



DAHİLİYE UZMANLARI DERNEĞİ  
(DAHÜDER)

# DAHİLİYE PRATİĞİNDE DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER YÖNETİMİ ÇALIŞTAYI SONUÇ RAPORU 2025

İSTANBUL TIP KİTABEVİ



## KÜNYE

ISBN: 978-625-5967-44-2

### Tasarım Uygulama ve Yayına Hazırlık

AdrH Pozitif Reklam ve İletişim Hizmetleri

Tel: 0212 213 11 56

e-posta: info@adrhpozitif.com

### Görsel Yönetmen

Halis Çalışkan

### Baskı

Mayıs 2025

### Basım ve Çoğaltım Yeri

İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti

Turgut Özal Caddesi Börekçi Veli Sokak No:4/A Fatih/İstanbul

### Telif Hakkı

Dahiliye Pratiğinde Diyabetik Yağlı Karaciğer Yönetimi Çalıştayı Sonuç Raporu 2025, Dahiliye Uzmanları Derneği (DAHUDER)'nin yayınıdır. Tüm hakları saklıdır. Türkiye'deki dağıtım hakkı ve yetkisi sadece Dahiliye Uzmanları Derneği (DAHUDER)'ne aittir. Önceden Dahiliye Uzmanları Derneği (DAHUDER)'nin yazılı izni olmaksızın kopyalanamaz, çoğaltılamaz ve tanıtım amaçlı bile olsa alıntı yapılamaz.

### © Dahiliye Uzmanları Derneği (DAHUDER)

Esentepe Mah. Milangaz Cad. No: 77

Dumankaya Vizyon Sitesi, A2 Blok D: 158

Esentepe, Kartal/İstanbul





### **Editör Kurulu**

Prof. Dr. Selçuk Yaylacı

Prof. Dr. Seyit Uyar

Doç. Dr. Ali Kırık

Doç. Dr. Hamit Yıldız

Doç. Dr. Hilmi Erdem Sümbül

Doç. Dr. Nizameddin Koca

Doç. Dr. Yasin Şahintürk

## BİLİMSEL KURUL ve YAZARLAR

### 1. Diyabetik Yağlı Karaciğer:

#### Giriş ve Genel Bakış

Prof. Dr. Selçuk Yaylacı

Doç. Dr. Ahmed Bilal Genç

Doç. Dr. Aysel Toçoğlu

Doç. Dr. Deniz Çekiç

Doç. Dr. Kubilay İşsever

Uzm. Dr. Sümeyye Çekiç

### 2. Patofizyoloji

Doç. Dr. Hilmi Erdem Sümbül

Uzm. Dr. Berçem Berent Kaya

Uzm. Dr. Ahmet Gazi Mustan

Uzm. Dr. Mehmet Can Erişen

Doç. Dr. Erdiñç Gülümsek

### 3. Tanı ve Değerlendirme

Prof. Dr. Seyit Uyar

Dr. Özhan Aydın

Uzm. Dr. Rıfat Bozkuş

Doç. Dr. Alper Tuna Güven

Uzm. Dr. Muhammed Ali Coşkun

### 4. Diyabetik Yağlı Karaciğer Hastalığının

#### Gelişimi ve Doğal Seyri Risk Faktörleri

#### ve İlerleme Süreçleri

Doç. Dr. Hamit Yıldız

Dr. Öğr. Üyesi Kemal Ozan Lüle

Uzm. Dr. Bedriye Gizem Tekin

Uzm. Dr. Mertcan Nabioğlu

## BİLİMSEL KURUL ve YAZARLAR

### 5. Tedavi Yaklaşımları

Doç. Dr. Ali Kırık  
Doç. Dr. Demet Yalçın Kehribar  
Doç. Dr. Hacer Sen  
Doç. Dr. Melisa Şahin Tekin  
Doç. Dr. Alihan Oral  
Dr. Öğr. Üyesi Nur Düzen Oflas

### 6. Diyabetin Komplikasyonları ve Diyabetik Yağlı Karaciğer

Doç. Dr. Nizameddin Koca  
Uzm. Dr. Fatih İleri  
Uzm. Dr. Hatice Metin  
Uzm. Dr. Cüneyt Çağatay  
Uzm. Dr. Mehmet Hakan Mat  
Uzm. Dr. Aynur Kamburoğlu  
Uzm. Dr. Sevtap Bakır

### 7. Gelecek Perspektifler

Doç. Dr. Yasin Şahintürk  
Doç. Dr. Bilgin Bahadır Başgöz  
Dr. Öğr. Üyesi Gökhan Köker  
Uzm. Dr. Gizem Zorlu Görgülügil  
Uzm. Dr. İmge Bortay Tekin Mut

# İÇİNDEKİLER

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| Diyabetik Yağlı Karaciğerin Tanımı ve Önemi .....            | 10 |
| Geçmişten Günümüze Yağlı Karaciğerin Serüveni .....          | 14 |
| Yağlı Karaciğerde Güncel Terminoloji .....                   | 18 |
| Epidemiyoloji: Görülme Sıklığı ve Risk Grupları .....        | 21 |
| Diyabet ve Yağlı Karaciğer Hastalığı Arasındaki İlişki ..... | 28 |
| Diyabetik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Taramalı Mıyız? .....   | 36 |

