



**ALKOL DIŞI
YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI
(NAFLD)
KLİNİK REHBERİ**

ANKARA-2021



**ALKOL DIŞI
YAĞLI KARACIĞER HASTALIĞI
(NAFLD)
KLİNİK REHBERİ**

TÜRK KARACIĞER ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ

- YÖNETİM KURULU -

Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN

Prof. Dr. Zeki KARASU

Prof. Dr. Fulya GÜNŞAR

Prof. Dr. Murat AKYILDIZ

Prof. Dr. Sabahattin KAYMAKOĞLU

Prof. Dr. Mesut AKARSU

Prof. Dr. Mehmet DEMİR

*KOORDİNASYON KURULU

**Alfabetik olarak sıralanmıştır.*

Dr. Abdullah SONSUZ

Dr. Arif Mansur COŞAR

Dr. Dinç DİNÇER

Dr. Fehmi ATEŞ

Dr. Gupse ADALI

Dr. Hale GÖKCAN

Dr. Meral AKDOĞAN

Dr. Metin BAŞARANOĞLU

Dr. Murat KIYICI

Dr. Müjdat ZEYBEL

Dr. Yasemin BALABAN

Dr. Yusuf YILMAZ

SORUMLU YAZAR

Prof. Dr. Yusuf YILMAZ

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul*

e-mail: dryusufyilmaz@gmail.com

*BİLİMSEL KURUL

*Alfabetik olarak sıralanmıştır.

GRUP 1: TERMİNOLOJİ, EPİDEMİYOLOJİ ve DOĞAL SEYİR

Grup Üyeleri

Dr. Abdullah SONSUZ, Dr. Adil MARDİNOĞLU, Dr. Ahmet UYGUN, Dr. Fatih BEŞİŞİK,
Dr. Halil İbrahim BAHÇECİOĞLU, Dr. Levent DOĞANAY, Dr. Mehmet DEMİR,
Dr. Mehmet KORUK, Dr. Mesut AKARSU, Dr. Nuray YAZIHAN,
Dr. Nurdan TÖZÜN, Dr. Orhan SEZGİN, Dr. Sadettin HÜLAGÜ,
Dr. Tarkan KARAKAN, Dr. Yasemin BALABAN, Dr. Yusuf YILMAZ

GRUP 2: EŞLİK EDEN METABOLİK BOZUKLUKLAR

Grup Üyeleri

Dr. Alper YURCİ, Dr. Ayşe SELİMOĞLU, Dr. Cansın TULUNAY, Dr. Çiğdem ARIKAN,
Dr. Dinç DİNÇER, Dr. Engin TUTAR, Dr. Fatma Tuba EMİNOĞLU,
Dr. Fulya GÜLERMAN, Dr. Hasan ÖZEN, Dr. İhsan ERGÜN, Dr. İlhan SATMAN,
Dr. İlker TURAN, Dr. Metin BAŞARANOĞLU, Dr. Mustafa KULAKSIZ,
Dr. Mustafa ŞAHİN, Dr. Sadi GÜLEÇ, Dr. Volkan YUMUK, Dr. Zeki KARASU

GRUP 3: TANI

Grup Üyeleri

Dr. Cenk SÖKMENSÜER, Dr. Çiğdem ATAİZİ ÇELİKEL, Dr. Fehmi ATEŞ,
Dr. Fulya GÜNŞAR, Dr. Funda YILMAZ, Dr. Gülen AKYOL,
Dr. Hakan DURSUN, Dr. Hale KIRIMLIOĞLU, Dr. İlkay İDİLMAN,
Dr. Kadir DEMİR, Dr. Meral AKDOĞAN, Dr. Muşturay KARÇAALTINCABA,
Dr. Müjdat ZEYBEL, Dr. Suna YAPALI, Dr. Yusuf YILMAZ

GRUP 4: TEDAVİ YAKLAŞIMI

Grup Üyeleri

Dr. Arif Mansur COŞAR, Dr. Gupse ADALI, Dr. Hakan GÜVELİ, Dr. Hale GÖKCAN,
Dr. Halis ŞİMŞEK, Dr. Murat AKYILDIZ, Dr. Murat ALADAĞ, Dr. Murat KIYICI,
Dr. Nuray YAZIHAN, Dr. Ramazan İDİLMAN, Dr. Sabahattin KAYMAKOĞLU,
Dr. Ulus AKARCA, Dr. Ümit AKYÜZ, Dr. Volkan GENÇ

ÖNSÖZ

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), dünyada ve ülkemizde en sık görülen kronik karaciğer hastalıklarından biridir. NAFLD'nin 2030 yılında siroz ve karaciğer naklinin en sık sebebi olması beklenmektedir. Obezite ve diyabet sıklığının artışıyla birlikte NAFLD ülkemiz için de önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Ülkemizde her üç kişiden birinin NAFLD olduğu tahmin edilmektedir. NAFLD asemptomatik seyrederek siroz ve karaciğer kanseri ile kliniğe başvurabilir. NAFLD'nin sinsi seyretmesi hastalar arasındaki farkındalığın, günümüzde onaylanmış bir ilaç tedavisinin olmaması ise hekimler arasındaki farkındalığın düşük olmasının temel nedenlerindedir. NAFLD hakkında farkındalığının artması, hastalığa bağlı komplikasyonların önlenmesine ve hastalığın ülkemize olan ekonomik yükünün azaltılmasına önemli katkı sağlayacaktır.

Rehberler ülkede hastalıkla mücadelede sağlık politikalarının oluşturulmasına da olumlu katkı sağlar. Bu rehber, Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) çatısında olan Yağlı Karaciğer Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından farklı disiplinlerden uzmanların katkısıyla hazırlandı. Bu rehber, NAFLD'a yönelik bir pratik uygulama kılavuzu olup, NAFLD hastasına klinik yaklaşımı standardize ederek, hastalığın epidemiyolojisinden, tanı, tedavisine kadar klinik pratikte karşılaşılan tüm sorulara yanıt bulunması amacıyla hazırlanmıştır. Bu rehber, bilimsel olarak kanıtlanmış yaklaşımları teşvik ederken, etkisiz olan uygulamaların kullanımını engelleyerek, hastalık morbidite ve ölüm oranlarını azaltma ve yaşam kalitesini iyileştirme potansiyeline sahiptir. Bu rehber gastroenteroloji, endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları, kardiyojoloji, iç hastalıkları, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları ve aile hekimlerine yönelik olmakla birlikte, NAFLD ile ilgilenen tüm hekimlere ve araştırmacılara da hitap etmektedir.

Prof. Dr. Yusuf Yılmaz
*TKAD Yağlı Karaciğer Hastalıkları
Çalışma Grubu Başkanı*

Prof. Dr. Ramazan İdilman
*TKAD, Yönetim Kurulu adına,
Başkan*



İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----|
| GİRİŞ | 1 |
| BÖLÜM I | |
| TERMİNOLOJİ, EPİDEMİYOLOJİ ve DOĞAL SEYİR | 3 |
| TERMİNOLOJİ | 3 |
| EPİDEMİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ | 4 |
| DOĞAL SEYİRİ | 8 |
| BÖLÜM II | |
| EŞLİK EDEN METABOLİK HASTALIKLAR | 9 |
| DİYABET, OBEZİTE, HİPERLİPİDEMI ve HİPERÜRİSEMİ | 9 |
| Metabolik Tanı Testleri | 10 |
| Metabolik Bozukluklara Yönelik İlaç Tedavilerinin Yönetimi | 11 |
| KARDİOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ | 11 |
| KRONİK BÖBREK HASTALIĞI | 14 |
| KBH Tanımı ve Evrelemesi | 14 |
| NORMAL KİLOLU NAFLD (LEAN NAFLD) | 16 |
| NAFLD ve KOMBİNE KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI | 17 |
| BÖLÜM III | |
| TANI | 19 |
| TANISAL TESTLER | 19 |
| GÖRÜNTÜLEME | 21 |
| FİBROZİS RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ ve HASTAYA YAKLAŞIM | 23 |
| NAFLD YÖNÜNDEN KİMLER TARANMALI? AİLE HEKİMİ NE YAPMALI? | 24 |

| | |
|--|----|
| NE ZAMAN KARACİĞER BİYOPSİSİ YAPILMALIDIR? | 24 |
| NAFLD PATOLOJİSİ | 25 |
| NAFLD Morfolojik Tanı Sınıflaması | 26 |
| Derecelendirme, Evreleme ve Skorlama | 27 |
| Patoloji Rapor Kapsamı | 28 |
| HSK TARAMASI | 30 |
| 1. NAFLD zemininde gelişen sirozda HSK taraması yapılmalı mı? | 31 |
| 2. NİT ile ileri fibrozis ve/veya sirozu saptanan hastalar da HSK açısından taranmalı mıdır? | 31 |
| 3. Tarama yapılacaksa tarama yöntemi ne olmalıdır? | 31 |
| 4. İleri fibrozisi olmayan NAFLD hastalarında tarama gerekli midir? | 32 |
| BÖLÜM IV | |
| TEDAVİ YAKLAŞIMI | 33 |
| DİYET | 33 |
| FİZİKSEL AKTİVİTE | 35 |
| GÜNCEL TIBBİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI | 35 |
| 1. Metabolik düzenleyici ilaçlar | 36 |
| 2. Antioksidan ilaçlar | 37 |
| 3. Lipit düzenleyiciler | 37 |
| 4. Antihipertansifler | 38 |
| 5. Çok yönlü etkileri olan ilaçlar | 38 |
| YENİ SONLANAN ve DEVAM EDEN KLİNİK ARAŞTIRMALAR | 39 |
| ENDOSKOPİK TEDAVİ YAKLAŞIMLARI | 41 |
| BARİYATRİK CERRAHİ | 42 |
| KARACİĞER NAKLİ ve TAKİBİ | 44 |

BÖLÜM V

| | |
|---|----|
| ÇOCUKLARDA NAFLD | 46 |
| ÇOCUKLARDA NAFLD PREVALANSI ve RİSK FAKTÖRLERİ | 46 |
| DOĞAL SEYİR | 47 |
| NAFLD AÇISINDAN TARAMA | 47 |
| TANI | 47 |
| TEDAVİ | 49 |

BÖLÜM VI

| | |
|--|----|
| ÖNLEYİCİ STRATEJİLER ve SAĞLIK POLİTİKALARI | 51 |
| SONUÇ | 53 |
| KAYNAKLAR | 54 |



—« GIRIŞ »—

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), önemli miktarda alkol kullanımı ile ilişkisiz olarak karaciğerde anormal derecede yağ birikimi ile karakterize olan karaciğer hastalığıdır. NAFLD, günümüzde batı toplumunda ve ülkemizde erişkinlerde ve çocuklarda kronik karaciğer hastalığının en sık sebeplerinden biridir. NAFLD prevalansının dünya genelinde ortalama %25 olduğu ve zaman içerisinde giderek artacağı tahmin edilmektedir (1). NAFLD; yağlı karaciğer, steatohepatit (SH), karaciğerde fibrozis, siroz ve hepatosellüler karsinoma (HSK) kadar uzanan geniş bir klinik yelpaze içinde karşımıza çıkabilmektedir (2-4).

NAFLD ile ilgili günümüze kadar biriken veri ve bilgiler ışığında, konu ile ilgilenen farklı disiplinlerde ortak bir yaklaşım sağlayabilmek amacıyla yeni bir rehber oluşturma zorunluluğu ortaya çıkmıştır. Bu rehber, Türk Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (TKAD), Yağlı Karaciğer Hastalıkları Çalışma Grubu'nun öncülüğünde disiplinler arası bir çalışma ile hazırlandı. Çalışma grubu konu ile ilgilenen; gastroenteroloji, endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları, kardiyoloji, nefroloji, patoloji, radyoloji, çocuk sağlığı ve hastalıkları ile genel cerrahi uzmanlarından meydana geldi. Çalışma grubu kendi içerisinde;

1. Terminoloji, epidemiyoloji ve doğal seyir,
2. Eşlik eden metabolik bozukluklar,
3. Tanı,
4. Tedavi yaklaşımı, şeklinde dört farklı alt grup şeklinde düzenlendi.

NAFLD konuları alt gruplar arasında grup başlıklarına göre dağıtıldı. Grup üyeleri konuları ile ilgili güncel ulusal ve uluslararası literatür bilgilerini gözden geçirdi, yayımlanmış kılavuzlar incelendi, kişisel deneyimler de eklenerek ön grup metinleri oluşturuldu. Bu metinler grup üyeleri arasında tartışıldı ve grup raporu düzenlendi. Grup raporları birleştirilerek NAFLD Çalıştay Rehberi meydana getirildi.

Bu klinik rehber, NAFLD'a yönelik bir pratik uygulama kılavuzu olup, NAFLD hastasına klinik yaklaşımı standardize etmek amacıyla hazırlanmıştır. Hazırlanan rehber öncelikle gastroenteroloji, endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları, kardiyoloji, iç hastalıkları, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları ve aile hekimlerine yönelik olmakla birlikte, NAFLD ile ilgilenen tüm hekimlere ve araştırmacılara da hitap etmektedir.



Bölüm I - Terminoloji, Epidemiyoloji ve Doğal Seyir

Bölüm II - Eşlik Eden Metabolik Hastalıklar

Bölüm III - Tanı

Bölüm IV - Tedavi Yaklaşımı

Bölüm V - Çocuklarda NAFLD

Bölüm VI - Önleyici Stratejiler ve Sağlık Politikaları

—« BÖLÜM I »—

TERMİNOLOJİ, EPİDEMİYOLOJİ ve DOĞAL SEYİR

TERMİNOLOJİ

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD); alkol kullanımı ile ilişkisiz olarak karaciğerde anormal derecede yağ birikimi ile karakterize olan bir hastalıktır (Tablo 1).

NAFLD tanısı için aşağıdaki şartların bir arada bulunması gerekir.

1. Karaciğer yağlanması aşağıdaki yöntemlerden biriyle gösterilmiş olmalıdır:
 - a. Radyolojik olarak abdominal ultrasonografide (USG) herhangi bir derecede yağlanma görülmesi ya da başka bir görüntüleme yönteminde belirlenen eşik değerin üzerinde yağlanma saptanmış olması,
 - b. Karaciğer biyopsisinde histolojik olarak hepatositlerin %5'den fazlasında yağlanma bulunması.
2. Belirlenen sınırların (kadınlarda günde 20 gr, erkeklerde 30 gr/gün) üzerinde alkol kullanımı olmamalıdır.
3. Sekonder karaciğer yağlanmasına yol açabilecek nedenler veya eşlik edebilecek diğer kronik karaciğer hastalıkları bulunmamalıdır. Karaciğer yağlanmasının sekonder nedenleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

NASH tanısı histolojik bir tanıdır, karaciğer biyopsisi ile doğrulanan olgular dışında kullanılmamalıdır.

İlk tanımlandığından beri alkol dışı yağlı karaciğer (NAFL) ve alkol dışı steatohepatit (NASH) şeklinde değerlendirilen bu hastalık spektrumunun metabolik bozukluklarla yakın ilişkisinin gösterilmesi ile NAFLD tanımının yeni bakış açısı ile ele alınması gerekliliği ortaya çıkmıştır. 2020 yılı içinde 22 farklı ülkeden konu ile ilgilenen bir grup uzmanın görüş birliğiyle NAFLD isminin "Metabolik Hastalık İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (Metabolic Associated Fatty Liver Disease, MAFLD)" olarak değiştirilmesi önerilmiştir (5,6). MAFLD tanımlamasının, metabolik disfonksiyonu daha iyi yansıttığı ve yağlı karaciğer hastalığının patogenezi daha iyi açıkladığı düşünülmektedir. Bu tanıma göre; görüntüleme yöntemleri ve/veya karaciğer biyopsisi ile hepatositlerde anormal yağ birikimi (hepatosteatoz) saptanan hastalarda aşağıda yer alan kriterlerden en az birinin olması;

- Kilolu olmak ya da obezite,
- Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)
- Metabolik disfonksiyon kriterlerinden en az ikisinin olmasıyla MAFLD tanısı konulmaktadır (Şekil 1).

Tablo 1. NAFLD klinik yelpazesini ve tanımları

| |
|--|
| NAFLD (alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı) |
| Karaciğerde alkol kullanımı ile ilişkisiz anormal derecede yağ birikimi ile karakterize olan, yağlı karaciğer, steatohepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kansere kadar uzanan geniş bir klinik yelpaze içinde karşımıza çıkabilen bir hastalıktır. |
| NAFL (alkol dışı yağlı karaciğer) |
| Sadece yağlanma şeklinde olabileceği gibi, yağlanmaya balonlaşma olmaksızın, hafif derecede lobüler inflamasyon da eşlik edebilir. Bazı olgularda fibrozis bulunabilir, özellikle lobüler inflamasyonu olanlarda bu durum daha olasıdır. NAFL'in siroza ilerleme riski çok düşüktür. |
| NASH (alkol dışı steatohepatit) |
| Karaciğer yağlanmasına inflamasyon ve balonlaşmanın birlikte eşlik etmesi durumudur. NASH'te fibrozis görülme olasılığı daha yüksektir. NASH, NAFLD'ın ilerleyici formu olarak kabul edilir. |
| NASH sirozu |
| Daha önceden bilinen ya da yeni saptanan karaciğer yağlanması/steatohepatit olan hastalarda sirozun bulunmasıdır. |
| HSK (hepatosellüler kanser) |
| NAFLD hastalarında gelişen HSK tablosudur. NASH zemininde siroz olmadan da HSK gelişebileceği bildirilmektedir. |

NAFLD terimindeki alkolik/alkol kelimesi yanlış anlaşılmalara ve damgalanmalara yol açabilmektedir (7,8). Ayrıca, "non" veya "alkol dışı" tanımlamaları, hastalığı önemsizleştirmesi nedeniyle uygun görülmemektedir (7,8). Günümüze kadar kullanılmakta olan NAFLD tanı kriterleri için aşırı alkol kullanımı da dahil, diğer kronik karaciğer hastalıklarının dışlanması bir zorunluluk olarak yer almaktayken, MAFLD tanı kriterleri alkol kullanımı ve/veya başka bir kronik karaciğer hastalığı ile birlikte olan karaciğer yağlanmasını da kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Böylece, "ikili kombine etiyolojili hastalar" tanımı oluşturulmuştur.

Diğer yandan NAFLD teriminin MAFLD ile değiştirilmesi konusunda günümüzde henüz fikir birliği oluşmamıştır. Karaciğer biyopsisi yapılan hastaları NAFL ve NASH diye ayırmak yerine hastalık aktivite ve fibrozis derecesini belirterek tanımlamak daha doğru bir yaklaşımdır. Benzer şekilde "NASH siroz" tanımı için de geçmişte ya da halen MAFLD tanı kriterlerini karşılayan ve siroz saptanan hastalarda "MAFLD ilişkili siroz" tanımının kullanılması daha uygun olur. Bu kriterleri taşıyan siroz hastalarında "kriptojenik siroz" teriminin kullanımından kaçınılmalıdır.

EPİDEMİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

NAFLD prevalansı coğrafik bölgelere ve etnik kökene göre değişmektedir. Ortadoğu, Güney Amerika ve Asya en yüksek prevalansa (>%27) sahip iken Afrika kıtasında prevalans daha düşüktür (%14) (1). Yaşam tarzı (diyet, fiziksel aktivite, sosyoekonomik durum) ve çevresel faktörler hastalık sıklığını, ağırlığını ve seyrini etkilemektedir. NASH tanısının histolojik incelemeye dayanıyor olması NASH prevalansının doğru tahmin edilebilmesini

Tablo 2. Karaciğer yağlanması'nın sekonder nedenleri

Hastalıklar

Alkole bağlı karaciğer hastalığı (ALD)
Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu (genotip 3)
Wilson Hastalığı
Abetalipoproteinemi, hipobetalipoproteinemi
Lipodistrofi
Uzun süreli açlık
Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) eksikliği
Kolesterol ester depo hastalığı

İlaçlar

• Makroveziküler steatoz

- Amiodaron
- Kortikosteroidler
- Metotreksat
- Kemoterapi ilaçları (Tamoksifen, 5-Floro urasil, İrinotekan, Sisplatin, Asparajinaz)
- Total parenteral nütrisyon

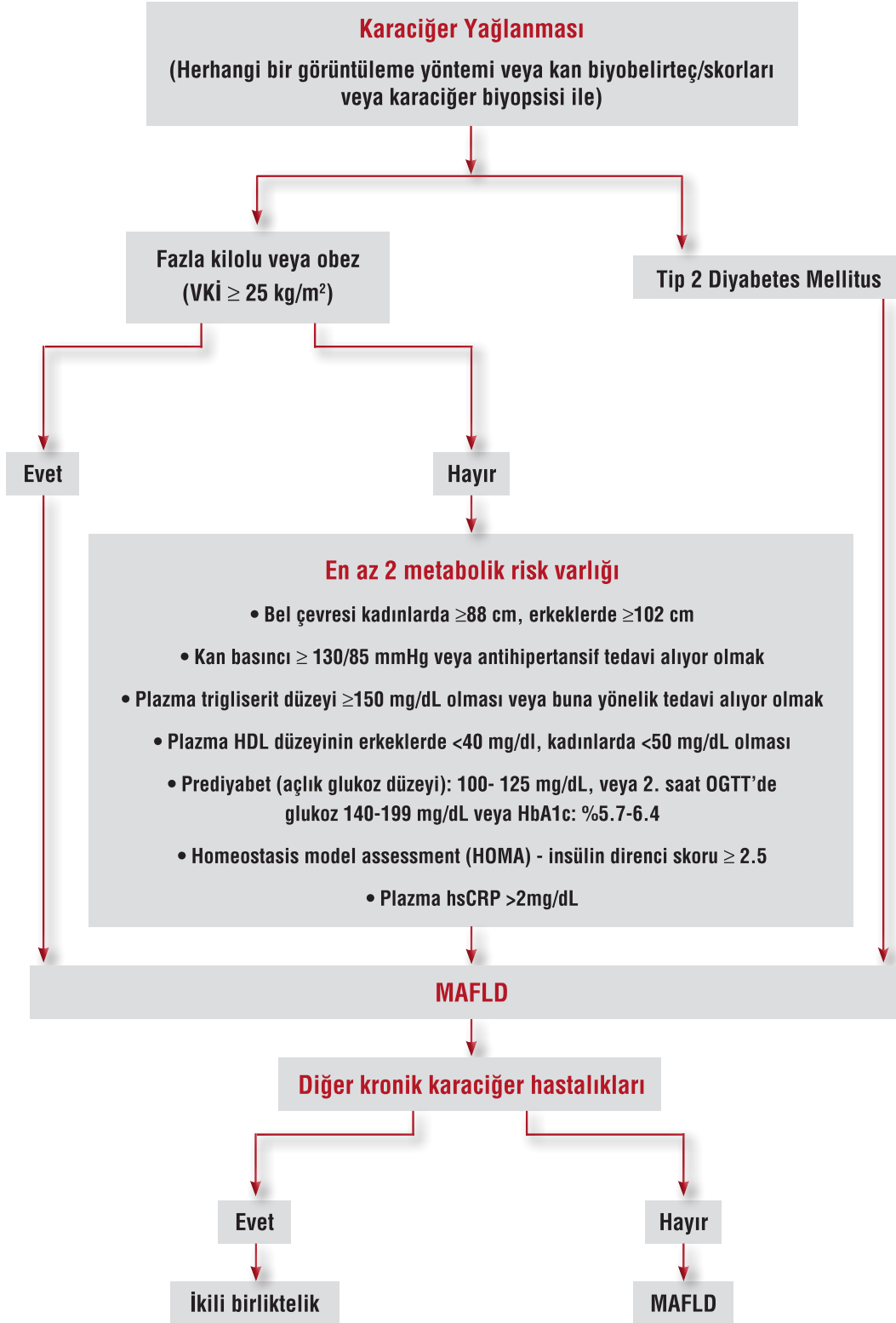
• Mikroveziküler steatoz

- Tetrasiklin (yüksek doz intravenöz uygulama)
- Valproik asit
- Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri
- Kortikosteroidler
- Kokain

• Steatohepatit

- Amiodaron
- Metotreksat
- Tamoksifen
- İrinotekan

zorlaştırmaktadır. Mevcut sınırlı veriye dayanılarak, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) genel popülasyonun %3-6'sında NASH bulunduğu tahmin edilmektedir (9,10). NAFLD; obezite, insülin direnci (IR), T2DM, metabolik sendrom (MetS), hiperlipidemi (dislipidemi) ve kardiovasküler hastalıklar (KVH) gibi morbiditeler ile sıklıkla birlikte bulunur (Tablo 3). NAFLD prevalansı, metabolik hastalıkları olanlarda genel toplumdan daha yüksek orandadır (11-13). Obezitesi olanların %75-80'inde, T2DM'li hastaların %56-70'inde, MetS tanılı hastaların yaklaşık %70'inde ve dislipidemisi olanların %70'inde NAFLD saptanmaktadır (2,3,10). Bununla birlikte, NAFLD ve NASH olanlarda da metabolik bozukluklar daha sık görülmektedir (1,11,13) (Tablo 4).



Şekil 1. Metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) tanı şeması.

Tablo 3. NAFLD ile ilişkili hastalıklar ve risk faktörleri

| Majör Risk Faktörleri | Minör Risk Faktörleri |
|--------------------------|---|
| Kilolu olmak/Obezite | Hiperürisemi |
| Tip 2 Diyabetes Mellitus | Hipotirodizm |
| İnsülin direnci | Barsak mikrobiyotası |
| Hipertansiyon | Uyku apne sendromu |
| Metabolik sendrom | Polikistik over sendromu |
| Dislipidemi | Genetik faktörler: PNPLA3, TM6SF2 |
| | Epigenetik faktörler: DNA metilasyon, mikro RNA'lar |

PNPLA3: Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3-I148M, TM6SF2: Transmembrane 6 superfamily member 2.

Tablo 4. NAFLD ve NASH hastalarında metabolik bozuklukların sıklığı

| | Dünya (%) | | Türkiye (%) | |
|--------------------------|-----------|------|-------------|------|
| | NAFLD | NASH | NAFLD | NASH |
| Obezite | 51 | 82 | 41 | 61 |
| Dislipidemi | 70 | 72 | 90 | 62 |
| Metabolik sendrom | 43 | 7 | 47 | 63 |
| Hipertansiyon | 39 | 68 | 29 | 37 |
| Tip 2 Diyabetes Mellitus | 23 | 44 | 22 | 34 |

NAFLD insidansının saptanmasına yönelik yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. NAFLD insidansı tanıda kullanılan yöntemle ilişkili olarak farklılık göstermektedir. NAFLD insidansı, USG bulgusu ve/veya karaciğer enzim yüksekliği olanlarda 20-86/1000 hasta-yılı iken magnetik rezonans (MR) görüntülemeler ile insidans 34/1000 hasta-yılı olarak hesaplanmıştır (1,12).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2016 verilerine göre, ülkemiz %32 obezite oranıyla Avrupa'daki en yüksek obezite oranına sahip ülkedir (13). Türkiye'de yetişkin toplumun obezite, diyabet, hipertansiyon prevalansını ve risk faktörlerini belirlemek amacıyla 540 merkezde gerçekleştirilen TURDEP (Turkish Diabetes Epidemiology) 1998 (TURDEP I) ve 2010 (TURDEP II) çalışmaları verilerine göre, 12 yıl içerisinde ülkemizde Diyabetes Mellitus (DM) sıklığı %7.2'den %16.5'e, obezite sıklığı ise %22'den %36'ya yükselmiştir (13,14). Ülkemizdeki obezite ve DM prevalansında artış eğilimine paralel olarak NAFLD prevalansının %30'dan fazla olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde yapılan tarama çalışmalarında, NAFLD sıklığının %48-60 arasında saptanması ülkemizin dünyada yüksek NAFLD prevalansına sahip ülkeler arasında olduğunu göstermektedir (1,15).

Metabolik risk faktörleri ile birlikte, yaş, cinsiyet ve etnik köken, NAFLD gelişimine önemli derecede etki eden risk faktörleridir. Cinsiyet dağılımı farklılık göstermesine rağmen, NAFLD, erkeklerde, ileri yaşlarda ve hispaniklerde daha sık görülmektedir. Hastalar sıklıkla 40-50'li yaşlarda tanı alırlar ve yaş ilerledikçe hastalık prevalansı artmaktadır (2,4,16,17). NAFLD sinsi seyirli ve ilerleyici olabilen bir hastalıktır. Bu nedenle, NAFLD yönünden riskli gruplar belirlenmelidir (Tablo 3).

DOĞAL SEYRİ

NAFLD hastaları genel popülasyona göre daha yüksek bir mortaliteye ve daha kısa bir sağkalım süresine sahiptir (18-22). NAFLD hastalarındaki morbidite ve mortalite karaciğer hastalığından ve/veya eşlik eden metabolik hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Bu hastalarda birinci sıradaki ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır, ikinci sırada karaciğer dışı kanserler gelir (20,21). HSK dahil olmak üzere, karaciğerle ilgili ölüm nedenleri ise 3. sırada yer almaktadır. ABD kaynaklı istatistiklere göre, karaciğer hastalığına bağlı ölümler toplum genelinde 12. sırada yer alırken NAFLD hastalarında ise 3. sıradadır (22).

