



**KARACİĞER BİYOPSİ İLE NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI
TANISI ALAN 220 HASTANIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Alihan Oral¹, Tolga Şahin²

¹ Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul / Türkiye

² Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Corresponding Author: Dr. Alihan Oral

e-mail: dr.alihanoral@gmail.com

Tel: +90 554 6142121

Özet

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) alkol tüketimi olmadan karaciğer yağlanması olarak tanımlanır. NAYKH, dünyada en sık görülen kronik karaciğer hastalığı olarak bilinir. NAYKH, siroz ve hepatoselüler kanser gibi ciddi hastalıklara sebep olabilmektedir. Bu çalışmada karaciğer biyopsisi ile NAYKH tanısı alan 220 hastayı retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık. Araştırmaya 2010-2019 yılları arasında Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi gastroenteroloji polikliniğinde takip edilen karaciğer biyopsi ile NAYKH tanısı alan toplam 220 hasta alındı. Olguların demografik (yaş, cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksi (BMI), laboratuvar (biyokimyasal parametreler) ve biyopsi sonuçları hastane bilgi sisteminden ve dosyalarından retrospektif olarak toplandı. Hastaların yaş ortalaması 34.14 ± 6.72 ve % 60'ı erkek, % 40'ı kadındı. Erkek ve kadın hastalarda karaciğer yağlanma yüzdesi ortalaması benzerdi (p: 0.41). Hastaların BMI ortalaması: 27.32 ± 3.02 , ortalama karaciğer steatoz yüzdesi $\% 12.1 \pm 8.68$ ve ortalama Homeostatic Model of



Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) değeri 2.64 saptandı. Yağlanma derecesi ile BMI, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalin fosfataz, gamaglutamil transferaz, total kolesterol, trigliserit , kreatinin ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptanırken yaş, üre ve total bilirubin ile herhangi bir korelasyon belirlenmedi. Çalışmamızda genç ve orta yaş grubu ile obez olmayan kişilerde de NAYKH görülebileceği, BMI ve insülin direncinin bu hasta grubunda da NAYKH ile ilişkili olabileceği gözlemlendi. Ayrıca, karaciğer enzimleri normal aralıkta olsa bile NAYKH ile ilişkili olabilecekleri görülmüştür. Yeni ve daha geniş kapsamlı çalışmalarla, bu konuda daha güvenilir veriler elde edilebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer yağlanması, NAFLD, hepatosteatoz

RETROSPECTIVE EVALUATION OF 220 PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE DIAGNOSED BY LIVER BIOPSY

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) defined as fatty accumulation in liver without alcohol consumption. NAFLD is known as the most common chronic liver disease worldwide. NAFLD can cause serious diseases such as cirrhosis and hepatocellular cancer (HCC). We aimed to evaluate retrospectively 220 liver biopsy proven patients with NAFLD in this study. A total of 220 patients diagnosed with NAFLD by liver biopsy followed in the gastroenterology outpatient clinic of Demiroğlu Bilim University Faculty of Medicine between 2010-2019 were included in the study. Demographic data (age, gender, height,



weight and body mass index), biochemical laboratory parameters and biopsy results were scanned and recorded retrospectively from hospital information system and files of patients. The mean age of the patients was 34.14 ± 6.72 and 60% of the patients were male and 40% were female. Mean liver steatosis percentage was similar in male and female patients ($p: 0.41$). The mean BMI of the patients was 27.32 ± 3.02 , the mean liver steatosis percentage was $12.1 \pm 8.68\%$ and the mean Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) value was 2.64. There was a positive correlation between liver steatosis and BMI, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, gamaglutamyl transferase, total cholesterol, triglyceride, creatinine and HOMA-IR, but no correlation was found between liver steatosis and age, urea and bilirubin. In our study, it was observed that NAFLD can be seen in young and middle-aged, non-obese individuals, and BMI and insulin resistance may be associated with NAFLD in this patient group. In addition, liver enzymes were found to be associated with NAFLD even if they were in the normal range. More reliable data can be obtained with new and more extensive studies.

