Biyopsi tanılı nonalkolik steatohepatit hastalarında fibrozis evrelerine göre metabolik sendrom komponentlerinin sıklıklarının karşılaştırılması: Metabolik bozukluk sayısındaki artış fibrozis progresyonunda etkili mi?

Comparison of the frequencies of metabolic syndrome components according to fibrosis stages in biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis patients: Does increased number of metabolic dysregulation have an effect on fibrosis progression?

Bahadır KÖYLÜ[1], Yunus GÜNEGÜL[1], Cenk SÖKMENSÜER[2], Taylan KAV[3], Erkan PARLAK[3], Bülent SİVRİ[3], Onur KESKİN[3]

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, [1]İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, [2]Patoloji Ana Bilim Dalı, [3]Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: *Fibrozis evresi, nonalkolik steatohepatitte karaciğer ilişkili komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkisi en kuvvetli olan histolojik parametredir. Nonalkolik steatohepatit hastalarında fibrozisin patogenezi halen tam olarak ortaya konulamamıştır ve eşlik eden tip 2 diyabet, obezite, hipertansiyon ve dislipideminin fibrozis progresyonundaki rolleri net değildir. Bununla beraber, eşlik eden metabolik bozuklukların sayısıyla fibrozis evresi arasında bir ilişki olması mümkündür.* ***Gereç ve Yöntem:*** *Bu çalışma tek merkezli, kesitsel bir çalışma olup bu çalışmada Ocak 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında karaciğer biyopsisi yapılarak nonalkolik steatohepatit tanısı konulan 56 hastanın metabolik özellikleri, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı/3. Erişkin Tedavi Paneli metabolik sendrom kriterleri temel alınarak değerlendirilmiştir. Nonalkolik Steatohepatit-Klinik Araştırma ağına göre yapılan fibrozis evrelemesi sonrasında, hastalar evre 2 ve üzeri fibrozisi (≥ F2) olanlar ve ≤ F1 fibrozisi olanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grup arasında tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve metabolik sendrom varlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, bel çevresi/kalça çevresi oranı ve oluşturulan toplam metabolik sendromu puanı açısından karşılaştırma yapılmıştır.* ***Bulgular:*** *Fibrozis evrelemesi sonucunda ≤ F1 grubunda 23 hasta, ≥ F2 grubunda 33 hasta mevcuttur. Gruplar arasında tip 2 diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi varlığı ile vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, bel çevresi/kalça çevresi oranı açısından anlamlı bir fark saptanmazken, metabolik sendrom varlığı açısından anlamlı bir fark mevcuttur (≥ F2 grubunda %84.8 ve ≤ F1 grubunda %47.8; p = 0.001). Toplam metabolik sendrom puanı ≥ F2 grubunda anlamlı olarak daha yüksek olup bu gruptaki hastaların %60.6'sında 4 puan ve üzerindedir (p < 0.001). Korelasyon analizinde fibrozis evresi ile toplam metabolik sendrom puanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı, orta derecede korelasyon saptanmıştır (r = 0.48, p < 0.001).* ***Sonuç:*** *Toplam metabolik sendrom puanı kolay hesaplanabilir bir yöntem olup nonalkolik steatohepatit hastalarında fibrozis progresyonu riskinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.*