Karaciğer fibrozis düzeyi, NAFLD klinik seyrini ve karaciğerle ilgili mortaliteyi öngörebilen güvenilir bir bulgudur (23-27). Fibrozis düzeyinin kontrol biyopsileri ile değerlendirildiği olgu serilerinde, NAFL ve NASH hastalarında fibrozisin ilerleme, gerileme veya durağan kalma şeklinde değişim gösterebildiği ortaya konmuştur. NASH olgularının %30-40'ında ilerleme, %40-50'sinde durağan kalma ve %10-20'sinde gerileme şeklinde seyredeceği bildirilmiştir (28,29). Fibrozis skorundaki +1 derece ilerlemenin; NASH'de yaklaşık 7 yıl, NAFL'da ise yaklaşık 14 yılda gerçekleştiği bildirilmiştir (30). Kadın cinsiyet, ileri yaş (>50), T2DM varlığı, obezite, MetS ve ferritin yüksekliği NAFLD'nin doğal seyri üzerinde olumsuz yönde etkili faktörler olarak tanımlanmaktadır (31,32). Genetik faktörlerden özellikle PNPLA3 ve TM6SF2 gen polimorfizmi, fibrozis ilerlemesinde risk faktörü olarak görülmekle beraber günümüzde rutin klinik pratikte kullanılmamaktadır (33,34).

NAFLD genel popülasyona göre daha yüksek bir mortaliteye sahiptir. NAFLD'nin doğal seyrini belirleyen en önemli bulgu hepatik fibrozis düzeyidir. Herhangi bir zaman kesiti içerisindeki hastalık doğal seyrinde; ilerleme, durağan kalma veya gerileme olabilir. Risk faktörlerin varlığı fibrozisin ilerlemesini arttırmaktadır.

—« BÖLÜM II »—

EŞLİK EDEN METABOLİK HASTALIKLAR

Endokrin, metabolik, kardiyak ve diğer hastalıklar NAFLD ile birlikte bulunabilir. Eşlik eden bu hastalıklar, NAFLD gelişmesini, seyrini ve tedavi yanıtını etkiler. Burada NAFLD'a eşlik eden hastalıkların tanı, tedavi ve takibi için, mevcut bilimsel kanıtlar ışığında önerilerde bulunulmuştur.

DİYABET, OBEZİTE, HİPERLİPİDEMI ve HİPERÜRİSEMI

NAFLD ile ilişkili hastalıklar arasında obezite, T2DM, MetS, hipertansiyon, dislipidemi/hiperlipidemi ve hiperürisemi sıklıkla yer almaktadır (2,3,35-40). NASH varlığının T2DM riskini 2-5 kat, kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini ise 2-3 kat arttırdığı bildirilmiştir (2,3,37-41). İnsülin direnci (IR) genellikle eşlik eden hastalıkların ve NAFLD'ın altında yatan sorumlu mekanizmaların en önemlisidir. NAFLD'da retinol bağlayan protein 4 (RBP-4), fetuin-A ve fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF-21) gibi diyabetojenik hepatokinlerin artmış sekresyonu, C-reaktif protein, tümör nekrozis faktör alfa ve interlökin 6 gibi inflamatuvar biyobelirteçlerin artışı, hepatik glukoneogenez ve glikojen sentezinin artması T2DM gelişme riskinde artışa sebep olur (37-41). Bununla birlikte, hepatik lipit (diaçil gliserol) birikimi de insülin sinyalini bozarak IR'ye yol açarak diyabet gelişimine katkı sağlar (37,41).

Günümüzde sağlıksız beslenme ve sedanter yaşam tarzı ile birlikte, özellikle fruktoz tüketiminin artması karaciğerde de novo lipogenezi arttırmak suretiyle her yaş grubunda NAFLD gelişimine katkıda bulunmaktadır (3,41,42). Fruktoz; oksidatif stresi artırarak, mitokondriyal disfonksiyona ve endoplazmik retikulum (ER) stresine yol açarak hepatosteatoz oluşumuna ve birlikte mevcut hastalığın ilerlemesini hızlandıran bir faktör olarak rol almaktadır. Ayrıca fruktoz, karaciğer içindeki metabolizması ile ürik asit oluşumuna da katkı sağlamaktadır. Hiperüriseminin, IR ile bağlantılı olarak NASH gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir (3). NASH ve T2DM birlikteliğinde, siroz ve HSK gelişme riski 2-4 kat artmaktadır (2,3,35,37,39,43,44). T2DM hastalarında kronik karaciğer hastalığına bağlı ölüm riski, diyabeti olmayan popülasyona göre yaklaşık 3 kat daha yüksektir (36).

TURDEP-I ve TURDEP-II çalışmaları verilerine dayanarak, bel çevresine göre, ülkemizde yetişkin toplumunda santral obezite tanımında;

- Kadınlar için ≥ 91 cm,
- Erkekler için ≥ 95 cm kullanılmalıdır (13,14).

Prediyabet tanısı için aşağıdaki kriterlerden birinin sağlanması gerekir.

- Bozulmuş açlık glukozu (BAG); açlık kan şekerinin 100-125 mg/dl olması,
- Bozulmuş glukoz toleransı (BGT); oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2. saat kan glukoz düzeyinin 140-199 mg/dl olması,
- Yüksek risk grubu (YRG; HbA1c değerinin %5.7-6.4 olması)

Türk toplumu için MetS tanı kriterleri aşağıda tanımlanmıştır. MetS tanısı için bu kriterlerden 3 veya daha fazlasının bulunması gerekir;

- Bel çevresinin artması (kadınlarda ≥ 91 cm, erkeklerde ≥ 95 cm),
- Kan basıncı yüksekliği ($\geq 130/85$ mmHg) veya antihipertansif tedavi almak,
- Açlık trigliserit yüksekliği (≥ 150 mg/dl) veya spesifik ilaç tedavisi almak,
- Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)-kolesterol düşüklüğü (kadınlarda < 50 mg/dl, erkeklerde < 40 mg/dl),
- Prediyabetli olmak,
- İnsülin direnci testi (HOMA-IR) skorunun ≥ 2.5 olması.

Metabolik Tanı Testleri

NAFLD tanısı olanlarda MetS ve T2DM riski arttığı için bu hastalarda açlık serum trigliserit, total kolesterol ve HDL-kolesterol, kreatinin, ürik asit ve arteriyel kan basıncı gibi MetS komponentleri araştırılmalıdır. Ayrıca diyabet gelişimi açısından açlık kan glukozu, HbA1c ve gerekirse standart OGTT ile izlenmelidir. Açlık kan şekerinin iki farklı zamanda 126 mg/dl ve üzerinde olması diyabet tanısı koydurur. Standart OGTT testinde 2. saat kan şekeri düzeyinin ≥ 200 mg/dl olması tanıyı kesinleştirir. Çok su içme ya da idrara çıkma şikayeti olan bireylerde herhangi bir zamanda bakılan kan şekeri düzeyinin ≥ 200 mg/dl üzerinde olması da diyabet tanısını koydurur. NAFLD hastalarında T2DM saptandığında kan şekeri regülasyonunun düzenlenmesi ve takibinin yapılması amacıyla hastalar diyabet kliniğine sevk edilmelidir (2,3,45). Prediyabet ya da T2DM olguları da NAFLD yönünden mutlaka araştırılmalıdır.

Obezite, IR ve/veya MetS hastaları NAFLD açısından taranmalıdır.

Prediyabeti olan ya da T2DM'li hastalar NAFLD açısından 6-12 ayda bir değerlendirilmelidir.

NAFLD tanısı konulan her hastada;

- Bel çevresi ölçümü yapılmalı,
- Kan basıncı ölçülmeli ve takibi yapılmalı,
- Açlık lipit profili bakılmalı,
- HOMA-IR hesaplanmalı,
- MetS açısından değerlendirme yapılmalıdır.

Metabolik Bozukluklara Yönelik İlaç Tedavilerinin Yönetimi

NAFLD olanlarda KVH riski normal popülasyona göre yüksek olduğundan diyabet yönetiminde KVH riskini azaltan ilaçlar ön planda tercih edilmelidir. Metformin tedavisi ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda glukagon benzeri peptid-1A (GLP-1A) ve sodyum glukoz taşıyıcı 2 inhibitörü (SGLT2i) grubu ilaçlar diğer ajanlara göre daha öncelikli olarak düşünülebilir. Pioglitazon karaciğer yağlanması ve fibrozunda olumlu etkileri olan fakat kemik kaybı, kemik kırıkları, sıvı retansiyonu ve ödem açısından dikkatle kullanılması gereken bir ilaçtır. İnsülin tedavisi güvenlidir, ileri evre karaciğer hastalığı olanlarda ön planda düşünülmelidir.

NAFLD ile hipertansiyon arasında yakın ilişki olduğu bilinmektedir (2-4). Hipertansiyonu olan NAFLD hastalarında fibroziste ilerleme riski ve karaciğer morbiditesi artmaktadır (2,3). NAFLD olgularında kan basıncının sıkı kontrol altına alınması önerilmektedir. Hipertansiyona yaklaşım, genel toplumdaki güncel prensiplere uygun şekilde, yaşam tarzı değişikliği (beslenme ve fiziksel aktivitenin düzenlenmesi, tuz kısıtlaması, alkol kısıtlaması, sigara ve diğer tütün ürünlerinin kullanılmaması) düzenlemeleri ve antihipertansif ajanlarla birlikte olmalıdır (27,29,39). Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) fibrozis üzerine etkisi olabileceği nedeniyle anti-hipertansif ajan olarak renin-anjiyotensin sistem (RAS) blokajı yapan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) tercih edilmelidir (27,39).

Yaşam tarzı değişimi ile ürik asit seviyelerinde düzelme sağlanamayan hastalarda ürik asit seviyesini düşüren allopurinol önerilebilir.

T2DM hastalarının tedavilerinin planlamasında, NAFLD gelişiminin ve ilerlemesinin önlenmesine yönelik yaklaşımlara yer verilmelidir.

KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ

NAFLD ile KVH arasında çift yönlü bir ilişki mevcuttur (46). NAFLD'ın MetS bileşenleri ile yakın ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda, NAFLD olanlarda KVH riskinin artması beklenmektedir. Bununla birlikte, NAFLD'ın klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak KVH sebebi olabileceği öne sürülmektedir (47). Diyabet, hipertansiyon, dislipidemi gibi konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörlerinin yanı sıra

NAFLD'a eşlik eden hiperürisemi, hipoadiponektinemi, proinflamatuvar sitokinler gibi pek çok ikincil risk faktörünün de NAFLD olanlarda KVH sıklığındaki artıştan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (48). NAFLD'ın karaciğer nedenli mortalitenin yanı sıra kardiyovasküler mortalite ile de yakın ilişkili olduğu unutulmamalıdır. NAFLD hastalarında ölümcül olmayan kardiyovasküler olay ya da kardiyak nedenli ölüm olasılığı genel topluma göre 2 kat artmıştır (49).

NAFLD olgularında kardiyovasküler sistemde;

- Ateroskleroz (koroner arter hastalığı, iskemik inme, periferik arter hastalığı),
- Aritmiler (atriyal fibrilasyon, ileti bozuklukları, QT uzaması, ventriküler erken atımlar) (50),
- Miyokard tutulumu (sol ventrikül hipertrofisi, sol atriyum genişlemesi, diyastolik disfonksiyon, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği) (51),
- Kapak hastalıkları (kapak kalsifikasyonları; aort kapak sklerozu, mitral annülüs kalsifikasyonu) (52) gibi farklı patolojiler görülebilmektedir.

NAFLD olanlarda kardiyovasküler değerlendirmede ilk basamak, hastanın kardiyak semptomlar açısından sorulanmasıdır. Göğüs ağrısı, dispne ya da çarpıntı gibi kardiyak semptomları olan hastalara detaylı bir kardiyovasküler değerlendirme yapılmalıdır. Kardiyak semptomu olmayanlarda subklinik ateroskleroz olabileceği unutulmamalıdır (51). KVH'dan korunma ile ilgili kılavuzlar (53-55), 40 yaş üzeri tüm erişkinlerde ya da riskli kişilerde, yaştan bağımsız olarak risk hesaplama araçları kullanılarak total kardiyovasküler risk hesaplanması önermektedir. Bu risk hesaplaması 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Risk sınıflamasındaki amaç, kardiyovasküler riski azaltıcı girişimlerin erken dönemde başlatılabilmesidir. Bu nedenle, erişkin NAFLD hastalarında yaştan bağımsız olarak bazal total kardiyovasküler risk hesaplanması önerilir. Kardiyovasküler riski belirlemek için çeşitli risk sınıflama sistemleri kullanılabilir. Günümüzde Sistemik Koroner Risk Hesaplama [Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE)] ya da Pooled Cohort denkleminde elde edilen Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık (ASCVD) riski skorlamaları kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, NAFLD hastalarının yaklaşık yarısında, 10 yıllık aterosklerotik KVH riski orta ya da yüksek bulunmuştur (56). USG ile saptanan hepatosteatozun şiddeti ile ASCVD risk skorları koreledir (57). Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından kullanımı önerilen SCORE sistemi ilk ölümcül kardiyovasküler olay için 10 yıllık kümülatif riski öngörmektedir. SCORE sistemi, düşük ve yüksek riskli olmak üzere farklı bölgeler için farklı hesaplama seçenekleri sunmaktadır. Ayrıca Türkiye verilerinden rekabre edilmiş ülkemize özel versiyonuna <http://www.heartscore.org> adresinden ulaşılabilir.

Hesaplanan SCORE riski:

- <%1 düşük,
- %1 ile <%5 orta,
- %5 ile <%10 yüksek,
- %10 çok yüksek risk olarak kabul edilmektedir.

Bilinen aterosklerotik KVH olanlar, hedef organ hasarı olanlar, diğer risk faktörlerinin eşlik ettiği ya da 10 yıldan uzun süreli diyabeti olanlar, orta-ciddi kronik böbrek hastalığı olanlar ve ailesel hiperkolesterolemisi olanlar doğrudan yüksek ya da çok yüksek risk grubuna girmektedirler (54). **Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzları NAFLD hastalığını SCORE riskini "modifiye eden bir faktör" olarak değerlendirmekte olup, NAFLD hastalarının, tedavi planlamasında hesaplanan SCORE riskinden daha yüksek bir sınıfa sınıflandırılabilir.**

leceğinin akılda tutulması gerektiğini söylemektedirler. Hesaplanan riskin düşük-orta olduğu durumlarda tedavi planlaması için ek görüntüleme tetkikleri yararlı olabilir. “Koronar arter kalsiyum (CAC) skorlaması” ile Agatston skorunun >100 olması ya da arteriyel ultrasonografide arter plak yükü (femoral ya da karotis) saptanması hastanın risk grubunu arttıracaktır.

Aterosklerotik KVH, kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyonun önlenmesinde en önemli adım risk seviyesinden bağımsız olarak sigara içilmemesi, dengeli beslenme ve düzenli egzersizi içeren sağlıklı yaşam tarzının benimsenmesidir. Risk hesabı tıbbi tedavilerin başlanması açısından kılavuzluk etmektedir. Uygulama kolaylığı sağlanması açısından farklı risk seviyelerinde farklı düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) değerleri hedeflenmektedir. Bu hedeflere ulaşabilmek için başta statinler olmak üzere çeşitli lipid düşürücü tedaviler önerilmektedir. Antihipertansiyon tedavide hedeflenen LDL değerleri;

- Çok yüksek riskli hastalar için <55 mg/dl,
- Yüksek riskli hastalar için <70 mg/dl,
- Orta riskli hastalar için <100 mg/dl,
- Düşük riskli hastalar için <116 mg/dl'dir.

LDL 190 mg/dl ve üzeri olan hastalara risk sınıflamasından bağımsız olarak antihiperlipidemik tedavi başlanması önerilmektedir. Statinlerin, NAFLD hastalarında kardiyovasküler olay olasılığını azalttığı bildirilmektedir (58,59).

Aspirin, bilinen KVH'ı olmayan kişilerde ölümcül olmayan miyokard infarktüsü riskini azaltmakta, ciddi kanama ve hemorajik inme riskini arttırmaktadır. Bu nedenle KVH'lardan birincil korunma amacı ile kullanımı önerilmemektedir, ancak aspirin ikinci korunmada önerilmektedir (60).

NAFLD'da transtorasik ekokardiyografide (EKO) sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül geometrisinde bozulma, sol atriyum dilatasyonu, diyastolik disfonksiyon, epikardiyal yağ kalınlığında artma, kapak kalsifikasyonları bulguları izlenebilmektedir (52,61). Ancak, **NAFLD hastalarında ekokardiyografik inceleme endikasyonları genel popülasyondan farklı değildir.** EKG'sinde sinüs ritminde olmayan, açıklanamayan dispnesi olan hastalarda, göğüs ağrısı ya da dispne gibi semptomları olup üfürüm işitilen hastalarda ya da klinik değerlendirme yapısal kalp hastalığına işaret ediyorsa; ekokardiyografik inceleme endikasyonu vardır. Dispne ile başvuran NAFLD olgularında, hipertansiyon, obezite gibi diğer risk faktörlerinin de varlığında “korunmuş ejeksiyon frak-

- Erişkin NAFLD hastalarında SCORE risk skoru gibi risk belirleme sistemleri kullanılarak bazal kardiyovasküler risk belirlenmelidir.
- Kardiyovasküler riskin düşük-orta seviyede olduğu hastalarda tedavi kararlarına yardımcı olmak için CAC skorlaması ya da karotis/femoral arter plak yükünün değerlendirilmesi yararlı olabilir.
- Göğüs ağrısı, dispne, çarpıntı gibi kardiyak semptomları olan NAFLD olgularında detaylı bir kardiyovasküler inceleme yapılmalıdır.
- MetS ve/veya KVH nedeni ile kardiyoji polikliniğine başvuran hastalarda NAFLD araştırılmalıdır.

siyonlu kalp yetersizliği” bulunabilir. Ekokardiyografik değerlendirmede sistolik fonksiyonlar kadar diyastolik fonksiyonlar da detaylı olarak değerlendirilmelidir.

NAFLD ile KVH arasında çift yönlü bir ilişki bulunduğundan KVH düşündürecek yakınma ve bulguları olan NAFLD olguları ve yüksek ya da çok yüksek risk skoru olan NAFLD hastaları kardiyoloji uzmanına yönlendirilmelidir. Bununla birlikte, ateroskleroz ya da MetS bileşenleri ile kardiyoloji kliniğine başvuran hastalarda, NAFLD’ın da eşlik edebileceği kardiyologlar tarafından akılda tutulmalı ve bu hastalar NAFLD açısından değerlendirilmek için gastroenteroloji uzmanına gönderilmelidir.

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

NAFLD olgularında kronik böbrek hastalığı (KBH) sıklığının arttığı bildirilmiştir (62-64). Bu ilişkinin diyabet, hipertansiyon, obezite gibi her iki hastalığın ortak risk faktörlerinden bağımsız olduğu, başlangıçta normal böbrek fonksiyonlarına sahip olan bireylerde de NAFLD varlığının KBH prevalansını arttırdığı ileri sürülmüştür (62). KBH prevalansının NASH olanlarda NAFL’lı hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (65,66). Obezite, IR, diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik risk faktörleri, NAFLD ve KBH’nın gelişimi ve ilerlemesinde önemli rol oynarlar. Bu durum iki hastalık arasında doğrudan nedensel bir ilişkinin ortaya konmasını zorlaştırmaktadır.

Yağlı ve inflame karaciğerden salınan sistemik mediyatörlerinin [reaktif oksijen radikalleri, ileri glikolizasyon son ürünleri, C-reaktif protein, proinflamatuvar, pro-fibrojenik ve anti-fibrinolitik moleküller (fetuin-A, fibroblast büyüme faktörü-21, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), transforme edici büyüme faktör- β ve plazminojen aktivatör inhibitör-1)] aracılık ettiği hasar mekanizmaları böbrek ve karaciğer hasarının gelişiminde rol oynamaktadır (62,63,67). Obezite ilişkili mekanizmalar (lipotoksisite, oksidatif stres, artmış proinflamatuvar sitokin sentezi ve RAAS sisteminin aktivasyonu) olası patogenetik mekanizmalar olarak öne sürülmektedir (67).

NAFLD’ı olanlar ve özellikle SH olanlar, KBH açısından taranmalıdır. Bu hastalarda böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde pek çok metot önerilmiştir. **Tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) ölçümü ve mikroalbuminüri tayini için spot idrar incelemesinde “albümin/kreatinin oranının (ACR) değerlendirilmesi basit, ucuz, pratik ve çok kullanılan yöntemlerdir.**

KBH Tanımı ve Evrelemesi

KBH, böbrek hastalığının tipine bakmaksızın böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesine ve böbrek hasarının varlığına göre tanımlanır. KBH; 3 ay ya da daha uzun süre glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <60 ml/dk/1.73 m² olması ya da böbrek hasarına ait yapısal veya fonksiyonel anormalliklerin varlığı (GFR normal ya da azalmış) olarak tanımlanır (68). 2012 yılı Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi [Kidney Disease; Improving Global Outcomes (KDIGO)] kılavuzunda KBH, 3 aydan uzun süredir devam eden, sağlığa etkileri olan böbrek yapı ve fonksiyonundaki anormallikler olarak tanımlanmıştır (69). Böbrek hasarının belirteçleri olarak albüminüri, idrar sediment anormallikleri, tübüler bozukluklara bağlı anormallikler, histolojik olarak saptanmış anormallikler, görüntüleme yöntemleri ile saptanmış yapısal anormallikler, böbrek nakli öyküsü belirlenmiştir (Tablo 5).

GFR ve albüminüri düzeyinin, KBH progresyonu, son dönem böbrek yetmezliği, akut böbrek hasarı, kardiyovasküler mortalite ve tüm sebeplere bağlı mortalitenin bağımsız ve birbirini tamamlayıcı faktörleri oldukları gösterilmiştir (69). KDIGO kılavuzunda önerilen bu yeni sınıflama, progresyon hızı ve komplikasyon riskleri

Tablo 5. 2012 KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı kriterleri

KBH kriterleri

En az bir kriter 3 aydan uzun süredir var olmalı

Böbrek hasarının belirteçleri

Albüminüri (AER ≥ 30 mg/24 saat, ACR ≥ 30 mg/gr)

İdrar sediment anormallikleri

Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler

Histolojik anormallikler

Görüntüleme yöntemleri ile saptanmış yapısal anormallikler

Böbrek nakli öyküsü

GFR azalması

GFR < 60 ml/dk/1.73 m²

KDIGO: Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), KBH: Kronik böbrek hastalığı, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, AER: Albümin ekskresyon oranı; ACR: Albümin / kreatinin oranı.

açısından prognozun öngörülmesinde yol gösterici olabilir. Tek başına serum kreatinin düzeyi KBH teşhisi için yeterli değildir. Çünkü kreatinin yüksekliği için renal fonksiyonların yaklaşık %50'sinin kaybolması gereklidir. Serum kreatinin düzeyi, hasta özelliklerine göre (yaş, cinsiyet, ırk, boyut, kas kitlesi, diyet, vb.) değişkenlik gösterir. Yaş, cinsiyet, ırk ve vücut ağırlığına göre düzeltilmiş tahmini GFR ölçümü güvenilir bir yöntemdir. GFR ölçümü hastalık ve sağlık durumunda böbrek filtrasyon yeteneğini göstermede en iyi ölçüt olarak kabul edilir (69). Sıklıkla serum kreatinin düzeyinin ölçümüne dayalı GFR tayini için geçerliliği gösterilmiş 3 yöntem kullanılmaktadır: Renal Hastalıklarda Diyet Modifikasyonu [Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)] denklemi (68), Cockcroft-Gault formülü ve Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği [CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)] denklemi. CKD-EPI denkleminin, özellikle yüksek-normal GFR değerlerinde daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (70).

Proteinüri ise DM, hipertansiyon, glomerüler hastalık gibi pek çok KBH tipinde böbrek hasarının hassas bir belirteçidir. Normalde idrarda bulunan proteinlerin büyük kısmını (%40) renal tübülüslerden sentezlenen Tamm-Horsfall glikoproteini oluşturur. Erişkinde günlük normal protein atılımı < 150 mg/gün olup günlük idrar protein atılımı > 150 mg/gün olduğunda proteinüriden söz edilir. Glomerüler membran hasar olduğunda moleküler boyut ve negatif yükü nedeniyle idrara ilk geçen protein, albümindir. **Erken böbrek hasarını göstermede mikroalbuminürinin tayini duyarlı bir testtir** (71). İdrar toplama tekniği, egzersiz, üriner sistem enfeksiyonu gibi idrar albümin ve protein konsantrasyonunu etkileyen pek çok faktör bulunması nedeniyle spot idrar örneklerinde albümin/kreatinin ve protein/kreatinin oranına bakılması önerilmektedir. Renal fonksiyonlar stabil ise protein/kreatinin oranı 24 saatlik proteinüri ile uyumludur. Albümin (mg)/kreatinin (gr) oranı < 30 ise normal, 30-300 ise mikroalbuminüri ve > 300 ise makroalbuminüri anlamına gelir.

Literatürde NAFLD tanısı alanlarda böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde GFR'nin ölçülmesi (MDRD ya da CKD-EPI formülü kullanılarak) ve albümin/kreatinin oranının değerlendirilmesi önerilmektedir. Düşük GFR ve/veya mikroalbuminüri saptanan NAFLD olguları, KBH'nın diğer nedenlerini ortadan kaldırmak ve hastalığın takibi açısından, nefroloji uzmanına yönlendirilmelidir.

NAFLD'da mikroalbüminüri varlığı ile daha yüksek fibrozis evresi arasında ilişkili bulunmuştur (72). Yapılan bir meta-analizde, NAFLD hastalarında ileri evre fibrozis varlığının diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak daha yüksek KBH prevalansı (OR 5.20; 95% CI 3.14-8.61) ve insidansı (OR 3.29; 95% CI 2.30-4.71) ile ilişkili olduğu ve NAFLD şiddeti ile KBH evresi arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (73,74). Uzun dönemde NAFLD hastalarında, evre ≥ 3 KBH (eGFR <60 mL/min/1.73 m²) riskinin 1.45 kat arttığı bulunmuştur (74). NAFLD hastalarında mikroalbüminüri varlığında eğer kontraindikasyon yoksa RAAS blokajı tedavide önerilmektedir (67).

Mikroalbüminüri erken böbrek hasarının gösterilmesinde önemli bir tanısal yöntemdir. NAFLD hastalarında KBH yönünden taranması için spot idrar örneklerinde albümin/kreatinin ve/veya protein/kreatinin oranı bakılması önerilir.

NORMAL KİLOLU NAFLD (LEAN NAFLD)

Normal kilolu kişilerde de [vücut kitle indeksi (VKİ) <25 kg/m², Asya toplumlarında <23 kg/m²] NAFLD görülebilir. Yakın tarihli bir sistematik derleme ve meta-analizde, normal kilolu NAFLD olgularının prevalansı genel popülasyonda %5.1 ve NAFLD popülasyonunda %19 olarak bildirilmiştir (75). Ülkemizde NAFLD hastalarında yapılan iki ayrı çalışmada, normal kiloluların oranı %6.4 ve %7.6 olarak bulunmuştur (76,77). Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ise NASH saptananların %4.3'ünün normal kilolu olduğu görülmüştür (78). Normal kilolu bireyler arasında, NAFLD prevalansı %10.6, NAFLD insidansı ise 23.2/1000 kişi-yıl (%95 CI 7.3-48.0) olarak saptanmıştır (75).

Normal kiloya sahip olan bazı kişilerde, obezlerle benzer metabolik anormallikler tanımlanmıştır (79). Bu grup hastalar "metabolik olarak obez fakat normal kilolu (MONK)" olarak adlandırılır. Bu kişiler IR'nin karakteristik metabolik profilini gösterirler (80,81). Normal kilolu NAFLD daha genç yaşta görülür (82). Normal kilolu NAFLD hastalarında, normal kilolu ve karaciğer yağlanması olmayanlara göre IR, T2DM, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon daha yüksek oranda saptanmıştır (82). Normal kilolu NAFLD hastalarının yaklaşık %13'ünde IR mevcuttur (82). MetS komponentleri, normal kilolu NAFLD hastalarında obez veya kilolu NAFLD hastalarına göre genelde daha az gözlenir (%2-48 vs. %22-64) (83).

