

NASH

ÇALIŞTAYI SONUÇ RAPORU

2018

KÜNYE

ISBN: 978-975-98038-7-2

Tasarım Uygulama ve Yayına Hazırlık

AdrH Pozitif Reklam ve İletişim Hizmetleri

Tel: 0212 213 11 56

e-posta: info@adrhpozitif.com

Görsel Yönetmen

Halis Çalışkan

Baskı

Elit Ofset Ambalaj Sanayi ve Tic. A.Ş.

İkitelli OSB Mah. İpkas Sanayi Sitesi

B Blok Sokak No: 5-6

34306 Başakşehir - İSTANBUL

Tel: 0212 549 88 60 Pbx

Faks: 0212 549 88 65

info@elitofset.com • www.elitofset.com

Baskı Tarihi

1. Baskı Şubat 2018

Telif Hakkı

NASH Çalıştayı Sonuç Raporu 2018, Türkiye Diyabet Vakfı'nın yayınıdır. Tüm hakları saklıdır. Türkiye'deki dağıtım hakkı ve yetkisi sadece Türkiye Diyabet Vakfı'na aittir. Önceden Türkiye Diyabet Vakfı'nın yazılı izni olmaksızın kopyalanamaz, çoğaltılamaz ve tanıtım amaçlı bile alıntı yapılamaz.

© Türkiye Diyabet Vakfı

Merkez Mah. Abide-i Hürriyet Cad. No: 64/66 Şişli / İstanbul

Tel: 0212 296 05 04 Fax: 0212 296 85 50

Geçen yüzyılın 2. yarısından günümüze obezite, insülin direnci ve diyabetin bir salgın şeklinde tüm dünyayı etkilemesi ile buna paralel olarak nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) görülme sıklığı da başlıca batı ülkeleri olmak üzere tüm dünyada giderek artmaktadır. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı sıklığı son 20 yılda iki katına çıkarken, diğer kronik karaciğer hastalıklarının prevalansı değişmemiş ya da azalmıştır. Halen NAFLD en sık karşımıza çıkan kronik karaciğer hastalığıdır. Buna bağlı olarak da önümüzdeki yıllarda NAFLD'in doğrudan ve dolaylı tıbbi masraflarının %26 oranında artacağı öngörülmektedir. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı her yaş grubunda, ancak en sık obezite ve tip 2 diyabet gelişim riskinin yüksek olduğu 40-50 yaş grubunda karşımıza çıkar. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalıklarının prevalansı ülkeden ülkeye farklılık gösterse de çalışma yapılan ülkelere pediyatrik yaş grubunda yaklaşık %2.6-15; genel popülasyonda %20-30, morbid obezlerde %75-95 olasılıkla karşımıza çıkmaktadır. Etnisite önemlidir. Örneğin ABD'de Hispaniklerde prevalans %45 iken Afrika kökenli Amerikalılarda %23 olarak bildirilmiştir. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalıkları hepatosteatoz, nonalkolik steatohepatitis (NASH), siroz ve primer karaciğer kanseri gibi farklı klinik antiteler ile karakterlidir ve yelpazenin bir ucunda daha benign seyirli hepatosteatoz varken, diğer ucunda ciddi klinik bulgu ve belirtilerle seyirli siroz ve hepatoselüler kanser vardır; NAFLD ile ilişkili siroz geliştikten sonra, primer karaciğer kanserinin yıllık insidansı %1'dir.

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı en çok insülin direnci; obezite ve metabolik sendromla ilişkilendirilmesine karşın kesin nedeni aydınlatılamamıştır ve her hasta için nedenler de kesinlikle aynı değildir. Ancak bilinmesi gereken önemli bir nokta, NASH'ın potansiyel olarak ölümcül bir durum olması; siroza, karaciğer yetmezliğine ve hepatoseliler kansere de ilerleyebileceğidir.

Hastalığın sık karşımıza çıkması, belirgin bir tedavisi ve kanıtı dayalı klinik kılavuzların yokluğu, olumsuz sonuçları ve toplumsal yükü nedeni ile konusunda uzman Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanları ile Gastroenteroloji Uzmanlarının katılımı ile Türkiye Diyabet Vakfı, 24-26 şubat 2017 tarihleri arasında konuya açıklık getirebilmek; hastalıkla başa çıkabilmek amacıyla bir alıştay düzenlemiştir. Elinizdeki kitapçık NAFLD tanı ve tedavisi konusunda yapılan bu çalıştayın zet uzlaşı sonuç raporudur.

Çalıştaya katılan ve kitapçığın hazırlanmasında emeği geçen tüm meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Umarım yararlı olur...

Prof. Dr. Ahmet Kaya

NASH

ÇALIŞTAYI SONUÇ RAPORU

2018

Editör

Prof. Dr. Ahmet Kaya

Yazarlar

Prof. Dr. Ahmet Kaya

Prof. Dr. Fırat Bayraktar

Prof. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü

Prof. Dr. Selçuk Dağdelen

Prof. Dr. Sevim Güllü

Prof. Dr. Zeynep Oşar Siva

İsimler alfabetik olarak sıralanmıştır.

KATILIMCILAR

Abdullah Sonsuz

Adnan Gökçel

Ahmet Çorakçı

Ahmet Kaya

Alpaslan Kemal Tuzcu

Alper Celil Usluoğulları

Alper Sönmez

Ayşe Çıkım Sertkaya

Ayşegül Atmaca

Cavit Çulha

Emre Bozkırlı

Fahri Bayram

Fırat Bayraktar

Hakan Güveli

İbrahim Aslan

İbrahim Şahin

Kadir Öztürk

Kamile Gül

Levent Doğanay

Levent Kebapçılar

Mehmet Ali Eren

M. Temel Yılmaz

Miyase Bayraktar

Mustafa Araz

Mustafa Kulaksızoğlu

Mustafa Ünübol

Neslihan Başçıl Tütüncü

Neşe Ersöz Gülçelik

Nusret Yılmaz

Okan Bakıner

Oya Topaloğlu

Pelin Tütüncüoğlu

Ramazan Gen

Ramazan Sarı

Seda Sancak

Selçuk Dağdelen

Sevim Güllü

Soner Cander

Süleyman Hilmi İpekçi

Tevfik Sabuncu

Tuğrul Purnak

Ümit Akyüz

Yusuf Yılmaz

Zeynep Oşar Siva

İsimler alfabetik olarak sıralanmıştır.

ALKOLE BAĞLI OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

EPİDEMİYOLOJİ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) prevalansı çalışılan grup ve kullanılan tanımlamaya göre değişkenlik göstermektedir. Histolojik olarak tanımlama yapılan çalışmalarda sıklık %20 ila %51 olarak bildirilmiştir. Ultrasonografik (USG) olarak yapılan çalışmalarda değerlendirilen popülasyona göre sıklık %17-%46 arasında bulunmuştur. ABD'de MR spektroskopisi kullanılarak yapılan bir çalışmada genel toplumda sıklık %31 olarak saptanmıştır. Younossi ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde ise global prevalans %25,24 olarak bildirilmiştir. Bu değerlendirmede en yüksek sıklık Orta Doğu ve Güney Amerika'da saptanırken, en düşük sıklık ise Afrika'da gözlenmiştir. Ülkemizde NAFLD sıklığına ilişkin geniş çaplı epidemiyolojik veri bulunmamaktadır. Belirli gruplarda yapılan çalışmalara göre prevalans erişkinlerde %19,8-%42; genç erişkinlerde %10,6-%23,2; çocuklarda ise %6-%11,8 bulunmuştur. Ancak belirli gruplarda sıklık daha yüksek saptanmaktadır: Diyabetli hastalarda (DM) %58, metabolik sendrom (MS) tanısı alanlarda %70 oranında NAFLD bildirilmiştir. Tüm toplum için tahmini prevalansın en az %20 düzeyinde olduğu düşünülmektedir.

Amerika Birleşik Devletlerinde, 64 milyonun üzerinde insanın NAFLD'si vardır ve bu durumun yıllık direk maliyeti yaklaşık 103 milyar dolardır (Hasta başı maliyet 1.613 dolar).

Almanya, Fransa, İtalya ve İngiltere'de yaklaşık 52 milyon hasta yıllık 35 milyar euro maliyetle bulunmaktadır (Hasta başı maliyet 354-1.163 euro).

Maliyetler 45-65 yaşlarındaki hastalarda daha yüksektir. Yüksek toplumsal maliyetler ve hastalıkla bağlantılı komplikasyonlar dahil edildiğinde önemli ölçüde yükselmektedir.

ALKOLE BAĞLI OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Kaynaklar

Arslan N, Buyukgebiz B, Ozturk Y, Cakmakci H. Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia. Turk J Pediatr 2005; 47: 23-7.

Celebi S, Ataseven H, Mengucuk E, Deveci SH, Acik Y, Bahcecioglu IH. Epidemic features of nonalcoholic fatty liver in urban community of Elazığ. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2006;5:41-6.

Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 55 (6);2005-2023, 2012

Demir ME, Aydogan T, Pamukcu M, Ulas T, Eren MA. Ultrasound evaluation of metabolic syndrome patients with hepatosteatosıs. J Clin Exp Invest 2013;4:153-8.

Ersoz G, Ozgen G, Aydın A et al: Liver Disease In Patients With Diabetes Mellitus. Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 1998; 9: 22-7.

Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. J Hepatol. 47(2): 239-44, 2007

Marcos A, Fischer RA, Ham JM, Olzinski AT, Shiffman ML, Sanyal AJ, Luketic VA, Sterling RK, Olbrisch ME, Posner MP. Transplantation 69:2410-2415, 2000

Okur G, Karacaer Z. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in healthy young persons. North Clin Istanbul 3(2); 111-7, 2016

Uyanikoglu A, Coskun M, Binici DN, Ozturk Y. The frequency of hepatosteatosıs in inactive hepatitis b carries. Viral Hepatitis Journal 2011;17:62-5.

ALKOLE BAĞLI OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease—Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology* 64 (1); 73-84, 2016

Yuksel F, Turkkan D, Yuksel I, Kara S, Celik N, Samdancı E. Fatty liver disease in an autopsy series of children and adolescents. *Hippokratia* 2012;16:61-5.

Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 34: 274-285, 2011.

Zobair M. Younossi. The Economic and Clinical Burden of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in the United States and Europe. HEP-1-1237

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

1. TANIM

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkol dışı nedenlere bağlı olarak meydana gelen karaciğer (KC) yağlanmalarını tanımlar. Karaciğer yağlanması radyolojik ve/veya histolojik olarak gösterilebilir; NAFLD tanısının geçerli olabilmesi için, erkeklerde <30 g/gün, kadınlarda <20 g/gün alkol alma koşulu aranmalıdır. NAFLD tanısı düşünülen kişilerde ayırıcı tanıda sadece alkole bağlı karaciğer hastalığı değil; genotip 3 kronik hepatit C, Wilson hastalığı, parenteral beslenme ve kortikosteroidler, amiodarone, methotrexate, tamoxifen, diltizem, valproat ile antiretroviral ilaçlar da düşünülmelidir.

