



Bu çalışma Creative Commons GayriTicari 4.0 Uluslararası lisansı ile lisanslanmıştır

Van Tıp Derg 30 (4):396-400, 2023
DOI: [10.5505/vtd.2023.94580](https://doi.org/10.5505/vtd.2023.94580)

Immünesüpresif Tedavi Gereksinimi Olan İzole Anti-HBc IgG pozitif Hepatit B'li Hastalarda MAFLD Varlığının Saptanması (IMMUNASH)

Detection of MAFLD in Patients with Isolated Anti-HBc IgG Positive Hepatitis B Who Need Immunosuppressive Therapy (IMMUNASH)

Çiğdem Mermutluoğlu, Mustafa Kemal Çelen

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Diyarbakır, Türkiye

Özet

Giriş: Bu çalışmada çeşitli nedenlerden dolayı immünesüpresif tedavi gereksinimi olan izole Anti-HBc IgG pozitif hepatit B hastalarında “Metabolik işlev bozukluğu ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı” (MAFLD) varlığının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: İzole Anti-HBc IgG pozitifliği olan ve romatolojik bir hastalık veya tümör gibi bir nedenden dolayı immünesüpresif tedavi gereksinimi olan 150 hastada tedaviye başlamadan önce MAFLD prospektif olarak araştırıldı. Tüm hastalar immünesüpresif tedavi öncesinde Fibrosan M530 ile taranarak “Controlled Attenuation Parameter” CAP değeri ölçüldü. Eş zamanlı olarak kan lipid düzeyi, HOMA skoru, açlık insülin ve açlık kan şekere bakıldı.

Bulgular: Immünesüpresif tedavi gereksinimi olan ve izole AntiHBc IgG pozitifliği olan bu hastaların tamamına oral antiviral tedavi başlandı. Bu çalışmaya dahil edilen tüm hastalara fibrosan M530 ile CAP ölçümü yapıldı. Fibrosan ile yapılan incelemede fibrozis: 6.05 kPa olarak değerlendirildi. Bu durum metavire göre F:0-1 olarak kabul edilmektedir. Aynı şekilde yapılan ölçümle hastalarda CAP değeri ortalaması 235.2 dB/m olarak ölçüldü. Bu durumda ortalama değeri olarak <248 dB/m altında olmasına karşın vakaların %28.1’inde MAFLD saptandı.

Sonuç: Bölgemizde bu hastalardaki ilk epidemiyolojik veri olması açısından son derece anlamlıdır. Ayrıca bu hasta grubunda MAFLD gelişimi süreci hakkındaki bağımsız faktörlerin prospektif olarak irdelenmesi ve MAFLD gelişimi üzerindeki risk faktörlerinin gösterilmesi de literatüre katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: NAFLD; hepatit B; metabolik sendrom.

Abstract

Introduction: This study aimed to investigate the existence of MAFLD in isolated Anti-HBc IgG positive hepatitis B patients who need immunosuppressive therapy for various reasons.

Materials and Methods: The presence of MAFLD was prospectively investigated before starting treatment in 150 patients with isolated Anti HBc IgG positivity who needed immunosuppressive therapy for a reason such as a rheumatological disease or tumor. All patients were scanned with Fibrosan M530 before immunosuppressive therapy and CAP value was determined. Simultaneously, blood lipid level, HOMA score, fasting insulin and fasting blood glucose were measured.

Results: Oral antiviral therapy was started in all patients who needed immunosuppressive therapy and had isolated AntiHBc IgG positivity. CAP was measured with fibrosan M530 in all patients included in this study. In the examination performed with Fibrosan, fibrosis was evaluated as 6.05 kPa. This situation is accepted as F:0-1 according to metavir. With the exact measurement, the patients' average CAP value was 235.2 dB/m. In this case, although the mean value was <248 dB/m, MAFLD was detected in 28.1% of the cases.

Conclusion: It is incredibly significant regarding being the first epidemiological data on these patients in our region. In addition, prospective investigation of the independent factors about the development of MAFLD in this patient group and the demonstration of risk factors on the development of MAFLD will also contribute to the literature.

Keywords: NAFLD; hepatitis B; metabolic syndrome.