PNPLA3 rs738409 GG alleli, Asyalı ve MetS olmayan normal kilolu NAFLD hastalarında daha sık saptanmıştır (83-85). Bu özellik, Asya toplumlarında daha düşük metabolik yüke rağmen beyaz ırka benzer NAFLD prevalansı bulunmasının nedeni olabileceği ileri sürülmüştür (83-85). Genetik olarak fosfatidiletanolamin N-metil transferaz (PEMT) eksikliğinin normal kilolu kişilerde NASH riskini arttırdığı tespit edilmiştir (84,86). Normal kilolu NAFLD ile ilişkili bulunan diğer genetik varyantlar CETP rs12447924 ve rs12597002, TM6SF2 rs58542926 C ve interferon lambda 4 rs368234815 TT polimorfizmleridir (86). Ayrıca, intestinal mikrobiyota ve metabolomik profillerin de patogeneze rol alabildiği ileri sürülmektedir (87-89). Günümüzde normal kilolu NAFLD hastalarında NASH'e progresyonda obez NAFLD olgularındakine benzer yolların aktive olduğuna inanılmaktadır (86). Diyetle ilgili yapılan çalışmalarda, normal kilolu ve obez NAFLD hastalarının diyetleri arasında önemli bir fark saptanmamıştır (90). Genel olarak normal kilolular arasında NAFLD olanların, olmayanlara göre daha fazla total kalori tüketimine eğilimli olduğu ileri sürülmektedir (91). Ancak tüketilen gıda ve içecek miktarı ile alınan

kalori miktarı yönünden normal kilolu NAFLD hastaları ile yağlanması olmayan normal kilolu kişiler arasında fark saptanmamıştır (82).

Normal kilolu NAFLD'da histoloji ile ilgili veriler sınırlıdır. İki Avrupa çalışmasında, normal kilolu NAFLD hastalarında %50 ve %65 oranında NASH tespit edilmiş, hepatik inflamasyon ve fibrozisin şiddeti bakımından obez olmayanlar ve olanlar arasında fark bulunmamıştır (92,93). Bazı çalışmalarda ise, normal kilolu NAFLD hasta grubunda steatoz ve fibrozis şiddeti, kilolu veya obez hastalara göre daha düşük bulunmuştur (94-96). Prognozla ilgili olarak yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda, normal kilolu NAFLD hastalarında kilolu veya obez NAFLD hastalarına göre ciddi karaciğer hastalığı gelişme riskinin daha fazla olduğu ve kümülatif yaşam süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır (94,97-99). Buna rağmen, ABD'de yapılan bir çalışmada, normal kilolu NAFLD hastalarında siroz prevalansının, kilolu veya obez NAFLD hastalarına göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (100). Japonya'da yapılan 19 yıllık bir takip çalışmasında ise, normal kilolu olan ve olmayan NAFLD hastalarının mortalite ve karaciğer-ilişkili olay oranlarının farklı olmadığı saptanmıştır (101). Yakın zamanda yayınlanan bir sistematik derleme ve meta-analizde, normal kilolu hastalarda uzun dönem takipte önemli oranda karaciğer ve karaciğer-dışı komorbiditelerin geliştiği ve NAFLD'ın normal kilolu hastalarda progresif bir seyir gösterebileceği bildirilmiştir (75).

Tanı genelde rutin abdominal USG'de karaciğerde yağlanma saptanması ile konulur. NAFLD hastalarında fibrozisi öngörmede kullanılan non-invaziv tanı yöntemleri ve skorları normal kilolu NAFLD hastaları için ayrı olarak valide edilmemiştir. Normal kilolu hastalarda NAFLD yönetimi konusunda veri çok azdır. Tedavi yaklaşımındaki genel prensipler, kilolu veya obez NAFLD hastalarındaki gibidir. Normal kilolu NAFLD hastalarında da diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin etkili olduğu gösterilmiştir (102). Kilolu veya obez NAFLD hastaları için mevcut ve geliştirilmekte olan ilaçların kullanım prensipleri normal kilolu NAFLD hastaları için de muhtemelen geçerlidir.

NAFLD ve KOMBİNE KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI

NAFLD prevalansının yüksek olması nedeniyle diğer kronik karaciğer hastalıkları ile birlikte görülme ihtimali artmaktadır. Bu birliktelik hastalık seyrini ve prognozunu olumsuz olarak etkileyebilmektedir (103-105). Kombine karaciğer hastalığı olanların hastalık doğal seyirleri, tedaviye yanıt, tek bir nedene bağlı kronik karaciğer hastalığı olanlardan farklıdır (105-107). NAFLD ile alkol iki farklı etiyoloji olarak aynı hastada bulunabilir ve sık görülmektedir (103). Alkol kullanım miktarı, süresi, tipi, altta yatan NASH'in progresyonuna önemli derecede etki eder. Alkol karaciğer hasarını arttırır. Orta düzeyde alkol kullanan NAFLD olgularının takibinde, alkol kullanmayanlara göre daha fazla steatoz saptanmış ya da steatozda düzelmede yavaşlama olduğu gözlenmişken, inflamasyon ve fibroziste farklılık saptanmamıştır (103).

Kronik viral hepatitli hastalarda, en az toplumdaki NAFLD sıklığı oranında NAFLD birlikteliği görülmektedir. Ülkemizde erişkinlerde yapılan epidemiyolojik çalışma sonuçlarına bağlı olarak hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitiflik prevalansı %4'dür (108). Kronik hepatit B'li (KHB) hastalarda yapılan bir çalışmada, NAFL sıklığı %40 olarak saptanmış, NAFL hastalarında siroz oranı istatistiksel olarak daha yüksek çıkmıştır (109). Hastaların medyan 80 aylık takipleri sonucunda, NAFL'ın, bağımsız olarak HBV ilişkili HSK gelişmesini 7.3 kat arttırdığı görülmüştür (109). Başka bir çalışmada ise NASH varlığı, HSK, karaciğer nakli ve tüm nedenli mortalite ile ilişkili bulunmuştur. NASH ve KHB'nin birlikteliğinde sıklıkla ileri evre fibrozis ve daha kısa sürede ölüm gerçekleştiği bildirilmiştir (105). Paradoks bir şekilde, radyolojik olarak karaciğerde yağlanmanın görüldüğü hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte hastalarda, daha düşük oranda siroz ve HSK insidansı daha yüksek HBsAg

klirensi ile ilişkilendirilmiştir (110). Yapılan bir çalışmada, hepatit B core antikor (anti-HBc) pozitifliği, NAFLD olanlarda siroz, sirotik komplikasyonlar ve HSK ile ilişkili bulunmuştur (111). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, anti-HBc pozitifliği NAFLD'da siroz için bir risk faktörü olarak saptanmıştır (112).

Hepatit C virüsü (HCV) genotip 3 ile enfekte hastalarda görülen karaciğer yağlanması viral yükü doğru orantılı olduğu, yağlanmanın NAFLD hastalarının aksine sentrilobüler alandan değil, periportal alandan başladığı bilinmektedir (113,114). Bu durum HCV genotip 3'e has bir özelliktir. Ama diğer HCV genotipleri ile enfekte olan hastalarda da karaciğer yağlanması, NAFLD olgularındaki gibi obezite, DM ve IR ile ilişkili olduğu aşikardır. Bu hastalar NAFLD tanı kriterine uyuyorlar ise NAFLD ve kronik hepatit C kombine hastalık olarak düşünülmelidir (113,114). Antiviral tedaviyle HCV eradikasyonu sağlandıktan sonra da NAFLD yönünden takip ve tedaviye devam edilmelidir. HCV eradikasyonu olanlarda, karaciğer yağlanması kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (115).

—« BÖLÜM III »—

TANI

TANISAL TESTLER

NAFLD'da tanısal testler, tanının konulması, inflamasyon derecesinin saptanması, fibrozis evresinin belirlenmesi ve ayırıcı tanı yapılabilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Tanısal testler biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik olarak gruplanabilir. NAFL ve NASH ayrımının yapılması fibrozis gelişme riskinin değerlendirilmesi için önemlidir. NASH tanısı koymak için validasyonu tamamlanmış bir test henüz bulunmamakla birlikte, serum sitokeratin-18 fragmanları (M30, M65) steatohepatit (SH) tanısında kullanılabilir. Bunlardan M30 hepatosit apoptozunu, M65 ise hücre ölümünü gösterir. M30 seviyesi, NASH tanısı için 0.81 AUROC, %78 duyarlılık ve %87 özgüllüğe sahiptir (49,116,117). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda aktive plazminojen aktivatör inhibitörü 1'in (PAI1) NAFL ve NASH ayrımında kullanılabileceği ileri sürülmektedir (118).

Fibrozis evresini değerlendirmede, karaciğer biyopsisi referans olarak kabul edilmektedir. Ancak, örnekleme bağlı değişkenlik, patolog değerlendirmesindeki değişkenlikler ve işleme bağlı gelişebilecek komplikasyonlar nedeniyle günümüzde seçili olgularda kullanılmalıdır. İnvaziv olmayan testler (NİT), genellikle rutin pratikte istenilen biyokimyasal verilerle oluşturulan formüllerden hesaplanabilir (119-122) (Tablo 6). NİT, ileri evre fibrozisin (F3, F4) dışlanmasında yüksek doğruluğa sahiptir [negatif belirleyici değeri (NPV) >%95] (119,121,123). Ülkemizden yapılan validasyon çalışmaları elde edilen bu sonuçları desteklemiştir (124-126). NİT, diyabetik veya normal transaminaz ile seyreden NAFLD olgularında benzer tanısal performansa sahiptir (124-126). NİT, kolay uygulanabilir ve ucuz olmaları nedeniyle, birinci basamakta NAFLD'da, ileri fibrozisi olmayan hastaları saptamak için ilk başvuru testleri olarak kullanılabilir. **Düşük test skorlu (FIB-4 skoru <1.3) hastalarda ileri fibrozis bulunma olasılığı oldukça azdır.**

Bazı fibrozis testlerinde rutinde kullanılmayan testler ve bunlara bağlı geliştirilmiş formüller kullanılmaktadır. Geliştirilmiş karaciğer fibrozu [enhanced liver fibrosis (ELF)] testi, hücre dışı matriks proteinlerinin saptanması ve özellikle tip III kollajen birikimi ile ilişkili bir testtir (127). ADAPT ve ABC3D ise, kollajen III oluşumu gösteren Pro-C3'in kullanılarak hesaplandığı testlerdir (128,129) (Tablo 7).

NİT, genel olarak düşük pozitif belirleyicilik değerine (PPV) sahiptir. İleri fibrozisli hastaları tanımda yetersiz olması bu testlerin önemli kısıtlılıklarıdır. **Eğer NİT sonucu ileri evre fibrozisi düşündürüyor ise mutlaka diğer bir test ile doğrulanması gerektiği unutulmamalıdır.** Bununla birlikte NİT, ileri fibrozisli hastaların yüksek sayıda olduğu kliniklerde geliştirildiği için hasta sıklığının daha düşük olduğu birinci basamakta test-

lerin doğruluklarının azalabileceği unutulmamalıdır. 65 yaş üzerinde ve morbid obezlerde bu testlerin mevcut eşik değerler ile doğruluğu düşmektedir (130,131). FIB-4 ve NAFLD fibrozis skoru (NFS) testlerinde, ileri fibrozisin olup olmadığının belirlenemediği “belirsiz (indetermine) grup” oranı yaklaşık %30’dur. ADAPT ve Pro-C3 testlerinde ise “indetermine sonuç” olmaması bu testlerin avantajıdır.

Tablo 6. NAFLD hastalarında fibrozis derecesini saptamada kullanılan skorlar

| Test | Gerekli Parametreler | AUROC |
|----------------------------------|--|-------|
| APRI (AST/Platelet oran indeksi) | AST, trombosit sayısı | 0.77 |
| BARD | VKİ, AST, ALT, DM | 0.76 |
| FIB-4 (Fibrozis 4) | Yaş, AST, ALT, trombosit | 0.84 |
| NFS (NAFLD fibrozis skoru) | Yaş, VKİ, DM, AST, ALT, albümin, trombosit | 0.84 |

APRI: Aspartat aminotransferaz / platelet oran indeksi, AST: Aspartat aminotransferaz, VKİ: Vücut kitle indeksi, ALT: Alanin aminotransferaz, DM: Diabetes Mellitus, FIB-4: fibrozis indeks-based 4. NAFLD: Alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı.

NAFLD’da fibrozis evresini saptayan yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Sıvı (liquid) biyopsi çalışmaları, hücresiz ortam DNA metilasyon çalışmaları, ciddi fibrozisi bulunan hastaların tanınmasında umut vadetmektedir (132).

Tablo 7. NAFLD hastalarında fibrozis derecesini saptamada özel biyokimyasal testlerle hesaplanan skorlar

| Test | Gerekli Parametreler | AUROC |
|----------------|--|-------|
| ELF | Hyaluronik asid, amino-terminal propeptid- tip III prokollajen, TIMP-1 | 0.77 |
| Pro-C3 | Pro-C3 | 0.81 |
| ADAPT | Pro-C3, yaş, DM, trombosit | 0.86 |
| FIBC3 ve ABC3D | Pro-C3, VKİ, DM, yaş, trombosit | 0.81 |

ELF: Geliştirilmiş karaciğer fibrozu [(ELF) enhanced liver fibrosis], VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diabetes Mellitus, TIMP-1: Metalloproteaz doku inhibitörü-1.

NAFLD’da fibrozisi değerlendirmesi için ilk test olarak FIB-4 skoru kullanılması önerilir. İleri evre fibrozis öngörülen hastalarda karaciğer biyopsisi önerilir.

GÖRÜNTÜLEME

NAFLD tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri olarak, abdominal USG, bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) sayılabilir. USG kolay erişilebilir olması ve iyonizan radyasyon içermemesi sebebiyle sıklıkla ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. USG'de NAFLD, böbrek veya dalak ile karşılaştırıldığında karaciğer parankim ekojenitesinde diffüz artış olarak tanınır. USG ile NAFLD derecelendirilmesi aşağıdaki şekildedir.

Grade 1: Hafif diffüz ekojenite artışı,

Grade 2: Orta derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı ve diyaframın görülebilirliğinin azalması,

Grade 3: İleri derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı, diyafram ve karaciğer posteriyor kısmının görülememesi.

Ancak USG'nin operatöre bağımlı subjektif bir değerlendirme olması, obez hastalarda kullanım zorluğu ve %30'un altındaki histolojik yağlanmada duyarlılığının düşük olması gibi kısıtlılıkları bulunmaktadır. Karaciğer biyopsisiyle karşılaştırmalı çalışmalarda, USG'nin duyarlılığı %55-100 ve özgüllüğü %26-100 gibi çok geniş aralıkta saptanmıştır (133). Karaciğerde \geq %20-30 histolojik steatozun saptanmasında USG'nin ortalama duyarlılığı %85 ve ortalama özgüllüğü %94 olarak saptanmıştır (133).

USG elastografi yöntemlerinden pSWE (point shear-wave elastography) ve 2D (2 boyutlu) SWE son dönemde NAFLD'a eşlik eden fibrozisin değerlendirilmesinde kullanılan incelemelerdir. Yapılan çalışmalarda 2D SWE'nin ve pSWE'nin NAFLD hastalarında F2, F3 fibrozis tanısında yüksek performansa sahip olduğu saptanmıştır (134-136).

Fibroscan® [Vibration-controlled transient elastography (VCTE)] ultrason tabanlı teknik ile 3 cm³lük karaciğer hacminde karaciğer sertliğini ölçerek, fibrozis evresini tahmin etmede kullanılır. Bu hacmin karaciğer biyopsisi ile alınabilen dokunun en az 100 katı büyüklükte olması nedeniyle bu yöntemin karaciğer parankimini daha iyi yansıttığı ileri sürülmektedir. Ölçüm derinliği kullanılan proba göre 15-75 mm arasında değişir. Karaciğer sertlik ölçümleri (LSM) kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir. Ölçümlere M prob (3.5 MHz) ile başlayıp cihazın önerisi dikkate alınarak XL prob (5 MHz)'a değiştirilebilir. VKİ 32 kg/m² üstünde olanlara XL prob ile başlanıp cihazın otomatik prob seçimi önerisi dikkate alınarak nihai prob ile ölçüm tamamlanır. Çocuklarda prob seçimi ise göğüs çapına göre yapılır. Hastaların işlem öncesi en az 3 saat aç olması önerilir. Fibroscan'ın sonuçlarının mutlaka klinik ve laboratuvar bulgular eşliğinde yorumlanması gerektiği ve yöntemin operatöre bağımlı olduğu unutulmamalıdır. Fibroscan'ın eşik değerleri AUROC yaklaşık 0.90 iken; önemli oranda fibrozis (\geq F2) için 8.2 kPa, ileri evre fibrozis (\geq F3) için 9.7 kPa, siroz (F4) için 13.6 kPa'dan yüksektir. LSM <6 kPa ise normal olarak yorumlanabilir.

Kontrollü zayıflatma parametresi [(CAP) Controlled attenuation parameter], Fibroscan cihazında karaciğer sertliği ile eş zamanlı olarak yağlanmayı ölçebilen hasta başı bir tetkiktir. Bir çalışmada, grade \geq 2 steatozu saptamak için kullanılan eşik değer 310 dB/m iken (137,138), ülkemizden yapılan çalışmalarda 257 dB/m olarak saptanmıştır (138). Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, magnetik rezonans-proton dansite yağ oranı [MR-PDF (Magnetic Resonance- Proton Density Fat Fraction)] tekniğinin ve Fibroscan-CAP'in, NAFLD'da hepatik steatozun nicelendirilmesi ve derecelendirmesi için son derece hassas yöntemler olduğu, MR-PDF'in Fibroscan-CAP ile karşılaştırıldığında steatoz derecelerini ayırmada daha etkin olduğu gösterilmiştir (139).

Kontrastsız BT incelemesinde, karaciğer yağlanması, karaciğer parankim dansitesinde diffüz azalma olarak tanımlanır. Dansite ölçümünde elde edilen Hounsfield ünitesi (HU) değerinin düşüşü yağlanma miktarı ile ilişkilidir. Yağlanmanın belirlenmesinde karaciğer parankimden yapılan ölçümde 40 HU altında ölçülen değer, %30 ve üstü yağlanma olarak sınıflandırılabilir (140). Bununla birlikte, dalak ile yapılabilecek kıyaslamalı dansite ölçümünde, karaciğer/dalak dansite oranının 0.8 altında olması ya da iki organ arasındaki farkın 9 HU'dan fazla olmasının karaciğerde %30 üstü yağlanmayı gösterdiği bildirilmiştir (141). Ancak iyonizan radyasyon içermesi, BT incelemesinin klinik pratikte kullanımını kısıtlamaktadır.

MR görüntüleme (MRG), iyonizan radyasyon içermemesi, yağlanma miktarını kantitatif olarak gösterebilmesi sebebiyle, NAFLD tanısı ve izleminde tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. Bu amaçla MR spektroskopisi (MRS) ve Dixon gibi kimyasal shift bazlı yöntemler kullanılmaktadır. MRS karaciğer yağlanma miktarını göstermede etkin bir yöntemdir. Ancak tüm karaciğerin değil sınırlı bir hacmin değerlendirilebiliyor olması, her MRG cihazında MRS incelemesi yapılamıyor olması ve değerlendirmenin yapılabilmesi için özel bir ekipmanın gerekmesi MRS'nin önemli kısıtlılıklarıdır.

Dixon bazlı yöntemlerden son dönemde öne çıkan MR-PDFF tekniğinin karaciğer yağlanma miktarını belirlemede etkin olduğu gösterilmiştir (142,143). Bir meta-analizde, NAFLD'lı hastalarda steatozis derecelerini saptamadaki tanısal doğruluğunun çok yüksek olduğu ve karaciğer yağlanmasının histolojik sınıflanmasıyla oldukça uyumlu sonuç verdiği gösterilmiştir (142). Sonuç olarak, MR-PDFF karaciğer yağlanmasının derecelendirilmesinde (grade) yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Tang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre yağlanma derecelemesi için MR-PDFF eşik değerleri aşağıdaki gibidir (143);

- **Grade 1 ve üstü yağlanma:** %6.4 (%86 duyarlılık ve %83 özgüllük),
- **Grade 2 ve üstü yağlanma:** %17.4 (%64 duyarlılık ve %96 özgüllük),
- **Grade 3 ve üstü yağlanma:** %22.1 (%71 duyarlılık ve %95 özgüllük).

Ayrıca klinik araştırmalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de MR-PDFF, karaciğer içerisindeki yağ içeriğindeki değişimi yüksek duyarlılıkla ortaya koyabilmektedir. MR-PDFF tekniğinin erişkinde ve çocuklarda karaciğer yağ değişimini yüksek duyarlılıkla gösterdiği bildirilmiştir (144,145).

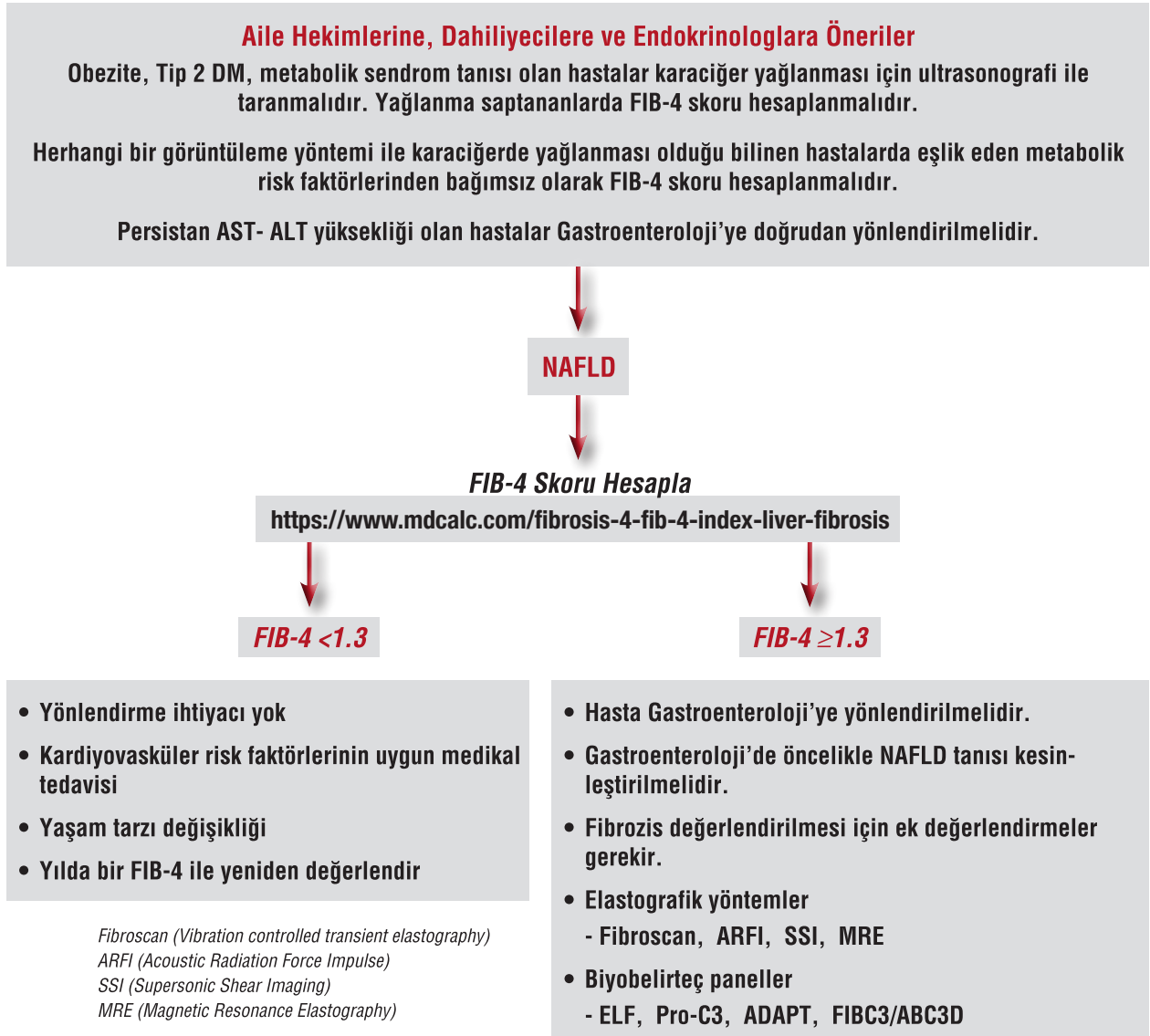
NAFLD'da karaciğer fibrozisi MR elastografi (MRE) ile değerlendirilebilir. NAFLD hastalarını içeren bir meta-analizde; MRE'nin F1, F2, F3 ve F4 fibrozis tanıları için sırasıyla 2.88 kPa, 3.54 kPa, 3.77 kPa ve 4.09 kPa eşik değerleri ortaya konulmuştur (146). Bu çalışmada, ortalama AUROC (%95 CI) değerleri ise sırasıyla 0.86 (0.82-0.90), 0.87 (0.82-0.93), 0.90 (0.84-0.94) ve 0.91 (0.76-0.95) olarak bulunmuştur (146).

- NAFLD hastalarının tanı ve izleminde görüntüleme yöntemi olarak ilk seçenek ultrasonografidir.
 - MR-PDFF karaciğer yağlanması tanısı ve izleminde kullanılacak en güvenilir yöntemdir.
 - Fibroscan ve MRE, karaciğerdeki fibrozisin değerlendirilmesinde kullanılacak güvenilir yöntemlerdir.
- MR görüntüleme yöntemleri her yerde ulaşılabilir değildir.**

Sonuç olarak karaciğer fibrozisini değerlendirmede, elastografik yöntemlerden Fibroscan ve MRE rehberlerde rutin kullanımı önerilen invaziv olmayan yöntemlerdir. Diğer ultrasonografik temelli elastografik yöntemlerin henüz yeterli sayıda çalışmalarının olmaması, standardizasyonlarının net tanımlanamamış olması nedeniyle rutin kullanımları önerilmemektedir. MRE'nin ise ulaşılabilirliği dikkate alınmalıdır.

FİBROZİS RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ ve HASTAYA YAKLAŞIM

FIB-4 testinin Fibroscan ya da MRE ile kombine kullanımı tanısal performansı arttırmaktadır. NAFLD tanısal akış şeması aşağıda gösterilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. İleri evre fibrozisi olan yüksek riskli hastaları belirleme ve yönlendirme şeması.

NAFLD YÖNÜNDEN KİMLER TARANMALI?

AİLE HEKİMİ NE YAPMALI?

Klinik pratikte NAFLD'a yönelik taramalarda abdominal USG ilk tanı yöntemi olmalıdır. NAFLD tanısı konulan hastalarda NİT, FIB-4 ve NFS karaciğerdeki ileri evre fibrozis varlığını dışlamada kullanılır. FIB-4 skoru kolay kullanımı açısından sıklıkla tercih edilmektedir. FIB-4 skoru <https://www.mdcalc.com/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis> adresinden kolaylıkla çevrimiçi olarak hesaplanabilir. FIB-4 skoru 1.3'ün altında olan hastalar, ileri evre fibrozis için düşük riskli hastalar olarak tanımlanır. Bu hastalar, aile hekimlerinin takibinde olabilir. FIB-4 skoru <1.3 olan hastalara yılda bir kez FIB-4 testi tekrarlanmalıdır (Şekil 2). 50 yaş üzerinde olmak, trombositopeni varlığı (<150 000/ml) ve aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz (AST/ALT) oranının >1 olması fibrozisi predikte etmekle birlikte;

Aşağıdaki özelliklere sahip olanlar;

- Fizik muayenede kronik karaciğer hastalığı bulguları saptananlar,
- FIB-4 skoru >1.3 olanlar ileri değerlendirilme ve takipleri için gastroenteroloji kliniklerine yönlendirilmelidir.

Serum AST ve ALT değerlerinin normal sınırlarda olması karaciğer hasarının olmadığı anlamına gelmez. Serum aminotransferaz düzeyleri her zaman histolojik olarak karaciğer hasarı ile korelasyon göstermez. Bu nedenle AST ve ALT testleri prognostik bir belirteç olarak kullanılmamalıdır.

Obezite, T2DM, İD, MetS, dislipidemi ve karaciğer hasar testleri (aminotransferaz) yüksekliği bulunan tüm hastalar NAFLD yönünden araştırılmalıdır.

NE ZAMAN KARACİĞER BİYOPSİSİ YAPILMALIDIR?

Klinik pratikte karaciğer biyopsisi NAFLD tanısını koymada rutin uygulanan bir yöntem değildir. Biyopsi kararı hastanın klinik, laboratuvar, radyolojik bulgularıyla birlikte alınmalıdır. Karaciğer biyopsi endikasyonları aşağıda sıralanmıştır:

- Diğer olası etiyolojilerin ayırıcı tanısında,
- Eşlik eden karaciğer hastalıklarının tanısının konulmasında,
- İleri evre karaciğer hastalığının klinik belirtilerinin olmadığı hastalarda NİT ile önemli fibrozis (F ≥2) saptanması veya ara (indetermine) sonuç saptandığında,
- İki NİT arasında uyumsuzluk saptanması durumunda,
- Onaylanmış araştırmalar için.

Sirozun klinik, radyolojik ve/veya laboratuvar bulguları varsa biyopsi yapılmasına gerek yoktur.

