

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer (NAYK) Hastalığının Derecelerinin ve Olası Biyobelirteçlerinin İncelenmesi*

An Investigation of Degrees and Possible Biomarkers of Non-Alcoholic Fatty Liver (NAFL) Disease

Öz

Amaç: Çalışmamızda non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK) hastalığında ilgili biyokimyasal belirteçleri ve bunlar arasındaki ilişkileri incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Herhangi bir yakınması olmayıp hastanemize kontrol amacıyla başvurmuş olan bireylerin dosyaları retrospektif olarak incelendi. Ultrasonografide (USG) karaciğerde değişik derecelerde NAYK tespit edilen 148 (94 kadın, 54 erkek) birey vaka grubu olarak, USG'de NAYK tespit edilmeyen 149 (76 kadın, 73 erkek) birey ise sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Toplamda 297 hastanın açlık kan glukozu, insülin, HOMA-IR, ürik asit, C-reaktif protein (CRP), trigliserit, LDL, HDL, TSH, D vitamini, AST, ALT, GGT, ALP değerleri ve USG ile belirlenmiş olan NAYK dereceleri incelendi.

Bulgular: Cinsiyet karşılaştırılmasında erkeklerde, NAYK prevalansı vaka grubunda sağlıklı gruptakine göre anlamlı biçimde daha yüksek bulundu ($p=0,029$). Benzer şekilde serum açlık kan glukozu, insülin, HOMA-IR, ürik asit, trigliserit, HDL, ALT, AST, GGT, CRP değerleri de vaka grubunda anlamlı biçimde daha yüksekti. HDL, D vitamini düşüklüklerinin NAYK derecesine etkisi saptanmadı. Vaka grubunda NAYK derecesine göre yapılan analizler açlık kan şekeri (AKŞ), HOMA-IR, ALT, AST ve GGT ortalamaları açısından NAYK dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gösterdi. NAYK derecesi 2 ve 3 olan gruplar birleştirilerek analizler tekrarlandığında NAYK derecesi 1 ve 2 olan iki yeni grup arasında AKŞ, insülin, HOMA-IR, ALT, GGT ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Bu kez AST'deki farklılık azalırken, insülin değeri ortalaması açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamız görünürde sağlıklı olan bireylerde de NAYK'nin araştırılması gerektiğini, erken tanı ve uygun yönetim ile siroz ve hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonların önüne geçilebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: non-alkolik yağlı karaciğer; ultrasonografi; HOMA-IR

Abstract

Aim: In this study, we aimed to investigate the related biochemical markers and their correlations in non-alcoholic fatty liver (NAFL) disease.

Materials and Methods: Patient files of individuals who came to our hospital for routine controls without any complaints were reviewed retrospectively. One hundred and forty-eight individuals (94 females; 54 males) whose ultrasonographic examination revealed varying degrees of NAFL disease constituted the patients group and 149 individuals (76 females; 73 males) whose results were clear the healthy controls group. We reviewed the ultrasonographically determined NAFL disease grades and fasting blood glucose, insulin, HOMA-IR, uric acid, C-reactive protein (CRP), triglyceride, LDL, HDL, TSH, vitamin D, AST, ALT, GGT and ALP values of a total of 297 patients.

Results: With respect to sex, NAFL prevalence was significantly higher in the patients group than in the healthy controls for males ($p=0.029$). Similarly, fasting blood glucose, insulin, HOMA-IR, uric acid, triglyceride, HDL, ALT, AST, GGT and CRP levels were also significantly higher in the patients group. No effect of low HDL and vitamin D levels on NAFL disease grade was observed. Analyses based on NAFL disease grade showed statistically significant difference between the subgroups of disease grade of the patients group in terms of fasting blood glucose, HOMA-IR, ALT, AST and GGT mean values. When the analyses were repeated after the grade 2 and 3 subgroups were combined, there was statistically significant difference between the new grade 1 and 2 subgroups in terms of fasting blood glucose, insulin, HOMA-IR, ALT and GGT mean values. This time there was statistically significant difference in terms of mean insulin levels also, while the difference between the AST levels decreased.

