

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
4. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA
YAĞLANMA DERESESİNİN METABOLİK SENDROM VE
İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık tezi)

Tez danışmanı : Doç. Dr. Laika Döküm Karabulut

Dr. Mahmut Altındal

İstanbul – 2008

ÖNSÖZ

Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimi Uz. Dr. Hayri Özgüzel'e teşekkürlerimi sunarım.

Engin mesleki tecrübesi ve bilgi birikimi yanında hoşgörü ve şefkatini hiçbir zaman asistanlarından esirgemeyen, meslek ahlakı ve etik açıdan eşine az rastlanır bir değer olan, yanında çalışmış ve kendisini tanımış olmaktan büyük onur ve gurur duyduğum değerli hocam Doç. Dr. Laika Döküm Karabulut 'a minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince katkılarını ve yardımlarını benden esirgemeyen şef yardımcımız Uzm. Dr Bilgivar Kaya'ya, servisimiz uzman hekimleri Dr. Bilal Uğurlukişi, Dr Vedat Çelik, Dr. Yaşar Yoğun, Dr Arif Acar, Dr. Melek Özer, Dr. Şükrü Bican Özbal ve Dr. Ferhan Mantar'a, Dr. Serkan İpek, Dr.Eylem Özgün Çil 'e, asistan arkadaşlarım Cumali Karatoprak, Deniz Arslan, Asım Esenkaya, Sibel Hamarat, Zeynep Tuba Duman, Fatma Aydoğan, Şeyda Gülenay, Fatmanur Otmar, Tuba Özger, Ömer Teber, Ece Gürsoy Bener, M. Hanefi Kılıçarslan ve Servet Yolbaş'a teşekkürü borç bilirim.

En iyi şekilde yetişmem için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan babam Ayhan Altındal, annem Necla Altındal'a ve kardeşlerime, her zaman yanımda olan sevgili eşim Şermin Altındal 'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---------------------------|----|
| 1. GİRİŞ..... | 4 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 5 |
| 3. MATERYAL VE METOD..... | 21 |
| 4. BULGULAR..... | 23 |
| 5. TARTIŞMA..... | 37 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖZET..... | 43 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 45 |

1. GİRİŞ

Klinik hepatolojide nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına (NAFLD) ilgi giderek artmaktadır. Yakın tarihte ABD 'de yapılan çalışmalar Amerikan populasyonunda karaciğer enzim yüksekliği vakalarının % 80 'inin NAFLD 'a bağlı olabileceğini ve her Amerika'lı dört veya beş yetişkinden bir tanesinde aslında NAFLD olduğunu göstermiştir. Benzer veriler İtalyan ve Japon populasyonlarında da mevcuttur. Vakaların çoğunda NAFLD daha ciddi karaciğer hastalıklarına progresyon göstermese de NAFLD olan hastaların %20 - 30 'unda nonalkolik steatohepatit (NASH) varlığına işaret eden fibroz ve nekroinflamasyon gibi histolojik bulgular mevcuttur. Bu hastalarda siroz, terminal karaciğer yetersizliği ve hepatoselüler karsinom gelişme riski yüksektir.

NAFLD en sık obezite, diyabet, dislipidemi ve insülin direnci gibi metabolik sendrom komponentleriyle ilişkilidir. Daha önceden insülin direnci sendromu olarak ta anılan bu sendromun sınırları uzun süre tam olarak çizilmeden kalmıştır. Sadece, yakın tarihte Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization) ve uluslararası derneklerin kılavuzları kullanılarak, The Third Report of National Cholesterol Education Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III [ATP III]) beş farklı risk faktörünün (santral obesite, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL seviyesi ve hiperglisemi) kombinasyonuna dayanan bir metabolik sendrom tanımlaması yaptı. Bu risk faktörleri klinik pratikte kolayca ölçülebilmekte olup epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilirler.

Metabolik sendrom genel populasyonda ırk, yaş ve cinse bağlı farklılıklar göstermekle birlikte yüksek oranda görülür (yaklaşık % 22). Metabolik sendrom kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artırır . Tip II diyabetlilerde metabolik sendrom sık görülür ve bu durum kronik komplikasyon gelişme riskini etkiler.

Bu çalışmanın amacı nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında yağlanma derecesinin metabolik sendrom komponentleri ve insülin direnciyle ilişkisinin ortaya konmasıdır .

2. GENEL BİLGİLER

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) son dönem karaciğer hastalığına progresyon gösterebilen ve her geçen gün önemi daha da fazla fark edilen klinik ve patolojik bir durumdur. Patolojik özellikleri alkolik karaciğer hasarına benzer olsa da, bu bulgulara alkol kullanmadıklarını ifade eden bireylerde de rastlanmaktadır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı basit komplikasyonsuz yağlanmadan steatohepatit, ilerlemiş fibroz ve siroza kadar yayılan geniş bir karaciğer hasarı spektrumunu içerir (1). Nonalkolik steatohepatit (NASH) NAFLD spektrumu içinde içinde bir evreyi temsil eder ve histopatolojik olarak Mallory cisimcikleri veya fibroz varlığına bakılmaksızın steatoz yanında sıklıkla lobüler dağılımlı nekroinflamatuvar aktivite ile karakterizedir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı hepatitle birlikte veya hepatit olmadan ilaçlar, hepatotoksinler, gastrointestinal cerrahi, bazı metabolik ve genetik hastalıklara sekonder yağlanmadan ayırt edilmelidir. NAFLD teşhisinde yağlanmayla gidebilen viral, otoimmün, metabolik ve herediter karaciğer hastalıkları ve alkol kullanımının da dışlanması gerekir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik önemi, genel popülasyondaki yaygınlığından ve siroz ve karaciğer yetersizliği gelişme riskinden kaynaklanmaktadır.

NAFLD, obezite, hiperlipidemi, diyabet ve insülin direnci gibi metabolik sendrom unsurlarıyla sıklıkta birlikte bulunur (1,2). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların % 90 'ında metabolik sendrom kriterlerinden en az birisi vardır. Metabolik risk faktörlerinin sayısı ve ciddiyeti arttıkça metabolik sendrom görülme sıklığı da artar (3). NAFLD farklı ülkelerde genel popülasyonun yaklaşık % 10 - 24 'lük kesimini etkiler. NAFLD prevalansı obez bireylerde 4-6 kat artmakta ve % 57,5 - % 74 'e kadar yükselmektedir (4,5). NAFLD çocukların % 2,6' sını etkilemekte, bu oran obez çocuklarda % 22,5 - % 52,8 'e yükselmektedir. Diğer sebepler dışlandıktan sonra, NAFLD asemptomatik transaminaz yüksekliğinin % 42 – 90 oranında sebebidir.

Obezite derecesiyle NAFLD prevalansı ve ciddiyeti arasında doğru orantılı bir ilişki mevcuttur (6). Hastanın obezitesi ne derecede olursa olsun tip II diyabetes mellitus NAFLD prevalansını ve ciddiyetini artırmaktadır. Santral obezite, beden kitle indeksi

(BMI) normal olan bireylerde dahi NASH için önemli bir risk faktörüdür (7). NAFLD her yaş grubunda ve hemen her ırkta görülebilen bir hastalıktır. Bazı yayınlar kadınlarda bazıları erkeklerde daha sık görüldüğünü bildirmiştir (8). Daha da fazlası yukarıda belirtilen NAFLD ilgili risk faktörlerinin hiçbirisini taşımayan NAFLD tanılı hastalara sıklıkla klinikte rastlanmaktadır. Angulo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 144 adet biyopsi ile gösterilmiş nonalkolik steatohepatit vakasının % 29 'unda obezite, diyabet veya herhangi bir lipid bozukluğu saptanmamıştır (9).

NAFLD olan hastaların çoğu teşhis sırasında semptomsuzdur. Kriptojenik sirozlu hastalardaki klinik ve demografik özelliklerin çoğu NAFLD olan hastalarla örtüşmektedir. Bu yüzden sebebi bilinmeyen siroz olarak teşhis edilmiş bir çok hastada siroz nedeni olarak daha önceden fark edilmemiş NAFLD olması muhtemeldir (10). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda en sık rastlanılan laboratuvar bulgusu hafif yada orta derecede aminotransferaz (ALT , AST) yüksekliğidir. AST / ALT oranı NAFLD ile alkolik karaciğerin ayırıcı tanısında yardımcı olur (11). Bir çok NAFLD hastasında AST / ALT oranı birden küçüktür, ancak bu oran karaciğer hastalığı siroza ilerledikçe yükselir ve NAFLD' ın sirotik dönemde teşhisi açısından geçerliliğini kaybeder. Hipoalbuminemi, artmış serum bilirubini ve uzamış protrombin zamanı ilerlemiş hastalığı gösterir. NASH tanılı hastaların yarısında serum ferritin düzeyi, % 6- 11 'inde transferin saturasyonu yükselir. Hepatik demir indeksi ve hepatik demir konsantrasyonu normaldir. Teşhiste ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (CT) görüntülemeleri faydalıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) fokal yağlanmayı metastazlardan ayırmada faydalıdır.

NAFLD histolojik olarak alkol kullanımına bağlı karaciğer hasarından ayırt edilemez (12). Karaciğer biyopsi bulguları steatoz, miks iltihabi hücre infiltrasyonu, hepatositlerde balonlaşma ve nekroz, glikojen çekirdek, Mallory hiyalin cisimcikleri ve fibrozdur. Steatoz sıklıkla büyük damlacıklar veya makroveziküler yağlanma şeklinde olup Mallory hiyalin cisimcikleri ve fibroz gibi genellikle 3 no'lu asinar zona yerleşmiştir(1,13). Fibroz saptanması, ilerlemiş ve ciddi karaciğer hasarı varlığını gösterir ve teşhis sırasında NAFLD olan hastalarda % 67 oranında bulunur. NAFLD sonucu gelişen fibrozun karakteristik özellikleri vardır. Kollajen ilk önce santral ven çevresinde perivenüler boşluğa ve perisinüzoidal bölgeye yerleşir. NAFLD 'da progresif hasar santral – portal ve porta – portal septa oluşması ve sirozla sonuçlanır. Ciddi hepatik fibroz hastaların % 25 'inde, yerleşmiş sirozsa % 14 'ünde saptanmaktadır. Sirozlu hastalarda steatoz ve nekroiltihabi

aktiviteye rastlanmayabilir. NASH teşhisinde gerekli minimal bulguların ne olduğu konusunda tam bir uzlaşma henüz mevcut olmamakla birlikte steatoz, mikso-çökecekli hücre infiltrasyonu, nükleer ve / veya polimorf hepatositlerde balonlaşma ve fokal nekroz alanlarının birlikte bulunması NASH ' ın histolojik tanısı için gereklidir. Hepatositlerde en sık trigliserit şeklinde lipid birikmesi NASH gelişiminde en önemli safhadır. Lipid birikmesine (steatoz) yol açan primer metabolik bozukluk tam olarak anlaşılammış olsa da insülin direncinin, hepatik lipid metabolizmasında lipidlerin hücre içine alınması, sentez, yıkım veya sekresyon fazlarındaki değişikliklerde rolü olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci NAFLD hastalarında en sık rastlanılan durumlardan biridir. Steatotik karaciğer çeşitli etkenlerin hasar verici etkilerine karşı daha hassastır. Bu durum araştırmacıların basit komplikasyonsuz steatozdan steatohepatit ve ilerlemiş fibroza ilerleyişin sebebi olarak "iki vuru (two hits)" hipotezini ileri sürmelerine yol açmıştır (14,15). İlk vuru temelde insülin direnci olup hepatositlerde yağ birikmesine yol açar ve çoğunlukla reaktif oksijen türevlerinden oluşan ikinci vuruyla lipid peroksidasyonu, sitokin üretimi ve Fas ligand indüksiyonu gerçekleşir. Adipositokinler (tümör nekroz faktörü- α [TNF- α], leptin, adiponektin), mitokondriyel disfonksiyon, bakteriyel endotoksin ve vasküler bozukluklar nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olgularında hepatik inflamasyon ve fibrozdan sorumlu tutulmuşlardır (16). Oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu steatoz gelişimi ve karaciğer hasarının ileri evrelerine progresyonunda anahtar faktörlerdir (17-19). Bu yüzden insülin duyarlılığını artıran ve antioksidan kimyasalları artıran ilaçlar NASH tanımlı hastaların tedavisinde faydalı olabilirler.

NAFLD genellikle asemptomatik aminotransferaz yüksekliği, radyolojik olarak yağlı karaciğer bulguları ve açıklanamayan persistan hepatomegalisi olan bireylerde şüphelenilen bir hastalıktır. Teşhiste alkol bağımlılığı anamnezinin dışlanması için her türlü çaba gösterilmelidir. Bununla birlikte NAFLD tanısını spesifik olarak koyduracak klinik ya da biyokimyasal parametreler mevcut değildir. AST / ALT oranı alkolik yağlı karaciğer hastalığını NAFLD'dan ayırmada kullanılsa da karaciğer testlerinin teşhiste, basit yağlanmayı NASH'dan ayırmada prediktif değeri düşüktür. Görüntüleme yöntemleri karaciğerde yağlı infiltrasyonun varlığı ve miktarı konusunda faydalı olsa da karaciğer hasarının derecesini ölçmede kullanılamazlar. Bu nedenle bir kez diğer karaciğer hastalıkları ekarte edildiğinde, NASH klinik şüphesi sadece karaciğer biyopsisi ile doğrulanabilir. Genel popülasyonda bayanlarda 20 g, erkeklerde 30 g 'a kadar alkol kullanımının hepatotoksik olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden bu derecede ya da daha fazla

miktarda alkol kullanmadığını iddia eden bireylerde anamnezin mutlaka doğrulanması gerekir.

