

Klinik Çalışma

NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI OLAN VAKALARIMIZDA METABOLİK SENDROM BİLEŞENLERİNİN DAĞILIMI

Gül BABACAN ABANONU¹, Arzu ADİK¹, Cumali KARATOPRAK², Nalan OKUROĞLU¹, Refik DEMİRTUNÇ¹

GİRİŞ ve AMAÇ: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) son dönem karaciğer hastalığına ilerleyebilen ve önemi her geçen gün daha da artan klinik ve patolojik bir durumdur. NAFLD'ye metabolik sendrom (MS) sıklıkla eşlik edebilmekte ve bu durum prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Bu çalışmanın amacı polikliniğimizde NAFLD tanısı alan hastalarımızda MS sıklığını ve MS bileşenlerin dağılımını incelemektir.

METOD: İç hastalıkları polikliniğimizde en az 3 aydır sebat eden alanin aminotransaminaz (ALT) ve/veya aspartat aminotransaminaz (AST) yüksekliği bulunan, iki radyoloji uzmanı tarafından ultrasonografik görünüm itibarıyla NAFLD lehine bulgu saptanmış, viral hepatit markırları, otoimmün hepatit markırları, monotest, seruloplazmin, alfa-1 antitripsin tetkikleri yapılarak kronik karaciğer hastalığının diğer nedenleri dışlanmış ve bu şekilde NAFLD tanısı almış 28 hasta çalışmaya dahil edildi (Grup I). Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile benzerlik gösteren 28 sağlıklı gönüllü (Grup II) alındı. Olguların açlık kan şekeri, lipid profili, ALT, AST, total protein, albümin, ürik asit testleri incelendi, arteriyel kan basıncı değerleri, vücut ağırlıkları, boyları, bel çevreleri ölçülerek kaydedildi. Alkol kullanımını bulunan, viral ve/veya otoimmün hepatiti bulunan, böbrek yetmezliği, KOAH, karaciğer sirozu, DM tanıları bulunan, NAFLD'ye neden olabi-

lecek ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. MS tanısında NCEP ATP III'ün 2005'de revize edilen tanı kriterleri kullanıldı. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows 16.0 programı kullanıldı.

BULGULAR: NAFLD'li 28 olgunun 21'i kadın, 7'si erkek, yaş ortalaması 49.57 ± 7.85 'di. Kontrol grubunun 24'ü kadın, 4'ü erkek, yaş ortalaması 47.00 ± 7.09 'du. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Gruplar vücut ağırlığı, boy, beden kitle indeksi açısından benzer bulunmakla birlikte, NAFLD'li hastaların bel çevreleri kontrollere göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$). Açlık kan şekeri, trigliserid, LDL, total kolesterol, ALT, AST, serum albümin, ürik asit düzeyleri hasta grubunda istatistiksel anlamlı yüksek, HDL anlamlı düşük bulundu ($p < 0.05$). Sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı Grup I'de Grup II'ye oranla istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$). Grup I'de MS sıklığı %75 (21 hasta), Grup II'de %21.43 (6 hasta) idi; gruplar arasındaki fark ileri derecede anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

SONUÇ: NAFLD'li hastalar MS bileşenlerinin tümü açısından yüksek risk altındadır. Tedavide tüm bu bileşenlerin kontrolü ayrı ayrı hedeflenmeli, kilo kontrolü yanında bel çevrelerinin ideal seviyelere getirilmesi de mutlaka tedavi hedeflerinin arasında yer almalıdır.

Anahtar kelimeler: Non alkolik yağlı karaciğer

1. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul.
2. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları A.B.D, İstanbul.

hastalığı, metabolik sendrom, bel çevresi.

DISTRIBUTION OF METABOLIC SYNDROME COMPONENTS IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

INTRODUCTION: In recent years, Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which can progress end-stage liver disease has an increasing clinical and pathological condition. Metabolic syndrome (MS) is often able to accompany NAFLD and adversely affect the prognosis of this condition. The purpose of this study was to determine the prevalence of MS and its components in our subjects with diagnosis of NAFLD.