Giriş

Yağlı karaciğer hastalığı önümüzdeki otuz yılın en önemli sağlık sorunlarından biri olmaya adaydır. Terminoloji de alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) yerini metabolik işlev bozukluğu ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığına (MAFLD) bırakmıştır. Uzak doğu çalışmalarında MAFLD prevalansı %23-26 oranında bulunurken, özellikle Japonya ve Kore’de rutin sağlık taramalarında USG bulgusu olarak %27.3 oranında karaciğer yağlanmasına rastlanmıştır. Yapılan bir

çalışmada MAFLD varlığı 1990 yılından önce %12.6 iken 1998 yılında yaklaşık 2.5 kat artış göstererek %30.3’e çıktığı görülmüştür (1-3). MAFLD tanısı; obezite, Tip II Diabetes mellitus (DM) ve metabolik bozukluk zemininde karaciğer biyopsisi, fibrosan veya Magnetik Rezonans (MR) elastografi ile saptanmış yağlı karaciğer varlığında konulmaktadır (4,5). MAFLD tanılı hastaların çoğunda bozulmuş bir lipid profili mevcuttur. Düşük HDL (High-density lipoprotein) seviyesi ve artmış trigliserit (TG), LDL (low density

*Sorumlu Yazar: Çiğdem Mermutluoğlu Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Sur, Diyarbakır, Türkiye E-mail: cigdemmermut@gmail.com Orcid: Çiğdem Mermutluoğlu [0000-0003-1836-6281](https://orcid.org/0000-0003-1836-6281), Mustafa Kemal Çelen [0000-0001-5876-2241](https://orcid.org/0000-0001-5876-2241)

lipoprotein) ve VLDL (very low density lipoprotein) seviyeleri dikkati çekmektedir (6-8). Metabolik bozukluk denilebilmesi için metabolik

bozukluğa yol açabilecek risk faktörlerinden en az ikisinin varlığı gerekmektedir (Tablo-1).

Tablo 1: Metabolik Bozukluk ile ilişkili risk faktörleri.

Bel Çevresi Ölçümü	Kafkas ırkında E/K (>102/88), Asya ırkında E/K (90/80)
Tansiyon	TA>130/85 veya Antihipertansif ilaç kullanımı
Trigliserid	>150 mg/dL veya lipid düşürücü kullanımı
HDL	<40 mg/dL (erkek), <50 mg/dL (kadın) veya lipid düşürücü kullanmak
Glukoz intoleransı	AKŞ 100-125 arası saptamak
HOMA skoru	>2.5
CRP	>20 mg/dL

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, **AKŞ:** Açlık Kan Şekeri, **HOMA:** Homeostatik Model Assesment (İnsülin direnç testi), **CRP:** C-reaktif protein.

Dünya genelinde rutin klinik pratikte ultrasonografik görüntüleme duyarlılığının azlığından dolayı vibrasyon-kontrollü trans elastografi (Fibroscan) kullanımı her geçen gün artmaktadır. MR elastografi ile steatozun saptanması son derece etkin olmasına karşın kullanım yaygınlığı çok az sayıda merkezde mevcuttur (9). Metabolik sağlık kavramı özellikle kardio-metabolik risklerin minimize edilmesi için gündeme alınmış yeni bir yaklaşımdır ve kanıta dayalı öneriler çerçevesinde oluşturulmuştur. Bu nedenle de MAFLD kriterlerinden biri artmış vücut kitle indeksi (VKİ) olarak kabul edilmiştir (10). Metabolik yönden sağlıklı ancak VKİ normal olan bireylerde metabolik risk ve kardiovasküler risk, obez olup metabolik risk taşımayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca birçok çalışmada, karaciğerde yağ birikiminin metabolik disfonksiyonun çok hassas ve erken bir belirtecini olduğu gösterilmiştir (11-13). Hepatit B geçmişi olup immunsupresif tedavi gereksinimi olan bireylerde antiviral profilaksi gerekliliği her geçen gün daha da artmaktadır. Birçok çalışmada HBsAg pozitifliği ve sitotoksik ilaç kullanımı olan lenfoma hastalarının en az yarısında HBV reaktivasyonu olduğu izlenmiştir (14). Reaktivasyonu önlemek için, profilaksi, genetik bariyeri yüksek olan antiviral tedavi seçeneklerinden biri önerilmektedir (15-18). Karaciğer ilişkili komplikasyonların önüne geçmek amacıyla multisistemik riskleri değerlendirerek MAFLD'a yönelik tarama yapmanın önemi her geçen gün artmaktadır. Tarama önerileri arasında obezite, Tip II DM ve metabolik sağlık ile ilişkili risk faktörleri gelmektedir (19). Bu çalışmada, önemli bir hastalık grubu olan izole AntiHBC IgG pozitifliği ve immunsupresif tedavi gereksinimi nedeniyle hepatit B reaktivasyonunu engellemek için oral antiviral profilaksi (OAP) başlanacak olan hastaların baseline MAFLD oranını saptamak ve