Discussion and Conclusion: Our study suggests that apparently healthy individuals also be examined for presence of NAFL disease because timely diagnosis and appropriate management could significantly help prevent complications such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Keywords: non-alcoholic fatty liver; ultrasonography; HOMA-IR

Abdulhalim Şenyiğit¹, Timur Orhanoğlu¹, Bülent Yaprak²

¹ Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medicine Hospital, İstanbul, Türkiye

² Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi /Received : 22.12.2017
Kabul Tarihi /Accepted: 21.03.2018

DOI: 10.21673/anadoluklin.370144

Sorumlu Yazar/Corresponding Author
Abdulhalim Şenyiğit
Medicine Hospital, Barbaros Mah., H. Ahmet Yesevi Cad., 149, 34203 Bağcılar, İstanbul
E-posta: senyigithalim@hotmail.com

* Bu çalışma daha önce 34. Ulusal Gastroenteroloji Haftası'nda (1-6 Aralık 2017, Antalya) e-poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK) hastalığı, son yıllarda yaşam standartlarındaki yükselme ile birlikte önemi ve sıklığı giderek artmış olan bir sağlık sorunudur. NAYK, hepatositlerde trigliserit birikimi ile karakterize bir durumdur. Karaciğer yağlanması genellikle ılımlı bir seyir izlemekle birlikte bazen progresyon göstererek karaciğerde fibroz ve siroza yol açabilir. Patolojik görünüm, alkol tüketimi sonucunda gelişen karaciğer hasarı ile çarpıcı bir benzerlik gösterirken, NAYK hastalarında alkol tüketimi yoktur (1,2). NAYK'nin gerçek prevalansı bilinmemektedir, fakat gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en yaygın karaciğer hastalığı olduğu düşünülmektedir (3,4). Dünyada çeşitli toplumlarda görülme sıklığı %10–24 aralığında değişmektedir (5).

NAYK hastalığı karaciğer parankimindeki yağlı dokuda düşük dereceli enflamatuvar reaksiyon ile birlikte patolojik yağ birikimi ve insülin direnci ile karakterize bir durumdur. Bundan dolayı insülin direnci, oksidatif stres ve endotelial disfonksiyon belirteçleri ile yakından ilişkilidir (6,7).

Çalışmamızda ultrasonografik muayenelerinde farklı şiddette karaciğer yağlanması tespit edilen hastaların glikoz ve lipit metabolizmalarının ve D vitamini değerlerinin sağlıklı kontrollerinkilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda Ocak 2015—Aralık 2015 döneminde herhangi bir hastalığı ve yakınması olmayıp hastanemizin dahiliye polikliniğine kontrol amacıyla başvurmuş olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. USG'de değişik derecelerde NAYK tespit edilen 148 birey vaka grubu olarak, USG'de NAYK tespit edilmeyen 149 birey sağlıklı kontrol grubu olarak (toplamda 297 birey) dahil edildi. Sağlıklı grubunun 76'sı kadın (%51), 73'ü erkek (%49) olup yaş ortalaması 50,3±18,5 yıldır. Vaka grubunun 94'ü kadın (%63,5), 54'ü erkek (%36,5) olup yaş ortalaması 52,1±12,2 yıldır (Tablo 1).

Çalışmaya dahil edilen 297 bireyin dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bireylerin açlık kan glukozu, insülin, HOMA-IR, ürik asit, C-reaktif protein

Tablo 1. Demografik verilerin ve biyobelirteç değerlerinin (ort±SS; n (%)) karşılaştırılması