METHODS: We included 28 patients that persistently elevated alanine aminotransferase (ALT) and/or aspartate aminotransferase (AST) levels for at least 3 months. Subjects that tested negative for markers of viral hepatitis, autoimmune hepatitis, mononucleosis, ceruloplasmin, alpha -1 antitrypsin were included and NAFLD was diagnosed by two radiologists with ultrasound examination (Group I). As a control group, 28 healthy volunteers included with age and gender match with the cases (GroupII). Fasting blood glucose, lipid profile, ALT, AST, total protein, albumin, uric acid, blood samples were examined. Arterial blood pressure, body weight, height, waist circumference measured and recorded. Exclusion criteria: The use of alcohol, autoimmune hepatitis, viral hepatitis, comorbid situations like renal failure, COPD, patients with diabetes and patients using drugs that can causes NAFLD. The revised NCEP ATP III diagnostic criteria was used for the diagnosis of MS. SPSS for Windows 16.0 program was used for statistical analysis.

RESULTS: 28 patients with NAFLD (21 women and 7 men) mean age was 49.57 ± 7.85 . In the control group (24 women and 4 men) mean age was 47.00 ± 7.09 . Age and gender did not differ significantly between the groups ($p > 0.05$). Body weight, height and body mass index were similar in both groups while NAFLD patients had significantly higher waist circumference compared with controls ($p < 0.05$). Fasting blood glucose, triglycerids, LDL, total cholesterol, ALT, AST, serum

albumin, uric acid levels were significantly higher in NAFLD patients and HDL were significantly lower ($p < 0.05$). Both systolic and diastolic blood pressure were significantly higher in Group I ($p < 0.05$). The prevalence of MS found significantly higher in Group I (75% in Group I (21 patients) and 21.43% in Group II (6 patients) ($p < 0.001$).

CONCLUSION: NAFLD is associated with greater risk for all components of MS. While managing NAFLD all of these components should be consider. As well as weight control, bringing back to the ideal levels of waist circumference should be one of the goals of the treatment.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, waist circumference

Giriş ve amaç:

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) son dönem karaciğer hastalığına ilerleyebilen, önemi her geçen gün daha iyi anlaşılan klinik ve patolojik bir durumdur¹. Batı toplumlarında tahmini NAFLD prevalansı %20-30 arasında değişmekte olup^{2,3}, bu oran morbid obezlerde %90'lara kadar çıkmaktadır⁴.

NAFLD hastalığının patogenezi tam olarak bilinmemesi de, uzun yıllardır iki vuruş hipotezi olarak adlandırılan bir model ile açıklanmaya çalışılmaktadır. İlk vuruş hepatositlerde trigliserid birikimidir ve temelinde insülin direnci yatar, karaciğeri ikinci vuruşu oluşturan inflamatuvar sitokinlere, adipokinlere, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyona karşı duyarlılaştırır. İkinci vuruşla birlikte steatohepatit ve/veya fibrozis ortaya çıkmaktadır^{5,6}.

Daha önceden kriptojenik siroz tanısıyla izlenen birçok hastanın klinik ve demografik özelliklerinin NAFLD ile örtüştüğü gözlenmiştir, dolayısıyla günümüzde bu hastaların önceden fark edilmemiş NAFLD hastaları oldukları düşünülmektedir^{7,8}.

NAFLD obezite, hiperlipidemi, diyabet ve insülin direnci gibi metabolik sendrom (MS) komponentleri ile sıklıkla birlikte bulunur^{1,9}. Yapılan çalışmalarda NAFLD hastalarında karaciğerdeki yağlanma derecesi arttıkça MS görülme oranı da

artmaktadır^{10,11}. Metabolik sendromun eşlik ettiği durumlarda tedavinin daha agresif yapılması ve hastaların daha yakından takibi gereklidir. Bu çalışmanın amacı polikliniğimizde NAFLD tanısı alan hastalarımızda MS sıklığını ve MS bileşenlerinin dağılımını incelemektir.

Materyal-Metod:

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları polikliniklerinde en az 3 aydır sebat eden alanin aminotransaminaz (ALT) ve/veya aspartat aminotransaminaz (AST) yüksekliği bulunan, iki radyoloji uzmanı tarafından ultrasonografik görünüm itibarıyla non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) lehine bulgu saptanmış, viral hepatit markırları, otoimmün hepatit markırları (Anti Nükleer Antikor, Antimitokondriyal antikor, Anti-smooth muscle antikor gibi), monotest, seruloplazmin, alfa-1 antitripsin tetkikleri yapılarak kronik karaciğer hastalığının diğer nedenleri dışlanmış ve bu şekilde NAFLD tanısı almış 28 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak, dahiliye polikliniklerimize genel yakınmalarla başvurmuş, sistemik hastalığı olmayan, yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi (BKİ) açısından hasta grubu ile benzerlik gösteren 28 sağlıklı gönüllü çalışmaya (Grup II) alındı.