NAFLD PATOLOJİSİ

NAFLD'ın ana morfolojik bulgusu olan makrosteatoz hepatositlerin adaptif bir yanıtıdır (147). Makrosteatoza, hepatosellüler hasar bulguları ve inflamasyonun yanı sıra, fibrozis eşlik edebilir (Tablo 8). Bulgular parankim ağırlıklıdır ve karakteristik olarak asiner zon-3'ten (perisantral zon) başlayarak diğer asiner zonlara yayılır (148). Ancak, özellikle pediatrik yaş grubunda olmak üzere, metabolik sendrom dışı gelişen bazı NAFLD olgularında, morfoloji portal ve periportal alan ağırlıklıdır (149). Pediatrik karaciğer biyopsileri değerlendirilirken, çocuklarda kendine özgü (pediatrik tip) NAFLD morfoloji özelliklerinin göz önüne alınması, tanının konulması açısından önem taşır.

Tablo 8. NAFLD'ın histomorfolojik bulguları

| Tanı / Sınıflama Açısından Gerekli (Yönlendirici) Morfolojik Bulgular | | |
|---|-------------------------------------|--|
| | Morfoloji | Tanımlama |
| Yağlanma | Makrosteatoz | <ul style="list-style-type: none">• Tanı için \geq%5 hepatositte izlenmelidir.• Hücre çekirdeğini hücre membranına doğru iten iri yağ damlacığı (iri veziküler) ve/veya çekirdeğin hücre merkezinde korunduğu orta/küçük boyutta (küçük veziküler) yağ damlacıkları şeklindedir. |
| Hepatosit hasarı | Balonlaşma dejenerasyonu (BD) | <ul style="list-style-type: none">• Hücre şişer ve/veya yuvarlaklaşır, çekirdek hiperkromatik ve büzülmüştür, sitoplazma gevşek yapıda soluk eozinofilik görünümündedir.• <i>Hafif BD (klasik olmayan BD)</i>, hepatosit boyutu değişmemiştir.• <i>Belirgin BD (klasik tip BD)</i>, hepatosit boyutu en az 2 kat artmıştır. |
| İnflamasyon | Lobüler inflamasyon | <ul style="list-style-type: none">• Odaksal nekrozlar, genellikle mononükleer hücre baskın veya nötrofilleri içeren karma tiptedir.• Mikrogranülom ve/veya lipogranülom görülebilir. |
| | Portal/ Periportal inflamasyon | <ul style="list-style-type: none">• Mononükleer hücrelerin portal alanda hafif/orta derecede artması ve hafif ara yüz hepatiti aktivitesi ile sınırlıdır. Portal/periportal alan baskın inflamasyon NAFLD dışı etiyolojileri düşündürmelidir.• Pediatrik yaş grubunda genellikle ön plandadır. |
| Fibrozis | Sinüzoidal ve perisellüler fibrozis | <ul style="list-style-type: none">• Santral ven çevresinden başlar. Sinüzoidler boyunca, hepatositleri saran ağı görünümdedir.• Pediatrik yaş grubunda genellikle portal/periportal alandan başlar.• Fibrojeniz sürecinde septa oluşumuna (santral-santral, santral-portal, nadir porto-portal) ve sonrasında inkomplet ve komplet nodülasyona (ileri evre fibrozis) yol açar. |

Tablo 8 (Devamı). NAFLD'ın histomorfolojik bulguları

| Diğer Morfolojik Bulgular | | |
|---------------------------|---------------------------|--|
| Hepatosit hasarı | Mikrosteatoz | <ul style="list-style-type: none">• Mitokondri fonksiyon kaybına (yağ asit beta-oksidasyon inhibisyonu) bağlıdır.• Hepatosit çekirdeği hücre merkezinde, sitoplazma soluk ve köpüksüdür.• Hafif derecede/fokal olarak izlenir. Yaygın görülmesi farklı etiyolojileri düşündürür. |
| | Mallory-Denk cisimcikleri | <ul style="list-style-type: none">• Hücre iskelet hasarına bağlı gelişir, sitoplazma içinde keratin kümelenmesidir |
| | Apoptoz | <ul style="list-style-type: none">• Programlanmış hücre ölümüdür, hepatosit çekirdeği parçalanmış, sitoplazması büzüşmüş ve koyu eozinofiliktir. |
| | Megamitokondri | <ul style="list-style-type: none">• Genellikle mikrosteatoza eşlik eder.• Hepatosit sitoplazmalarında yuvarlak veya iğne şeklinde eozinofilik inklüzyonlardır. |

NASH tanısına yönlendiren temel morfolojik bulgu, hücre hasarını yansıtan balonlaşma dejenerasyonunun saptanmasıdır. Yağlı karaciğer progresyon inhibisyonu [FLIP (fatty liver inhibition of progression)] algoritmasında, NASH tanısı için balonlaşmanın yanı sıra lobüler inflamasyon varlığına gereksinim duyulmaktadır (150). NASH, hasar süreci boyunca fibrojenizi tetikler ve ileri evre fibrozis (siroz) ile sonuçlanabilir. Fibrojeniz belirginleştikçe karaciğerde yağlanma oranı azalır ve sirotik evrede tümüyle ortadan kalkabilir ("**burned-out**" NASH) (151).

NAFLD Morfolojik Tanı Sınıflaması

İzlenen morfolojik bulgular, NAFLD olgularında süregelmekte olan karaciğer hasarının biyopsi alındığı andaki yansımasıdır. Bu nedenle, biyopsi örneklerinde morfolojik tanı sınıflamasında gri zonda yer alan, farklı morfolojik hasar paternleri görülebilir (151-153). NAFLD, karaciğer biyopsilerindeki morfolojik bulgulara göre aşağıdaki gibi sınıflandırılır:

- **Steatoz (Basit yağlanma):** Perisantral (asiner zon-3) dağılım gösteren makrosteatoz ($\geq 5\%$) saptanır.
- **İnflamasyonun eşlik ettiği steatoz:** Perisantral makrosteatoza, lobüler inflamasyon eşlik eder. Balonlaşma izlenmez. Portal inflamasyon genellikle yoktur veya hafiftir.
- **SH (Kesin NASH):** Makrosteatoz, inflamasyon ve balonlaşma dejenerasyonu izlenir. Morfolojik bulgular asiner zon-3 (perisantral) dağılımı gösterir.
- **SH (NASH), asiner zon-1 dağılımı gösteren:** Pediatrik yaş grubunda görülen NASH olgularında saptanan karakteristik morfolojidir. Bulgular portal ve periportal alan ağırlıklıdır. Periportal makrosteatoza portal inflamasyon ve bazı olgularda portal fibrozis eşlik eder. Genellikle balonlaşma dejenerasyonu görülmez veya

hafif derecede ve periportal alanda sınırlıdır. Literatürde “NASH Tip 2” olarak da tanımlanan bu paternde, portal inflamasyonun bulunması önemlidir. NAFLD olgularında portal inflamasyon ve arayüz aktivitesinin fibrozis gelişme riskini arttırdığı kabul edilmektedir.

- **Morfolojik sınıflamada gri zonda yer alan morfolojiler:** Tartışmalı terminolojilerdir ve tanısal yaklaşım için klinik bulgularla uyum gerektirirler.
 - **Olası NASH (Zon-3 dağılımı gösteren):** Perisantral makrosteatoz ve NASH ile ilişkili fibrozis açısından tipik perisantral (perivenüler)/perisellüler fibrozis izlenir, ancak balonlaşma yoktur. Lobüler inflamasyon ise vardır. Olası NASH hastaları inflamasyonun eşlik ettiği steatoz ile NASH arasında gri zonda yer alır.
 - **Steatofibrozis:** Perisantral alanda makrosteatoza tipik perisantral fibrozisin eşlik ettiği morfolojiler için tanımlanmıştır. Balonlaşma ve lobüler inflamasyon görülmez.
- **SH ile ilişkili ileri evre fibrozis (Siroz):** Makrosteatoz ve diğer steatohepatit tanı kriterlerinin izlendiği ileri evre fibrozis (siroz) saptanır.
- **Kriptojenik siroz:** Makrosteatoz saptanmaz. Yağlanmanın fibrogeniz sürecinde tamamen ortadan kalktığı “burned-out” NASH olgularında izlenir (151-153).

Tipik ağısı sinüzoidal fibrozis paterni ile balonlaşma dejenerasyonunun saptanması ve etiyolojik açıdan diğer etkenlerin ekarte edildiği, dışlandığı olgularda kriptojenik sirozun NAFLD zemininde gelişmiş olabileceği **yorumu yapılabilir, ancak patoloji raporu tanısı olarak verilmemelidir.**

Derecelendirme, Evreleme ve Skorlama

Derecelendirme için yağlanma, balonlaşma ve inflamasyonun yaygınlığına; evreleme için ise kollajen ve ekstrasellüler matriks birikiminin varlığı, dağılım paterni, yoğunluğu, neden olduğu karaciğer çatısı bozukluğuna (septasyon, nodülasyon) dayanılarak değerlendirme yapılır.

NAFLD Aktivite Skoru (NAS), derecelendirme amacıyla uygulanır (Tablo 9) (151,154).

Evrelemede yaygın olarak kullanılan sistem, “**Non Alkolik Steatohepatit Klinik Araştırma Ağı [Non-Alcoholic Steatohepatitis-Clinical Research Network (NASH-CRN)] Evreleme Sistemi**”dir (Tablo 10) (154).

Tablo 9. NAFLD Aktivite Skoru (NAS)

| Derece | Yağlanma | Balonlaşma Dejenerasyonu | Lobüler İnflamasyon (x200 büyütme) |
|--------|----------|--------------------------------|---------------------------------------|
| 0 | <%5 | Yok | Yok |
| 1 | %5 – 33 | Hafif (az sayıda, perisantral) | < 2 odak |
| 2 | %33 – 66 | Belirgin (çok sayıda, dağınık) | 2 – 4 odak |
| 3 | >%66 | | > 4 odak |

NAS = Yağlanma derecesi + Balonlaşma derecesi + Lobüler inflamasyon derecesi. NAS Skorunun değeri 0-8 arasındadır.

Tablo 10. Non Alkolik Steatohepatit Klinik Araştırma Ağı (NASH-CRN) Evreleme Sistemi

| EVRE | Tanımlama |
|------|--|
| 1 | A Perisantral sinüzoidal fibrozis, hafif (ancak, kollajen boyaları ile saptanabilen) |
| | B Perisantral sinüzoidal fibrozis, belirgin (H&E boyalı kesitlerde fark edilebilen) |
| | C Portal fibrozis ve/veya periportal fibrozis |
| 2 | Perisantral sinüzoidal fibrozis (+) portal/periportal fibrozis |
| 3 | Köprüleşme fibrozisi (santral-santral, santral-portal, portal-portal) |
| 4 | Siroz (inkomplet veya komplet) |

NASH-CRN evreleme sistemindeki evre-1 alt gruplarının klinik yönlendiriciliğinin olmaması, evre-3 ve evre-4'te farklı yoğunlukta fibrozis saptanan olguların aynı evre içinde gruplandırılması ve patologlar arası yarattığı uyum sorunları nedenlerinden dolayı NAFLD hastalarının evrelemesi için farklı sistemler önerilmiştir (150).

NAFLD olgularında, derecelendirme ve evrelemenin birlikte verilebildiği “**steatoz, aktivite, fibrozis (SAF) skoru**” kullanılabilir (150,155). SAF skorlama sistemindeki steatoz ve fibrozis değerlendirmesi, sırasıyla NAS derecelendirme ve NASH-CRN evreleme sistemleri ile benzerdir. Farklılık, aktivite skorunun (balonlaşma + lobüler inflamasyon) belirlenme yönteminde (Tablo 11) (156,157).

Tablo 11. Steatoz-Aktivite-Fibrozis (SAF) Skoru

| Derece | Yağlanma | Balonlaşma Dejenerasyonu | Lobüler İnflamasyon (Lİ) | Fibrozis |
|--------|----------|--------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| 0 | <%5 | Yok | Yok | Yok |
| 1 | %5 – 33 | Hafif (klasik olmayan) | 2 veya daha az odak/lobül | Perisinüzoidal veya periportal |
| 2 | %34 – 66 | Belirgin (klasik) | > 2 odak/lobül | Perisinüzoidal ve portal/periportal |
| 3 | >%67 | | | Köprüleşme |
| 4 | | | | Siroz |

* Hafif BD (klasik olmayan BD), hepatosit boyutu değişmemiştir, ancak hücre yuvarlaklaşmıştır; Belirgin BD (klasik BD), hepatosit boyutu en az 2 kat artmıştır.

| SAF Skoru | Steatoz (S) | Aktivite (A) | Fibrozis (F) |
|--------------------------------|-------------|---------------------------|--------------|
| S0,1,2,3 A0,1,2,3,4 F0,1,2,3,4 | 0-3 | BD (0-2) + Lİ (0-2) = 0-4 | 0-4 |

Patoloji Rapor Kapsamı

NAFLD olgularına ait karaciğer biyopsileri, H&E, kollajen (trikrom ve/veya retikülin) ve demir boyaları ile değerlendirilir. Balonlaşma dejenerasyonunu saptamak için sitokeratin-18 immün histokimya boyası uygulanabilir (balonlaşmış hücrede immün ekspresyon kaybı olur). Biyopsinin yeterliliği raporda belirtilmelidir. Biyopsi

uzunluğu ve portal alan sayısı açısından yeterlilik kriterleri sırasıyla, ≥ 1.5 cm ve ≥ 10 portal alandır. Biyopsinin subkapsüler olması, portal alan sayısının azlığı ve örneğin fragmente (küçük parçacıklar halinde) olması "biyopsi yetersizliği" olarak tanımlanır. Önerilen rapor kapsamı Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. NAFLD patoloji raporu örneği

Biyopsi uzunluğu

Portal alan sayısı:

Biyopsi yeterliliği (yeterli/sınırlı/yetersiz)

Morfolojik bulgular

i. Raporda yer alması zorunlu morfolojik bulgular

- **Makrosteatoz: Yok/var**
 - Oranı (%)
 - Zonal dağılım paterni (zon3/zon1/azonal/panasiner)
- **Balonlaşma dejenerasyonu: Yok/var**
 - Klasik olmayan BD/klasik BD
 - Az sayıda/çok sayıda
 - Zonal dağılım paterni (zon3/zon1/azonal)
- **Lobüler inflamasyon: Yok/var**
 - Sayısı: *Apoptoz, fokal nekroz, mikrogranülom ve lipogranülom toplam sayısı lobül veya x200*
 - Zonal dağılım paterni
 - Mikrogranülom ve/veya lipogranülom: Yok/var
 - Apoptoz: Yok/var
- **Portal inflamasyon ve ara yüz hepatiti aktivitesi: Yok/var***
 - Şiddeti: Hafif/orta/belirgin
- **Fibrozis: Yok/var**
 - Perisantral sinüzoidal fibrozis: Hafif/belirgin
 - Periportal sinüzoidal fibrozis
 - Portal fibrozis
 - Septa oluşumu: Santral-santral/porto-santral/porto-portal
 - Nodülasyon: İnkomplet/komplet

ii. Raporda yer alması önerilen (opsiyonel) morfolojik bulgular

- Demir birikimi: Yok/var
- Mikrosteatoz: Yok/var
- Megamitokondri: Yok/var
- Mallory-Denk cisimcikleri: Yok/var
- Glikojenize nukleus: Yok/var

* Portal inflamasyon ve ara yüz hepatiti aktivitesi, klinik seyir/ fibrojeniz ile ilişkidir.
NAS ve/veya SAF skorunun bileşenleri olmamakla birlikte raporda mutlaka belirtilmelidir.

Tablo 12 (Devamı). NAFLD patoloji raporu örneği

| |
|---|
| Tanı |
| Yağlı karaciğer hastalığı/NAFLD |
| Histolojik pattern |
| <ul style="list-style-type: none">• Steatoz (Basit yağlanma)• İnflamasyonun eşlik ettiği steatoz• SH (NASH)• SH (NASH), asiner zon 1 dağılımı gösteren• Olası NASH (Zon 3 dağılımı gösteren)*• Steatofibrozis*• SH ilişkili ileri evre fibrozis (Siroz)• İleri evre fibrozis (Siroz)** |
| <p>* Klinik korelasyon gerektiren morfolojik patternlerdir ve klinik verilerle yorum yapılabilir. ** Steatoz izlenmemesine karşın, morfolojik bulgular NASH zemininde geliştiğini düşündürüyorsa, “burned-out” NASH yorumu not kısmında verilebilir.</p> |
| Derecelendirme ve evreleme |
| Raporda yer alması gereken skora sistemleri |
| <ul style="list-style-type: none">• NAFLD Aktivite Skoru• NAFL-CRN Evreleme Sistemi• SAF Skoru |
| Eşlik eden patoloji |
| <ul style="list-style-type: none">• Displazi/erken HSK: Yok/var• Kronik karaciğer hastalığı: Yok/var |
| Not: İzlem biyopsilerinde tedavi yanıtı belirtilmelidir. |

NAFLD: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı, BD: Balonlaşma dejenerasyonu, SH: Steatohepatit, NASH: Alkol dışı steatohepatit, NAS: NAFLD Aktivite Skoru, SAF skor: Steatoz, aktivite, fibrozis skoru.

HSK TARAMASI

NASH’de karaciğer sirozu ve HSK gelişme riski yüksektir (158). Obezite, tüm maligniteleri, özellikle de gastrointestinal kanserler ve HSK gelişme sıklığını arttırmaktadır. ABD’de yapılan toplum kökenli bir çalışmada, HSK’ya bağlı ölüm riski; VKİ >35 kg/m² olan erkeklerde, VKİ (18.5-25 kg/m²) olanlara göre 4.5 kat daha yüksek bulunmuştur (159). On bir çalışmayı içeren bir meta-analizde, HSK riski fazla kilolularda %17 ve obezlerde %89 oranında artmaktadır (160). VKİ’de her 5 kg/m² artışın, HSK riskini ortalama %25 arttırdığı, özellikle erkeklerde obezitenin %300 oranında risk artışıyla birlikte olduğu bildirilmiştir (160). HSK gelişme riskinin abdominal obezitesi olanlarda yaygın obeziteye göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (161). T2DM hastalarında obeziteden bağımsız olarak malignite riski artmaktadır. Toplum kökenli longitudinal bir çalışmada, 10-15 yıllık takipte HSK gelişme riski diyabetik olanlarda olmayanlara göre 2 kat daha yüksek saptanmıştır (2.39 vs.

0.87/10 000 hasta yılı) (162). HSK riski özellikle DM olan yaşlı hastalarda daha belirgindir (OR 2.87) (162). İngiltere’de yapılan bir çalışmada, 2000-2010 yılları arasında HSK insidansı 1.8 kat artarken, NAFLD’a bağlı HSK insidansının 10 kat arttığı saptanmış, 2010 yılında HSK tanısı alanların %35’inde altta yatan patoloji NAFLD olarak bildirilmiştir (163).

NAFLD ve HSK taramasıyla ilgili cevaplanmayı bekleyen sorular mevcuttur.

1. NAFLD zemininde gelişen sirozda HSK taraması yapılmalı mı?

HSK taraması, yıllık kanser gelişme riski %1.5 ve üzerinde olan riskli hasta grubunda önerilmektedir. Etiyolojiye bakılmaksızın Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği [European Association for the Study of Liver (EASL)] ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği [American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)] kılavuzları sirozda 6 ay ve/veya yılda bir kez USG ile, Asya Pasifik Karaciğer Araştırma Derneği [Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)] kılavuzu ise USG ve alfa fetoprotein (AFP) ile HSK taraması yapılmasını önermektedir (164). NASH zemininde HSK gelişme insidansı, 5 yılda %6.7 ve 10 yılda %15 olarak bildirilmiştir (165). Kohort çalışmalarında, NASH’e bağlı sirozda kümülatif HSK insidansı ortalama 3-7 yıllık takiplerde %2.4-12.8 olarak bildirilmiştir (166).

NASH zemininde gelişen sirozda HSK taraması önerilir.

2. NİT ile ileri fibrozis ve/veya sirozu saptanan hastalar da HSK açısından taranmalı mıdır?

Klinik veya radyolojik olarak siroz tanısı konmayan NASH olgularında, yüksek NFS (düzeltilmiş HR 5.64; %95 CI 1.49-21.44; p=0.01) ya da yüksek FIB-4 skoru (düzeltilmiş HR 13.99; %95 CI 3.00-65.23; p=0.001) HSK gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (167). Fibroscan ile ileri fibrozis saptanan hastalarda HSK riski yaklaşık 7 kat artmaktadır (168). Bu nedenle, Amerikan Gastroenteroloji Cemiyeti [American Gastroenterological Association (AGA)] kılavuzu NİT’lerden en az ikisinde (FIB-4, NFS, Fibroscan, USG veya MR elastografi) ileri evre fibrozis bulguları varsa bu hastalara HSK taraması yapılmasını önermektedir (169).

NİT’lerden en az ikisinde (FIB-4, Fibroscan ya da MR elastografi) ve/veya karaciğer biyopsisinde ileri evre fibrozis bulguları (\geq F3) varsa bu hastalara HSK taraması önerilebilir.

3. Tarama yapılacaksa tarama yöntemi ne olmalıdır?

Sirozda HSK taramasında USG ile tarama önerilirken, NAFLD hastalarının çoğunun obez olması olası USG ile erken HSK’nin saptanmasını zorlaştırmaktadır. Yapılan bir çalışmada, 1500 HSK hastasının retrospektif incelenmesinde, NAFLD zemininde gelişen HSK olgularında, alkole ve HCV’ye bağlı gelişen HSK olgularına göre daha az tarama yapıldığı saptanmıştır (170). HSK tanısı konulan hastaların, tanı anından 3 yıl öncesine kadar giden tarama incelemelerinde; %57 NAFLD’a bağlı siroz, %40 alkole bağlı siroz ve %13 HCV’ye bağlı siroz hastasına tarama yapılmadığı görülmüştür (170).

MR ve BT erken HSK tanısında daha güvenilir tetkiklerdir. BT uygulaması, radyasyon alımı nedeniyle HSK taramasında uygun bir yöntem değildir. Ülkemizde MR uygulamasının diğer ülkelere göre maliyetinin düşük olması nedeniyle sınırlı hastalarda HSK taramasında kullanılabilir.

NAFLD ilişkili siroz olgularında HSK taraması, 6 ay arayla USG ve AFP ile yapılmalıdır.

4. İleri fibrozisi olmayan NAFLD hastalarında tarama gerekli midir?

NAFLD zemininde siroz gelişmeden HSK gelişebilmektedir. Bu hastalarda HSK sıklığı net olarak bilinmediğinden bu hastalarda tarama önerilmemektedir. Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışmada, siroz gelişmeden gelişen HSK olguları bildirilmektedir (171-174). SEER-medicare verilerinin incelendiği toplum kökenli bir çalışmada, 3649 HSK'lı hastada MetS'un kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır (%37.1 vs %17.1; $p < 0.0001$). Lojistik regresyon analizinde, MetS'un anlamlı olarak HSK gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (OR 2.13; %95 CI 1.96-2.31; $p < 0.0001$) (173). Diğer etiyolojilere göre, NASH olgularında siroz olmadan HSK gelişme prevalansı yüksek bulunmuştur (%38.0 vs %14.2) (173). Başka bir çalışmada ise, NASH olgularında, siroz olmadan HSK gelişme riskinin diğer kronik hepatitlere göre 3 kat arttığı bildirilmiştir (174). Obezite, T2DM ve MetS birlikte olan NAFLD olgularında, hepatik karsinogenezde rol oynayan genetik, epigenetik, sistemik ve karaciğere özgül lipit metabolizması bozuklukları, insülin direnci, pek çok farklı yolla değişiklikler yaparak HSK gelişme riskini arttırmaktadır. Genetik faktörlerden PNPLA3 rs738409 C > G polimorfizm pozitifliğinin de ileri fibrozis ve HSK gelişme riskini arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (175). Bununla birlikte rutinde bu testlerin olguların taranması pratik bir yaklaşım değildir. İleri evre fibrozisi olmayan NAFLD hastalarında tarama önerilmesi için, HSK gelişme riskini öngören faktörlerin bilinmesine ihtiyaç vardır.

İleri fibrozisi olmayan NAFLD hastalarında T2DM, MetS ve ailede HSK öyküsü olanlarda HSK taraması önerilebilir.

—« BÖLÜM IV »—

TEDAVİ YAKLAŞIMI

YAŞAM DEĞİŞİKLİĞİ-DİYET ve EGZERSİZ

DIYET

İdeal NAFLD tedavisi, karaciğerde sadece yağlanma ve karaciğer hasarını azaltmakla kalmamalı, aynı zamanda NAFLD ile birlikte olan metabolik ve kardiyovasküler riskleri de iyileştirmelidir. Bu nedenle hipokalorik diyetle (günlük 500-1000 kcal azaltılması) eşlik eden orta yoğunluklu bir egzersiz programı şeklindeki yaşam tarzı değişikliği günümüzde NAFLD tedavisinin temelini oluşturur (4,176). Hipokalorik diyetle kademeli olarak haftada 500-1500 gram kilo kaybı hedeflenmelidir. Kilo kaybı sağlanması eşlik eden MetS, T2DM, KVH ve hipertansiyonun tedavisini de kolaylaştırır.

Fazla kilolu ve obez 293 hastayı kapsayan, biyopsi kontrollü, 52 haftalık diyet ve yaşam alışkanlıklarında düzenleme yapılan bir çalışmada, kilo kaybının derecesi ile NASH'in histolojik parametrelerindeki düzelme arasında ilişki gösterilmiştir (177). Hastaların %30'u mevcut kilolarının \geq %5'ini kaybetmiş, bunların da %58'inde steatoz ve inflamasyonda düzelme (NAS skorunda 2 puan azalma) saptanmıştır. En az %10 ve üzeri kilo kaybı olanların ise %90'ında NASH'de iyileşme görülürken, %45'inde fibroziste gerileme saptanmıştır (177). NAFLD hastalarında hipokalorik diyetin rolünü araştıran başka bir çalışmada, 8 haftalık bir diyetle hem normal hem de obez bireylerde benzer derecede kilo kaybı (normal kilolularda %5.4 obezlerde %5.7) izlenmiş ve normal kiloluların %57'sinde yağlanma düzelmiştir (102). Bu çalışmada, %5 kilo kaybı hem normal hem de obez hastalarda yağlanmanın düzelmesi için etkili görülmüştür (102). **Sonuç olarak, karaciğerde yağlanmanın düzelmesi için en az %5 kilo kaybı, eşlik eden fibroziste ciddi oranda düzelme sağlanması için en az %10 kilo kaybı hedeflenmelidir.**

NAFLD tedavisinde özellikle tek bir diyet tipini destekleyen güçlü bir kanıt yoktur. Ancak rafine karbohidrattan zengin olmayan diyetler, düşük karbonhidratlı ketojenik diyetler, az yağlı, Akdeniz tipi diyetler teşvik edilmelidir. Sebze, meyve, sert kabuklu yiyecekler, baklagiller ve tahıllar Akdeniz tipi diyet için büyük miktarlarda lif sağlar. Bununla birlikte, çoklu doymamış (PUFA) ve tekli doymamış (MUFA) yağ asitlerinden de zengin olan Akdeniz tipi diyetin kardiyovasküler riski de azalttığı bilinmektedir. Diyabetik NAFLD hastalarında yapılan bir çalışmada, Akdeniz tipi diyetle uyumun fibrozis gelişiminden koruyucu bir faktör olduğu gösterilmiştir (178). Aralıklı oruç diyeti (IF), son yıllarda popüler olan yeni bir kilo kaybı rejimidir. Alternatif açlık diyeti (AAD), gıdaların serbest alındığı bir yeme günüyle, %75 enerji kısıtlaması yapıldığı bir oruç günü arasında geçişi içeren yenilikçi bir IF formudur. AAD ile VKİ ve kan lipid profillerinde iyileşme saptanmıştır (179). **Bu özel diyetlerin güvenilirliği, uygulama şekli, süreleri ve etkileri için fikir birliği halen yoktur ve yeni güçlü kurgulu**

çalışmalar sonuçlanana kadar NAFLD tedavisinde önerilmemelidir. Yüksek protein içeren diyetler kısa sürede kilo kaybı sağladığı için halen toplumda popüler ve tercih edilen diyetlerdir. Bu diyetlerde protein oranları %35-40 oranındadır, hayvansal ve bitkisel kaynaklı proteinler tercih edilir. Kısa dönemde başarı sağlanmasına rağmen, uzun dönemde bu tarz diyetlerin başarısı düşüktür. Bu diyetlerin birçok yan etkileri tanımlanmıştır.

NAFLD hastaları enerji içeriği yüksek yiyecek, işlenmiş et, fruktozlu ve paketli gıdalar ile tatlandırılmış içeceklerden kaçınmalıdır. Yüksek miktarda fruktoz tüketimi; bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, artmış bağırsak geçirgenliği, endotoksemi, lipid peroksidasyonu, bakır eksikliği, karaciğerde tümör nekrozis faktör (TNF) üretimi ve ileri glikolizasyon son ürünlerinin artışı ile ilişkilidir (42). Tüm bu etkiler, NAFLD gelişimine ve progresyonuna katkıda bulunmaktadır (42). Bu nedenle, NAFLD olanların, yüksek fruktozlu yiyecek ve içeceklerin fazla miktarda tüketiminden mutlaka kaçınması gerekmektedir.

