T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

METABOLİK SENDROM İLE KARACİĞER ELASTOGRAFİ-AŞİL ELASTOGRAFİSİNİN MAKRO-MİKRO KOMPLİKASYONLAR VE HEPATOSTEATOZ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Saliha ÖZKABAKÇI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

METABOLİK SENDROM İLE KARACİĞER ELASTOGRAFİ-AŞİL ELASTOGRAFİSİNİN MAKRO-MİKRO KOMPLİKASYONLAR VE HEPATOSTEATOZ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Saliha ÖZKABAKÇI

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Hayriye Esra ATAOĞLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Kliniğinde asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bu tezin hazırlanmasında; çalışma süresince ve yazım aşamasında yapıcı ve bilimsel eleştirileri ve desteğiyle yanımda olan tez danışmanımçok değerlihocam Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na,

Benim için kıymetli bir hoca, dahiliye 4'ün saçları gümüş, yüreği altın abisi Doç. Dr. Süleyman Ahbab'a,

Sevimli, hareketli, enerjisiyle beni tez sürecimde motive eden Uzman Dr.Şencay Yıldız Şahin'e,

Tez konumla ilgili radyolojik değerlendirme aşamasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Tuba Selçuk Can'a, Behice KANİYE YILMAZ'a, Sevim ÖZDEMİR'e

Kamera arkasında kalıp bütün asistanlara asistanlık süreleri boyunca tüm evrak bilgisayar işlerininde yardımcı olan,4 dahiliyenin en eski simalarından maviş Öznur ablaya,

Bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yol gösterici olan başta kıymetli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Yenigün ve Uzm. Dr. Fuat Şar olmak üzere, Doç. Dr. Zeynep Karaali'ye, Uzm. Dr. Hikmet Feyizoğlu'na, Uzm. Dr. Namık Yiğit'e, Gastroenteroloji kliniği eski eğitim sorumlusu Prof. Dr. ŞulePoturoğlu ve yeni sorumlusu Doç Dr. Turan Çalhan'a, Hematoloji Uzmanı Doç. Dr. Mesut Ayer'e, Nefroloji Kliniği'nden Prof. Dr. Savaş Öztürk'e, Doç. Dr. Sami Uzun'a, Doç. Dr. Serhat Karadağ'a, Doç. Dr. Eğemen Cebeci'ye endokrinolojiden Uzman Dr. Özlem Doğan'a, Prof. Dr.Evrim Çakır'a ve emeği geçen tüm uzman abi ve ablalarıma,

Haseki Dahiliye kliniğindeki tüm asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalıştığımız tüm personel, sekreter ve hemşire arkadaşlara,

Her zaman destekleri ile yanımda olan anneme ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Saliha ÖZKABAKÇI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ v
GRAFİK LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1.METABOLİK SENDROM 3
2.1.1. Metabolik sendromun tanımı 3
2.1.2. Metabolik sendromun prevalansı 3
2.1.3. Metabolik sendrom tanı kriterleri 4
2.1.4. Metabolik Sendrom ile KAH ilişkisi 4
2.1.5. Metabolik Sendrom ile NAYKH ilişkisi 4
2.2.NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI
2.2.1. NAYKH Tanımı 5
2.2.2. NAYKH Prevalansı 6
2.2.3. NAYKH Patogenez 6
2.2.4.NAYKH Tanısı 6
2.2.4.1.NAYKH TANISINDA BİYOPSİ 7
2.2.4.2.NAYKH TANISINDA NON-İNVAZİF YÖNTEMLER 7
2.2.4.2.1.NAYKH'DA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ 8
2.2.4.2.2.NAYKH 'DA BİYOKİMYASAL YÖNTEMLER 9
3.MATERYAL VE METOD 11
3.1.İSTATİKSEL ANALİZ 13
4. BULGULAR 14
5. TARTIŞMA 26

6. SONUÇ 32

KAYNAKLAR 33

SİMGELER VE KISALTMALAR

AH:Ailesel hiperlipidemi

APRİ:AST to platelet ratio index

BT: Bilgisayarlı Tomografi

FİB4:Fibrozis 4 indeksi

HCC: Hepatoselüler karsinom

HS:Hepatiksteatoz

KİMK:Karotisintima medya kalınlığı

MS: Metabolik sendrom

NAFLD:Non-alkolik fatty liver disease

NASH:Non alkolik steato hepatit

NAYKH:Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

NFS:NAFLD fibrosis score

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

SWE:Shear wave elastography

TyG indeksi: Trigliserid glikoz indeksi

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo1: Karaciğer yağlanmasında USG bulguları

Tablo.2. Metabolik sendrom olan ve olmayan grupta biyokimyasal ve radyolojik parametrelerin karşılaştırılması

Tablo.3.DM, MS, HS, KİMK, Aşil elastografi, KC elastografi ile mikro ve makro komplikasyonlar ve alt başlıklarının ilişkisi

Tablo.4. Toplam sayının tamamını DM'li bireyler oluşturduğunda bakılan tablo

Tablo.5a. Diyabet süresine göre radyolojik verilerin ve non-invazif skorların karşılaştırılması

Tablo.5b. Diyabet süresine göre radyolojik verilerin ve non-invazif skorların karşılaştırılması

Tablo.6a. Metabolik sendromun radyolojik veriler ve non-invazif skorlar ile ilişkisi

Tablo.6b. Metabolik sendromun radyolojik veriler ve non-invazif skorlar ile ilişkisi

Tablo.7. Non-invazif skorların radyolojik veriler ile karşılaştırılması

GRAFİK LİSTESİ

Grafik.1. Hepatosteatoz evresi arttıkça metabolik sendrom sıklığı artmaktadır (**P = 0.01**)

Grafik.2. Metabolik sendrom komponent sayısı arttıkça DM mikrovasküler komplikasyon görülme sıklığı artmaktadır(**P<0.001).**

Grafik.3. Metabolik sendrom komponent sayısı arttıkça nöropati görülme sıklığı artmaktadır(**P<0.001).**

Grafik.4. Fib4 skor fibrozis derecesi arttıkça NAFLD skor fibrozis derecesi de artmaktadır(**<0.001**).

Grafik.5. Diyabet süresi ile NFS ve FİB-4 skor ilişkisi

ÖZET

Amaç: Metabolik sendrom dünyada ve ülkemizde giderek sıklığı artan önemli bir sağlık sorunudur.Aynı şekilde NAYKH (Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı)' nın da sıklığı artmaktadır.Biz bu çalışmamızda metabolik sendromlu hastalarda karaciğer ve aşil elastografisinin mikro-makrovasküler komplikasyon ve hepatosteasoz ile ilişkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma prospektif, kesitsel bir çalışmadır. NCEP-ATP III kriterlerine göre 152 (102'si kadın 50'si erkek) metabolik sendrom kriterlerini sağlayan, 141 (78 'i kadın 63'ü erkek) metabolik sendrom kriterini sağlamayan hasta çalışmaya dahil edildi. Vakaların demografik verileri ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Metabolik parametreleri içeren kan ve idrar tetkikleri (glukoz,hba1c,total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, ALT, AST, LDH, ALP, GGT, CRP, Ferritin, Ürik asit, Üre, Kreatinin, GFR, total protein, albümin, INR, insülin, Hg, hct, wbc, plt, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, TSH, sT4, spot idrar prot/kreatinin oranı) kaydedildi. APRİ, AST/ALT oranı, Fib4, NFS değerleri hesaplandı. Mikrovasküler komplikasyon varlığı, makrovasküler koplikasyon varlığı değerlendirildi. Tüm hastalara aşil elastografi ve karaciğer elastografisi (Esaote Mylab Genova, Italya sonoelastografi cihazı ile) yapıldı ve tüm hastalarda transabdominal USG ile hepatosteatoz varlıgı araştırıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Metabolik sendromlular ve Metabolik sendromu olmayanlarda elde edilen parametreler karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş,cinsiyet,bel çevresi, HbA1c, insülin, TGG indexi, AST/ALT, HOMA-IR, ALT, GGT, CRP, üre,ürik asit, eGFR, TSH, st4, spot idrar prot/kreoranı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$).

Metabolik sendromlular ve Metabolik sendromu olmayanlarda elde edilen radyolojik parametreler karşılaştırıldığında Karaciğer boyut, hepatosteatoz ve KİMK (Karotis intima-medya kalınlığı), aşil çapı metabolik sendromlu grupta artmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardır($p<0.05$). Grupların ortalama karaciğer ve aşilelastografi sonuçları (m/sn ve kPa cinsinden) karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Metabolik sendromu olan hastalarda mikrovasküler komplikasyon sıklığı daha fazladır özellikle nöropati. Non-invazif fibrozis skorlarına

bakıldığında MS olan hastalarda NAYKH skorlama sistemlerinden NFS ve ALT/AST oranında anlamlı fark tespit ettik. FİB-4 skorunda MS olan vakalarda özellik tespit etmedik. Çalışmamızda NFS derecesi artıkça KC Elastografisi, KİMK, DM varlığı, uzun DM süresi, DM makro-mikro vasküler komplikasyon görülme sıklığı, HS sıklığı da artmaktadır. FİB4 skoru derecesi arttıkça KC elastografisi cutt of un üstünde kalan hasta sıklığı artmaktadır.

Sonuçlar: Metabolik sendromlu hastalarda NAYKH fibrozis skoru düşük olduğu için sonoelastografi ile değerlendirmeye ön planda gerek yoktur. Fakat Mikrovasküler komplikasyonu veya mikro ve makrovasküler komplikasyonu birlikte olan bireylerde özellikle NAYKH fibrozis skoru değerlendirilerek elastografi istenebilir.

Anahtar kelimeler: karaciğer sonoelastografi, aşil sonoelastografi, mikrovasküler komplikasyon

ABSTRACT

Aim: Metabolic syndrome, whose frequency has been increasing, is an important health problem in the world and in our country. Likewise, the frequency of NAFLD (Non-alcoholic fatty liver disease) has also been increasing. In this study, we aimed to evaluate the relationship of liver and Achilles elastography with micro-macrovascular complications and hepatosteasosis in patients with metabolic syndrome.

Materials and Methods: This study is a prospective, cross-sectional study. 152 (102 female, 50 male) patients who met the metabolic syndrome criteria and 141 (78 females and 63 males) who did not meet the metabolic syndrome criteria according to the NCEP-ATP III criteria, were included in the study. Demographic data and physical examination findings of the cases were recorded. Blood and urine tests including metabolic parameters (glucose, hba1c, total cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, ALT, AST, LDH, ALP, GGT, CRP, Ferritin, Uric acid, Urea, Creatinine, GFR, total protein, albumin, INR), insulin, Hg, hct, wbc, plt, neutrophil count, lymphocyte count, TSH, fT4, spot urine protein/creatinine ratio) were recorded. APRI, AST/ALT ratio, Fib4, NFS values were calculated. Presence of microvascular complications and presence of macrovascular complications were evaluated. Achilles elastography and liver elastography (with Esaote Mylab Genova, Italy sonoelastography device) were performed in all patients, and the presence of hepatosteatosis was investigated by transabdominal USG in all patients. The value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: When the parameters obtained in patients with and without metabolic syndrome were compared, there is a statistically significant difference in terms of age, gender, waist circumference, HbA1c, insulin, TGG index, AST/ALT, HOMA-IR, ALT, GGT, CRP, urea, uric acid, eGFR, TSH, st4, spot urine protein/cre ratio ($p<0.05$) among groups.

When the radiological parameters obtained in patients with and without metabolic syndrome were compared, liver size, hepatosteatosis and CIMT (Carotid intima-media thickness), Achilles diameter increased in the group with metabolic syndrome and there was a statistically significant difference ($p<0.05$). When the

mean liver and achilles elastography results of the groups (in m/sec and kPa) were compared, no statistically significant difference was found. The frequency of microvascular complications is higher in patients with metabolic syndrome, especially neuropathy. Considering the non-invasive fibrosis scoreswe found a significant difference in NFS and ALT/AST ratios from NAFLD scoring systems in patients with MS. We did not detect any feature in the cases with MS in the FIB-4 score. In our study, as the degree of NFS increased, Liver Elastography, CIMT, presence of DM, long duration of DM, incidence of DM macro-micro vascular complications, and the frequency of HS also increased. As the degree of FIB4 score increases, the frequency of patients with liver elastography above the cut-off increases.

Coclusion: Since the NAFLD fibrosis score is low in patients with metabolic syndrome, there is no need for evaluation with sonoelastography at first. However, elastography may be requested in individuals with microvascular complication or a combination of micro and macrovascular complications, especially by evaluating the NAFLD fibrosis score.