## 2. PATOFİZYOLOJİ

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| Diyabetik Yağlı Karaciğerin Gelişim Mekanizmaları ..... | 42 |
| İnsülin Direnci ve Lipid Metabolizması Bozukluğu .....  | 43 |
| Oksidatif Stres ve İnflamasyonun Rolü .....             | 47 |

## 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

|                                                   |    |
|---------------------------------------------------|----|
| Klinik Bulgular ve Risk Faktörleri .....          | 56 |
| Laboratuvar Testleri ve Biyobelirteçler .....     | 59 |
| Görüntüleme Yöntemleri: USG, Fibroscan, MRI ..... | 73 |
| Karaciğer Biyopsisinin Rolü .....                 | 80 |

## 4. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE DOĞAL SEYRİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE İLERLEME SÜREÇLERİ

|                                             |    |
|---------------------------------------------|----|
| DYKH'ye Bağlı MASH, Fibrozis ve Siroz ..... | 84 |
|---------------------------------------------|----|

## İÇİNDEKİLER

### 5. MASLD TEDAVİSİ

|                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|
| MASLD Tedavisinde Non-Farmakolojik Yaklaşımlar .....            | 104 |
| MASLD Tedavisi: Farmakolojik Tedavi .....                       | 113 |
| MASLD Tedavisinde Metabolik Cerrahinin Önemi ve Etkinliği ..... | 124 |

### 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

|                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Diyabetik Nefropati ve Karaciğer Etkilenmesi .....                                                        | 130 |
| Diyabetik Retinopati ve MASLD .....                                                                       | 134 |
| Diyabetik Nöropati ve MASLD .....                                                                         | 138 |
| Kardiyometabolik Risk Faktörleri .....                                                                    | 146 |
| Diyabetik Yağlı Karaciğer ve Ateroskleroz .....                                                           | 155 |
| Diyabetin Komplikasyonları ve Diyabetik Yağlı Karaciğer<br>Kardiyovasküler Hastalıklar İle İlişkisi ..... | 160 |

### 7. GELECEK PERSPEKTİFLERİ

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| Diyabetik Yağlı Karaciğer Tedavisinde Gelecek Tedavi Planları ..... | 166 |
|---------------------------------------------------------------------|-----|

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

### DIYABETİK YAĞLI KARACİĞERİN TANIMI VE ÖNEMİ

T2DM, diyabetik hastaların yaklaşık %90-95'ini oluşturmakla birlikte, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur.<sup>(1)</sup> 1980'den 2019'a kadar 40 yıllık sürede diyabet tanısı almış yetişkin sayısı, dünya genelinde 108 milyondan, 463 milyona dört katına çıkmıştır. Bu sayının 2030'da 579 milyon, 2045'te ise 700 milyon olması beklenmektedir.<sup>(2,3)</sup> 2021'de 20-79 yaş küresel diyabet prevalansı %10,5 (536,6 milyon kişi) olduğu ve 2045'te %12,2'ye (783,2 milyon) yükseleceği tahmin ediliyor. Küresel diyabetle ilgili sağlık harcamalarının 2021 yılında 966 milyar ABD doları olduğu ve 2045 yılına kadar 1.054 milyar ABD dolarına ulaşacağı tahmin edilmektedir.<sup>(4)</sup> Bu nedenle sağlık harcamalarını en aza indirmek ve hastaları gelecekte komplikasyonlardan korumak için tip 2 diyabetin artışı önlemek hayati önem arz etmektedir.

NAFLD, dünya genelinde en yaygın kronik karaciğer hastalığı nedenidir ve küresel yaygınlığı %25,2'dir.<sup>(5)</sup> NAFLD tanısı görüntüleme veya histolojik olarak hepatik steatoz varlığı saptanan hastalarda sekonder nedenlerin dışlanmasıyla konur.<sup>(6)</sup> NAFLD hastaları genellikle obezite, T2DM, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik sendrom bileşenlerine sahiptir.<sup>(7)</sup> NAFLD'nin birçok metabolik hastalıkla yakından ilişkili olduğu göz önüne alındığında, 2020 yılında bu eşlik eden durumları daha iyi tanımlamak ve yağlı karaciğer hastalıklarının etiyolojisini yansıtmak amacıyla MAFLD tanımlaması önerilmiştir.<sup>(8)</sup> Bu komorbiditeler arasında, T2DM; NAFLD ve NASH gelişimi için en önemli risk faktörü gibi görülmeyle beraber, hepatik fibrozis ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir.<sup>(9)</sup> MAFLD'nin T2DM ile benzer patofizyolojik mekanizmalara (örneğin insülin direnci, bozulmuş lipid metabolizması) sahip olduğu bildirilmiş olup, bu hastalıkla güçlü bir ilişkisi olduğu görülmektedir.<sup>(10,11)</sup> Yakın tarihli bir meta-analiz, MAFLD'nin tip 2 diyabet gelişme riskini yaklaşık iki kat artırdığını ortaya koymuştur.<sup>(12)</sup> Bu nedenle, MAFLD prevalansının azaltılması, T2DM'nin sıklığını belirli ölçüde hafifletmeye yardımcı olabilir.