12 aylık OAP sürecinde kullanılan antivirallerin MAFLD gelişimi üzerindeki etkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

İzole Anti-HBc IgG pozitifliği olan ve herhangi bir nedenle biyolojik ajan kullanımı gibi immunsüpresif tedavi gereksinimi olan 150 hastada tedaviye başlamadan önce MAFLD varlığı prospektif olarak araştırılmıştır. Çalışma iki aşamadan oluşmaktadır. Çalışmanın ilk aşamasında bu hasta grubunda MAFLD varlığının tedavi başındaki epidemiyolojisinin saptanması amaçlanmıştır. Bu çalışmada mevcut Tip II DM, obezite veya metabolik sendromlu olan hastalarda vibrasyonlu elastografi (Fibroscan) ile CAP değeri >240 olan hastalar MAFLD olarak kabul edildi. Tablo 1'de mevcut olan risk faktörlerinden en az iki tanesine sahip olan hastalar metabolik sendrom olarak kabul edildi. Tüm hastaların immunsupresif tedavi öncesinde Fibroscan M530 ile taranarak CAP değeri saptanmıştır. Eş zamanlı olarak hastaların bel çevreleri ölçüldü. Ayrıca tüm hastalarda HBsAg, HBV-DNA, ALT, AST, kan lipid düzeyi, HOMA skoru, açlık insülin ve açlık kan şekere bakılmıştır. İzole Anti-HBc IgG pozitifliği olan ve immunsupresif tedavi gereksinimi olan hastalarda MAFLD varlığı araştırılarak bu hasta grubundaki sıklığı ortaya konmuştur. Çalışmanın ikinci ayağında ise immunsupresif tedavi gereksinimi olan izole AntiHBC IgG pozitifliği mevcut hastalarda kullanılan OAP'nin MAFLD gelişimi üzerindeki etkisinin tedavinin 6. ve 12. ayda araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmaya; Diyarbakır, Batman, Mardin, Elâzığ, Malatya, Adana, Gaziantep ve Hatay illerinden hastalar dahil edilmiştir. Immunsupresif tedavi alacak hastaların başlangıç döneminde taramaları yapılmış olup, çalışmanın devamında tedavinin 6. ve 12.ayında fibroscan ile taraması yapılacaktır. Hasta verilerinin girişi excel

üzerinden sağlanmıştır. Fibroscan çekimleri aynı cihaz ve aynı kullanıcı tarafından yapıldı. OAP olarak Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) (n:60), Tenofovir alafenamid fumarat (TAF) (n:20) ve Entekavir 0.5 mg (n:70) tedavi alacak olan hastaların analizleri yapılacaktır. Çalışmaya katılan tüm hastaların onamı alındı.

Etik onam: Bu çalışmanın etik kurulu Dicle Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar etik kurulundan 28.02.2023 tarih ve 110 sayı numarası ile alınmıştır.

İstatiksel analiz: Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Bu çalışmada çalışmamızın ön bulguları olmasından dolayı tanımlayıcı istatistikler verildi.