Ayrıca enzim yüksekliği ile karşımıza gelebilecek diğer hastalıklar (kronik viral hepatitler, otoimmün hepatit, primer biliyer kolanjiyopati, hemokromatoz, alfa-1 antitripsin eksikliği, Çölyak hastalığı) dışlanmalıdır.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı basit yağlanma (NAFL), steatohepatit (NASH), siroz ve hepatosellüler kanser (HCC) şeklinde karşımıza çıkabilir. NAFLD histopatolojik olarak kabaca iki alt tipe ayrılır;

- 1 Basit yağlanma:** Hepatosellüler hasar ve fibrozisin olmadığı karaciğer yağlanmasıdır.
- 2 NASH:** Hepatosellüler balonlaşma ve inflamasyonun olduğu, fibrozisin de görülebileceği NAFLD'in bir alt grubudur. NASH hastalığının ilerleyici formu olup, siroz ve HCC ile komplike olabilir.

NAFLD en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır. NAFLD'nin %90-95'i basit yağlanmadır. NAFLD ile ilişkili olan metabolik komorbiditeler arasında insülin direnci (İD) ile ilişkili olan obezite, tip 2 diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon (HT) ve MS bulunmaktadır. NAFLD

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

morbidite ve mortaliteyi artıran bir durumdur. Özellikle kardiyovasküler hastalık (KVH) mortalitenin artmasının yanısıra, kanser ve karaciğer kaynaklı ölüm riskinde de artış söz konusudur. Tüm dünyada NAFLD'ye bağlı karaciğer transplantasyonu gerektiren hasta sıklığı giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde karaciğer transplantasyonunun en sık ikinci nedeni NAFLD'dir. Bu nedenle bu durumun önlenmesi, tanı ve tedavisi önem arz etmektedir.

Seçilen tanı yöntemine göre değişmekle birlikte tüm dünyada genel popülasyonda NAFLD sıklığı %20-30 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde NAFLD'nin genel popülasyondaki sıklığına ilişkin sağlıklı epidemiyolojik veri bulunmamaktadır. Tahmini prevalansın ülke genelinde en az %20 düzeyinde olduğu düşünülmektedir.

2. TANI

Kimler NAFLD için taranmalıdır?

Genel popülasyonun NAFLD açısından taranması önerilmez. Metabolik risk faktörleri varlığında ve insülin direnci durumunda birey araştırılmalıdır. En önemli risk faktörleri tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve obezitedir. Bu grup hastaların NAFLD açısından değerlendirilmesi gelişebilecek siroz ve HCC gibi komplikasyonların önlenmesine yardımcı olabilecektir. Bu nedenle özellikle metabolik sendromlu olgularda NAFLD açısından ileri tetkik yapılması önerilir.

Noninvaziv tanı yöntemleri

Karaciğer biyopsisinin morbidite ve nadir de olsa mortalite riski nedeniyle öncelikli olarak noninvazif yöntemlerle fibrozis riski yüksek olan hastalar belirlenmeli ve biyopsi gerekliliği olmayan hastalar ayırt edilmelidir.

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Tıbbi hikaye ve fizik muayene

Steatoz varlığından ya ultrasonografi ile ya da karaciğer enzim yüksekliği ile şüphelenilir. Böyle bir bireyle karşılaşıldığında detaylı tıbbi hikayenin alınması önemlidir. Hastaların çoğu asemptomatiktir; semptom varsa da genelde nonspesifiktir. NAFLD'den şüphelenilen kişilerde mutlak alkol tüketimi, kronik hepatit C, otoimmün karaciğer hastalığı, Wilson ve hemokromatoz varlığı da sorgulanmalıdır. Ayrıca iyi bir ilaç anamnezi alınmalıdır. Metabolik sendromun özelliklerinin yanısıra NAFLD ile ilişkili olabilecek hipotiroidi, hipogonadizm, polikistik over sendromu (PCOS), hipopituitarizm olasılığı da araştırılmalıdır. Fizik muayenede hepatomegali (%25) tespit edilebilir. Bunun yanısıra obezite, hipertansiyon gibi metabolik sendromun diğer komponentleri de araştırılmalıdır.

Biyokimyasal değerlendirme

Karaciğerdeki yağlanmayı, steatohepatiti ve fibrozisi gösterebilecek güvenilir, özgün, tek bir test yoktur. Yaklaşım daha ziyade birden fazla noninvazif ve invazif yöntemlerin kullanılarak tanıya varılması şeklindedir. Şüphelenilen olguda ilk yapılması gereken biyokimyasal testler ALT, AST'dir. Ancak, bunların normal olması NAFLD'yi dışlamak için yeterli değildir. Diğer tanıya yardımcı biyokimyasal testler; plazma glukozu, GGT, ALP, protrombin zamanı, albümin ve trombosit sayısıdır. Ayırıcı tanıda, serum elektrolitleri ve TSH; otoimmün karaciğer hastalığı ayırıcı tanısı için de otoantikörler bakılmalıdır, tablo-1.

NAFLD'de ALT genellikle 2-5 kat, ALP ve GGT ise 2-3 kat artmıştır, AST/ALT oranı <1 'dir. Ancak ileri fibrozis ve sirotik hastalarda oran 1'in üzerine çıkabilir.

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Tablo-1. NAFLD Değerlendirmesi ve Tanıda Kullanılan Testler

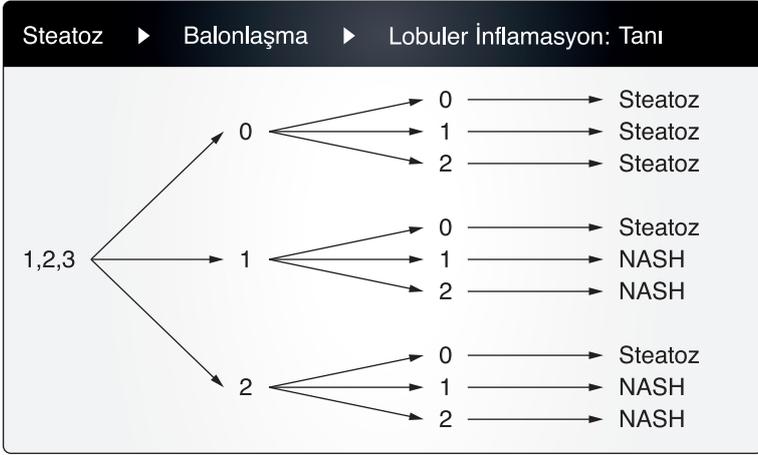
<p>Başlangıç</p> <ul style="list-style-type: none">• DM, HT, KVH özgeçmiş ve soy geçmiş hikaye• BKİ, bel çevresi, ağırlık değişimi• Hepatit B ve C enfeksiyonu• Steatoz ilişkili ilaç kullanımı• ALT, AST, GGT• AKŞ, gerekliyse HbA1c, OGTT, (açlık insülini, HOMA-IR)• Hemogram• Lipid paneli, ürik asid• Ultrasonografi
<p>Genişletilmiş*</p> <ul style="list-style-type: none">• Ferritin, transferrin• Çölyak, tiroid hormon düzeyleri ve PCOS yönünden araştırma• Nadir karaciğer hastalıkları için testler (Wilson, otoimmünite, alfa-1 antitripsin) <p>* Öncelikli olasılık ve klinik değerlendirmeye göre</p>

NAFLD olgularında fibrozis riskinin ortaya koyulabilmesi için geliştirilen bazı skorlama sistemleri bulunmaktadır. Evre 3-4 fibrozis için en sık kullanılan ve geçerliliği onaylanmış skorlama sistemleri NAFLD fibrozis skorlaması ve fibrozis-4'dür (FIB-4). Hepatoloğa yönlendirilecek hastaları belirlemede bu iki skorlama yol göstericidir. NAFLD fibrozis skorlamasında kullanılan parametreler, yaş, BKİ, ALT, AST, trombosit sayısı, prediyabet ve diyabet varlığıdır (www.nafldscore.com). Olgular, ileri evre fibrozis açısından yüksek (>0.676), orta (-1.455-0.676) ve düşük (<-1.455) riskli olarak sınıflandırılır. FIB-4 skorlamasında yaş, ALT, AST ve trombosit sayısı kullanılır (www.gihep.com). FIB-4 skorunun <1.45 olmasının ileri fibrozis açısından negatif prediktif değeri %90'dır,

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

>3.25 olması durumunda ise özgünlük %97, pozitif prediktif değer %65'dir. Sonuçta her iki testte de fibrozis riski düşük çıkan hastaların ileri incelenmesine gerek yoktur.

Sitokeratin-18 fragmanı (M30 apoptosense ELISA), hepatosit apoptozunu gösteren bir belirteç olup, NASH-basit yağlanma ayrımında şu ana kadar geliştirilen en umut verici biyobelirteç olmakla birlikte henüz rutin klinik kullanım için önerilebilecek durumda değildir.



Şekil-1. SAF/FLIP Algoritmi*

* SAF: Steatoz, aktivite, fibrozis

FLIP: Yağlı karaciğer progresyon inhibisyonu (fatty liver inhibition of progression)

Görüntüleme Yöntemleri

USG, NAFLD taranmasında ilk kullanılması gereken yöntemdir. MR spektroskopisi yağlanmanın saptanmasında, MR elastografi fibrozisin tanınmasında en güvenilir yöntemlerdir. Ancak bu yöntemlerin araştırma amaçlı kullanılması önerilir. Transientelastografi (FibroScan™, FibroTouch™) NAFLD hastalarında hem yağlanma hem de fibrozis düzeyinin saptanmasında kullanılabilir.

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Tablo-2. Kleiner Sınıflaması

Histolojik Özellik	Skor	Kategori Tanımı
Steatoz	0	<%5
	1	%5-33
	2	%34-66
	3	>%66
Hepatositte balonlaşma	0	Yok
	1	Az
	2	Çok
İnflamasyon	0	Yok
	1	<2 odak / 20X, her birinde
	2	2-4 odak / 20X, her birinde
	3	>4 odak / 20X, her birinde
NAS* total 0-8		
Fibrozis	0	Fibrozis yok
	1A	Zon 3, hafif perisinuzoidal fibrozis
	1B	Zon 3, orta perisinuzoidal fibrozis
	1C	Periportal / portal fibrozis
	2	Zon 3 + portal / periportal fibrozis
	3	Köprüleşen fibrozis
4	Siroz	
Fibrozis skor 0-4		
* NAS: NAFLD Aktivite Skoru		

İnvaziv tanı yöntemleri

Karaciğer biyopsisi

NASH histolojik bir tanıdır. Karaciğer biyopsisi NAFLD tanısında referans tanı yöntemidir. AASLD (American Association for the

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Study of Liver Diseases) tarafından tanımlandığı şekliyle ideal karaciğer biyopsisi en az 20 mm uzunluğunda olmalı veya en az 11 portal alan içermelidir. Buna rağmen %30'a varan örneklem hataları olabilmektedir. Örneğin çift biyopsili çalışmalarda biyopsilerden biri F1 fibrozis gösterirken, diğer biyopsinin F3 olma oranı %30'a ulaşabilmektedir. Biyopsi bulgusu mevcut klinik durumdan büyük farklılık gösteriyorsa, hastalığın klinik evrelemesi için, noninvazif göstergelerin, elastografik incelemenin ve gerekirse karaciğer biyopsisinin tekrarlanması uygun olur. Histopatolojik incelemede NASH CRN Network (Kleiner) sınıflaması (Tablo-2) ve SAF/FLIP algoritmi (Şekil-1) kullanılabilir. Tanı için SAF/FLIP algoritminin kullanılması, ilaç etkinlik çalışmalarında Kleiner sınıflamasının kullanılması önerilir, şekil-2.