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

Herhangi bir görüntüleme yöntemi, karaciğer biyopsisi veya skrolama yöntemleriyle karaciğer yağlanması gösterildiği hastalarda diyabet eşlik ediyorsa MAFLD tanısı direk olarak konabilir.<sup>(13)</sup> Diyabet tanısı için aşağıdaki kriterlerden birinin sağlanması gerekmektedir.<sup>(14)</sup>

- Açlık glukoz düzeyinin 126mg/dl'nin üzerinde olması
- HbA1c'nin 6.5'in üzerinde olması
- 75 g OGTT'de 2. saat glukoz değerinin 200 mg/dl'nin üzerinde saptanması
- Hiperglisemi semptomlarıyla birlikte random ölçülen kan şekerinin 200 mg/dl'nin üzerinde saptanması

T2DM'nin varlığı ve süresi, MAFLD hastalarında fibrozis progresyonu ve HCC gelişiminin en önemli belirleyicisidir. MAFLD, T2DM hastalarında oldukça yaygındır ve karaciğer fibrozisi riskini ciddi şekilde artırmaktadır.<sup>(15,16)</sup> Ayrıca T2DM, biyopsi ile doğrulanmış MASH ve kompanse sirozu olan bireylerde kötü sonuçlarla ilişkilidir. 5 yıllık takiplerinde mortalite riskini 4 kat, HCC dahil karaciğerle ilişkili hastalıkların riskini ise yaklaşık 2 kat artırdığı bilinmektedir.<sup>(17)</sup> Sonuç olarak bu nedenle MAFLD, T2DM birlikteliği ciddiye alınmalı, tanıda ve tedavide geç kalınmamalıdır.

### AKILDA KALMASI GEREKENLER

- Diyabet prevalansı ve sağlık harcamaları üzerine etkisi her geçen yıl artmaktadır.
- NAFLD, dünya genelinde en yaygın kronik karaciğer hastalığı nedenidir ve küresel yaygınlığı artmaya devam etmektedir.
- NAFLD hastaları genellikle obezite, T2DM, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik sendrom bileşenlerine sahiptir.

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

- Yağlı karaciğer hastalıklarının etiyolojisini yansıtmak amacıyla MAFLD tanımlaması geliştirilmiştir.
- Herhangi bir görüntüleme yöntemi, karaciğer biyopsisi veya skorlama yöntemleriyle karaciğer yağlanması gösterildiği hastalarda diyabet eşlik ediyorsa MAFLD tanısı direk olarak konabilir.
- T2DM'nin varlığı ve süresi, MAFLD hastalarında fibrozis progresyonu ve HCC gelişiminin en önemli belirleyicisidir.
- Diyabetiklerde MAFLD ciddiye alınmalı, tanı ve tedavide geç kalınmamalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Ahmad E, et al. Type 2 diabetes. Lancet (London, England). 2022;400 (10365):1803-20
2. IDF diabetes Atlas. 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation: International Diabetes Federation; 2019 Available from: <https://www.idf.org/diabetesatlas.org>
3. Tinajero MG, et al. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. Endocrinol Metab Clin North Am. 2021;50(3):337-55.
4. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Hong Sun, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2022;183:109119.
5. Younossi ZM, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 2016;64:73-84.
6. Chalasani N, 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;67:328-357.
7. Younossi Z, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018;15:11-20.
8. Eslam M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol. 2020;73(1):202-9
9. Fracanzani AL, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. Hepatology 2008;48:792-798.



## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

10. Tanase DM, et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). J Diabetes Res. 2020;2020:3920196.
11. Stefan N, et al. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol.2022;10(4):284-96
12. Musso G, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. Ann Med.2011;43(8):617-49.
13. <https://tkad.org.tr/2021/07/naflid-klinik-rehberi-2021.pdf>
14. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025Diabetes Care 2025;48(Supplement\_1):S27-S49
15. Ajmera V, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. J Hepatol 2023;78(3):471-478.
16. Younossi ZM, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. J Hepatol 2019;71(4):793-801.
17. Simon TG, et al. Cancer risk in patients with biopsy- confirmed nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Hepatology (Baltimore, Md) 2021;74(5):2410-2423.

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

### GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE YAĞLI KARACİĞERİN SERÜVENİ

Karaciğer; kadınlarda yaklaşık 1400 gram, erkeklerde ise yaklaşık 1800 gr ağırlığında, makroskobik olarak bakıldığında kahverengi ve düz yüzeye sahip olan bir organdır.<sup>(1)</sup> Normal karaciğer histolojisine bakıldığında yağ neredeyse hiç görünmemekle birlikte hepatositlerin makroskobik olarak steatozunun normal popülasyonda %5'i geçmediği bilinmektedir.<sup>(2)</sup>

Karaciğer yağlanması kavramı literatürde çok önceden bu yana bilinmektedir. 1857 yılında karaciğer hastalıklarına dair yayınlanan bir kitapta yağlı dejenere karaciğer görünümünden ve karaciğer yağlanmasında inflamasyondan bahsedilmektedir.<sup>(3)</sup>