Keywords: liver sonoelastography, achilles sonoelastography, microvascular complication

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendrom, dünya çapında meydana gelen kentleşme sonucu, fazla enerji alımı, artan obezite ve sedanter yaşam alışkanlıkları neticesinde birincil ve giderek artan bir halk sağlığı sorunudur[1]. Metabolik sendrom, çeşitli metabolik ve aterosklerotikkardiyovasküler hastalıkların bir takım risk faktörlerini tanımlar.Bu faktörler yükselmiş kan basıncı,disglisemi, düşük HDL,yüksek trigliserid düzeyleri ve obezitedir. (özellikle santral yağlanma).Metabolik sendrom ilk kez Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1998 yılında tanımlanmış ve bu tanımda özellikle insülin rezistansı ile hiperglisemiye vurgu yapılmıştır[2].

NAYKH, basit karaciğer yağlanmasından, NASH, fibrozis ve siroza kadar gelişebilen hepatik hasarının geniş bir spektrumunu içerir. Obezite ve metabolik sendrom insidansında artış ile birlikte nonalkolik karaciğer yağlanması son dönem karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinomun sık sebepleri arasında yerini almıştır[3].

Karaciğer biyopsisi karaciğer hasar derecesini gösteren altın standart testtir; ancakinvaziftir, maliyeti yüksektir ve uygulamada pratik değildir. Hepatik fibrozun değerlendirilmesi için ideal bir non-invaziv test, duyarlı, spesifik, hastaya ek maliyet getirmeyen ve tüm kronik karaciğer hastalıklarında uygulanabilen bir test olacaktır. Karaciğer hastalığını evrelemek için geliştirilen non-invazif test panelleri ilerlemiş fibrozisin doğrulanması ve HCC için daha yakın takip ve tarama gerektirenlerin belirlenmesini sağlar. Kronik karaciğer parankim hastası bazı olgularda sadece altta yatan etkenin ortadan kaldırılması bile fibrozisi durdurulabilir ya da geriletebilir. Son yıllarda tıp alanındaki gelişmelerle fibrozisin erken evrelerinde hastaların fazla kilolarından kurtarılması (NASH'te), antiviral tedavilerle (hepatit B ve C enfeksiyonlarında) ve/veya bazı yeni adjuvan anti-fibrotik ajanlarla fibrozisin tedavi edilip geriletilebilmesi olası olmuştur. Bu tedavilerle, fibrozis progresyonu ile ortaya çıkabilecek siroz, portal hipertansiyon ve HCC gibi çok ciddi komplikasyonlar da önlenebilmektedir[4]. Dolayısı ile fibrozisi erken evrede belirleyebilmek son derece önem kazanmıştır.Öte yandan söz konusu yeni ilaç ve tedavilerin yüksek maliyetleri nedeniyle öncelikle yararlanacak hastaların belirlenmesi konusu, hepatik fibrozis derecesinin ortaya konulmasının bir diğer endikasyonu oluşturmaktadır[5]. Non-

invazif yöntemler klinik ve rutin laboratuvar parametrelerinin bir kombinasyonunun yanı sıra doğrudan fibroz belirteçleri ve hedef dokunun eksternal ya da internal uyarımı sonucunda dokunun elastisitesini ve gerginliğini değerlendiren sonoelastografi gibi özel görüntüleme yöntemlerini içerir.

Metabolik sendromlu hastalarda KAH riski 3 kat artmıştır. Kardiyovasküler mortalite metabolik sendromlu hastalarda %12 iken, metabolik sendromu olmayanlarda bu oran %2.2 bulunmuştur[6]. Literatürde non-invazif aşil elastografisini ile KAH saptanabileceğiniöne süren çalışmalar yapılmıştır[7]. Bir çok çalışmada özellikle ailevi hiperlipidemi, diyabetesmellitus, obezite ve hepatosteatoz arasındaki ilişkiyi elastografi ile değerlendiren çalışmalar yapılmıştır.Biz de metabolik sendrom varlığınında elastografinin mikro ve makro vasküler komplikasyonlar ve hepatosteatoz ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

2.1.1.Metabolik Sendromun tanımı

Metabolik sendrom (MS), direkt olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişmesine etki eden birbiriyle ilişkili metabolik risk faktörlerinin kümelenmesidir[8]. Metabolik sendrom ilk kez Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1998 yılında tanımlanmış ve bu tanımda özellikle insülin rezistansı ile hiperglisemi vurgulanmıştır[2]. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III) 2001 yılında kendi tanımlamasını yayınlamış ve abdominal obezite ile artmış bel çevresi, sendromun ana bileşeni olarak tanımlamaya eklenmiştir. Sonrasında birçok dernek tarafından farklı tanımlamalar da oluşturulmuştur ancak, en son 2009 yılında birçok derneğin ortak görüşü ile günümüzde kullanılan metabolik sendrom bileşenleri belirlenmiştir. Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, enfeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Metabolik sendrom, insülin direnci zemininde gelişiminin kolaylaştığı düşünülen poligenetik yatkınlık durumu göz ardı edilemese de daha çok sedanter yaşam ve yüksek kalorili diyetin suçlandığı heterojen bir hastalıktır. İnsülin direncini değerlendiren testlerden biri olan HOMA-IR (homeostasis model assessment) klinik pratikte sık tercih edilen ancak her zaman ulaşılabilir değildir. Bu yönteme alternatif Trigliserid-Glukoz (TyG) indeksi insülin direncini gösteren ucuz ve pratik bir yöntemdir.

2.1.2. Metabolik Sendrom'un prevalansı

Dünya geneline bakıldığında, son 20 yıldır metabolik sendromlu hasta sayısında bir hayli artış görülmektedir.Bu artış obezite ve diyabetin dünya genelinde artışı ile ilişki göstermektedir[3]. TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur. Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir.[6]

2.1.3. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

NCEP-ATP III, dünyada metabolik sendrom tanı kriterleri arasında en fazla kullanılan tanımlamalardan biridir. Hiperglisemi/insülin rezistansı, abdominal obezite, dislipidemi ve hipertansiyon tanımlamanın anahtar belirleyicileridir. Metabolik sendromu için tanı kriterleri; obezite-artmış bel çevresi (kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm güncellenmiş: Bel çevresi erkeklerde >94 cm, kadınlarda >80 cm popülasyona özgü veya ülkeye özgü), artmış açlık kan glukoz düzeyi (>100 mg/dL) ya da antidiyabet tedavi almak, yüksek tansiyon (>130/85 mmHg) ya da hipertansiyon tedavisi almak, dislipidemi ile ilişkili iki kriter; yüksek trigliserid (TG) (>150 mg/dL), ve düşük yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) (kadınlarda <40, erkeklerde <50mg/dL) düzeyidir. Bir olguda metabolik sendrom var demek için, sayılan bu kriterlerden en az üç tanesinin varlığı şarttır.

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu; metabolik sendrom tanı kriterleri arasında insülin direncinin yer alması gerektiğini savunmaktadır. Bu gerekçeyle; insülin direncini de içeren 1999-Dünya Sağlık Örgütü metabolik sendrom tanı kriterleriyle, insülin direncini içermeyen fakat daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2001-NCEP ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanı kılavuzunu önermektedir.[6]

2.1.4.Metabolik Sendrom ile KAH ilişkisi

Kardiyovasküler hastalıklar ABD'deki kadın ve erkeklerin her ikisinde de tek başına en büyük mortalite ve morbidite nedenidir[9]. Metabolik sendrom(MS), direkt olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimine etki eden birbiriyle ilişkili metabolik risk faktörlerinin kümelenmesidir[8]. Metabolik sendromlu hastalarda KAH riski 3 kat artmıştır. KAH gelişimi gösteren bireylerin %53'ü aynı zamanda metabolik sendromludur. Kardiyovasküler mortalite metabolik sendromlu hastalarda %12 iken, metabolik sendromu olmayanlarda bu oran %2.2 dir[6].

2.1.4 Metabolik Sendrom ile NAYKH ilişkisi

Metabolik sendrom, obezite, diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi bozuklukların insülin direnciyle başladığı bir durum olarak tanımlamıştır[10]. Haffner ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada,

insülin direncinin metabolik sendromun diğer etkilerinden daha erken gerçekleştiğini vurgulamak için "insülin direnci sendromu" terimi kullanılmış ve bazıları tarafından halen insülin direnci sendromu terimini kullanılmaktadır[11]. Yağlı karaciğer hastalığının temel bulgusu hepatositlerde yağ birikimi olmasıdır. Mayo Klinik'ten Ludwig ve arkadaşları karaciğer testleri normal olan alkol kullanım öyküsü olmadığı halde alkolik hepatit ile uyumlu histolojik bulguları olan 20 adet erişkin hastada görülen karaciğer hastalığını tanımlamak için non-alkolik steato hepatit (NASH) tanımını ilk kez 1980'de kullanmıştır[12]. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) basit hepatik yağlanma demek olan steatozdan patolojik olarak inflamasyon durumunu içeren Non-alkolik steato hepatite ve sonunda karaciğer kanserine uzanan geniş bir aralığı kapsayan kompleks bir hastalıktır. NAYKH 'nin patogenezinde de üzerinde durulan en önemli konu metabolik sendromdaki gibi insülin direncidir.Metabolik Sendromun en önemli bileşenlerinden olan Tip2 Dm ve obezitenin birlikteliği yağlı karaciğer oluşturma riskini artırmaktadır. Öyle ki erişkinde morbid obez diyabetik hastaların %100'ünde steatoz, %50 'sinde steatohepatit ve %19'unda siroz geliştiği bildirilmiştir[13].

2.2. NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

2.2.1.NAYKH TANIMI

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer (NAYKH) Hastalığı yüksek miktarda alkol tüketimi hikâyesi ya da ikincil bir nedene bağlı hepatik steatozu olmayan kişilerde karaciğerde fazla yağ birikimi durumudur [14]. NAYKH terimi, esas olarak karaciğerin makroveziküler steatozu ile karakterizedir ve tıbbi açıdan önemli miktarda alkol tüketimi olmayan kişilerde (erkeklerde 30g/dl, kadınarda 20g/dl altında)ortaya çıkan hastalık grubunu ifade etmek için kullanılır[15]. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), hepatik fibröz, siroz ve sonuçta hepatik karsinomaya kadar ilerleyebilen basit yağlanmadan NASH'e kadar değişen geniş bir hastalık spektrumunu temsil eder[16].

NAFLD kendi içerisinde bazı alt grupları barındırır:

oNonalkolikSteatoz: (Nonalkolik karaciğer yağlanması): Karaciğerde yağlanma görülmekte, fakat iltihabi infiltrasyon bulunmamaktadır.

Nonalkoliksteatohepatit (NASH): Karaciğerde yağlanma ile birlikte alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon, Mallory cisimcikleri, megamitokondria ve fibrozis gibi bulguların görüldüğü hastalıktır.

Bu yeni sınıflamanın dışında kalan NASH ve basit yağlanma arasında değişen histopatolojik bulgular taşıyan karaciğer yağlanmalarının bulunacağı da dikkate alınmalıdır[17].

2.2.2.NAYKH Prevalansı

Epidemiyolojik verilere göre NAYKH dünya genelinde görülme oranı sırasıyla Asya toplumlarında %15-20 Amerika'da %30 Avrupa'da ise yaklaşık olarak %25 şeklindedir[18]. Klinik çalışmalar hastalığın prevalansının dünya genelinde arttığını göstermekle birlikte, özellikle çocuklarda ve adolesanlarda görülme sıklığındaki artış endişe vericidir[19]. Normal kilolu olan ve metabolik risk faktörü bulunmayan bireylerde NAYKH prevalansı yaklaşık %16'dır.Buna karşılık diyabetik (%60), hiperlipidemik (%90) ve obez hastalar gibi yüksek riskli bireylerde NAYKH prevalansı dramatik bir artış gösterir[15]. En yüksek prevalanslar 40-49 yaşlar arasında görülmektedir ve her iki cinsiyette de eşit sıklıkta görülmektedir[20].

2.2.3.NAYKH Patogenezi

Yağlı karaciğer hastalığı dedirten temel bulgu karaciğer hücrelerinde yağ birikimi olmasıdır. Yağlanma ile duyarlı hale gelmiş olan karaciğerde, hastalık spektrumun diğer unsurları (inflamasyon, fibrozis ve diğer değişiklikler) farklı mekanizmalar üzerinden gelişmektedir. 1998'de Day ve arkadaşları NAYKH'ın patogenezini açıklayan iki vuruş hipotezini açıkladı[21]. Yağlama ile neticelenen hastalık sürecinde (birinci darbe) belirleyici olan insülin direncidir[22]. İnflamasyon ve fibrozise neden olan ikinci darbeden ise oksidatif stres, mitokondrial fonksiyon bozuklukları, tümör nekrozis faktör (TNF)-α gibi sitokinlar ve adiponektin, leptin gibi hormonlar sorumludur[23, 24]. İkinci darbeden sorumlu faktörlerin normal bir karaciğer üzerindeki etkisi adaptasyon mekanizmaları ile karşılanabilirken, yağlanmış bir karaciğerde bu mümkün olmaz ve hastalığın ilerleyici formlarına dönüşecek süreç başlamış olur [17].