Bütün olgulardan 10-12 saatlik gece açlığını takiben, sabah saat 08:00-08:30 saatlerinde açlık kan şekeri, lipid profili, ALT, AST, total protein, albümin, ürik asit testleri için kan örnekleri alındı. Hastalar ayrıntılı sistemik muayeneden geçirilerek, mmHg cinsinden Tansiyon Arteriyel (TA) değerleri, kilogram cinsinden vücut ağırlıkları, metre cinsinden boyları, cm cinsinden bel çevreleri (önde umblikus, yanlarda her iki spina iliyaka anterior süperiyor hizasından) ölçülerek kaydedildi.

Alkol kullanımı bulunan, viral ve/veya otoimmün hepatit markırlarında pozitiflik saptanan, son 6 ay içinde NAFLD'ye neden olabilecek ilaç (kortikosteroid, amiodarone, methotrexate, kalsiyum kanal blokörleri, klorokin, yüksek doz östrojen gibi) kullanan, böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, karaciğer sirozu, diyabetes mellitus tanıları bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Metabolik sendrom (MS) tanısında National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)'ün 2005'de revize edilen tanı kriterleri kullanıldı¹². Aşağıdaki kriterlerden en az 3 tanesine sahip olduğunda MS tanısı konuldu:

- (1) Trigliserid ≥ 150 mg/dl veya trigliserid yüksekliğine karşı ilaç tedavisi altında olmak,
- (2) HDL (High Density Lipoprotein) erkekler için <40 mg/dl veya kadınlar için <50 mg/dl veya özellikle bu duruma spesifik lipid tedavisi alıyor olmak,
- (3) Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl veya antidiyabetik tedavi alıyor olmak,
- (4) Sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak,
- (5) Bel çevresi erkekte >102 cm, kadında >88 cm olması.

İstatistiksel Değerlendirme:

Çalışma verileri değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t testi; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular:

Çalışma NAFLD tanısı almış 28 hasta (Grup I) ve 28 sağlıklı gönüllü (Grup II) üzerinde yapıldı. NAFLD'li 28 olgunun (Grup I) 21'i kadın (% 75.00) ve 7'si erkek (% 25.00) olup; yaş ortalaması 49.57 ± 7.85 'di.

Sağlıklı kontrol grubunun (Grup II) 24'ü kadın (% 85.71) ve 4'ü erkek (% 14.28) olup; yaş ortalaması 47.00 ± 7.09 'du.

Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında ista-

tistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 1). Grup I ve Grup II arasında antropometrik ölçümlerden vücut ağırlığı, boy, beden kitle indeksi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0.05$); NAFLD'li hastalarda bel çevresi sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$) (Şekil 1).

Biyokimyasal parametrelerden total protein düzeyleri hasta ve kontroller arasında anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$); açlık kan şekeri, trigliserid, Low Density Lipoprotein (LDL), total kolesterol, ALT, AST, serum albümin, ürik asit düzeyleri hasta grubunda istatistiksel anlamlı yüksek, High Density Lipoprotein (HDL) anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$).

Sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı ortalamaları Grup I'de Grup II'ye oranla istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$).

Tablo 2'de grupların antropometrik ölçümler, biyokimyasal parametreler, sistolik TA, diyastolik TA ortalamaları açısından karşılaştırılması görülmektedir.

Grup I'de MS sıklığı %75 (21 hasta), Grup II'de MS sıklığı %21.43 (6 hasta) idi; gruplar arasındaki fark ileri derecede anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 3).