Düzenli olarak günde 2 kupa ya da daha fazla filtre kahve alımı, NAFLD'da düşük karaciğer fibrozisi ile ilişkili bulunmuştur (180). Bir kupa kahve ile alınan kahvenin miktarı, öğütülmüş kuru kahve için 5 gr civarı ve filtre kahve için 20-30 gr'dır. Diğer yandan alkol kullanan hastalarda alkol alımının kısıtlanması önemlidir. NAFLD hastalarının kısıtlı miktarda alkol kullanımının etkileri konusunda sonuçlar tartışmalıdır. Hangi miktarda alkol kullanımının güvenilir olduğunu araştıran bir çalışmada, hiç alkol alınmamasının sağlık için en güvenlidir olduğu ileri sürülmüştür (181).

NASH sirozunda, altta yatan hastalığın ve komplikasyonlarının yönetiminde beslenme önemlidir. Sirozda beslenme; enfeksiyonların ve mortalitenin azaltılması/önlenmesi dâhil olmak üzere, hastaların klinik seyrinde yararlı etkilere sahiptir. Siroz hastaları artan besin gereksinimleri, oral alımlarının düşmesi, malabsorbsiyon ve protein ile glikoz metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle kalori ve protein gereksinimlerini karşılama konusunda zorluk çekerler. Özellikle protein-enerji malnütrisyonu (PEM) şeklinde malnütrisyon, sirozlu hastalarda çok yaygındır. Dekompanse sirozlu hastalarda malnütrisyon %65-90 oranında saptanır (182,183). Siroz hastalarında beslenme gereksinimi aşağıdaki gibi hesaplanmalıdır:

- Enerji gereksinimi: $1.2-1.4 \times \text{REE}$ [Resting energy expenditure (istirahat enerji harcaması)]
- Protein gereksinimi: 1.0-1.5 g/kg

Siroz hastaları için diğer önemli bir konu, beslenme içeriğinin ideal bileşimi, öğün ve atıştırılmalık alım sıklığının düzenlenmesini içerir. Akşam geç saatlerde atıştırmaların sarkopeniyi ve yaşam kalitesini düzelttiği gösterilmiştir (184). Karaciğerin glikojen depolama kapasitesindeki değişiklikler göz önüne alındığında, protein ile birlikte karbonhidrat alımı kasların korunması ve yenilenmesi için önemlidir. Hastalar, bitki bazlı ve süt kaynaklı proteinden daha yüksek oranda faydalanabilir. Dalı zincirli aminoasitlerin alımının artması iştah ve kas sentezini artırabilir ve yaşam kalitesinin iyileşmesinde etkili olabilir (185). Siroz hastalarında sindirim bozuklukları, besin emilim problemleri ve oral alım azlığı nedeni ile sıklıkla PEM ve bazı mikrobeseinlerin yetersizlikleri gelişir. Siroz hastalarında; yağda eriyen vitaminler, B vitaminleri, çinko, bakır ve magnezyum serum düzeylerine bakılması önemlidir. Hastalarda malnütrisyonun ilerlemesini önlemek ve durdurmak için erken beslenme eğitimi ve müdahaleleri zorunludur. Bu nedenle, beslenme ve egzersiz müdahalelerini erken dönemde uygulamak için yüksek riskli hastaların belirlenmesi, bu hastalarda doğrulanmış "malnütrisyon tarama araçları"nın rutin olarak kullanılması önerilmektedir (183,186).

NAFLD hastaları için çağdaş diyet önerileri, kalori kısıtlaması ve Akdeniz diyetinin makrobesein kompozisyonuna uyulmasıdır.

FİZİKSEL AKTİVİTE

Genel yetişkin popülasyon için fiziksel aktivite kılavuzları;

- Haftada 5 gün, 30 dakika/gün, orta-yoğun düzeyde egzersiz,
- Haftada 3 gün, ≥ 20 dakika/gün, ağır yoğunlukta egzersiz önerilmektedir (187).

Hem aerobik hem de rezistans egzersiz, karaciğer yağlanması azaltabilir. Uzun vadeli uyumu sağlamak için egzersiz tipi, hastanın tercihlerine ve fiziksel kapasitesine göre uyarlanmalıdır. Bir meta-analiz çalışması, diyabetik olmayan NAFLD hastalarında düzenli fiziksel aktivitenin karaciğer testlerini, serum lipidini ve intra-hepatik yağı iyileştirebileceğini göstermiştir, ancak etkinin boyutu genellikle küçüktür (177). Fiziksel aktivitenin türünden bağımsız olarak 4 aydan uzun süre düzenli fiziksel aktiviteyi sürdürmek, karaciğer testlerini önemli ölçüde iyileştirmiştir (188). Başka bir meta-analizde, egzersizin diyetten bağımsız olarak yağlanmayı azaltabileceği gösterilmiştir (189). Orta derecede yoğun egzersiz ve ağır derecede egzersiz intrahepatik yağı azaltmada benzer etkililiğe sahip olup bu etki kilo kaybı ile ilişkili bulunmuştur (190).

- Hipokalorik diyet ve orta derecede yoğunlukta egzersiz (haftada 150 dakika) NAFLD tedavisinin temelini oluşturur.
- Akdeniz tipi diyet en ideal diyet olarak görülmektedir.
- Hem normal kilolu hem de obez NAFLD hastaları kilo kaybından fayda görürler.

GÜNCEL TIBBİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

NAFLD sistemik bir bozukluğun karaciğerdeki yansıması olduğu için sadece karaciğere özgü bir tedaviden ziyade genel metabolik bozukluğun düzeltilmesinin esas olduğu açıktır. Buna rağmen temel olarak karaciğerle ilgili bir bozukluktan bahsedildiği için verilen tedavi ile karaciğerin düzeldiğinin ya da en azından bozulmasının engellendiğinin de gösterilmesi gerekir. **Bugün için herhangi bir sağlık otoritesi tarafından özgün olarak NAFLD tedavisinde kullanılması onaylanmış bir ilaç tedavisi yoktur.**

NASH olmaksızın NAFLD genel olarak benign seyirlidir ve karaciğer komplikasyonları gelişme riski son derecede düşüktür. Bunun için eğer bir ilaç tedavisinin verilmesi düşünülecekse hastada NASH bulunması gerekir. Uluslararası kılavuzlar tedavi için SH'e eşlik eden belirgin fibrozisin ($\geq F2$ fibrozis) de var olması gerektiğini belirtmektedir (2,3). NAFLD tedavisinde en önemli sorun, tedavi cevabının takibini yapacak bir belirteç olmamasıdır. NAFLD'a bağlı ileri evre karaciğer hastalarının %80'inde transaminaz değerleri normaldir. Karaciğerdeki yağ düzeyinin Fibroscan ve MR gibi yöntemlerle takip edilebilmesine rağmen inflamasyon ve balonlaşmayı takip edecek biyopsi dışında bir yöntem yoktur.

Günümüzde NAFLD tedavisinin temeli; yaşam tarzı değişiklikleri, diyet, egzersiz ve birlikte eşlik eden morbiditeleri düzeltmekten oluşmaktadır. Çok sayıda ilaç NAFLD tedavisinde denenmiştir ve denenmektedir de. Uluslararası kılavuzlarda sadece pioglitazon ve E vitamini ilaç olarak önerilmektedir. Burada yeni geliştirilen ilaçlardan değil farklı endikasyonlarla kullanımda olan ve NAFLD ve NASH tedavisinde denenmiş ilaçlardan kısaca bahsedilecektir.

1. Metabolik düzenleyici ilaçlar

a. Metformin, katabolizmayı artırma, yağ asidi sentezini bozma, glukoz emilimini azaltma ve metabolizmasını artırma gibi birçok etkiye sahiptir. Ayrıca anti-tümör etkisi, kardiyovasküler yararı, demansı engelleyici etkisi, yaşam süresini uzatması gibi birçok yararlı etkisi de gösterilmiştir (191). Metformin NAFLD ve NASH tedavisinde denenmiş ancak bugüne kadar yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. İlk randomize kontrollü çalışmada, serum ALT normalleşmesi ve metabolik parametrelerin düzelmesi bakımından metformin başarılı görülmüştür (192). Histolojik kontrolü olan hastalarda; karaciğerde yağ miktarında, nekroinflamatuvar aktivitede ve fibrozis düzeyinde azalma saptanmıştır (192). Ancak yakın zamanda, 9 randomize kontrollü çalışmayı ele alan bir meta-analizde metformin AST, ALT değerlerinde sınırda bir düşme sağlamış, HOMA skoru ve vücut kitle indeksini azaltmış ama histolojik bulgularda hiçbir düzelme görülmemiştir (193). Diğer bir meta-analizde, lobüler inflamasyonu kötüleştirdiği, diğer histolojik ve biyokimyasal parametrelerde değişme yapmadığı bulunmuştur (194). Başka çalışmalar da benzer sonuçlar verdiği için metformin NAFLD tedavisinde önerilmeyen bir ilaç olmuştur. Bununla birlikte, diyabetik hastalarda metforminin HSK riskini azalttığı belirtilmektedir (158,192,194).

b. Tiyazolidinediyonlar; peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör gama (PPAR- γ) agonistleri olup insülin-duyarlılaştırıcı etkileri vardır. PPAR- γ aktivasyonu yaparak pek çok genin düzenlenmesini sağlarlar. Bu sayede yağ dokusunda lipolizis azalır, yağ asidi depolanması artar, lipotoksisitenin yaptığı insülin direnci düzelir, adiponektin salınımı artar, fibroblast büyüme faktörü-21 aktive olur, inflamasyon baskılanır, hepatik glukoz alımı artar, glukoneogenez baskılanır. Artan insülin duyarlılığı kaslarda ve yağ dokusunda glukoz alımını artırır. Bu grup ilaçlardan pioglitazonun kısmi PPAR- α agonist etkisi vardır ve bu yolla trigliserit üretimini azaltır, HDL kolesterolü yükseltir ve ek olarak plazma serbest yağ asidi düzeyini önemli düzeyde azaltır. Tiyazolidinediyonlar preadipositlerin küçük adipositlere farklılaşmasını uyarırlar ve özellikle subkütan yağ dokusunda artışa sebep olurlar, viseral yağ dokusunu azaltabilirler (195-197).

NAFLD ve NASH tedavisinde pioglitazon ile yapılmış çok sayıda çalışma vardır. İçinde PIVENS çalışmasının da olduğu 5 randomize kontrollü çalışmayı bulandıran bir meta-analizde, pioglitazon fibrozisi azaltma bakımından (F3-F4 fibrozisli hastaları, F0-F2 fibrozise geriletmesi) Odds Ratio (OR) 10.2, fibrozisi ≥ 1 puan düşürme bakımından OR 1.8, SH düzelmesi bakımından OR 3.7 olarak hesaplanmıştır (198). Hem diyabetik hem diyabetik olmayan NAFLD'larda yararlı etkisi kanıtlanmıştır (199-201).

Pioglitazon kısmen iştah artırdığı için, ama daha çok subkütan yağ dokusu miktarını artırdığı için kilo artışına neden olur. Kilo aldırıcı etki doza bağlıdır. Bunun yanında osteoblastların adipositlere dönüşmesini teşvik ederek, osteoklast aktivasyonu yaparak kemik rezorpsiyonunu arttırabildiği, özellikle postmenapozal kadınlarda kemik kırık riskini arttırdığı bildirilmiştir (202-204). Pioglitazon böbreklerden Na⁺ tutulumunu arttırıcı etkisi ile ödem ve kalp yetmezliğine yol açabilir (202-204).

c. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) agonistleri: Bu grupta yer alan ilaçlardan liraglutide glukozla bağımlı bir mekanizma ile insülin sekresyonunu artırır, glukagon sekresyonunu azaltır ve hiperglisemiyi düzeltir. Ayrıca mide boşalmasını geciktirerek iştahı, enerji alımını azaltır ve kilo kaybına sebep olur. Ayrıca, beyindeki iştah merkezinin baskılanması ve ghrelin salgısının baskılanmasına bağlı olarak da kilo kaybı oluşur. Liraglutide ile T2DM hastalarında KVH riskinin azaldığı bildirilmiştir. Liraglutide ile plasebo veya diğer antidiyabetikleri karşılaştıran çalışmalarda, liraglutide; kiloda azalma, ALT düzelmesi, daha belirgin gama glutamil transferaz (GGT) düzelmesi ve karaciğer yağ miktarında azalma sağlamıştır (205,206). Liraglutide'in NAFLD'da kullanılmasıyla ilgili biyopsi ve randomize kontrollü çalışmada (LEAN çalışması), liraglutide

kullanan hastaların %39'unda ve plasebo verilenlerin %9'unda SH'de düzelme olmuştur. Çalışmaya alınan hastaların %80'inde gastrointestinal yan etkiler görülmüştür. Liraglutide'in NAFLD'daki olumlu etkisinin kilo azalmasının doğal sonucu olması olasıdır. Bugün için NAFLD tedavisinde liraglutide kullanılması tavsiye edilemez. Diğer bir GLP-1 analogu olan semaglutide ile NASH tedavisinde ümit verici sonuçlar alınmıştır. Çift-kör, plasebo kontrollü 72 haftalık bir çalışmada, günde 0.4 mg'lık subkutan semaglutide tedavisi ile fibrozisde kötüleşme olmaksızın NASH rezolüsyonu %59 oranında sağlanırken, bu oran plasebo kolunda sadece %17 saptanmış ($p<0.001$). Fibrozisde plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı düzelme gözlenmiştir (%43 ile %33, $p=0.48$). Semaglutide grubunda ortalama %13 kilo kaybı gözlenirken, bu oran plasebo için ortalama sadece %1 bulunmuştur. Gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma, kabızlık) semaglutide tedavisinde daha sıklıkla gözlenmiştir (207). Semaglutide ile yapılan Faz-3 çalışma devam etmektedir.

2. Antioksidan ilaçlar

İnsülin direncinde karaciğere gelen aşırı yağ asidi yükü mitokondrilerdeki ve peroksizomlardaki beta oksidasyon yükünü arttırınca elektron kaçağı artar ve serbest oksijen radikalleri (SOR) patolojik düzeyde yükselerek birçok makromolekülün yapısını bozabilirler. Mitokondri fonksiyonlarındaki bozulmanın da SOR artışında rolü vardır. NAFLD'da artan oksidatif stres SH gelişmesinde rol oynar. Bu nedenle antioksidan ilaçların SH tedavisinde kullanılması önerilmektedir.

- a. **E vitamini** çalışmaları vitaminin farklı şekillerinin ve dozlarının kullanılmasından, standart kriterler ve tasarımlar uygulanmamasından dolayı çelişkili sonuçlar vermektedir. Diyabetik olmayan hastalarda yapılan PIVENS çalışmasında, E vitamini fibroziste düzelme sağlamadığı halde, steatohepatiti plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla düzeltmiştir (158). Diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada, plasebo grubuna nazaran, E vitamini grubunda fibroziste kötüleşme olmadan SH iyileşmesi daha yüksek oranda saptanmıştır (%33 vs. %12, $p=0.04$), ancak SH bileşenlerine tek tek bakıldığında ve fibroziste anlamlı farklılık saptanmamıştır (208). Çalışmanın primer sonlanım noktasına ulaşma bakımından tek başına E vitamini grubu plasebodan farklı bulunmamıştır.

Genel olarak E vitamini çalışmaları bir araya toplandığında, NASH'te transaminaz düzelmesi sağlayabildiği konusunda daha homojen bulgular ortaya konmakla beraber fibrozis konusunda farklı bulgular elde edilmiştir (208-210). E vitamininin uzun süreli kullanılmasında emniyeti konusunda tereddütler vardır. Hemorajik inme riskini yükselttiğini (211,212), mortaliteyi arttırdığını (213) ve prostat kanseri riskini arttırdığını bildirilen çalışmalar mevcuttur (214). Kişisel deneyimlerimize göre, E vitamini NAFLD tedavisinde uzun süreli tedavi şeklinde kullanılmamalıdır.

3. Lipit düzenleyiciler

- a. **Statinler** 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterol sentez yolağındaki mevalonat sentezini bloke ederler. Karaciğer içinde kolesterol düzeyi düşmesi hepatosit yüzeyinde düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptör ekspresyonunu arttırır ve kanda çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), LDL, ara yoğunluklu lipoprotein (IDL) düzeyleri düşer. Bunun dışında karaciğer X reseptörü (LXR) aktivitesinin baskılanmasıyla (215), SREBC-1c inhibisyonuyla (216), LDL-kolesterolün oksidasyonu ile oluşan inflamasyonun engellenmesiyle (217), mevalonat yolundan ilerleyen prenilasyonunun baskılanmasıyla ilişkilendirilen inflamasyonu baskılama, endotel fonksiyonunda düzelme, nitrik oksit düzeyinde artma, renin anjiyotensin aldosteron sisteminde (RAAS) baskılanma gibi etkileri de bulunmaktadır. NAFLD hastalarının çoğunda var olan kolesterol yüksekliği gibi gereklere

le statinler bu hastalarda kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, statinlerin NAFLD'da transaminazların düzeyini düşürdüğü gözlenmiştir (218-220). Ancak NASH olgularında histolojiyi düzeltmemektedir (221). Bu nedenle statinlerin kullanılmasını gerektiren metabolik bozukluklar olmadıkça NAFLD'da kullanılması tavsiye edilmez.

NAFLD'da KVH riski çok yüksek olup major ölüm sebebi KVH'dır. Statinlerin özellikle diyabetiklerde KVH ve ölüm riskini azalttığı genel kabul görmektedir. Bu amaçla statinler NAFLD'da sıklıkla kullanılmaktadırlar. Statin kullanan hastaların %15 kadarında transaminaz yüksekliği görülebilmektedir. ALT düzeyini üç katın üzerine çıkarma riski <%1'dir. ALT üç katı geçmedikçe ilacın kesilmesi gerekmez. Statin kullananlarda rutin periyodik transaminaz takibi yapılması gerekmez (222). Dekompanse sirozlarda ve akut karaciğer yetmezliğinde statinlerin kullanımı kontrendikedir. Statin kullanımına bağlı myopati ve T2DM gelişme riski olabileceği de bildirilmiştir (223).

- b. Fibratlar;** PPAR- α agonisti olarak yağ asidi sentezini ve dolayısıyla trigliserit ve VLDL sentezini azaltırlar, lipoprotein lipazı aktive ederek trigliserit katabolizmasını arttırmırlar. Bu grubun en yaygın kullanılan temsilcisi olan fenofibrat MetS olanlarda insülin direncini, ürik asit düzeyini ve hipertansiyonu düzeltir (224). Onaltı haftalık bir pilot çalışmada, 48 hafta 200 mg/gün fenofibrat kullanımı karaciğer enzimlerini ve insülin direncini düzeltmiş, histolojik kontrollerde balonlaşmada düzelme görülmüş, ama yağ oranında, lobüller inflamasyonda ve fibroziste değişme görülmemiştir (225). Fenofibrat kullananların yaklaşık %20'sinde transaminaz yükselmesi görülmektedir (226). Fenofibratın kendi endikasyonu dışında NAFLD tedavisinde kullanılması için yeterli delil yoktur.

4. Antihipertansifler

RAAS; klasik olarak bilinen böbrekten sodyum tutulması, vasküler düz adalelerde anormal kontraksiyon ve aldosteron salgısının arttırılması etkileri yanında inflamasyonu, oksidasyonu, trombozu artırıcı birçok etkiden de sorumludur (227). Anjiyotensin II reseptör blokerleri RAAS'ın metabolizma ve inflamasyon üzerindeki olumsuz etkilerini bloke etmenin yanında, artan anjiyotensin 2'nin "anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) 2" aracılığıyla anjiyotensin 1-7'ye dönüşümünü arttırarak da metabolik düzelme sağlayabilirler.

- a. Telmisartan'**ın NAFLD hastalarında diğer anjiyotensin 2 reseptör blokerlerinden daha fazla insülin direnci düşürücü, vücut yağ bileşimini düzeltici, karaciğer yağ içeriğini azaltıcı, histolojik düzelme sağlayıcı etkisi vardır (228). Bu etkisi parsiyel PPAR- γ agonistik etkisiyle açıklanmaktadır (228). NAFLD ve NASH tedavisinde telmisartan kullanımını deneyen birçok hayvan ve insan çalışmaları vardır (228-230). Yapılan çalışmalarda, insülin direncini düzeltici, karaciğer yağını azaltıcı etkisi gösterilmiştir. Küçük çaplı randomize çalışmalarda hipertansiyonu olan NAFLD hastalarında karaciğer histolojisini düzeltici etkisi de gösterilmiştir (228-230). Çok güçlü randomize kontrollü çalışmaları olmaması ve hipertansiyonu olmayanlarda denenmemiş olmasından dolayı NAFLD tedavisinde kullanılması tavsiye edilmez. Ancak hipertansif MetS'lularda ve tip T2DM'i olan NAFLD olgularında antihipertansif olarak tercih edilebilir.

5. Çok yönlü etkileri olan ilaçlar

- a. Ursodeoksikolik asit (UDKA);** pregnane X reseptör agonisti etkisiyle safra asidi transport proteinlerinin ekspresyonunu arttırarak safra asitlerinin hepatositlerden safraya ve plazmaya atılmasını kolaylaştırır, idrardan atılmasını arttırır. Kolanjiositlerden bikarbonat sekresyonunu arttırarak bikarbonat

semsiyesini güçlendirir ve safra asitlerinin kolanjositlere olan zararını azaltır. Safra asiti transport proteinlerinin hücre içi lokalizasyonunu değiştirerek fonksiyonel hale getirir. Hidrofobik safra asitlerinin membran çözücü etkisini azaltır. Primer safra asitlerinin apoptotik etkilerini bloke eder. NAFLD ve NASH tedavisinde histolojik kontrollerin yapıldığı üç randomize plasebo kontrollü çalışmada, transaminazları düzeltme ve histolojik düzelme bakımından plasebodan farklı bulunmamıştır (231-233). **Bugün için UDKA'nın NAFLD tedavisinde kullanımı önerilmemektedir.**

- b. Omega-3 yağ asitlerinin** NAFLD tedavisinde denenmesiyle ilgili çok sayıda çalışma ve bu çalışmaları ele alan sistematik değerlendirme ve meta-analizler vardır (234,235). Bu çalışmalar sonucunda, omega-3 yağ asitleri serum ALT düzeyinde sınırdan bir düşme sağlamakta ve karaciğer yağ miktarında azalma yapabilmektedirler. Histolojik değerlendirme çalışmalarında SH bulgularında veya fibroziste düzelmeyi gösteren bir çalışma yoktur. **NAFLD tedavisinde omega-3 yağ asitleri tedavi edici olarak önerilmektedir.**
- c. Silimarin;** milk thistle (deve dikeni) bitkisinin tohum ve meyvesinden ekstrakte edilen bir grup flavonolignan (silibin A, silibin B, izosilibin A, izosilibin B, silikristin, izosilikristin, silidianin) ve flavonoid (taksifolin) kombinasyonudur. Antioksidan, antifibrotik, antiinflamatuvar etkileri olduğu bildirilmektedir. NAFLD hastalarında yapılan randomize kontrollü çalışmaları bir araya getiren bir meta-analizde, silimarinin AST ve ALT düzeylerinde düşme sağladığı gösterilmiştir (236). Histolojik olarak yağlanma, lobüler inflamasyon, balonlaşma bakımından plasebo ile silimarin arasında fark bulunmamıştır (236).

YENİ SONLANAN ve DEVAM EDEN KLİNİK ARAŞTIRMALAR

NAFLD tedavisinde çok sayıda faz çalışması devam etmektedir. NAFLD patogenezinde yer alan basamakların her birinin hedef haline geldiğini ve bu basamaklara etkili çok sayıda ajanın deneme aşamasında olduğunu görmekteyiz. Genel olarak sınıflandırıldığında faz çalışmasındaki ajanlar metabolik modülatörler, antiinflamatuvarlar ve antifibrotikler şeklinde gruplara ayrılabilirler. Bazı ajanların birden fazla patogenetik mekanizmaya etkisi de olabilmektedir. Bu ajanlar; insülin rezistansı veya lipit metabolizmasını, lipotoksisite ve oksidatif stresi, inflamasyonu ve immün aktivasyonu, apoptozis ve nekrozu, fibrogenezisi ve kollajen döngüsünü hedef alanlar olarak değerlendirilebilir. Burada Faz-3 çalışması olan ajanlardan bahsedeceğiz (Tablo 13).

Obetikolik asit (OCA) bir farnesoid X reseptör (FXR) agonistidir. FXR birçok metabolik olaya katılır. Karaciğerde portal basıncı düşürür, inflamasyonu ve fibrozisi azaltır, CYP7A1 yoluyla kolesterolün safra asitlerine dönüşümünü azaltır, karaciğerde trigliserit seviyesini azaltır. Faz-2 çalışması (FLINT) sirotik olmayan NASH hastalarında plasebo kontrollü olarak yapılmıştır. Çalışmanın 72. haftasında NAS skoru ile ilgili primer ve fibrozis ile ilgili sekonder sonlanım noktalarına %45 ve %35 oranlarında ulaşılmıştır. Ancak, OCA kolunda %23 hastada belirgin kaşıntı olmuş ve bir hastada tedavinin kesilmesi gerekmiştir. Ayrıca total kolesterol ve LDL kolesterol değerlerinin yükseldiği ve tedavi kesilince gerilediği görülmüştür (237). Faz-3 çalışması olan "REGENERATE" fibrozis evresi 2-3 olan NASH hastalarında yapılmıştır. Fibroziste iyileşme (>1 evre gerileme) 25 mg dozunda anlamlı çıkarken, NASH rezolüsyonunda plaseboya göre fark saptanmamıştır. Ancak yan etkiler OCA ile plasebodan 3 kat fazla görülmüştür. En sık görülen yan etki olarak kaşıntı, safra taşı ve komplikasyonları, LDL artışıdır (238). OCA, NASH ve fibrozisi olan hastalarda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [U.S. Food and Drug Administration (FDA)] tarafından tedavi onayını henüz alamamıştır.

Tablo 13. NASH tedavisinde Faz-3 çalışması olan ilaçlar

| Etken Madde | Kısaltma | Çalışma İsmi | Firma İsmi | Etki Mekanizması |
|-----------------|---------------|-----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Obetikolik asit | OCA (Ocaliva) | REGENERATE | INTERCEPT | FXR agonist |
| Elafibranor | GFT-505 | GOLDEN-505 RESOLVE-IT | GENFIT | PPAR- α/δ agonisti |
| Cenicriviroc | CVC | AURORA | ALLERGAN | CCR2/CCR5 İnhibitörü |
| Selonsertib | SEL GS-4997 | STELLAR 3 STELLAR 4 | GILEAD | ASK1 İnhibitörü |
| Aramchol | | ARMOR | GALMED | SCD1 İnhibitörü |
| Semaglutide | | ESSENCE | NOVO NORDISK | GLP-1 reseptör agonisti |
| Resmetirom | MGL-3196 | MAESTRO-NASH | MADRIGAL | THR- β agonisti |
| Belapectin | GR-MD-02 | NAVIGATE | GALECTIN THERA PEUTICS | Galectin-3 inhibitörü |

FXR: Farnesoid X reseptör, PPAR: Peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör, CCR2, CCR5: C kemokin reseptör tip 2 ve 5, ASK1: apoptozis sinyal-regüle edici kinaz-1, SCD1: Stearoil-koenzim A desatüraz-1, GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), THR- β : Tiroid-hormon-beta.

Elafibranor peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör (PPAR) α/δ dual agonistidir (239). **Cenicriviroc** bir C kemokin reseptör tip 2 ve 5 (CCR2, CCR5) inhibitörüdür (240). Elafibranor NASH iyileşmesi ve fibrozis için belirlenen sonlanım noktalarına ulaşamamıştır.

Selonsertib ASK1 “apoptozis sinyal-regüle edici kinaz” olup oksidatif stres ile aktive olur. Selonsertib Faz-2 çalışmasında, simtuzumab ile selonsertib karşılaştırılmış, selonsertibin fibrozis ve MRE ve MR-PDFF sonuçları üzerine olumlu etkisi istatistiksel anlamlı olmamak üzere simtuzumabdan daha yüksek saptanmış (241). STELLAR-3 ve STELLAR-4 isimli Faz-3 çalışmalarda, amaçlanan NASH’da kötüleşme olmaksızın fibroziste ≥ 1 puan iyileşme hedefi tutturulamamıştır (242,243).

Aramchol bir yağ asidi-safra asidi konjugatı olup “stearoil-koenzim A desatüraz-1 (SCD1)” inhibitörüdür. SCD1 enerji metabolizmasında; lipit substratlarının kullanılması veya depolanması için yönlendirilmesinde ana rolü oynar. SCD1 inhibisyonu ile yağ asitleri depolanma yerine oksidasyon yollarına girerler. Aramchol’un steatozun yanında apoptozis, inflamasyon ve fibrogenez üzerinde de olumlu etkileri bulunmaktadır.

