70. Vogel RA, Coretti MC, Plotnick GD. A comparison of brachial artery flow mediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with or without coronary risk factors. Clin Cardiol 2000:23:571-5.

71. Uday MJ, Sivaramakrishnan A, Kadam NN. Noninvasive-assessment-of-endothelial dysfunction by brachial artery flow-mediated dilatation in prediction of coronary artery disease in Indian subjects. Indian Heart J 2003; 55: 44–8.

72. Cupples LA, D'Agostino RB. Section 34: some risk factors related to the annual incidence of cardiovascular disease and death in pooled repeated biennial measurements. In:Kannel WB,Wolf PA, Garrison RJ, eds. Framingham Heart study: 30 year follow up.Bethesda, Md:US Department of Health and Human Services;1987.

73. Fonseca VA. Risk factors for coronary heart disease in diabetes. Ann Intern Med 2000;133:154- 6.

74. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with miyocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. Lancet 2004;364:937.

75. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. Lancet 2005;365:434-1.

76. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2005; 165:2644.

77. Lender D, Suzanne K.S. The metabolic syndrome and cardiometabolic risk: scope of the problem and current standard of care. Pharmacotherapy 2006;26:3S-12S.

78. Suzuki T, Hirata K, Elkind M, Jin Z, Rundek T, Miyake Y, Boden-Albala B, Di Tullio MR, Sacco R, Homma S. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: The Northern Manhattan Study (NOMAS). American Heart Journal. 2008;156:405-10.

79. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM . Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudiunal studies. J Am Coll Cardiol 2007; 49:403.

80. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. Diabetes Care 2005; 28:1769.

81. Galassi A, Reynolds, K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. Am J Med 2006; 119:812.

82. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:2906.

83. Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case control study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:1045- 50.

84. Villanova N, Moscatiella S, Ramili S, Bugianesi E, Magalotti D, Vanni E, Zoli M, Marchesini G. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005;42:473-80.

85. Kessler A, Levy Y, Roth A. Increased prevalance of NAFLD in patients with acute myocardial infarction independent of BMI. Hepatology. 2005;42:623A [Abstract#1084].

86. Schwimmer JB, Deutsch R, Behling C. Fatty liver as a determinant of atherosclerosis. Hepatology. 2005;42:610A [Abstract#1053].

87. Ergün A. Vücut Kompozisyonunun belirlenmesi: Yavuzer S. Fizyoloji pratik klavuzu, Antıp AŞ Yayınları 1999: 91- 9

88. Guidelines Committee. 2003 European Society ve Hypertension –European Society of Cardiology guidelines fort the management of arteriel hypertension. J Hypertens 2003;21:1011- 53

89. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28:412-9.

90. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. Circulation 991;83:356- 62

91. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, Farrell GC, Karen B, Pauline H, Mahbub K, Jacob G. Longterm outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. Hepatology 2003;38:420- 7.

92. Jepsen P, Vistrup H, Mellemkjaer L, Thulstrup AM, Olsen JH, Baron J. Prognosis of a patients with a diagnosis of fatty liver; a registry based cohort study. Hepatogastroenterology 2003; 50:2101-4.

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

94. Aygun C, Sentürk o, Hulagu S, Sahin T, Aygun C, Konduk T, Celebi A . Serum levels of hepatoprotective peptid adinopectin in non-alcoholic fatty liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18:175- 80.

95. Şentürk O, Kocaman O, Hulagu S, Şahin T, Aygün C, Konduk T and Celebi A. Endothelial dysfunction in Turkish patients with non-alcoholic fatty liver disease. Internal Medicine Journal 38;2008:183- 9.

96. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, L. Bouter, C. Stehouwer, R. Heine Diamant. Atherosclerosis. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. Atherosclerosis 2007;191:391-6. Epub 2006 May 8.