Sigara kullanma oranı Grup I'de %35.71 (10 hasta), Grup II'de %25 (7 hasta) idi; gruplar arasın-

Tablo 1: Grupların demografik özellikler açısından karşılaştırılması:

		Grup I		Grup II		P
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Kadın	21	% 75.00	24	% 85.71	0.313
	Erkek	7	% 25.00	4	% 14.28	
Yaş (ortalama±SD)		49.57±7.85		47.00±7.09		0.204

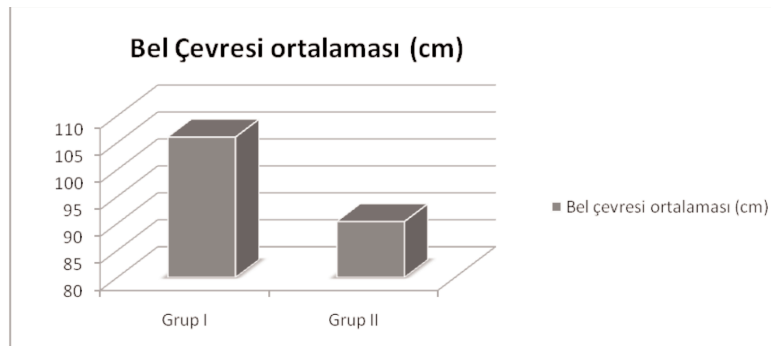
p: Anlamlılık düzeyi ($p<0.05$ düzeyinde anlamlı)

daki fark anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Tartışma:

Bu çalışmaya iç hastalıkları polikliniğimizde NAFLD tanısı almış, başka sistemik hastalığı olmayan 28 hasta ile, hasta grubu ile yaş, cinsiyet, BKİ açısından benzerlik gösteren 28 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiş, gruplar arasında MS sıklığı ve bileşenlerinin dağılımı incelendi.

Çalışmamızda hasta grubunda metabolik sendrom sıklığı %75, kontrol grubunda %21.4 bulundu. Metabolik sendromun Türk toplumundaki sıklığı büyük çaplı iki farklı çalışmada %37¹³ ve %35 (kadınlarda % 41.1, erkeklerde % 28.8)¹⁴ olarak saptanmıştır. Çalışmamızda kontrol grubunun sistemik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllülerden seçilmiş olması nedeniyle MS sıklığının toplumumuzdaki genel MS sıklığından düşük bulunduğunu düşünmekteyiz. NAFLD'li hastalarımızda ise MS sıklığı hem genel popülasyondaki ortalamalardan hem de sağlıklı kontrol grubundan oldukça yüksektir. Literatür incelendiğinde sürpriz olmayacak bir şekilde NAFLD ile MS'un yakın bir ilişki içinde olduğunu görmekteyiz. Marchesini ve ark., karaciğer biyopsisi yapılan 164 hastadan non alkolik steatohepatit (NASH) saptananların %88'inde ve basit karaciğer yağlanması olanların %67'sinde MS saptamışlardır¹⁰. Dokuz merkezden ikiyüzotuz hastanın incelendiği yakın zamanda yayınlanmış bir başka çalışmada ise NAFLD'li hastalarda MS prevalansı %53 bulun-



Şekil 1: Grupların bel çevreleri açısından karşılaştırılması

muştur¹⁵. Tersten bakıldığında da, MS'lu hastalarda NAFLD'nin sıklıkla var olduğunu görmekteyiz. Chitturi ve ark. karaciğer biyopsisi ile tanısı doğrulanmış 66 NASH hastasında metabolik sendrom sıklığını WHO kriterler¹⁶ ile %87 olarak belirlemiştir¹⁷. Kore toplumunda yapılan yakın tarihli bir çalışmada ise NAFLD'de MS prevalansı %26.4, MS'da NAFLD prevalansı %61.5 bulunmuştur¹⁸. Bizim çalışmamız, NAFLD'li hastalarımızda MS sıklığının literatürde bildirilenden daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada NAFLD hastalarında MS komponentlerinden açlık kan şekeri, trigliserid, LDL, total kolesterol, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ortalamaları sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, HDL düzeyleri ise anlamlı düşük bulundu. Yani bu hastalar MS'un her bir bileşeni açısından yüksek risk altındaydılar. Marchesini ve ark., NAFLD'li hastaların %90'ının MS tanı kriterlerinin (bu çalışmada MS tanısında NCEP ATP III)¹⁹ kriterleri esas alınmıştır) 2 veya daha fazlasına, %33'ünün 3 veya daha fazlasına sahip olduğunu bildirmişlerdir⁽¹⁰⁾. Yapılan birçok çalışma ile NAFLD'nin diyabetes mellitus²⁰, obezite²¹, hipertansiyon²², hipertrigliseridemi ve/veya hiperlipidemi²³ ile birlikteliği gösterilmiştir. Günümüz-