Key words: Liver steatosis, NAFLD, hepatosteatosıs



Giriş

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) alkol tüketimi olmadan karaciğerdeki hepatositlerin % 5'ten fazla yağlanması olarak tanımlanır. Günlük alkol tüketimi kadınlarda ≤ 20 g / gün, erkeklerde ≤ 30 g / gün olduğunda ve diğer hastalık nedenleri dışlandığında (otoimmün, viral, steatojenik ilaçlar, vb.) NAYKH tanısı konur (1, 2). NAYKH dünyada en sık görülen kronik karaciğer hastalığı olarak bilinir. Yapılan çalışmalarda genel popülasyonda NAYKH görülme oranı %30 civarındadır. Tanısında görüntüleme yöntemleri kullanılabilse de tanıda altın standart hala karaciğer biyopsisidir. NAYKH'nın basit steatoz ve steatoza fibrosiz ile enflamasyonun eşlik ettiği seteaohepatit olarak iki farklı kliniği bulunmaktadır. NAYKH, siroz, kronik karaciğer hastalığı ve hepatoselüler kanser gibi ciddi hastalıklara sebep olabilmektedir (3-6).

Oksidatif stres, sistemik inflamasyon ve insülin direnci, karaciğer hastalığı progresyonu ve NAYKH gelişimi için bilinen risk faktörleridir (7). NAYKH'nın, birçok hastalık ve durumla ilişkisi olduğu bilinmektedir. Bunların başında insülin direnci, hipertansiyon, obezite, diyabet, ileri yaş ve metabolik sendrom yer almaktadır. NAYKH, obez hastalarda daha fazla görülse de obez olmayan popülasyonda da görüldüğünü gösteren çalışmalar da mevcuttur (8-11).

NAYKH, tüm dünyada toplumun yaklaşık üçte birini etkilediğinden ve siroz, kronik karaciğer hastalığı ve hepatoselüler kanser gibi ciddi sonuçlar doğurduğundan bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. NAYKH ile ilgili ülkemizde de son yıllarda konuya olan ilgi artmaktadır (3-6, 12-14). Bu çalışmada; karaciğer biyopsisi ile NAYKH tanısı alan 220



hastanın demografik bilgileri ile laboratuvar ve biyopsi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereçler

Hastalar ve Özellikleri

Araştırmaya 01.01.2010-01.01.2019 yılları arasında Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi gastroenteroloji polikliniğinde takip edilen sağlıklı karaciğer verici adaylarından karaciğer biyopsi ile NAYKH tanısı alan tüm hastalar alındı. Toplamda 224 hastanın dördünün verilerine ulaşamadığından çalışma dışı bırakıldı ve çalışmaya 220 hasta alındı. Hastaların karaciğer görüntülemesinde (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans) steatoz saptananlara karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Biyopsi sonucu yağlanma yüzdesi > % 5 olanlar NAYKH olarak kabul edilmiştir. Olguların demografik (yaş, cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksi (BMI), laboratuvar (biyokimyasal parametreler) ve biyopsi sonuçları hastane bilgi sisteminden ve dosyalarından retrospektif olarak toplandı. İnsülin direnci, Homeostatic Model of Assessment (HOMA-IR) $(22.5 \times \text{açlık insülin [mU/mL]} \times \text{glukoz [mmol/L]})$ olarak hesaplandı.

Etik Kurul Onayı

Etik kurul onayı, Demiroğlu Bilim Üniversitesi Etik Kurulu tarafından verildi ve çalışmada Helsinki Bildirgesi prensiplerine uyuldu.



İstatistik Analiz

İstatiksel analiz olarak; sayısal veriler ortalama-standart sapma olarak verilmiştir. Verilerin korelasyonunda normal dağılan verilerde Pearson korelasyon, normal dağılmayanlarda Spearman korelasyon yöntemi kullanılmıştır. Kategorik veriler ise Chi-kare ile hesaplandı. İstatiksel analiz SPSS-21 programı ile yapılarak CI %95 ve P CI %95 ve P <0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaş ortalaması 34.14 ± 6.72 ve % 60'ı erkek, % 40'ı kadındı. Erkek ve kadın hastalarda NAYKH yağlanma yüzdesi ortalaması benzerdi (p: 0.41). Hastaların BMI ortalaması: 27.32 ± 3.02 idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Ortalama	Standart sapma
Yaş	34.14	6.72
Boy (cm)	169.34	9.78
Kilo (kg)	78.08	12.25
BMI (kg/m ²)	27.32	3.02