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Kaynaklar

Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45:846-54.

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(2):565-75.

Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, Tordjman J, Clement K. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012;56:1751-9.

Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-7.

Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012 Jun;55(6):2005-23.

Corey KE, Klebanoff MJ, Tramontano AC, Chung RT, Hur C. Screening for Nonalcoholic Steatohepatitis in Individuals with Type 2 Diabetes: A Cost-Effectiveness Analysis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(7): 2108-17.

de Alwis NM, Anstee QM, Day CP. How to Diagnose Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis*. 2016;34Suppl 1:19-26.

European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clini-

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

cal Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402.

Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41:1313-21.

Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, Shu SS, Chan AW, Yeung MW, Chan JC, Kong AP, Wong VW. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut.* 2016;65(8):1359-68.

LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL, Hamid SS, Isakov V, Lizarzabal M, Peñaranda MM, Ramos JF, Sarin S, Stimac D, Thomson AB, Umar M, Krabshuis J, LeMair A; World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. June 2012. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/nafl-d-nash/nafl-d-nash-english>

Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol.* 2013;58(5):1007-19.

National Guideline Centre (UK). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management. nice.org.uk/guidance/ng49

Neuman MG, Voiculescu M, Nanau RM, Maor Y, Melzer E, Cohen LB, Opris M, Malnick S. Non-Alcoholic Steatohepatitis: Clinical and Translational Research. *J Pharm Pharm Sci.* 2016;19(1):8-24.

Nones RB, Ivantes CP, Pedroso ML. Can FIB4 and NAFLD fibrosis scores help endocrinologists refer patients with non-alcoholic fat liver disease to a hepatologist? *Arch EndocrinolMetab.* 2017 Feb 13:0. doi: 10.1590/2359-3997000000233.

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Vallet-Pichard A1, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46 (1):32-6.

Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, Uto H, Ono M, Sumida Y, Seike M, Takei Y, Takehara T, Tokushige K, Nakajima A, Yoneda M, Saibara T, Shiota G, Sakaida I, Nakamura M, Mizuta T, Tsubouchi H, Sugano K, Shimosegawa T; Japanese Society of Gastroenterology; Japan Society of Hepatology. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res*. 2015;45(4):363-77.

Yilmaz Y, Senates E, Yesil A, Ergelen R, Colak Y. Not only type 2 diabetes but also prediabetes is associated with portal inflammation and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Complications*. 2014;28(3):328-31.

Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.

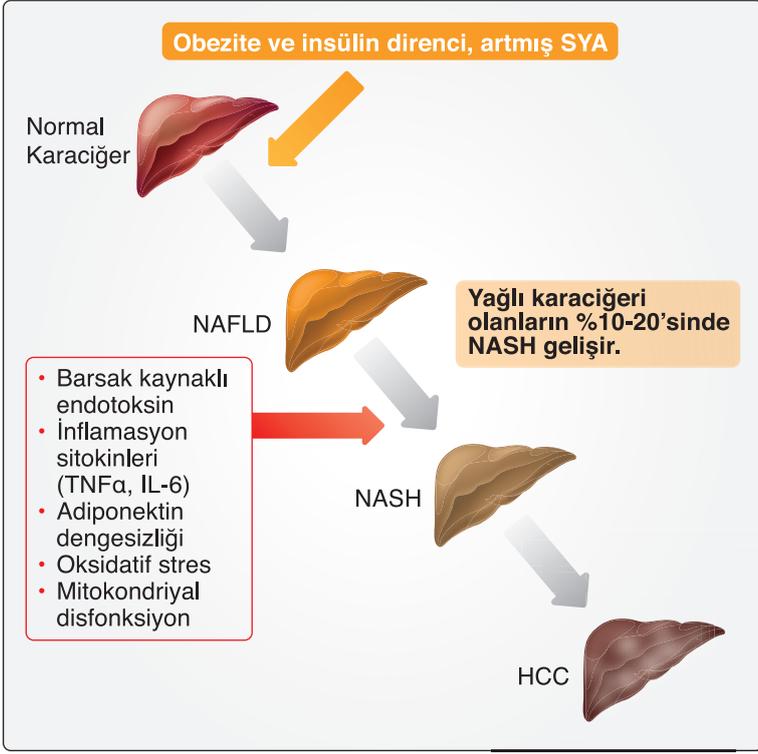
NASH ETYOPATOGENEZİ

NAFLD %10-20 olasılıkla NASH'e, siroza ve HCC'ye neden olabilir, şekil-3. İnsülin direncine bağlı olarak gelişen NASH'in ortak özelliği obezite ve hipertrigliseridemidir, tablo-3.

Tablo-3. NASH Etyopatogenezi

- Hiperkolesterolemi
- Doymuş yağdan zengin beslenme
- Şilomikron fazlalığı ve KC'den ApoB100 ile VLDL'nin taşınmasında bozukluk
- Aşırı fruktoz alımı
- Artmış serbest yağ asidi
- Genetik nedenler
- Farnesoid-X reseptöründe azalma
- Transmembran G protein bağlı reseptör-5 (TGR-5)'de azalma
- Sterol-düzenleyici element-bağlayıcı protein 1c artışı (SREBP 1c)
- İnsülin direnci
- PPAR-α ve PPAR-γ fonksiyon bozukluğu
- Obezite
- Karaciğerde adiposit artışı (de novo lipogenez)
- Adipoz dokuda lipoliz artışı
- Serbest yağ asidi peroksizomal oksidasyonunu azaltan durumlar
- Mitokondrial disfonksiyon
- Bakteriyel endotoksinler, LPS (lipopolisakkaritler)
- Karaciğer X reseptör(LXR) ekspresyon değişikliği
- Karaciğerde artmış demir miktarı
- Adipoz Disfonksiyonu/Adipokinler ve Sitokinler
- Oksidatif stres

NASH ETYOPATOGENEZİ



Şekil-3. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Klinik Spektrumu

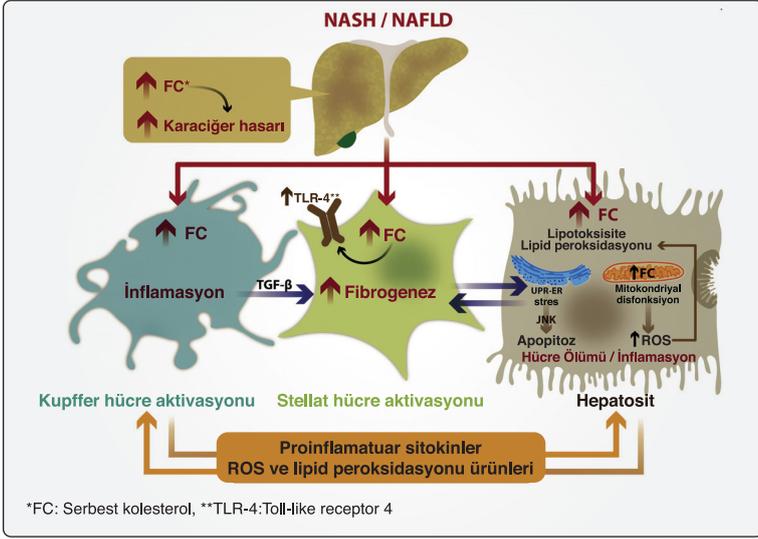
1. Kolesterol fazlalığı

Normal koşullarda kolesterol KC'de LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve safra asidi yapısına girer. Karaciğere kolesterol girişi anormal derecede artarsa, Kupffer hücrelerinde inflamasyon tetiklenirken, stellat hücrelerinin aktivasyonu ile de KC'de fibrojenesis artar, şekil 4.

2. Doymuş yağdan zengin beslenme

Stearoyl-CoA desaturase (SCD-1 enzimi) Sature yağ asitlerini (palmitat ve stearat) daha az zararlı mono ansature yağ asidine (palmitoleat ve oleat) dönüştürür; bu enzim bozukluğu NASH'in gelişiminde rol oynamaktadır.

NASH ETYOPATOGENEZİ



Şekil-4. Hiperkolestrelominin KC Üzerine Etkisi

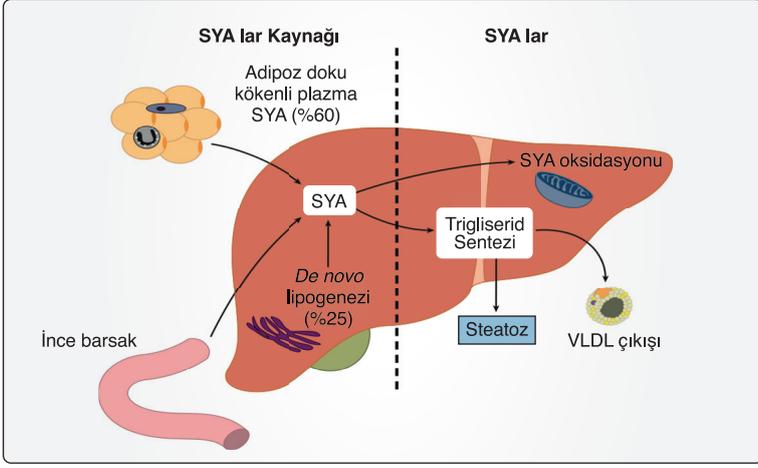
3. Şilomikron fazlalığı ile KC'den ApoB100 ile VLDL'nin taşınmasında bozukluk

Sindirim sırasında ince barsak bol miktarda trigliserit yüklü şilomikron tanecikleri salgılar. VLDL, KC'de oluştuktan sonra taşıdıkları trigliseritleri ApoB100 ile vücuttaki çeşitli dokulara aktarır, şekil-4. Aşırı artan şilomikronların kalıntıları hepatositler üzerinde bulunan çeşitli reseptörler ile KC tarafından hızla dolaşımdan uzaklaştırılırlar. VLDL, KC'de sentezlenmiş trigliseritleri ApoB100 ile taşır. ApoB100 azalması ile trigliseritlerin KC'de depolanması artar.

4. Aşırı fruktoz alımı

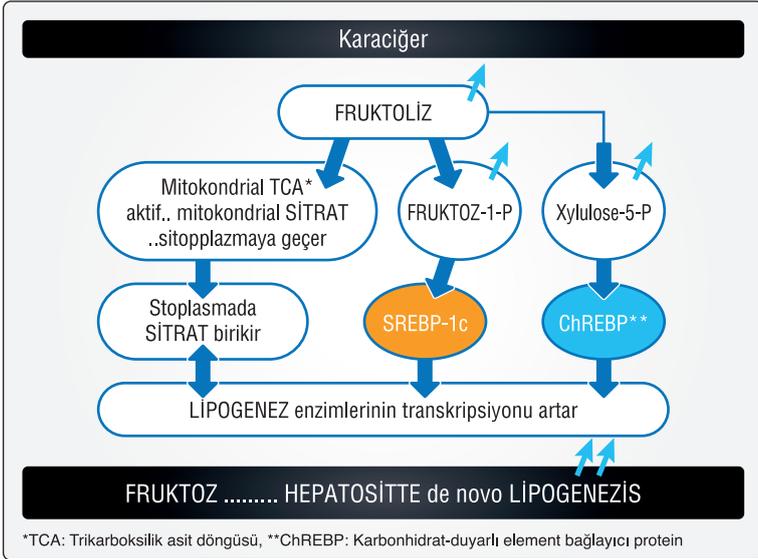
Fruktoz GLUT-5 aracılığı ile KC'e direkt olarak girer. Fruktoz aşırı alınmasıyla krebs siklusunda sitrat artmaya başlar ve Sterol-regulatory element-binding protein 1c artışı ile de novo lipogenez artar. Aşırı miktarda alınması KC'de yağlanma ve NASH'e sebep olabilir, şekil-5.