	Vaka grubu (n=148)	Kontrol grubu (n=149)	P
Kadın	94 (63,5)	76 (51,0)	
Erkek	54 (36,5)	73 (49,0)	0,029
Yaş (yıl)	52,1±12,2	50,3±18,5	0,145
AKŞ	121,7±56,2 mg/dl	105,7±32,1 mg/dl	0,001
İnsülin	31,3±8,5 IU/ml	10,8±8,4 IU/ml	<0,001
HOMA-IR	5,5±9,6	2,7±2,1	<0,001
Ürik asit	5,6±1,4 mg/dL	4,9±1,4 mg/dL	<0,001
TG	229,0±445,0 mg/dl	121,0±62,1 mg/dl	<0,001
HDL	47,0±34,3 mg/dl	47,5±12,8 mg/dl	0,007
LDL	133,0±39,0 mg/dl	130,7±41,6 mg/dl	0,424
TSH	1,7±1,1 uIU/ML	2,3±7,0 uIU/ML	0,602
ALT	29,9±16,5 U/L	23,6±43,2 U/L	<0,001
AST	23,2±9,7 U/L	21,6±22,0 U/L	<0,001
ALP	83,4±52,6 U/L	80,6±31,9 U/L	0,986
GGT	39,2±63,5 U/L	37,9±113,8 U/L	<0,001
CRP	9,2±27,7 mg/l	6,1±22,3 mg/l	0,001
25-OH Vitamin D	17,4±14,9 ng/ml	17,7±17,5 ng/ml	0,805

(CRP), trigliserit, LDL, HDL, TSH, D vitamini, AST, ALT, GGT, ALP biyokimyasal belirteç değerleri ve USG ile tespit edilmiş olan NAYK dereceleri tespit edildi.

Biyokimya belirteçleri Roche marka Cobas Integra 400 plus ile çalışılarak belirlendi. Karaciğerdeki yağlanma ve derecesinin tespiti de GE Voluson 730 Pro cihaz ve konveks prob kullanılarak radyolog tarafından gerçekleştirildi.

Çalışmamızdaki verilerin analizinde SPSS (v. 19.0) yazılımı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov testiyle değerlendirildi. Tanımlayıcı veriler ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde değerleri ile gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmada normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann–Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı, bağımsız değişkenlerin tek değişkenli analizinde ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 148 birey NAYK tespit edilen vaka grubu olarak, 149 birey sağlıklı kontrol grubu olarak katıldı ve toplamda 297 birey dahil edildi. Bunların cinsiyet, yaş ve biyobelirteç değerleri Tablo 1'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 2. Vaka grubunun NAYK dereceleri

NAYK derecesi	n (%)
1	84 (56,8)
2	54 (36,5)
3	10 (6,8)

Erkek cinsiyette sağlıklı gruba göre vaka grubunda NAYK prevalansı anlamlı biçimde yüksek bulundu ($p=0,029$). Biyokimyasal parametrelerden serum AKŞ, insülin, HOMA-IR, ürik asit, trigliserit, HDL, ALT, AST, GGT, CRP ortalama değerleri sağlıklı gruba göre vaka grubunda istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksekti (Tablo 1).

Çalışmada vaka grubundaki bireylerin USG'de tespit edilen NAYK dereceleri 1. derece, 2. derece, 3. derece şeklinde gruplandırıldı (Tablo 2).

Vaka grubundaki bireyler arasında HDL, D vitamini düşüklüklerinin NAYK derecesine etkisi korelasyon ve regresyon analizleri ile incelendi; ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Vaka grubunda NAYK derecesine göre yapılan analiz sonuçlarına göre AKŞ, HOMA-IR, ALT, AST ve GGT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı. Diğer biyokimyasal parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 3).

NAYK derecesi 3 olan grupta kişi sayısı az olduğu için NAYK derecesi 2 ve 3 olan gruplar birleştirilip NAYK derecesi 1 ve 2 olarak gruplandırılarak tekrarlanan analizlerde iki grup arasında AKŞ, insülin, HOMA-IR, ALT, GGT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bu kez AST'deki farklılık azalırken, iki grup arasında insülin değerleri açısından da istatistiksel fark olduğu gözlemlendi (Tablo 4).