Anahtar kelimeler: *Steatohepatit, karaciğer fibrozisi, metabolik sendrom*

Background and Aims: *Fibrosis stage is the histologic parameter that has the strongest association with liver-related complications and mortality in nonalcoholic steatohepatitis. The pathogenesis of fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis patients has still not been fully elucidated, and the roles of concomitant type 2 diabetes, obesity, hypertension and dyslipidemia in the progression of fibrosis are unclear. However, there may be an association between the number of accompanying metabolic dysregulations and fibrosis stage in a number-dependent manner.* ***Materials and Methods:*** *In this single-center, cross-sectional study, 56 patients with the diagnosis of biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis were enrolled between January 2020 and January 2021, and the metabolic characteristics of these patients were evaluated on the basis of National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III metabolic syndrome criteria. After fibrosis staging according to Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network, patients were divided into two groups as those with fibrosis stage ≥ F2, and those with fibrosis stage ≤ F1. Comparison between these two groups in terms of the presence of type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia and metabolic syndrome, total metabolic syndrome score, body mass index, waist circumference, hip circumference and waist circumference/hip circumference ratio has been made.* ***Results:*** *After grouping of patients according to fibrosis stages, there were 23 patients in ≤ F1 group and 33 patients in ≥ F2 group. While there was no significant difference between the groups in terms of presence of type 2 diabetes, hypertension and dyslipidemia, body mass index, waist circumference, hip circumference and waist circumference/hip circumference ratio, there was a significant difference for the presence of metabolic syndrome (84.8% in ≥ F2 group and 47.8% in ≤ F1 group; p = 0.001). The total metabolic syndrome score was significantly higher in ≥ F2 group and it was 4 points or more in 60.6% of the patients in this group. In the correlation analysis, a statistically significant and moderate correlation was found between the fibrosis stage and total metabolic syndrome score (r = 0.48, p < 0.001).* ***Conclusion:*** *Total metabolic syndrome score is an easily calculated method and can be used to evaluate the risk of fibrosis progression in nonalcoholic steatohepatitis patients.*

Keywords: *Steatohepatitis, liver fibrosis, metabolic syndrome*

İletişim: Bahadır KÖYLÜ
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Altındağ/Ankara
Tel: +90 305 17 12 • E-mail: bahadirkoylu@hotmail.com

Köylü B, Günegül Y, Sökmensüer C, et al. Comparison of the frequencies of metabolic syndrome components according to fibrosis stages in biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis patients: Does increased number of metabolic dysregulation have an effect on fibrosis progression? The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2021;20:143-149. ***DOI: 10.17941/agd.1055288***