NASH ETYOPATOJENEZİ



Şekil-5. Hiperşilomikroneminin Karaciğer Üzerine Etkisi

Aşırı fruktoz alımı barsaktaki zararlı bakterilerin aşırı çoğalmasına ve intestinal permeabilitenin artmasına yol açmakta ve bakterilerin yaymış olduğu endotoksinlerle KC'de Kupffer hücrelerinin aktivasyonu ortaya çıkmaktadır, şekil-6.



Şekil-6. Aşırı Fruktoz Alımının Karaciğer Yağlanması Üzerine Etkisi

NASH ETYOPATOGENEZİ

5. Artmış serbest yağ asidi

Aşırı artan serbest yağ asidi mitokondride beta-oksidasyonu artırır. Bu durum NASH oluşumu açısından çok önemli bir risk faktörüdür.

Artmış serbest yağ asitleri mitokondiyal disfonksiyon ve endoplasmik retikülümde stres oluşturur ve bu durum da inflamasyon, apoptozis ve fibrozis meydana getirir.

6. Genetik nedenler

Beden kütle indeksi Avrupalılara göre daha düşük olan Asyalılarda daha fazla intrahepatik yağlanma görülmektedir (PNPLA3 genotip). Bu da insülin direncinin ırksal/genetik olarak, BKİ'den bağımsız intrahepatik yağlanma ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

7. Farnesoid-X reseptöründe azalma

Farnesoid x reseptör karbonhidrat, lipid metabolizması ve insülin duyarlılığı regülasyonunda büyük rol oynar. Farnesoid x reseptörünün hayvan deneylerinde NAFLD hayvanlarda yağlı karaciğer hasarını engellediği, hiperlipidemi ve glukoz intoleransını düzelttiği gösterilmiştir.

Reseptör düzeyinde azalma karaciğer yağlanmasına neden olur. NAFLD'de farnesoid x reseptör düzeyleri düşük olarak bulunmuştur.

8. Sterol-düzenleyen element-bağlayan protein 1 c artışı

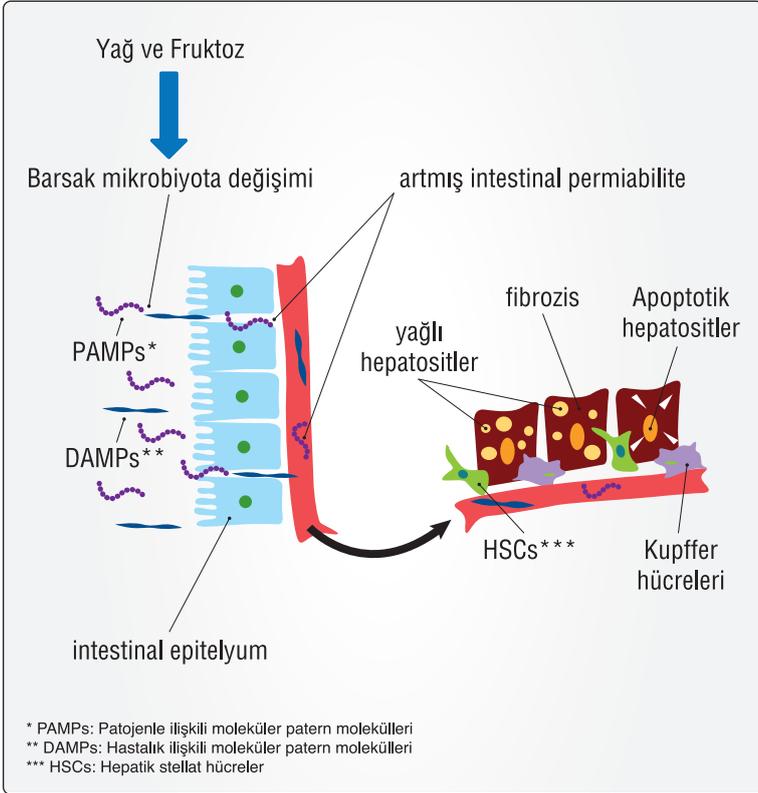
Sterol-düzenleyen element-bağlayan protein 1 c, asetil Co-A'dan malonil Co-A oluşumunu artırır, bu da SYA düzeylerinde artışa yol açar, hepatik trigliserid oluşumunu ve dolayısıyla inflamasyonu artırır.

NASH ETYOPATOGENEZİ

9. İnsülin direnci

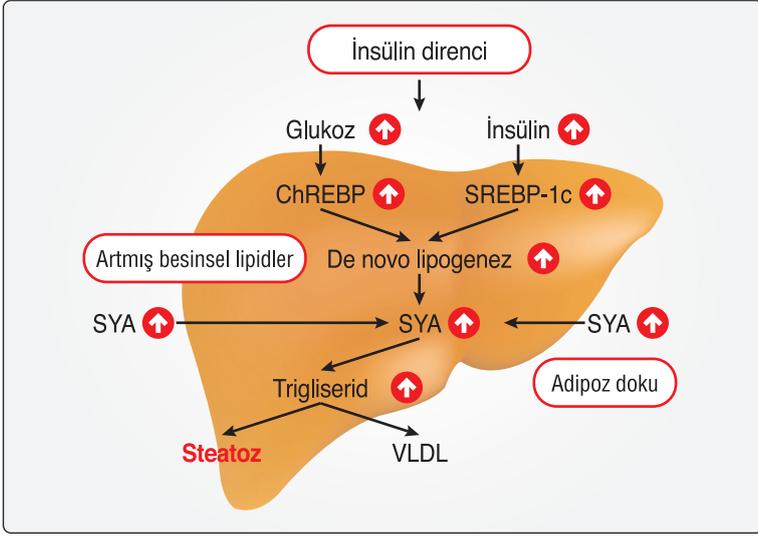
İnsülin direnci olanlarda hormon sensitif lipaz aktivite artışına bağlı adipoz dokuda artmış lipoliz sonucu oluşan SYA'lar KC'de birikir. Artan glukoz alımı SREBP-1 c ile alınıp KC'de de novo lipogeneze uğrar. Hastalarda artan lipoliz ile inflamasyon markırları olan IL-1, IL-6 ve TNF-alfa artar, insülin direnci ve KC'deki inflamasyon artarak NASH oluşumuna katkıda bulunur.

Sonuç olarak KC'de SYA ve TG birikimi sonucu NAFLD gelişir, şekil-7-8.



Şekil-7. Aşırı Fruktöz Alımının Karaciğer Fibrozisi Üzerine Etkisi

NASH ETYOPATOGENEZİ



Şekil-8. İnsülin Direnci - KC yağlanması

10. PPAR- α ve PPAR- γ fonksiyon bozukluğu

PPAR'ın agonistik etkisiyle insülin duyarlılığını artırarak glukoz intoleransını ve lipid bozukluğunu etkin bir şekilde düzeltebileceği vurgulanmaktadır. PPAR-gamma, SREBP-1 c düzeylerini azaltarak KC'e yağların girişini azaltır. PPAR alfa ve gama fonksiyon bozukluğu KC'de yağlanma nedenidir.

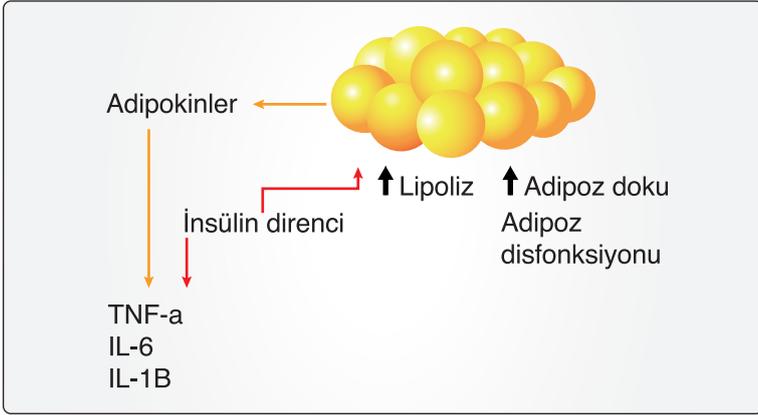
11. Obezite ve viseral yağ artışı

Obezitenin artışına paralel olarak NAFLD gittikçe artmaktadır. Obezite, özellikle de visseral obezite insülin direncine neden olur. Dolaşımda düşük dereceli inflamasyonu yansıtan ve kardiyovasküler hastalık risk belirteçleri olan proinflamatuvar sitokinler, prokoagulan faktörler ve CRP gibi akut faz reaktanları artar. NASH'li olguların pek çoğunda ortak özellik olarak insülin direnci; visseral obezite ve hipertrigliseridemi saptanır.

NASH ETYOPATOJENEZİ

12. Adipoz dokuda lipoliz artışı

Adipoz dokuda artmış lipoliz ile artan SYA'lar KC ve kas tarafından glukoz tutulumunu baskırlar. NAFLD'li olgularda lipolitik aktivite daha yüksektir. Hastalarda artan lipoliz ile inflamasyon markırları olan IL-1beta, IL-6 ve TNF-alfa artar, insülin rezistansı ve KC'deki inflamasyon artarak NASH oluşumuna katkıda bulunur, şekil-9.



Şekil-9. İnsülin Direnci-Adipokinler ve NASH

13. Serbest yağ asidi peroksizomal oksidasyonunu azaltan durumlar

Yağ asidi oksidasyonu açlık sırasında başlıca enerji kaynağıdır. Bu şartlarda, glukagon seviyesinin artımıyla yağ dokusundan ayrılan yağ asitleri karaciğere gelir. Hepatositte mitokondri de beta oksidasyona uğrar. Beta oksidasyon uzun zincirli yağ asidlerinin asetil-CoA'lara parçalandığı bir süreçtir. Bu süreçte yağ asidinden sürekli iki karbonlu asetil-CoA'lar koparılır. Asetil-CoA'lar daha sonra sitrik asid çevrimi yoluna girerler, bu da NADH üretimiyle sonuçlanır. NADH elektron taşıma zinciri içinde kullanılıp ATP üretimi sağlar. Özetle serbest yağ asidi peroksizomal oksidasyonunu azaltan durumlar KC yağlanmasına neden olur.