Deneyimli bir patolog tarafından incelenen karaciğer biyopsisi esansiyel bir teşhis yöntemidir. Ancak NAFLD için efektif bir medikal tedavinin henüz bulunmaması, sadece teşhisin doğrulanması amacıyla karaciğer biyopsi yapılması durumunda anlaşılabilir bir rahatsızlık yaratmaktadır. Bununla birlikte karaciğer biyopsisi prognostik bilgi vermesi açısından en duyarlı ve spesifik yöntemdir. Buna ek olarak karaciğer biyopsisi medikal tedavinin etkisini değerlendirmede faydalı olabilmektedir.

NAFLD 'da prognoz karaciğer biyopsisinde bulunan karaciğer hasarının derecesiyle ilgili görünmektedir. Beş farklı seride 257 NAFLD hastasından 54 'üne biyopsi yapılmış ve ortalama 3,5 – 11 yıl izlenmişlerdir. Bu hastalardan % 28 'inde ilerleyici karaciğer hasarı görülmüş, % 59 'unda temelde bir değişiklik olmamış, % 13 'ünde karaciğer hasarında tam iyileşme veya kısmi düzelme görülmüştür. Birkaç vakada steatozdan steatohepatite, ilerlemiş fibroz veya siroza gidiş gözlenmiştir. İzlem süresince 26 ölümden iki tanesi karaciğerle ilişkili olup bunlardan bir tanesi hepatoselüler kanser gelişimiyle ilgilidir (1). Buradan açıkça anlaşıldığı üzere, NAFLD hastalarının bir kısmı tamamen selim bir seyir izlerken diğer bir kısmında hastalık siroz ve komplikasyonlarına ilerlemektedir.

NAFLD spektrumu içinde en iyi prognoz karaciğer biyopsisinde basit yağlanmada görülmekte olup biyopside steatohepatit ve ilerlemiş fibroz bulguları daha kötü bir prognoza işaret eder (20). Bir çalışmada, karaciğer fibrozunun ilerleyişi sadece karaciğer biyopsilerinde nekroiltihabi bulgular olan hastalarda görülmüştür (21). Diğer bir çalışmada NAFLD olan hastalarda karaciğere bağlı ölümler ortalama 8.3 yıllık bir gözlem sonunda tüm ölüm nedenleri arasında kansere bağlı ölümlerden sonra ikinci sırada yer almıştır (22). Karaciğere bağlı ölümler NASH olanlarda olmayanlara göre daha fazla bulundu ve bu durum NASH olanlarda siroz sıklığının olmayanlara göre daha fazla olmasıyla açıklandı. Yine 106 adet histolojik olarak nonalkolik steatohepatit tanısı konulmuş hastanın ortalama 4,3 yıl izlendiği başka bir çalışmada bu hastaların üçte birinde karaciğer fibrozunun progresyon gösterdiği ve progresyonla obezite ve vücut kitle indeksinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (23). Bununla birlikte nonalkolik steatohepatitin stabil seyrettiği çalışmalar da mevcuttur. Örnek olarak biyopsi ile gösterilmiş nonalkolik

steatohepatiti olan 62 hastanın ortama 8 yıl klinik ve histolojik olarak izlendiği bir çalışmada progresif kronik karaciğer hasarı geliştiğine dair kanıt bulunamamıştır (24).

NAFLD gelişimini engelleyici ölçütlere ilişkin henüz çalışmalar mevcut değildir. Bununla birlikte insülin direncinin gelişimini ve klinik bulgularının ortaya çıkışını engelleyen girişimlerin NAFLD gelişimini de önlemesi beklenmektedir (25). NAFLD tedavisi, tipik olarak birlikte bulunan durumların tedavisini ve potansiyel hepatotoksik ilaçların kesilmesini içerir. Diabet ve hiperlipidemisi olanlarda iyi metabolik kontrol her zaman önerilir ancak NAFLD 'ın geri döndürülmesinde nadiren etkilidir. Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde kilo verilmesi hemen her zaman aminotransferaz seviyelerinde düşüşe neden olur. Yağlı infiltrasyonun derecesi bir çok hastada kilo kaybıyla azalır ancak nekroinflamasyon ve fibroz kontrolsüz kilo kaybıyla daha da kötüleşebilir. Hastanın kilo kaybı sırasında karaciğer hasarının durumunun takibinde görüntüleme yöntemleriyle yağlanma derecesinin takibi veya aminotransferaz seviyesinin takibi genellikle yetersizdir ve takipte biyopsi gerekir.

Hızlı kilo kaybı NASH tablosunu daha da ağırlaştırabildiğinden, tedavide kilo kaybından bağımsız olarak karaciğer hasarını direkt olarak azaltan ya da tersine çeviren ilaçların kullanımı diğer bir alternatiftir. Farmakolojik tedavi, kilo veremeyen, kilo veren ancak kilo kaybını muhafaza edemeyen, diyabet ve obesite gibi NAFLD ile sıklıkta birlikte bulunan risk faktörleri olmayan hastalarda özellikle faydalı olabilir. Pilot çalışmalarda denenen gemfibrozil, ursodeoksikolik asit, N-asetil sistein ve insülin duyarlılığını artıran ilaçlardan (tiyazolidinediyon, metformin) elde edilen sonuçlar cesaret vericidir (26-28). Yakın tarihte antioksidan tedavilerle yapılan çalışmalardan da faydalı sonuçlar bildirilmiştir (29,30). Ancak bu tedavi modelleriyle yapılan çalışmalarda biyokimyasal iyileşme gösterilmişse de pek çoğunda histolojik gidişle ilgili bilgiler mevcut değildir. Bu nedenle tedavilerin etkinliğini değerlendirmede izlem süresi uzun, klinik olarak açıkça belirtilmiş sonlanma noktaları olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son dönem nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bir hastada, karaciğer transplantasyonu hayat süresini uzatıcı bir tedavi alternatifidir, ancak NAFLD transplantasyondan sonra erken dönemde nüks edebilir ve steatozdan steatohepatite hızla ilerleyebilir (31).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı önemi giderek artan kronik bir karaciğer hastalığıdır. Son yıllarda bu hastalığa olan ilginin artması NAFLD hakkında bilgilerimizin artmasına ve bu hastalığın daha da fazla fark edilmesine yol açmıştır. Hastalığın doğal seyrinin daha iyi tanımlanması, patogenezin detaylı bir biçimde aydınlatılması ve etkili tedavi yöntemlerinin bulunması için gelecekte daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

İnsülinin Metabolik Etkileri

İnsülin pankreasın langerhans adacıklarındaki B hücrelerinden salgılanır. 21 aminoasit içeren A ve 30 aminoasit içeren B peptit zincirlerinden oluşur (32).

Tüm doku hücrelerinin mebranlarında insülin reseptörleri bulunur (33). İnsülinin etkisi, insülinin hedef hücre membranı yüzeyindeki bir reseptöre bağlanmasıyla başlar. İnsülin reseptörlerinin, hücre dışı bölgeye uzanan alfa ve daha çok stoplazmik bölgede olan beta alt ünitelerinden oluşan membran glukoproteinleri oldukları gösterilmiştir. B alt ünitesindeki tirozin kinaz reseptöre insülin bağlanmasıyla aktifleşir ve B alt ünitesi otoposforilasyona uğrar. Bu olayın sonucu olarak bu aktive olmuş kompleks, insülin reseptör substrat -1 (IRS - 1) ve insülin reseptör substrat - 2 (IRS - 2) 'den başlamak üzere 9 adet hücre içi substrat ağını fosforilasyona uğratar (34). Aktifleşmiş substratların her biri, glukoz transportunda artışa, artmış glukojen ve lipid sentezine ve diğer metabolik yolların uyarılmasına yol açan ve insülin sinyalizasyonunu yayan hücre içi substratları fosforilasyona uğratan, tanımlanmış 7 adet fosfatidil inositol-3-kinaz formundan bir tanesinin aktivasyonuna yol açar.

Hücre membranları glukoz gibi hidrofilik moleküllere geçirgen olmadığından glukozu iki katmanlı lipid tabakadan sitosol içerisine geçirebilmek için taşıyıcı proteinlere ihtiyaç duyarlar. Bu proteinler GLUT 1, GLUT 2, GLUT 3, GLUT 4 VE GLUT 5 olarak adlandırılır. GLUT 1 tüm insan dokularında bulunur. Glukoza afinitesi yüksektir ve glukoz konsantrasyonlarının relatif olarak düşük olduğu bazal koşullarda glukoz alımını kolaylaştırdığı düşünülmektedir. GLUT 3' te bütün dokularda bulunur, nöronal doku yüzeyindeki en önemli glukoz taşıyıcı proteindir. GLUT 2 'nin glukozu afinitesi çok düşüktür ve bu nedenle sadece postprandiyal durumda olduğu gibi kan plazma glukozunun yüksek olduğu durumlarda taşıyıcı protein olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Pankreas

B hücresi ve karaciğerdeki en önemli glukoz taşıyıcısıdır. GLUT 4 insülinin iki temel hedef dokusu olan iskelet kası ve yağ dokusunda bulunur. Besin alımı sonrası glukozun depo organlara girişini kolaylaştırır. GLUT 5 jejunumda bulunur ve diyetle alınan glukozun emiliminde rol alır (34, 35).

İnsülinin asıl fonksiyonu sindirilmiş besinlerin depolanmasını sağlamaktır. İnsülin karaciğerde glikojen yıkımını engeller, yağ asitlerinin ve aminositlerin ketoasitlere dönüşümünü inhibe eder. Aminoasitlerin glukozla dönüşümünü baskılar. Glukokinaz ve glukojen sentetazı uyarmak ve fosforilazı inhibe etmek yoluyla glukozun glukojen şeklinde depolanmasını sağlar. Trigliserit sentezini ve VLDL oluşumunu artırır. Kas dokusunda aminoasit transportunu ve ribozomal protein sentezini artırır.. Yağ dokusunda lipoprotein lipaz insülin tarafından uyarılır ve aktive olur, lipoproteinlerden trigliseritleri parçalar. Hücreye glukoz transportu, gliserol fosfatın yağ asitleriyle esterifikasyonuna yardım eder. Hücre içi lipaz insülin tarafından inhibe edilir. İnsülinin yağ dokusundaki net etkisi trigliserit depolanmasındaki artıştır.

İnsülin Direnci

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının patofizyolojisindeki temel olayın insülin direnci olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci (IR), normal metabolik cevabın oluşması için normalden daha fazla insülin konsantrasyonu gerekmesi veya normal insülin konsantrasyonunun normal metabolik cevabı oluşturmada yetersiz kalması şeklinde tanımlanabilir (36).

Bu tanımdaki sıkıntılardan bir tanesi insülin aktivitesini ölçen metabolik fonksiyonların hangileri olduğunun açıkça belirtilmemiş olmasıdır. Şimdiye kadar genellikle glukoz metabolizması, ölçülen metabolik fonksiyon olarak seçilmiştir ancak metabolik yollar veya organlar insüline aynı şekilde yanıt vermeyebilir. İnsülin direncinin kantitatif ölçümünde, glukoz klemp tekniği (euglycemic clamp technique) , intravenöz glukoz tolerans testi , oral glukoz tolerans testi (OGTT) bazlı ölçütler ile homeostasis model assessment (HOMA) ve quantitative sensitivity check index (QICKI) gibi statik (açlıkta) ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır. Glukoz klemp tekniği halen altın standarttır ve diğer metodların geçerliliğine bu yöntemle karşılaştırılmaları yoluyla karar verilmektedir.

Ancak bu yöntem zaman alıcı, pahalı ve teknik olarak zordur ve epidemiyolojik çalışmalara uygun değildir.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarda, insülin direncinin ilk defa gösterilmesinden bu zamana kadar HOMA, NAFLD ile metabolik sendrom arasındaki yakın ilişkinin gösterilmesi amacıyla epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmıştır. Glukoz klemp tekniği ilk defa Comert ve arkadaşları tarafından kullanılmış ve sonraki tarihlerde yapılan çalışmalarda, NAFLD olan hastalarda insülin direncinin yüksek oran da olduğu ve bu nedenle aynı grup hastalarda tip II diyabete benzer bir biçimde lipolizin arttığı gösterilmiştir. İnsülin direnci, genellikle yüksek miktarda toplam insülin sekresyonu, normal hepatik insülin alımıyla birlikte ve varlığı daha ciddi hastalığı (NAFLD) gösterir. İnsülin direnci, ilginç bir biçimde diyabetik olmayan ve metabolik sendrom kriterleri bulunmayan zayıf insanlarda da görülebilmektedir (36) .

İnsülin Direncinin Patogenezi

İnsülinin biyolojik etkisi, insülinin özgün reseptörüyle etkileşimi sonrası gelişen olaylara bağlıdır. İnsülin reseptörü, iki adet ekstraselüler insülin bağlayan alfa alt ünitesi ile iki adet tirozin kinaz (tyrosine kinase) aktivitesi gösteren beta alt ünitelerinden oluşan bir tetramerdir. İnsülin reseptör geni 19. kromozom üzerindedir. İnsülin reseptörü, insülin benzeri büyüme faktörünün (insulin like growth factor) de içinde bulunduğu, insülin afiniteleri farklı, ancak insülin reseptör substrat (IRS) proteinleri olarak bilinen ortak sinyal sonrası hücre içi proteinlerini (postsignaling intraselüler proteins) paylaşan reseptör ailesinin bir parçasıdır.