2.2.4.NAYKH TANISI

2.2.4.1.NAYKH TANISINDA BİYOPSİ

Karaciğer biyopsisi karaciğer hastalıklarının tanısı, evrelendirilmesi, prognozunun tahmin edilmesi, tedavi kararının verilmesinde günümüzde altın standart testtir[25]. Ancak bu yöntemin invazifoluşu, hastane yatışı gerektirmesi, işlem sonrası komplikasyon riskinin bulunması, sık tekrarlanamaması gibi sorunlar vardır. Ayrıca karaciğer biyopsisi tüm karaciğerin sadece 1/50 000'ini örneklediğinden tüm karaciğeri temsil edememekte, %20-30'a varan örneklem hataları yapılabilmektedir[25]. Matteoni ve arkadaşları NAYKH'nı temel histopatolojik bulgulara göre dört tipe ayırmışlardır[26]. Histopatolojik tanı standartları ile ilgili belirsizlikler mevcuttur. Bu nedenle son yıllarda NASH tanısının semi kantitatif skorlara dayandırılmasını öngören görüşler ortaya çıkmıştır. Kleiner ve arkadaşları 14 histopatolojik kriteri dikkate alarak bir tanı skorunu oluşturmuşlardır[27]. Burada mevcut olan histopatolojik değerlerin 4'ü semikantitatif olarak, 9'u var/yok şeklinde, birisi de lokalizasyonuna göre puanlanmış ve toplam skor NAFLD aktivite skoru (NAS) olarak isimlendirilmiştir. NAS>5olan NAYKH olgularının NASH olduğu, NAS=4 olanların borderline veya muhtemel steatohepatit olduğu, NAS<3 olanların ise NASH olmadığı kabul edilmiştir. Sonraki senelerde başka bazı skorlama sistemleri de oluşturulmuştur. Mendler ve arkadaşları portal fibrozis (0-6), lobular inflamasyon ve nekroz, mallorycisimleri, hepatosit balonlaşması (0-3), perisinüzoidal fibrozis (0-3), yağlanma (1-4) bulgularını aralarında puanlayarak oluşturdukları aktivite skorunu (AS) kullanmışlar[28].

2.2.4.2. NAYKH TANISINDA NON-İNVAZİF YÖNTEMLER

Karaciğer biyopsisinin invazif oluşu, hastane yatışı gerektirmesi, işlem sonrası komplikasyon riskinin bulunması, sık tekrarlanamaması gibi olumsuzluklarından dolayı son yıllarda biyopsinin yerine geçebilecek, non-invazif, kolay, ucuz, karaciğer fibrozisini gösteren, evreleme yapabilen, tekrarlanabilir yöntemler araştırılmıştır. Çeşitli serum biyokimyasal testlerinin kombinasyonuna dayalı yöntemler ve bazı görüntüleme teknikleri geliştirilmiştir. İnvazif olmayan serum belirteçlerinden bir kısmı rutin pratikte sıkça tekrarlanan testler iken, bazıları ise ek çalışma kitleri gerektiren, pahalı, sık kullanılmayan, geniş hasta

popülasyonlarında çalışılamayan kan biyokimyasal testlerini içermektedir[29]. Mart 2015'te DSÖ yönergelerinde kaynak kısıtlı bölgelerde APRI ve FIB-4 gibi sadece iki veya üç laboratuar testini içeren non-invazif yöntemleri anlamlı fibrozisi tespit etmek için önermiştir[30].

2.2.4.2.1.Görüntüleme Yöntemleri

Karaciğer yağlanmasının tanısında radyolojik bulguların önemi büyüktür. Klinikte karşılaşılan olguların büyük kısmında tanı sürecini başlatan bulgu ultrasonografide karaciğer yağlanması saptanması olmaktadır. Karaciğer metabolik sendrom ile yakından ilişkili hedef organ olup yapısındaki değişiklikler, steatoz görüntüleme tekniklerinden gri skala Ultrasonografi (USG) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gibi kesitsel görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmektedir. BT ve MR'ın karaciğer yağlanması tanısı için duyarlılığı ve spesifikliği daha yüksektir; ancak USG kadar yaygın olmayışları nedeniyle bu alandaki katkıları daha geri planda kalmaktadır. İleri evre fibrozis tanısında USG'nin duyarlılığı %90 üzerine çıkmaktadır[31]. BT ve MR hafif ve orta düzeydeki fibrozisi göstermede duyarlı değildir. Ultrasonografinin katkısı sadece yağlanmanın saptanması değil aynı zamanda derecelendirilmesine de olanak sağlamasıdır. Karaciğer yağlanmasının ultrasonografik olarak derecelendirilmesinde dikkate alınan kriterler Tablo 1'de görülmektedir[32, 33].

Tablo1:Karaciğer yağlanmasında USG bulguları[17]

Grade I	Hafif difüzekojenite artışı mevcuttur, diyafragma ve intrahepatik damarların duvarları normal görünümdedir
Grade II	Orta derecede ekojenite artışı, diyafragma ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur
Grade III	Belirgin eko artışı, diyafragma, intrahepatik damar duvarları ve sağ lob posterioru görüntüsünde ileri derecede veya tamamen silinme mevcuttur

Sonoelastografi hedef dokunun eksternal ya da internal uyarımı sonucunda dokunun elastisitesini ve gerginliğini değerlendiren bir yöntemdir. Bunlardan en yaygın olanı strain-elastografi olup dışarıdan mekanik kuvvet uygulanarak yapılması

nedeniyle kalitatif bilgi vermektedir ve kullanıcı bağımlıdır. Shear-wave elastografi ise mekanik kuvvetin uygulanmadığı alternatif bir elastografi yöntemidir. Ultrason dalgasının odaklandığı hedef bölgede shear wave hızlarının ölçülmesi ile hem renkli haritalar ile kalitatif hem de kantitatif değer verilmesine olanak sağlar. Çeşitli patolojik durumlarda dokuların elastisitesi değişir. Ancak B-mod ultrasonografi (konvansiyonel gri skala USG) bu değişiklikleri saptayamaz. Tendon gibi daha yüzeyel dokularda sertlik palpasyonla değerlendirilir. Sonoelastografi ise palpasyon yerine elastisite hakkında kalitatif ve kantitatif bir takım ölçümlere olanak sağlar. Fibroscan bir prob, elektronik sistem ve kontrol ünitesinden oluşur. Probtaki ultrasonik dönüştürücü karaciğer dokusuna düşük frekanslı (50 MHz) ve amplitüdlü titreşimler gönderir. Bunun sonucunda oluşturulan elastik dalga (enine dalga; shear wave) doku 16 içerisinde çoğalarak yayılır. Dalganın iletim hızı içinden geçtiği dokunun esnekliği (elastisitesi) ile ilişkilidir. Sertlik (stiffness) arttıkça dalganın yayılım hızı artar, bu hız probdaki dedektör ile saptanır, kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir ve karaciğerdeki fibrozis miktarını yansıtır. Fibroscan ile sertliği ölçülen karaciğer hacmi 3 cm3 ’tür, bu da karaciğer biyopsisi ile alınabilen dokunun en az 100 katı büyüklüktedir. Dolayısıyla bu yöntemin karaciğer parankimini daha iyi yansıttığı ileri sürülmektedir. Ölçüm derinliği kullanılan proba göre 15-75 mm arasında değişir. Başarı oranı başarılı ölçüm sayısının tüm ölçümlere oranıdır, cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanır. Doğru bir sonuç elde etmek için en az 10 tane geçerli ölçüm yapılması ve başarı oranının da %60’ın üzerinde olması tavsiye edilir. Geçerli ölçümlerin median değeri karaciğer elastisitesi yansıtan sonuç değer olarak 2,5 ila 75 kPa aralığında rapor edilir[32].

2.2.4.2.2.Biyokimyasal yöntemler

Biyokimyasal serum fibrozis belirteçlerinin bazıları günlük rutin pratikte istenen basit tetkiklerden oluşurken (indirekt serum belirteçleri), bazıları rutinde laboratuvarlarda çalışılmayan, pahalı tetkiklerden (direkt serum belirteçleri)oluşur. Bu belirteçlerin en büyük avantajı pratik bir şekilde tekrar ve tekrar ölçülebilmesi ve karaciğerin fibrozise gidişatı hakkında bize dinamik olarak bilgi vermesidir. Bu şekilde bulunan belirteçler tek tek kullanılabileceği gibi, birkaçının kombine olarak kullanılması daha yararlı sonuçlar doğurabilecektir[34]. En çok çalışılmış direkt

serum belirteçleri; prokollajen1 ve 3, tip1 ve tip4 kollajen,YKL 40(mammalianchitinase-likeproteins), MMP(matrixmetalloproteinaz), laminin, hyaluronik asit, MMP-2, MMP-9, TIMP-1 ve 2 (Tissueinhibitors of matrixmetalloproteinase), PDGF (Platelet-derivedgrowthfactor), TGF-alfa, TGF-beta (Transforminggrowthfactor)' dir[35]. Rutinde sık kullandığımız indirekt serum belirteçlerine örnek olarak total bilrubin, ALP (Alkalenfosfataz), GGT (Gamaglutamiltransferaz), ALT (Alaninaminotransferaz), AST (Aspartataminotransferaz), albumin, globulin, INR(International normalizedratio), PTZ (Protrombin zamanı), PLT (Platelet-trombosit sayısı), ya da rutinde sık kullanılmayan haptoglobulin, alfa-2 makroglobulin, Apolipoprotein A1 vb örnek gösterilebilir. Karaciğer fibrozisini gösterdiği kabul edilen biyo belirteçlerinin hemen tamamı esas olarak bu testlerin kombine edilerek hesaplandığı panel testlerdir[36].

FIB-4 İndex:

FIB-4 indexi ilk olarak Sterling RK ve arkadaşları tarafından 2006 yılında 868 hastanın dahil edildiği insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve hepatit C virüsü (HCV) koenfeksiyonu sonucu oluşan hepatik fibrozisi değerlendirmek için uygulanmış.1.45 altı değerlerde, ishak skorlamasına göre anlamlı fibrozisi dışlamak için sensitivetin %66.7, negatif prediktif değerin %89 olduğu, anlamlı bir fibrozun varlığını doğrulamak için 3.25'ten daha yüksek değerlerin spesifitesinin %96.6 ve pozitif prediktif değerin %64.5 olduğu belirtilmiştir[37]. Dört faktöre dayalı fibrozis indeksi (FIB-4) AST, ALT düzeyi, trombosit sayısı ve olgunun yaşı kullanılarak hesaplanan bir formüldür.

Fib4: yaşxAST [U/L])/(PLT [109 /L] x(ALT [U/L])1/2)

NFS (NAFLD Fibrozis skoru):

-1.675 + 0.037 × age (years) + 0.094 × BMI (kg/m2) + 1.13 × IFG/diabetes (yes = 1, no = 0) + 0.99 × AST/ALT ratio – 0.013 × platelet (×109/l) – 0.66 × albumin (g/dl)

NAFLD Score< -1.455 = F0-F2

NAFLD Score -1.455 – 0.675 = indeterminate

NAFLD Score> 0.675 = F3-F4

3. MATERYAL VE METOD

2018 - 2019 yılında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye ve Diyabet polikliniklerine başvuran152 metabolik sendromu olan 141 metabolik sendromu olmayan toplam 293 hasta prospektifkesitsel olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan her hasta bilgilendirilmiş, hastaların onamları alınmış ve kendi istekleri ile çalışmaya katılmaları sağlanmıştır. Metabolik sendromu için tanı kriterleri; obezite-artmış bel çevresi; erkeklerde >94 cm, kadınlarda >80 cm (popülasyona özgü veya ülkeye özgü), artmış açlık kan glukoz düzeyi (>100 mg/dL) ya da antidiyabet tedavi almak, yüksek tansiyon (>130/85 mmHg) ya da hipertansiyon tedavisi almak, dislipidemi ile ili şkili iki kriter; yüksek trigliserid (TG) (>150 mg/dL), ve düşük yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) (kadınlarda <40,erkeklerde<50mg/dL) düzeyidir. Bu kriterlerden en az üç tanesinin varlığı metabolik sendrom olarak tanımlanmıştır.

Çalışmaya dahil etme kiterleri; 30 yaş üstü dışlama kriterlerini karşılamayan hastalar çalışmaya alındı.