Tablo 2: Grupların antropometrik ölçümler, biyokimyasal parametreler, sistolik TA, diyastolik TA ortalamaları açısından karşılaştırılması:

	Grup I (n:28)	Grup II (n:28)	P
	Ortalama ± SD	Ortalama ±SD	
Boy (cm)	160.39±8.81	162.61±8.12	0.333
VA (kg)	83.00±14.29	79.26±13.49	0.313
BKİ (kg/m ²)	32.44±6.15	29.76±4.37	0.065
Bel çevresi (cm)	106.04±12.04	90.35±10.31	<0,001
ALT (IU/dl)	61.21±18.28	21.96±8.35	<0,001
AST (IU/dl)	42.00±10.70	20.10±4.54	<0,001
Total protein (g/dl)	7.59±0.40	7.35±0.48	0.056
Albümin (g/dl)	4.52±0.24	4.26±0.25	0.001
Açlık kan şekeri (mg/dl)	100.93±10.47	81.89±13.11	<0,001
TG (mg/dl)	187.46±76.03	138.00±67.15	0.013
HDL (mg/dl)	46.39±8.64	55.50±12.19	0.002
LDL (mg/dl)	154.00±28.85	124.39±36.90	0.002
Total kolesterol (mg/dl)	238.71±32.94	207.68±45.12	0.005
Ürik asit (mg/dl)	5.60±1.63	4.64±1.22	0.019
Sistolik TA (mmHg)	130.36±22.64	112.86±11.17	0.001
Diyastolik TA (mmHg)	82.50±9.67	71.42±9.98	<0,001

p: Anlamlılık düzeyi (p<0.05 düzeyinde anlamlı)(Vucut Ağırlığı(VA), Beden Kitle İndeksi (BKİ), Alanin aminotransaminaz (ALT), Aspartat aminotransaminaz (AST), Trigliserid (TG), High Density Lipoprotein (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL), Tansiyon Arteriyel (TA))

Tablo 3: Gruplar arasında metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların dağılımı:

	MS(+)		MS(-)		Toplam
	N	(%)	N	(%)	
Grup I	21	(%75.00)	7	(%25.00)	28
Grup II	6	(%21.43)	22	(%78.57)	28
Toplam (n)	27		29		56

MS(+): metabolik sendromu olan hastalar

MS(-): metabolik sendromu olmayan hastalar

de artık NAFLD metabolik sendromun karaciğer üzerindeki tezahürü olarak kabul edilmektedir²⁴.

Bu çalışmanın dikkat çeken bir başka noktası ise hasta ve kontrol grubunun boy, vücut ağırlığı, BKİ açısından benzer olmalarına rağmen bel çevrelerinin NAFLD'li grupta anlamlı yüksek bulunmuş olmasıdır. 2007 yılında yapılmış bir çalışmada obez hastaların %75'inde NAFLD saptanmış, özellikle santral obezitenin NAFLD gelişiminde risk teşkil ettiği gösterilmiştir²¹. Hae Jin Kim ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları çalışmalarında NAFLD'nin hem normal kilolu hem de fazla kilolu bireylerde, hem insülin direncinin, hem de trigliserid yüksekliği ve hiperürisemi gibi çeşitli metabolik bozuklukların prediktörü olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada normal kilolu hastalarda bel çevresi, insülin direnci, kadın cinsiyeti ve trigliserid yüksekliğinin NAFLD ile bağımsız birliktelik gösterdiği belirtilmiştir²⁵.

Yaptığımız çalışmada NAFLD hastalarında ürik asit düzeyleri sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde yüksek bulundu. Ülkemizde Fenkçi ve arkadaşları obez kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, şiddetli hepatostatozu olan grupta ürik asit düzeylerini yüksek bulmuşlar; viseral adipoz doku, insülin dienci ve serum ürik asit yüksekliğinin obez hastalarda NAFLD'nin ana belirleyicileri olduğunu göstermişlerdir²⁶. Yine ülkemizde yapılan bir başka çalışmada MS'u olan hastalarda ürik asit düzeyleri sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuş; MS'lu hastalardan NAFLD tanısı olanlarda ürik asit değerlerinin daha da yüksek olduğu gösterilmiştir²⁷.