Ülkemizde de 1939 yılında yayınlanan karaciğer hastalıkları notları kitabında yağlı karaciğerden bahsedilmektedir.<sup>(4)</sup> Literatürde yapılan taramalarda hepatosteatoz kavramına dair 1950 yıllarından bu yana yayınlar yapıldığı görülmekle beraber, saptanan ilk yayın kistik fibrozisle beraber görülen hepatosteatoz vakasıdır.<sup>(5)</sup> 1980 yılına kadar bir hastalık olarak değil, bir klinik durum olarak tanımlanan karaciğer yağlanması; 1980 yılında alkol kullanmayan 20 hastayla yapılan bir çalışmada NASH olarak adlandırılmıştır.<sup>(6)</sup>

NASH kavramı ile beraber yeni bir kavram kargaşası ortaya çıkmıştır. Karaciğerde yağlanmaya neden olan Wilson ya da Hepatit C gibi hastalıklar da alkol dışı karaciğer yağlanması tanımı içine girebilmekte; ancak etiyolojisi ve patogenezi farklı olan bu hastalıkların bu gruba dahil olması yeni sorunlara neden olmaktadır. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanımı da yıllar içinde iki ayrı tanım olarak kullanılmaya başlanmıştır. Steatoz, inflamasyon göstermeden ortaya çıkan yağlanma tanımı yerine kullanılırken; yağlanma ile birlikte hepatositlerde inflamasyon, mallory cisimcikleri ya da fibrosiz görülen durumlara NASH adı verilmeyle başlanmıştır.<sup>(7)</sup>

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

NASH kavramı ile ilgili güncel olarak 9000'e yakın çalışma yapılmıştır.<sup>(8)</sup> NASH'in etyoloji, patogenezi ve prevalansı ile ilgili net bilgilere ulaşılamamasındaki en önemli problemlerden biri de nasıl tanı konulacağı ile ilgili standartların oluşmamasıdır. NASH tanısı için ultrasonografi (USG) kullanılan çalışmalarda prevalans değişmekle beraber yaklaşık %19-20'lerde olduğu görülürken, histopatolojik incelemelerde o prevalansın 3 kata yakın arttığı görülmektedir.<sup>(9)</sup>

NASH etiyojisine bakıldığında obezite, T2DM, hiperlipidemi gibi hasta gruplarında NASH'in normal popülasyondan neredeyse 2 kat fazla görüldüğü saptanmıştır. İleri yaş, erkek cinsiyet, yükselmiş ALT ve AST'nin de NASH için risk faktörü olduğu görülmüştür. NASH tanısı alan hastaların tanı esnasında neredeyse %20'sinde sirotik evrede oldukları saptanmıştır.<sup>(10,11)</sup>

Güncel değerlendirmelere bakıldığında NASH tanısının patolojik olarak biyopsi ile konulabileceği konusunda görüş birliğine varılmıştır.<sup>(12)</sup> NASH tanımının ifade edilen klinik durumu tam karşılamadığı görülmektedir. Çünkü alkol kullanmayan kişilerin karaciğerlerinde USG ile saptanan yağlanmalarda hepatit bulgusu olmadığı görülmüştür ve bu durum yeni bir tanıma ihtiyaç olduğunu ortaya çıkarmıştır. Alkol dışı NAFLD olarak adlandırılmıştır. NAFLD tanımı basit yağlanmadan siroz ya da fibrosiz kadar geniş bir spektrumda kapsamaktadır ve bu tanımla beraber NASH tanımı NAFLD tanımının bir alt kümesi olarak görülmüştür. Klinik olarak oldukça önemli bir tanım haline gelen NAFLD'ın 2030 yılında sirozlu hastaların ya da karaciğer naklinin %30'unun nedeni olacağı öngörülmektedir.<sup>(13)</sup> NAFLD ifadesinin ise tanım içinde geçen alkolle ilişkisiz ya da yağlı karaciğer tanımlarının bu klinik spektrumda bulunan diyabet gibi hastalıkları içine almaması nedeniyle mevcut durumu tam olarak yansıtmadığı ve yapılan/yapılacak klinik çalışmalarda bu hastaların çalışma dışında bırakılma riskinin olmasından ötürü 2020 yılında 22 ülkeden karaciğer hastalıkları konusunda çalışmalar yapan uzmanların ortak görüşü ile MAFLD olarak tanımlanmasına karar

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

verilmiştir. MAFLD tanımına bakıldığında görüntüleme yöntemi ya da karaciğer biyopsisi ile karaciğerde %5'den fazla yağlanma olan hastalarda T2DM ya da obezite varlığında MAFLD tanısı için yeterli olmakta idi. Ancak 2023 yılında MAFLD tanımının metabolik hastalıkları sadece tip 2 DM ve obezite ile sınırlı tutması, tanımın içinden alkol cümlesinin çıkarılması nedeniyle alkol tüketimini azaltma lehine olmayacağı endişelerini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle 2023 yılında Delphi çalışma panelinde etiyolojik nedenlere göre ayrılan yeni bir tanımlama da ortaya çıkmıştır.<sup>(15)</sup>

Yağlı karaciğer hastalığı ile ilgili tanımların 1850'li yıllardan itibaren başladığı; tarihsel olarak bakıldığında mevcuttaki tanımlamaların, teknolojinin yardımı ile gelişen tanı yöntemleri ve modern tıbbın hastalara ulaşmasındaki gelişmelere bağlı olarak yıllar içinde sürekli değiştiği izlenmektedir.