Dışlama kriterleri;

1) Son dönem böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği, kalp yetersizliği, akciğer yetersizliği,
2) Malignite tanısı olan hastalar,
3) Akut veya kronik enfeksiyon tanısı (HBV taşıyıcılığı olan vakalar dahil)
4) Enflamatuar hastalık tanısı ile izlenen hastalar,
5) Son 14 gündeakut olayla hastane yatışı olan vakalar.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri (yaş, cins, kronik hastalık varlığı) kaydedildi. Boy-kilo-beden kitle indeksi (BKİ= Kilo (kg)/(Boy (m))^2), bel çevresi ölçümleri (arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçüm yapılır santimetre olarak), son 3 ayda yapılan kan tetkikleri hasta dosyasından kaydedildi. Biyokimyasal tetkikleri (glukoz, hba1c, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, ALT, AST, LDH, ALP, GGT, CRP, Ferritin, ürik asit, üre, kreatinin, GFR, Total Protein, Albümin, INR, İnsülin, HOMA-IR, Hg, Hct,

Wbc, plt, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, TSH, sT4, spot idrar prot/kreoranı (150mg üstü yüksek kabul edildi),
Homeostatic Model Assesment of Insulin Resistance (HOMA-IR) değerleri açlık kan şekeri ve açlık insülini kullanılarak hesaplandı. HOMA-IR (mg/dl) = (Açlık kan şekeri x açlık insülini) /405[38].HOMA-IR: 2,5 üzeri yüksek kabul edildi.),
TyG indeksi (mg/dl) = ln [açlık trigliseriti (mg/dl) x açlık kan şekeri (mg/dl) /2]

NFS: NAFLD Fibrozis skoru:-1.675 + 0.037 × age (years) + 0.094 × BMI (kg/m2) + 1.13 × IFG/diabetes (yes = 1, no = 0) + 0.99 × AST/ALT ratio – 0.013 × platelet (×109/l) – 0.66 × albumin (g/dl)[39],

Fib4: yaşxAST [U/L])/(PLT [109 /L] x(ALT [U/L])1/2)[39],

APRİ:([AST/AST'nin normal sınırının en üst seviyesi]/PLT [10 9 /L]) 100[39] değerleri hesaplandı.

Mikro-makrovasküler komplikasyon varlığı (nefropati için idrar prot/kre, idrar mikroalbümin/kreoranı, serum üre, kre, gfr değerleri, nöropati ve retinopati için anamnez, makrovasküler bulgu tayininde KAH, SVH, PAH anamnezi ve renkli doopler usg ile karotisintima-medya kalınlığı (cut off 0.7mm) alındı. Tüm hastalara üç radyolog tarafından aşil elastografi (cut off:218 kPa) ve karaciğer elastografisi (cut off:26 kPa) (EsaoteMylabGenova, Italya sonoelastografi cihazı ile) yapıldı. Kostalar arkusun sağ anterolateral kısmındaki uygun bir interkostal aralık doğrultusunda yerleştirilecek konveks bir prob ile aynı yerden ardışık 10 ölçüm yapıldı. Ardışık bu ölçümlerin ortancası otomatik olarak hesaplandı. Hastalarımızda transabdominal USG ile hepatosteatoz varlığıaraştırıldı. Bu çalışmanın protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul birimi tarafından 12.06.2019 tarihinde onaylanmış olup ve karar numarası 2019-16'dır.

3.1 İstatiksel Analiz: Metabolik sendromlu hastalarda değişkenimizden mikrovaskiler komplikasyon göstergelerden biri olan mikroalbüminürinin metabolik sendromsuz popülasyonundaki sıklığı (*kaynak (CREDİT)) %8,6 alınarak hesaplanan iki grup arasında %11,40'lık farkın anlamlı bulunabilmesi için gerekli örneklem sayısı minimum %80 güç ve maksimum %5 tip 1 hata için tahmini değeri her bir grup için 147 olarak hesaplanmıştır (toplam 294) (Medicress e-picos örneklem büyüklüğü orana göre hesaplama) .Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Packageforsocialscienses) for Windows 16.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler de yüzde olarak ifade edildi. Dağılımları Kolmogorow-Smirnow testi ile değerlendirildi. 2 grup karşılaştırmak için normal dağılım olan sayısal verileri student t test değerlendirildi. Eğer dağılım normal değilse sayısal veriler için ikili karşılaştırmalar da Mann withney u testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin ikiden çok grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında OneWayAnova, sağlanmadığında Kruskal Wallis test ile yapıldı. Alt grup analizleri parametrik testte Bonferroni düzeltmesine göre yorumlandı. Kategorik değişkenler ki kare testi ile değerlendirildi. İki sayısal veriyi karşılaştırmak için Pearson Spearman korelasyon testi kullanıldı. $p<0,05$ veya %95 güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 293 hasta dahil edilmiştir. Toplam hasta sayısının %61.4' u kadın(n=180), % 38.6'sı (n=113) erkektir. Toplam hasta sayısının 152'si Metabolik sendromlu olup yaş ortalaması 55(32-79) , metabolik sendromlu olmayan 141 hastanın yaş ortalaması 50(32-76)'dir ($p<0.05$). Metabolik sendromu olan 152 hastanın%67.1'i (n=102) kadın olup, %32.9'u (n=50) erkektir. Metabolik sendromu olmayan 141 hastanın ise %55.3 (n=78) kadın ve %44.7(n=63)'üerkektir ($p<0.05$).

Metabolik sendromlular ve Metabolik sendromu olmayanlarda elde edilen parametreler karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş, cinsiyet, bel çevresi, BMI, AKŞ, HbA1c, insülin, HOMA-IR, TGG indexi, AST/ALT, trigliserid, HDL, ALT, GGT, CRP, üre, ürik asit, eGFR, TSH, st4, spot idrar protein/kreoranı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$).(tablo2)

Metabolik sendromlular ve Metabolik sendromu olmayanlarda elde edilen radyolojik parametreler karşılaştırıldığında Karaciğer boyut, hepatosteatoz ve KİMK (Karotis intima-medya kalınlığı), aşil çapı metabolik sendromlu grupta artmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardır ($p<0.05$). (tablo2)

Grupların ortalama karaciğer ve aşilelastografi sonuçları (m/sn ve kPa cinsinden) karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Parametrelerin karşılaştırılması sonucu elde edilen veriler Tablo 2' de gösterilmiştir.

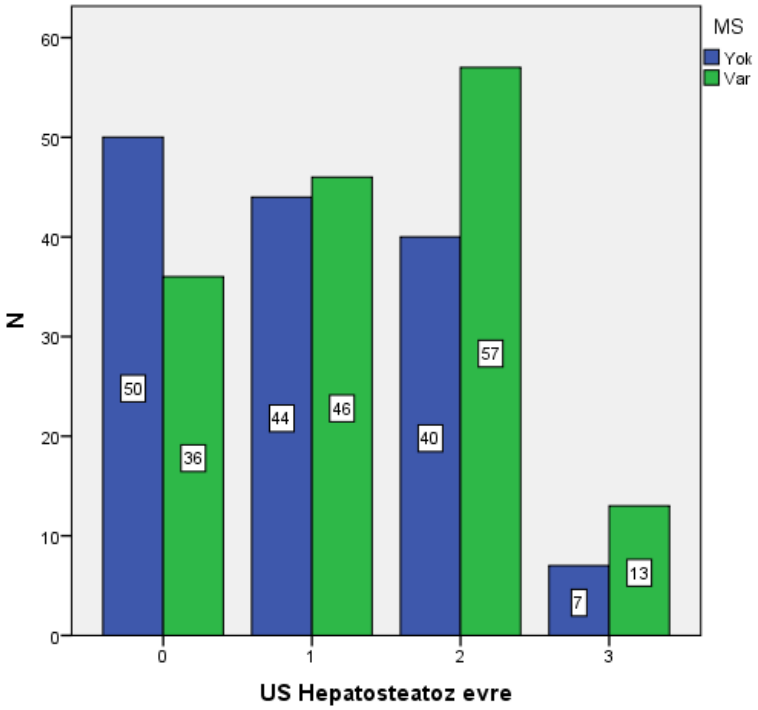
Toplam 293 hastanın 34'ünde makrovasküler komplikasyon, 87'sinde mikrovasküler komplikasyon, 20'sinde hem makrosvaküler hem de mikrovasküler komplikasyon mevcut olan toplam 101 vaka var. 21'inde retinopati, 60'ında nöropati, 27'sinde nefropati tespit edilmiştir. Çalışma hastaları mikrovasküler, makrovasküler komplikasyon ve mikrovasküler komplikasyonların alt başlıkları ile DM, MS, MS komponent sayısı, hepatosteatoz varlığı, hepatosteatoz dereceleri, FİB-4 indexi, NFS, Aşil elastografi medyan, Kc elastografi medyan, karaciğer elastografi %25'lik dilimler, KİMK açısından karşılaştırıldı ve tablo 3,4,5,6,7 de özetlendi.

Tablo 2. Metabolik sendrom olan ve olmayan grupta biyokimyasal ve radyolojik parametrelerin karşılaştırılması

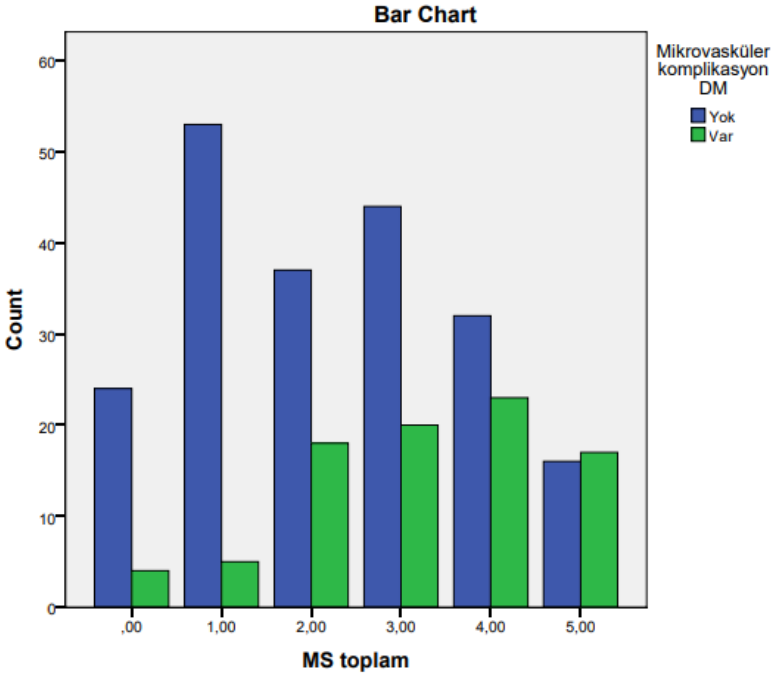
	Ms olmayan N:141	Ms olan N:152	p
Yaş (yıl)	50 (32 -76)	55 (32 -79)	**<0.001**
Cinsiyet Kadın N (%)	78 (%55.3)	102 (%67.1)	**0.038**
DM varlığı N(%)	22 (%15.6)	99 (%65.1)	**<0.001**
Bel çevresi (cm)	88.97±10.76	105.48±11.32	**<0.001**
VKİ (kg/m2)	27.03±3.76	32.71±5.58	**<0.001**
Glikoz(g/dL)	104.13±38.35	141.36±56.01	**<0.001**
Hba1c	6.1±1.64	7.2±1.55	**<0.001**
T.Kolesterol	198.57±43.64	207.04±46.8	0.111
TG	113.53±51	205.39±116.8	**<0.001**
HDL	51.5±10.82	45.79±11.1	**<0.001**
LDL	125.09±35.7	127.91±41.93	0.538
LDH	181.05±34.64	189.21±35.29	0.062
ALP	83.69±27.6	88.67±29.37	0.145
GGT	23.46±17.67	30.22±21.16	**0.004**
ALT	19.69±12.7	23.19±14.32	**0.027**
AST	21.51±7	23.06±11.82	0.177
Albümin	4.11±0.28	4.11±0.31	0.937
Üre	29.23±10.94	33.2±11.8	**0.003**
Ürik asit	4.9±1.11	5.39±1.3	**0.001**
Kreatinin	0.74±0.32	0.75±0.25	0.942
eGFR	100.91±17.93	95.65±18.35	**0.014**
İnsülin	6.33±3	11.33±7.71	**<0.001**
HOMA-IR	1.54±1.07	3.25±2.50	**<0.001**
TGG index	8.56±0.5	9.4±0.59	**<0.001**
CRP	3.48±3.8	4.9±4.14	**0.006**
Ferritin	40.31±41.53	48.34±45.7	0.132
TSH	1.81±1.37	2.41±2.03	**0.003**
Ft4	0.89±0.17	0.87±0.32	**0.003**
Spot i.pro/kre	0.12±0.2	0.2±0.45	**0.04**
Spot mikroalbumin	0.002±0.06	0.006±0.02	**0.006**
Platelet	266730.5±65950.73	269223.68±68001.48	0.751
CCA	0.61±0.15	0.72±0.18	**<0.001**
Aşil çap(mm)	3.85±0.6	4.02±0.83	**0.04**
Aşilmed	213.5±18.1	212.91±22.8	0.807
KC Boyut(mm)	139.96±15.47	152.15±18.01	**<0.001**
KC med	54.01±53.24	50.42±47.61	0.543
Fib4 index	1.03±0.49	1.11±0.62	0.246
NFS	-1.98±1.31	-0.68±1.28	**<0.001**
AST/ALT	1.21±0.34	1.1±0.33	**0.005**
AST/Normal ü.s	0.54±0.17	0.58±0.3	0.177
APRİ	0.22±0.09	0.24±0.22	0.197
Hepatosteatoz varlığı	%64.50	%76.32	**0.027**