Günümüzde NAFLD tedavisinde henüz kabul edilmiş standart bir ilaç tedavisi bulunmamakta, hastaların alkol ve hepatotoksik ajanlardan kaçınması, diyet ve egzersiz ile kilo kontrolü ve eşlik eden metabolik sendrom bileşenlerinin uygun şekilde tedavi edilmesi önerilmektedir²⁸. Bu çalışma NAFLD'li hastalarımızda MS sıklığının literatürde bildirilenden daha yüksek oranlarda olduğunu göstermekte, sağlıklı popülasyonda BKİ normal olsa bile bel çevresi genişliğinin NAFLD varlığı konusunda uyarıcı olabileceğine işaret etmektedir. Bu hastaların tedavisinde MS bileşenlerinin tümünün kontrolü

ayrı ayrı hedeflenmeli, kilo kontrolü yanında bel çevrelerinin ideal seviyelere getirilmesi de mutlaka tedavi hedeflerinin arasında yer almalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease: Quantitative review. *The Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2002, 17 suppl. 186-190.
- 2- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40:1387-95.
- 3- Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42:44-52.
- 4- Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2006; 45:600-6.
- 5- Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*. 2010 Feb;103(2):71-83
- 6- Kowdley KV, Caldwell S. Nonalcoholic steatohepatitis: a twenty-first century epidemic. *J Clin Gastroenterol* 2006;40: 2-4.
- 7- Caldwell SH, Oelsner DH, Jezzani JC, Hespender EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis. Clinical Characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology*, 1990; 29: 664-669.
- 8- Clark JM, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA* 2003; 289:3000-4.
- 9- Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Lango D, Jameson JL. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Mc Graw-Hill Medical Publishing Division. 16. Edition. 2005; 1869-1870.
- 10- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology*, April 2003; Vol 37, no 4, 917-923.
- 11- Hamaguchi M, Kojima T, Takada N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fuzi K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of Internal Medicine*. November 2005; Vol 143, Number 10, 722-728.
- 12- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2735-52.
- 13- Onat A, Sansoy V. Metabolic syndrome, Major culprit of coronary disease among turks: Its prevalence and impact on coronary risk. *Türk Kardiyol Dem Arş* 2002;30:8-15.
- 14- Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX.Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
- 15- Francque S, De Maeght S, Adler M, Deltenre P, de Galocsy C, Orlent H, Van Steenberghe W, Bastens B, Wain E, Langlet P, Lasser L, Verlinden W, Van Marck E, Henrion J; Steering Committee of the Belgian Association for the Study of the Liver. High

- prevalence of advanced fibrosis in association with the metabolic syndrome in a Belgian prospective cohort of NAFLD patients with elevated ALT. Results of the Belgian NAFLD registry. *Acta Gastroenterol Belg.* 2011 Mar;74(1):9-16.
- 16- Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-553.
- 17- Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with insulin resistance syndrome. *Hepatology*, 2002; 35:497-499.
- 18- Oh HJ, Kim TH, Sohn YW, Kim YS, Oh YR, Cho EY, Shim SY, Shin SR, Han AL, Yoon SJ, Kim HC. Association of serum alanine aminotransferase and Á-glutamyltransferase levels within the reference range with metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Hepatol.* 2011 Mar;17(1):27-36.
- 19- 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* 2001;285:2486-2497.
- 20- Jimba S et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med* 2005; 22: 1141–1145
- 21- Marchesini G and Marzocchi R . Metabolic Syndrome and NASH. *Clin Liver Dis* 2007;11: 62–72
- 22- Donati G et al. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut* 2004;53: 1020–1023
- 23- Marchesini G et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2000; 50: 1844–1850
- 24- Assy N et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1929–1934
- 25- Kim Hae J, Kim Hyeong J, Lee KE, Dae JK, Kim SK, Ahn CW, et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med*, 2004; 164: 2169-2175.
- 26- Fenkçi S, Rota S, Sabir N, Akdağ B. Ultrasonographic and biochemical evaluation of visceral obesity in obese women with non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Med Res.* 2007; 12: 68-73.
- 27- Amasyalı E, Kılıçlı F, Acıbuca F, Korkmaz S, Yöner Ö, Uygungelen B, Say R, Arslan M. Metabolik sendromda ürik asit düzeyi ile nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı arasındaki ilişki. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2011; 33: 164-171.
- 28- Tsochatzis E A, Papatheodoridis G V. Is there any progress in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2011 February 6; 2(1): 1-5