Bulgular

Bu çalışmaya dahil edilen hastaların 32'sinde yaş ortalaması 46.56 olup vakaların %65.6'sı erkekti. Vakaların tamamında Anti-HBc IgG pozitif olup, hiçbir hastada HBVDNA pozitifliği ve HBsAg pozitifliği saptanmadı. Vakaların tamamı romatizmal, dermatolojik, onkolojik veya hematolojik bir sebepten dolayı biyolojik ajan gibi immunsupresif tedavi gereksinimi oluşturan hastalardan oluşmaktadır. Vakaların 1/3'ü kırsalda yaşamaktadır. Ulusal ve uluslararası rehbelere göre hepatit B profilaksi gereksinimi olan bu hastaların tamamına tedavi öncesi MAFLD ve/veya NASH durumunun ortaya konması için CAP skoruna bakıldı. CAP skoru her metredeki desibeli ölçerek 100-400 dB/m şeklinde bir ölçüm ile yağ oranını vermektedir. Yapılan ölçüm sonucuna göre CAP>248 dB/m olan hastalar MAFLD olarak değerlendirildi. Değerlendirilmeye alınan hastaların %28.1'inde MAFLD saptandı. Bu hastaların tamamına oral antiviral tedavi başlandı. Oral antiviral olarak TDF, entekavir 0.5 mg veya TAF başlandı. Geçirilmiş bir hepatit B hikayesi olan hastalarda izole Anti-HBc IgG pozitifliği olmasına karşın HBsAg ve HBVDNA pozitifliği saptanabilmektedir. Bu hastaların hiçbirinde hepatit B açısından bir karaciğer hasarı görülmemiştir. Fibroscan ile yapılan incelemede fibrozis: 6.05 kPa olarak değerlendirildi. Bu durum metavire göre F:0-1 olarak kabul edilmektedir. Aynı şekilde yapılan ölçümle hastalarda CAP değeri ortalaması 235.2 dB/m olarak ölçüldü. Bu durumda ortalama değeri olarak <248 dB/m altında olmasına karşın vakaların %28.1'inde MAFLD saptanmıştır. Hastalarda ortalama VKİ 25.2/m² olarak hesaplanmıştır. Hastaların ortalama ALT düzeyi 20.96 IU/L, AST düzeyi 18.83 IU/L

ve trombosit değeri 329.000 /mm³ olarak ölçüldü. Vakaların %9.6'sında Tip II DM mevcuttu. Vakaların %10.2'sinde hipertansiyon saptandı. Hipertansiyonu olan vakaların %33.3'ünde antihipertansif ilaç kullanımı mevcut. Vakaların %6.4'ünde trigilserid seviyesi>150 mg/dL olup sadece bir vakada statin kullanımı mevcuttu. Vakaların %9.6'sında HDL<40 mg/dL idi. Glikoz intoleransı tüm hastaların %21.8'inde rastlandı. İnsülin direncinin hesaplanması için HOMA skoru kullanıldı. Vakaların %15.6'sında HOMA skoru >2.5'üzerinde hesaplandı. Vakaların hiçbirinde CRP düzeyi >20 mg/dL üzerinde saptanmadı. Hastalara OAP olarak başlandı. Vakaların %53.1'ine entekavir 0.5 mg, % 31.2'sine TDF ve %15.7'sine de TAF, fibroscan çekimi sonrasında başlandı.

Tartışma

Kronik hepatit B dünyada hala önemini koruyan, karaciğer sirozuna ve karaciğer kanserine yol açabilen önemli bir hastalıktır. İzole Anti-HBc IgG pozitifliği, HBsAg negatif ve HBV-DNA negatif olan ve geçirilmiş HBV enfeksiyonunu gösteren önemli bir hasta grubudur. Bu hasta grubunda immunsupressif tedavi ile "HBV reaktivasyonu" ihtimaline karşın OAP önerilmektedir. Ülkemizde 'Sağlık Uygulama Tebliği' gereği kronik hepatit B tedavisine başlanmadan önce karaciğer biyopsisi ve biyopsi sonucundaki fibrozis ve HAI değerine göre tedavi kararı hekim tarafından verilmektedir. Ancak immunsuprese hastalarda uygulanan profilaksi tedavilerinde karaciğer biyopsisi olmaksızın, HBsAg negatif ve AntiHBc IgG pozitif olması durumunda bile OAP önerilmektedir. Noninvazif bir işlem olan fibroscan, vibrasyonlu elastografi ile hem karaciğerin sertliğini hem de metre başına desibel ölçümü ile karaciğerdeki yağ oranını saptamaktadır. Çalışmamıza dahil olan hastaların tamamında immunsupressif tedavi gereksinimi olup tüm hastalara HBV reaktivasyonunu önlemek amacıyla OAP başlanmıştır. MAFLD ilişkili NASH gelişimi önümüzdeki otuz yılda her geçen gün önemini daha da artıracaktır. Artan obezite ve Tip II DM riski ile son dönemde adını daha sık duyduğumuz metabolik sendrom da önemli bir risk oluşturmaktadır. Bir meta-analizde değerlendirilen 239 prospektif çalışmada, artmış VKİ'ye sahip bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksek mortalitenin olduğu gösterilmiştir (20). Ancak normal VKİ'ye sahip bireylerde de MAFLD riski mevcuttur. Bu nedenle Tip II DM ve obezitenin yanında üçüncü bir faktör olarak "Metabolik Bozukluk" kavramı yerleştirilmiştir. Metabolik bozukluğa bağlı risk faktörlerinde bel