Tablo 3. DM, MS, HS, KİMK, Aşil elastografi, KC elastografi ile mikro ve makro komplikasyonlar ve alt başlıklarının ilişkisi

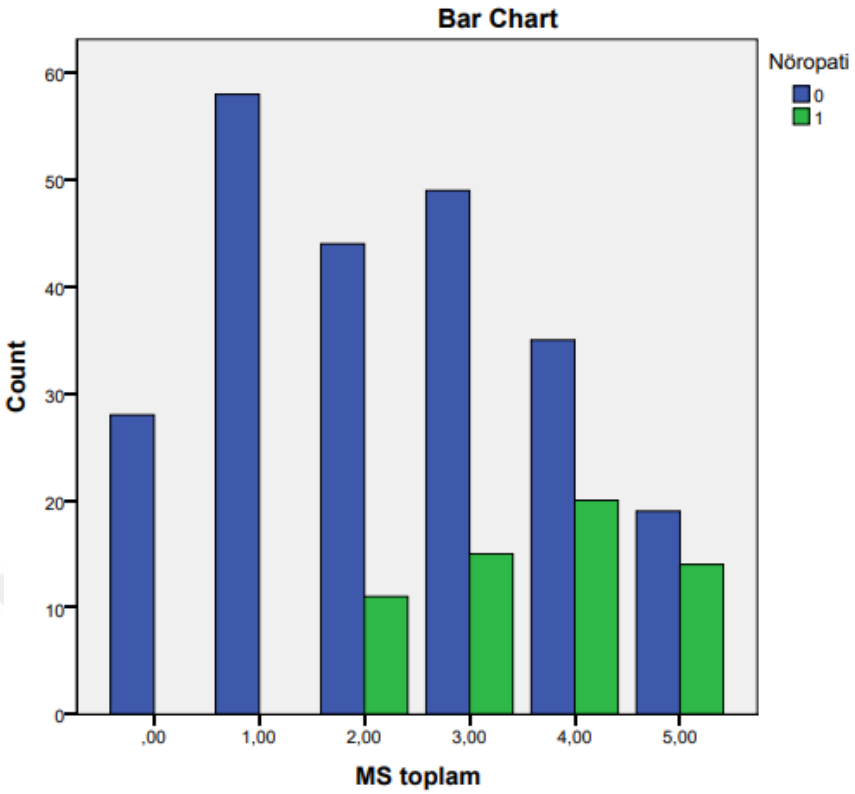
	DM varlığı N:121	MS varlığı N:152	HS varlığı N:207	Aşil Elasto.. medyan üstü N:149	KC Elasto. medyan üstü N:146	KİMK 0.7 Üstü N:105
Makrovas.var N:34	25(%73.5)	21(%61.8)	22(%64.7)	20(%58.8)	20(%58.8)	16(%47.1)
Makrovas.yok N:259	96(%37.1)	131(%50.6)	185(%71.4)	129(%49.8)	126(%48.6)	89(%34.5)
P	**<0.001**	0.22	0.418	0.323	0.265	0.151
Mikrovas.var N:87	70(%80.5)	60(%69)	65(%74.7)	41(%47.1)	47(%54)	44(%50.6)
Mikrovas.yok N:206	51(%24.8)	92(%44.7)	142(%68.9)	108(%52.4)	99(%48.1)	61(%29.8)
p	**<0.001**	**<0.001**	0.321	0.407	0.351	**0.001**
Makro+mikro var N:101	77(%76.2)	69(%68.3)	74(%73.3)	49(%48.5)	55(%54.5)	49(%48.5)
Makro+mikro yok N:192	44(%22.9)	83(%43.2)	133(%69.3)	100(%52.1)	91(%47.4)	56(%29.3)
p	**<0.001**	**<0.001**	0.475	0.561	0.251	**0.001**
Retinopati var N:21	21(%100)	14(%66.7)	19(%90.5)	11(%52.4)	10(%47.6)	13(%61.9)
Retinopati yok N:272	100(%36.8)	138(%50.7)	188(%69.1)	138(%50.7)	136(%50)	92(%33.9)
p	**<0.001**	0.159	**0.038**	0.884	0.833	**0.01**
Nöropati var N:60	60(%100)	49(%81.7)	44(%73.3)	26(%43.3)	34(%56.7)	31(%51.7)
Nöropati yok N:233	61(%26.2)	103(%44.2)	163(%70)	123(%52.8)	112(%48.1)	74(%31.9)
p	**<0.001**	**<0.001**	0.609	0.191	0.235	**0.004**
Nefropati var N:27	10(%37)	11(%40.7)	21(%77.8)	14(%51.9)	13(%48.1)	13(%48.1)
Nefropati yok N:266	111(%41.7)	141(%53)	186(%69.9)	135(%50.8)	133(%50)	92(%34.7)
p	0.637	0.224	0.393	0.913	0.855	



Grafik.1. Hepatosteatoz evresi arttıkça metabolik sendrom sıklığı artmaktadır (**P = 0.01**).



Grafik.2. Metabolik sendrom komponent sayısı arttıkça DM mikrovasküler komplikasyon görülme sıklığı artmaktadır(**P<0.001).**



Grafik.3. Metabolik sendrom komponent sayısı arttıkçanöropati görülme sıklığı artmaktadır(**P<0.001).**

Tablo.4. Toplam sayının tamamını DM'li bireyler oluşturduğunda bakılan tablo

	DM olan Makrovasküler Komplikasyon var N:25	Makrovasküler Komplikasyon Yok N:96	DM olan Mikrovasküler Komplikasyon var N:70	Mikrovasküler Komplikasyon Yok N:51	DM olan Mikro+Makro Komplikasyon var N:77	DM olan Mikro+Makro Komplikasyon yok N:44
MS olan N:99	18(%72)	81(%84.4)	56(%80)	43(%84.3)	62(%80.5)	37(%84.1)
p	0.153		0.544		0.624	
Steatoz olan N:86	16(%64)	70(%72.9)	53(%75.7)	33(%64.7)	58(%75.3)	28(%63.6)
p	0.381		0.187		0.173	
Fib4 <1.45 N:105	22(%88)	83(%86.5)	62(%88.6)	43(%84.3)	68(%88.3)	37(%84.1)
1.45-3.25 N:14	3(%12)	11(%11.5)	7(%10)	7(%13.7)	8(%10.4)	6(%13.6)
>3.25 N:2	0	2(%2.1)	1(%1.4)	1(%2)	1(%1.3)	1(%2.3)
p	0.687		0.517		0.493	
Aşil Elasto medyan Üzeri N:57	14(%56)	43(%44.8)	34(%48.6)	23(%45.1)	37(%64.9)	20(%54.5)
p	0.317		0.705		0.783	
KC Elasto. Medyan Üstü N:68	16(%64)	52(%54.2)	41(%58.6)	27(%52.9)	45(%58.4)	23(%52.3)
p	0.377		0.538		0.511	
KİMK 0.7 üzeri N:62	11(%44)	51(%53.1)	37(%52.9)	25(%49)	39(%50.6)	23(%52.3)
p	0.416		0.677		0.864	

Tablo.5a. Diyabet süresine göre radyolojik verilerin ve non-invazif skorların karşılaştırılması

	DM varlığı	DM olmama ve Diyabet sürelerine göre karşılaştırma			Diyabet komplikasyonları		
	DM N:119nafld N:121diğer	DM süre yok N:158nafld N:172 diğer	DM 1-9yıl N:63nafld N:65 diğer	DM>10yıl N:56 hepsi	Makr.komp N:34	Mikr.komp N:84nafld N:87diğer	Mikro+Makro Komp. N:98nafld N:101diğer
NAFLD F0-F2 N:117	28(%23.9)	89(%76.1)	12(%10.3)	16(%13.7)	9(%7.7)	26(%22.2)	27(%23.1)
NAFLD indetermine N:137	74(%54)	63(%46)	42(%30.7)	32(%23.4)	21(%15.3)	46(%33.6)	58(%42.3)
NAFLD F3-F4 N:23	17(%73.9)	6(%26.1)	9(%39.1)	8(%34.8)	4(%17.4)	12(%52.2)	13(%56.5)
p	**<0.001**	**<0.001**			0.06	**0.02**	**<0.001**
Fib4 <1.45 N:250	105(%42)	145(%58)	54(%21.6)	51(%20.4)	28(%11.2)	75(%30)	85(%34)
1.45-3.25 N:41	14(%34.1)	27(%65.9	9(%22)	5(%12.2)	6(%14.6)	11(%26.8)	15(%36.6)
>3.25 N:2	2(%100)	0	2(%100)	0	0	1(%50)	1(%50)
p	0.855	0.414			0.709	0.903	0.63
KİMK 0.7 üstü N:105	62(%59)	43(%41)	33(%31.4)	29(%27.6)	16(%15.2)	44(%41.9)	49(%46.7)
KİMK 0.7 altı N:187	59(%31.6)	128(%68.4)	32(%17.1)	27(%14.4)	18(%9.6)	43(%23)	52(%27.8)
p	**<0.001**	**<0.001**			0.151	**0.001**	**0.001**
Aşil Elasto medyan Üzeri N:149	57(%38.3)	92(%61.7)	29(%19.5)	28(%18.8)	20(%13.4)	41(%27.5)	49(%32.9)
Aşil Elasto. medyan altı N:144	64(%44.4)	80(%55.6)	36(%25)	28(%19.4)	14(%9.7)	46(%31.9)	52(%36.1)
p	0.282	0.458			0.323	0.407	0.561

Tablo.5b. Diyabet süresine göre radyolojik verilerin ve non-invazif skorların karşılaştırılması

	DM varlığı	DM olmama ve Diyabet sürelerine göre karşılaştırma			Diyabet komplikasyonları		
	DM N:119nafld N:121diğer	DM yok N:158nafld N:172 diğer	DM 1-9yıl N:63nafld N:65 diğer	DM>10yıl N:56 hepsi	Makr.komp N:34	Mikr.komp N:84nafld N:87diğer	Mikro+Makro Komp. N:98nafld N:101diğer
KC St.G0 N:86	35(%40.7)	51(%59.3)	16(%18.6)	19(%22.1)	12(%14)	22(%25.6)	27(%31.4)
KC St.G1 N:90	33(%36.7)	57(%63.3)	17(%18.9)	16(%17.8)	8(%8.9)	28(%31.1)	30(%33.3)
KC St.G2 N:97	40(%41.2)	57(%58.8)	26(%26.8)	14(%14.4)	9(%9.3)	27(%27.8)	32(33)
KC St.G3 N:20	13(%65)	7(%35)	6(%30)	7(%35)	5(%25)	10(%50)	12(%60)
p	0.206	0.465			0.832	0.177	0.132
Steatoz olan N:207	86(%41.5)	121(%58.5)	49(%23.7)	37(%17.9)	22(%10.6)	65(%31.4)	74(%35.7)
Steatoz olmayan N:86	35(%40.7)	51(%59.3)	16(%18.6)	19(%22.1)	12(%14)	22(%25.6)	27(%31.4)
p	0.893	0.739			0.418	0.321	0.475
KC Elasto Medyan Üstü N:146	68%46.6)	78(%53.4)	33(%22.6)	35(%24)	20(%13.7)	47(%32.2)	55(%37.7)
KC Elasto. Medyan Altı N:147	53(%36.1)	94(%63.9)	32(%21.8)	21(%14.3)	14(%9.5)	40(%27.2)	46(%31.3)
p	0.067	**0.029**			0.265	0.351	0.251
KC%25.1 N:74	28(%37.8)	46(%62.2)	16(%21.6)	12(%16.2)	9(%12.2)	22(%29.7)	26(%35.1)
KC%25.2 N:73	25(%34.2)	48(%65.8)	16(%21.9)	9(%12.3)	5(%6.8)	18(%24.7)	20(%27.4)
KC%25.3 N:73	39(%53.4)	34(%46.6)	19(%26)	20(%27.4)	10(%13.7)	28(%38.4)	32(%43.8)
KC%25.4 N:73	29(%39.7)	44(%60.3)	14(%19.2)	15(%20.5)	10(%13.7)	19(%26)	23(%31.5)
p	0.335	0.2			0.497	0.914	0.825