Güncel olarak MASLD tanımı ile beraber Delphi çalışma planında oluşan tanımlamalar da kullanılmaktadır; ancak gelecekte bu tanımın da değişebileceği/güncellenebileceği akılda tutulmalıdır.

### AKILDA KALMASI GEREKENLER

- Karaciğer yağlanması tanımı ilk kez 1850'li yıllarda literatürde yer almıştır.
- 1980 yılında alkol dışı karaciğer yağlanması NASH olarak tanımlanmıştır.
- 2020'de metabolik risk faktörlerini içeren bir yaklaşım benimsenerek MAFLD tanımı geliştirilmiştir.
- NAFLD, basit yağlanmadan siroza kadar geniş bir spektrumu kapsamaktadır ve 2030'da karaciğer nakillerinin %30'unun nedeni olacağı öngörülmektedir.
- Yeni tanımlamalar, farklı etiyolojik nedenleri ve hastalık spektrumlarını daha iyi açıklamak amacıyla sürekli olarak geliştirilmektedir.

# 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

## KAYNAKLAR

1. Sibulesky L. Normal liver anatomy. Clin Liver Dis (Hoboken). 2013;2: S1-S3.
2. Petäjä EM, et al. Definitions of Normal Liver Fat and the Association of Insulin Sensitivity with Acquired and Genetic NAFLD-A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2016;17. doi:10.3390/ijms17050633
3. Budd G. On diseases of the liver. 1857.
4. Sonsuz, A., et al. (2011). Karaciğer yağlanması ve non alkolik steatohepatit. Güncel gastroenteroloji, 15(2), 98-106.
5. Lelong M, et al. [Cystic fibrosis of the pancreas and massive hepato-steatosis]. Arch Fr Pediatr. 1950;7: 234-240.
6. Ludwig J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980;55: 434-438.
7. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Gastroenterol. 2002;34: 255-262.
8. "Nonalcoholic steatohepatitis" - Search Results. In: PubMed [Internet]. [cited 2 Feb 2025]. Available: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22Nonalcoholic+steatohepatitis%22&filter=years.2000-2025&sort=pubdate&sort\\_order=asc](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22Nonalcoholic+steatohepatitis%22&filter=years.2000-2025&sort=pubdate&sort_order=asc)
9. de Oliveira CP, et al. Changes in histological criteria lead to different prevalences of nonalcoholic steatohepatitis in severe obesity. Ann Hepatol. 2007;6: 255-261.
10. Amarapurkar D, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. Ann Hepatol. 2007;6: 161-163.
11. Bell BP, et al. The epidemiology of newly diagnosed chronic liver disease in gastroenterology practices in the United States: results from population-based surveillance. Am J Gastroenterol. 2008;103: 2727-36; quiz 2737.
12. Yilmaz Y, et al. TASL Practice Guidance on the Clinical Assessment and Management of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatol Forum. 2023;4: 1-32.
13. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. BMC Med. 2017;15: 45.
14. Eslam M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol. 2020;73: 202-209.
15. Rinella ME, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology. 2023;78: 1966-1986.

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

### YAĞLI KARACİĞERDE GÜNCEL TERİNOLOJİ

Yıllar içinde değişen tanımlamalarla beraber 2020 yılında varılan konsensus ile yağlı karaciğer hastalığının güncel tanımı MAFLD olarak güncellenmiştir.<sup>(1)</sup>

Ara süreçlerde NASH, NAFLD gibi isimlendirmeler olsa da alkol kullanımı dışı metabolik nedenlere bağlı olan yağlı karaciğer hastalığı gibi tanımlamaları içine almadığından 2020 yılındaki yapılan güncel tanıma ihtiyaç doğmuştur. 2020 yılındaki MAFLD tanımına bakıldığında herhangi bir görüntüleme yöntemi ya da karaciğer biyopsisi ile hepatositlerde yağlanma görülmesi sonrası bu hastalarda obezite ya da fazla kilolu olma, tip 2 DM olması ya da metabolik disfonksiyon bulgularından en az ikisinin bulunması ile konulmaktaydı.<sup>(2)</sup>

Ancak 2023 yılında MASLD tanımının kısıtlı kaldığı konularda gelişen endişeler nedeniyle yeni bir çalışma ihtiyacı gelişmiş ve bir Delphi konsensusu oluşturulmuştur. Bu konsensusta katılımcıların %74'ünün mevcut tanımlamalara ait endişelerinin olduğu ortaya konulurken yeni tanımlamalar ortaya çıkmıştır. SLD olarak adlandırılan yeni bir çatı tanım ortaya çıkmıştır. SLD birçok nedene bağlı olabilen görüntüleme yöntemi ya da karaciğer biyopsisi ile hepatositlerde anormal yağlanmanın gösterildiği durumlara verilen isimdir.<sup>(3)</sup>

MASLD tanımı da güncellenmiş olup, bu tanıma göre karaciğerdeki steatoz ile beraber tanımlanmış olan kardiyometabolik risk faktörlerinden en az 1 tanesinin mevcut olması olarak adlandırılmaktadır.<sup>(3)</sup>

Belirlenen bu kardiyometabolik risk faktörleri ise;

- 1) BMI $\geq$ 25 ya da erkeklerde bel çevresi >94 cm, kadınlarda bel çevresi >80 cm
- 2) T2DM tanısı olması ya da T2DM için ilaç kullanıyor olması

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

3) Plazma TG >150 mg/dl, plazma HDL erkeklerde <50 m/dl, kadınlarda <40 mg/dl ya da herhangi bir lipid düşürücü tedavi alıyor olmak.