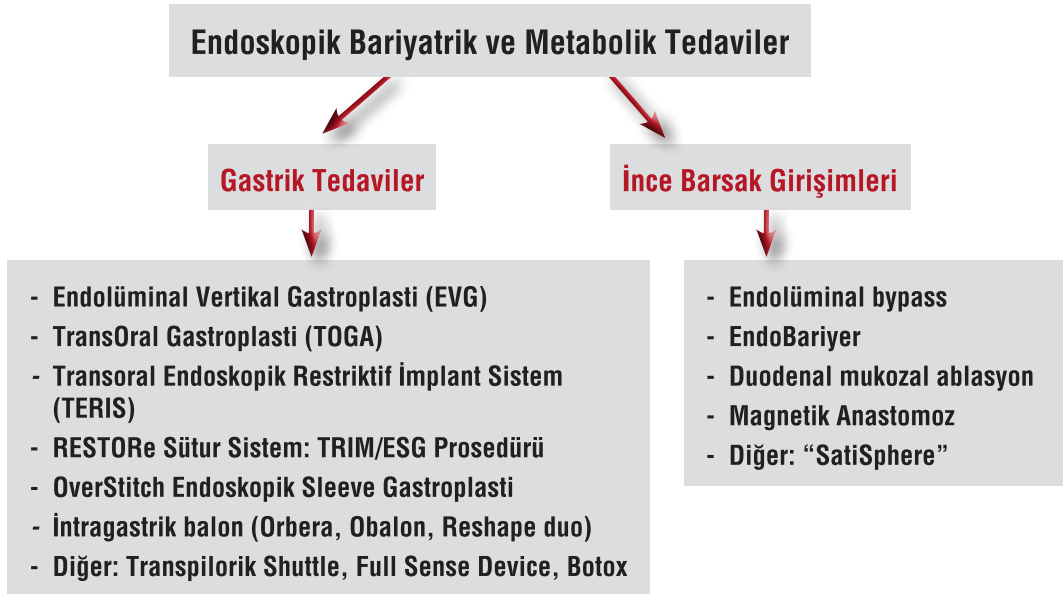
Resmetirom selektif “tiroid-hormon-beta (THR- β)” agonistidir. Karaciğerde THR- β reseptörleri üzerinden etkinlik göstermektedir. THR- β karaciğerdeki baskın T4 reseptörüdür ve bu reseptör uyarıldığında kolesterol metabolizmasında ve safrayla atılımında artış sağlanır. Resmetirom kolesterolün yanında serum ve karaciğer trigliserit miktarını da azaltmaktadır. Resmetiromun Faz-2 çalışmasında, NASH hastalarında, 12. ve 36. haftada, karaciğer yağ miktarında azalmada plaseboya üstün olduğu saptanmıştır (resmetirom %32.9 vs. plasebo %10.4; p <0.0001 ve resmetirom %37.3 vs. plasebo %8.5; p <0.0001) (244). Bununla birlikte, baş-

langıca göre 36. haftadaki NAS skorunda ≥ 2 puan azalma ve NASH'de iyileşme plaseboya göre daha anlamlı olarak bulunmuştur. (244). Resmetiromun fibrozis gerilemesi üzerine etkisinin anlamlı olmadığı, ancak NASH rezolüsyonu olan hastaların yarısında fibrozisin de tamamen kaybolduğu bildirilmiştir. Resmetirom transaminazları da düzeltmiştir (244). Resmetirom grubunda hafif ishal ve bulantı dışında önemli yan etki saptanmamıştır.

NASH tedavisinde kullanılmak üzere çok sayıda ilacın faz çalışması tamamlanmış ya da devam etmektedir. Çoğu molekülün Faz-2 ve Faz-3 çalışmalarında tek başlarına yeterli etkinlik sağlanamaması nedeniyle yeni ilaçların ardışık veya kombine tedavi şekillerinin etkinliğini inceleyen çalışmalara ileride ihtiyaç duyulacaktır.

ENDOSKOPIK TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Yaşam tarzı değişikliği ve farmakoterapi sonrası sürdürülebilir kilo kaybı hastaların %5'inden azında sağlanabilmektedir. Bariyatrik cerrahi ile daha etkin ve daha kalıcı kilo kaybı sağlanabilmesine rağmen, cerrahinin erken ve geç komplikasyonları %30'lara kadar ulaşabilmektedir (245,246). Endoskopik bariyatrik ve metabolik tedaviler (EBMT), VKİ 30-40 kg/m² arasında, diyet ve orta derecede yaşam tarzı değişikliği ile ve/veya farmakoterapi ile yeterli kilo kaybı sağlanamayan ve bariyatrik cerrahi kabul etmeyen hastalara uygulanabilir. Potansiyel uygulanabilir metotlar Şekil 3'te özetlenmiştir (247). Vücut ağırlığında %10 üzerinde kayıp, düşük maliyet, cerrahiye göre daha az komplikasyon, geri dönüşümlü ve anatomi koruyucu olması endoskopik tedavilerin avantajlarıdır. Ancak, kilo kaybının daha az kalıcı olması, özellikle çıkartılabilir aygıt ile tedavi edilenlerde tekrar kilo alımının sık olması, hastanın ağırlığının korunması için davranışsal tedavilere gereksinim ve bazı olgularda farmakoterapi ile tedavinin devamını gerektirmesi endoskopik tedavinin dezavantajları olarak sayılabilir.



Şekil 3. Mevcut endoskopik bariyatrik ve metabolik tedaviler.

FDA tarafından onaylı ve en sık uygulanan güvenilir yöntem intragastrik balondur. İntragastrik balonların farklı tipleri mevcuttur (Reshape duo, Orbera, Obalon, Spatz 3, Elipse Balon). Balon tedavisi; hiatal herni, gastroözofageal reflü, motilite bozukluğu olanlar, antikoagülan tedavi alan hastalar ve geçirilmiş üst gastrointestinal sistem ameliyatı olanlarda kontrendikedir (247).

İntragastrik balonlardan Orbera, yerleştirildikten sonra endoskopik olarak kontrol edilir, 450-700 ml/salin ve metilen mavisi ile şişirilir. Altı ay sonra endoskopik olarak çıkartılır. Bulantı ve karın ağrısı en sık görülen yan etkilerdir (%29-34). Hastaların çoğu birinci haftadan sonra bu yan etkilere uyum sağlamaktadır. Migrasyon (%1-4) ve daha az sıklıkta perforasyon (%0.1) görülmektedir.

Obalon'un yerleştirilmesinde endoskopi gerekli değildir. Balon jelatin kapsül yapısındadır. Balon yutulduktan sonra floroskopi ile yeri kontrol edilip, nitrojen gazı ile şişirilmektedir. Aynı seansta 3 balona kadar kullanılabilir. Kilo kaybı plato çizince ek olarak yenisi konulabilir. Balon endoskopik olarak 12-36 hafta sonra çıkarılabilir.

Spatz balonu endoskopik olarak yerleştirilir. Balon yerleştirildikten sonra endoskopik olarak sıvı enjeksiyonu veya aspirasyonu ile balonun volümü ayarlanabilmektedir. İlk jenerasyon balonlarda %20 oranında ülser gelişme riski ve kateterin geçememesi sorunları nedeniyle ikinci jenerasyon balonlar geliştirilmiştir.

Botoks tedavisinin yeri çok tartışmalıdır. Tedavi etkinliği 6 ay sürmekte sonrasında etkinliği kaybolmaktadır. Botoks tedavisi sonrasında ileri derecede midede şişkinlik, gaz, mide duvarında fibrozis, perforasyon ve bakteriyel aşırı çoğalma gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Endoskopik bariyatrik ve metabolik tedaviler öncesinde tüm hastalar mutlaka gastroenteroloji, endokrin, psikiyatri bölümleri tarafından konsülte edilmelidir. Tüm endoskopik işlemlerin ve işlem takiplerinin, gelişebilecek komplikasyon yönetiminin tecrübeli merkezlerde yapılması gerekmektedir.

Cerrahi yaklaşım planlanmayan morbid obez hastalar için endoskopik bariyatrik ve metabolik tedaviler etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir.

BARIYATRİK CERRAHİ

Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan "Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması" sonuçlarına göre, ülkemizde obezite prevalansı %30, cerrahi sırasında siroz ile karşılaşma oranı ise %5 olarak bulunmuştur (248). Obezite, NAFLD gelişimi için en büyük risk faktörüdür. Obezite ile mücadele, hastaların kilosundaki azalma ile beraber komorbid hastalıklarda remisyonu ve genel sağlık tablosunda iyileşmeyi de hedeflemektedir. Obezite ile mücadelede; diyet uygulamaları, egzersiz, davranış tedavileri ve medikal uygulamaları bulunmakla birlikte günümüzde uzun dönem sürdürülebilir kilo kaybını sağlayan en etkili tedavi yöntemi bariyatrik cerrahi olarak kabul görmüştür (248-250). Medikal tedavi ile yeterli yanıt alınamayan ve VKİ ≥ 35 kg/m² olan obez ve T2DM olgularında bariyatrik cerrahinin, kilo kaybından bağımsız olarak, metabolik yararlı etkilerinin olduğu, diyabette remisyonu sağladığı ve KVH risk faktörlerini azalttığı bilinmektedir (248-251).

2007 yılında Roma'da yapılan Diyabet Cerrahi Zirvesi'nde bu yapılan cerrahilerin kilo kaybının yanı sıra çok ciddi oranlarda komorbid hastalıklarda remisyon sağlaması ve daha vurgulanması amacı ile "Obezite Cerrahisi"

veya “Bariyatrik Cerrahi” terimleri yerine “Metabolik Cerrahi” terimi kullanılması önerilmiştir (252). Metabolik cerrahi endikasyonları Tablo 14’de verilmiştir.

Tablo 14. Uluslararası Obezite Cerrahisi Derneği’ne (IFSO) göre metabolik cerrahi endikasyonları

- Hastanın cinsiyetine ve boyuna göre hesaplanmış ideal vücut ağırlığından 45 kg daha fazla olması
- Ek hastalık olmaksızın VKİ >40 kg/m² ya da
- VKİ >35 kg/m² olması ve birlikte NAFLD’in içinde bulunduğu obezite ilişkili eşlik eden hastalıklardan en az birisinin olması durumunda
- Komorbid hastalıklar dikkate alınarak VKİ 30-35kg/m² aralığına esnetilebilir*
- 18-65 yaş aralığı
- Psikiyatrik durumun uygun olması
- İlaç bağımlılığının olmaması
- Hastanın ameliyatla ilgili riskleri ve ameliyattan sonrası yapması gerekenleri anlama kapasitesine sahip olması

* Metabolik Sendrom gibi çok sayıda komorbidite içeren durumlarda

VKI: Vücut kitle indeksi, NAFLD: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı.

Metabolik cerrahi öncesi hastanın, en az iki kez profesyonel yardımlı, kilo verme girişimi olup olmadığı sorgulanmalıdır. Metabolik cerrahinin hiç kilo verme girişimi olmamış bireylerde ilk basamak tedavi olarak uygulanması doğru bir yaklaşım değildir. Bunun en önemli gerekçesi hastanın cerrahi sonrasında verilecek diyet ve yaşam değişikliklerine de uyumsuz olabileceği öngörüsüdür. **Bu nedenle T.C. Sağlık Bakanlığı 19602659 sayılı genelgesinde;**

- **Metabolik cerrahi işlemlerinin onam almış obezite merkezlerinde yapılmasını,**
- **Metabolik cerrahi öncesi hastanın iç hastalıkları, kardiyoloji, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, genel cerrahi ve psikiyatri uzmanlarınca çoklu disiplinli olarak değerlendirilmesini,**
- **Kademeli olarak bilişsel eğitim, davranış ve çevre değişimi ile diyet uygulamalarını modüller içerisinde hastalara sunan yaklaşık 6 aylık bir tedavi planlanmasını, tasarlamıştır.**

NAFLD tanılı, metabolik cerrahi geçiren obez hastaların 6. ayda fazla kilolarının ortalama %55’ini kaybettikleri ve MR takiplerinde karaciğer volümlerinde %22 azalma, steatozda %84 ve fibroziste %50 gerileme olduğu gösterilmiştir (253). Karaciğer volümündeki azalma ortalama postoperatif 1. ayda tepe noktaya ulaşırken, devam eden süreçte kilo kaybı ile paralel olarak steatozun azalmaya devam ettiği de bildirilmektedir. AASLD klavuzunda NAFLD veya NASH’li obez hastalarda cerrahi metod olarak sleeve gastrektomi tercih edilmesi önerilmektedir (2). Bu hastaların, cerrahi sonrası tekrar kilo alabilmeleri nedeniyle, cerrahi sonrası dönemde mutlaka düzenli olarak takip edilmesi gereklidir. Metabolik cerrahi sonrası cerrahi revizyon gereksinimi %10-20 arasında bildirilmektedir (254).

Obezitenin kompanze sirozun doğal seyri üzerine olumsuz etkisi bulunmakta ve bu hastalarda kilo vermenin önemli bir terapötik müdahale olduğu öne sürülmektedir (255). Metabolik cerrahi bu amaçla kompanze sirozlu obez hastalara fayda sağlayabilir. Metabolik cerrahi esnasında insidental olarak siroz saptanma oranı %1-4 ara-

sında bildirilmektedir (256). Sirozlu hastalarda elektif cerrahiler yüksek risklidir. Metabolik cerrahi mortalite oranı, siroz olmayan hastalarda %0.3 iken bu oran, kompanze sirozda %0.9 ve dekompanse sirozda ise %16.3'e çıkmaktadır (257). Sistematik bir derlemede, bariyatrik cerrahi sonrası sirotik hastaların yaklaşık %21'inde komplikasyon görüldüğü, hastaların %7'sinde dekompanzasyon geliştiği, erken ve geç dönemde %1.6 ve %2.5 mortalite bildirilmiştir (258). Ayrıca, cerrahi sonrası hızlı kilo kaybı da dekompanzasyona neden olabilmektedir. Sirozlu hastalarda cerrahi, mutlak alanında uzman hekimlerin bulunduğu bir kurul kararı ile deneyimli bariyatrik cerrah tarafından yapılmalıdır. **Metabolik cerrahi öncesi hastaların siroz yönünden gastroenteroloji uzmanları tarafından değerlendirilmesi ve cerrahi sonrası takiplerinin düzenli olarak yapılması önerilmektedir.**

Sleeve gastrektomi sıklıkla uygulanan obezite cerrahi yöntemi olup malabsorbsiyon yaratmamaktadır. Sleeve gastrektomi; girişimin hızlı yapılması, komplikasyon oranlarının düşük olması ve anatomik değişiklik oluşturulmaması ve karaciğer nakline engel olmaması nedeniyle sirotik hastalarda obezite cerrahisinde sıklıkla tercih edilmektedir (259,260). Ayrıca sleeve gastrektominin bu hastalarda karaciğer nakli ile birlikte ya da sonrasında güvenli bir cerrahi işlem olarak yapılabileceği bildirilmektedir (259,260). Sleeve gastrektomi nadiren gastrik varis kanama riskini arttırabilmektedir.

Malabsorbsiyon yaratan prosedürler (Roux en Y gastrik bypass ve biliyopankreatik diversiyon) daha nadir uygulanmakta olup yüksek kalorili sıvı gıda bağımlılığı olanlarda tercih edilmelidir. Bu yaklaşımlar hepatik dekompanzasyonu arttırmaktadır. Bununla birlikte, yapılan anatomik değişiklikler nedeniyle, gastrointestinal kanama ve biliyer obstrüksiyon gibi durumlarda remnant mide ve biliyer sisteme endoskopik müdahaleler imkânsız hale gelmektedir.

Obez NAFLD hastalarında yaşam değişikliği, diyet, egzersiz ve medikal yaklaşımlar ile kilo kaybı sağlanamıyorsa sleeve gastrektomi ameliyatları güvenle uygulanabilir. Sleeve gastrektomi kompanze sirotik hastalarda deneyimli merkezlerde yapılmalı ve yapılacak cerrahinin fayda ve riskleri multidisipliner yaklaşımla değerlendirilerek ortak karar verilmelidir.

KARACİĞER NAKLİ ve TAKİBİ

NAFLD'a bağlı gelişen dekompanse siroz ve HSK endikasyonlu karaciğer nakilleri sıklığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek artmaktadır. ABD'de alkole bağlı karaciğer hastalığından sonra NAFLD'a bağlı siroz en sık ikinci karaciğer nakil sebebidir (1-3,261). NAFLD'a bağlı siroz ve/veya HSK, bekleme listesinde olan karaciğer alıcılarında en sık görülen ikinci etiyolojik faktördür (1-3,262). Birleşik Krallıkta NAFLD'a bağlı siroz nedeniyle karaciğer nakli yapılan hasta oranı 1995 yıllarında yıllık %4 iken, 2013 yılında %12 olarak saptanmıştır (43). Karaciğer nakli endikasyonu NAFLD grubunda diğer nedenlere bağlı gelişen karaciğer sirozu ve HSK olgularından farklı değildir.

Karaciğer nakli bekleme listesindeki NAFLD'lı hastalar genel olarak daha ileri yaş, daha sık MetS, böbrek yetmezliği ve daha düşük GFR'ye sahiptir. Nakil sonrası sağkalım, diğer etiyolojilere bağlı yapılan karaciğer nakilleriyle kıyaslandığında genel olarak benzer oranlarda bildirilmektedir. Bununla birlikte Amerikan Ulusal Organ Paylaşım Ağı [United Network of Organ Sharing (UNOS)] verisine göre, NAFLD sirozuna bağlı karaciğer nakli olanlarda 10 yıllık sağ kalım, özellikle otoimmün karaciğer hastalıkları, kronik hepatit B'li olgulara göre daha

düşüktür ve komorbiditeler nedeni ile daha uzun süre hastanede kalış süresi bildirilmiştir (2,38,263-265). MetS ve KVH varlığı karaciğer nakli öncesi ve sonrasında morbidite ve mortalite açısından belirleyicidir (264-266) (Tablo 15). Bu nedenle de bu grup hastaların karaciğer nakli öncesi kardiyolojik açıdan ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi, koroner anjiyografi yapılması önerilmektedir (3,262,266).

Tablo 15. Karaciğer nakli sonrasında NAFLD gelişiminde risk faktörleri

- Diyabetes Mellitus ve insülin direnci
- Kilo alımı
- Hipertansiyon
- Hiperlipidemi
- Yağlı donör karaciğeri
- Hepatit C virüs enfeksiyonu

Karaciğer nakli sonrasında nakil merkezleri tarafından değişik oranlarda hastalık nüksü ya da yeni gelişimli NAFLD bildirilmektedir (264,267-270). Histopatolojik olarak yağlanma, nüks hastalıktan bağımsız olarak nakil sonrası yapılan protokol biyopsilerinin %18-40'ında izlenmektedir (267-269). Alıcılarda görülen SH %1-13 olguda izlenmekte olup genellikle makroveziküler olup, ılımlı düzeydedir.

Karaciğer nakli sonrası hastalık nüksü ya da yeni gelişimli NAFLD arasındaki ayrım sıklıkla zor yapılmaktadır. Kriptojenik siroz ve/veya karaciğer nakli öncesi, obezite, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ya da MetS risk faktörleri olanlarda, karaciğer nakli sonrası gelişen NAFLD varlığında, daha çok nüks NAFLD düşünülmelidir (267-270). Yeni gelişimli NAFLD olgularında hastalık daha yavaş seyirlidir, yağlanmanın ön planda olduğu ve fibrozisin daha yavaş geliştiği bildirilmektedir. Nüks NAFLD olgularında ise fibrozis gelişimi, kronik karaciğer hastalığına gidış ve siroza dönüşümün daha hızlı olduğu bildirilmektedir (267-270). MetS, obezite, renal yetmezlik ve KVH nüks NAFLD olgularında daha fazla görülmektedir (267-270).

Karaciğer nakli sonrası NAFLD gelişen hastalarda tanı ve tedavi yaklaşımı nakil olmayan hastalarla benzerdir. Hasta yönetimi açısından nüks ve yeni gelişimli NAFLD arasında belirgin bir fark yoktur. Diyet-egzersiz uygulaması, kan şekeri regülasyonu, hipertansiyon kontrolü, lipit düzeylerinin kontrol altına alınması hedeflenmelidir (267-271). Bu hastalarda mümkün olduğunca immünsüpresif tedavi bireyselleştirilmelidir.

Morbid obez olgularda kombine olarak karaciğer nakli ve metabolik cerrahi ya da karaciğer nakli sonrasında metabolik cerrahi önerilmektedir (272,273). Ülkemizde sıklıkla canlı vericili karaciğer nakli yapıldığı için kombine yöntem yerine öncelikle karaciğer nakli sonrasında elektif olarak metabolik cerrahi yapılması daha uygun bir yaklaşım olacaktır. Diğer yandan NAFLD'a bağlı sirozlu hastaların uygun canlı verici bulması klinik pratikte önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

NAFLD'a bağlı gelişen dekompanse siroz ve/veya HSK varlığında karaciğer nakli önerilmektedir.

MetS varlığı ve KVH nakil sonrasında da önemli morbidite ve mortalite nedenidir.

—« BÖLÜM V »—

ÇOCUKLARDA NAFLD

Çocuklarda NAFLD; 18 yaş ve altı çocuklarda gelişen, etiyojisinden genetik veya metabolik hastalıklar, enfeksiyonlar, ilaç kullanımı, alkol tüketimi veya malnütrisyonun sorumlu olmadığı karaciğer yağlanmasıdır (274). Çocuklarda NAFLD genellikle obezite, insülin direnci ve dislipidemi ile yakından ilişkilidir (2,3,274). Erişkinlerde olduğu gibi, dünyada obezite sıklığının artması sonucunda, NAFLD batılı ülkelerde en sık görülen pediatrik karaciğer hastalığı durumuna gelmiştir (274,275). Pediatrik NAFLD'ın spektrumunu erişkine benzer olup basit karaciğer yağlanmasından, SH, siroz ve HSK'ya kadar geniş bir yelpazededir. Çocuklarda NAFLD'a bağlı ileri evre karaciğer yetmezliği nadiren gelişilir (2,3,274,276). İki yaş gibi erken dönemde ve 8-9 yaşlarında siroz olguları bildirilmiştir (277-279). Çocukluk döneminde NAFLD başlamış olan erişkinler, NAFLD'a bağlı erken veya ciddi komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadırlar (2). Bu nedenle NAFLD'ın erken tespit edilmesi ve yaklaşımı ileride gelişebilecek komplikasyonları önlemek açısından önem taşımaktadır.

ÇOCUKLARDA NAFLD PREVALANSI ve RİSK FAKTÖRLERİ

Kullanılan tanısal yöntem ve çalışılan popülasyon (coğrafi bölge, etnik ve ırk gibi) farklılıkları nedeniyle, çocuklardaki NAFLD insidans ve prevalans çalışmalarının sonuçları yüksek heterojenite göstermektedir. ABD'den bildirilen, 2-19 yaş aralığındaki 742 otopsiyi içeren bir çalışmada, NAFLD prevalansı tüm çalışma grubunda %9.6 iken normal kilolularda %5, fazla kilolularda (VKİ 85-94 persentil) %16 ve obezlerde (VKİ ≥95 persentil) %38 olarak bildirilmiştir (278). Yine aynı çalışmada, 0-2 yaş arası NAFLD sıklığı %0.7 iken, yaşla birlikte sıklığın giderek arttığı ve 15-19 yaş arasında %17.3'e ulaştığı gözlenmiştir (278). Yetmiş altı farklı popülasyonda yapılmış, 1-19 yaş arası çocukları kapsayan bir meta-analizde, çalışmalar arasında belirgin heterojenite olmakla birlikte, NAFLD sıklığı genel pediatrik popülasyonda %7.6 ve obez çocuklarda %34.2 bulunmuştur (280). Yaş aralığı 9-17 olan, 407 obez çocuğu kapsayan güncel bir çalışmada, MR ile hastaların %26'sında NAFLD tespit edilmiştir (281).

NAFLD prevalansı birçok faktörden etkilenmektedir (282). Genetik, çevresel faktörler, yüksek kalorili beslenme, aşırı (doymuş) yağ, rafine karbonhidrat, şekerle tatlandırılmış içecek tüketimi, fazla fruktoz alımı ve batılı tarzı beslenme gibi etkenlerin her biri çocuklarda obezite ve NAFLD gelişimi ile ilişkilidir (283,284). Obezite, NAFLD için en sık ve en iyi dökümente edilmiş risk faktörüdür (2). NAFLD hastalarında T2DM başta olmak üzere MetS bileşenleri sık olarak görülürken, MetS bileşenleri bulunanlarda NAFLD gelişme riski daha yüksektir (1,3,37). Bu nedenle herhangi birinin varlığı diğerinin araştırılmasını gerektirir. Pediatrik NAFLD ile ilişkili diğer risk faktörleri olarak pubertal dönem, erkek cinsiyet, etnisite (Hispaniklerde ve Asyalılarda yüksek, Afrikalılarda düşük) ve ırk (beyaz ırkta daha yüksek) sayılmaktadır (2,278). ABD'de yapılan çalışmalarda, hepatik steatozis

riskinin Hispantik ergenlerde, Hispantik olmayanlara göre dört kat fazla olduğu bildirilmiştir (285). Birçok çalışmada NAFLD'ın erkek çocuklarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (278,286,287).

PNPLA3 I148M polimorfizmi, TM6SF2 rs5854292624 geni ve glukokinaz düzenleyici protein [glukokinase regulator protein (GCKR)] rs126032623 geni varyantları, pediatrik grupta NASH ve fibrozis gelişimi için önemli birer risk faktörü olarak bilinen mutasyonlardır (3,282). Ancak günümüzde NAFLD açısından rutin olarak genotip analizi önerilmemektedir (3). Maternal obezite, gebelik sürecinde MetS, gestasyonel diyabet ve intrauterin gelişme geriliği gibi bazı prenatal faktörlerin de pediatrik NAFLD gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir (288-290).

DOĞAL SEYİR

Pediatrik NAFLD'ın doğal seyri ve sonuçları henüz tam olarak net değildir. Ancak basit karaciğer yağlanmasından, SH ve siroza kadar tüm NAFLD spektrumunun çocukluk döneminde de olabileceği iyi bilinmektedir (2,3,274,276), HSK çocuklarda çok nadir görülmektedir (291-293). Çocukluk döneminde tanı alan NAFLD, erken erişkinlik döneminde artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili gözükmemektedir (292,293). NASH Klinik Araştırma Ağı [Clinical Research Network (CRN)] merkezleri tarafından 2005-2015 yılları arasında yürütülen, biyopsi ile NAFLD tanısı alan, sadece yaşam şekli değişikliği önerileri ile takip edilen çocukların kontrol biyopsi verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada; yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak, hastaların %34'ünde fibrozisin iyileştiği, %23'ünde ise ilerlediği bildirilmiştir (294). Sınırdan veya kesin NASH tanılı çocukların %29'unda hastalık düzelmiş, basit yağlanma ile NASH arasındaki hastaların %18'inde ise hastalık kesin NASH'a ilerleme göstermiştir. Toplamda hastaların %28'inde fibrozis ya da NASH derecesinde, %7'sinde ise her ikisinde de ilerleme olmuştur. Hastaların %8'inde T2DM (normal çocuk popülasyonuna göre >300 kat fazla) gelişmiştir (294). Pediatrik NAFLD'ın en erken morbiditesi T2DM gelişimidir (282). Ayrıca, pediatrik NAFLD dislipidemi ve hipertansiyon gelişimi ile de ilişkilidir (274).

NAFLD AÇISINDAN TARAMA

Çocuklarda NAFLD sıklıkla asemptomatiktir. Progresif bir hastalık olabilmesi nedeniyle, NAFLD açısından riskli grubun taranması uygun bir yaklaşımdır. Fazla kilolu ve obez çocuklar NAFLD açısından artmış risk altındadırlar. İnsülin direnci, prediyabet, diyabet, dislipidemi, santral adipozite gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin varlığında NAFLD oluşma riski daha fazladır. Kardiyometabolik risk faktörlerine sahip kilo fazlalığı olmayan çocuklar da NAFLD açısından risk taşımaktadırlar (274). Genetik predispozisyon nedeniyle kilo fazlalığı olan kardeş ve ebeveynler de NAFLD gelişimi yönünden yüksek risk altındadırlar (295). Kuzey Amerika, Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Çalışma Grubu [North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition (NASPGHAN)] uygulama kılavuzu **tüm obez çocuklarda ve ek risk faktörleri (santral adipozite, insülin direnci, prediyabet veya diyabet, dislipidemi, uyku apnesi veya NAFLD/NASH aile öyküsü) olan fazla kilolu çocuklarda, 9-11 yaşlar arasında NAFLD için tarama önermektedir** (274). Ciddi obezite veya panhipopitüitarizm gibi yüksek risk grubunda yer alan çocuklarda ise daha küçük yaşta taramanın uygun olduğu belirtilmiştir.

