



Orijinal Araştırma

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalarında İnsülin Direncinin Karaciğer Hasarı İle İlişkisi*

Elif Guven Cetin,¹ Nazan Demir,² Ilker Sen³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), insülin direnci ile karakterize olan obezite, diyabetes mellitus, metabolik sendrom gibi hastalıklarla yakından ilişkilidir. Metabolik sendromun karaciğerdeki tezahürü olduğu düşünülmektedir. Karaciğer fibrozisinin non-alkolik steatohepatitte (NASH) prognostik önemi yüksektir. Bu çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış NAYKH olgularında insülin direnci ile karaciğerdeki histopatolojik değişiklikler arasındaki ilişki incelenmiştir.

Yöntem: Çalışmaya 85 kişilik biyopsi ile kanıtlanmış NAYKH hastası (64'ü NASH, 21'i NASH olmayan) ve 40 kişilik kontrol grubu alındı. İnsülin direnci 'homeostasis model assessment of insulin resistance' (HOMA-IR) kullanılarak hesaplandı.

Bulgular: NAYKH grubunda C reaktif protein, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein, trigliserit, vücut kitle indeksi (VKİ), HOMA-IR düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksekti. NASH grubunda NASH olmayan gruba göre HOMA-IR düzeyi anlamlı düzeyde ($p=0.026$) yüksekti. İleri düzeyde fibrozisi olan (evre 3-4, $n=27$) ve olmayan (evre 0-2, $n=58$) NAYKH hastaları karşılaştırıldığında, ileri fibrozis grubunda hafif fibrozis grubuna göre VKİ (35.2 ± 4.6 kg/m^2 ve 32.7 ± 4.1 kg/m^2 sırasıyla, $p=0.031$) ve HOMA-IR (6.3 [$5.8-6.8$] ve 3.4 [$2.6-4.8$] sırasıyla, $p=0.001$) seviyelerinin yüksek olduğu gözlemlendi. Kovaryans analizinde, ileri fibrozis grubunda HOMA-IR yüksekliğinin; VKİ, yaş, cinsiyet gibi karıştırıcı faktörler düzeltilindiğinde de istatistiksel olarak anlamlı biçimde devam ettiği görüldü.

Tartışma: Fibrozis düzeyi ileri derecede olan NAYKH hastalarında HOMA-IR değerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Günlük pratikte kolaylıkla ölçülebilen HOMA-IR'nin fibrozis için bağımsız bir prediktör değer olduğu görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Non-alkolik yağlı; karaciğer hastalığı; insülin direnci; HOMA-IR.

Atf için yazım şekli: "Güven Cetin E, Demir N, Sen I. The Relationship between Insulin Resistance and Liver Damage in non-alcoholic Fatty Liver Patients. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2020;54(4):411-415".

A lkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) artan ainsidansıyla dünyada en sık görülen karaciğer hastalığıdır.^[1] Basit hepatosteatozdan non-alkolik steatohepatit (NASH), karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma kadar giden geniş bir spektruma sahiptir.

NAYKH'de fibrozisin değerlendirilmesi klinik açıdan kritiktir çünkü ileri fibrozisi olan hastalar karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom açısından artmış risk altındadır. Bu nedenle NAYKH olgularının tarama programlarıyla yakından takip edilmeleri gerekmektedir.^[2] Karaciğer fibrozisinin yanı

*YAZININ YAZARDAN GELEN TÜRKÇE ÇEVİRİSİDİR.

Yazışma Adresi: Elif Guven Cetin, MD. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sisli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Turkey

Telefon: +90 212 373 50 00 **E-posta:** elifguven@gmail.com

Başvuru Tarihi: 27.11.2018 **Kabul Tarihi:** 17.12.2018 **Online Yayınlanma Tarihi:** 11.12.2020

©Telif hakkı 2020 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim www.sislietfalthop.org

OPEN ACCESS This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



sıra yoğun inflamasyonun da eşlik ettiği NASH hastalarında, genel ve özellikle kardiyovasküler mortalitenin arttığı uzun dönem prospektif çalışmalarla gösterilmiştir.^[3, 4] Bu nedenle komplikasyonlar açısından risk altındaki hastaların erken tespit edilmesi mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından önem taşımaktadır.