MASH adında yeni bir tanım ortaya çıkmıştır ve bu tanım, MASLD tanısı alan hastalarda steatohepatit gelişmesi durumunda kullanılmaktadır.

Met-ALD adı altında MASLD ve alkol tüketimi ile ilgili yeni bir tanım daha ortaya çıkmış olup; kadınlarda haftada 140-350 gram (günlük ortalama 20-50 gram), erkeklerde ise haftada 210-420 gram (günlük ortalama 30-60 gram) alkol tüketimi olan bireyler olarak tanımlanmıştır. ALD olan hastalarda aynı zamanda kardiyometabolik risk faktörleri de bulunabilir. Met-ALD, ALD ve kardiyometabolik risk faktörlerinin birlikteliği, tüketilen alkol miktarına bağlı olarak değerlendirilir.<sup>(3)</sup>

ALD, alkole maruz kalma süresi ve sıklığına bağlı olarak karaciğer yağlanması tanımından siroza kadar ilerleyebilen geniş bir yelpazeye dahildir.<sup>(3)</sup>

SLD ise LALD, Wilson hastalığı, hipobetalipoproteinemi, kalıtsal metabolik hastalıklar, hepatit C, beslenme eksiklikleri, çölyak hastalığı ve HIV (insan bağışıklık yetmezliği virüsü) gibi durumlar da bu gruba dahildir.<sup>(3)</sup>

Kriptojenik SLD ise herhangi bir nedene bağlanamayan duruma verilen isimdir.<sup>(3)</sup>

MASLD tanımı halen çoğunlukla geçerli olarak kullanılmakla beraber, yeni konsensusla birlikte mevcut olan bu sınıflandırmanın yapılacak yeni çalışmalarda, etiyoloji belirlenmesinde, hastalık ilerlemesini belirleyecek markerların seçilebilmesinde daha etkin olacağına inanılmaktadır.

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

### AKILDA KALMASI GEREKENLER

- **SLD ve Yeni Tanımlamalar:** 2023 yılında yapılan konsensusla birlikte SLD, hepatositlerde anormal yağlanma görülen tüm durumları kapsayan bir çatı tanım olarak belirlenmiştir. MASLD, MASH, kriptojenik SLD, met-ALD gibi isimlendirmeler etiyolojik nedenlere göre ayrılmıştır.
- 2023 yılındaki bu yeni tanımlama, hastalığı etiyolojik nedenler ve tedavide spesifikleştirmektedir.
- Bu yeni tanımlama yeni çalışmaların da önünü açmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Eslam M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol. 2020;73: 202-209.
2. Eslam M, et al. International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2020;158: 1999-2014.e1.
3. Rinella ME, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology. 2023;78: 1966-1986.



## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

### EPİDEMİYOLOJİ: GÖRÜLME SIKLIĞI VE RİSK GRUPLARI

MASLD, dünya çapında en yaygın görülen kronik karaciğer hastalığıdır ve yetişkinlerde karaciğerle ilişkili morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir.<sup>(1)</sup>

MASLD prevalansı tanı yöntemine, genetik ve sosyoekonomik faktörlere bağlı olarak heterojen seyretmekle birlikte, dünya nüfusunun yaklaşık olarak üçte birini etkilemektedir.<sup>(2)</sup> 1990 ile 2015 yılları arasındaki çalışmaların değerlendirildiği, 2016 yılında yayınlanan bir meta-analizde NAFLD prevalansının yaklaşık %25 olduğu ve bu oranla kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedeni haline geldiği tespit edilmiştir.<sup>(3)</sup> Son zamanlarda NAFLD ve epidemiyolojisi hakkında yapılan araştırmalar katlanarak artmış, yakın zamanda yürütülen bir meta-analizde prevalansın 1990-2006 yıllarında %25,26 olduğu, son 30 yılda %50,4 oranında artarak 2016-2019 yıllarında %38,2'ye ulaştığı gösterilmiştir.<sup>(2)</sup> En yüksek prevalans Latin Amerika'da (%44,4) görülmekte olup, bunu Orta Doğu ve Kuzey Afrika takip etmektedir. En düşük prevalans %25,1 ile Batı Avrupa'dadır.<sup>(2)</sup> 2023 yılında yapılan insidans çalışmasında ise yıllık insidansının 1.000 kişide 46,13 vaka olduğu tespit edilmiştir.<sup>(4)</sup> 2040 yılına kadar dünya nüfusunun %55,7'sini etkileyeceği tahmin edilmektedir.<sup>(5)</sup> Ülkemiz %39,1-60,1'lik prevalansı ile dünyanın önde gelen ülkeleri arasında yer almaktadır.<sup>(2,6)</sup>