NASH ETYOPATOGENEZİ

14. Mitokondrial disfonksiyon

Serbest yağ asidi metabolizmasındaki bozukluklar (beta oksidasyon), serbest yağ asidi sentezindeki artış, hepatositlerde serbest yağ asidi esterleşmesindeki artış da mitokondrial disfonksiyonla ilişkidir. Eğer yağ asidi (YA) çok fazla olursa ve mitokondriyal disfonksiyon gelişirse seramidler oluşmaya başlar. Bu seramidler toksiktir ve bu durum inflamasyon, nekroz ve apoptosisi arttırır. Yağ asidlerinin mitokondri içine girişi, buna bağlı olarak yağ asidi oksidasyonu CPT-1 (Carnitine palmitol transferaz-1) aktivitesiyle düzenlenir. CPT-1 aktivitesi hücre içi malonil-CoA konsantrasyonu tarafından belirlenir. Malonil-KoA düzeyi karbonhidrat ağırlıklı beslenme sonrası artar. Yüksek malonil-CoA düzeyleri CPT-1 aktivitesini inhibe ederek yağ asidi oksidasyonunu azaltır. Açlıkta ise malonil-CoA düzeyi azalır, CPT-1 aktivite olur, böylece yağ asidleri oksidasyonu artar yani yağ asidlerinin kullanımı artar ve depolanmaz. Malonil-KoA'nın CPT-1 üzerindeki inhibisyonunun kinetiği açlık durumunda yağ asidlerinin karaciğere yönlendirilmesini sağlayacak şekildedir. Mitokondriyal disfonksiyonda yağ asidleri oksidasyona uğrayıp kullanılamaz ve TG birikimi artar. Hiperglisemi ve hiperlipidemi yukarıdaki mekanizmaları aktive ederek NASH gelişimine yol açacaktır.

15. Bakteriye endotoksinler

Gram (-) barsak bakterileri salgıladıkları ara metabolitler ve lipopolisakarit yapısındaki hücre membranları KC'de stellat ve Kupffer hücrelerindeki TLR-4 aktive ederek inflamasyonun artmasına ve NASH oluşumuna katkıda bulunur.

16. Karaciğer X reseptörü

Karaciğer X reseptör (LXR) KC ve barsakta yer alan nükleer bir reseptördür: Barsaktan yağ emilimi, KC'de depolanma, insülin

NASH ETYOPATOGENEZİ

direnci, inflamasyon gibi mekanizmaların düzenleyicisidir. İntestinal inflamasyon olduğunda ekspresyonu değiştirerek karaciğer yağ depolanması arttırır.

17. Karaciğerde artmış demir miktarı

NAFLD hastaların 1/3'ünde artmış demir emilimi mevcuttur. Karaciğer parankim ve non-parankim hücrelerinde demir depolanması meydana gelir. Artmış demir depolanması, oksidatif stresi arttırarak NAFLD gelişimine neden olur ve insülin ileti sistemini olumsuz etkileyerek lipid metabolizmasını bozar.

18. Yağ dokusu / Adipokin ve Sitokinler

NASH'li olgularda TNF- α , İL-8, İL-6 düzeylerinin normalden yüksek olduğu bilinmektedir. İL-8, İL-6 ve TNF- α 'nın karaciğer yağlanmasının ilerleyici hastalık formlarına dönüşmesine (NASH) yol açtığı düşünülmektedir. NASH'li olgularda leptin rezistansı ve adiponektin düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir.

19. Oksidatif stres

Yağ asidinin mitokondride oksidasyonu sırasında, yeterli antioksidan-oksidan dengesi kurulamazsa, oksidatif stres artar. Artan oksidatif stres serbest radikallerin artmasına sebep olur; bu durum NAFLD gelişimine katkıda bulunur.

NAFLD etyopatogenezinde rol oynayan faktörler şekil-10'da özetlenmiştir.

NASH ETYOPATOGENEZİ

Kaynaklar

Ahmad H. Ali, Elizabeth J. Carey, Keith D. Lindor. Recent advances in the development of farnesoid X receptor agonists. *Ann Transl Med.* 2015 Jan; 3(1): 5.

Ai ZL, Zhu CH, Min M, Wang J, Lan CH, Fan LL, Sun WJ, Chen DF. The role of hepatic liver X receptor α - and sterol regulatory element binding protein-1c-mediated lipid disorder in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis in rats. *J Int Med Res.* 2011;39(4): 1219-29.

Anstee QM, Day CP. The Genetics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Spot light on PNPLA3 and TM6SF2. *Semin Liver Dis.* 2015 Aug;35(3):270-90. doi: 10.1055/s-0035-1562947.

Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sentürk H. From fatty liver to fibrosis: a tale of "secondhit". *World J Gastroenterol.* 2013 Feb 28;19(8):1158-65.

Baumgardner JN, Shankar K, Hennings L, Badger TM, Ronis MJ. A new model for non alcoholic steatohepatitis in the rat utilizing total enteral nutrition to over feed a high-polyunsaturated fat diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008 Jan;294(1): G27-38.

Choudhury J, Sanyal AJ. Insulin resistance and hepatohepatogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2004 Aug;8(3):575-94.

Ducheix S, Montagner A, Theodorou V, Ferrier L, Guillou H. The liver X receptor: a master regulator of the gut-liver axis and a target for nonalcoholic fatty liver disease. *Biochem Pharmacol.* 2013 Jul 1;86(1):96-105.

Fujita N, Takei Y. Iron overload in nonalcoholic steatohepatitis. *Adv Clin Chem.* 2011;55:105-32.

Ilan Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2012 Jun 7;18(21):2609-18.

NASH ETYOPATOGENEZİ

Jiang J, Torok N. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008 Mar;6(1):1-7.

Kallwitz ER, McLachlan A, Cotler SJ. Role of peroxisome proliferators-activated receptors in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2008 Jan 7;14(1):22-8.

Kawasaki T, Igarashi K, Koeda T, Sugimoto K, Nakagawa K, Hayashi S, Yamaji R, Inui H, Fukusato T, Yamanouchi T. Rats fed fructose-enriched diets have characteristics of nonalcoholic hepatic steatosis. *J Nutr*. 2009 Nov;139(11):2067-71.

Kurikawa N, Takagi T, Wakimoto S, Uto Y, Terashima H, Kono K, Ogata T, Ohsumi J. A novel inhibitor of stearyl-CoA desaturase-1 attenuates hepatic lipid accumulation, liver injury and inflammation in model of non-alcoholic steatohepatitis. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(2):259-67.

Männistö VT, Simonen M, Soinen P, Tiainen M, Kangas AJ, Kaminska D, Venesmaa S, Käkelä P, Kärjä V, Gylling H, Ala-Korpela M, Pihlajamäki J. Lipoprotein subclass metabolism in non-alcoholic steatohepatitis. *J Lipid Res*. 2014 Dec;55(12):2676-84.

Nassir F, Ibdah JA. Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2014 May 15;15(5):8713-42.

Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an evolving diagnosis. *Can J Gastroenterol*. 2000 Apr;14(4):321-6.

Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*. 2010 Aug;52(2):774-88.

Omagari K, Kato S, Tsuneyama K, Inohara C, Kuroda Y, Tsukuda H, Fukazawa E, Shiraishi K, Mune M. Effects of a long-term high-fat diet and switching from a high-fat to low-fat, Standard diet on hepatic fat accumulation in Sprague-Dawley rats. *Dig Dis Sci*. 2008 Dec;53(12):3206-12.

NASH ETYOPATOGENEZİ

Patrick L. Nonalcoholic fatty liver disease: relationship to insulin sensitivity and oxidative stress. Treatment approaches using vitamin E, magnesium, and betaine. *Altern Med Rev.* 2002 Aug;7(4):276-91.

Paglialunga S, Dehn CA. Clinical assessment of hepatic de novo lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2016 Sep 17;15(1):159.

Pessayre D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jun;22 Suppl 1:S20-7.

Roh YS, Seki E. Toll-like receptors in alcoholic liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Aug;28 Suppl1:38-42.

Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med.* 2012 Jan 1;52(1):59-69.

Tsochatzis EA, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:831670.

Uto H, Nakanishi C, Ido A, Hasuike S, Kusumoto K, Abe H, Numata M, Nagata K, Hayashi K, Tsubouchi H. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, pioglitazone, inhibits fat accumulation and fibrosis in the livers of rats fed a choline-deficient, l-amino acid-defined diet. *Hepatol Res.* 2005 Aug;32(4):235-42.

Yuan L, Bambha K. Bile acid receptors and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2015 Dec 8;7(28):2811-8.

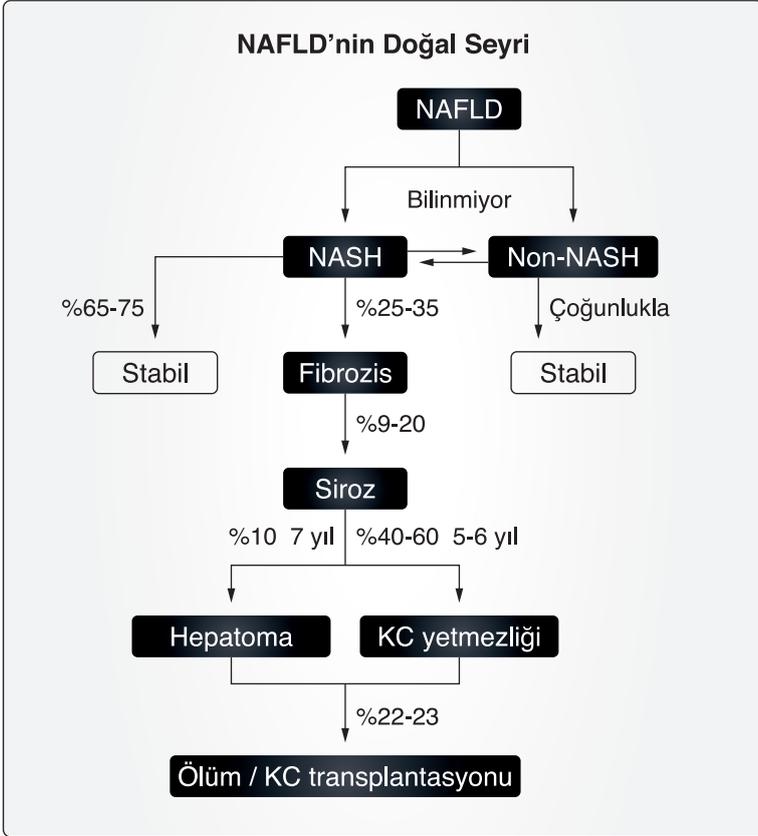
İNSÜLİN DİRENÇİNDE NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ SEYRİ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, yaygın, değişken ve yavaş seyirli bir hastalıktır. Hastalığın ortaya çıkışıyla ilişkili risk faktörleri, aynı zamanda hastalığın seyrine de etkili görünmektedir.

Hastalığın seyrine ilişkin kanıtlar biyopsi yapılan çalışmaların azlığı nedeniyle kısıtlıdır. Ultrasonografik olarak hepatosteatoz saptanan hastalara karaciğer biyopsisi yapıldığında, tamamında histopatolojik olarak NAFLD saptanmayabilmekte, örneğin bir seride USG tanısının biyopsi ile teyit oranı %87'de kalmaktadır. Bu nedenle hastalığın doğal seyri ve prognozunun tayininde doku tanısına dayalı araştırmalar önemli fakat az sayıdadır. Yağlı karaciğer hastalığı olanlarda genel mortalite oranları, yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunmaktadır. Bu hastalardaki en önemli ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır.

Nonalkolik steatohepatitli hastalarda karaciğer ile ilişkili mortalite yükselmiştir fakat bu durum inflamasyonun eşlik etmediği hepatosteatoz için geçerli değildir. İleri evre fibrozisin eşlik ettiği sirotik aşamadaki NAFLD sağkalım analizlerine bakıldığında, 10 yıllık genel sağkalım oranlarının %80'lerde olduğu bildirilmektedir. Dolayısıyla NAFLD'nin doğal seyri ve prognozunda, histopatolojik olarak karaciğerdeki yağlanmanın tek başına belirleyici olmadığı, eşlik eden inflamasyon ve fibrozisin etken olduğu dikkati çekmektedir. Hastalığın gelişiminde en önemli etken olan insülin direnci, çeşitli modellerde aynı zamanda hastalığın bir sonucu olarak da ortaya çıkmaktadır. Yağlı karaciğer seyrinde, insülin direncinin aşikar diyabete ilerlemesi, NAFLD seyrini daha da şiddetlendirmektedir. NAFLD olan 991 hastanın izlendiği bir kohort göstermiştir ki, eşlik eden aşikar tip 2 diabetes mellitus varlığı hem hepatosteatozun steatohepatite ilerlemesi, hem de mortalite için bağımsız risk faktörüdür.