Tablo.6a. Metabolik sendromun radyolojik veriler ve non-invazif skorlar ile ilişkisi

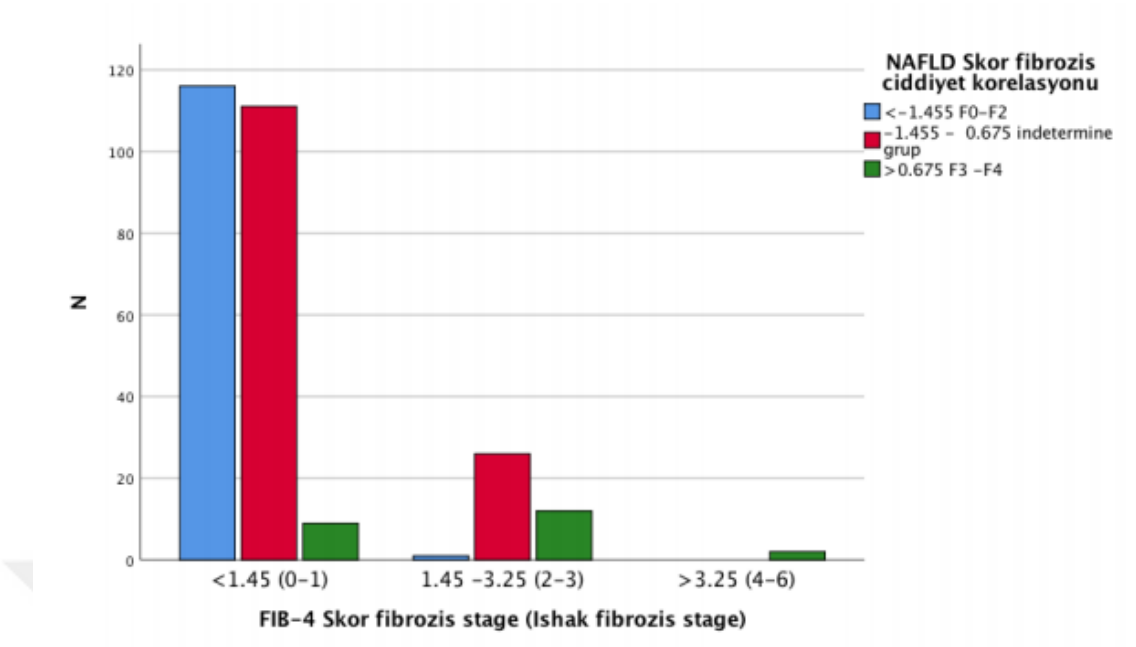
	MS varlığı	Metabolik sendrom komponentlerine göre					
	MS N:149nafld N:152diğer	MS 0komp. N:22nafld N:28diğer	MS 1komp. N:55nafld N:58diğer	MS 2komp. N:51nafld N:55diğer	MS 3komp. N:62nafld N:64diğer	MS 4komp. N:54nafld N:55	MS 5komp. N:33tüm gruplar
NAFLD F0-F2 N:117	37(%31.6)	17(%14.5)	38(%32.5)	25(%21.4)	20(%17.1)	11(%9.4)	6(%5.1)
NAFLD indetermine N:137	90(%65.7)	5(%3.6)	17(%12.4)	25(%18.2)	34(%24.8)	35(%25.5)	21(%15.3)
NAFLD F3-F4 N:23	22(%95.7)	0	0	1(%4.3)	8(%34.8)	8(%34.8)	6(%26.1)
p	**<0.001**	**<0.001**					
Fib4 <1.45 N:250	126(%50.4)	23(%9.2)	52(%20.8)	49(%19.6)	49(%19.6)	46(%18.4)	31(%12.4)
1.45-3.25 N:41	24(%58.5)	5(%12.2)	6(%14.6)	6(%14.6)	15(%36.6)	7(%17.1)	2(%4.9)
>3.25 N:2	2(%100)	0	0	0	0	2(%100)	0
p	0.152	0.792					
KİMK 0.7 üstü N:105	75(%71.4)	8(%7.6)	11(%10.5)	11(%10.5)	36(%34.3)	26(%24.8)	13(%12.4)
KİMK 0.7 altı N:187	77(%41.2)	20(%10.7)	47(%25.1)	43(%23)	28(%15)	29(%15.5)	20(%10.7)
p	**<0.001**	**0.001**					
Aşil Elasto.medyan Üzeri N:149	79(%53)	12(%8.1)	24(%16.1)	34(%22.8)	40(%26.8)	24(%16.1)	15(%10.1)
Aşil Elasto.medyan altı N:144	73(%50.7)	16(%11.1)	34(%23.6)	21(%14.6)	24(%16.7)	31(%21.5)	18(%12.5)
p	0.69	0.748					

Tablo.6b. Metabolik sendromun radyolojik veriler ve non-invazif skorlar ile ilişkisi

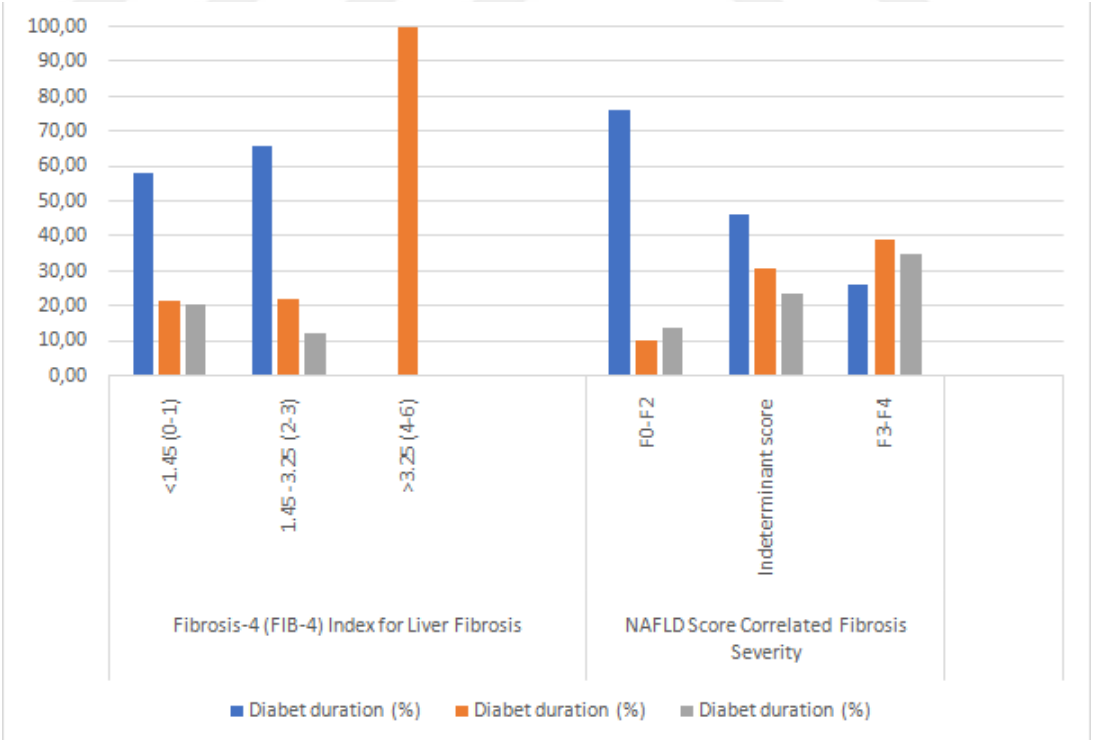
	MS varlığı	Metabolik sendrom komponentlerine göre					
	MS N:149nafld N:152diğer	MS 0komp. N:22nafld N:28diğer	MS 1komp. N:55nafld N:58diğer	MS 2komp. N:51nafld N:55diğer	MS 3komp. N:62nafld N:64diğer	MS 4komp. N:54nafld N:55	MS 5komp. N:33tüm gruplar
KC St.G0 N:86	36(%41.9)	12(%14)	21(%24.4)	17(%19.8)	15(%17.4)	14(%16.3)	7(%8.1)
KC St.G1 N:90	46(%51.1)	8(%8.9)	17(%18.9)	19(%21.1)	21(%23.3)	17(%18.9)	8(%8.9)
KC St.G2 N:97	57(%58.8)	8(%8.2)	15(%15.5)	17(%17.5)	23(%23.7)	18(%18.6)	16(%16.5)
KC St.G3 N:20	13(%65)	0	5(%25)	2(%10)	5(%25)	6(%30)	2(%10)
p	**0.01**	**0.07**					
Steatoz olan N:207	116(%56)	16(%7.7)	37(%17.9)	38(%18.4)	49(%23.7)	41(%19.8)	26(%12.6)
Steatoz olmayan N:86	36(%41.9)	12(%14)	21(%24.4)	17(%19.8)	15(%17.4)	14(%16.3)	7(%8.1)
p	**0.027**	**0.019**					
KC Elasto Medyan Üstü N:146	79(%54.1)	13(%8.9)	24(%16.4)	30(%20.5)	37(%25.3)	28(%19.2)	14(%9.6)
KC Elasto. Medyan Altı N:147	73(%49.7)	15(%10.2)	34(%23.1)	25(%17)	27(%18.4)	27(%18.4)	19(%12.9)
p	0.446	0.655					
KC%25.1 N:74	35(%47.3)	8(%10.8)	16(%21.6)	15(%20.3)	12(%16.2)	13(%17.6)	10(%13.5)
KC%25.2 N:73	38(%52.1)	7(%9.6)	18(%24.7)	10(%13.7)	15(%20.5)	14(%19.2)	9(%12.3)
KC%25.3 N:73	46(%63)	4(%5.5)	9(%12.3)	14(%19.2)	25(%34.2)	12(%16.4)	9(%12.3)
KC%25.4 N:73	33(%45.2)	9(%12.3)	15(%20.5)	16(%21.9)	12(%16.4)	16(%21.9)	5(%6.8)
p	0.853	0.899					

Tablo.7. Non-invazif skorların radyolojik veriler ile karşılaştırılması

	NAFLD			FİB4		
	NAFLD F0-F2 N:117	NAFLD indetermine N:136	NAFLD F3-F4 N:23	Fib4 <1.45 N:249, 250	Fib4 1.45-3.25 N:41	Fib4 >3.25 N:2
KİMK N:100,105	31(%26.5)	55(%40.4)	14(%60.9)	87(%34.9)	17(%41.5)	1(%50)
p	**0.01**			0.366		
KC St.G0 N:80, 86	35(%29.9)	38(%27.7)	7(%30.4)	73(%29.2)	12(%29.3)	1(%50)
KC St.G1 N:80, 90	31(%26.5)	42(%30.7)	7(%30.4)	73(%29.2)	16(%39)	1(%50)
KC St.G2 N:97	37(%31.6)	53(%38.7)	7(%30.4)	84(%33.6)	13(%31.7)	0
KC St.G3 N:20	14(%12)	4(%2.9)	2(%8.7)	20(%8)	0	0
p	0.497			0.144		
Aşil Elasto.medyan N:140, 149	57(%48.7)	71(%51.8)	12(%52.2)	125(%50)	23(%56.1)	1(%50)
p	0.63			0.515		
KC Elasto Medyan Üstü N:134, 146	47(%40.2)	71(%51.8)	16(%69.6)	119(%47.6)	25(%61)	2(%100)
p	**0.005**			**0.043**		
KC%25.1 N:74	42(%35.9)	29(%21.2)	3(%13)	68(%27.2)	6(%14.6)	0
KC%25.2 N:69, 73	28(%23.9)	37(%27)	4(%17.4)	63(%25.2)	10(%24.4)	0
KC%25.3 N:67, 73	20(%17.1)	38(%27.7)	9(%39.1)	56(%22.4)	16(%39)	1(%50)
KC%25.4 N:67, 73	27(%23.1)	33(%24.1)	7(%30.4)	63(%25.2)	9(%22)	1(%50)
p	**0.008**			0.107		
Steatoz olan N:197, 207	82(%70.1)	99(%72.3)	16(%69.6)	177(%70.8)	29(%70.7)	1(%50)
p	0.857			0.828		



Grafik.4. Fib4 skor fibrozis derecesi arttıkça NAFLD skor fibrozis derecesi de artmaktadır(**<0.001**).