Geliş Tarihi: 21.08.2021 • **Kabul Tarihi:** 12.12.2021

GİRİŞ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), hepatositlerin ≥ %5'inde yağ birikimi ile karakterize bir karaciğer hastalığı olup küresel obezite pandemisi ile birlikte NAYKH sıklığı giderek artmaktadır ve dünya genelinde prevalansının %24 civarında olduğu tahmin edilmektedir (1). NAYKH, prognostik açıdan farklılık gösteren iki farklı klinik-patolojik alt tipe sahiptir. NAYKH hastalarının büyük bir kısmını histopatolojik olarak tek başına steatozun görüldüğü nonalkolik yağlı karaciğer (NAYK) grubu oluştururken, hastaların yaklaşık %10-30'unda steatoz ile birlikte lobüler inflamasyon ve hepatositlerde balonlaşmanın olduğu ve çeşitli derecelerde fibrozisin eşlik edebildiği nonalkolik steatohepatit (NASH) görülür (2). NAYK grubunda son dönem karaciğer hastalığına progresyon riski ihmal edilebilir düzeydeyken, NASH hastaları siroza kadar ilerleyebilen progresif karaciğer hasarı açısından ciddi risk altında olan alt grubu oluşturmakta ve NASH hastalarının yaklaşık %25'inde ortalama her 10 yılda 1 fibrozis evresi progresyon neticesinde siroz gelişmektedir (3,4). Önceki çalışmalarda NASH hastalarında karaciğer ilişkili komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkisi en kuvvetli olan parametrenin fibrozis evresi olduğu sonucuna ulaşılmıştır (5,6). Ancak NASH hastalarında fibrozis gelişimi ve progresyon hızına etki eden faktörler halen net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Genetik, çevresel ve mikrobiyal faktörler arasındaki kompleks etkileşim sonucunda fibrozis geliştiği düşünülmekle birlikte, bazı çalışmalarda eşlik eden diyabet, obezite, hipertansiyon gibi metabolik durumların da fibrozis progresyonu ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmış, bazı çalışmalarda ise bu ilişki gösterilememiştir (3,5,7). Bu çalışmanın amacı, karaciğer biyopsisi yapılarak NASH tanısı konulan hastalarda fibrozis evrelerine göre oluşturulan gruplar arasında eşlik eden metabolik durumların sıklığının karşılaştırılması ve bu metabolik durumların sayısı ile fibrozis evresi arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma tek merkezli, kesitsel bir çalışma olup bu çalışmada Ocak 2020 – Ocak 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine çeşitli nedenlerle başvuran ve aminotransferaz düzeyleri normal aralığın üzerinde olup görüntüleme tetkiklerinde hepatosteatoz saptanan, hepatosteatozun sekonder nedenlerinin ve karaciğer enzimlerinde yükselikliğe yol açabilecek diğer olası patolojilerin öykü, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri ile ekarte edilmesi neticesinde karaciğer biyopsisi yapılarak NASH tanısı konulan 56 hastanın metabolik özellikleri, patolojide belirlenen fibrozis evrelerine göre oluşturulan iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Histopatolojik değerlendirme Nonalkolik Steatohepatit Klinik Araştırma Ağı [NASH-CRN (NASH Clinical Research Network)] sınıflamasına göre yapılmıştır (8). Hastalar siroza ilerleme açısından yüksek riskli olarak değerlendirilen evre 2 ve üzeri fibrozisi (≥ F2) olanlar ve düşük riskli olarak değerlendirilen ≤ F1 fibrozisi olanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Her hastanın boy uzunluğu ölçülmüş, en az 8 saat açlığı takiben TANITA BC 418 MA cihazı ile kilo ölçümü yapılmış ve aynı zamanda Ulusal Sağlık Enstitüleri [NIH (*National Institutes of Health*)] önerileri kriter alınarak crista iliaca'nın üst sınırı hizasından, zemine paralel bir şekilde bel çevresi ölçümü ve kalçanın en geniş olduğu hizadan, zemine paralel bir şekilde kalça çevresi ölçümü yapılmıştır. Bu ölçümler kullanılarak vücut kitle indeksi (VKİ) kg/m^2 ve bel çevresi/kalça çevresi oranı hesaplanmıştır. Tüm hastalara her iki üst ekstremiteden, aynı kan basıncı ölçüm aleti ve aynı kişi tarafından manuel olarak kan basıncı ölçümü yapılmıştır ve daha yüksek olan ölçüm analizlere dahil edilmiştir. Tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve metabolik sendrom varlığı değerlendirilirken takip edilen kriterler Tablo 1'de belirtilmiştir. Metabolik sendrom tanısında Ulusal Kolesterol Eğitim Programı/3. Erişkin Tedavi Paneli [*NCEP ATP III* (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*)] kriterleri kullanılmıştır (9). Bu beş kriterin her biri 1 puan olacak şekilde yapılan skorlamada hastaların aldığı puanlar "Toplam Metabolik Sendrom Puanı" olarak adlandırılarak analizlere dahil edilmiştir. Verilerin istatistiksel analizlerinde IBM® SPSS® Statistics 24.0 programı kullanılmıştır. Sonuçlar, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma olarak belirtilmiştir. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için Ki-Kare testi ve normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Toplam metabolik sendrom puanı ile fibrozis evresi arasındaki ilişki korelasyon analizi ile de değerlendirilmiştir. Korelasyon analizinde Spearman testi kullanılmıştır. Tüm testler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Etik Kurul Onayı

Çalışmamızda kullanılan tüm yöntemler Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olup bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 7 Ocak 2020 tarihli ve 2020/01-07 numaralı kararı ile etik açıdan uygun bulunmuştur. Katılımcılara sözlü ve yazılı bilgi verilmiş, katılımcılar tarafından bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalanmıştır.