İNŞÜLİN DİRENÇİNDE NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ SEYRİ



Şekil-11. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Seyri

Obezite NAFLD gelişiminde önemli etkenlerden birisidir. Hastalığın seyrine etkisi açısından bakıldığında, obezitenin süresi veya beden kitle indeksinin değil, visseral yağ yükünün asıl prognozu belirlediği bazı çalışmalarda dikkati çekmektedir. Ayrıca ani kilo kayıplarının, hem hepatosteatozu hem de hepatosteatozun steatohepatit ve hepatik nekroza ilerlemesini tetikleyebileceği görülmektedir. Obezite seyrinde sağlanan tedrici kilo kaybının hepatik yağ yükünü azaltmak açısından daha güvenli bir strateji olduğu farklı serilerde teyit edilmektedir. Kilo kaybının NAFLD seyrine etkisi, aynı zamanda

İNŞÜLİN DİRENÇİNDE NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ SEYRİ

Tablo-4. Mükerrer biyopsilerle izlenen NAFLD hastalarında (n: 103) fibrozis seyri (F0'dan F4'e doğru ilerleyici skorlama)

İlk biyopside fibrozis skoru	Son biyopside fibrozis skoru F0 olan hastalar (n)	Son biyopside fibrozis skoru F1 olan hastalar (n)	Son biyopside fibrozis skoru F2 olan hastalar (n)	Son biyopside fibrozis skoru F3 olan hastalar (n)	Son biyopside fibrozis skoru F4 olan hastalar (n)
F0 olan hastalar (n)	13	5	3	2	2
F1 olan hastalar (n)	7	2	8	4	0
F2 olan hastalar (n)	4	4	5	7	3
F3 olan hastalar (n)	2	1	6	5	4
F4 olan hastalar (n)	0	0	1	5	10

İNSÜLİN DİRENCİNDE NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ SEYRİ

kilo kaybının nasıl sağlandığına göre de değişebilmektedir. Örneğin hipokalorik diyetle sağlanan kilo kayıplarında, akut etki geçici hepatoselüler hasar ve takiben histopatolojik olarak teyit edilmiş rejenerasyon şeklindeyken, ileojejunal bypass cerrahisi yapıldığında fatal kolestatik hepatoselüler nekroz gelişebilmektedir. Bariyatrik cerrahi sonrası alevlenebilen NAFLD, kolestazın da eşlik ettiği özel bir tablo olup, multifaktöryel bir durumdur; kör barsak segmentinden emilimi artan safra asitleriyle barsak flora elemanları, protein malnütrisyonu ve hızlı kilo kaybına bağlı masif serbest yağ asidi salınımı gibi faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Uyku apnesi, NAFLD seyrinde kötü prognostik bir faktördür. Muhtemelen hepatik hipoksik ortam, yağlı karaciğer zemininde hücrel hasar mekanizmalarını tetiklemektedir. Genel olarak NAFLD hastalığının yavaş ilerlediği kabul edilir. Dr. Lebovics'in serisinde, 15 yıllık takipte, hepatosteatozdan steatohepatite ilerleme oranı %20 olarak bildirilmiştir. Farklı NAFLD serilerinde, hastaların %20'sinde hızlı gelişen bir fibrozis görülebilmektedir. Steatohepatit olan vakaların, hepatosteatoz aşamasındaki vakalara kıyasla ilerlemiş karaciğer hastalığı riski daha yüksektir. Steatohepatit seyrinde hepatoma, hepatoselüler karsinom veya siroz gelişebilir, şekil-11.

NAFLD değişken seyirli bir hastalıktır. Onbir çalışmanın dahil edildiği, 366 hastayı kapsayan bir metaanaliz göstermiştir ki, hastaların %36'sında progresif fibrozis, %46'sında stabil seyir, %21'inde histopatolojik regresyon söz konusudur. Mükerrer biyopsilerle izlenen hasta serileri göstermektedir ki, NAFLD ile ilişkili fibrozis, geri dönüşümsüz bir süreç olmayıp, hem progresif hem regresif hem de stabil seyredebilir, tablo-4.

İNŞÜLİN DİRENÇİNDE NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ SEYRİ

Hastalığın seyrine yaş ve cinsiyetin etkisi açısından bakıldığında, yaş ilerledikçe fibrozis riski her dekatta 2.2 kat artmaktadır. Genelde her tür karaciğer hastalığı erkeklerde daha kötü prognoza sahipken, NAFLD için farklı çalışmalarda her iki cinsiyet için de kötü prognozun söz konusu olabileceği bildirilmektedir.

Etnik açıdan prognozu belirleyen faktörlere bakıldığında, Kuzey Amerika kökenli serilerde Hispaniklerde seyrin daha kötü; Afrika kökenlilerde daha iyi prognozlu olduğu dikkati çekmektedir. Genetik açıdan Adiponutrin/patatin-like phospholipase-3 (PNPLA3), APOC3 C-482T/T-455C ve PNPLA3-S4531 polimorfizmlerinin prognostik önemi olabileceğini gösteren araştırmalar söz konusudur.

Biyopsiyle tanı konulması halinde, ilk tanıda nekroz ve inflamasyon varlığı en güvenilir kötü prognostik gösterge kabul edilmektedir.

Kaynaklar

Fassio E, Alvarez E, Domínguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004;40(4):820-6.

Mishra A, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Exp Hepatol* 2012;2(2):135-44.

Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013;57(4):1357-65.

Lebovics E, Rubin J. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): why you should care, when you should worry, what you should do. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27(5):419-24.

İNŞÜLİN DİRENÇİNDE NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ SEYRİ

Macaluso FS, Maida M, Petta S. Genetic background in nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2015;21(39):11088-111.

Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(4):643-54.e1-9.

Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010;59(7):969-74.

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkole bağlı ve sekonder karaciğer yağlanması yapan sebeplerin dışında, genellikle insülin direncine sekonder gelişen hepatik yağ içeriğinin arttığı klinikopatolojik bir durumdur. İnsülin direnci, obezite ve metabolik sendrom bu tabloya eşlik edebilir. Kardiyovasküler hastalık riskinde artış yapması, karaciğer yetmezliğine ilerleyebilmesi ve hepatosellüler karsinom riskinde artış yapabilmesi NAFLD'yi önemli kılmaktadır.

NAFLD tedavi hedefleri:

- Karaciğer hastalığının ilerleyişini durdurmak ve/veya geriletmek
- Metabolik riski yönetmek
- Kardiyovasküler riski yönetmek

NAFLD tedavisi üç ana başlık altında toplanmıştır:

1. Nonfarmakolojik tedavi (yaşam tarzı değişiklikleri)
2. Farmakolojik tedavi
3. Metabolik cerrahi

NONFARMAKOLOJİK TEDAVİ (YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİ)

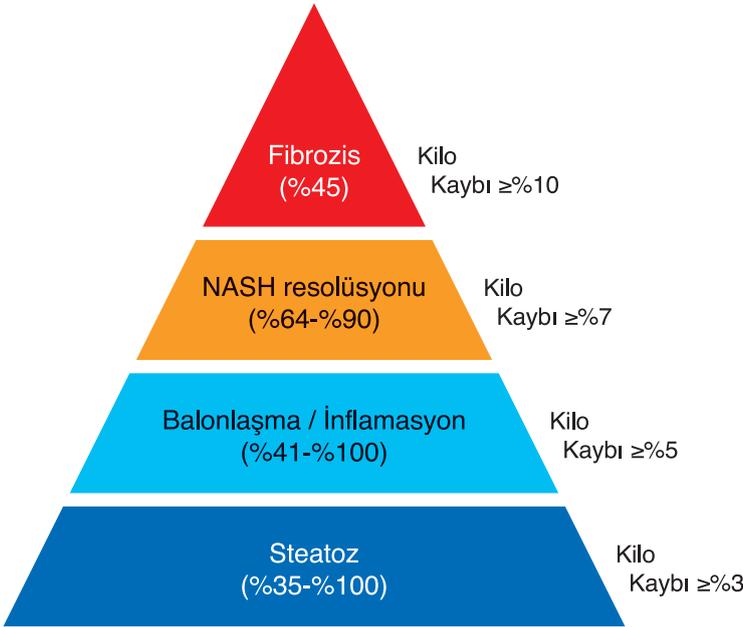
Yaşam tarzı değişikliği bütün hastalara ve hastalığın her evresinde önerilmelidir. Alkol tüketimi varsa sonlandırılmalı ya da olabildiğince azaltılmalıdır. Erkeklerde 30 g/gün, kadınlarda 20 g/gün'ün altına indirilmeli, ileri dönem hastalarda ise hiç alınmaması önerilmelidir. Sigaranın karaciğer üzerine etkisi gösterilememekle beraber, metabolik risk faktörleri olan hastalarda kardiyovasküler riski azaltmak açısından sigaranın yasaklanması uygundur.

Kilo fazlalığı olan hastaları, kilo kaybetmeleri yönünde motive etmek gerekir. Bu hastalarda günlük kalori alımı 500-1000 kcal azaltılmalıdır. Her hastanın bedensel, sosyal, sağlık özelliklerine uygun ve

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ

hastanın azami uyum sağlayabileceği bir tıbbi beslenme tedavisi önerilmelidir. Kişiselleştirilmiş beslenme tedavisinde, hastanın durumuna göre değişiklik yapılması gerekebilir.

Hastayı güçsüz bırakmamak ve protein yıkımını engellemek için çok hızlı kilo kaybından kaçınılmalı ve haftalık kilo kaybı 500-1000 g olarak belirlenmelidir. Kilo kaybı arttıkça KC yağlanmasında azalma kaydedilir. Sağlanan kilo kaybı %3 olsa bile steatoz yönünden yararlı etkiler gösterilmiştir. Kayıp %7 olduğunda, inflamasyonda histolojik düzelme kaydedilirken, %10'u bulduğunda fibrozisin geriletmesi ve fibrozisteki ilerlemenin durdurulması sağlanabilmektedir. Şekil 12'de kilo kaybı ile sağlanan yararlar şematik olarak gösterilmektedir.



Şekil-12. Kilo kaybının NAFLD üzerine etkileri

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ

Fruktozun fazla tüketiminden kaçınılmalıdır. Bu nedenle yüksek miktarda fruktoz içeren yiyecek ve içecekler sınırlandırılmalıdır. Birçok kişi tarafından zararsız olduğu algısı yaratılan meyve ve meyve sularının aşırı tüketiminden kaçınılmalıdır. Önerilen günlük maksimum miktar 100 g'lık meyve porsiyonundan günde 1-2 porsiyon/gün olarak belirlenmiştir.

Diyet içecekler ve işlenmiş gıdaların tüketiminden kaçınılmalıdır. Günlük lif alımının 20-40 g/gün olacak şekilde artırılması önerilir. Bunun 5-15 gramı çözünebilir liflerden oluşmalıdır.