Metabolik sendromun hepatik komponentini oluşturan NAYKH, metabolik sendromun diğer klinik özellikleri ile de yakından ilişkilidir.^[5] İnsülin direnci ile karakterize olan obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabetes mellitus'un (DM) yaygın olduğu popülasyonlarda NAYKH prevalansının %75'in üzerinde seyrettiği bildirilmektedir.^[6]

Tip 2 DM ve insülin direnci yağ dokuda lipolizi kolaylaştırarak serbest yağ asitlerinin salınımına ve karaciğerde depolanmasına yol açabilmekte, bu yolla da hepatosteatoz gelişimine sebep olmaktadır.^[7] Tip 2 DM NASH'den karaciğer sirozuna giden spektrumda progresyona sebep olan önemli bir risk faktörüdür. Mevcut güncel veriler, obezite ve tip 2 DM'nin hepatoselüler karsinom için de risk faktörü oluşturduğunu göstermektedir.^[8] Ayrıca DM'nin NAYKH'de karaciğer ilişkili mortalitenin yanı sıra genel mortalite için de bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^[9]

Çalışmamızın amacı; toplumda prevalansı giderek artmakta olan NAYKH hastalarındaki insülin direncini ve bunun karaciğerdeki histopatolojik değişiklikler ile olan ilişkisini incelemektir.

Yöntem

Çalışmaya NAYKH tanısı biyopsi ile kanıtlanmış 85 kişilik hasta grubu ve 40 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Gözlemsel bir vaka kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Hasta grubu Mayıs 2016-Ekim 2017 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi gastroenteroloji polikliniğine ayaktan başvuran NAYKH tanılı bireylerden oluşmaktadır.

Viral/otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, hemokromatoz, alfa-1 antitripsin eksikliği, primer sklerozan kolanjit, biliyer sistem hastalıkları, tanı almış diyabet, akut/kronik böbrek hasarı, iskemik kardiyak veya serebrovasküler hastalık, malignite tanıları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca >20 gr/gün alkol tüketim öyküsü olanlar, hepatotoksik ilaç, herbal ürün, hormon replasman tedavisi, antidiyabetik ilaç kullanımı olanlar da çalışma dışında tutuldu.

İnsülin direncini saptamak için HOMA-IR (The Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) indeksi: açlık kan glukozu (mg/dL) x açlık plazma insülin düzeyi (µU/ml) /405 formülü ile elde edildi.

Tüm katılımcıların venöz kan örnekleri gece açlığı sonrası, karaciğer biyopsisi ile eş zamanlı olarak alındı. Karaciğer biyopsileri 16-gauge Hepafix iğnesi ile ultrason eşliğinde yapıldı. Biyopsi örneklerindeki histolojik bulgular, katılımcıların klinik ve laboratuvar datalarını bilmeyen deneyimli bir hepatopatolog tarafından değerlendirildi. Hepatopatolog "National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease Nonalcoholic Steatohepatitis (NIDDK NASH) Clinical Research Network Scoring System" skorumla sistemiyle; NAYKH tanılı olguları steatozis, balonlaşma dejenerasyonu, lobuler inflamasyon varlığı ve derecesine göre değerlendirerek hastaları NASH ve NASH olmayan şeklinde 2 alt gruba sınıflandırdı.^[10] Bunun yanı sıra fibrozis skorumu da: evre 0, fibrozis yok; evre 1, perisinüzoidal veya periportal fibrozis; evre 2, perisinüzoidal ve portal/periportal fibrozis; evre 3, köprüleşme fibrozisi; evre 4, siroz şeklinde yapıldı. Fibrozis skoru 0-2 arasında olanlar hafif fibrozis, ≥3 olanlar ileri fibrozis olarak değerlendirildi.