MASLD progresyonu nispeten yavaş olsa da eşlik eden komorbiditeler, yaşam tarzı değişikliği, çevresel ve genetik faktörler hastalığın seyrini ve şiddetini etkiler. MASLD hastalarının yaklaşık dörtte birinde daha şiddetli formu olan NASH, yeni adıyla MASH gelişir.<sup>(7)</sup> MASH, karaciğer sirozu, hepatik dekompanseasyon ve HCC gibi komplikasyonlara bağlı olarak artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Karaciğer biyopsisi yapılan orta yaşlı Amerikalıları içeren prospektif bir kohort çalışmasında, tüm kohortun %14'ünde ve NAFLD'li bireylerin %37'sinde NASH; tüm kohortun

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

%6'sında orta ve ileri derece fibrozis (F2-F3) tespit edilmiştir.<sup>(8)</sup> NASH ilişkili sirozu olan bireylerde HCC gelişme riski yıllık %1,5-2 civarındadır.<sup>(9)</sup> HCC vakaları genellikle siroz zemininde ortaya çıksa da %20 kadarı siroz olmaksızın gelişebilir.<sup>(10)</sup> MASLD'de HCC riski için en güçlü prediktör faktör fibrozisin evresidir.<sup>(9)</sup> Bir meta-analizde MASLD ile ilişkili HCC insidansı %0,13 olarak bulunmuş ve ileri fibrozisin eşlik ettiği MASLD hastalarında bu oranın %1,45'e kadar yükseldiği gösterilmiştir.<sup>(11)</sup> Fibrozis ilerleme hızını tahmin etmek için karaciğer biyopsilerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise fibrozisin bir evre progrese olması için geçen sürenin NAFLD hastalarında yaklaşık 14,3 yıl, NASH hastalarında ise 7,1 yıla tekabül ettiği tespit edilmiştir.<sup>(12)</sup> NASH, HCC'nin en önemli etiyojik faktörlerinden biri olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde karaciğer nakli bekleme listesine alınan hastalar arasında 2023 yılında %20,4'lük bir oran ile ilk sırada yer almıştır.<sup>(13)</sup>

İleri evre fibrozisi olmayan NAFLD hastalarında mortalitenin en önemli nedenleri KVH ve sonrasında ekstrahepatik kanserler iken, ileri evre fibrozisi veya sirozu olan hastalarda kronik karaciğer yetmezliği ve HCC morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerini oluşturmaktadır.<sup>(14)</sup> Finlandiya'da yapılan bir çalışmada NAFLD hastalarında karaciğer ilişkili istenmeyen sonuçların yıllık insidansı 1000 kişide 0.97 iken, KVH ve ekstrahepatik kanserler için riskin 9 ila 16 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.<sup>(15)</sup> Ekstrahepatik kanserlerin global insidansı HCC'ye kıyasla sekiz kat daha yüksektir ve en yaygın kanserler endometrium, meme, prostat, kolorektal ve akciğer kanserleridir.<sup>(11)</sup> Önemli bir nokta ise ekstrahepatik kanser insidansının var olan fibrozis evresiyle ilişkilendirilmemiş olmasıdır. Yakın zamanlı yapılan birçok çalışmada MASLD ile KBH arasındaki ilişkiye de değinilmiş, MASLD'nin KBH gelişiminde bağımsız bir prediktör olduğu doğrulanmıştır.<sup>(16)</sup> Ayrıca MASLD, yaşam kalitesinde azalma, artan hastane başvurusu ve ekonomik yük ile de ilişkilidir.<sup>(17)</sup>

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

MASLD'nin varlığı, T2DM, obezite ve diğer kardiyometabolik risk faktörleriyle (insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon) yakından ilişkilidir ve hızla artan prevalansı T2DM ve obezitenin artan insidansı ve prevalansı ile paralellik göstermektedir.<sup>(18)</sup> Birden fazla metabolik risk faktörüne sahip olmak, NASH'in histolojik progresyonu ve tüm nedenlere bağlı mortalite oranlarında artış ile ilişkilidir.<sup>(14)</sup>

MASLD ve T2DM arasındaki etkileşim çift yönlüdür; bu hastalıkların risk faktörleri ve klinik seyirleri karşılıklı olarak birbirini etkilemektedir. T2DM'li bireyler arasında MASLD prevalansı son 10 yılda belirgin bir artış göstererek, normal popülasyonun yaklaşık iki katına, neredeyse %69'lara ulaşmıştır. T2DM ve MASLD'li üç hastadan ikisinde NASH ve hastaların %15'inde ileri fibrozis tespit edilmiştir. T2DM hastaları arasında en yüksek MASLD prevalansı Doğu Avrupa (%80,6), ardından Orta Doğu (%71,2) ve en düşük prevalans Afrika'da (%53,1) gözlemlenmiştir.<sup>(18)</sup> Yakın zamanda ülkemizde yürütülen TR-DAFLD çalışmasında da benzer şekilde T2DM'li hastaların %69,9'una MASLD tanısı konulmuş ve bu hastaların %24,4'ünün ileri fibrozis riski taşıdığı tespit edilmiştir.<sup>(19)</sup> MASLD'de metabolik sendromun karaciğerle ilgili bir bileşeni olarak kabul edildiğinden, T2DM gelişimi ile yakından ilişkilidir. NAFLD varlığı, yeni diyabet gelişme riskini 2 ila 5 kat artırır.<sup>(14)</sup> Diyabet, sirozu olmayan hastalar da dahil olmak üzere, genel popülasyonda HCC gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür.<sup>(1)</sup> 2020 yılında, tip 1 diyabetli yetişkinlerde yapılan bir çalışmada NAFLD prevalansı %22 olarak bildirilmiştir.<sup>(20)</sup>