Total yağ günlük kalori ihtiyacının %20-35'ini oluşturmalıdır. Doymuş yağlar günlük kalori ihtiyacının %7-10'unu geçmemeli, %5-10 oranında poliansatüre yağ asidi ve %15-20 oranında monoansatüre yağ asidi ihtiva etmelidir. Trans yağ asitleri günlük kalori ihtiyacının %1'inden azını karşılamalıdır. Yine günlük kalori ihtiyacının yaklaşık %20'si proteinlerden karşılanmalıdır.

Akdeniz diyetinin faydası gösterilmiştir. Hayvansal protein alımında et kaynağı olarak balık tüketimin artırılması önerilir. Herhangi bir makronutrientin tamamen kesildiği diyetler yerine kişinin sosyokültürel alışkanlıkları ve diyet uyumu göz önüne alınarak, dengeli ve sürekli uygulanabilir diyetler (%45-50 KH, <%35 yağ, kalanı protein) önerilmelidir. Karbonhidrat alımında, temel enerji kaynağının karbonhidrat olduğu unutulmamalı, bunu karşılamak için kompleks karbonhidratlara ağırlık verilmeli ve rafine şekerden uzak durulmalıdır. Kahvenin NAFLD üzerine koruyucu etkisi gösterilmiştir. Günde 3 fincan, şekersiz çekirdek kahve tüketilebilir.

Antioksidan özellikli olduğu düşünülen mikronutrientler olarak tarçın, enginar gibi gıdaların NAFLD hastalarında yararlı olduğunu

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ

veya progresyonu önleyip geriletliğini gösteren ciddi kanıt çalışmaları (insanlarda iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışma ya da A kanıt düzeyi oluşturabilecek prospektif randomize kontrollü çalışma metaanalizi gibi) yoktur. Bu nedenle önerilmemektedir.

Fiziksel inaktivite NAFLD'de hastalık progresyonu ve komorbit riskleri arttırmaktadır. Hareketsiz geçen zamanların azaltılması, yürüyüş önerilmesi (günlük ≥ 10.000 adım) ve fiziksel aktivitenin artırılması önerilir. Haftada minimum 150 dakika aerobik egzersiz, haftada 2-3 kez 20'şer dakikalık direnç egzersizi (itme, çekme, kaldırma) uygulanması önerilir. Kilo kaybı öneriliyorsa günlük aerobik egzersizin günlük 40-45 dakika üzerine çıkılması önerilir. Egzersiz tercihan yemeklerden 1-2 saat sonra yapılmalıdır. Bilinen kardiyovasküler hastalığı ve ciddi kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar sabah açlıkta egzersiz yapmamalıdır. Bu gibi hastalıkları olanların veya daha önce tamamen sedanter yaşayanların, egzersiz öncesi doktor kontrolünden geçmesi gereklidir.

Toplum bilinçlendirme çabaları önemsenmeli ve devlet tarafından bu bilinçlendirmenin sağlanabileceği bir toplumsal sağlık yönetimi politikası oluşturulmalıdır. Bu yönde gerek hekim meslek kuruluşları, gerekse medya ve ilgili kuruluşlar ile ortak hareket edilerek toplumsal farkındalık yaratılması gereklidir.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

İnsanlarda NAFLD ve NASH için randomize kontrollü çalışmalar ile %100 faydası kanıtlanmış spesifik bir tedavi henüz bulunmamaktadır. Bu alanda çalışması yapılmış ve NAFLD-NASH sürecinin çeşitli aşamalarında yararlar sağlamış bazı ilaçlar vardır (E vitamini, pioglitazon gibi). Şu anda NASH hastalarında faz 3 çalış-

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ

ması sürdürülen obetikalik asid, simtuzumab gibi ilaçlar da bulunmaktadır.

Alınabilecek ilk tedbir, endikasyonu ile kullanılmıyorsa veya çok zorunlu değilse yağlanmayı arttırdığı bilinen ilaçlardan uzak durulmasıdır. Bu ajanlardan günlük pratikte en çok karşımıza çıkanlar metotreksat, östrojen, amiodaron, glukokortikoidler, tetrasiklin deriveleri ve tamoksifendir.

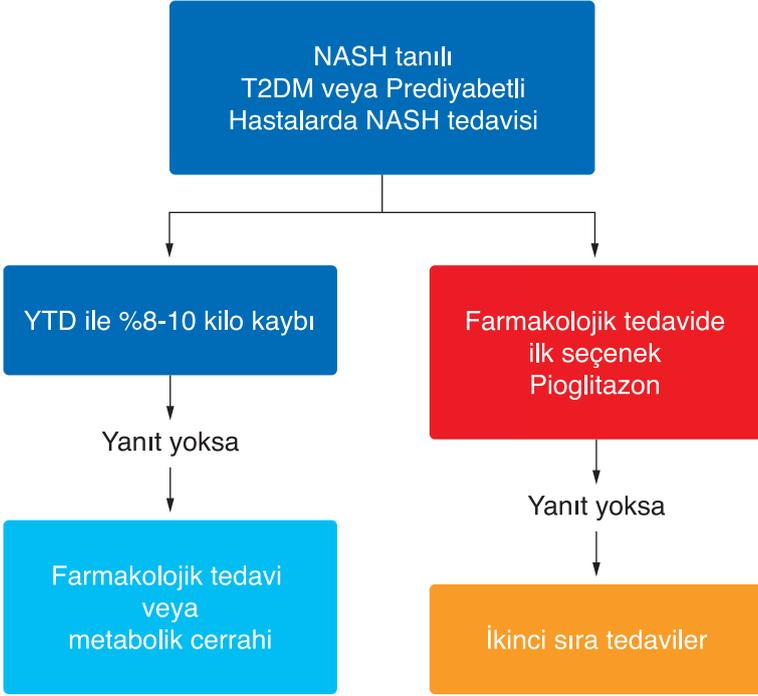
Kesin NASH tanısı konulmamış hastalara farmakolojik tedavi önerilmemektedir. Bu hastalarda yalnızca yaşam tarzı değişikliği ve eşlik eden diğer metabolik hastalıklarının tedavisi önerilmelidir.

Metformin: Metforminin enzim düzeylerini azalttığına dair birkaç küçük çalışma olmakla birlikte karaciğer histolojisi ve NASH progresyonu üzerine etkisi (büyük metanalizler ya da randomize kontrollü çalışmalar ile) gösterilememiştir. NASH hastalarında spesifik tedavi olarak önerilmemektedir. Eşlik eden ek metabolik durum varsa endikasyonu dahilinde kullanılabilir.

E vitamini: E vitamini 800 ünite günlük dozlarda 96 haftaya kadar kullanıldığında NASH'de bazı yararları gösterilmiştir. E vitamini hepatosteatozu, lobuler inflamasyonu, serum ALT ve AST düzeylerini anlamlı olarak azaltmakta ancak **fibrozis skorlarını düzeltmemektedir**. Günlük olağan E vitamini gereksinimi 30 ünitedir ve uzun süreli bu denli yüksek dozlarda (800 Ü) kullanımında, tüm nedenlere bağlı mortalitede artış; hemorajik inmede ve 50 yaş üstü erkeklerde prostat kanserinde artış yapabildiğine dair bazı analizler mevcuttur. Diyabet, koroner arter hastalığı olanlar ve karaciğer sirozlu hastalarda ise kullanımı önerilmemektedir.

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ

NASH'in tedavi algoritması şekil 13'de gösterilmiştir.

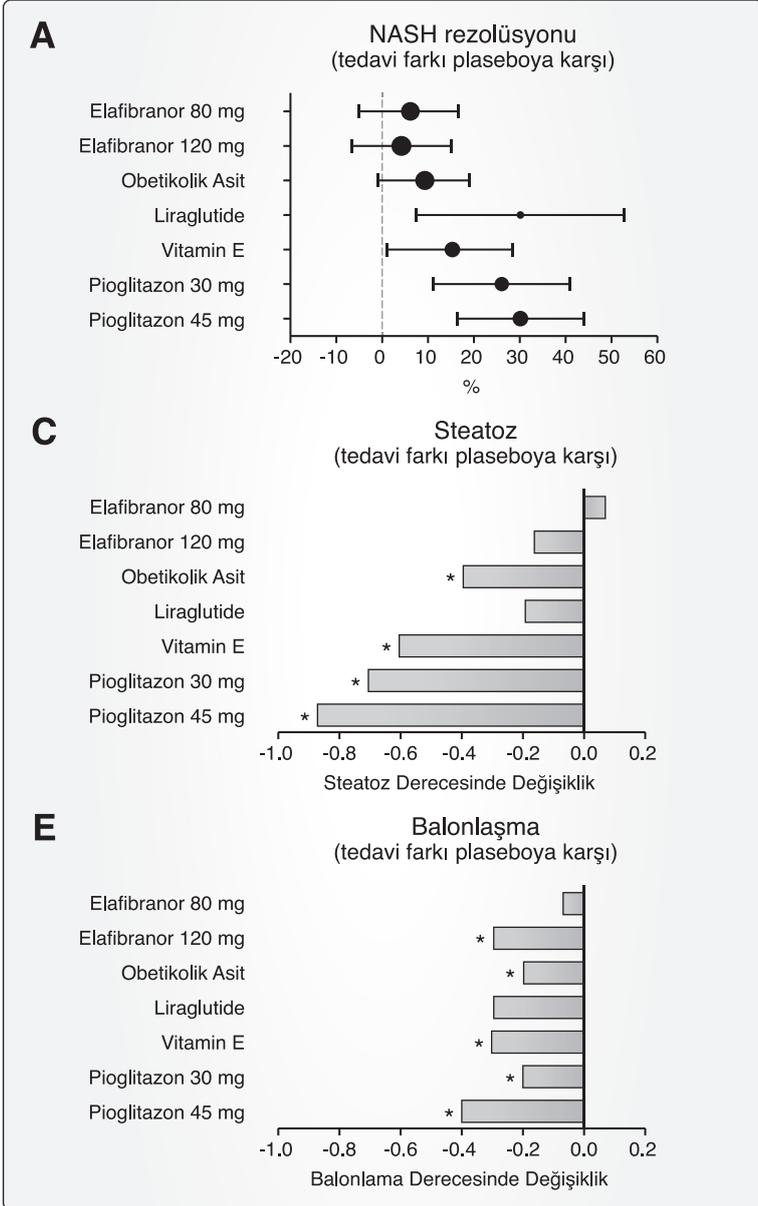


Şekil-13. NASH'de tedavi algoritması

Pioglitazon: İnsülin direncini tedavi eden bir ilaçtır. Nondiyabetiklerde 30 mg/gün dozda 96 haftaya kadar kullanıldığı bir çalışmada aminotransferazları, hepatik steatozu ve lobuler inflamasyonu anlamlı şekilde azaltmıştır, fibrozis skorlarında düzelme yapmamıştır. Pioglitazonun NASH'deki kullanımı ile ilgili olarak 2017 yılında biri Diabetes Care, diğeri JAMA'da iki önemli analiz yayınlanmıştır. JAMA'daki yayın tiazolidinedion grubu ilaçların NASH'deki kullanımı ile ilgilidir ve burada, 8 randomize kontrollü çalışmada 6-24 ay izlenen 516 hastanın, karaciğer biyopsisi ile histolojik verilerinin elde edildiği bir metaanalizde pioglitazon ve

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ

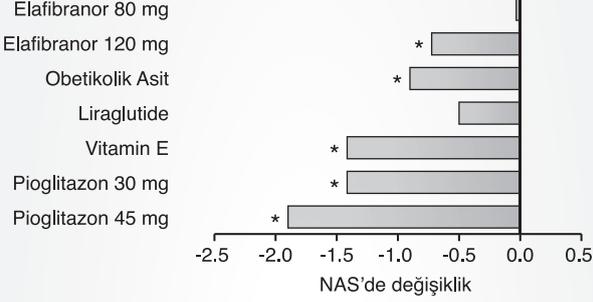
Tablo-5. NAFLD tedavisinde kullanılan ilaçların çeşitli parametrelere etkileri.



NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ

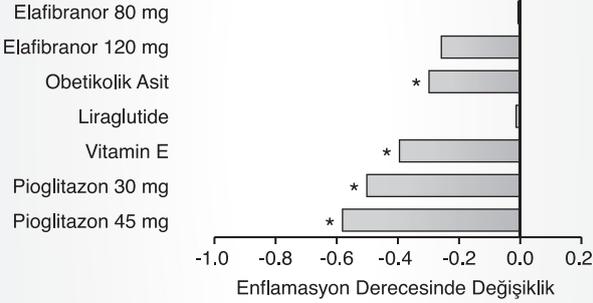
B

NAFLD aktivite skoru
(tedavi farkı plaseboya karşı)



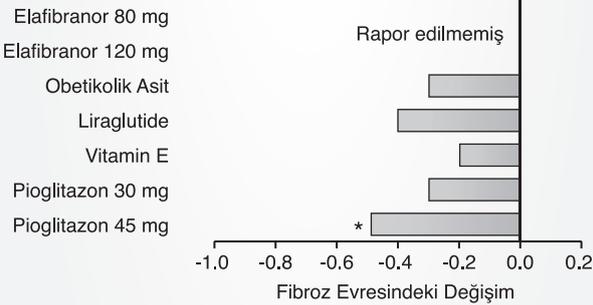
D

Lobüler inflamasyon
(tedavi farkı plaseboya karşı)



F

Fibrosis
(tedavi farkı plaseboya karşı)



NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ

rosiglitazonun etkileri kıyaslanmıştır. Sonuçta, pioglitazon kullanımının, hastalar diyabetik olmasalar bile, NASH'li hastalardaki fibrozisi düzelttiği gösterilmiştir. Diabetes Care'deki yayında ise diyabetli NAFLD hastalarda son dönemlerde kullanılan tüm ilaçların (elafibranor 80 ve 120 mg, obetikolik asid, liraglutide, vitamin E ve pioglitazon 30 ve 45 mg) yapılmış çalışmalarında steatoz, NAFLD aktivite skoru, NASH rezolüsyonu, lobüler inflamasyon, balonlaşma ve fibrozis gibi 6 parametre üzerindeki etkilerinin sonuçları kıyaslanmıştır. Bu analizlerde fibrozis dışındaki diğer parametrelerde birçok ilaç etkili bulunmasına karşılık, fibrozisde sadece pioglitazon 45 mg tedavisi etkin bulunmuştur. Elde edilen bu sonuçlar dolayısıyla makale yazarları tip 2 diyabetli NAFLD hastalarında pioglitazon tedavisinin önerilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. İlaçların diğer parametrelere ve fibrozise etkileri de tablo 5'de gösterilmektedir.

Ursodeoksikolikasid: Yapılan çalışmalar sonucunda NASH progresyonu üzerine etkinlikleri gösterilememiş olup tedavide önerilmez.

Omega-3: Yapılan bazı çalışmalarda hepatik yağlanmayı azaltabileceği gösterilmekle beraber, NASH progresyonunda histolojik düzelmeye yaptığı gösterilememiştir. NAFLD'si olan hipertrigliseridemik hastalarda tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Statinler: LDL-kolesterolü azaltarak kardiyovasküler riski azaltmakla birlikte NAFLD'de fayda ya da zararı gösterilememiştir. NAFLD'de saptanabilen transaminaz yüksekliği dislipidemik hastalarda statin başlanması için bir kontraindikasyon teşkil etmez.

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ

Fibratlar: Trigliceridi yüksek hastalarda tedaviye yardımcı olabilirler. NASH progresyonuna ait olumlu herhangi bir data bulunmamaktadır.

Ezetimib: Ezetimible ilgili yapılan küçük çaplı araştırmalar olmakla beraber, NAFLD'de faydası olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Orlistat: Kilo kaybı hedeflediğimiz hastalarda yardımcı ajan olarak kullanılabilir. NASH progresyonunu kilo kaybından bağımsız olarak önlediğine dair kanıt bulunmamaktadır.

İncretin bazlı tedaviler: Liraglutid ile yapılan plasebo kontrollü 48 haftalık prospektif bir çalışmada liraglutidin 1.8 mg/gün dozunda NASH steatoz ve inflamasyon histolojik bulgularında düzeltme yaptığı gözlemlenmiş olup fibrozis üzerine bir etki gösterilememiştir. Diyabetli olan NASH hastalarında da kilo kaybı ile orantılı olarak hepatik yağlanma üzerine olumlu etkileri gözlemlenmiştir.

Obetikolik asidin (farnesoidasid x reseptör agonisti, sentetik safra asidi) nonsirotik NASH hastalarında fibrozis dahil tüm evrelerde düzelmeye yaptığı faz 2 b çalışmalarında gösterilmiş olup bu konuda halen faz 3 çalışmalar devam etmektedir. LDL düzeyini arttırabilmesi ve kaşıntıya sebep olabilmesi bu ajanın istenmeyen yan etkileridir. Yine antifibrotik ajanların, antiinflamatuvar veya dual insülin duyarlaştırıcı ajanların (selonsertib – protein kinaz inhibitörü-, sintuzumab – antiliziloksidaz 2 monoklonal antikor, elafibranor –PPAR α ve δ agonisti-, aramco konjüge yağ-safra asidi, cenicriviroc-CCR2 ve CCR5 antagonisti) NASH etkilerine dair klinik çalışmalar devam etmektedir, tablo-6.

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ

Tablo-6. NASH tedavisinde denenmekte olan yeni ilaçlar.

İlaç Sınıfı	Aksiyonun Birincil Önerilen Mekanizması	Örnekler
FXR agonisti	Karbonhidrat, lipid metabolizması ve insülin duyarlılığının regülasyonu	OCA
insülin duyarlaştırıcılar	PPAR alfa/delta agonistleri SGLT-2 inhibitörleri GLP1 reseptör agonistleri Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin-II reseptör blokerleri	Elafibranör (GFT 505) Remogliflozin etabonate Liraglutid (GLP1 analogu) Teremisartan, losartan
Lipogenez modülatörleri	n-3 Poliansatüre yağ asiti Yağ asidi-safra asidi birleşimleri LXR-alfa inhibitörleri	EPA-E Aramchol Oltipraz
Antioksidanlar	GSH replasyonu	Cysteamine
Antiinflamatuar/apoptotik	Kaspaz inhibitörleri Kemokin reseptörleri tip 2 ve 5 antagonistleri	Simtuzumab
Antifibrotik ajanları	LOXL2'ye karşı Monoklonal antikor (IgG4) Galektin-3 inhibitörleri	GR-MD-02

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ

Optimal tedavi süresi bilinmemekle birlikte; başlangıçta ALT düzeyleri artmış olanlarda 6 ay sonra aminotransferazlarda düşme gözlenmiyorsa farmakolojik ajan kesilmelidir.

BARIATRİK CERRAHİ

Beden kütle indeksi $>40 \text{ kg/m}^2$ olan NAFLD hastaları, VKİ $>35 \text{ kg/m}^2$ olan NASH'li hastalarda, yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakoterapiye yanıt vermemiş ve postoperatif dönemde yeterli motivasyonla süreci yönetebileceğine inanılan hastalarda bariatrik cerrahi, kilo azaltmak ve metabolik komplikasyonları önlemede iyi bir tedavi seçeneği olabilir. 1 yıllık bir çalışmada bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybının hastaların %85'inde NASH bulgularını düzelttiği, %34'ünde fibrozisde iyileşme sağladığı gösterilmiştir.

Kaynaklar

Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL, et al: Effects of n-3 fishoil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2015;62:190-197.

Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al: Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2015; doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X

Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, et al: Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). *Hepatology* 2013;58:1287-1295.

Barrera F, George J: The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis*

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ

2014;18:91-112.

Boden G: High or low-carbohydrate diets: which is better for weight loss, insülin resistance, and fatty livers? *Gastroenterology* 2009;136:1490-1492.

Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty-Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. *Diabetes Care* 2017;40:419-430.

Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, MargheritaMancina R, Pipitone R, Karja V, et al: Statin use and nonalcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015; doi: 10.1016/j.jhep. 2015.05.006

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. *Obes Facts*. 2016;9(2):65-90.

Hameed B, Terrault N. Emerging Therapies for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2016 May;20(2):365-85.

Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB, vonVolkman HL, Raschpichler G, Bjoro K, et al: Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:853-860.

Keating SE, HackettDA, George J, Johnson NA: Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012; 57:157-166.

Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al: Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015; 149:377-388.

Liangpunsakul S, Chalasani N: What should we commend to our patients with NAFLD regarding alcohol use? *Am J Gastroenterol* 2012;107:976-978.

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ

Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al: Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-778.

Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rossle M, Cordes HJ, et al: High-dose ursodeoxycholic acid therap for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010;52:472-479.

Loomba R, Sirlin CB, Ang B, Bettencourt R, Jain R, Salotti J, et al: Ezetimibe for the treatment of Nonalcoholic steatohepatitis: Assessment by nove Imagnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomizedtrial (MOZART trial). *Hepatology* 2015;61:1239-1250.

Musso G, Cassader M, Pascetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. A meta analysis. *Jama Internal Medicine*, May 1;177(5):633-640.

Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al: Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956-965.

Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J: Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012; 56:944-951.

Petit JM^{1,2}, Cercueil JP³, Loffroy R³, Denimal D^{2,4}, Bouillet B^{1,2}, Fourmont C¹, Chevallier O³, Duvillard L^{2,4}, Vergès B Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. The Lira-NAFLD study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Oct 12;jc20162775.

Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al: Randomized controlled trial testing the effects of weightloss on non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ

2010;51:121-129.

Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al: The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insülin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013;59:138-143.

Saab S, Mallam D, Cox 2nd GA, Tong MJ: Impact of coffee on liver diseases: a systematic review *LiverInt* 2014;34:495-504.

Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al: Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685.

Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier M; EPE-A Study Group: No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology* 2014;147:e377-384.e1.

Shields WW, Thompson KE, Grice GA, Harrison SA, Coyle WJ: The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insülin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2009;2:157-163.

Takeshita Y, Takamura T, Honda M, Kita Y, Zen Y, Kato K, et al: The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2014; 57:878-890.

Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol.* 2012 Jan;56(1):255-66.

Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al: Weight loss via life style modification significantly reduces features of non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149:367-378.

WN Hannah et al. Effect of Weight Loss, Diet, Exercise, and Bariatric Surgery on Nonalcoholic- Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis* 20

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ

(2), 339-350. 2016.

Zelber-Sagi S1, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, Leshno M, Blendis L, Halpern Z, Oren R. A double-blind randomized placebo-Controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 May;4(5):639-44.

NOTLAR

NOTLAR

NOTLAR