İnsülin bağlanması reseptörün kendi kendine fosforilasyonunu başlatır ve akabinde hücre içi havuzundan membrana, glukozla özgün bir spesifik glukoz taşıyıcısı olan glukoz transporter 4 'ün translokasyonunu başlatan tirozinin fosforilasyonu gerçekleşir. Glukoz transporter 4, hücre dışı boşluktan sitoplazmaya doğru konsantrasyon gradyanı boyunca glukoz transportunu kolaylaştırır. Bu olaylar zincirinde insülin bağlanması, IRS proteinleri veya son olarak glukoz transporter 4 safhaları insülin direnci gelişiminde muhtemel rol oynamaktadırlar (36). Egzersiz, glukoz transportunu fosfoinozin 3 kinaz' dan bağımsız , fakat 5' - adenozin monofosfat- aktif kinaz 'la bağlantılı olarak artırır.

Hücrel glukoz alımındaki yetersizliğin nedeni olarak, intraselüler sinyalizasyon ve haberleşmedeki bozukluklar gösterilmektedir. Hiperinsülinemi, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), seramid, ve transkripsiyon faktörlerinin obezite ve tip II diyabette insülin sinyalizasyonunun değişmesinde rolü olduğu düşünülmektedir Ayrıca artmış serbest yağ asidi konsantrasyonlarında izole edilmiş iskelet ve kalp kasında glukoz kullanımını engellediği bilinmektedir (37,38). Yağ dokusu insülin direncine sadece serbest yağ asitleri üreterek değil bir endokrin organ şeklinde de katkıda bulunmaktadır. Yağ dokusundan insülin sinyalizasyonunu etkileyen adipokinler salgılanmaktadır. Adipokinlerden üzerinde en fazla çalışılanları insülin antagonistik özelliği olan tümör nekroz faktörü (TNF) ile insülin duyarlılığını artıran leptin ve adiponektindir. Adipojenik faktörlerin oluşturduğu bu kompleks ağ ile dokuların insüline cevabının regülasyonu sağlanmaktadır (39). PPAR γ (peroxysome proliferator- activated receptor- γ) adipoz doku gelişimi ve lipid birikiminin çeşitli hücrel olaylarında rol alan bir çekirdek hormon reseptör grubu içerisinde. PPAR γ için ligandlar prostoglandinler, okside olmuş LDL parçacıkları, insülin duyarlılığını artıran antidiyabetik ilaçlar ve tiyazolidinediyonlardır. İnsanlarda PPAR γ 'yı içeren mutasyonların çeşitli obezite formları ve insülin rezistans sendromlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (40). Son zamanlarda elde edilen bilgiler, insülin direncinin primer başlangıç yerinin perifer olduğunu, bunu hepatik steatozun takip ettiğini ve bu durumun insülin direncini daha da fazla artırdığını ortaya koymuştur.

İnsülin direncinin fenotipik yansıması genetik ve çevresel faktörlere bağlıdır. Bir çok durumda insülin direnci, besin kaynaklarının azaldığı veya enerji ihtiyacının arttığı durumlarda enerji kullanımını azaltıp enerjinin hiperinsülinemi yoluyla yağ şeklinde depolanmasını sağlayan bir mekanizma gibi tasavvur edilebilir. İnsülin direncinde obezite, özellikle visceral obezite en önemli çevresel faktördür.

Sonuç olarak, sebebi ne olursa olsun insülin direnci ve artmış insülin seviyesi, yağ kitlesinde, lipolizde, serbest yağ asidi seviyelerinde artışa, böylece doza bağımlı olarak insülin sinyalizasyonunda bozulmaya ve hepatik glukoz ve lipid üretiminde artışa yol açar (lipotoksisite).

İnsülin Direncinin Metabolik Etkileri

Bir gecelik açlık durumunda toplam glukoz tüketiminin çoğu, % 50 'si beyin, % 25 'i splanknik alanda (karaciğer ve gastrointestinal dokular) olmak üzere insüline bağımlı olmayan dokularda gerçekleşir. Glukoz içeren bir öğünden sonra glukoz tüketiminin büyük kısmı (% 80 - % 85) kas dokusunda gerçekleşir (41). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında, glukoz klemp tekniği ile yapılan çalışmalarda, insülin direncinin görüldüğü asıl bölge kas dokusudur. Nondiyabetik NAFLD hastalarında, glukoz tüketimi tip 2 diyabetlilere benzer bir biçimde sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında, yaklaşık % 50 oranında azalmıştır. İnsülin tarafından uyarılan glukojen sentezi de insülin rezistansı varlığında azalır.

Bir gecelik açlıktan sonra sağlıklı bir kişi beyinin ihtiyacı kadar glukoz üretir. Glukoz alımı veya bir öğünden sonra portal vene salınan insülin, hepatik glukoz çıkışını (hepatic glucose output = HGO) baskılar. Karaciğerin bu sinyali algılayamaması, hepatik insülin direncine yol açar. İnsülin direncine yanıt olarak hiperinsülinemi gelişir (42). Diyabetik olmayan NAFLD tanılı hastalarda, HGO bazal koşullarda normal veya normalden yüksektir. Hiperinsülinemi HGO 'nun güçlü bir inhibitörüdür ve açlık hipoglisemisi varlığında açlık hiperinsülinemisi postabsorptif hepatik insülin direncine işaret eder. İnsülin uygulanmasını takiben HGO daha az baskılanır .

İnsülinin uyardığı glukoz alımı yağ dokusunda kas dokusuyla karşılaştırıldığında ihmal edilebilir düzeylerde olsa da , lipolizin regülasyonu ve yağ dokusundan gliserol ve serbest yağ asitlerinin kana verilmesi glukoz metabolizması açısından önemlidir. Artmış serbest yağ asitlerinin varlığı ve kullanılması substrat oksidasyonunun kompetitif inhibisyonu yoluyla kas dokusunda insülin direnci gelişimine katkıda bulunur. Serbest yağ asitleri hem kilit enzimleri uyararak hem de glukoneogenez için enerji sağlayarak HGO 'yu artırırken trigliserit yıkımından elde edilen gliserol glukoneogenez için substrat vazifesi yapar. Vücut ağırlığından bağımsız olarak NAFLD hastalığında sıklıkla artmış serbest yağ asiti düzeyleri bulunur.

Karaciğer Yağlanması ile İnsülin Direnci İlişkisi

Yağların karaciğerde alımı, üretimi, oksidasyonu ve kana verilmesi arasındaki denge bozulduğunda, karaciğerde artmış yağ depolanması ortaya çıkar. Kanda artmış serbest yağ asiti seviyesi ve insülin uygulanmasını takiben lipolizin yeterince baskılanamaması nonalkolik yağlı karaciğer hastalarında sıklıkla bulunan bulgulardır. Her iki parametrede karaciğerde yağlanma derecesiyle ilişkilidir. Her zaman olmamakla birlikte sıklıkla visceral obezite, karaciğerdeki yağ miktarı, periferik ve hepatik insülin duyarlılığı ile ilişkilidir.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında insülin direncinin anahtar rol oynadığına dair literatürde pek çok yayın mevcuttur (43). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalarındaki insülin direncinin özellikleri en iyi yağlı karaciğeri olmasına rağmen metabolik sendromu olmayan küçük bir yüzde gözlenebilir. Bu hastalarda insülin direncinin endojen glukoz üretimi, glukoz oksidasyonu, ve oksidatif olmayan glukoz atılımı, lipoliz ve lipid oksidasyonu üzerine ciddi etkileri vardır. Lipid oksidasyonu ile glukoz üretimi ve atılımı arasındaki ilişki, insülin direnci ile ilgili metabolik bozuklukların, insülin direncinin adipoz dokudaki en belirgin etkisi olan lipolizden kaynaklandığını düşündürmektedir. İnsülin direnci adipoz dokuda lipolizi artırır, bu şekilde karaciğere gelen yağ asidi miktarı ve lipid oksidasyonu artar. Bu durum da mitokondride üretilen reaktif oksijen türevlerinin artışı yoluyla karaciğerde oksidatif stresin artışına ve karaciğer hasarına yol açar (44). Son çalışmalarda karaciğerdeki yağlanmanın temel kaynağının (hepatik triasilgliserollerin % 62 - % 82 'lik kısmı) adipoz dokuda lipolize uğrayarak kana karışan ve karaciğer tarafından alınan yağ asitleri olduğu gösterilmiştir. De novo lipogenezin katkısı sağlıklı insanlarda % 5 ' ten az iken, nonalkolik yağlı karaciğer hastalarında bu oran % 26 'ya çıkar.

Lipogenezde aktif olan bir çok gen, membran yapısındaki insülin tarafından stimüle edilen SREBP – 1c isimli transkripsiyon faktörü tarafından aktive edilir. İnsülin direncinde hiperinsülinemi bu transkripsiyon faktörlerini daha da fazla stimüle eder ve insülin ile insülin direncinin etkileri birbirinden ayıramaz hale gelir. Karaciğer yağlanmasında hiperinsülineminin etkileri, diyalizatlarına insülin konulan periton diyaliz hastalarında karaciğer kapsülü altında hepatosteatoz oluşmasıyla gösterilmiştir. Bu gözlemlere göre, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının başlangıç ve devamında disfonksiyonel lipid

metabolizmasının etkili olduğu, genel olarak lipotoksisisite adı verilen bu olayın ektopik lipid depolanmasıyla seyrettiği ortaya çıkmaktadır.

Anatomik açıdan bakıldığında mezenterik adipositlerin portal dolaşımdaki yağ asitlerinin temel kaynağı olduğu düşünülebilir. Her ne kadar karaciğere ulaşan yağ asitlerinin sadece % 10 'u splanknik bölgeden geliyor olsa da mezenterik adipositlerin insülinin antilipolitik etkilerine daha dirençli olduğu bilinmektedir. Hepatik ven kateterizasyonu yapılan son çalışmalarda, karaciğerin asıl yağ kaynağının viseral bölge değil vücudun üst kısmından splanknik olmayan subkutan dokudan olduğu gösterilmiştir.

Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnciyle İlişkisi

ATP III (The National Education Program's Adult Treatment Panel III Report) metabolik sendromu, daha fazla klinik ilgiyi gerektiren kardiyovasküler risk faktörleri topluluğu olarak tanımladı. ATP III metabolik sendrom kriterleri dışında farklı organizasyonların farklı kriterleri olsa da, ATP III kriterleri yaygın olarak pratikte kullanılmaktadır.

ATP III, kardiyovasküler hastalığı metabolik sendromun primer klinik sonucu olarak görse de, metabolik sendromu olanların bir çoğunda insülin direnci mevcut olup bu durum tip II diyabet riskini artırmaktadır. Diyabet klinik olarak belirgin hale geldiğinde kardiyovasküler hastalık riski belirgin bir biçimde artar. Kardiyovasküler hastalık ve tip II diyabetin ötesinde, metabolik sendromu olan bireylerde polikistik over sendromu, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, kolesterol safra taşları, astım, uyku bozuklukları ve çeşitli kanser tiplerinin görülme riski artar.

ATP III kardiyovasküler hastalıkla ilişkili 6 adet metabolik komponent tanımlamıştır (45):

- Abdominal obezite
- Aterojenik dislipidemi
- Artmış kan basıncı
- İnsülin rezistansı \pm glukoz intoleransı
- Proinflamatuvar durum
- Protrombotik durum

Abdominal obezite metabolik sendromla ilişkisi en belirgin obezite tipidir. Klinik olarak artmış bel çevresiyle kendisini gösterir. Aterojenik dislipidemi, rutin lipoprotein analizinde artmış trigliserit seviyesi ve azalmış HDL seviyesiyle kliniğe yansır. Artmış kan basıncı obezite ile yakından ilişkilidir ve insülin direnci olan bireylerde sıklıkla bulunur. İnsülin direnci metabolik sendromlu bireylerin çoğunda bulunur. Diğer metabolik risk faktörleriyle sıklıkla birlikte bulunduğu gibi tek başına kardiyovasküler hastalık riski artışıyla ilişkilidir. Uzun süreli insülin direnci olan bireylerde sıklıkla glukoz intoleransı gelişir. Metabolik sendromu olan bireylerde kliniğe CRP yüksekliği ile yansıyan proinflamatuvar durum sıklıkla görülür. Bu durumun altta yatan sebeplerinden bir tanesi artmış yağ dokusu kitlesinden inflamatuvar stokin salgısındaki artıştır. Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) -1 ve fibrinojen artışıyla karakterize olan protrombotik durumda sıklıkla metabolik sendroma eşlik eder.

Metabolik sendromun patogeneğinde obezite ve yağ dokusunun anormal dağılımı önemli rol oynamaktadır. Obezite hipertansiyon, yüksek serum kolesterolü, düşük HDL kolesterol ve hiperglisemi gelişmesini kolaylaştırır ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskini artırır. Abdominal obezitede, aşırı miktardaki yağ dokusu kitlesinden esterifiye olmayan yağ asitleri (NEFA), sitokinler, PAI-1 ve adiponektin salgılanır. Yüksek NEFA seviyesi kas ve karaciğer dokusunda aşırı miktarda lipid birikmesine ve böylece insülin direncinde artışa yol açar. Obeziteye eşlik eden yüksek CRP seviyesi stokin fazlalığını ve protroinflamatuvar durumu yansıtır. Yüksek PAI-1 seviyeleri protrombotik duruma katkıda bulunur ve düşük adiponektin seviyeleri de metabolik faktörleri daha da kötüleştirir.