Regresyon Analizi Sonuçları

NAYK derecesi (1–2–3) temel alınarak yapılan regresyon analizi sonucunda tek bağımsız değişken olan AKŞ değişkeninin NAYK derecesi ile istatistiksel olarak anlamlı biçimde ilişkili olduğu saptanmış, buna karşılık regresyon modeline dahil edilen yaş değişkeni kontrol edildikten sonra AKŞ, HDL, D vitamini, ALT bağımsız değişkenlerinin çalışma grubumuzda NAYK derecesine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

NAYK hastalığı 1980 yılında Ludwing ve ark. tarafından patolojik olarak alkol kullanan hastalarda oluşan karaciğer yağlanmasına benzeyen, fakat alkol kullanmayan hastalarda gelişen bir karaciğer sorunu olarak bildirilmiştir (8). NAYK günde 20 gram gibi

Tablo 3. Vaka grubunda NAYK derecesine göre yaş ve diğer laboratuvar bulgularının (ort±SS; n (%)) karşılaştırılması

	NAYK 1 (n=83)	NAYK 2 (n=54)	NAYK 3 (n=10)	p
Kadın	27 (32,1)	25 (46,3)	2 (20,0)	0,129
Erkek	57 (67,9)	29 (53,7)	8 (80,0)	
Yaş (yıl)	52,0±1,3	52,7±1,9	52,1±3,0	0,053
AKŞ	113,9±5,2 mg/dl	121,9±7,0 mg/dl	164,8±28,9 mg/dl	0,007
İnsülin	17,6±1,6 IU/ml	17,9±2,3 IU/ml	14,5±1,8 IU/ml	0,904
HOMA-IR	5,1±1,3	5,5±0,5	9,7±2,1	<0,001
Ürik asit	5,5±0,2 mg/dL	5,8±0,2 mg/dL	6,1±0,4 mg/dL	0,171
TG	188,5±22,4 mg/dl	209,1±38,7 mg/dl	213,2±42,7 mg/dl	0,559
HDL	45,3±2,6 mg/dl	51,4±6,6 mg/dl	38,2±2,6 mg/dl	0,255
LDL	133,0±4,2 mg/dl	136,1±5,4 mg/dl	117,0±13,9 mg/dl	0,321
TSH	1,8±0,1 uIU/ML	1,7±0,2 uIU/ML	2,3±0,5 uIU/ML	0,338
ALT	26,6±1,5 U/L	31,6±2,5 U/L	49,4±4,1 U/L	<0,001
AST	21,9±1,1 U/L	23,3±1,1 U/L	33,0±3,4 U/L	0,005
ALP	84,8±7,2 U/L	81,5±3,9 U/L	82,9±4,7 U/L	0,424
GGT	37,6±8,6 U/L	39,5±5,0 U/L	51,6±10,3 U/L	0,003
CRP	12,3±3,9 mg/l	5,6±1,1 mg/l	3,5±0,8 mg/l	0,625
25-OH Vitamin D	17,5±1,6 ng/ml	17,9±2,3 ng/ml	14,5±1,8 ng/ml	0,904

Tablo 4. Vaka grubunda NAYK derecesine göre yaş ve diğer laboratuvar bulgularının (ort±SS; n (%)) yeniden karşılaştırılması

	NAYK 1 (n=83)	NAYK 2 (n=64)	P
Kadın	27 (32,1)	27 (42,2)	0,209
Erkek	57 (67,9)	37 (57,8)	
Yaş (yıl)	52,0±1,3	52,6±1,6	0,869
AKŞ	113,9±5,2 mg/dl	128,6±7,6 mg/dl	0,004
İnsülin	17,6±1,6 IU/ml	54,9±35,8 IU/ml	<0,001
HOMA-IR	5,1±1,3	6,2±0,6	<0,001
Ürik asit	5,5±0,2 mg/dL	5,8±0,2 mg/dL	0,084
TG	188,5±22,4 mg/dl	209,8±33,3 mg/dl	0,895
HDL	45,3±2,6 mg/dl	49,3±5,6 mg/dl	0,663
LDL	133,0±4,2 mg/dl	133,1±5,1 mg/dl	0,970
TSH	1,8±0,1 uIU/ML	1,8±0,1 uIU/ML	0,618
ALT	26,6±1,5 U/L	34,4±2,3 U/L	0,014
AST	21,9±1,1 U/L	24,8±1,2 U/L	0,055
ALP	84,8±7,2 U/L	81,7±3,4U/L	0,291
GGT	37,6±8,6 U/L	41,4±4,5 U/L	0,003
CRP	12,3±3,9 mg/l	5,3±0,9 mg/l	0,430
25-OH Vitamin D	17,5±1,6 ng/ml	17,3±1,9 ng/ml	0,664