Tablo 1. Çalışmada değerlendirilen metabolik özelliklere ait tanı kriterleri

Parametre	Tanı Kriterleri
Tip 2 diyabet	Aşağıdaki kriterlerden en az 1 tanesinin sağlanması:
	• Açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dL olması,
	• 75 gram oral glukoz tolerans testi sonrası 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dL olması,
	• Hiperglisemi semptomları olan bir hastada random bakılan plazma glukozunun ≥ 200 mg/dL olması,
	• HbA1c ≥ %6.5 olması,
	• Daha önce bu kriterlerden herhangi birinin sağlanması ile diyabet tanısı konularak tedavi başlanmış olması
Hipertansiyon	• Ofis ölçümlerinde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması,
	• Daha önce ofis ölçümleri, evde kan basıncı monitorizasyonu ve/veya ambulatuar kan basıncı monitorizasyonu sonucunda hipertansiyon tanısıyla anti-hipertansif etkili ilaç tedavisi başlanmış olması
Dislipidemi	En az 8 saat açlığı takiben bakılan lipid profiline göre aşağıdaki kriterlerden en az 1 tanesinin sağlanması:
	• LDL düzeyinin > 190 mg/dL olması,
	• LDL düzeyinin > 160 mg/dL olması durumunda en az iki ek kardiyovasküler risk faktörünün bulunması (> 65 yaş, hipertansiyon, ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü olması kriterlerinden en az ikisinin olması),
	• LDL düzeyinin > 130 mg/dL olması durumunda en az üç ek kardiyovasküler risk faktörünün bulunması (> 65 yaş, hipertansiyon, ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü olması kriterlerinden üçünün de olması),
	• LDL düzeyinin > 70 mg/dL olması durumunda eşlik eden diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, akut koroner sendrom, geçirilmiş miyokard infarktüsü, geçirilmiş inme, periferik arter hastalığı, karotid arter hastalığı veya abdominal aort anevrizması varlığı,
	• Trigliserid düzeyinin > 500 mg/dL olması,
	• Trigliserid düzeyinin > 200 mg/dL olması durumunda eşlik eden diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, akut koroner sendrom, geçirilmiş miyokard infarktüsü, geçirilmiş inme, periferik arter hastalığı, karotid arter hastalığı veya abdominal aort anevrizması varlığı,
	• Daha önce bu kriterlerden birinin sağlanması ile hiperlipidemi tanısı konularak lipid düşürücü tedavi başlanmış olması
Metabolik sendrom	Aşağıdaki kriterlerin en az 3 tanesinin sağlanması:
	• Bel çevresi ölçümünün erkekler için ≥ 102 cm, kadınlar için ≥ 88 cm olması,
	• Hipertansiyon tanısı olmayan hastalarda ofis ölçümlerinde sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg olması veya daha önce ofis ölçümleri, evde kan basıncı monitorizasyonu ve/veya ambulatuar kan basıncı monitorizasyonu sonucunda hipertansiyon tanısıyla anti-hipertansif etkili ilaç tedavisi başlanmış olması,
	• En az 8 saat açlığı takiben bakılan açlık plazma glukozunun ≥ 100 mg/dL olması veya daha önce diyabet tanısı konularak tedavi başlanmış olması,
	• En az 8 saat açlığı takiben bakılan trigliserid düzeyinin ≥ 150 mg/dL olması veya daha önce lipid düşürücü tedavi başlanmış olması,
	• En az 8 saat açlığı takiben bakılan HDL düzeyinin erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL olması
Toplam metabolik sendrom puanı	Metabolik sendrom tanı kriterlerindeki 5 kriterin her biri 1 puan olacak şekilde yapılan skorlamada hastanın aldığı toplam puan (0-5 arasında)

HbA1c: Glikozile hemoglobin, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 56 hastanın yaş ortalaması 46.57 ± 13.84 olup hastaların %48.2'si kadın, %51.8'i erkektir. Tablo 1'de belirtilen kriterlere göre hastaların %58.9'unda tip 2 diabetes mellitus (T2DM), %55.4'ünde hipertansiyon, %64.3'ünde dislipidemi, %69.6'sında metabolik sendrom tanısı mevcuttur. Tüm hastalarda toplam metabolik sendrom puanı ortalaması 3.25 ± 1.34 olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Histopatolojik değerlendirme sonucunda ≤ F1 fibrozis grubunda 23 hasta, ≥ F2 fibrozis grubunda ise 33 hasta mevcuttur. ≥ F2 grubunda yaş ortalaması ≤ F1 grubundan daha yüksek olup yaş değişkeni açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark mevcuttur (*p = 0.018*). ≥ F2 grubunda kadın cinsiyet hakimken (%57.6) ≤ F1 grubunda kadın hastaların oranı daha düşüktür (%34.8), ancak iki grup arasında cinsiyet değişkeni açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. T2DM varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılığa yakın bir fark mevcutken (≤ F1 grubunda %43.5, ≥ F2 grubunda %69.7; *p = 0.05*) hipertansiyon ve dislipidemi varlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark mevcut değildir.