Bir çok araştırmacı patogeneşte insülin rezistansına obeziteden daha öncelikli bir önem vermektedirler ve insülin direncine eşlik eden hiperinsülineminin diğer metabolik risk faktörlerinin doğrudan sebebi olduğuna inanmaktadırlar. Bununla birlikte bir çok çalışma insülin direnci yanında başka faktörlerin de metabolik sendromda rol oynadığını göstermiştir (46). İnsülin direncine tek başına bir rol yüklenmesi, insülin direncinin obezite ile yakın ilişkisi nedeni ile sıkıntı doğurur. İnsülin direnci genellikle vücut yağ miktarı arttıkça artmakla birlikte aynı yağ kitlelerinde insülin duyarlılığı arasında farklılıklar görülebilmektedir. Vücut kitle indeksi $\geq 30 \text{ kg / m}^2$ olanlarda sıklıkla öğün sonrası hiperinsülinemi ve relatif olarak düşük insülin duyarlılığı görülmekle birlikte bu grupta da

insülin duyarlılığı açısından farklar olup bu farklar, kalıtsal bir insülin direnci komponenti olduğu fikrini doğurmuştur.

İnsüline dirençli kas dokusu, yüksek plazma NEFA seviyesi nedeniyle lipidle aşırı yüklendiğinde, fazla NEFA 'nın bir kısmı karaciğere yönlendirilir ve böylece yağlı karaciğer oluşumu ve aterojenik dislipidemi gelişmesi riski artar. Hiperinsülinemi, VLDL trigliseritlerinin salınımını artırarak trigliserit seviyesini yükseltir. Kas dokusunda insülin direnci ve insüline dirençli karaciğer dokusunda artmış glukoneogenez, glukoz intoleransı gelişmesine sebep olur. Son olarak insülin direnci kan basıncını farklı mekanizmalarla artırabilir.

İlerlemiş yaş muhtemelen patogenezin her safhasını etkilemektedir ve nitekim metabolik sendrom prevalansı yaşla artar. İnsülin direnci ve obezitenin ötesinde metabolik sendrom açısından her risk faktörünün kendi içinde genetik ve çevreden kazanılmış faktörler neticesinde regülasyonu mevcuttur. Örneğin lipoprotein metabolizması büyük ölçüde genetik etkilerle yönetilir ve obezite veya insülin direncine karşı dislipidemi gelişmesi bireyler arasında farklı oran ve seviyelerde gerçekleşir. Aynı durum kan basıncı regülasyonu için de geçerlidir.

En az 3 organizasyon metabolik sendrom tanısı için klinik kriter önermiştir. Bunlar ATP III, Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization) ve Amerikan Klinik Endokrinologları Birliği (American Association of Clinical Endocrinologists) 'dir. Pratikte sıklıkla kullanılan ve bu tez çalışmasında metabolik sendrom tanısında klavuz olarak alınan ATP III kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

Bel çevresi ölçümüyle değerlendirilen

abdominal obezite

Erkek > 102 cm (> 40 in)

Kadın > 88 cm (> 35 in)

Trigliseritler ≥ 150 mg / dl

HDL kolesterol

Erkek < 40 mg / dl

Kadın < 50 mg / dl

Kan basıncı $\geq 130 / \geq 85$ mm Hg

Açlık glukozu

≥ 110 mg / dl

Yukarıdaki 5 kriterden üç veya daha fazlası mevcut olduğunda metabolik sendrom tanısı konulabilmektedir (47,48). Tanı için insülin rezistansının özellikle gösterilmesi gerekmez, bununla birlikte ATP III kriterlerine uyan bireylerin önemli bir kısmında insülin direnci mevcuttur. Metabolik sendromu olan bireylerde kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. Framingham çalışmasında metabolik sendrom tek başına tüm yeni başlangıçlı kardiyovasküler hastalık vakalarının yaklaşık % 25 'inin habercisi olmuştur. Metabolik sendromlu kişilerde 10 yıllık kardiyovasküler hastalık gelişme riski % 10 - % 20 arasındadır. Framingham kohortunda yeni başlangıçlı diyabet riski araştırıldığında, metabolik sendromun hem erkek hem de kadınlarda bu riski önemli ölçüde artırdığı tespit edilmiştir(45).

Günümüzde metabolik sendrom tedavisiyle ilgili öneriler, eşlik eden risk faktörlerinin düzeltilmesi esasına dayanır(49). Metabolik sendromun tedavisinde, ATP III obeziteyi primer hedef olarak göstermiştir. Birinci basamak tedavi kilo verilmesi ve fiziksel aktivitenin artırılması şeklinde olmalıdır. Kilo kaybı serum kolesterol ve trigliserit seviyelerini düşürür, HDL kolesterolü yükseltir, kan basıncı ve kan glukoz düzeylerini düşürür, insülin direncini azaltır. Yeni veriler kilo kaybının CRP ve PAI - 1 serum seviyelerini de azalttığını göstermiştir. Kilo kaybı ve fiziksel aktivitenin insülin direncini düşürmesi yanında, insülin direncini azaltan iki sınıf ilaç günümüzde mevcuttur. Bu ilaçlar metformin ve tiyazolidinediyon (TZD) 'lardır. Bu ilaçların metabolik sendromda kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak amacıyla rutin kullanımı henüz önerilmemektedir ve bu konudaki çalışmalar halen sürmektedir. Yakın tarihte yapılan çeşitli çalışmalar statinlerin metabolik sendromda kardiyovasküler hastalık gelişme riskini azalttığını göstermiştir. Fibratlar da aterojenik dislipidemi üzerine etkilidir ve direkt olarak aterogenezi azaltabilirler. Hipertansiyonu olan tüm metabolik sendromlu hastalarda, tansiyon kontrolü için gerekli hayat tarzı değişikliklerine gidilmeli ve gerektiğinde antihipertansif ilaçlar kullanılmalıdır. Metabolik sendromu olan hastalarda tip 2 diyabet geliştiğinde kardiyovasküler hastalık gelişme riski önemli oranda artar. Bu nedenle klavuzlarda önerilen kan glukoz ve hemoglobin A1c seviyelerine ulaşmak için gerekli hayat tarzı değişiklikleri yapılmalı ve uygun hipoglisemik ajanlar kullanılmalıdır.

İnsülin Direnci Hesaplama Modelleri

İnsülin direncinin hesaplanmasında, in vivo insülin duyarlılığının doğru olarak ölçümünde referans metod olan glukoz klemp tekniği (euglycemic clamp technique) kullanılabilir (50,51). Ancak bu metod son derece yorucu, zaman alıcı ve pahalıdır. Bu nedenle büyük çaplı veya epidemiyolojik çalışmalara uygun değildir. Buradan hareketle son iki dekada insülin duyarlılığını ölçen alternatif yöntemler geliştirilmiştir.

Homeostasis model assessment (HOMA), insülin direnci hesaplamasında açlık glukoz ve insülin konsantrasyonlarının kullanıldığı bir yöntemdir (52,53). Diyabetik olmayan ve tip 2 diyabetli hastalarda glukoz klemp tekniğiyle yüksek korelasyon gösteririr (54-56). Ancak ilerlemiş diyabet olgularında B hücre rezervinin azalmasıyla güvenilirliği azalır (57). HOMA, (açlık plazma glukozu mg / dl x açlık insülin seviyesi μ U/ml) / 405 formülüyle hesaplanır. Sonuç değer arttıkça insülin direnci de artar.

QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Index) açlık insülin ve glukoz değerlerinin logaritmik toplamlarının tersi kullanılarak türetilmiştir ve $1 / (\log [\text{açlık insülin } \mu\text{U/mL}] + \log [\text{açlık glukoz mg / dl}])$ formülüyle hesaplanır. Çeşitli çalışmalarda bu indeksin klemp tekniği ile korele olduğu bulunmuştur ve insülin direncinin tersi olan insülin duyarlılığının ölçümünde faydalıdır (58, 59).

3. MATERYAL VE METOD

S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel dahiliye, endokrinoloji ve gastroenteroloji polikliniklerine 2006- 2007 yılları arasında çeşitli şikayetlerle başvuran ve batin ultrasonografi tetkiklerinde farklı derecelerde yağlı karaciğer hastalığı tespit edilen hastalar ile aynı polikliniklere çeşitli şikayetlerle başvurup tetkiklerinde yağlanma saptanmamış olan hasta dosyaları çalışmaya alınıp ; alkol kullanma öyküsü (> 20 gr / gün) ve HBs Ag veya Anti HCV pozitifliği olan, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, hemakromatozis veya diğer kronik karaciğer hastalıkları saptanan, insülin veya OAD tedavisi alan diyabetik hasta dosyaları çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya yukarıdaki kriterlere uyan yaşları 17 - 65 arasında değişen (ortalama yaş 40,32) 68 adet hasta dosyası alındı. Dosyalardan 51 tanesi kadın, 16 tanesi erkek hastalara aitti. Çalışmaya alınan 15 hastada grade 0 yağlanma, 22 hastada grade 1 yağlanma , 18 hastada grade 2 yağlanma, 13 hastada grade 3 yağlanma mevcuttu. Hasta dosyalarından plazma glukoz, insülin, AST, ALT, FT3, FT4, TSH, ALP, GGT, üre, ürik asit, kreatinin, HDL, LDL, VLDL, trigliserit, total kolesterol düzeyleri ile serumda HBs Ag, anti HCV ve hepatobiliyer ultrasonografi sonuçları kaydedildi.

İnsulin direnci , Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi kullanılarak hesaplandı. Hesaplama, (açlık plazma glukozu mg / dl x açlık insülin seviyesi µU/ml) / 405 formülü kullanıldı.

Metabolik sendrom tanısı , ATP III kriterlerine göre aşağıdaki 5 kriterden en az üçünün mevcut olması yoluyla saptandı:

I-Plazma glukoz : ≥ 110 mg/ dlt

II-Bel çevresi : > 102 cm (E)

: > 88 cm (K)

III- Serum HDL : <40 mg/dlt (E)

: <50 mg/dlt (K)

IV- Kan Basıncı : ≥ 130 / ≥ 85 mm Hg

V- Serum trigliserit konsantrasyonu : ≥ 150 mg / dl

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı, hepatobiliyer ultrasonografisinde değişik derecelerde karaciğer yağlanması tespit edilen hastalar içinden 20 g /gün 'den fazla alkol kullanan, hepatit B ve C ' ye ait viral göstergeleri müspet olan, otoimmün hepatitle uyumlu otoantikörleri müspet olan veya metabolik karaciğer hastalığı ile ilgili diğer serum göstergeleri müspet olan hastaların dışlanması yoluyla konuldu.

Hastaların hepatobiliyer ultrasonografisi S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği'nde yapılmış olup yağlanma tespitinde aşağıdaki kriterler esas alınmaktadır:

USG'de diffüz yağlanma, uniform bir ekojenite artışı şeklinde görülür. Bu görünüme parlak karaciğer adı verilir. Normalde görülen portal venlerin kenarlarındaki Glisson kapsülüne ait ekojen görünümler kaybolur. Karaciğerin ekojenitesine komşu böbreğin korteksi ile karşılaştırma yapılarak karar verilir.Yağlı infiltrasyonun ultrasonografik görünümü derecesine göre üçe ayrılır:

1. Hafif yağlanma (grade 1): Hepatik ekojenitede minimal diffüz artış; intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma normalde olduğu gibi görülebiliyor.
2. Orta derecede yağlanma (grade 2) : Hepatik ekojenitede orta düzeyde artış; intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma çok iyi görülemiyor.
3. Şiddetli yağlanma (grade 3) : Ekojenitede belirgin artış, karaciğer sağ lobunun posterior segmentine sesin penetre olamaması veya hepatik damarların, diyafragmanın görülememesi. Çalışmada ultrasonografide yağlanması olmayan hastalar grade 0 yağlanma şeklinde nitelenmişlerdir. Radyoloji kliniğinde, hepatobiliyer ultrasonografide Toshiba Xario US cihazı ve 3.5MHz 'lik konveks probe kullanılmaktadır.

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student's t, Mann whitney u, ANOVA kruskal wallis, pearson korelasyon t ve ki-kare testleri kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hepatik ultrasonografide karaciğerde grade 2 ve grade 3 yağlanma görülen olguların açlık kan glukoz değerleri, grade 1 yağlanması olan ve yağlanması olmayan (grade 0) olgulara göre anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. ($p<0.01$). Ultrasonografide grade arttıkça HOMA değerleri de artmaktadır ($p<0.001$) .