Grafik.5. Diyabet süresi ile NFS ve FİB-4 skor ilişkisi

5.TARTIŞMA

Çalışmamıza MS olan 152 ve MS olmayan 141 vaka olmak üzere toplam 293 kişi dahil edildi. Hastalarda makro ve mikro komplikasyonlarının varlığı, hepatosteatoz varlığı, KC elastografi, aşil elastografi ve non-invazif fibröz skor testleri birbirleriyle karşılaştırıldı. Metabolik sendrom hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir ve sıklığı farklı coğrafi ve etnik özelliklere, kullanılan tanımlamalara, popülasyonların yaş ve cinsiyet özelliklerine göre değişmekle birlikte, küresel bir artış göstermekte ve birçok ülkede erişkin popülasyonun %20 ile %30'unu etkileyen bir pandemi olarak değerlendirilmektedir[40]. Ülkemizde metabolik sendrom sıklığı bir çok çalışmada değerlendirilmiştir ve erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerde bulunmuştur [6]. Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışması (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban EpidemiologicalStudy)'nda 4057 birey çalışmaya dahil edilmiş; kadınlarda metabolik sendrom sıklığı % 43.5, erkeklerde ise %41.4 olarak bulunmuştur [41]. Çalışmamız metabolik sendrom sıklığını değerlendirmemekle birlikte çalışmaya aldığımız MS ' li olguların %67.1'ini kadın, %32.9'unu ise erkektir. Yaşla metabolik sendrom sıklığı artmaktadır[42]. Çalışmamızda MS'li hastaların yaş ortalaması 55,44 ± 9,2 (min32 – max79), MS'li olmayan vakaların yaş ortalaması 50,50 ± 9,3 (32 -76) (32 -76) olarak bulundu.

Çalışmamızda trigliserid glikoz indeksi, HOMA-IR ve CRP değerlerini MS olan vakalarda yüksek olarak tespit edildi. 2021'de Nijerya'da Raini ve arkadaşlarının 473 hasta ile yaptığı çalışmada TyG indeksinin metabolik sendromu öngördürücü etkisinin anlamlı olduğu bulunmuştur[43]. 2018'de Khan ve arkadaşlarının 227 hasta ile yaptığı çalışmada TyG indeksinin metabolik sendrom teşhisi için iyi bir belirteç olarak bulunmuştur[44]. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara paralel olarak TyG indeksi metabolik sendromlu grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış bulundu ($p<0.001$).

Hepatositlerde anormal yağ birikimi ile karakterize olan Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının prevelansı dünya çapında %25 olarak tespit edilmiştir[45]. Kim ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada diyabet kliniğinde görülen 929 koreli

Tip 2 DM hastasının % 63.3' ünde ultrasonografi ile NAYKH olduğu saptandı[46]. Obezite ve metabolik sendromun artan prevelansı nedeniyle, NAYKH dünyada kronik karaciğer hastalığının ve anormal karaciğer fonksiyon testlerinin önde gelen nedenidir. Metabolik sendrom ile NAYKH arasında obezite, diyabet ve dislipidemi gibi ortak risk faktörler olması nedeniyle metabolik sendromlu vakalarda da hepatosteatoz prevelansı yüksektir[47], [48], [49]. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak MS'li hastaların %76.3 'ünde HS, MS'li olmayan hastaların ise %64.5'inde HS saptanmış ve aralarındaki fark istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Karaciğer biyopsisi hepatosteatoz tanısı için altın standarttır, fakat invazif olması sebebiyle rutin olarak yapılmamaktadır. Non-invazif testler, skorlar ve görüntüleme yöntemlerinden oluşan çeşitli alternatif yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Klavuzların önerisi ile batın USG, fibroscan (elastografi), non-invazif skorlar (FİB4, NFS ve APRİ gibi) hesaplama yapılır ve bu incelemelerin sonucu değerlendirilerek biyopsi kararı alınır. Bizim yaptığımız çalışmada MS olan hastalarda NAYKH skorlama sistemlerinden NFS ve ALT/AST oranında anlamlı fark tespit ettik. FİB-4 skorunda MS olan vakalarda özellik tespit etmedik. NFS deki MS olanlardaki fark NFS'yi hesaplamada kullandığımız parametrelerden yaş metabolik sendromlu bireylerde beklendiği gibi daha yüksek ve obezite diyabetes mellitusun da metabolik sendrom kriterlerinden olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Kim ve arkadaşlarının 2013 yılında tip2 DM'li hastalarda non-invazif skorlar kullanarak nash taraması ve Nash'in diyabetik komplikasyonlarla ilişkisine bakmış olduğu bir çalışmada NAYKH 'lı hastaların NFS skora göre (%25.1'i intermediate , %3.2'si yüksek skorlu, 71.7% 'si düşük skorlu bulunmuş[39]. Bizim çalışmamızda ise NAYKH fibrozis skoru MS'li hastaların %24.8'i hafif, %60.4'ü intermediate ,%14.8'i yüksek skorlu bulundu. NAYKH için yapılan NFS değerlendirildiğinde yüksek skorlu grupta metabolik sendrom varlığı %95.7 (22), intermediate grupta %65.7(90) , düşük skorlu grupta %31.6 (37) vaka bulunmaktaydı. Sonuç olarak NFS evresi arttıkça metabolik sendrom varlığı artmakta olduğunu tespit ettik. Batın USG de HS varlığı metabolik sendromu olan bireylerde daha fazla ve HS evresi arttıkça

MS sıklığı artmaktaydı. HS'li vakalarda NFS bakıldığında %41.6'sı hafif, %50.3'ü intermediate, %8.1'i yüksek skorlu bulundu.

MS olan bireyler ile MS olmayanlar karşılaştırıldığında aşil ve karaciğer elastisitesinde anlamlı fark bulamazken; yapılan görüntülemelerde aşil çapı MS'lilerde daha kalın ve karaciğer boyutu MS'lilerde daha geniştir.

MS olan bireylerde proteinüri düzeyi ve KİMK (Karotisintima medya kalınlığı)'i daha yüksek tespit ettik. 2010'da Chen ve arkadaşları Çin'de 2985 denek ile yaptığı çalışmada metabolik sendrom olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak mikroalbüminüriyi daha yüksek bulmuş[50]. Spila ve arkadaşlarının 2000 yılında 1353 kişiyle yaptığı bir çalışmada subklinik aterosklerozun bir belirteci olarak kullanılan KİMK'in bizim çalışmamıza paralel bir şekilde metabolik sendromu olan kişilerde olmayanlara göre önemli ölçüde daha yüksek bulmuş[51].

2019 yılında Wu ve arkadaşları 134 kişilik çalışmalarında KİMK'in MS'li hastalarda arttığı bulunmuştur[52]. Bizim çalışmamızda KİMK yüksek olmakla birlikte klavuzlara göre risk oluşturacak düzeyde 27 (9.2%) vakamız mevcuttu.

2015 yılında Momeni ve arkadaşlarının 154 hastayla yaptığı kesitsel bir çalışmada retinopatili hastaların KİMK' i, retinopatisi olmayan hastalardan anlamlı düzeyde daha yüksekti (P <0.001)[53]. 2014 yılında Avcı ve arkadaşlarının tip2 DM li 69'u periferik nöropatili 161 hastada yaptığı çalışmada KİMK periferik nöropatisi olmayan grupla karşılaştırıldığında periferik nöropatili grupta anlamlı olarak artmıştır[54]. Bizim çalışmamızda da DM, nöropati, retinopati sıklığı KİMK ≥ 0.7 olanlarda daha fazla olarak tespit ettik.Ayrıca mikrovasküler komplilasyon valığı metabolik sendromlu bireylerde %39.5 (60) iken MS olmayan bireylerde %19.1 (27) fark anlamlı olarak tespit ettik. Makro-mikro vasküler komplikasyon valığı MS'li bireylerde %45.4 (69) iken MS olmayan bireylerde %22.7 (32) fark anlamlı olarak tespit ettik. Fakat tek başına makrovasküler komplikasyon değerlendirildiğinde metabolik sendrom varlığı açısından fark tespit etmedik.

Literatürde pek çok çalışma Prediyabet, obezite ve metabolik sendromu periferal nöropati ile ilişkilendirmektedir[55]. Bizim çalışmamızda da MS'li olan grup ile olmayan grup arasında mikrovasküler komplikasyonlardan periferal nöropati

sıklığı MS'li grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Retinopati nefropati sıklığında gruplar arası anlamlı farklılık görülmedi. NAYKH ile retinopati ve nefropati arasında bağlantı kuran olası moleküler aracıların, karaciğerden üretilen glikasyon son ürünleri, reaktif oksijen ürünleri, crp, interlökin gibi bazı patojenik aracıların artan salınımını içerebileceğini öne sürmüştür.Nöropatinin de benzer mekanizmalar ile NAYKH ile ilişkilendiği düşünülmektedir.

Makrovasküler komplikasyon MS'li olanlarda olmayanlara göre yüksek olmasına rağmen anlamlı yüksekliğe ulaşamamıştır. Bunun nedeni olarak çalışmamızdaki MS'li bireylerde Hba1c 'nin çok yüksek olmaması, MS'li olmayanlarda AKŞ ortalamasının 104 olması, yine MS'li olmayanlarda DM varlığının %15 olması, VKİ'nin 27 bulunmuş olması, çalışmadaki toplam makrovasküler komplikasyon saptanmış hasta sayısının az olması söylenebilir. Ayrıca çalışmamızın izlem çalışmaması olmaması komplikasyonların gelişmesinde metabolik sendromun etkisini göstermemektedir. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında da bizim çalışmamızda olduğu gibi NAYKH makrovasküler komplikasyonlarla arasında ilişki tespit etmemişler olup mikrovasküler komplikasyonlardan retinopati ve nefropati ile ters ilişki tespit etmişler [46]. Çalışmamız da MS kriter sayısı arttıkça mikrovasküler komplikasyon sıklığı artmaktadır.Makrovasküler komplikasyon ile ilişki tespit etmemekle birlikte kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin yüksekliğini gösteren KİMK'i metabolik sendromlularda daha yüksek bulduk.

2018'de Koç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 184 kişiye KAG yapılarak %50 stenoz üzeri KAH kabul edilmiş ve aynı zamanda hastalara aşil elastografisi (strain elastografi) yapılıp AT-SR (Achile tendon strain ratio) ve AT-T (Achile tendon thickness) bakılmış ve KAH ile AT-T VE AT-SR' nin anlamlı pozitif yönde ilişki gösterilmiş[7]. Bizim çalışmamızda elastografi için SWE (Shear wave elastography) kullandık. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde makrovasküler komplikasyonu olan hastaların Aşil tendon kalınlığı açısından fark yoktu. Bunun nedeni olarak çalışmadaki toplam makrovasküler komplikasyon saptanmış hasta sayısının az olması söylenebilir.

2018 yılında Zhang ve arkadaşları ailesel hiperlipidemili vakaları SWE ile incelemişler; Aşiltendonları ile AH hastaları arasında kalınlık ve ortalama elastikiyet modülü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmuşlar[56]. Bu pilot çalışmada SWE ile bakılan ortalama elastikiyet modülü HL hastalarında sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuşken, aşil tendon kalınlıklığı ise HL hastalarında sağlıklı gönüllülere

göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da MS'li olan hastalarda MS'li olmayanlara göre aşil kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu.(p= 0.04). SWE ile değerlendirilen elastikiyet derecesinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu. MS'lilerde Hiperlipidemi varlığı MS kriterlerden biri olmakla birlikte ailevi hiperlipidemi vakamız yoktu ve bizim hastalarımız ailesel hiperlipidemide olduğu gibi çok yüksek LDL ve TG değerlerine sahip değildi.

2016 yılında Mikalosevic ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir kesitsel çalışmada 648 hastanın karaciğeri transient elastografi ile değerlendirilmiş olup hastalardaki fibroz değeri belirlenmiş. Elastografisi ciddi fibrozis değerinin üzerinde olan hastalarda MS daha yüksek sıklığa sahip bulunmuş[57]. Çalışmamızda NFS derecesi artıkça MS sıklığı ve MS komponent sayısı artmaktadır. MS li vakaların kontrole göre karşılaştırdığımızda elastografi değeri üzerinde fark tespit etmedik. KC elastografisi ortancaya göre iki gruba ayırdığımızda ortanca üzerinde bulunan grupta, ortanca altında kalan gruba göre MS sıklığı açısından fark tespit etmedik.Aynı şekilde karşılaştırdığımızda diyabetin sıklığı açısından da gruplar arası fark yoktu; ancak dm süresi uzun olan hastalarda (10 yıl ve üzeri) KC elostografisi ortanca üstünde kalan vaka sayısını daha fazla tespit ettik.