İki grup arasındaki en belirgin fark, metabolik sendrom varlığı ve toplam metabolik sendrom puanı değişkenleri için saptanmıştır. ≤ F1 grubunda hastaların %47.8'inde metabolik sendrom tanısı mevcutken, ≥ F2 grubunda bu oran %84.8 olarak bulunmuştur (*p = 0.001*). Toplam metabolik sendrom puanı ≤ F1 grubunda 2.52 ± 1.04 iken ≥ F2 grubunda 3.78 ± 1.29 olarak saptanmıştır (p < 0.001) ve ≥ F2 grubundaki hastaların %60.6'sında 4 puan ve üzerindedir (Şekil 1). Korelasyon analizinde histopatolojik değerlendirmedeki fibrozis evresi (F0-4) ile toplam metabolik sendrom puanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı, orta derecede korelasyon saptanmıştır (*r = 0.48, p < 0.001*). FIB4 skoru ≤ F1 grubunda 0.90 ± 0.46 iken ≥ F2 grubunda 2.31 ± 2.00 olarak saptanmıştır (*p = 0.002*).

İki grup arasında kalça çevresi değişkeni açısından istatistiksel açıdan anlamlılığa yakın bir fark mevcutken (≤ F1 grubunda 108.49 ± 9.15 cm, ≥ F2 grubunda 113.77 ± 9.71 cm; *p = 0.051*) VKİ, bel çevresi, bel çevresi/kalça çevresi oranı değişkenleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışma ile, karaciğer biyopsisi yapılarak NASH tanısı konulan hastalarda eşlik eden metabolik bozuklukların sayısı ile fibrozis evresi arasında anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ile metabolik sendrom arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Patofizyolojideki benzerliklerin yanı sıra karaciğerin glukoz ve lipid