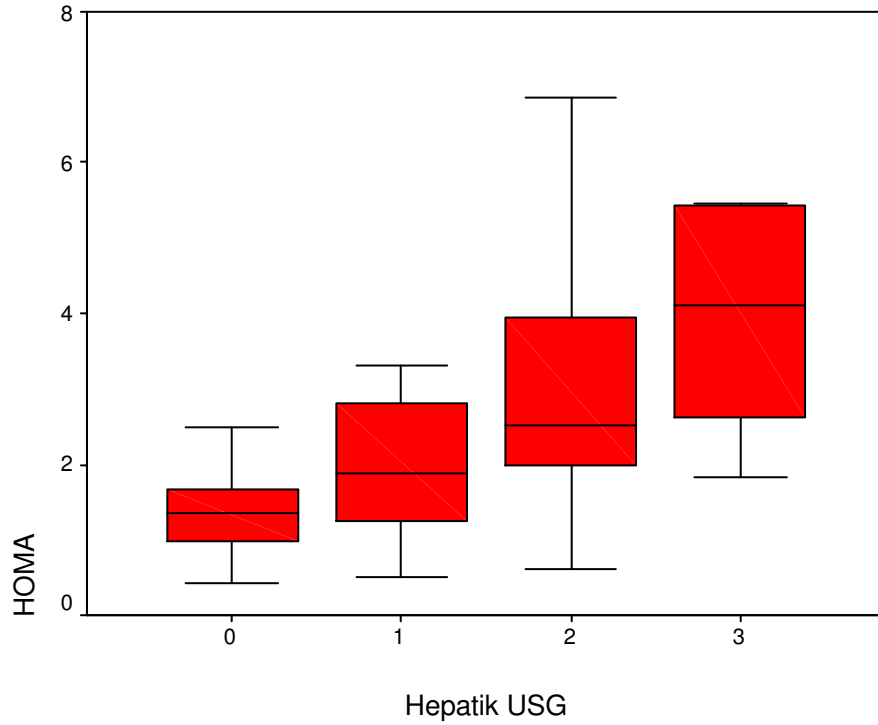
Tablo 4.1 NAFLD ‘da Hepatik USG ile saptanan karaciğerde farklı yağlanma derecelerine sahip olguların açlık kan glukozu değerlerinin karşılaştırılması

| | n | Ortalama | SS | p |
|---------------|----|---------------|--------------|--------|
| GLUKOZ | | | | |
| Grade 0 | 15 | 86,20 | 11,11 | |
| Grade 1 | 22 | 95,82 | 8,64 | |
| Grade 2 | 18 | 100,61 | 15,55 | |
| Grade 3 | 13 | 102,69 | 12,27 | ,002** |

Tablo 4.2 Hepatik USG ile saptanan farklı karaciğerde yağlanma derecelerine sahip olguların HOMA değerlerinin karşılaştırılması

| HOMA | n | Ortalama | SS | p |
|-------------|----|----------|------|---------|
| Grade 0 | 15 | 1,43 | ,66 | |
| Grade 1 | 22 | 2,08 | 1,09 | |
| Grade 2 | 18 | 3,54 | 2,83 | |
| Grade 3 | 13 | 4,64 | 3,42 | ,001*** |

Şekil 4.1 NAFLD ‘da karaciğer yağlanma derecesiyle HOMA değerleri arasındaki ilişkinin diyagramla gösterilmesi

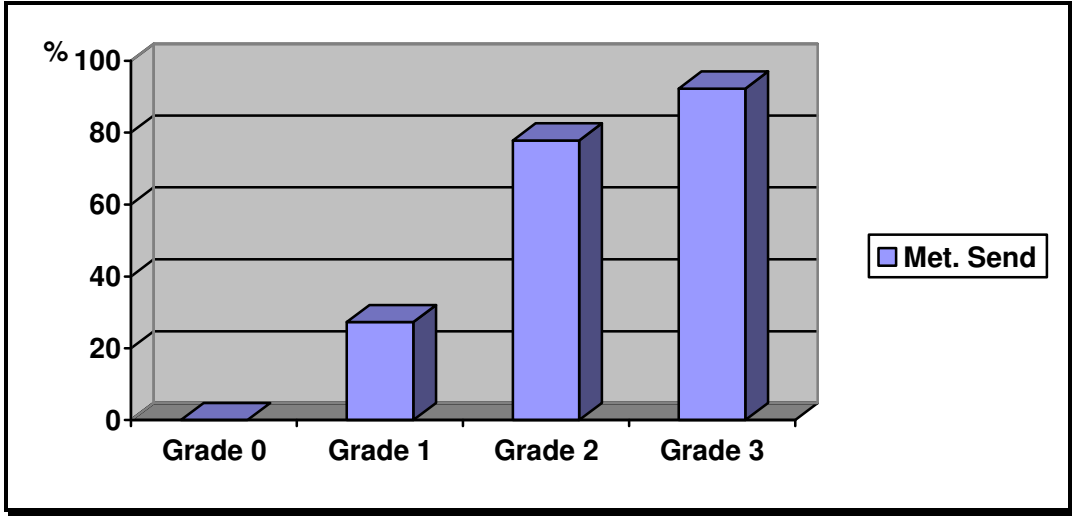


Hepatik USG ile saptanan grade 2 ve grade 3 yağlanması olan olgularda metabolik sendrom sıklığı, grade 1 yağlanması olan ve yağlanması olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır ($p < 0.001$).

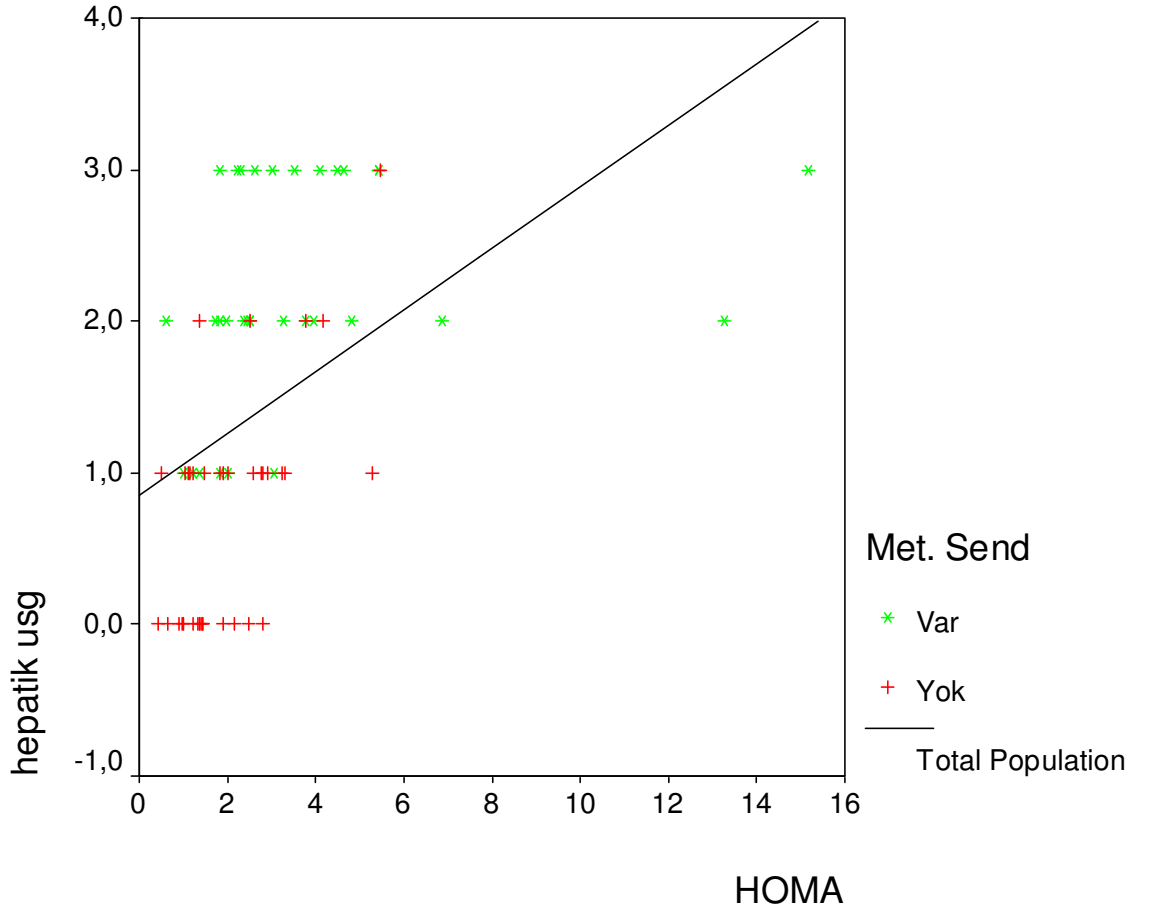
Tablo 4.3 NAFLD ‘da hepatic USG ile tespit edilen farklı yağlanma derecelerinde metabolik sendrom sıklığı

| Hepatik USG | Grade 0 | | Grade 1 | | Grade 2 | | Grade 3 | | Ki-kare p |
|--------------------------|---------|-------|---------|------|---------|------|---------|------|---------------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Metabolik Sendrom | | | | | | | | | |
| Yok | 15 | 100,0 | 16 | 72,7 | 4 | 22,2 | 1 | 7,7 | |
| Var | | | 6 | 27,3 | 14 | 77,8 | 12 | 92,3 | 34,2 0,000*** |

Şekil 4.2 NAFLD 'da hepatic USG ile tespit edilen yağlanma derecesiyle metabolik sendrom sıklığı arasındaki ilişkinin grafikte gösterilmesi



Şekil 4.3 NAFLD 'da yağlanma derecesi, metabolik sendrom ve HOMA arasındaki ilişki



Metabolik sendromlu olguların yaş, BMI, bel çevresi, glukoz, insülin, trigliserit, HOMA ve AST değerleri metabolik sendromu olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır ($p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$).

Tablo 4.4 Metabolik sendromu olan olguların metabolik sendromu olmayanlarla HOMA değeri ve çalışmada taranan parametreler açısından karşılaştırılması

| Met. Send | YOK | | VAR | | p |
|-------------|--------------|-------------|---------------|--------------|---------|
| | Ortalama | SS | Ortalama | SS | |
| Yaş | 37,42 | 10,48 | 43,59 | 10,96 | ,020* |
| BMI | 28,36 | 6,51 | 36,60 | 7,12 | ,000*** |
| Bel çevresi | 93,89 | 17,13 | 117,50 | 15,54 | ,000*** |
| Glukoz | 91,81 | 11,81 | 101,31 | 12,96 | ,002** |
| İnsülin | 8,84 | 4,63 | 14,04 | 9,87 | ,006** |
| Trigliserit | 102,25 | 74,26 | 194,34 | 99,12 | ,000*** |
| HDL | 49,78 | 8,75 | 42,47 | 13,85 | ,011* |
| LDL | 111,28 | 33,36 | 114,72 | 37,01 | ,688 |
| HOMA | 2,05 | 1,23 | 3,66 | 3,13 | ,006** |
| ALT | 30,36 | 24,71 | 43,78 | 36,27 | ,076 |
| AST | 21,69 | 8,75 | 33,25 | 28,31 | ,023* |

Hipertansiyonu olan olguların yaş, BMI, bel çevresi, glukoz ve trigliserid değerleri hipertansiyonu olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır ($p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$). Hipertansiyonu olan ve olmayan olgular arasında HOMA, insülin, HDL, LDL, AST, ALT değerleri bakımından anlamlı bir farklılık yoktur. Ultrasonografide grade 2 ve grade 3 yağlanması olan olgularda hipertansiyon sıklığı, grade 1 yağlanması olan ve yağlanması olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır. Aynı zamanda grade 1 yağlanması olan olgularda hipertansiyon sıklığı yağlanması olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır ($p<0.001$).

Tablo 4.5 Hipertansiyonu olan olguların hipertansiyonu olmayan olgularla HOMA ve diğer parametreler açısından karşılaştırılması

| Hipertansiyon | YOK | | VAR | | p |
|---------------|----------|-------|---------------|---------------|----------------|
| | Ortalama | SS | Ortalama | SS | |
| Yaş | 36,63 | 10,52 | 43,61 | 10,63 | ,008** |
| BMI | 27,26 | 5,72 | 36,66 | 6,96 | ,000*** |
| Bel çevresi | 91,56 | 16,13 | 116,94 | 15,32 | ,000*** |
| Glukoz | 92,78 | 13,22 | 99,39 | 12,48 | ,038* |
| İnsülin | 10,68 | 8,83 | 11,83 | 7,15 | ,555 |
| Trigliserit | 113,81 | 84,77 | 173,83 | 101,06 | ,010* |
| HDL | 48,00 | 9,63 | 44,86 | 13,62 | ,282 |
| LDL | 105,59 | 29,63 | 119,39 | 38,23 | ,104 |
| HOMA | 2,60 | 2,67 | 3,00 | 2,25 | ,506 |
| ALT | 34,75 | 37,21 | 38,39 | 25,10 | ,635 |
| AST | 22,75 | 10,86 | 31,03 | 26,71 | ,107 |

Tablo 4.6 NAFLD ‘da farklı yağlanma derecelerinde ile hipertansiyon prevalansı

| Hepatik USG | Grade 0 | | Grade 1 | | Grade 2 | | Grade 3 | | Ki-kare p |
|----------------------|---------|-------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|--------------------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Hipertansiyon | | | | | | | | | |
| Yok | 15 | 100,0 | 10 | 45,5 | 4 | 22,2 | 3 | 23,1 | |
| Var | | | 12 | 54,5 | 14 | 77,8 | 10 | 76,9 | 24,35 0,000 |

HOMA değerleriyle trigliserit değerleri arasında zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon vardır ($r=0.35$, $p<0.01$). Ultrasonografide grade 2 ve grade 3 yağlanması olan olguların trigliserit değerleri grade 0 ve grade 1 yağlanması olan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır. Aynı zamanda grade 1 yağlanması olan olguların trigliserit değerleri yağlanması olmayan grade 0 olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır ($p<0.01$). Trigliserit düzeyi 150 mg / dl’nin üstünde olan olguların glukoz, insülin ve HOMA değerleri trigliserit düzeyi 150 mg / dl’nin altında olan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır ($p<0.001$) .

Tablo 4.7 Karaciğer yağlanma dereceleri farklı NAFLD olgularında serum trigliserit düzeyleri

| | n | Ortalama | SS | p |
|--------------------|----|---------------|---------------|---------------|
| Trigliserit | | | | |
| Grade 0 | 15 | 76,40 | 35,31 | |
| Grade 1 | 22 | 140,27 | 104,12 | |
| Grade 2 | 18 | 183,78 | 118,19 | |
| Grade 3 | 13 | 181,54 | 59,96 | ,005** |

Tablo 4.8 Hipertrigliseritemisi olan hastaların kan glukoz ve insülin seviyeleriyle HOMA değerleri açısından hipertrigliseritemisi olmayanlarla karşılaştırılması

| Trigliserit | <150 | | ≥ 150 | | |
|-------------|----------|-------|---------------|--------------|---------|
| | Ortalama | SS | Ortalama | SS | |
| Glukoz | 92,19 | 11,75 | 102,88 | 12,83 | ,001** |
| İnsülin | 8,72 | 4,15 | 15,43 | 10,58 | ,000*** |
| HOMA | 1,99 | ,99 | 4,14 | 3,38 | ,000*** |

Ultrasonografik olarak grade 3 yağlanması olan olgularda trigliserit düzeyinin 150 mg 'dl nin üstünde olma sıklığı grade 0, grade 1 ve grade 2 yağlanması olan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır. Aynı zamanda grade 1 ve grade 2 yağlanması olan olgularda trigliserid düzeyinin 150 nin üstünde olma sıklığı yağlanması olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır (p<0.01).