Etik Yön

Çalışma "Helsinki Deklarasyonu" na uygun olarak gerçekleştirilmiş ve Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu onayı alınmıştır. Çalışmanın tüm katılımcılarının sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onamları sağlanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi (SPSS, 21.0 sürümü; IBM Corp, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılım özelliğini belirlemek için görsel (histogramlar, olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerden (Shapiro-Wilk testi) faydalanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenleri ve sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki çalışma grubu arasındaki yaş, VKİ gibi normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student t-testi ile değerlendirildi. Bonferroni düzeltmesi ile hesaplanan ve post-hoc karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değeri <0.01 idi. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson ve Spearman testleri ile analiz edildi. HOMA-IR' nilerin fibrozisin varlığını tahmin etme kapasitesi, ROC (receiver operating characteristics) eğrisi analizi yapılarak değerlendirildi. ROC eğrisi üzerinde sol üst köşeye en yakın olan nokta optimal kesme değeri olarak tanımlandı ve duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri (PPV) ve negatif öngörü değeri (NPV) buna göre hesaplandı. HOMA-IR'nin, ileri fibrozisi göstermedeki anlamlılığının test edilmesi için VKİ, yaş, cinsiyet gibi karıştırıcı faktörler düzelterek kovaryans analizi yapıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun klinik ve biyokimyasal özellikleri

	NAYKH (n=85)	Kontrol (n=40)	p
Yaş	45.2±10.2	41.9±9.6	0.179
Cinsiyet, K/E	53/32	22/18	0.173
VKİ, kg/m ²	33.5±4.1	22.8±1.8	<0.001
ALT, IU/L	90.4 [48.2-98.6]	16.2 [10.0-29.7]	<0.001
AST, IU/L	62.2 [42.1-82.5]	18.6 [12.4-23.1]	<0.001
GGT, IU/L	64.7 [24.7-69.5]	13.4 [7.1-19.6]	<0.001
HOMA-IR	4.3 [2.9-6.1]	1.8 [1.2-2.8]	<0.001
CRP, mg/dL	4.3 [2.6-7.7]	1.4 [1.0-2.1]	<0.001
Total kolesterol, mg/dL	198.7 [175.5-249.2]	153.1 [130.4-179.7]	0.002
LDL, mg/dL	121.9 [93.6-166.4]	94.3 [81.4-124.3]	0.031
HDL, mg/dL	43.4 [33.6-51.6]	53.2 [47.6-59.5]	0.022
Trigliserit, mg/dL	151.3 [100.4-218.6]	79.7 [54.6-134.5]	0.002

Değerler normal dağılıma sahip olan değişkenler için ortalama±standart sapma şeklinde; normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için medyan ve birinci ve üçüncü çeyrekler parantez içinde olacak şekilde gösterilmiştir. VKİ: Vücut kitle indeksi; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; GGT: Gama-glutamil transpeptidaz; HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance; CRP: C-reaktif protein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein.

Bulgular

NAYKH hastalarının ve kontrol grubunun temel klinik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Cinsiyet dağılımı ve yaş iki grup arasında benzer bulunmuştur. NAYKH grubunda alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), C reaktif protein (CRP), total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit, VKİ, HOMA-IR düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Yine NAYKH grubunda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu izlendi.

NASH (n=64) ve NASH olmayan (n=21) hasta grupları karşılaştırıldığında HOMA-IR düzeyinin NASH grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu (p=0.026) görüldü. NASH ve NASH olmayan hasta gruplarının klinik ve biyokimyasal verilerinin karşılaştırması Tablo 2'de özetlenmiştir.

NAYKH hastaları fibrozis düzeylerine göre 2 alt gruba ayrılarak incelendiğinde; ileri düzeyde fibrozisi olan (evre 3-4) 27, fibrozisi olmayan/hafif olan (evre 0-2) 58 hasta olduğu tespit edildi (Tablo 3). Bu iki alt grup karşılaştırıldığında; evre 3-4 fibrozis olan grupta evre 0-2 fibrozis grubuna göre; istatistiksel açıdan anlamlı olarak VKİ (35.2±4.6 kg/m² ve 32.7±4.1 kg/m² sırasıyla, p=0.031) ve HOMA-IR (6.3 [5.8-6.8] ve 3.4 [2.6-4.8] sırasıyla, p=0.001)