BMI: Body mass index

Hastaların ortalama açlık glukoz değeri 94.20 ± 10.49 ; ortalama açlık insülin değeri 10.09 ± 7.18 ; ortalama HOMA-IR değeri 2.64; ortalama total kolesterol değeri 195.79 ± 31.36 ,

ortalama trigliserit değeri 127.74 ± 76.10 saptandı. Hastaların diğer biyokimyasal özellikleri Tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların laboratuvar özellikleri

	Ortalama	Standart sapma
Steatoz düzeyi (%)	12.1	8.68
Alaninaminotransferaz (U/L)	22.56	14.13
Aspartataminotransferaz(U/L)	18.54	5.66
Alkale fosfat (U/L)	72.72	25.40
Gama glutamiltransferaz (U/L)	21.72	15.66
Total Biluribin (mg/dl)	0.87	0.38
Albumin (g/dl)	4.58	0.61
Trigliserit (mg/dl)	127.74	76.10
Total Kolesterol (mg/dl)	195.79	31.36
Açlık Glukoz (mg/dl)	94.20	10.49
Açlık İnsülin (IU/ml)	10.09	7.18
HOMA-IR	2.64	1.89
Üre (mg/dl)	14.04	4.23
Kreatinin (mg/dl)	0.66	0.26

HOMA-IR: Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance

Hastaların ortalama NAYKH steatoz yüzdesi $\% 12.1 \pm 8.68$ saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların steatoz düzeylerinin dağılımı

Hastaların steatoz düzeyi	Hasta Sayısı (n)	%
< % 10	90	40.90
% 10-20	84	38.18
> % 20	56	20.92

NAYKH steatoz düzeyi ile hastaların özellikleri arasında korelasyon yapıldığında ise yağlanma derecesi ile BMI, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP), gamaglutamil transferaz (GGT), total kolesterol (TK), trigliserit (TG), kreatinin ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı. Yaş, üre ve total bilirubin ile yağlanma derecesi arasında herhangi bir korelasyon belirlenmedi (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların steatoz düzeyleri ile hastaların özellikleri arasındaki korelasyon

	Korelasyon Katsayısı (r)	P*
Yaş	0.030	0.569
BMI (kg/m ²)	0.222	<0.001
Alaninaminotransferaz (U/L)	0.149	0.004
Aspartataminotransferaz(U/L)	0.209	<0.001
Alkalin fosfataz (U/L)	0.112	0.032
Gamaglutamiltransferaz (U/L)	0.125	0.016
Total Bilirubin (mg/dl)	0.100	0.055
Kreatinin (mg/dl)	0.258	<0.001
Üre (mg/dl)	0.056	0.284
HOMA-IR	0.350	<0.001
Total Kolesterol (mg/dl)	0.119	0.023
Trigliserit (mg/dl)	0.137	0.009

BMI: Body mass index. HOMA-IR: Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance



Tartışma

Çalışmamız, biyopsi ile tanı konmuş NAYKH vaka sayısı açısından ülkemizde bu konuyla ilgili yapılan en geniş çalışmalardan biridir. Çalışmamızda hastalar genç-orta yaş ve obez olmayan hastalardı. Hastaların karaciğer enzimleri ve kan lipit düzeyleri normal aralıktayken, insülin dirençleri mevcuttu. Hastaların steatoz düzeyleri ile HOMA-IR ve normal değerlerde olmasına rağmen karaciğer enzimleri ile lipit değerleri arasında pozitif korelasyon saptanırken, yaş ve total bilirubinle herhangi bir korelasyon saptanmadı.