Tablo 4.9 NAFLD 'da hipertrigliseritemi ile yağlanma derecesi ilişkisi

| Hepatik USG | Grade 0 | | Grade 1 | | Grade 2 | | Grade 3 | | Ki-kare p |
|--------------------|---------|------|---------|------|---------|------|-----------|-------------|-------------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Trigliserit | | | | | | | | | |
| <150 | 14 | 93,3 | 14 | 63,6 | 11 | 61,1 | 3 | 23,1 | |
| ≥150 | 1 | 6,7 | 8 | 36,4 | 7 | 38,9 | 10 | 76,9 | 14,60 0,002 |

Ultrasonografide grade 3 ve grade 2 yağlanması olan olguların BMI değerleri grade 1 ve grade 0 yağlanması olan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır. Aynı zamanda grade 1 yağlanması olan olguların BMI değerleri, yağlanması olmayan grade 0 olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır (p<0.001).

Tablo 4.10 BMI ‘nın karaciğer yağlanması üzerine etkisi

| | n | Ortalama | SS | p |
|------------|----|--------------|-------------|-------------|
| BMI | | | | |
| Grade 0 | 15 | 22,81 | 3,87 | |
| Grade 1 | 22 | 32,06 | 4,66 | |
| Grade 2 | 18 | 36,38 | 7,06 | |
| Grade 3 | 13 | 37,69 | 7,44 | ,000 |

Bel çevresi artmış olan olguların glukoz, insülin ve HOMA değerleri, artmamış olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır ($p<0.05$, $p<0.01$). Ultrasonografik olarak grade 3 ve grade 2 yağlanması olan olguların bel çevresi değerleri, grade 1 ve grade 0 yağlanması olan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır. Aynı zamanda grade 1 yağlanması olan olguların bel çevresi değerleri, yağlanması olmayan grade 0 olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır ($p<0.001$).

Tablo 4.11 Bel çevresinin kan glukoz ve insülin düzeyleriyle HOMA değeri üzerine etkisi

| Bel Çevresi | Normal | | Artmış | | |
|-------------|----------|-------|--------------|--------------|--------|
| | Ortalama | SS | Ortalama | SS | |
| GLUKOZ | 90,31 | 13,56 | 98,12 | 12,61 | ,037* |
| İNSÜLİN | 6,30 | 3,71 | 12,82 | 8,28 | ,003** |
| HOMA | 1,48 | 1,18 | 3,22 | 2,59 | ,000** |

Tablo 4.12 Bel çevresinin karaciğer yağlanması üzerine etkisi

| | n | Ortalama | SS | p |
|--------------------|----|---------------|--------------|-------------|
| Bel çevresi | | | | |
| Grade 0 | 15 | 78,53 | 12,11 | |
| Grade 1 | 22 | 105,64 | 10,44 | |
| Grade 2 | 18 | 116,44 | 16,48 | |
| Grade 3 | 13 | 118,62 | 15,71 | ,000 |

Ultrasonografide grade 3, grade 2, ve grade 1 yağlanması olan olgularda bel çevresi artış sıklığı, yağlanması olmayan grade 0 olgularla karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha fazladır($p < 0.001$).

Tablo 4.13 Karaciğer ultrasonografisinde farklı derecelerde yağlanması olan hastalarda bel çevresinde artış sıklığının karşılaştırılması

| Hepatik USG | Grade 0 | | Grade 1 | | Grade 2 | | Grade 3 | | Ki-kare | p |
|------------------------------|---------|------|-----------|-------------|-----------|--------------|-----------|-------------|--------------|--------------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | | |
| Bel çevresi (88 ,102) | | | | | | | | | | |
| Normal | 12 | 80,0 | 3 | 13,6 | | | 1 | 7,7 | | |
| Patolojik | 3 | 20,0 | 19 | 86,4 | 18 | 100,0 | 12 | 92,3 | 35,13 | 0,000 |

Ultrasonografide grade 3, grade 2, ve grade 1 yağlanması olan olguların yaş değerleri yağlanması olmayan grade 0 olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır ($p<0.05$). Ancak yaşla HOMA arasında anlamlı ilişki yoktur.

Tablo 4.14 Karaciğer yağlanma dereceleri farklı olguların yaş ortalamaları

| | n | Ortalama | SS | p |
|------------|----|--------------|--------------|--------------|
| YAŞ | | | | |
| Grade 0 | 15 | 32,80 | 10,21 | |
| Grade 1 | 22 | 43,09 | 10,96 | |
| Grade 2 | 18 | 41,00 | 8,46 | |
| Grade 3 | 13 | 43,38 | 12,47 | ,021* |

Tablo 4.15 Çalışmaya dahil edilen hastalarda yaşın HOMA değerine üzerine etkisi

| | HOMA | |
|-----|------|------|
| | r | p |
| YAŞ | ,104 | ,399 |

Farklı yağlanma grupları içerisinde serum HDL kolesterol ortalaması en düşük olan grup grade 3 yağlanması olanlardır, ancak hepatik USG dereceleri arasında HDL kolesterol düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$). HDL kolesterol değerleri normal ve düşük olan olgular arasında glukoz, insülin ve HOMA değerleri bakımından anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$).

Tablo 4.16 Çalışmaya alınan olguların serum HDL kolesterol değerleri ortalamaları

| | n | Ortalama | SS | p |
|------------|----|----------|-------|------|
| HDL | | | | |
| Grade 0 | 15 | 47,07 | 10,85 | |
| Grade 1 | 22 | 49,23 | 8,68 | |
| Grade 2 | 18 | 46,83 | 17,05 | |
| Grade 3 | 13 | 39,92 | 7,24 | ,161 |

Tablo 4.17 Karaciğer yağlanma derecesiyle serum HDL kolesterol düzeyi ilişkisi

| Hepatik USG | Grade 0 | | Grade 1 | | Grade 2 | | Grade 3 | | Ki-kare | p |
|-----------------------|---------|------|---------|------|---------|------|---------|------|---------|-------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | | |
| HDL (40 , 50) | | | | | | | | | | |
| Normal | 8 | 53,3 | 14 | 63,6 | 8 | 44,4 | 4 | 30,8 | | |
| Düşük | 7 | 46,7 | 8 | 36,4 | 10 | 55,6 | 9 | 69,2 | 3,84 | 0,278 |

Tablo 4.18 Serum HDL değeri normal ve düşük olan hastaların serum glukoz, insülin ve HOMA değerlerinin karşılaştırılması

| HDL | Normal | | Düşük | | |
|------------|----------|-------|----------|-------|------|
| | Ortalama | SS | Ortalama | SS | |
| GLUKOZ | 97,06 | 14,37 | 95,50 | 12,01 | ,629 |
| İNSÜLIN | 11,37 | 10,05 | 11,21 | 5,21 | ,936 |
| HOMA | 2,98 | 3,22 | 2,64 | 1,31 | ,571 |

LDL kolesterol düzeyi ile HOMA arasında anlamlı bir korelasyon yoktur. Hepatik USG 'de grade 1, grade 2 ve grade 3 yağlanması olan olguların LDL kolesterol değerleri yağlanması olmayan grade 0 olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır ($p<0.05$).

Tablo 4.19 Çalışmaya alınan olgularda serum LDL kolesterol ve HOMA değerleri ilişkisi

| | HOMA | |
|-----|------|------|
| | r | p |
| LDL | ,135 | ,272 |

Tablo 4.20 Karaciğer yağlanma derecesiyle serum LDL değeri ilişkisi

| | n | Ortalama | SS | p |
|------------|----|---------------|--------------|---------------|
| LDL | | | | |
| Grade 0 | 15 | 85,40 | 20,77 | |
| Grade 1 | 22 | 125,55 | 31,00 | |
| Grade 2 | 18 | 115,17 | 39,83 | |
| Grade 3 | 13 | 120,08 | 32,65 | ,003** |

HOMA değerleriyle ALT değerleri arasında zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon vardır ($r=0.32$, $p<0.01$). AST ile HOMA arasında anlamlı bir korelasyon yoktur. Hepatik ultrasonografide grade 2 ve grade 3 yağlanması olan olguların ALT değerleri, grade 1 yağlanması olan ve yağlanması olmayan grade 0 olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır. Aynı zamanda grade 1 olguların ALT değerleri yağlanması olmayan grade 0 olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır ($p<0.05$). Ultrasonografik olarak grade 2 ve grade 3 yağlanması olan olguların AST değerleri, grade 1 yağlanması olan ve yağlanması olmayan grade 0 olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır ($p<0.01$).

Tablo 4.21 HOMA değerleriyle serum ALT ve AST düzeyleri ilişkisi

| | HOMA | |
|-----|-------------|---------------|
| | r | p |
| ALT | ,321 | ,008** |
| AST | ,120 | ,328 |

Tablo 4.22 Karaciğer yağlanma derecesiyle serum ALT ve AST düzeyi arasındaki ilişki

| | n | Ortalama | SS | p |
|------------|----|--------------|--------------|--------------|
| ALT | | | | |
| Grade 0 | 15 | 19,33 | 9,16 | |
| Grade 1 | 22 | 34,05 | 27,69 | |
| Grade 2 | 18 | 47,94 | 44,26 | |
| Grade 3 | 13 | 45,54 | 23,54 | ,038* |
| AST | | | | |
| Grade 0 | 15 | 19,00 | 4,46 | |
| Grade 1 | 22 | 22,50 | 11,84 | |
| Grade 2 | 18 | 35,00 | 34,34 | |
| Grade 3 | 13 | 33,46 | 16,91 | ,069 |

Ultrasonografilerinde grade 2 ve grade 3 yağlanması olan olguların insülin değerleri, grade 1 yağlanması olan ve yağlanması olmayan grade 0 olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır ($p < 0.01$).

Tablo 4.23 Açlık serum insülin değerlerinin yağlanma derecesiyle ilişkisi

| | n | Ortalama | SS | p |
|----------------|----|--------------|--------------|-------------|
| İNSÜLİN | | | | |
| Grade 0 | 15 | 6,75 | 3,12 | |
| Grade 1 | 22 | 8,76 | 4,49 | |
| Grade 2 | 18 | 13,50 | 8,31 | |
| Grade 3 | 13 | 17,73 | 10,86 | ,000 |

5. TARTIŞMA

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı batı ülkelerinde en sık rastlanan karaciğer hastalıklarından birisidir. İnsülin direnci ve metabolik sendrom komponentleriyle ilişkilidir. Farklı iki çalışmada Marchesini ve arkadaşları, glukoz klemp ve homeostasis model assessment (HOMA) tekniklerini kullanarak BMI, vücut yağ dağılımı ve glukoz toleransına bakılmaksızın nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı varlığıyla en yakın ilişkili laboratuvar bulgunun insülin direnci olduğunu göstermişlerdir (60,61). Bu çalışmalarda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının hem açlıkta hem de glukoz ile uyarılma sonrası hiperinsülinemi ile karakterize olduğu gösterildi .

Yine Marchesini ve arkadaşlarının 304 adet aşikar diyabeti olmayan nonalkolik yağlı karaciğer tanılı olgu üzerinde başka bir çalışmada, HOMA ile ölçülen insülin direnci metabolik sendromla anlamlı derecede ilişkiliydi. 164 olguya karaciğer biyopsisi yapılan bu çalışmada nonalkolik steatohepatit saptananların % 88 'inde ve basit karaciğer yağlanması olanların % 53 'ünde metabolik sendrom saptandı (62). Japonya 'da Hamaguchi ve arkadaşları yakın tarihte, metabolik sendrom ve nonalkolik yağlı karaciğer arasındaki ilişkiyi farklı bir açıdan araştıran büyük bir çalışmaya imza atmışlardır. Bu çalışmada nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişimine metabolik sendromun etkisi araştırıldı. Hastaların ortalama izlem süresinin 1 yılı aştığı çalışmada, başlangıçta nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların bir kısmında hastalığın gerilediği, ancak birlikte metabolik sendromu olanlarda gerilemenin olmayanlara göre çok sınırlı olduğu gösterildi. Aynı çalışmada başlangıçta yağlı nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olmayıpta izlem sonunda bu hastalığın geliştiği olguların çoğunda metabolik sendrom olduğu görülmüştür (63). Bu çalışmadan çıkarılabilecek sonuç metabolik sendromun nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının güçlü bir prediktörü olduğudur.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile metabolik sendrom ve insülin direnci arasındaki ilişkiye ait literatürde pek çok çalışma mevcut olmasına karşın yağlanma derecesiyle insülin direnci arasındaki ilişkiye ait yayın sayısı sınırlıdır. F. Angelico ve arkadaşlarının alkol kullanmayan ve viral hepatit yönünden testleri negatif 308 kişi üzerinde yaptığı bir çalışmada hastalar karaciğer ultrasonografisi ile yağlanma olmayan, hafif orta ve ciddi yağlanması olan gruplara ayrıldı. Çalışma sonunda diyabetik olmayan bireylerde HOMA

ile ölçülen insülin direncinin yağlanma olmayan gruptan hafif, orta ve ciddi yağlanmaya doğru gittikçe arttığı görüldü. Aynı çalışmada metabolik sendromu olan ve HOMA değerleri ortalamanın üstünde bulunan olgularda, ciddi yağlanma prevalansının HOMA değerleri ortalamanın altında olanlara göre anlamlı ölçüde fazla olduğu gösterildi (64). Hyeon Chang Kim ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı bir çalışmada ise yağlanma derecesi arttıkça metabolik sendrom prevalansının arttığı gösterildi (65).