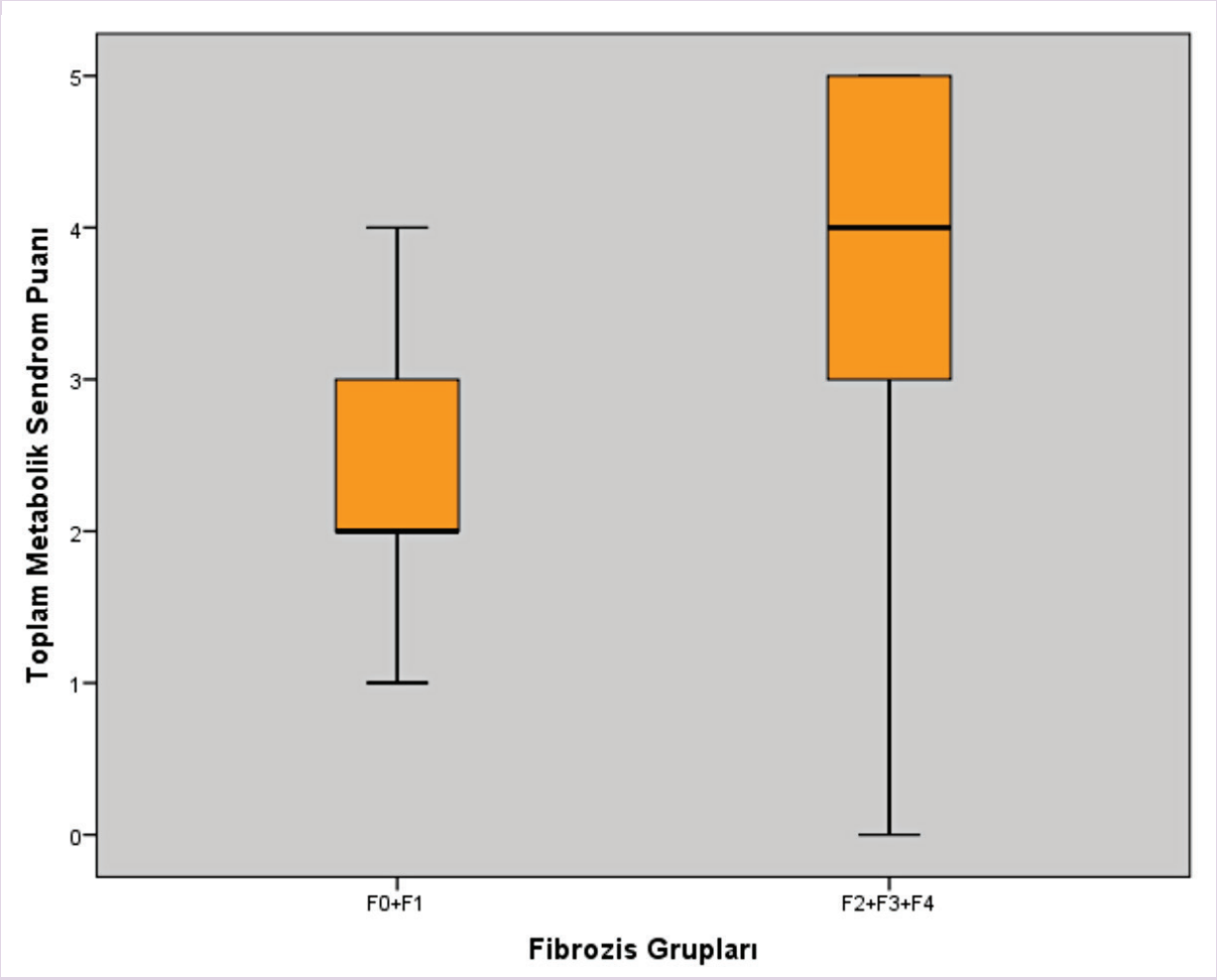
Tablo 2. Fibrozis evrelerine göre gruplar arasında demografik verilerin, antropometrik ölçümlerin, metabolik sendrom komponentlerinin ve FIB4 skorlarının karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n = 56)	≤ F1 Fibrozis (n = 23)	≥ F2 Fibrozis (n = 33)	*p* Değeri
Yaş, ortalama ± SD	46.57 ± 13.84	41.61 ± 12.18	50.03 ± 14.04	**0.018¶**
Kadın cinsiyet, n (%)	27 (48.2)	8 (34.8)	19 (57.6)	0.09*
T2DM, n (%)	33 (58.9)	10 (43.5)	23 (69.7)	0.05*
Hipertansiyon, n (%)	31 (55.4)	10 (43.5)	21 (63.6)	0.14*
Dislipidemi, n (%)	36 (64.3)	13 (56.5)	23 (69.7)	0.31*
Metabolik sendrom, n (%)	39 (69.6)	11 (47.8)	28 (84.8)	**0.001***
VKİ (kg/m^2), ortalama ± SD	31.56 ± 4.91	30.08 ± 3.32	32.66 ± 5.63	0.12¶
Bel çevresi (cm), ortalama ± SD	108.51 ± 12.13	105.39 ± 10.01	110.82 ± 13.17	**0.13¶**
Kalça çevresi (cm), ortalama ± SD	111.52 ± 9.75	108.49 ± 9.15	113.77 ± 9.71	0.051¶
Bel çevresi/Kalça çevresi, ortalama ± SD	0.972 ± 0.062	0.972 ± 0.060	0.973 ± 0.064	0.83¶
Toplam metabolik sendrom puanı, ortalama ± SD	3.25 ± 1.34	2.52 ± 1.04	3.78 ± 1.29	**<0.001¶**
FIB4 skoru, ortalama ± SD	1.73 ± 1.71	0.90 ± 0.46	2.31 ± 2.00	**0.002¶**