yüksek miktarda alkol alımı olmayan hastalarda ortaya çıkan ve alkolik karaciğer hastalığının histolojik özelliklerini gösteren bir bozukluktur. NAYK hastalarında yağlanma çoğu zaman geri dönüşlüdür; fakat bazı hastalarda gelişebilen steatohepatit giderek ilerleyici karaciğer hastalığından ve steatohepatit ile ilişkili ölümlerden sorumlu tutulmaktadır (9,10). Diğer çalışmalarda da gösterilmiştir ki, NAYK kriptojenik sirozun nedenlerinden biri olabilir (11). Birçok çalışmaya göre, genel popülasyonda non-alkolik yağlı karaciğerin yaygınlığı %20, steatohepatitin ise %3 civarındadır (12).

Çalışmamızda vaka grubu ile sağlıklı grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde NAYK vakalarının büyük oranda 5. ve 6. dekatta ortaya çıktığı belirtilmektedir (13,14). Bizim sonuçlarımız da literatürdeki sonuçlarla benzerdi.

Çalışmamızda, vaka grubunun 94'ü kadın (%63,5), 54'ü erkek (%36,5), sağlıklı grubun ise 76'sı kadın (%51), 73'ü erkekti (%49). Cinsiyet değişkeni bakımından, erkeklerde NAYK tespit edilme oranı istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksekti. Oysa literatürde NAYK prevalansı kadınlarda daha yüksektir. Prevalans kadınlarda farklı çalışmalarda %40–80 aralı-

ğında değişmektedir (13–17). Bizim çalışmamızda literatürdeki çalışmaların aksine erkeklerde daha fazla NAYK tespit edilmiştir.

Çeşitli çalışmalarda, ultrasonografik değerlendirme ile karaciğerde non-alkolik yağlı infiltrasyon saptanan hastalarda serum ALT ve GGT seviyelerinin anlamlı şekilde yükseldiği bildirilmiştir; fakat bu çalışmalarda serum AST değeri ile karaciğer yağlanması arasında anlamlı bir ilişki bildirilmemiştir (18). Bizim çalışmamızda da ALT ve GGT düzeyleri literatür ile uyumlu şekilde anlamlı biçimde yüksek tespit edilmiştir. Öte yandan çalışmamızda literatürdeki çalışmaların aksine AST değeri ile NAYK arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yine çalışmamızda ALT, AST ve GGT değerlerinin karaciğer yağlanma şiddeti ile orantılı olarak istatistiksel olarak anlamlı biçimde yükseldiği saptanmıştır.

Nigam ve ark., NAYK'li hastalarda total kolesterol, LDL ve trigliserit değerlerinin NAYK'li olmayan sağlıklı kontrollerdekenden yüksek ve HDL değerlerinin sağlıklı kontrollerde daha düşük olduğunu saptamışlardır (19). Kucukazman ve ark. NAYK tespit edilen hastalarda total kolesterol ve LDL değerlerinin sağlıklı kontrollerdekenden farklı olmadığını, NAYK'li hasta-