Bizim çalışmamızda da karaciğer yağlanma derecesiyle HOMA ile ölçülen insülin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Karaciğer yağlanması olmayan grupta HOMA değerleri, olanlara göre belirgin düşüktür. Başka bir deyişle karaciğer yağlanması olan olgularda olmayanlara göre belirgin insülin direnci saptanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre karaciğer ultrasonografisinde yağlanma açısından grade arttıkça ortalama HOMA değeri de artmaktadır. Bu bulgu ışığında elde ettiğimiz verilere göre, çalışmaya dahil edilen hastalarda insülin direnci arttıkça ultrasonografik olarak değerlendirilen yağlanma şiddetinin de arttığı söyleyebiliriz. Çalışmamız sonucunda, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve bu hastalıkta yağlanma derecesi ile insülin direnci arasındaki ilişkiye ait elde edilen istatistiksel veriler önceki çalışmalarla uyumludur.

Çalışmamızda karaciğer yağlanması olmayanlarda metabolik sendromu olan olgu sayısı oldukça düşük bulunmuştur. Daha da fazlası çalışma sonunda elde edilen verilere göre, yağlanma açısından ultrasonografik grade arttıkça metabolik sendrom görülme sıklığı da anlamlı olarak artmaktadır. Bir başka deyişle metabolik sendromu olanlarda, karaciğer ultrasonografisinde ciddi yağlanma sıklığı metabolik sendromu olmayanlara göre anlamlı oranda artmaktadır. Bizim çalışmamız da elde edilen veriler, önceki çalışmalara paralel olarak metabolik sendromun sadece yağlanma riskini değil, yağlanma derecesini de artırdığını göstermiştir.

Yukarıda özetlenen çalışma sonuçlarına uygun olarak nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının, hepatik insülin direnci ile karakterize olan metabolik sendromun ek bir özelliği olduğu sonucuna varılabilir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının metabolik sendrom komponentleriyle (obezite, santral yağ dağılımı, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık) güçlü ilişkisi ile ilgili çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir. Hae Jin Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının hem normal kilolu (BMI, ≥ 18.5 ve < 25) hem de fazla kilolu ancak obez olmayan (BMI , ≥ 25 ve < 30) bireylerde, hem insülin direncinin hem de

hipertrigliseritemi ve hiperürisemi gibi çeşitli metabolik bozuklukların prediktörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada insülin direnci, cinsiyet, bel çevresi, trigliserit seviyesinin normal kilolu hastalarda yağlı karaciğer hastalığıyla bağımsız olarak ilişkisi gösterilmiştir (66). Çalışmamızda vücut kitle indeksi (BMI), bel çevresi ve trigliserit düzeyleri ile yağlanma derecesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Karaciğer yağlanması olanlarda bu üç parametreye ait değerler, olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda ultrasonografik olarak değerlendirilen yağlanma derecesi arttıkça , bel çevresi, BMI ve trigliserit seviyesi artmaktadır. Bununla birlikte açlık glukoz değerleri de yağlanması olmayan gruptan ciddi yağlanması olan gruba doğru gittikçe artış göstermektedir. Yağlanma arttıkça insülin düzeyleri ve hipertansiyon prevalansı da artmaktadır. Buraya kadar çalışma sonucunda elde edilen veriler, önceki çalışmalarla, metabolik sendrom komponentleri ve yağlanma ilişkisi açısından korelasyon göstermekle kalmamış pek az çalışmada ortaya konan bu komponentler ve yağlanma derecesi arasındaki ilişkiyi de ortaya koymuştur. Çalışmamızda farklı yağlanma grupları içerisinde serum HDL kolesterol ortalaması en düşük olan grup grade 3 yağlanması olanlardır, ancak hepatik USG dereceleri arasında HDL kolesterol düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Bununla birlikte yağlanma derecesiyle LDL seviyesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Marchesini ve arkadaşlarının yaptığı yukarıda özetlenen çalışmada, metabolik sendrom varlığının yaşla arttığı bulunmuş ve metabolik sendrom için güçlü pozitif prediktörler açlık glukoz yüksekliği ve takiben sırasıyla hipertrigliseritemi, hipertansiyon, düşük HDL kolesterol ve en son artmış bel çevresi olmuştur. Çalışmamızda metabolik sendromlu olguların yaş, BMI, bel çevresi, glukoz, insülin, trigliserit, ve AST değerleri metabolik sendromu olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır. Metabolik sendromu olan olgularda HDL kolesterol seviyesi olmayanlara göre düşük bulunsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. HDL kolesterol dışında metabolik sendrom prediktörleri açısından çalışmamız sonuçları, Marchesini ve diğer araştırmacıların yaptığı çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur. Çalışmamızda elde edilen verilere göre, Marchesini'nin çalışmasına ek olarak ek olarak hiperinsülinemi ve AST seviyesi de metabolik sendrom prediktörü olarak gözükmektedir.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında transaminaz seviyeleri normal olabileceği gibi bir çok vakada nonalkolik karaciğer yağlanmasıyla birlikte transaminaz yüksekliği birarada bulunabilir. Bahattin Çiçek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında histopatolojik olarak hasar arttıkça AST oranı belirgin artmakta, ALT oranı daha zayıf oranda artmaktaydı (67). Çalışmamızda en düşük AST ve ALT düzeylerinin yağlanması olmayan grupta en yüksek değerlerin grade 2 yağlanması olan grupta olduğu görülmüştür. Ultrasonografik olarak orta ve ciddi derecede yağlanması (grade 2 ve grade 3) olan olgularda, hem AST hem de ALT seviyeleri hafif yağlanması olan (grade 1) ve yağlanması olmayan (grade 0) olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Aynı zamanda geçmişte transaminaz seviyesi ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da yapılmıştır. Marchesini, ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HOMA ile ölçülen insülin direncinin yüksek ALT ve AST seviyeleriyle, özellikle yüksek ALT seviyesiyle anlamlı olarak ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (68). Çalışmamızda HOMA değerleriyle ALT değerleri arasında zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon bulundu. AST ile HOMA arasında ise anlamlı bir korelasyon bulunamadı.

Dünyada obezite prevalansının hızla artışı özellikle gelişmiş ülkelerde en büyük sağlık sorunlarından birisi haline gelmiştir. Obezite tip 2 diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gelişme riskini artırmaktadır (69). Obezitenin bu hastalıklarla ilişkisi muhtemel insülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi yoluyla gerçekleşmektedir (70,71). Bununla birlikte insülin direnci ve hiperinsülinemisi olan bireylerde kilo kaybının faydalı etkileri bilinmesine karşın, obez veya fazla kilolu bireylerden bir kısmında insülin direncinde olmadığı hatırd tutulmalıdır. İnsülin direnci olmadığında tip II diyabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı riski azalmakta ve insülin duyarlı birçok bireyde kilo kaybının yarattığı metabolik etki çok sınırlı olmaktadır. Bu nedenle hangi fazla kilolu bireyde insülin direncinin en fazla olduğunun öngörülmesinde aile hikayesi, kan basıncı ölçümü, plazma glukoz, trigliserit ve HDL kolesterol düzeylerinin ölçümü önemlidir. Bizim çalışmamızın obezite açısından sonuçlarını özetlersek BMI ve bel çevresi arttıkça hem yağlanma derecesi hem de metabolik sendrom ve hipertansiyon prevalansı anlamlı derecede artmıştır. Ayrıca bel çevresi arttıkça HOMA, insülin ve glukoz değerlerinde anlamlı bir artış görülmüştür. .

İnsülin direnci olan bireylerde yüksek plazma trigliserit, düşük HDL seviyesi, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve postprandiyal lipoprotein kalıntılarında artış ile karakterize aterojenik lipoprotein profili mevcuttur (72). Jeppesen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek trigliserit, düşük HDL seviyesinin iskemik kalp hastalığı riski açısından en az LDL kadar güçlü bir prediktör olduğunu ortaya koymuştur (73). LDL parçaçığı çapı ve postprandiyal lipemi rutin olarak ölçülemese de, plazma trigliserit ve HDL seviyeleri iyi standardize edilmiş yöntemlerle ölçülebilmektedir. İnsülin direnci olan bireylerde trigliserit konsantrasyonu genellikle 150 mg / dl (1,7 mmol / L)' nin üzerinde bulunmakta ve bu seviye aşıldığında LDL parçaçığı daha küçük ve daha yoğun bir şekilde bürünmekte ve lipoprotein kalıntılarının postprandiyal birikimi daha belirgin hale gelmektedir. Bu yüzden bir bireyde bir kez plazma trigliserit seviyesi 150 mg ' dl 'yi aştığında insülin direnciyle ilişkili yukarıda belirtilen dört adet aterojenik lipoprotein bozukluklarından üç tanesi de muhtemelen gerçekleşmektedir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemisi olan bireylerde dördüncü lipoprotein bozukluğu düşük HDL konsantrasyonudur. 40 mg / dl (1.04 mmol / dl) 'nin altında bir değer hem insülin direnci sendromu hem de artmış koroner artalığı riski ile ilişkilidir. Bu yüzden trigliserit konsantrasyonu 150 mg / dl 'nin üzerinde, HDL konsantrasyonu 40 mg / dl 'nin altında olan bireylerde hemen her zaman insülin direnci bulunur ve bu bireyler kilo verilmesinden önemli ölçüde klinik fayda görürler. Bizim çalışmamızda HOMA değerleriyle trigliserid değerleri arasında zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Serum trigliserit düzeyleri arttıkça insülin direnci daha yüksek olarak ölçüldü. Trigliserit düzeyi 150 mg / dl'nin üstünde olan olguların glukoz, insülin ve HOMA değerleri trigliserit düzeyi 150 mg / dl'nin altında olan olgulara göre anlamlı derecede daha fazlaydı. Çalışmamızda trigliserit seviyesi ve insülin direnci ile ilgili veriler daha önce yapılmış çalışmalarla benzer, ve insülin direnci patofizyolojisi düşünüldüğünde beklenen bulgulardı. Ancak çalışmamızda ATP III metabolik sendrom tanısı kriterleri baz alındığında, HDL kolesterol düzeyleri düşük olan grupta serum glukoz, insülin ve HOMA değerleri, serum HDL kolesterol düzeyleri normal olan gruba göre daha yüksek olsa da bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışma sırasında kaydedilen LDL düzeyleri ile HOMA arasında anlamlı bir korelasyon yoktu.

1966 da Welborn ve arkadaşları esansiyel hipertansiyonu olan 19 bireyde yüksek kan basıncı olanlarda plazma insülin konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre çok daha yüksek olduğunu gösterdi. Bu gözlem ve daha sonra izleyen yıllar içinde insülin direnciyle

kompensatuvar hiperinsülineminin hipertansiyon ile ilişkisi üzerine yoğunlaşan çalışmalar ışığında bugün genelde kabul gören düşünce insülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülineminin hipertansif bireylerde sıklıkla bulunduğudır. Bununla birlikte esansiyel hipertansiyonu olan bireylerde her zaman insülin direnci ve hiperinsülinemi bulunmaz. Hipertansif hastaların sadece % 50 'sinde insülin direnci bulunur bu yüzden hipertansiyonun varlığı ya da yokluğu yüksek trigliserit ve düşük HDL kadar insülin direnci açısından güçlü bir prediktör değildir (73). Bununla birlikte hipertansiyonu olanlarda ve insülin direnci sendromunun karakteristik lipid profilini taşıyanlarda kardiyovasküler hastalık riski artar. Bizim çalışmamızda hipertansif bireylerde hipertansif olmayanlara göre açlık plazma glukoz düzeyleri, serum insülin seviyesi ve HOMA değerleri ortalamaları daha yüksek bulunmakla birlikte, insülin ve HOMA değerleri açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hipertansif hastalarda yüksek trigliserit ve düşük HDL seviyeleriyle karakterize dislipidemi daha sık bulunur. Çalışmamızda hipertansiyonu olan olguların trigliserid değerleri hipertansiyonu olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır. Ancak HDL ve LDL seviyeleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Populasyon çalışmalarında hipertansiyon olgularının üçte ikisi obeziteye atfedilmiş ve obezitenin hipertansiyon riskini artırdığı gösterilmiştir (74). Bizim çalışmamızda da yukarıda değinildiği gibi, hipertansiyonu olan hastalarda vücut kitle indeksi ve bel çevresinin normotansiflere göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak mevcut çalışma, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında, yağlanma derecesiyle insülin direnci ve metabolik sendrom komponentlerinin ilişkisinin ortaya konması için tasarlanmış ve çalışma sonunda yağlanma derecesiyle insülin direnci ve metabolik sendrom prevalansı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Çalışma sonunda edilen veriler ışığında, insülin direnci ve metabolik sendrom komponentleri arasındaki istatistiksel ilişki de ortaya konulmuştur.

6. SONUÇ VE ÖZET

Gelişmiş ülkelerde obezite yaygınlaştıkça metabolik sendrom ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı görülme sıklığı da dramatik olarak artmaktadır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı giderek artan bir biçimde son dönem karaciğer hastalığına sebep olan bir durum olarak değerlendirilmektedir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik önemi genel popülasyonda sık rastlanmasıyla siroz ve karaciğer yetersizliğine yol açma potansiyelinden ileri gelmektedir.