* Ki-Kare testi

¶ Mann-Whitney U testi

SD: Standart deviasyon, T2DM: Tip 2 diabetes mellitus, VKİ: Vücut kitle indeksi.



Şekil 1. Fibrozis gruplarına göre toplam metabolik sendrom puanına ait grafik.

≤ F1 grubunda toplam metabolik sendrom puanı için medyan değer 2 olup hastaların sadece %21.7'sinde 4 puan ve üzerindeyken, ≥ F2 grubunda toplam metabolik sendrom puanı için medyan değer 4 ve hastaların %60.6'sında 4 puan ve üzerindedir.

metabolizmasındaki önemli rolü nedeniyle NAYKH metabolik sendromun hepatik komponenti olarak da kabul edilmektedir (10). Ülkemizde yapılan ve biyopsi tanılı 468 NAYKH hastasının dahil edildiği retrospektif bir çalışmada NAYKH hastalarında metabolik sendrom sıklığı %63 olarak saptanmıştır (11). Obezite, insülin rezistansı, diyabet ve dislipidemi gibi metabolik sendrom komponentleri NAYKH gelişiminde önemli birer risk faktörüdür. Daha önceki çalışmalarda metabolik sendrom komponentlerinin her birinin NAYKH ile bağımsız bir ilişkiye sahip olduğu ve eşlik eden metabolik sendrom komponentlerinin sayısının artması ile NAYKH sıklığının giderek arttığı gösterilmiştir (12). Ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada benzer bir lineer ilişki NASH sıklığı için gösterilememiş, metabolik sendrom tanı kriterlerini sağlayan NAYKH hastalarında metabolik sendromu olmayan hastalara göre NASH daha sık görülmekle birlikte tanı kriterlerinin 4 ya da 5'ini sağlayan hastalarda NASH sıklığında anlamlı bir artış olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (7). Bununla beraber, NASH hastalarının ileri fibrozise progresyonunda metabolik sendromun ve şiddetinin rolü ile ilgili sınırlı sayıda veri mevcuttur. Belirgin fibrozisin ≥ F2 olarak tanımlandığı, biyopsi tanılı 256 NAYKH hastasının değerlendirildiği bir çalışmada metabolik sendrom komponentlerinin sayısına paralel olarak belirgin fibrozisi olan hasta oranının giderek arttığı gösterilmiştir (7). Metabolik sendromun "metabolik sendrom şiddeti Z skoru" (MetS-severity-Z score; MetS-Z) ile değerlendirildiği ve ileri fibrozis hastalarının NAYKH fibrozis skoru ve FIB4 skoru ile belirlendiği retrospektif bir çalışmada, metabolik sendrom şiddetinin derecesi ile ileri fibrozisin ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (13). Bu çalışmamızda elde edilen veriler, biyopsi tanılı

NASH hastalarında fibrozis evresi daha ileri olan grupta erken evre fibrozisi olan gruba kıyasla eşlik eden metabolik sendrom komponentlerinin sayısının anlamlı bir şekilde daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu sonucun önceki çalışmalar ile uyumlu olmasının yanı sıra, bu çalışma sayesinde toplam metabolik sendrom puanı ile fibrozis evreleri (F0-4) arasında anlamlı bir korelasyon olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Fibrozis evresinin NASH hastalarında karaciğer ilişkili komplikasyonlar ve mortalite ile en kuvvetli ilişkiye sahip olan histolojik parametre olduğu önceki çalışmalar ile gösterildiğinden (5,6), toplam metabolik sendrom puanı da NASH hastalarında fibrozis progresyonu ve karaciğer ilişkili komplikasyonlar açısından dolaylı bir risk belirteci olarak kullanılabilir. Kolay hesaplanabilir bir skor olması ve rutin kullanımı giderek yaygınlaşan FIB4 skoru, NAYKH fibrozis skoru gibi noninvaziv fibrozis testlerine dahil edilen değişkenlerin dışında parametreler içermesi nedeniyle toplam metabolik sendrom puanı NASH hastalarının takiplerinde önemli katkılar sağlayabilir. Bu çalışmada toplam metabolik sendrom puanı ≥ F2 grubundaki hastaların %60.6'sında ≥ 4 puan iken ≤ F1 grubundaki hastaların %78.3'ünde < 4 puandır, bu nedenle özellikle toplam metabolik sendrom puanı ≥ 4 puan olan hastaların karaciğer ilişkili sonlanımlar açısından daha ciddi bir risk altında olduğu sonucuna ulaşılabilir. Ancak toplam metabolik sendromu puanı ile fibrozis evreleri arasındaki anlamlı korelasyon nedeniyle, risk tahmininde tek bir kesim noktası belirlemek yerine toplam metabolik sendrom puanındaki ≥ 1 puan artışın hastada fibrozis progresyonu ve karaciğer ilişkili komplikasyon riskinde artış ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanması, mevcut veriler ışığında klinik olarak daha kullanışlı bir yaklaşım olabilir.

Çalışmamızda ortaya çıkan bir diğer anlamlı sonuç, ≥ F2 grubundaki hastaların yaş ortalamalarının ≤ F1 grubundaki hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olmasıdır. Önceki çalışmalarda da NAYKH hastalarında yaşlı popülasyonda daha ileri fibrozis evreleri olduğu sonucuna ulaşılmıştır (14). Bu durum yaşlı hastalarda eşlik eden metabolik bozuklukların karaciğer üzerindeki daha uzun süreli etkilerine bağlı olabileceği gibi, yaşlı hastalarda eşlik eden metabolik bozuklukların sayısının daha fazla olması da bu sonuç üzerinde etkili olabilir.