Tablo 2. NASH ve NASH olmayan grupların klinik ve biyokimyasal özellikleri

	NASH (n=64)	NASH olmayan (n=21)	p
Yaş	44.9±10.4	46.2±11.1	0.610
Cinsiyet, K/E	36/28	17/4	0.542
VKİ, kg/m ²	34.9±4.2	29.4±3.5	0.062
ALT, IU/L	89.7 [49.5-101.3]	91.1 [47.4-102.4]	0.357
AST, IU/L	65.0 [44.6-85.5]	58.4 [42.7-73.2]	0.514
GGT, IU/L	66.0 [30.4-76.7]	60.7 [28.5-69.1]	0.642
HOMA-IR	4.6 [2.9-6.3]	3.2 [2.5-4.0]	0.026
CRP, mg/dL	4.8 [2.4-7.9]	4.7 [2.1-5.9]	0.567
Total kolesterol, mg/dL	203.3 [161.0-246.4]	194.7 [160.3-251.0]	0.583
LDL, mg/dL	128.7 [99.3-169.8]	117.3 [91.8-137.6]	0.211
HDL, mg/dL	43.9 [32.8-49.0]	47.2 [37.2-53.8]	0.389
Trigliserit, mg/dL	156.8 [93.5-227.2]	152.1 [98.0-188.5]	0.625

Değerler normal dağılıma sahip olan değişkenler için ortalama±standart sapma şeklinde; normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için medyan ve birinci ve üçüncü çeyrekler parantez içinde olacak şekilde gösterilmiştir. VKİ: Vücut kitle indeksi; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; GGT: Gama-glutamil transpeptidaz; HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance; CRP: C-reaktif protein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein.

Tablo 3. Fibrozis olmayan/hafif olan ve ileri düzeyde fibrozisi olan NAYKH hastalarının klinik ve biyokimyasal özellikleri

	Fibrozis yok/hafif (Evre 0-2, n=58)	İleri fibrozis (Evre 3-4, n=27)	p
Yaş	44.2±12.2	47.3±7.7	0.026
Cinsiyet, K/E	37/20	16/12	0.745
VKİ, kg/m ²	32.7±4.1	35.2±4.6	0.031
ALT, IU/L	90.8 [53.0-116.0]	86.0 [49.0-102.0]	0.958
AST, IU/L	63.6 [40.0-71.0]	59.1 [40.0-89.0]	0.979
GGT, IU/L	64.2 [29.0-67.0]	65.7 [26.0-67.0]	0.579
HOMA-IR	3.4 [2.6-4.8]	6.3 [5.8-6.8]	0.001
CRP, mg/dL	4.5 [2.2-6.9]	3.6 [2.1-5.9]	0.456
Total kolesterol, mg/dL	210.0 [172.0-234.0]	189.2 [157.0-217.0]	0.127
LDL, mg/dL	128.8 [98.8-150.0]	111.8 [94.0-147.0]	0.273
HDL, mg/dL	44.2 [36.0-53.0]	39.8 [38.0-47.0]	0.341
Trigliserit, mg/dL	156.1 [100.0-205.0]	140.9 [85.0-168.0]	0.210

Değerler normal dağılıma sahip olan değişkenler için ortalama±standart sapma şeklinde; normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için medyan ve birinci ve üçüncü çeyrekler parantez içinde olacak şekilde gösterilmiştir. VKİ: Vücut kitle indeksi; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; GGT: Gama-glutamil transpeptidaz; HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance; CRP: C-reaktif protein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein.

seviyelerinin yüksek olduğu, ayrıca yaş ortalamasının (47,3±7.7 ve 44.2±12.2 sırasıyla, p=0.026) da daha yüksek olduğu görüldü.

Kovaryans analizinde, ileri fibrozis grubundaki HOMA-IR açısından olan yükseklik; VKİ, yaş, cinsiyet gibi karıştırıcı faktörler düzeltilindiğinde de istatistiksel olarak anlamlı biçimde devam ediyordu.

İleri fibrozisli ve hafif fibrozisli olguların ayrımı için HOMA-IR değerlendirildiğinde, ROC analizi ile elde edilen eğri altındaki alan (AUC) 0.68 saptandı ($p=0.002$) (Şekil 1) Sensitivitesi %69, spesifitesi %64 olmak üzere HOMA-IR için optimal kesim değeri 3.32 olarak saptandı.