NAYKH tüm dünyada bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (4). NAYKH sadece siroz ve hepatoselüler karsinom için değil aynı zamanda diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için de bir risk faktörüdür (15). Yapılan geniş ölçekli bir metaanalizde tüm dünyada genel popülasyonun yaklaşık dörtte birinde NAYKH görüldüğü saptanmış (16). NAYKH'nın, görüş birliği olmasa da erkek cinsiyette daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (17-18). İleri yaş da NAYKH için bilinen diğer bir faktördür (19). Bizim çalışmamızda ise hastalar genç ve orta yaş grubuydu. Bunda karaciğer verici aday olmaları rol oynamış olabilir. Bunun yanında çalışma genç orta yaş grubundaki NAYKH'nın özelliklerini göstermesi açısından önemli sonuçlar ortaya koymuştur. Cinsiyet açısından bakıldığında ise bizim çalışmamızda NAYKH açısından iki cinsiyet arasında fark yoktu.

NAYKH'NIN kesin patogenezi hala bilinmemektedir. Bununla birlikte yazarların çoğu, iki vuruşlu steatohepatit gelişim modeli önermiştir. Birincisi, yüksek yağlı diyet, obezite, insülin direnci, hepatik lipid birikiminden oluşur. İkincisi, inflamatuvar olaylardan dolayı karaciğer fibrozudur (20-22). Yapılan bir çalışmada NAYKH hastalarının % 88 inde metabolik sendrom



tespit edilmiştir (23). Bizim çalışmamızda hastaların BMI'i normalden yüksek olsa da obezite sınırlarında değildi. Hastaların insülin direnci obez olmamalarına rağmen literatürle uyumlu olarak yüksekti.

Karaciğer enzimleri ve fonksiyon testleri, HOMA-IR, BMI, yaş ve kan lipit düzeylerinin NAYKAH ilişkili olduğu bilinmektedir (24-27). Bizim çalışmamızda karaciğer enzimleri ve fonksiyonları normal aralıkta saptansa de literatürle uyumlu olarak steatoz düzeyi ile BMI, HOMA-IR, kan lipitleri (TG, TK), AST, ALT, GGT, ALP arasında pozitif bir korelasyon saptanırken yaş ve bilirubin ile steatoz düzeyi arasında herhangi bir ilişki bulunmadı. Yaş ile ilişki bulunmamasında hastalarımızın yaş ortalamasının düşük olması etkili olmuş olabilir.

Üre ve kreatinin günlük pratikte böbrek fonksiyonunu tahmin etmek için kullanılan parametrelerdir (28). Araştırmamıza benzer olarak, birçok araştırmacı üre ile NAYKH arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varmıştır (29, 30). Çalışmamızın aksine, bazı yazarlar NAYKH'li hastaların üre değerlerinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (31). Çalışmamızda kreatinin düzeyi ile NAFLD arasında pozitif bir korelasyon saptanırken üre ile NAYKH arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızda bazı kısıtlayıcı faktörler de bulunmakta idi. Çalışmamızın retrospektif olması, tek merkezli olması ve sadece sağlıklı, orta yaş ve genç karaciğer verici adaylarını kapsaması çalışmamızın başlıca dezavantajları olarak kabul edilebilir.



Sonuç ve Öneri

Sonuç olarak, çalışmamızda genç ve orta yaş grubu ile obez olmayan kişilerde de NAYKH görülebileceği, BMI ve insülin direncinin bu hasta grubunda da NAYKH ile ilişkili olabildiği ve karaciğer enzimleri normal aralıkta olsa bile NAYKH ile ilişkili olabileceği görüldü. Bu konunun daha iyi anlaşılması için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2012;48(6):467-73.
2. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53(2):372–84.
3. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37:1202–19.
4. Sookoian S, Pirola CJ. Systematic review with meta-analysis: Risk factors for non-alcoholic fatty liver disease suggest a shared altered metabolic and cardiovascular profile between lean and obese patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017;46:85–95.