Sıklıkla obeziteyle birlikte bulunan insülin direnci nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında en sık rastlanan bulgudur. Bütün nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olguları insülin direncine sekonder değilse de, bu olgularda klinik pratikte hemen her zaman insülin direnci gelişecektir. Bu durumda karaciğer hastalığının kendisi de bizzat insülin direnci patogenezinde rol oynayabilir.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı altta yatan metabolik sendromun ilk bulgusu olabileceğinden, bu hastalığın tespit edildiği kişiler ciddi kardiyovasküler sonuçların gelişmesini önleyici tedbirlerin alınması açısından hiperlipidemi, hipertansiyon, glukoz intoleransı gibi metabolik sendromun eşlik etmesi muhtemel diğer komponentleri bakımından araştırılmalıdırlar.

Biz de çalışmamızda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında ultrasonografi ile değerlendirilen yağlanma derecesiyle metabolik sendrom varlığı ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırdık. Aynı zamanda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığıyla sıklıkla bulunan metabolik sendrom komponentleri ve diğer metabolik parametrelerin ayrı ayrı yağlanma derecesi ve insülin direnciyle ilişkisini ortaya koyduk. Çalışmamızda elde edilen sonuçların pek çoğu bu konuda daha önce yapılmış çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

SUMMARY

As the prevalence of the obesity increase in developed countries, the prevalence of the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) also increase dramatically. Nowadays, NAFLD is increasingly considered as a cause of end stage liver disease. Clinical importance of NAFLD comes from its relative frequency in the population and its potential for progression to cirrhosis and liver failure.

Insulin resistance which is frequently associated with obesity is the most common finding detected in patients with NAFLD. Although not all NAFLD cases are secondary to insulin resistance, in clinical practice insulin resistance develops in these patients eventually in the future. Liver disease itself may take place in pathogenesis of insulin resistance in this situation.

Since NAFLD may be the first manifestation of the underlying metabolic syndrome, when NAFLD is diagnosed in a patient, other components of metabolic syndrome such as hyperlipidemia, hypertension, glucose intolerance should be sought to prevent cardiovascular complications.

In our study, we investigated the relationship between insulin resistance, metabolic syndrome and degree of fatty infiltration in NAFLD assessed by ultrasonography. We also delineated separately the relation of each component of metabolic syndrome to degree of fatty infiltration in NAFLD and insulin resistance. Many of the results of our study were similar to previous studies dealing with this subject.

7. KAYNAKLAR

1. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease: Quadrennial review. The Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2002, 17 Suppl. S186- S190.
2. 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. Sixteenth Edition. 2005; 1869-1870.
3. Adams LA, Angulo P. Recent concepts in nonalcoholic fatty liver disease. Diabetes U.K. Diabetic Medicine, 22, 1129- 1133.
4. Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. Bollentani S, Saccoccio G , Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C. Annals of Internal medicine , 2000; 132: 112-7.
5. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. The New England Journal of Medicine, April 18 2002, Volume 346; 1221-1231.
6. Sheth SG, Gordon F, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. Annals of Internal Medicine , 15 January 1997, Volume 126, Issue 2, Pages 137-145.
7. Kral JG, Schaffner F, Pierson RN, Wang J. Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. Metabolism, May 1993; 42 (5): 548-51.
8. Nomura H, Koshiwagi S, Hayashi J, Kojiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in general population of Okinawa Japan. Jpn J Med, May 1988, Vol 27, No 2.
9. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology, 1999, Vol 30, No 6.

10. Caldwell SH, Oelsner DH, Jezzani JC, Hespndheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis. Clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology*, 1999; 29: 664-9.
11. Ananina FA. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, January 2004, Vol 4, No 1.
12. Tolman KG, Fonseca V, Ton MH, Dalplaz A. Narrative review: hepatobiliary disease in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 2004, 141; 946- 956.
13. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. Karaciğer yağlanması ve nonalkolik steatohepatit. *Cerrahpaşa İç Hastalıkları . İstanbul Medical Yayıncılık*. 2005; 920-926.
14. Collantes R, Ong J, Younossi Z. Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* . August 2004; Volume 71, Number 8.
15. Fernandez-Rodriquez C, Fernandez MTP, Lleda JL. Non-alcoholic steatohepatitis- A pathogenesis based therapeutic approach. *Business Briefing*, 2003, European Pharmacotherapy.
16. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ*, March 29, 2005 ; 172 (7).
17. Browning JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114: 147-152.
18. Leclercq IA. Antioxidant defense mechanisms: new players in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis? *Clinical Science*, 2004; 106, 235-237.
19. Russo MW, Jacobson IM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Hospital Physician*, November 2002, pp. 36-41, 67.
20. Bacon BR, Farahwash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107: 1103-9.

21. Ratziu V, Giral P, Charlette F, Bruckert E, Thibault V, Theodorov I, Khalil L, Tarpin G, Opolon P, Poynard T. Liver fibrosis in overweight patients. *Hepatology*, 2000; 118: 1117-23.
22. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boporai N, Liu YC, McCullough AJ. Non-alcoholic fatty liver disease. A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*, 1999, 116:1413-19.
23. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology*, 2004, Vol 40, No 4.
24. Evans CDJ, Oien KA, Mac Sween RNM, Mills PR. Non-alcoholic steatohepatitis: a common cause of progressive chronic liver injury? *J Clin Pathol*. September 2002; 55 (9): 689-692.
25. Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007; 25 (8).
26. Angulo P. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of hepatology*, 2002; 1 (1): 12-19.
27. Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. *American Family Physician*, June 2006; Volume 73, Number 11.
28. Christine P. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and metabolic syndrome: one disease entity. *Resident and Staff Physician*, March 2006, Vol 52, No : 3.
29. Patrick L. Relationship to insulin sensitivity and oxidative stress. Treatment approaches using vitamin E, magnesium and betaine. *Altern Med Rev*, 2002; 7 (4): 276-291.

30. Oliveira C, Gayotto LC, Tatao C, Della Ninno B, Lima ES, Abdalla D, Lopasso F, Laurindo RM, Carritho FJ. Vitamin C and vitamin E in prevention of nonalcoholic fatty liver disease in choline deficient diet fed rats. *Nutr J.* 2003; 2: 9.
31. Garcia RFL, Morales E, Garcia CE, Saksena S, Hübschner SG, Elias E. Recurrent and de novo nonalcoholic steatohepatitis following orthotopic liver transplantation. *Arq Gastroenterol*, December 2001, Vol38, No 4, Sao Paulo.
32. Murray RK, Granner DK, Mayes DA, Rodwell VW. Hormones of pancreas and gastrointestinal tract. Harper 's Biochemistry. Twenty –third edition. Lange Medical Publications. 1993; 557-569.
33. Özata M, Yöntem A. Tip 2 diyabetes mellitus. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet.* 1. Baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık. 2006; 293-306.
34. Greenspan FS, Gardner DG. Hormones of endocrine pancreas. Basic and Clinical Endocrinology. Lange Medical Books. Sixth Edition. 2001; 624-633.
35. Ganong FW. Endocrine functions of the pancreas and regulation of carbohydrate metabolism. *Review of Medical Physiology.* Seventeenth Edition. Appleton and Lange.1995; 306- 326.
36. Bugianesi E, Mccullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: A metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* , 2005, Vol 42, No: 5.
37. Toppo L, Acheson K. Role of substrate competition in pathogenesis of insulin resistance in man. *European Journal of Endocrinology*, 1998; 138, 10-15.
38. Petersen KF, Schulman G. New insights in to the pathogenesis of insulin resistance in humans using magnetic resonance spectroscopy. *Obesity*, February 2006, Vol 14.
39. Shinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, Barthel A. Molecular mechanisms of insulin resistance . *Diabetes UK. Diabetic Medicine* 2005 ; 22, 674-682.

40. Jarvis FM, Kahn CR. Understanding pathogenesis and treatment of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: what can we learn from transgenic and knockout mice. *Diabetes and Metabolism (Paris)*, 2000; 26, 433- 448.
41. Sivitz WI. Understanding insulin resistance. *Postgraduate Medicine*, July 2004; Vol 116, No: 1.
42. Nicod N, Giusti V, Besse C, Tappy L. Metabolic adaptations to dexamethasone-induced insulin resistance in healthy volunteers. *Obesity Research* , 2003; 11: 625-631.
43. Haque M, Sanjal AJ. The metabolic abnormalities associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 2002; Vol 16, No 5, pp 709-731.
44. Agarwal N, Sharma C. Insulin resistance and clinical aspects of non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology Research*, 2005; Vol 23, Issue 2, 92-96.
45. Grundy SM, Brewer BH, Cleeman JI, Smith SC, Claude JL. Definition of metabolic syndrome. *Circulation*, 2004; 109, 433-438.
46. Penno GP, Miccoli R, Pucci L, Del Prato S. The metabolic syndrome. Beyond the insulin resistance syndrome. *Pharmacol Res*, June 2006; 53(6): 457-468.
47. Lavin N. Metabolic syndrome. *Manual of Endocrinology and Metabolism*. Third Edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2002; 531- 537.
48. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a clinical appraisal. *Diabetes Care*, 2005; 28: 2289- 2301.
49. Doelle G. The clinical picture of metabolic syndrome. *Postgraduate Medicine*, July 2004; Vol 116, No 1.
50. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. The glucose clamp technique: a method for the quantification of beta cell sensitivity to insulin. *Am J Physiol*, 1979; 237: 214- 223.

51. Matsuda M, De Fronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 22:1462–1470, 1999
52. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Paradisi GH, Katz A, Quon MJ, Baron AD. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001; Vol 86, No 11, 5457- 5464.
53. Emoto M, Nischizawa Y, Maekawa K, Kanda H, Kawagishi T, Shogi T, Okuna Y, Morii H. Homeostasis Model Assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulphonylureas. *Diabetes Care*, May 1999; 22: 19: 1911.
54. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza E, Murashima J, Furuta M, Araki-Susaki R, Hori Y, Yann Y, Adachi Y. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2001; 24: 362- 365.
55. Fukushima M, Taniguchi A, Sakai M, Doi K, Nagaraka S, Tanaka H, Tokuyama K, Nakoi Y: Homeoastasis Model Assessment is a clinical index of insulin resistance: comparison with the minimal model analysis. *Diabetes Care*, 1999; 22: 19: 1911.
56. Bonora E, Targer G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere M, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis Model Assessment closely mirrors glucose clamp technique in assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 2000; 23: 57-63.
57. Kanauchi M. A new index of insulin sensitivity obtained from oral glucose tolerance test applicable to advanced type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002; 25: 1891- 1892.
58. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follman DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Met*, July 2000; 85(7): 2402-10.

59. Yokoyama H, Emoto M, Fujiwara S, Motoyama K, Morioko T, Komatsu M, Tahara H, Shogi T, Okuno Y, Nishizawa Y. Quantitative Sensitivity Check Index and the reciprocal index of Homeostasis Model Assessment in normal range weight and moderately obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2003; 26: 2426- 2432.
60. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lonzi M, McCullough A, Natale S, Forliani G, Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease : a feature of metabolic syndrome. *Diabetes*, 2001; 50: 1844- 1850.
61. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forliani G, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*, Nov 1999; 107(5): 450-5.
62. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanua N, Melchionda N, Rizzetto M. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, April 2003; Vol 37, no 4, 917- 923.
63. Hamaguchi M, Kojima T, Takada N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fuzi K, Omatsu T, Nkajima T, Sarui H, Shimizaki M, Kato M, Okuda J, Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of Internal Medicine*. November 2005; Vol 143, Number 10, 722-728.
64. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, Cavallo MG, Zalunardo B, Lirussi F, Alessandri C, Violi F. Insulin resistance, the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Medicine*, 2005; 90(3): 1578-1582.
65. Kim HC, Choi SH, Shin HW, Cheong JY, Lee KW, Lee HC, Huh KB, Kim DJ. Severity of ultrasonographic liver steatosis and metabolic syndrome in Korean men and women. *World J Gastroenterol* 2005; 11(34): 5314- 5321.

66. Kim Hae J, Kim Hyeong J, Lee KE, Dae JK, Kim SK, Ahn CW, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB, Cha BS. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med*, 2004; 164: 2169-2175.
67. Çiçek B, Oğuz D, Erden E, Şahin T. Nonalcoholic steatohepatite histolojik hasarı öngöründe klinik ve laboratuvarın yeri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2002; 1(1): 1-7.
68. Marchesini G, Avagnina S, Barantini EG, Ciccarone AM, Corica F, Aglio ED, Grave RD, Morgurgn PS, Tomasi F, Vitacolonna E. Aminotransferase and gamma-glutamyl transpeptidase levels in obesity are associated with insulin resistance and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*, 2005; 28: 333-339
69. Abbasi F, Brown BW, Lamendola CL, Mclaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 937- 943.
70. Wahrenberg H, Hertol K, Leijonhufuud BM, Persson LG, Toft E, Arner P. Use of waist circumference to predict insulin resistance: retrospective study. *BMJ*, 2005; 330: 1363- 1364.
71. Kahn B, Flier TS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, August 2000; Vol 106, Number 4, 473-481.
72. Reaven GM. Importance of identifying the overweight patient who will benefit the most by losing weight. *Annals of Internal Medicine*, March 2003; Vol 138, Issue 5, 420-423.
73. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelnerg F. High triglycerides and low HDL cholesterol and blood pressure and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* , 2000; 36: 226.
74. Narkiewics K. Obesity and hypertension- the issue is more complex than we thought. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; 21(2): 264-267.