Tartışma

NAYKH; hepatik steatozdan (basit karaciğer yağlanması) NASH (hepatoselüler hasar ve inflamasyon ile giden yağlanma), karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma kadar giden geniş bir histolojik spektruma sahiptir.^[11] Karaciğerin basit yağlanması daha benign bir tablo iken, NASH hastalarında siroza progresyon oranı %15-25 civarındadır.^[12] Ekstedt ve ark. fibrozis evresinin, NAYKH'da hastalık spesifik mortaliteyi öngörmeye en potent veri olduğunu göstermiştir.^[13] Bu nedenle NASH ve fibrozisin erken ve hızlı tanınması, mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, insülin direncinin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve buna bağlı histopatolojik değişiklikler ile olan ilişkisini inceledik. Basit yağlanmadan NASH'e ilerledikçe

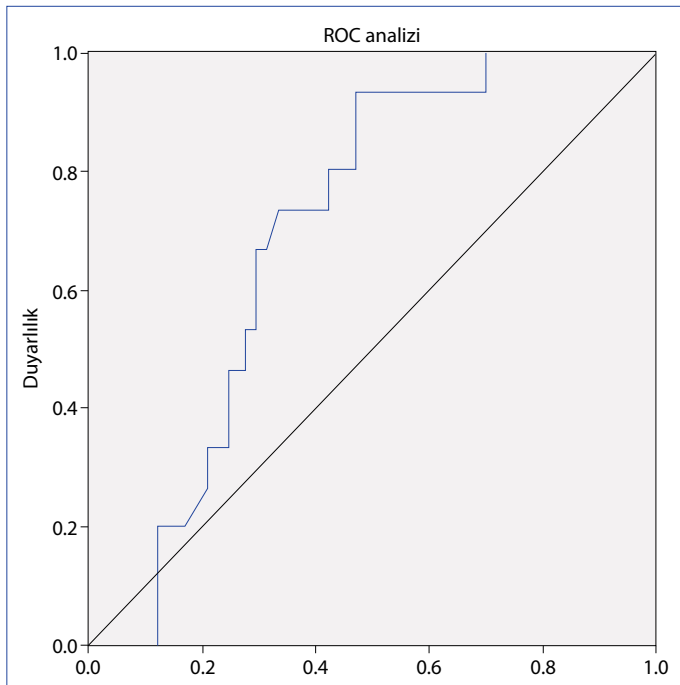


Figure 1. İleri fibrozisi olan NAYKH hastalarını, fibrozisi olmayan/hafif fibrozisi olan NAYKH hastalarından HOMA-IR değerlerine göre ayırt etmek için yapılan ROC analizi (AUC=0.68, $p=0.002$).

ve fibrozis düzeyi arttıkça insülin direncinin de istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığını saptadık. Bunun yanı sıra karıştırıcı faktörler düzeltildikten sonra HOMA-IR düzeyinin fibrozis için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterdik.

Obezite, insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi metabolik bozuklukların NAYKH ile yakından ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır; bu nedenle non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının metabolik sendromun karaciğerdeki tezahürü olduğu düşünülmektedir.^[11-13] NAYKH patogenezinde insülin direncinin, serbest yağ asitlerinin karaciğere depolanmasını sağlayarak önemli rol oynadığı düşünülmektedir.^[14-16] NAYKH prevalansındaki artışın en önemli sorumlularından birinin gelişmiş ülkelerdeki insülin direnci artışı olduğu düşünülmektedir.^[11]

Diyabetik hastaların %75'inden fazlasında NAYKH saptandığı raporlanmıştır.^[13] Paradis ve ark.^[17] karaciğerdeki stellat hücrelerinin glukoz ile inkübasyonu veya insülinin bağ dokusu büyüme faktörünün aşırı uyarılmasına sebep olarak hepatik fibroziste rolü olduğunu savunmuşlardır. Yapılan çalışmaların birçoğu insülin direncinin fibrozis için prediktif bir değeri olduğunu^[18-21] gösterirken, aksi yönde görüş bildiren çalışmalar da mevcuttur.^[22] Çalışmamız da insülin direncinin karaciğer fibrozisini öngörmeye bağımsız bir risk faktörü olduğunu destekler niteliktedir.