5. Marchisello, S.; Di Pino, A.; Scicali, R.; Urbano, F.; Piro, S.; Purrello, F.; Rabuazzo, A.M. Pathophysiological, Molecular and Therapeutic Issues of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 1948.
6. Lomonaco R, Chen J, Chen K. An endocrine perspective of nonalcoholic fatty liver disease. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011;2(5):211–4.
7. Yki-Järvinen H. Nutritional modulation of non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nutrients* 2015;7:9127–38.
8. Fan, J.G.; Saibara, T.; Chitturi, S.; Kim, B.I.; Sung, J.J.Y.; Chutaputti, A. What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia-Pacific? *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007, 22, 794–800.
9. LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012; 48: 467–473.
10. Miyake T, Kumagi T, Furukawa S, Tokumoto Y, Hirooka M, Abe M, Hiasa Y, Matsuura B, Onji M. Non-alcoholic fatty liver disease: Factors associated with its presence and onset. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 28: 71–78.
11. Tankurt E. Yağlı Karaciğer Hastalığı. *Gastroenteroloji Hepatoloji Tanı ve Tedavi.* (Ed). Kalaycı C, Dabak R. 2010; 219-224.
12. Sonsuz A, Baysal B. Karaciğer Yağlanması ve Non Alkolik Steatohepatit. *Güncel Gastroenteroloji* 2011; 15: 98-106.
13. Kuyumcu A, Pürnak T, Yıldız A. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde fruktoz tüketiminin değerlendirilmesi. *Turk J Clin Lab* 2019;10:190-196.



14. Şenyiğit A, Yaprak B, Orhanoğlu T . "An Investigation of Degrees and Possible Biomarkers of Non-Alcoholic Fatty Liver (NAFL) Disease". *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences* 2018; 23: 73-78
15. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015;62:47–64.
16. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liverdisease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
17. Fattahi MR, Niknam R, Safarpour A, Sepehrimanesh M, Lotfi M. The prevalence of metabolic syndrome in non-alcoholic fatty liver disease; a population-based study. *Middle East J Dig Dis* 2016;8:131-7.
18. Park KS, Lee YS, Park HW, Seo SH, Jang BG, Hwang JY, et al. Factors associated or related to with pathological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Intern Med* 2004;19:19-26.
19. Targher G, Bertolini L, Chonchol M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2010;53:1341-8. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) *Metabolism*. 2016;65:1038–48.
20. Peverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. *Int J Mol Sci*. 2014;15:8591–638.



21. Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol.* 2017;9(16):715–32.
22. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917–23.
23. Yki-Järvinen H. Nutritional modulation of non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nutrients* 2015;7:9127–38.
24. Huang JF, Yeh ML, Yu ML, Huang CF, Dai CY, Hsieh MY, Hsieh MH, Huang CI, Lin ZY, Chen SC et al. Hyperuricemia Inversely Correlates with Disease Severity in Taiwanese Nonalcoholic Steatohepatitis Patients. *PLoS ONE* 2015;10:e0139796.
25. Fernández-Rodríguez CM, Aller R, Gutiérrez-García ML, Ampuero J, Gómez-Camarero J, Martín-Mateos, RM, Burgos-Santamaría D, Rosales JM, Aspichueta P, Buque X et al. Higher levels of serum uric acid influences hepatic damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2019;111:264–9.
26. Hsu CL, Wu FZ, Lin KH, Chen YH, Wu PC, Chen YH, Chen CS, Wang WH, Mar GY, Yu HC. Role of Fatty Liver Index and Metabolic Factors in the Prediction of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Lean Population Receiving Health Checkup. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2019;10:1–8.
27. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, Hostetter T, Levey AS, Panteghini M, Welch M et al. Recommendations for improving serum



creatinine measurement: A report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin. Chem.* 2006;52:5–18.

28. Lanaspá MA, Sanchez-Lozada LG, Cicerchi C, Li N, Roncal-Jimenez CA, Ishimoto T, Le M, Garcia GE, Thomas JB, Rivard CJ et al. Uric acid stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver. *PLoS ONE* 2012;7:e47948.

29. Xu C, Yu C, Xu L, Miao M, Li Y. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic Fatty liver disease: A prospective observational study. *PLoS ONE* 2010;5:e11578.

30. Liu X, Zhang H, Liang J. Blood urea nitrogen is elevated in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatogastroenterology* 2013;60:343–5.

31. Kirvar A, Ayaz T, Durakođlugil T, Şahin SB, Şahin OZ, Durakođlugil E. The Association Between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Carotid Intima Media Thickness. *J. Kartal. TR* 2015;26,:13–8.