çevresi dışında altı farklı risk faktörü de bulunmaktadır. Bu durum obez olmayanlarda da MAFLD olasılığının önemini göstermektedir (21). Çalışmamızda hastaların ortalama VKİ 25.2 /m² olarak hesaplanmıştır. Rastogi ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada karaciğer biyopsisi ile değerlendirilen steatozu olan VKİ<23 kg/m² olan veya VKİ>25 kg/m² olan hastalar arasında steatozis açısından anlamlı bir fark saptanmadığı görülmüştür. Bu durum obez olmayanlarda da MAFLD ve non-alkolik steatohepatoz (NASH) riskini ortaya koymuştur (22). Bizim çalışmamızda hastaların %28.1'inde MAFLD saptandı. MAFLD/NASH yönetimindeki en önemli tedavi yaklaşımlarından biri hayat tarzını değiştirmektir. Akdeniz tarzı beslenmek, kilo kontrolü ve egzersiz hayat tarzı değişimindeki en önemli noktadır. Hayat tarzını değiştirmenin dışında da farklı tedavi seçenekleri mevcuttur. E vitamini, piogilitazone, GLP-1 agonisti, DPP-IV inhibitörü ve SLT2 inhibitörü gibi medikal seçenekler de mevcuttur. Yeni tedavilere yönelik birçok faz çalışması da devam etmektedir (23,24). Bu çalışmanın amacı, izole AntiHbc IgG pozitifliği olan ve immunsupressif tedavi gereksinimli Hepatit B hastalarının 0. gününde MAFLD oranını belirlemek ve karaciğer fibrozisi ile karşılaştırmaktır. Eş zamanlı olarak OAP başlanan hastalarda fibroscan ölçümünü 6. ve 12. ayda belirleyerek baseline ile karşılaştırmak ve kullanılan OAP türüne göre gelişen CAP değeri üzerindeki faktörleri belirlemektir. CAP düzeyindeki düşük değişiklikler bile MAFLD ve NASH konusunda önemli prediktif anlamlılık sağlayacaktır. Çalışmamızın erken bulgularına göre Fibrozisi: 0-1 (metavir) olan hastaların %28.1'inde MAFLD saptandı. MAFLD saptanan bu hastalarda steatoz gelişmesi ve fibrozisin artacağı ön görüşü önümüzdeki 30 yılda gelişecek olan MAFLD/NASH riski için önemli bir prediktif değer olarak kabul edilebilecektir.

Çalışma kısıtlılıkları: Bu çalışma, altı ay ve bir yıllık takip sonuçlarının araştırılacağı İMMUNASH çalışmamızın yalnızca erken bulgularının değerlendirildiği ön çalışma analizinin sonuçlarıdır. Altı ve on ikinci aylarda bu bulgularla karşılaştırılarak detaylı analiz sonuçları verilecektir.

Sonuç

Bu çalışmada karaciğer fibrozisi düşük oranda görülmesi beklenen bir sonuç olmasına rağmen, immunsupresif tedavi gereksinimi olup izole Anti-Hbc IgG pozitifliği olan ve HBV reaktivasyonunu engellemek için oral antiviral başlanacak hastaların %28,1'inde MAFLD varlığı dikkat çekmektedir. Bölgemizde bu hastalardaki ilk epidemiyolojik veri

olması açısından son derece anlamlıdır. Ayrıca bu hasta grubunda MAFLD gelişimi süreci hakkındaki bağımsız faktörlerin prospektif olarak irdelenmesi ve MAFLD gelişimi üzerindeki risk faktörlerinin gösterilmesi de literatüre katkı sağlayacaktır.

Etik onam: Bu çalışmanın etik kurulu onay koordinatör merkez olan Dicle Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar etik kurulundan 28.02.2023 tarih ve 110 sayı numarası ile alınmıştır.

Çıkar çatışması: Yazarlar çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması belirtmemektedir.

Finansal destek: Bu çalışma Abdi İbrahim İlaç A.Ş tarafından desteklenmiştir.

Yazar Katkıları: Konsept (MKÇ), Tasarım (ÇM, MKÇ), Veri analizi (MKÇ), Literatür Taraması (ÇM), Yazma - Orijinal Taslak (ÇM), Yazma-İnceleme ve Revizyon (ÇM, MKÇ).