ların HDL değerlerinin sağlıklı kontrollerinkinden anlamlı biçimde daha düşük olduğunu bildirmiştir (20). Ozhan ve ark.'ın çalışmasında, NAYK'li hasta grubunda total kolesterol ve trigliserit değerleri NAYK tespit edilmemiş olan kontrollerinkinden anlamlı biçimde yüksek, HDL değerleri ise anlamlı biçimde düşük bulunmuştur; iki grubun LDL değerleri arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır (21). Toledo ve ark. değişik derecelerde karaciğer yağlanması ile dislipidemi arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında orta ve ileri derecede steatozu olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum trigliserit düzeylerinde artış, HDL düzeyinde düşme saptamıştır. Orta (*grade 2*) ve şiddetli (*grade 3*) karaciğer yağlanması olan hasta gruplarının kendi aralarında ise bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (22). Bizim çalışmamızda da vaka grubundaki bireylerde sağlıklı gruptaki bireylere göre serum LDL ve trigliserit düzeylerinde artış, HDL değerlerinde düşüş saptanmış olup bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yine çalışmamızda vaka grubundaki yağlanmanın şiddeti ile LDL, trigliserit ve HDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Ülkemizde Fenççi ve ark. yapmış oldukları çalışmada şiddetli NAYK hastalığı olan kişilerde AKŞ, insülin, ürik asit, HOMA-IR indeksinin diğer gruplardan daha yüksek olduğunu göstermiştir (23). Biz de kendi çalışmamızda NAYK'li vaka grubunda serum AKŞ, insülin, HOMA-IR indeksinin ve serum ürik asit düzeyinin sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğunu saptadık. NAYK'li bireylerin oluşturduğu vaka grubunda steatozun şiddetine göre oluşturulan alt gruplarda da AKŞ, insülin, HOMA-IR indeksinin yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, serum ürik asit seviyesinin yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak yapmış olduğumuz bu çalışma, kişilerde NAYK varlığının araştırılması gerektiğini, erken tanı ve tedavi yaklaşımları ile siroz ve hepatoselüler karsinom gibi olası komplikasyonların önüne geçilebileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda kesin bir kaniye varabilmek için geniş örneklemlerle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis.* 2001;21:3-16
2. Sanyal AJ, American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123:1705-25.
3. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R ve ark. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40:1387-95.
4. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G ve ark. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology.* 1994;20:1442-9.
5. Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:883-9.
6. Musso G, Gambino R, Bo S ve ark. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 2008;31:562-8.
7. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G ve ark. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2001;50:1844-50.
8. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55:434-8.
9. Bugianesi E, Leone N, Vanni E ve ark. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2002;123:134-40.
10. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC ve ark. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology.* 1999;29:664-9.
11. Washington K, Wright K, Shyr Y ve ark. Hepatic stellate cell activation in nonalcoholic steatohepatitis and fatty liver. *Hum Pathol.* 2000;31:822-8.
12. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis.* 2001;21:17-26.
13. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R ve ark. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology.* 1990;11:74-80.
14. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 1999;30:1356-62.
15. Teli MR, James OF, Burt AD ve ark. The natural history

- of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology*. 1995;22:1714–9.
16. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T ve ark. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116:1413–9.
 17. Cosar S. Alkol Bağımlılarında Biyokimyasal Parametrelerin inceleme ve Karaciğer Hemodinamisinin Doppler Us ile Değerlendirilmesi [Uzmanlık tezi]. Ankara: Gazi Üniversitesi Radyoloji ABD; 2001.
 18. Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. *Am Fam Physician*. 2006;73:1961–8.
 19. Nigam P, Bhatt SP, Misra A ve ark. Non-alcoholic fatty liver disease is closely associated with sub-clinical inflammation: a case-control study on Asian Indians in North India. *PLoS One*. 2013;8:e49286.
 20. Kucukazman M, Ata N, Yavuz B ve ark. Evaluation of early atherosclerosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25:147–51.
 21. Ozhan H, Aydin M, Yazici M ve ark. Mean platelet volume in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Platelets*. 2010;21:29–32.
 22. Toledo FG, Sniderman AD, Kelley DE. Influence of hepatic steatosis (fatty liver) on severity and composition of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1845–50.
 23. Fenkci S, Rota S, Sabir N, Akdag B. Ultrasonographic and biochemical evaluation of visceral obesity in obese women with non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Med Res*. 2007;12:68–73.