NAYKH ile T2DM arasında nedensel açıdan iki yönlü bir ilişki mevcuttur ve aynı zamanda T2DM hastalarında NASH prevalansı toplumun geneline kıyasla oldukça yüksektir (15). NAYKH hastalarında eşlik eden T2DM ve/veya insülin direnci varlığında karaciğer ilişkili sonlanımlar açısından prognozun daha kötü olduğu gösterilmiştir (16). T2DM hastalarında NAYKH, NASH ve ileri fibrozis sıklığının araştırıldığı bir meta-analizde, NAYKH ve T2DM tanıları olup karaciğer biyopsisi yapılan hastaların %17'sinde ileri fibrozis saptandığı sonucuna ulaşılmıştır (15). Bu çalışmamıza dahil edilen 56 hastanın 33'ünün T2DM tanısı olup 23'ünde (%69.7) ≥ F2 fibrozis saptanmıştır. Eşlik eden T2DM varlığı açısından fibrozis grupları arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlılığa yakın ($p = 0.05$) bir fark saptanmış olup, gruplarda yer alan hasta sayılarının daha fazla olması durumunda bu değişken açısından da anlamlı bir farka ulaşılabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın en önemli avantajı, katılımcılara ait tüm antropometrik ölçümlerin, laboratuvar testlerinin ve histopatolojik değerlendirmelerin aynı merkezde yapılmış olmasıdır. Bu sayede laboratuvarlar arasındaki uyumsuzluklar ve patolojik değerlendirmede gözlemciler arasında ortaya çıkabilecek değerlendirme farklılıkları elimine edilmiştir. Bunun yanı sıra, NASH ve fibrozis tanısında halen altın standart tanı yönteminin karaciğer biyopsisi olması nedeniyle çalışmamıza sadece biyopsi tanılı hastalar dahil edilmiştir. Bu da fibrozis açısından yapılan değerlendirmenin noninvaziv skorlama testleriyle yapıldığı çalışmalara göre çalışmamızın güvenilirliğini artırmaktadır. Çalışmamızın kısıtlılığı ise katılımcı sayısının 56 kişi ile sınırlı kalmasıdır.

Sonuç olarak, toplam metabolik sendrom puanı kolay hesaplanabilir bir yöntem olup NASH hastalarında fibrozis progresyonu riskinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Toplam metabolik sendromu puanı ≥ 4 olan hastalar ileri fibrozis açısından daha yüksek riskli olmakla birlikte, toplam metabolik sendrom puanı ve fibrozis evresi arasındaki anlamlı korelasyon nedeniyle başlangıçta toplam metabolik sendrom puanı < 4 olup izlemde ≥ 1 puan artış olan NASH hastalarının da fibrozis progresyonu ve siroz gelişimi açısından daha sık ve dikkatli takip edilmesi ve her iki hasta grubunda da metabolik bozuklukların tedavisinde daha agresif müdahalelerde bulunulması önerilir.

Etik Kurul Onayı: *Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 7 Ocak 2020 tarihli ve 2020/01-07 numaralı kararı ile etik açıdan uygun bulunmuştur. Katılımcılara sözlü ve yazılı bilgi verilmiş, katılımcılar tarafından bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalanmıştır.*

Çıkar Çatışması: *Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.*

Finansal Destek: *Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.*

KAYNAKLAR

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018;15:11-20.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, 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. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:643-54.e1-9; quiz e39-40.
4. Diehl AM, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2017;377:2063-72.
5. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. Int J Mol Sci 2016;17:774.
6. Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. J Hepatol 2017;67:1265-73.
7. Yang RX, Zou ZS, Zhong BH, et al. The pathologic relevance of metabolic criteria in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction associated fatty liver disease: A multicenter cross-sectional study in China. Pancreat Dis Int 2021;20:426-32. Epub 2021 Jun 25.
8. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005;41:1313-21.
9. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.
10. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:330-44.
11. Yilmaz Y, Kani HT, Demirtas CO, et al. Growing burden of nonalcoholic fatty liver disease in Turkey: A single-center experience. Turk J Gastroenterol 2019;30:892-8.
12. Wong VW, Chu WC, Wong GL, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. Gut 2012;61:409-15.
13. DeBoer MD, Lin B, Filipp SL, Cusi K, Gurka MJ. Severity of metabolic syndrome is greater among nonalcoholic adults with elevated ALT and advanced fibrosis. Nutr Res 2021;88:34-43.
14. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. J Hepatol 2019;70:531-44.
15. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, 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.
16. Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. Gut 2010;59:1410-5.