TANI

NAFLD tanısında biyokimyasal testler ve görüntüleme sık olarak kullanılmaktadır. Ancak ALT'nin normal veya hafif artmış olduğu durumlarda da ileri derecede fibrozisin olabileceği net olarak bilinmektedir (279,296,297).

NASPGHAN kılavuzunda NAFLD taramasında, sınırlılıkları olsa da ALT'nin kullanılması önerilmektedir. Tarama testi olarak ALT kullanımında, çocuklarda yaş ve cinsiyete spesifik normalin üst sınırlarının (kız çocuklarda 22 U/L, erkek çocuklarda 26 U/L) dikkate alınması ve ALT'nin 3 aydır normalin üst sınırından 2 kat yüksek seyrettiği olguların taranması gerekliliği vurgulanmaktadır. ALT NAFLD fenotipini tayin etmede yeterince duyarlı olmamakla birlikte, ALT'nin ≥ 80 U/L olduğu çocuklarda, < 80 U/L olanlara göre NASH olma olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (298). Uluslararası kılavuzlar, ek bilgiler de sağlaması nedeniyle USG'nin NAFLD tanısında tercih edilecek ilk görüntüleme yöntemi olduğunu ileri sürmüşlerdir (3).

Pediyatrik NAFLD tanısı konulmadan önce viral hepatit, otoimmün karaciğer hastalığı, doğuştan metabolik hastalıklar (yağ asidi veya karnitin metabolizması bozuklukları, peroksizomal hastalıklar, kistik fibrozis, lizozomal depo hastalıkları gibi monogenik hastalıklar), çölyak hastalığı, hepatotoksik ilaç kullanımı gibi karaciğer hasar testlerini yükselten nedenler mutlaka dışlanmalıdır (2,274). Çocukların önemli bir kısmında serum otoantikörleri düşük titrede pozitif olabilmektedir. Otoantikör pozitifliği yüksek ve özellikle artmış serum globülin değerleri ile birlikte olan olgularda otoimmün hepatit ile NAFLD ayırımında karaciğer biyopsisi gereklidir (2,274,296).

NAFLD olan hastalarda fibrozisin derecesi, hastalığın uzun dönem sonuçları açısından önemli prognostik faktördür. NAFLD olan erişkin hastalarda ileri derecedeki fibrozisi belirlemelerde kullanılan AST/ALT oranı, NFS, APRI ve FIB-4 skoru gibi fibrozis skorlama sistemlerinin çocuklarda ileri fibrozisi belirlemede yeterli sonuçlar vermediği gözlenmiştir (299-303). Çocuk hastalar için geliştirilen "Pediyatrik NAFLD fibrozis indeksi" (299) eksternal validasyon çalışmasında yeterli bulunmamıştır (300). Benzer şekilde "geliştirilmiş karaciğer fibrozis [enhanced liver fibrosis (ELF)] testi" ve "pediyatrik NAFLD fibrozis skoru (PNFS)" gibi serolojik testlerin çocuklarda doğruluğunun yüksek olduğu bildirilmiş olmakla birlikte rutin kullanımları için eksternal validasyona ihtiyaçları olduğu vurgulanmıştır (301,302). Transient elastografi (TE) ve MRE gibi görüntüleme tekniklerinin çocuklarda geçerliliği ve doğruluğu devam eden çalışmalarda iyi sonuçlar göstermiştir, ancak validasyon çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır (274,303,304).

NAFLD tanısı ve derecesinin belirlenmesinde karaciğer biyopsisi halen altın standarttır (305,306). Uluslararası kılavuzlarda NAFLD şüphesi olan çocuklarda başka veya yandaş tedavi edilebilir bir hastalıktan kuşku duyulduğunda, klinik olarak ilerlemiş NAFLD şüphesi varlığında ve NAFLD için farmakolojik tedavi veya cerrahi girişim düşünüldüğünde karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir (2,307). Pediyatrik karaciğer biyopsilerini yorumlayan patoloğlar, çocuklarda kendine özgü (pediyatrik tip) NAFLD özelliklerini tanımalı ve raporda belirtmelidir.

- Pediyatrik NAFLD tanısından şüphelenilen bir hastanın tetkik sürecinde serum aminotransferaz yüksekliği veya hepatik steatoz yapabilecek diğer etiyolojik faktörlerin dışlanması ve birlikte bulunabilecek kronik karaciğer hastalıklarının araştırılması zorunludur.
- Çocuklarda fibrozis varlığı konusunda güvenilir ve validasyonu yapılmış herhangi bir serum biyobelirteci, skoru veya görüntüleme yöntemi olmadığı için NAFLD tanısı ve derecesinin belirlenmesinde karaciğer biyopsisi halen altın standarttır.

TEDAVİ

NAFLD tedavisinde en önemli birincil amaç hepatik yağlanmada, inflamasyonun şiddetinde ve/veya fibrozis evresinde azalmanın gerçekleşmesidir. Bir diğer tedavi hedefi ise dislipidemi, IR, yüksek kan basıncı ve santral adipoziteyi düzeltmeye yönelik olarak aşırı yağ dokusunun azaltılmasıdır. Çocuklarda NAFLD komorbiditeleri olan diyabet, KVH ve hipertansiyonun tedavilerinin göz ardı edilmemesi, ileride oluşabilecek istenmeyen klinik sonuçları engellemek adına önemlidir (274).

1. Yaşam Tarzı Modifikasyonu

NAFLD olan tüm fazla kilolu ve obez çocuklarda kilo vermeye (zayıflama) yönelik yaşam tarzı değişikliği uygulanmalıdır (2). Zayıflamanın, bu çocuklarda metabolik ve hepatik bulgulara belirgin bir iyileşmeyi sağladığı net olarak ortaya konmuştur (177). Günümüzde diyet ve fiziksel aktivitenin artırılmasını içeren yaşam tarzı modifikasyonu, pediatrik NAFLD için de primer tedavi yaklaşımıdır (274). Ancak çocuklarda NASH histolojisinin düzelmesi için ne derece bir kilo kaybının gerekli olduğu bilinmemektedir (2,274,308). **NASPGHAN kılavuzunda yaşam tarzı modifikasyonu olarak şekerle tatlandırılmış içeceklerden kaçınılması, sağlıklı ve dengeli besin tüketilmesi, orta ve yüksek yoğunluklu günlük egzersiz ve günde iki saatten daha az ekran süresi önerilmektedir (274).**

2. İlaç Tedavisi

Günümüzde çocuklarda NAFLD için endikasyon dâhilinde onay almış herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Erişkinlerde olduğu gibi pediatrik NAFLD tedavisi ile ilgili klinik çalışmalar insülin direnci ve oksidatif stres üzerine yoğunlaşmıştır. Bariatrik cerrahi bugün için pediatrik NAFLD hastalarında spesifik olarak önerilen bir tedavi değildir (274). NASPGHAN kılavuzunda, VKİ ≥ 35 kg/m² olup sirotik olmayan çocuklarda, T2DM, ciddi uyku apnesi, idiyopatik intrakranial hipertansiyon gibi ciddi komorbiditeleri olan seçilmiş hastalarda metabolik cerrahi uygulanabileceği belirtilmiştir (274).

- NAFLD olan çocuklarda beslenmenin düzenlenmesi ve egzersizi içeren yaşam tarzı modifikasyonu ilk tedavi yaklaşımıdır.
- Günümüzde çocuklarda NAFLD tedavisi için onay almış bir ilaç bulunmamaktadır.

NAFLD tanısı alan çocukların uzun dönemde takiplerinde uygun takip sıklığı net olarak belli değildir. Takip sıklığına hastalığın şiddetine göre karar vermek uygundur. Fazla kilolu ve obez çocuklarda sık aralıklı vizitlerin, amaçlanan kilo kaybına ulaşma ve sürdürülmesinde etkili olduğu ortaya konmuştur (309,310). Pediatrik NAFLD, özellikle dislipidemi olmak üzere KVH risk faktörleri ile sıklıkla ilişkilidir (311). NAFLD olan çocuklarda sık olarak erken ateroskleroz bulguları söz konusudur (312,313). NASPGHAN kılavuzunda, NAFLD olan çocukların tanı esnasında ve periyodik olarak dislipidemi açısından taranması önerilmiş ancak dislipidemi tedavisi konusunda bir öneride bulunulmamıştır (274). NAFLD olan çocuklar, NAFLD olmayan obez çocuklara göre daha yüksek oranda hipertansiyon riski altında olup bu risk zaman içinde de sebat etmektedir (314). Kılavuzlar fazla kilolu ve obez çocukların hipertansiyon yönünden takip ve tedavisini önermektedir (315). NAFLD olan çocuklarda prediyabet ve T2DM prevalansı üzerine çalışmalar sınırlıdır. Karaciğer biyopsisi ile NAFLD tanısı

alan çocuklarda yapılan bir çalışmada, prediyabet ve diyabeti olan çocuklarda NASH olma olasılığının daha fazla olduğu saptanmıştır (316). Başka bir çalışmada ise, MR ile belirlenen hepatik yağ içeriğinin artışıyla birlikte prediyabet ve MetS prevalansının arttığı saptanmıştır (317). Diğer bir çalışmada ise çocuklarda glukoz ve insülin duyarlılığı göstergelerinin bazal hepatik yağ içeriği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (318). NASPGHAN kılavuzunda, NAFLD olan çocukların tanı esnasında ve sonrasında en az yılda bir kez açlık serum glukoz düzeyi veya HbA1c düzeyi ile takip edilmesi, bu test değerleri prediyabetik düzeyde ise glukoz tolerans testi yapılması önerilmiştir (274).

—« BÖLÜM VI »—

ÖNLEYİCİ STRATEJİLER ve SAĞLIK POLİTİKALARI

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) güncel verilerine göre 2008 yılında ülkemizde kilolu ve obez bireylerin nüfusa oranı %32 ve %15 iken 2019 yılında bu oranlar artış göstererek sırasıyla %35 ve %21'e yükselmiştir.

NAFLD tanısı alanların ortanca yaşlarının 55 yaş olduğu, hastaların %40'nın 35-55 yaş gibi oldukça verimli yıllarında tanı aldıkları, 35 yaş altı bireylerin oranının yaklaşık %9 olduğu ve tanı aldıktan sonra yaklaşık 2.6 yıl takip yapıldığı bilinmektedir (319). Bu hastaların NAFLD tanısı aldıktan sonra hastane ziyaretleri artmakta, bu ziyaret artışı birincil sağlık merkezlerinden başlayıp gastroenteroloji, endokrin ve kardiyoloji başta olmak üzere diğer tüm kliniklere yansımaktadır. Bu hastaların ilk tanı maliyetleri oldukça yüksek olmaktadır. Ülkemizde NAFLD'nin hastalık yükü ve maliyet çalışmaları maalesef oldukça sınırlıdır. ABD'de, yıllık tıbbi maliyetin yaklaşık 100 milyar dolarının (60 milyon hasta, hasta başına 1613 dolar) NAFLD'dan kaynaklandığı düşünülmektedir (319,320). Avrupa ülkelerinde ise yıllık tıbbi maliyetinin 35 milyar eurosu (50 milyon hasta, hasta başına 354-1163 euro) NAFLD'dan kaynaklanmaktadır (320). Maliyetler beklendiği şekilde en yüksek 45-65 yaş grubundadır. Doğrudan sağlık harcamaları dışında toplumsal ve ekonomik maliyetler dahil edildiğinde hastalığın getirdiği yük önemli ölçüde daha da artmaktadır. Yapılan çalışmalara göre NAFLD, NASH ve ilerlemiş karaciğer hastalarının yılda ortalama olarak sırasıyla 2.9, 4.2 ve 4.4 kez hastaneye başvurdukları görülmektedir. Bu hastaların yıllık sağlık harcamalarının; ilerlemiş karaciğer hastalığı olmayanlarda 10 576 euro, sirozlu hastalarda 19 681 euro, HSK gelişenlerde 26 220 euro iken karaciğer nakline gidenlerde 65 137 euro gibi değerlerde olduğu bildirilmektedir (321). Ayrıca bu hastalarda diyabet, hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler komorbiditelerin de çok sık görülmesi nedeniyle hastalık yükü daha da artmaktadır. Batılı ülkelerde HCV ilişkili karaciğer nakli endikasyonları azalırken NAFLD ilişkili karaciğer yetmezliği ve nakline kadar ilerleyen olgu sayıları artmaktadır (1-3,261).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 raporuna göre yıllık ölümlerin yaklaşık %71'i bulaşıcı olmayan hastalıklar nedeniyle olmaktadır. Her yıl 30-69 yaş arasındaki yaklaşık 30 milyon insan bu nedenle hayatını kaybetmektedir (322). COVID-19'un tüm dünyayı etkilemesini takiben bireylerin yaşam şartları değişmiş, evde kalma süreleri artmış, fiziksel aktiviteler azalmış, COVID-19 dışı sağlık hizmeti sunumunda aksamalar ve ertelemeler olmuştur. Sokağa çıkma kısıtlaması, kronik hastalıkların tanı, tedavilerindeki aksamalar, psikolojik stress, kaygıdaki artış, beslenme profilindeki değişimler süreci olumsuz etkilemiştir. Aynı şekilde çocukluk dönemindekilerin fiziksel aktivitelerindeki azalma, okuldan uzaklaşma, sosyal faaliyetlerin azalması, bilgisayar başı geçen zamanın artması bu yaş grubunda obezite ve ilişkili hastalıkların insidansını yakın gelecekte olumsuz etkileyecektir. Gıda Takviyesi ve Beslenme Derneği (GTBD) tarafından yapılan "Gıda Takviyesi Kullanımı ve Beslenme Alışkanlıkları Ölçümü" anketine göre, COVID-19 pandemi sürecinde gıda takviyeleri kullanımı artmıştır. Gıda satış analizlerine bakıldığında, bu pandemi döneminde beslenme şeklinde de değişim olduğu görülmektedir. Bu durumun ülkemizde, günümüzde ve ilerleyen dönemde giderek artarak, sağlık harcamalarında önemli bir kalem olarak yer alacağı görülmektedir.

- Yaşam tarzı değişimi, beslenme alışkanlıklarında bozulma, kontrolsüz ve bilinçsiz takviye ve ilaç kullanımları NAFLD sürecini olumsuz etkilemektedir.
- NAFLD konusunda maliyet etkin tarama programlarının belirlenmesi, erken tanı metodlarının oluşturulması, etkinlik ve etkililik analizlerinin yapılması NAFLD konusunda önleyici stratejiler ve sağlık politikaları geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir.

—« SONUÇ »—

NAFLD, önemli miktarda alkol kullanımı olmaksızın karaciğerde anormal derecede yağ birikimi ile karakterize olan, pediatrik ve erişkin popülasyonda görülme sıklığı giderek artan bir karaciğer hastalığıdır. NAFLD obez, T2DM, MetS ve IR olanlarda daha sık görülmekte olup, bu bireyler NAFLD yönünden mutlaka değerlendirilmelidir. Abdomen USG tanı ve taramada ilk kullanılacak metottur. Fibroscan ve MR görüntüleme erişimi mümkünse tercih edilir. Karaciğer biyopsisi, günümüzde yağlanma ve SH ayırımını, fibrozis varsa evrenmesini en doğru şekilde yapmaktadır. NASH ilerleyici bir hastalıktır, eşlik eden metabolik hastalıklar progresyonu hızlandırmaktadır. Diyet, egzersiz ve eşlik eden metabolik bozuklukların düzeltilmesi günümüzde NAFLD tedavisinde en etkin yaklaşımdır.

KAYNAKLAR

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012;142:1592-609.
5. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73:202-9.
6. Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999-2014.
7. Demirtaş CÖ, Yılmaz Y. Metabolic-associated Fatty Liver Disease: Time to integrate ground-breaking new terminology to our clinical practice? *Hepatology Forum* 2020;3:79-81.
8. Yılmaz Y, Byrne CD, Musso G. A single-letter change in an acronym: signals, reasons, promises, challenges, and steps ahead for moving from NAFLD to MAFLD. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;15:345-52.
9. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2019;69:2672-82.
10. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: A review. *JAMA* 2020;323:1175-83.
11. Yılmaz Y, Yılmaz N, Ateş F, Karakaya F, Gökcan H, et al. The prevalence of metabolic associated fatty liver disease in the Turkish population: A multicenter study. *Hepatology Forum* 2021;2:37-42.
12. Marchesini G, Mazzotti A. NAFLD incidence and remission: only a matter of weight gain and weight loss? *J Hepatol* 2015;62:15-7.
13. Satman IKS, Salman S, Sengul A, Sargin M, Karsıdag K, et al. Defining a population-specific waist circumference in Turkish population. In: 89th Annual Meeting ENDO 07, June 2-5, 2007, Toronto, Canada.
14. Dincceg N Sİ, Kalaca S, Omer B, Karsıdag K, Yılmaz T, et al; TURDEP-II Study Group. The prevalence of the metabolic syndrome is comparable using the nation-specific IDF, WHO and NECP-ATP III criteria in Turkey. In: 47th EASD Annual Meeting. Lisbon, Portugal *Diabetologia Diabetologia* 2011. p. 2544.
15. Kaya E, Yılmaz Y. Türkiye’de ve dünyada nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı epidemiyolojisi. In: Sonsuz A, ed. *Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı*. 1. Baskı, Ankara. *Türkiye Klinikleri* 2019;1-7.
16. Sheth SG, Chopra S. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults. In: *UpToDate, Post TW (Ed): UpToDate, Waltham, MA;2020*.
17. 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.
18. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;49:608-12.
19. Soderberg C, Stal P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010;51:595-602.
20. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut* 2020;69:1691-705.
21. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ* 2011;343:d6891.
22. Younossi Z, Henry L. Contribution of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease to the burden of liver-related morbidity and mortality. *Gastroenterology* 2016;150:1778-85.
23. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;65:1557-65.

24. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: A multi-national cohort study. *Gastroenterology* 2018;155:443-57.e17.
25. Castera L. Non-invasive tests for liver fibrosis in NAFLD: Creating pathways between primary healthcare and liver clinics. *Liver Intern* 2020;S1:77-81.
26. Tovo CV, Villela-Nogueira CA, Leite NC, Panke CL, Port GZ, et al. Transient hepatic elastography has the best performance to evaluate liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol* 2019;18:445-9.
27. Mustapic S, Ziga S, Matic V, Bokun T, Radic B, et al. Ultrasound grade of liver steatosis is independently associated with the risk of metabolic syndrome. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018;2018:8490242.
28. Reddy YK, Marella HK, Jiang Y, Ganguli S, Snell P, et al. Natural history of non-alcoholic fatty liver disease: A study with paired liver biopsies. *J Clin Exp Hepatol* 2020;10:245-54.
29. Sanyal AJ, Harrison SA, Ratzliff V, Abdelmalek MF, Diehl AM, et al. The natural history of advanced fibrosis due to nonalcoholic steatohepatitis: Data from the simtuzumab trials. *Hepatology* 2019;70:1913-27.
30. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, et al; LIDO Study Group. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2013;59:550-6.
31. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004;53:750-5.
32. Valenti L, Dongiovanni P, Fargion S. Diagnostic and therapeutic implications of the association between ferritin level and severity of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:3782-6.
33. Dongiovanni P, Donati B, Fares R, Lombardi R, Mancina RM, et al. PNPLA3 I148M polymorphism and progressive liver disease. *World J Gastroenterol* 2013;19:6969-78.
34. Severson TJ, Besur S, Bonkovsky HL. Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: A systematic clinical review. *World J Gastroenterol* 2016;22:6742-56.
35. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med* 2020;17:e1003100.
36. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:793-801.
37. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015;62(Suppl 1):S47-64.
38. Tsochatzis E, Coilly A, Nadalin S, Levitsky J, Tokat Y, et al. International liver transplantation consensus statement on end-stage liver disease due to nonalcoholic steatohepatitis and liver transplantation. *Transplantation* 2019;103:45-56.
39. Alswat KA, Fallatah HI, Al-Judaibi B, Elsiesy HA, Al-Hamoudi WK, et al. Position statement on the diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Saudi Med J* 2019;40:531-40.
40. Wong VW, Chan WK, Chitturi S, Chawla Y, Dan YY, et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:70-85.
41. Jegatheesan P, De Bandt JP. Fructose and NAFLD: The Multifaceted Aspects of Fructose Metabolism. *Nutrients* 2017;9:230.
42. Yilmaz Y. Review article: fructose in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1135-44.
43. Williams R, Alexander G, Armstrong I, Baker A, Bhala N, et al. Disease burden and costs from excess alcohol consumption, obesity, and viral hepatitis: fourth report of the Lancet Standing Commission on Liver Disease in the UK. *Lancet* 2018;391:1097-107.
44. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42:44-52.
45. Lai LL, Wan Yusoff WNI, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, et al. Screening for non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus using transient elastography. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:1396-403.
46. Ma J, Hwang SJ, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol* 2017;66:390-7.
47. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis* 2013;230:258-67.
48. Velarde-Ruiz Velasco JA, Garcia-Jimenez ES, Garcia-Zermeno KR, Morel-Cerda EC, Aldana-Ledesma JM, et al. Extrahepatic complications of non-alcoholic fatty liver disease: Its impact beyond the liver. *Rev Gastroenterol Mex* 2019;84:472-81.
49. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-49.

50. Whitsett M, Wilcox J, Yang A, Zhao L, Rinella M, et al. Atrial fibrillation is highly prevalent yet undertreated in patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2019;39:933-40.
51. VanWagner LB, Wilcox JE, Ning H, Lewis CE, Carr JJ, et al. Longitudinal association of non-alcoholic fatty liver disease with changes in myocardial structure and function: The CARDIA Study. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014279.
52. Markus MR, Baumeister SE, Stritzke J, Dorr M, Wallaschofski H, et al. Hepatic steatosis is associated with aortic valve sclerosis in the general population: the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1690-5.
53. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69:939.
54. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
55. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1376-414.
56. Golabi P, Fukui N, Paik J, Sayiner M, Mishra A, Younossi ZM. Mortality risk detected by atherosclerotic cardiovascular disease score in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun* 2019;3:1050-60.
57. Pisetta C, Chille C, Pelizzari G, Pigozzi MG, Salvetti M, et al. Evaluation of cardiovascular risk in patient with primary non-alcoholic fatty liver disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2020;27:321-30.
58. Athyros VG, Giouleme O, Ganotakis ES, Elisaf M, Tziomalos K, et al. Safety and impact on cardiovascular events of long-term multifactorial treatment in patients with metabolic syndrome and abnormal liver function tests: a post hoc analysis of the randomised ATTEMPT study. *Arch Med Sci* 2011;7:796-805.
59. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010;376:1916-22.
60. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019;321:277-87.
61. VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, Carr JJ, Lima JA, Lewis CE, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology* 2015;62:773-83.
62. Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis* 2014;64:638-52.
63. Targher G, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:297-310.
64. Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Kawamura Y, et al. The development of chronic kidney disease in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Intern Med* 2011;50:1081-7.
65. Yasui K, Sumida Y, Mori Y, Mitsuyoshi H, Minami M, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. *Metabolism* 2011;60:735-9.
66. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Zoppini G, Chonchol M. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2166-71.
67. Kipidou S, Liava C, Kalogirou M, Akriviadis E, Sinakos E. Chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: What the Hepatologist should know? *Ann Hepatol* 2020;19:134-44.
68. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1):S1-266.
69. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int* 2014;85:49-61.
70. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
71. Murphree DD, Thelen SM. Chronic kidney disease in primary care. *J Am Board Fam Med* 2010;23:542-50.
72. Yilmaz Y, Alahdab YO, Yonal O, Kurt R, Kedrah AE, et al. Microalbuminuria in nondiabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. *Metabolism* 2010;59:1327-30.
73. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11:e1001680.

74. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. *Gut* 2020;gutjnl-2020-323082.
75. Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:739-52.
76. Yilmaz Y, Kani HT, Demirtas CO, Kaya E, Sapmaz AF, et al. Growing burden of nonalcoholic fatty liver disease in Turkey: A single-center experience. *Turk J Gastroenterol* 2019;30:892-8.
77. Akyuz U, Yesil A, Yilmaz Y. Characterization of lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: potential role of high hemoglobin levels. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:341-6.
78. Uslusoy HS, Nak SG, Gulden M. Noninvasive predictors for liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *World J Hepatol* 2011;3:219-27.
79. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med* 2008;168:1617-24.
80. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2569-75.
81. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998;47:699-713.
82. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:319-27.
83. Wei JL, Leung JC, Loong TC, Wong GL, Yeung DK, et al. Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese patients: A population study using proton-magnetic resonance spectroscopy. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1306-14; quiz 1315.
84. Hu X, Huang Y, Bao Z, Wang Y, Shi D, et al. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in Shanghai work-units. *BMC Gastroenterol* 2012;12:123.
85. Chan WK, Treeprasertsuk S, Imajo K, Nakajima A, Seki Y, et al. Clinical features and treatment of nonalcoholic fatty liver disease across the Asia Pacific region-the GO ASIA initiative. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:816-25.
86. Albhaisi S, Chowdhury A, Sanyal AJ. Non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals. *JHEP Rep* 2019;1:329-41.
87. Duarte SMB, Stefano JT, Miele L, Ponziani FR, Souza-Basqueira M, et al. Gut microbiome composition in lean patients with NASH is associated with liver damage independent of caloric intake: A prospective pilot study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28:369-84.
88. Yun Y, Kim HN, Lee EJ, Ryu S, Chang Y, et al. Fecal and blood microbiota profiles and presence of nonalcoholic fatty liver disease in obese versus lean subjects. *PLoS One* 2019;14:e0213692.
89. Feldman A, Eder SK, Felder TK, Kedenko L, Paulweber B, et al. Clinical and Metabolic characterization of lean Caucasian subjects with non-alcoholic fatty liver. *Am J Gastroenterol* 2017;112:102-10.
90. Li C, Guo P, Okekunle AP, Ji X, Huang M, et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease patients had comparable total caloric, carbohydrate, protein, fat, iron, sleep duration and overtime work as obese non-alcoholic fatty liver disease patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:256-62.
91. Sharp KPH, Schultz M, Coppel KJ. Is non-alcoholic fatty liver disease a reflection of what we eat or simply how much we eat? *JGH Open* 2018;2:59-74.
92. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-23.
93. Margariti A, Deutsch M, Manolakopoulos S, Tiniakos D, Papatheodoridis GV. The severity of histologic liver lesions is independent of body mass index in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:280-6.
94. Dela Cruz A BE, George J, Day C. Characteristics and long-term prognosis of lean patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014;146:S909.
95. Leung JC, Loong TC, Wei JL, Wong GL, Chan AW, et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients. *Hepatology* 2017;65:54-64.
96. Sookoian S, Pirola CJ. Systematic review with meta-analysis: the significance of histological disease severity in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:16-25.
97. Wang AY, Dhaliwal J, Mouzaki M. Lean non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr* 2019;38:975-81.
98. Bernhardt P, Kratzer W, Schmidberger J, Graeter T, Gruener B; EMIL Study Group. Laboratory parameters in lean NAFLD: comparison of subjects with lean NAFLD with obese subjects without hepatic steatosis. *BMC Res Notes* 2018;11:101.

99. Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stal P, et al. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: A long-term follow-up study. *Hepatology* 2018;2:48-57.
100. Weinberg EM, Trinh HN, Firpi RJ, Bhamidimarri KR, Klein S, et al. Lean Americans with nonalcoholic fatty liver disease have lower rates of cirrhosis and co-morbid diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol Epub* 2020 Jul 3.
101. Hirose S, Matsumoto K, Tatemichi M, Tsuruya K, Anzai K, et al. Nineteen-year prognosis in Japanese patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: Lean versus overweight patients. *PLoS One* 2020;15:e0241770.
102. Hamurcu Varol P, Kaya E, Alphan E, Yilmaz Y. Role of intensive dietary and lifestyle interventions in the treatment of lean nonalcoholic fatty liver disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;32:1352-7.
103. Boyle M, Masson S, Anstee QM. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: Cofactors for progressive fatty liver disease. *J Hepatol* 2018;68:251-67.
104. Brunt EM, Ramrakhiani S, Cordes BG, Neuschwander-Tetri BA, et al. Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease. *Mod Pathol* 2003;16:49-56.
105. Choi HSJ, Brouwer WP, Zanjir WMR, de Man RA, Feld JJ, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with liver-related outcomes and all-cause mortality in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2020;71:539-48.
106. Chiang DJ, McCullough AJ. The impact of obesity and metabolic syndrome on alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2014;18:157-63.
107. Ceballos N, Babor TF. Editor's Corner: Binge drinking and the evolving language of alcohol research. *J Stud Alcohol Drugs* 2017;78:488-90.
108. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:1020-6.
109. Chan AW, Wong GL, Chan HY, Tong JH, Yu YH, et al. Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:667-76.
110. Li J, Yang HJ, Yeh ML, Le MH, Le AK, Yeo YH, Dai CY, et al. Association between fatty liver and cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B. *J Infect Dis* 2020 Nov 29;jiaa739. Epub ahead of print.
111. Chan TT, Chan WK, Wong GL, Chan AW, Nik Mustapha NR, Chan SL, Chong CC, et al. Positive Hepatitis B Core Antibody Is Associated With Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2020;115:867-75.
112. Ergenç I, Gokcen P, Adali G, Kani HT, Demirtas CO, et al. High incidence of hepatitis B core antibody positivity in metabolic-associated fatty liver disease-related cirrhosis. *Hepatology Forum* 2021;1:20-5.
113. Patton HM, Patel K, Behling C, Bylund D, Blatt LM, et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004;40:484-90.
114. Paziienza V, Clement S, Pugnale P, Conzelman S, Foti M, et al. The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms. *Hepatology* 2007;45:1164-71.
115. Peleg N, Issachar A, Sneh Arbib O, Cohen-Naftaly M, Harif Y, et al. Liver steatosis is a major predictor of poor outcomes in chronic hepatitis C patients with sustained virological response. *J Viral Hepat* 2019;26:1257-65.
116. Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease--the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:254-69.
117. Yilmaz Y. Systematic review: caspase-cleaved fragments of cytokeratin 18 - the promises and challenges of a biomarker for chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:1103-9.
118. Ajmera V, Perito ER, Bass NM, Terrault NA, Yates KP, et al. Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2017;65:65-77.
119. Adler M, Gulbis B, Moreno C, Evrard S, Verset G, et al. The predictive value of FIB-4 versus FibroTest, APRI, FibroIndex and Forns index to noninvasively estimate fibrosis in hepatitis C and nonhepatitis C liver diseases. *Hepatology* 2008;47:762-3; author reply 763.
120. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, et al; NASH Clinical Research Network. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1104-12.
121. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010;59:1265-9.
122. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-54.
123. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 2017;66:1486-501.
124. Kaya E, Bakır A, Eren F, Yilmaz Y. The utility of noninvasive scores in non-alcoholic fatty liver disease patients with normal and elevated serum transaminases. *Hepatology Forum*. 2020;1:8-13.

125. Alkayyali T, Qutranji L, Kaya E, Bakir A, Yilmaz Y. Clinical utility of noninvasive scores in assessing advanced hepatic fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus: a study in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Diabetol* 2020;57:613-8.
126. Kaya E, Bakir A, Kani HT, Demirtas CO, Keklikkiran C, et al. Simple noninvasive scores are clinically useful to exclude, not predict, advanced fibrosis: A study in Turkish patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver* 2020;14:486-91.
127. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008;47:455-60.
128. Daniels SJ, Leeming DJ, Eslam M, Hashem AM, Nielsen MJ, Krag A, Karsdal MA, et al. ADAPT: An Algorithm Incorporating PRO-C3 Accurately Identifies Patients With NAFLD and Advanced Fibrosis. *Hepatology* 2019;69:1075-86.
129. Boyle M, Tiniakos D, Schattenberg JM, Ratziu V, Bugianessi E, et al. Performance of the PRO-C3 collagen neo-epitope biomarker in non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep* 2019;1:188-98.
130. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:740-51.
131. Eren F, Kaya E, Yilmaz Y. Accuracy of Fibrosis-4 index and non-alcoholic fatty liver disease fibrosis scores in metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease according to body mass index: failure in the prediction of advanced fibrosis in lean and morbidly obese individuals. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020 Sep 23. Online ahead of print.
132. Yigit B, Boyle M, Ozler O, Erden N, Tutucu F, et al. Plasma cell-free DNA methylation: a liquid biomarker of hepatic fibrosis. *Gut* 2018;67:1907-8.
133. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011;54:1082-90.
134. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology* 2010;256:640-7.
135. Cui J, Heba E, Hernandez C, Haufe W, Hooker J, et al. Magnetic resonance elastography is superior to acoustic radiation force impulse for the Diagnosis of fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: A prospective study. *Hepatology* 2016;63:453-61.
136. Cassinotto C, Boursier J, de Ledinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016;63:1817-27.
137. de Ledinghen V, Wong GL, Vergniol J, Chan HL, Hiriart JB, et al. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:848-55.
138. Yilmaz Y, Yesil A, Gerin F, Ergelen R, Akin H, et al. Detection of hepatic steatosis using the controlled attenuation parameter: a comparative study with liver biopsy. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:611-6.
139. Gu Q, Cen L, Lai J, Zhang Z, Pan J, et al. A meta-analysis on the diagnostic performance of magnetic resonance imaging and transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Clin Invest* 2021;51:e13446.
140. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA, et al. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1307-12.
141. Rogier J, Rouillet S, Cornelis F, Biais M, Quinart A, et al. Noninvasive assessment of macrovesicular liver steatosis in cadaveric donors based on computed tomography liver-to-spleen attenuation ratio. *Liver Transpl* 2015;21:690-5.
142. Gu J, Liu S, Du S, Zhang Q, Xiao J, et al. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2019;29:3564-73.
143. Tang A, Desai A, Hamilton G, Wolfson T, Gamst A, et al. Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology* 2015;274:416-25.
144. Noureddin M, Lam J, Peterson MR, Middleton M, Hamilton G, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatology* 2013;58:1930-40.
145. Middleton MS, Heba ER, Hooker CA, Bashir MR, Fowler KJ, et al. Agreement between magnetic resonance imaging proton density fat fraction measurements and pathologist-assigned steatosis grades of liver biopsies from adults with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2017;153:753-61.
146. Singh S, Venkatesh SK, Loomba R, Wang Z, Sirlin C, et al. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a diagnostic accuracy systematic review and individual participant data pooled analysis. *Eur Radiol* 2016;26:1431-40.
147. Brunt EM, Wong VW, Nobili V, Day CP, Sookoian S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15080.
148. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-74.

149. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2014;20:15539-48.
150. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology* 2012;56:1751-9.
151. Drescher HK, Weiskirchen S, Weiskirchen R. Current status in testing for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Cells* 2019;8:845.
152. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 2012;32:3-13.
153. Wang L, Shuangni Yu, Chan AWH. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Dig Dis.* 2016;2:1.
154. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-21.
155. Bedossa P, Arola J, Davies S, Gouw AS, Guido M, et al. The EPoS staging system is a reproducible 7-tier fibrosis score for NAFLD adapted both to glass slides and digitized images (e-slides). *J Hepatol* 2018;68:S553.
156. Bedossa P; FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;60:565-75.
157. Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2017;37(Suppl 1):85-9.
158. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, et al; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-85.
159. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
160. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer* 2007;97:1005-8.
161. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, Fedirko V, Jenab M, et al. Abdominal obesity, weight gain during adulthood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort. *Int J Cancer* 2013;132:645-57.
162. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: A systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:369-80.
163. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, et al. Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014;60:110-7.
164. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatology* 2011;53:1020-2.
165. Reig M, Gambato M, Man NK, Roberts JP, Victor D, et al. Should patients with NAFLD/NASH be surveyed for HCC? *Transplantation* 2019;103:39-44.
166. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1342-59.
167. Kim GA, Lee HC, Choe J, Kim MJ, Lee MJ, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol* 2018;68:140-6.
168. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, Rinella ME, Bugianesi E, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology* 2018;68:349-60.
169. Loomba R, Lim JK, Patton H, El-Serag HB. AGA clinical practice update on screening and surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Expert Review. *Gastroenterology* 2020;158:1822-30.
170. Mittal S, Sada YH, El-Serag HB, Kanwal F, Duan Z, et al. Temporal trends of nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma in the veteran affairs population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:594-601.
171. Younes R, Bugianesi E. Should we undertake surveillance for HCC in patients with NAFLD? *J Hepatol* 2018;68:326-34.
172. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, Lee E, Hui JM, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: An international collaborative study. *Hepatology* 2011;54:1208-16.
173. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, et al. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: A study in the SEER-Medicare Database. *Hepatology* 2011;54:463-71.
174. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan ZG, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States veterans is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:124-31.

175. Liu YL, Patman GL, Leathart JBS, Piguet AC, Burt AD, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C > G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014;61:75-81.
176. Berna G, Romero-Gomez M. The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Liver Int* 2020;40(Suppl 1):102-8.
177. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-78.e365; quiz e314-365.
178. Aller R, Siguenza R, Pina M, Laserna C, Antolin B, et al. Insulin resistance is related with liver fibrosis in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease proven biopsy and Mediterranean diet pattern as a protective factor. *Endocrine* 2020;68:557-63.
179. Cai H, Qin YL, Shi ZY, Chen JH, Zeng MJ, et al. Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2019;19:219.
180. Yesil A, Yilmaz Y. Review article: coffee consumption, the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1038-44.
181. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;392:1015-35.
182. Theodoridis X, Grammatikopoulou MG, Petalidou A, Kontonika SM, Potamianos SP, et al. A systematic review of medical nutrition therapy guidelines for liver cirrhosis: Do we agree? *Nutr Clin Pract* 2020;35:98-107.
183. Purnak T, Yilmaz Y. Liver disease and malnutrition. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:619-29.
184. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:430-41.
185. Moss O. Nutrition priorities: Diet recommendations in liver cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2019;14:146-8.
186. Perdomo CM, Fruhbeck G, Escalada J. Impact of nutritional changes on nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2019;11:677.
187. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, et al; American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1334-59.
188. Wang ST, Zheng J, Peng HW, Cai XL, Pan XT, et al. Physical activity intervention for non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2020;20:66.
189. Orci LA, Gariani K, Oldani G, Delaune V, Morel P, et al. Exercise-based Interventions for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis and Meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1398-411.
190. Zhang HJ, He J, Pan LL, Ma ZM, Han CK, et al. Effects of moderate and vigorous exercise on nonalcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:1074-82.
191. Stoica RA, Ștefan DS, Rizzo M, Suceveanu AI, Suceveanu AP, et al. Metformin indications, dosage, adverse reactions, and contraindications. In: Stoian AMP RM, eds, editor. *Metformin*. Rijeka: IntechOpen; 2020.
192. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2013;1:57-64.
193. Said A, Akhter A. Meta-analysis of randomized controlled trials of pharmacologic agents in non-alcoholic steatohepatitis. *Ann Hepatol* 2017;16:538-47.
194. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, Kim WR, Roberts RO, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology* 2014;60:2008-16.
195. Koenen TB, Tack CJ, Kroese JM, Hermus AR, Sweep FC, et al. Pioglitazone treatment enlarges subcutaneous adipocytes in insulin-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4453-7.
196. McLaughlin TM, Liu T, Yee G, Abbasi F, Lamendola C, et al. Pioglitazone increases the proportion of small cells in human abdominal subcutaneous adipose tissue. *Obesity* 2010;18:926-31.
197. Kajita K, Mori I, Hanamoto T, Ikeda T, Fujioka K, et al. Pioglitazone enhances small-sized adipocyte proliferation in subcutaneous adipose tissue. *Endocr J* 2012;59:1107-14.
198. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Pioglitazone for advanced fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: New evidence, new challenges. *Hepatology* 2017;65:1058-61.
199. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-307.
200. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176-84.

201. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165:305-15.
202. Portillo-Sanchez P, Bril F, Lomonaco R, Barb D, Orsak B, et al. Effect of pioglitazone on bone mineral density in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A 36-month clinical trial. *J Diabetes* 2019;11:223-31.
203. Bełtowski J, Rachańczyk J, Włodarczyk M. Thiazolidinedione-induced fluid retention: Recent insights into the molecular mechanisms. *PPAR Res* 2013;2013:628628.
204. Zhu Z-N, Jiang Y-F, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone* 2014;68:115-23.
205. Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M, Ohsugi M, Yoshida H, et al. The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. *Sci World Journal* 2012;2012:496453.
206. Mantovani A, Beatrice G, Petracca G, Pampagnin F, Sandri D, Targher G. GLP-1 receptor agonists for NAFLD treatment in patients with and without type 2 diabetes: an updated meta-analysis. *Explor Med* 2020;1:1-108.
207. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-90.
208. Bril F, Biernacki DM, Kalavalapalli S, Lomonaco R, Subbarayan SK, et al. Role of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with Type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2019;42:1481-8.
209. Parikh P, Ingle M, Patel J, Bhate P, Pandey V, et al. An open-label randomized control study to compare the efficacy of Vitamin E versus ursodeoxycholic acid in nondiabetic and noncirrhotic Indian NAFLD patients. *Saudi J Gastroenterol* 2016;22:192-7.
210. Caldwell S. NASH Therapy: omega 3 supplementation, vitamin E, insulin sensitizers and statin drugs. *Clin Mol Hepatol* 2017;23:103-8.
211. Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c5702.
212. Cheng P, Wang L, Ning S, Liu Z, Lin H, et al. Vitamin E intake and risk of stroke: A meta-analysis. *Br J Nutr* 2018;120:1181-8.
213. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
214. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011;306:1549-56.
215. Olkkonen VM. Oxysterols and oxysterol-binding proteins in cellular lipid metabolism. In: *Cellular Lipid Metabolism*. Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 27-71. doi:10.1007/978-3-642-00300-4_2.
216. Pramfalk C, Parini P, Gustafsson U, Sahlin S, Eriksson M. Effects of high-dose statin on the human hepatic expression of genes involved in carbohydrate and triglyceride metabolism. *J Intern Med* 2011;269:333-9.
217. Quist-Paulsen P. Statins and inflammation: an update. *Curr Opin Cardiol* 2010;25:399-405.
218. Gomez-Dominguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteaugudo JA, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemic, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1643-7.
219. Antonopoulos S, Mikros S, Mylonopoulou M, Kokkoris S, Giannoulis G. Rosuvastatin as a novel treatment of non-alcoholic fatty liver disease in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis* 2006;184:233-4.
220. Abel T, Feher J, Dinya E, Eldin MG, Kovacs A. Safety and efficacy of combined ezetimibe/simvastatin treatment and simvastatin monotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Med Sci Monit* 2009;15:MS6-11.
221. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: A histopathological follow-up study. *J Hepatol* 2007;47:135-41.
222. Bril F, Portillo Sanchez P, Lomonaco R, Orsak B, Hecht J, Tio F, Cusi K. Liver Safety of Statins in Prediabetes or T2DM and Nonalcoholic Steatohepatitis: Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:2950-61.
223. FDA. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. In: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-important-safety-label-changes-cholesterol-lowering-statin-drugs>
224. Idzior-Walus B, Sieradzki J, Rostworowski W, Zdzienicka A, Kawalec E, et al. Effects of comiconised fenofibrate on lipid and insulin sensitivity in patients with polymetabolic syndrome X. *Eur J Clin Invest* 2000;30:871-8.
225. Fernandez-Miranda C, Perez-Carreras M, Colina F, Lopez-Alonso G, Vargas C, et al. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2008;40:200-5.
226. Gandhi N, Lenton R, Bhartia M, Abbas A, Raju J, et al. Effect of fibrate treatment on liver function tests in patients with the metabolic syndrome. *Springerplus* 2014;3:14.

227. Borem LMA, Neto JFR, Brandi IV, Lelis DF, Santos SHS. The role of the angiotensin II type I receptor blocker telmisartan in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a brief review. *Hypertens Res* 2018;41:394-405.
228. Santos RA, Ferreira AJ, Verano-Braga T, Bader M. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. *J Endocrinol* 2013;216:R1-R17.
229. Alam S, Abrar M, Islam S, Kamal M, Hasan MJ, et al. Effect of telmisartan and vitamin E on liver histopathology with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, open-label, noninferiority trial. *JGH Open* 2020;4:663-9.
230. Park JG, Mok JS, Han YI, Park TS, Kang KW, et al. Connectivity mapping of angiotensin-PPAR interactions involved in the amelioration of non-alcoholic steatohepatitis by Telmisartan. *Sci Rep* 2019;9:4003.
231. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-8.
232. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rossle M, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010;52:472-9.
233. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1537-43.
234. Musa-Veloso K, Venditti C, Lee HY, Darch M, Floyd S, et al. Systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies on the effectiveness of long-chain omega-3 fatty acids in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Rev* 2018;76:581-602.
235. He XX, Wu XL, Chen RP, Chen C, Liu XG, Wu BJ, Huang ZM. Effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids in non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016;11:e0162368.
236. Zhong S, Fan Y, Yan Q, Fan X, Wu B, Han Y, Zhang Y, et al. The therapeutic effect of silymarin in the treatment of nonalcoholic fatty disease: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e9061.
237. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956-65.
238. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:2184-96.
239. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leheret P, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -delta, induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology* 2016;150:1147-59.e5. Erratum in: *Gastroenterology* 2017;152:2084.
240. Ratziu V, Sanyal A, Harrison SA, Wong VW, Francque S, et al. Cenicriviroc treatment for adults with nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis: Final analysis of the Phase 2b CENTAUR Study. *Hepatology* 2020;72:892-905.
241. Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, Jayakumar S, Caldwell SH, et al. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial. *Hepatology* 2018;67:549-59.
242. Gilead Announces Topline Data From Phase 3 STELLAR-3 Study of Selonsertib in Bridging Fibrosis (F3) Due to Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). In. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2019/4/gilead-announces-topline-data-from-phase-3-stellar-3-study-of-selonsertib-in-bridging-fibrosis-f3-due-to-non-alcoholic-steatohepatitis-nash>
243. Gilead Announces Topline Data From Phase 3 STELLAR-4 Study of Selonsertib in Compensated Cirrhosis (F4) Due to Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2019/2/gilead-announces-topline-data-from-phase-3-stellar-4-study-of-selonsertib-in-compensated-cirrhosis-f4-due-to-non-alcoholic-steatohepatitis-nash>
244. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2019;394:2012-24.
245. Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22:5-13.
246. Daniel S, Soleymani T, Garvey WT. A complications-based clinical staging of obesity to guide treatment modality and intensity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:377-88.
247. ASGE Bariatric Endoscopy Task Force, Sullivan S, Kumar N, Edmundowicz SA, Abu Dayyeh BK, Jonnalagadda SS, Larsen M, et al. ASGE position statement on endoscopic bariatric therapies in clinical practice. *Gastrointest Endosc* 2015;82:767-72.
248. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kita-plar/diger-kitaplar/TBSA-Beslenme-Yayini.pdf> Erişim Tarihi: 05.06.2020.
249. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.

250. Karlsson J, Taft C, Ryden A, Sjostrom L, Sullivan M. Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:1248-61.
251. Carlsson LMS, Sjöholm K, Karlsson C, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, et al. Long-term incidence of microvascular disease after bariatric surgery or usual care in patients with obesity, stratified by baseline glycaemic status: a post-hoc analysis of participants from the Swedish Obese Subjects study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:271-9.
252. IFSO. <https://www.ifso.com/are-you-a-candidate/> Erişim tarihi: 11.08.2020
253. Luo RB, Suzuki T, Hooker JC, Covarrubias Y, Schlein A, et al. How bariatric surgery affects liver volume and fat density in NAFLD patients. *Surg Endosc* 2018;32:1675-82.
254. Yu Y, Klem ML, Kalarchian MA, Ji M, Burke LE. Predictors of weight regain after sleeve gastrectomy: an integrative review. *Surg Obes Relat Dis* 2019;15:995-1005.
255. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2011;54:555-61.
256. Shimizu H, Phuong V, Maia M, Kroh M, Chand B, et al. Bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9:1-6.
257. Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:897-901.
258. Jan A, Narwaria M, Mahawar KK. A systematic review of bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Obes Surg* 2015;25:1518-26.
259. Heimbach JK, Watt KD, Poterucha JJ, Ziller NF, Cecco SD, et al. Combined liver transplantation and gastric sleeve resection for patients with medically complicated obesity and end-stage liver disease. *Am J Transplant* 2013;13:363-8.
260. Lin MY, Tavakol MM, Sarin A, Amirkiai SM, Rogers SJ, et al. Safety and feasibility of sleeve gastrectomy in morbidly obese patients following liver transplantation. *Surg Endosc* 2013;27:81-5.
261. Cholakkeril G, Ahmed A. Alcoholic liver disease replaces hepatitis C virus infection as the leading indication for liver transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1356-8.
262. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Jr, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014;59:1144-65.
263. Golabi P, Bush H, Stepanova M, Locklear CT, Jacobson IM, et al. Liver transplantation (LT) for cryptogenic cirrhosis (CC) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) cirrhosis: Data from the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR): 1994 to 2016. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11518.
264. Haldar D, Kern B, Hodson J, Armstrong MJ, Adam R, et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. *J Hepatol* 2019;71:313-22.
265. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Mijic M, Jakopcic I, Milic S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation - Where do we stand? *World J Gastroenterol* 2018;24:1491-506.
266. Dare AJ, Plank LD, Phillips AR, Gane EJ, Harrison B, et al. Additive effect of pretransplant obesity, diabetes, and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:281-90.
267. Cotter TG, Charlton M. Nonalcoholic steatohepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2020;26:141-59.
268. Germani G, Laryea M, Rubbia-Brandt L, Egawa H, Burra P, et al. Management of recurrent and de novo NAFLD/NASH after liver transplantation. *Transplantation* 2019;103:57-67.
269. Vallin M, Guillaud O, Boillot O, Hervieu V, Scoazec JY, Dumortier J. Recurrent or de novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation: natural history based on liver biopsy analysis. *Liver Transpl* 2014;20:1064-71.
270. Galvin Z, Rajakumar R, Chen E, Adeyi O, Selzner M, et al. Predictors of de novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation and associated fibrosis. *Liver Transpl* 2019;25:56-67.
271. Younossi ZM, Loomba R, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G, et al. Current and future therapeutic regimens for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2018;68:361-71.
272. Suraweera D, Saab EG, Choi G, Saab S. Bariatric surgery and liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2017;13:170-5.
273. Diwan TS, Rice TC, Heimbach JK, Schauer DP. Liver transplantation and bariatric surgery: Timing and outcomes. *Liver Transpl* 2018;24:1280-7.
274. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:319-34.
275. Mann JP, Valenti L, Scorletti E, Byrne CD, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Semin Liver Dis* 2018;38:1-13.

276. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:700-13.
277. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:641-9.
278. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388-93.
279. A-Kader HH, Henderson J, Vanhoesen K, Ghishan F, Bhattacharyya A. Nonalcoholic fatty liver disease in children: a single center experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:799-802.
280. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0140908.
281. Yu EL, Golshan S, Harlow KE, Angeles JE, Durrelle J, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in children with obesity. *J Pediatr* 2019;207:64-70.
282. Braun HA, Faasse SA, Vos MB. Advances in pediatric fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2018;47:949-68.
283. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis* 2014;18:91-112.
284. Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:416-23.
285. Rehm JL, Connor EL, Wolfgram PM, Eickhoff JC, Reeder SB, et al. Predicting hepatic steatosis in a racially and ethnically diverse cohort of adolescent girls. *J Pediatr* 2014;165:319-25.e1.
286. Wiegand S, Keller KM, Robl M, L'Allemand D, Reinehr T, et al; APV-Study Group and the German Competence Network Adipositas. Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16,390 overweight or obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:1468-74.
287. Malespin M, Slesman B, Lau A, Wong SS, Cotler SJ. Prevalence and correlates of suspected nonalcoholic fatty liver disease in Chinese American children. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:345-9.
288. Kong L, Lu Y, Zhang S, Nan Y, Qiao L. Role of nutrition, gene polymorphism, and gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease. *Discov Med* 2017;24:95-106.
289. Brumbaugh DE, Tearse P, Cree-Green M, Fenton LZ, Brown M, et al. Intrahepatic fat is increased in the neonatal offspring of obese women with gestational diabetes. *J Pediatr* 2013;162:930-6.e1.
290. Brumbaugh DE, Friedman JE. Developmental origins of nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res* 2014;75:140-7.
291. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
292. Cioffi CE, Welsh JA, Cleeton RL, Caltharp SA, Romero R, et al. Natural history of NAFLD diagnosed in childhood: A single-center study. *Children (Basel)* 2017;4:34.
293. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009;58:1538-44.
294. Xanthakos S, Lavine JE, Yates KP, Schwimmer JB, Molleston JP, et al. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children receiving standard lifestyle counseling and placebo in NASH Clinical Research Network (CRN) trials. *Hepatology* 2017;66:31A-32A.
295. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:1585-92.
296. Molleston JP, Schwimmer JB, Yates KP, Murray KF, Cummings OW, et al. Histological abnormalities in children with nonalcoholic fatty liver disease and normal or mildly elevated alanine aminotransferase levels. *J Pediatr* 2014;164:707-3.e3.
297. Schwimmer JB, Newton KP, Awai HI, Choi LJ, Garcia MA, et al. Paediatric gastroenterology evaluation of overweight and obese children referred from primary care for suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1267-77.
298. Awai HI, Newton KP, Sirlin CB, Behling C, Schwimmer JB. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:765-73.
299. Nobili V, Alisi A, Vania A, Tiribelli C, Pietrobattista A, et al. The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med* 2009;7:21.
300. Yang HR, Kim HR, Kim MJ, Ko JS, Seo JK. Noninvasive parameters and hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:1525-30.

301. Alkhouri N, Carter-Kent C, Lopez R, Rosenberg WM, Pinzani M, et al. A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:150-5.
302. Alkhouri N, Mansoor S, Giammaria P, Liccardo D, Lopez R, et al. The development of the pediatric NAFLD fibrosis score (PNFS) to predict the presence of advanced fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2014;9:e104558.
303. Tutar E, Akkelle B, Kesici CB, Yilmaz Y, Celikel CA, et al. The correlation between histopathologic steatosis/fibrosis and various non-invasive imaging and blood fibrosis indicators in children with NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(Suppl 2):646A.
304. Mansoor S, Collyer E, Alkhouri N. A comprehensive review of noninvasive liver fibrosis tests in pediatric nonalcoholic Fatty liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2015;17:23.
305. Shah J, Okubote T, Alkhouri N. Overview of updated practice guidelines for pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2018;14:407-14.
306. Kleiner DE, Makhlof HR. Histology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults and children. *Clin Liver Dis* 2016;20:293-312.
307. Dezsöfi A, Baumann U, Dhawan A, Durmaz O, Fischler B, et al. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:408-20.
308. Crespo M, Lappe S, Feldstein AE, Alkhouri N. Similarities and differences between pediatric and adult nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2016;65:1161-71.
309. DeVore S, Kohli R, Lake K, Nicholas L, Dietrich K, et al. A multidisciplinary clinical program is effective in stabilizing BMI and reducing transaminase levels in pediatric patients with NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:119-23.
310. Svetkey LP, Stevens VJ, Brantley PJ, Appel LJ, Hollis JF, et al. Comparison of strategies for sustaining weight loss: the weight loss maintenance randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1139-48.
311. Nobili V, Alkhouri N, Bartuli A, Manco M, Lopez R, et al. Severity of liver injury and atherogenic lipid profile in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res* 2010;67:665-70.
312. Pacifico L, Anania C, Martino F, Cantisani V, Pascone R, et al. Functional and morphological vascular changes in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:1643-51.
313. Gokce S, Atbinici Z, Aycan Z, Cinar HG, Zorlu P. The relationship between pediatric nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk factors and increased risk of atherosclerosis in obese children. *Pediatr Cardiol* 2013;34:308-15.
314. Schwimmer JB, Zepeda A, Newton KP, Xanthakos SA, Behling C, et al. Longitudinal assessment of high blood pressure in children with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2014;9:e112569.
315. Barlow SE, Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120(Suppl 4):S164-92.
316. Newton KP, Hou J, Crimmins NA, Lavine JE, Barlow SE, et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Prevalence of prediabetes and Type 2 Diabetes in children with nonalcoholic fatty liver disease. *JAMA Pediatr* 2016;170:e161971.
317. Cali AM, De Oliveira AM, Kim H, Chen S, Reyes-Mugica M, et al. Glucose dysregulation and hepatic steatosis in obese adolescents: is there a link? *Hepatology* 2009;49:1896-903.
318. Kim G, Giannini C, Pierpont B, Feldstein AE, Santoro N, et al. Longitudinal effects of MRI-measured hepatic steatosis on biomarkers of glucose homeostasis and hepatic apoptosis in obese youth. *Diabetes Care* 2013;36:130-6.
319. Allen AM, Van Houten HK, Sangaralingham LR, Talwalkar JA, McCoy RG. Healthcare cost and utilization in nonalcoholic fatty liver disease: real-world data from a large US claims database. *Hepatology* 2018; 68: 2230-8.
320. Yonoussi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology* 2016;64:1577-86.
321. Ting J, et al. High cost of advanced nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH) revealed but screening high-risk patients may not be cost effective EASL 2019. <https://2019.ilc-congress.eu/press-release/high-cost-of-advanced-non-alcoholic-fatty-liver-disease-non-alcoholic-steatohepatitis-nafl-d-nash-revealed-but-screening-high-risk-patients-may-not-be-cost-effective/>
322. WHO 2020. COVID-19 significantly impacts health services for noncommunicable diseases." from COVID-19 significantly impacts health services for noncommunicable diseases. <https://www.who.int/news/item/01-06-2020-covid-19-significantly-impacts-health-services-for-noncommunicable-diseases>





ANKARA-2021