İnsülin direncine bağlı süregelen inflamatuvar tablonun NAYKH hastalarında inflamasyon belirteçlerinin yüksek olmasına sebep olduğunu gösteren çalışmalar vardır.^[23, 24] Bizim çalışmamızda da inflamasyon belirteçlerinden CRP'nin, NAYKH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.001$).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Daha geniş hasta grubuyla çalışılması halinde sonuçların kapsayıcılığı artacaktır. Ayrıca uzun dönem prospektif çalışmalar ile olguların takip biyopsileri ya da aralıklı FibroScan analizleri yapıldığında fibrozis progresyonu hakkında daha sağlam veriler elde edilebilir.

Sonuç olarak; bu çalışma HOMA-IR'nin karaciğer fibrozisi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Hepatik fibrozisin de NAYKH'da önemli bir mortalite belirteci olduğu günümüzde kabul edilmektedir. Bu sebeple insülin direnci yüksek NAYKH hastalarının, karaciğer biyopsisine diğer olgulara göre daha öncelikli aday olacağını söylemek olasıdır. Yüksek HOMA-IR düzeyine sahip NAYKH hastalarının daha yakın takip programlarına alınması mortalite ve morbiditenin azaltılmasında etkili olacaktır.

Açıklamalar

Etik Kurul Onayı: Çalışma Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – I.S.; Tasarım – I.S., E.G.C., N.D.; Denetleme – I.S.; Materyal – E.G.C., N.D.; Veri toplama ve/veya işleme – E.G.C., N.D.; Analiz ve/veya yorumlama – E.G.C., I.S.; Kaynak taraması – N.D.; Yazan – E.G.C., I.S.; Kritik revizyon – I.S.

Kaynaklar

- Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol* 2014;20:9330–7.
- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 2012;107:811–26.
- Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865–73.
- Söderberg C, Stål P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010;51:595–602.
- Milić S, Štimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment. *Dig Dis* 2012;30:158–62.
- Baran B, Akyüz F. Non-alcoholic fatty liver disease: what has changed in the treatment since the beginning? *World J Gastroenterol*. 2014;20:14219–29.
- Shields WW, Thompson KE, Grice GA, Harrison SA, Coyle WJ. The Effect of Metformin and Standard Therapy versus Standard Therapy alone in Nondiabetic Patients with Insulin Resistance and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH): A Pilot Trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2009;2:157–63.
- Streba LA, Vere CC, Rogoveanu I, Streba CT. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. *World J Gastroenterol* 2015;21:4103–10.
- Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. *Gut* 2010;59:1410–5.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313–21.
- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: pathologic features and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2005;22:330–8.
- McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40 Suppl 1:S17–29.
- Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547–54.
- Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005;42:987–1000.
- Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008;48:792–8.
- Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* 2005;48:634–42.
- Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, Dargere D, Parfait B, Vidaud M, et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2001;34:738–44.
- Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356–62.
- Rosso C, Mezzabotta L, Gaggini M, Salomone F, Gambino R, Marengo A, et al. Peripheral insulin resistance predicts liver damage in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2016;63:107–16.
- Svegliati-Baroni G, Bugianesi E, Bouserhal T, Marini F, Ridolfi F, Tarsetti F, et al. Post-load insulin resistance is an independent predictor of hepatic fibrosis in virus C chronic hepatitis and in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2007;56:1296–301.
- Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004;39:179–87.
- Korkmaz H, Unler GK, Gokturk HS, Schmidt WE, Kebapçılar L. Non-invasive estimation of disease activity and liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease using anthropometric and biochemical characteristics, including insulin, insulin resistance, and 13C-methionine breath test. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:1137–43.
- Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Haffner SM. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2005;54:3140–7.
- Park SH, Kim BI, Yun JW, Kim JW, Park DI, Cho YK, et al. Insulin resistance and C-reactive protein as independent risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in non-obese Asian men. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:694–8.