Kaynaklar

1. Laurens A. van Kleef, Hannah S.J. Choi, Willem P. Brouwer, Bettina E. Hansen, Keyur Patel, Robert A. de Man, Harry L.A. Janssen et al. Sonneveld. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease increases risk of adverse outcomes in patients with chronic hepatitis B. JHEP Reports 2021; 3: 1-7.
2. Jeong EH, Jun DW, Cho YK, Choe YG, Ryu S, Lee SM, et al. Regional prevalence of non- alcoholic fatty liver disease in Seoul and Gyeonggi-do. Korea Clin Mol Hepatol 2013; 19: 266-272.
3. Kojima S, Watanabe N, Numata M, Ogawa T, Matsuzaki S. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. J Gastroenterol 2003; 38: 954-961.
4. Méndez-Sánchez, N., Bugianesi, E., Gish, R. G., Lammert, F., Tilg, H., Nguyen, M. H., et al. Global multi-stakeholder endorsement of the MAFLD definition. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022; 7: 388-390.
5. Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D & Torimura, T. MAFLD: renovation of clinical practice and disease awareness of fatty liver. Hep Res 2022; 52: 422-432.
6. Chan, K. E., Koh, T. J. L., Tang, A. S. P., Quek, J., Yong, J. N., Tay, P., et al. Global prevalence and clinical characteristics of metabolic-associated fatty liver disease: a meta-analysis and systematic review of 10 739 607 individuals. J Clin Endoc Metab 2022; 107: 2691-2700.

7. Vekic, J., Zeljkovic, A., Cicero, A. F. G., Janez, A., Stoian, A. P., Sonmez, A., et al. Atherosclerosis development and progression: the role of atherogenic small, dense LDL. *Medicina* 2022; 58: 299.
8. Sarin SK, Kumar M, Eslam M, George J, Al Mahtab M, Akbar SMF, et al. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 167-228.
9. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver Stiffness Measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019; 156: 1717-1730.
10. Araujo J, Cai J, Stevens J. Prevalence of optimal metabolic health in American adults: national health and nutrition examination survey 2009- 2016. *Metab Syndr Relat Disord* 2019; 17: 46-52.
11. Ampuero J, Aller R, Gallego-Duran R, Banales JM, Crespo J, GarciaMonzon C, et al. The effects of metabolic status on non-alcoholic fatty liver disease-related outcomes, beyond the presence of obesity. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 1260-1270.
12. Cho YK, Kang YM, Yoo JH, Lee J, Park JY, Lee WJ, et al. Implications of the dynamic nature of metabolic health status and obesity on risk of incident cardiovascular events and mortality: a nationwide population-based cohort study. *Metabolism* 2019; 97: 50-56.
13. Bril F, Barb D, Portillo-Sanchez P, Biernacki D, Lomonaco R, Suman A, et al. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2017; 65: 1132-1144.
14. Wani, M. A., Sodhi, J. S., Yattoo, G. N., Shah, A., Geelani, S., Zargar, S. A., et al.(2020). Clinical Profile and Efficacy of Antivirals in Hepatitis B Virus Reactivation, in Patients With Cancer Receiving Chemotherapy. *J Clin Exp Hepatol*. 2020, 10(6), 590–598.
15. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27(4):605-611.
16. Lau G, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, Cheung M, Zhang HY, Lie A, Ngan R, Liang R. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1742-1749.
17. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT, American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148(1):215-219.
18. George Lau, Ming-Lung Yu, Grace Wong and all. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. *Hepatol Int*. 21; 15: 1031-1048.
19. Kaya E, Yilmaz Y. Metabolic-associated Fatty Liver Disease (MAFLD): A Multi-systemic Disease Beyond the Liver. *J. Clin Transl Hepatol*. 2022; 10(2): 329-338.
20. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzalez AB, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet* 2016; 388: 776-786.
21. Chen F, Esmaili S, Rogers G, Bugianesi E, Petta S, Marchesini G, et al. Lean NAFLD: a distinct entity shaped by differential metabolic adaptation. *Hepatology* 2020; 71(4): 1213-1227.
22. Rastogi A, Shasthry SM, Agarwal A, Bihari C, Jain P, Jindal A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease-histological scoring systems: a large cohort single-center, evaluation study. *APMIS* 2017; 125: 962-973.
23. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 722-728.
24. Jeong EH, Jun DW, Cho YK, Choe YG, Ryu S, Lee SM, Jang EC. Regional prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Seoul and Gyeonggi-do. *Korea Clin Mol Hepatol* 2013; 19: 266-272.