Ciardullo ve arkadaşlarının 2020 yılında tip2 DM'li hastalara non-invazif skorlar kullanarak NAYKH'nın diyabetik komplikasyonlarla ilişkisine bakmış olduğu bir çalışmada 2770 hastaya FİB-4, HSİ, FLİ, APRİ ve NFS skorlar kendi içinde karşılaştırılmış fakat mikro-makro komplikasyonlar ile FLİ ve FİB4 karşılaştırılmış. Fibrozisin non-invazif belirteçlerinden FİB-4'ün orta ve yüksek risk kategorilerindeki bireylerde daha yüksek KVH prevalansı gözlendi[58]. Bizim çalışmamızda ise non-invazif belirteçlerden NFS derecesi ile KVH öncüsü olan

KİMK ile ve makro-mikrovasküler komplikasyonlar arasında istatistiksel anlamlı ilişki gösterdik; fakat FİB-4 derecesi ile ile makro-mikro komplikasyonlar ve KİMK arası ilişki saptamadık. Bunun nedeni çalışmamız metabolik sendromlu hastaları kapsaması ve ileri Fib4 skoru olan hasta sayımızın yetersiz olması ve daha öncede belirtiğimiz gibi NFS de kullanılan parametrelerden metabolik sendrom komponentleri arasında diyabet, bozulmuş glikoz toleransı ve VKİ' nin ortak faktörlerin olması sebebiyle NFS orta yüksek risk grubuna düşen hasta sayısının fazla olması sebebiyle mikro-makrovasküler komplikasyon açısından daha rahat değerlendirildiği söylenebilir.

Çalışmamızda NFS derecesi artıkça bizim KC Elastografi cutt of'una göre ve KİMK ≥ 0.7 olan hasta sıklığı artmaktadır. Ayrıca DM varlığı, uzun DM süresi, DM makro-mikrovasküler komplikasyon görülme sıklığı, HS sıklığı da NFS derecesi arttıkça artmaktadır. Aşilelastogafisi ile NFS arasında ilişki bulunmamıştır. FİB4 skoru derecesi arttıkça KC elastografisi cut off 'un üstünde kalan hasta sıklığı artmaktadır. FİB-4 skoru derecesine göre diğer parametreler arasında artma veya azalma gösterilememiştir.

6.SONUÇ

Yaptığımız çalışmaya göre; metabolik sendromu olan hastalarda mikrovasküler komplikasyon sıklığı daha fazladır özellikle nöropati

Çalışmamız metabolik sendromlu hastaları değerlendirmektedir. İleri Fib-4 skoru olan hasta sayımızın yetersiz olması ve daha öncede belirtiğimiz gibi NFS' de kullanılan parametrelerden metabolik sendrom komponentleri arasında diyabet, bozulmuş glikoz toleransı ve VKİ gibi ortak faktörlerin olması sebebiyle NFS Metabolik sendromda Fib-4 skora göre daha geniş hasta grubunu kapsamıştır.

Özellikle metabolik sendromlu bireylerde yakın izlem için AST/ALT veya NFS kullanılması daha geniş hasta grubunu ele alması sebebiyle NAYKH fibrozis skoru olarak değerlendirmek için daha uygundur.

NAYKH skorlama sistemlerinden NFS kategorileri artıkça mikrovasküler komplikasyon ve mikro – makro vasküler komplikasyon birlikte değerlendirildiğinde her iki komplikasyonda gelişmiş hasta sıklığı artmaktadır. makrovasküler komplikasyon tek başına değerlendirildiğinde sıklık artmakla birlikte anlamlı değildir.

Metabolik sendromlu vakalarda hepatomegali ve aşil kalınlığında artış mevcuttur.

Elastografi metabolik sendromlu hastalarda NAYKH fibrozis skoru düşük olduğu için değerlendirmeye ön planda gerek yoktur; fakat mikrovasküler komplikasyonu veya mikro ve makrovasküler komplikasyonu birlikte olan bireylerde özellikle NAYKH fibrozis skorudeğerlendirilerek elastografi istenebilir.

Çalışmamız geniş bir popülasyonu içermemesi ve izlem çalışması olmaması kısıtlılıklarıdır. Bu sebeple daha geniş popülasyonda izlem çalışması olarak çalışmanın yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kaur, J., *A comprehensive review on metabolic syndrome.* Cardiology research and practice, 2014. **2014**.
2. Huang, P.L., *A comprehensive definition for metabolic syndrome.* Disease models & mechanisms, 2009. **2**(5-6): p. 231-237.
3. Eckel, R.H., S.M. Grundy, and P.Z. Zimmet, *The metabolic syndrome.* The lancet, 2005. **365**(9468): p. 1415-1428.
4. Lee, Y.A., M.C. Wallace, and S.L. Friedman, *Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story.* Gut, 2015. **64**(5): p. 830-841.
5. Barr, R.G., et al., *Elastography assessment of liver fibrosis: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement.* Ultrasound quarterly, 2016. **32**(2): p. 94-107.
6. Arslan, M., et al., *Metabolik sendrom klavuzu.* Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2009.
7. Koc, A.S., et al., *Usability of Achilles tendon strain elastography for the diagnosis of coronary artery disease.* Journal of Medical Ultrasonics, 2019. **46**(3): p. 343-351.
8. Grundy, S.M., et al., *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement.* Circulation, 2005. **112**(17): p. 2735-2752.
9. Go, A.S., et al., *Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association.* Circulation, 2014. **129**(3): p. e28-e292.
10. Rochlani, Y., et al., *Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds.* Therapeutic advances in cardiovascular disease, 2017. **11**(8): p. 215-225.
11. Alexander, C.M., et al., *NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older.* Diabetes, 2003. **52**(5): p. 1210-1214.
12. Ludwig, J., et al. *Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1980.
13. Knobler, H., et al., *Fatty liver—an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome.* Qjm, 1999. **92**(2): p. 73-79.
14. Stojsavljević, S., et al., *Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease.* World journal of gastroenterology: WJG, 2014. **20**(48): p. 18070.
15. Vernon, G., A. Baranova, and Z. Younossi, *Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults.* Alimentary pharmacology & therapeutics, 2011. **34**(3): p. 274-285.
16. Wieckowska, A., A.J. McCullough, and A.E. Feldstein, *Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future.* Hepatology, 2007. **46**(2): p. 582-589.

17. Sonsuz, A., *Nonalkolik karaciğer yağlanması.* İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 2007. **58**: p. 91-98.
18. Fazel, Y., et al., *Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease.* Metabolism, 2016. **65**(8): p. 1017-1025.
19. Basaranoglu, M., G. Basaranoglu, and H. Sentürk, *From fatty liver to fibrosis: a tale of "second hit".* World journal of gastroenterology: WJG, 2013. **19**(8): p. 1158.
20. Bacon, B.R., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity.* Gastroenterology, 1994. **107**(4): p. 1103-1109.
21. Day, C.P. and O.F. James, *Steatohepatitis: a tale of two "hits"?* 1998, Elsevier.
22. Abdelmalek, M.F. and A.M. Diehl, *Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance.* Medical Clinics of North America, 2007. **91**(6): p. 1125-1149.
23. Day, C. and S. Saksena, *Non-alcoholic steatohepatitis: Definitions and pathogenesis.* Journal of gastroenterology and hepatology, 2002. **17**: p. S377-S384.
24. Ma, X. and Z. Li, *Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH).* Chinese journal of digestive diseases, 2006. **7**(1): p. 7-11.
25. Campbell, M. and K. R. Reddy, *The evolving role of liver biopsy.* Alimentary pharmacology & therapeutics, 2004. **20**(3): p. 249-259.
26. Matteoni, C.A., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity.* Gastroenterology, 1999. **116**(6): p. 1413-1419.
27. Kleiner, D.E., et al., *Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease.* Hepatology, 2005. **41**(6): p. 1313-1321.
28. Brunt, E.M. *Nonalcoholic steatohepatitis*. in *Seminars in liver disease*. 2004. Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ….
29. Liver, E.A.f.S.o., *EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis.* Journal of hepatology, 2015. **63**(1): p. 237-264.
30. Organization, W.H., *Guidelines for the treatment of malaria*. 2015: World Health Organization.
31. Zeremski, M. and A.H. Talal, *Noninvasive markers of hepatic fibrosis: Are they ready for prime time in the management of HIV/HCV co-infected patients?* Journal of hepatology, 2005. **43**(1): p. 2-5.
32. Alahdab, Y.Ö. and Y. Yılmaz, *Transient Elastografi (Fibroscan®): Karaciğer Fibrozisinin Değerlendirilmesinde Yeni Ufuk.* Güncel Gastroenteroloji, 2013. **17**(1): p. 59-64.
33. Oliva, M.R., et al., *Computed tomography features of nonalcoholic steatohepatitis with histopathologic correlation.* Journal of computer assisted tomography, 2006. **30**(1): p. 37-43.
34. Baranova, A., et al., *Non-invasive markers for hepatic fibrosis.* BMC gastroenterology, 2011. **11**(1): p. 1-15.
35. Poynard, T., et al., *Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease.* BMC gastroenterology, 2007. **7**(1): p. 1-11.

36. Pinzani, M., et al., *Technology Insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography.* Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology, 2008. **5**(2): p. 95-106.
37. Sterling, R.K., et al., *Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection.* Hepatology, 2006. **43**(6): p. 1317-1325.
38. Bilge, U., et al., *Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) Değerleri ile Glomerüler Filtrasyon Hızları Arasındaki İlişki: Retrospektif Bir Çalışma.* Ankara Medical Journal, 2015. **15**(4).
39. Kim, D., et al., *Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States.* Hepatology, 2013. **57**(4): p. 1357-1365.
40. SM, G., *Metabolic syndrome pandemic.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008. **28**(4): p. 629-36.
41. Balkan, F., *Metabolik sendrom.* Ankara Medical Journal, 2013. **13**(2): p. 85-90.
42. Ford, E.S., W.H. Giles, and W.H. Dietz, *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey.* Jama, 2002. **287**(3): p. 356-359.
43. Raimi, T.H., et al., *Triglyceride-Glucose Index and Related Parameters Predicted Metabolic Syndrome in Nigerians.* Metabolic Syndrome and Related Disorders, 2021. **19**(2): p. 76-82.
44. Khan, S.H., et al., *Metabolic clustering of risk factors: evaluation of Triglyceride-glucose index (TyG index) for evaluation of insulin resistance.* Diabetology & metabolic syndrome, 2018. **10**(1): p. 1-8.
45. Younossi, Z.M., et al., *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes.* Hepatology, 2016. **64**(1): p. 73-84.
46. Kim, B.Y., et al., *Prevalences of diabetic retinopathy and nephropathy are lower in K orean type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease.* Journal of diabetes investigation, 2014. **5**(2): p. 170-175.
47. Loomis, A.K., et al., *Body mass index and risk of nonalcoholic fatty liver disease: two electronic health record prospective studies.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2016. **101**(3): p. 945-952.
48. Miyake, T., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease: Factors associated with its presence and onset.* Journal of gastroenterology and hepatology, 2013. **28**: p. 71-78.
49. Alberti, K., R. Eckel, and S. Grundy, *Joint Scientific Statement, Harmonizing the Metabolic Syndrome Circulation.* 2009.
50. Chen, B., et al., *The prevalence of microalbuminuria and its relationships with the components of metabolic syndrome in the general population of China.* Clinica chimica acta, 2010. **411**(9-10): p. 705-709.

51. Sipilä, K., et al., *Metabolic syndrome and carotid intima media thickness in the Health 2000 Survey.* Atherosclerosis, 2009. **204**(1): p. 276-281.
52. Wu, S.-S., et al., *Relationships between serum uric acid, malondialdehyde levels, and carotid intima-media thickness in the patients with metabolic syndrome.* Oxidative medicine and cellular longevity, 2019. **2019**.
53. Momeni, A., et al., *Association of retinopathy and intima media thickness of common carotid artery in type 2 diabetic patients.* Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences, 2015. **20**(4): p. 393.
54. Avci, A., et al., *Arterial stiffness and carotid intima-media thickness in diabetic peripheral neuropathy.* Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 2014. **20**: p. 2074.
55. Stino, A.M. and A.G. Smith, *Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome.* Journal of diabetes investigation, 2017. **8**(5): p. 646-655.
56. Zhang, L., et al., *Grayscale ultrasonic and shear wave elastographic characteristics of the Achilles' tendon in patients with familial hypercholesterolemia: A pilot study.* European journal of radiology, 2018. **109**: p. 1-7.
57. Mikolasevic, I., et al., *Factors associated with significant liver steatosis and fibrosis as assessed by transient elastography in patients with one or more components of the metabolic syndrome.* Journal of Diabetes and its Complications, 2016. **30**(7): p. 1347-1353.
58. Ciardullo, S., et al., *Screening for non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes using non-invasive scores and association with diabetic complications.* BMJ Open Diabetes Research and Care, 2020. **8**(1).