MASLD hastalarında obezitenin hem hepatik steatozun gelişiminde, hem de hastalığın progresyonunda etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>(21)</sup> Araştırmacılar MASLD ve MASH prevalansının, sırasıyla fazla kilolu bireylerde (%70,0 ve %33,5) ve obez bireylerde (%75,3 ve %33,7) BMI normal aralıkta olan bireylere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.<sup>(22)</sup> Obezitenin önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmesinin yanı sıra, zayıf NAFLD

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

(lean NAFLD) prevalansının genel popülasyonun %5-26'sını ve NAFLD popülasyonunun da %15-50'sini oluşturduğu, en yüksek oranların Asya'da görüldüğü bildirilmiştir.<sup>(23)</sup> Ayrıca, biyopsi ile doğrulanmış MASLD hastaları üzerinde yapılan uzun vadeli çalışmalarda, zayıf bireylerin daha progresif seyredebileceği, ileri fibrozis oranlarının zayıf olmayan bireylere göre (%1,7) yaklaşık 2 kat daha fazla (%3,6) olduğu tespit edilmiştir.<sup>(24)</sup>

MASLD olan bireylerde, hipertansiyon ve dislipidemi oranları da daha yüksektir.<sup>(9)</sup> Hipertansiyon varlığı fibrozis progresyonu ile ilişkilendirilmiş, hem hipertansiyonu hem de dislipidemisi olanların, kardiyometabolik risk faktörü olmayan bireylere göre siroza veya HCC'ye ilerleme riskinin 1,8 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>(12,25)</sup> Ayrıca MASLD açısından risk altındaki diğer hastalıklar arasında hipotiroidizm, polikistik over sendromu, obstrüktif uyku apne sendromu, kronik böbrek hastalığı ve intestinal mikrobiyota disbiozisi yer almaktadır.<sup>(26,27)</sup>

Metabolik risk faktörlerinin yanı sıra yaş, cinsiyet ve etnik köken de MASLD gelişimini önemli derecede etkiler. NAFLD'nin prevalansının erkeklerde (%39,7) kadınlara (%25,6) göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.<sup>(28)</sup> Hastalara genellikle 40-50 yaşları arasında tanı konulur. 50 yaş üstü erkekler ve postmenopozal kadınlar fibrozis progresyonu, siroz gelişimi ve komplikasyonları açısından artmış risk altındadır.<sup>(27)</sup> Farklı etnik gruplar arasında MASLD'ye yatkınlık açısından belirgin farklılıklar olduğu, özellikle Hispaniklerde yatkınlığın daha yüksek olduğu belirlenmiştir.<sup>(29)</sup> Yapılan çalışmalarda Patatin benzeri fosfolipaz domain içeren 3 (PNPLA3), transmembran 6 süperfamilya üyesi 2 (TM6SF2) ve 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz 13 (HSD17-B13) gibi genetik faktörlerin de MASLD gelişimde önemli rolü olduğu gösterilmiştir.<sup>(30)</sup>

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

### AKILDA KALMASI GEREKENLER

- MASLD, dünya nüfusunun yaklaşık üçte birini etkileyen en yaygın görülen kronik karaciğer hastalığı olup, ülkemiz de %39,1-60,1'lik prevalansı ile dünyanın önde gelen ülkeleri arasında yer almaktadır.
- MASLD hastalarında mortalitenin en önemli nedenleri KVH ve ekstrahepatik kanserler iken, ileri evre fibrozis veya siroz varlığında başlıca morbidite ve mortalite nedenleri kronik karaciğer yetmezliği ve HCC'dir.
- MASLD, T2DM, obezite ve kardiyometabolik risk faktörleriyle yakından ilişkilidir ve prevalansı, T2DM ve obezitedeki artışla paralellik göstermektedir. T2DM'li bireyler arasındaki prevalansı normal popülasyonun yaklaşık iki katı kadardır.
- MASLD gelişimi metabolik risk faktörlerinin yanı sıra yaş, cinsiyet, etnik köken ve bazı genetik faktörlerle ilişkili olup; erkeklerde ve Hispaniklerde daha yaygın görülmekte, genellikle 40-50 yaşlarında teşhis edilmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Huang, Jee-Fu, et al. "Clinical care guidance in patients with diabetes and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A joint consensus." Hepatology Communications 8.11 (2024): e0571.
2. Younossi, Zobair M., et al. "The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review." Hepatology 77.4 (2023): 1335-1347.
3. Younossi ZM, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016; 64: 73-84
4. Le, Michael H., et al. "Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons." Journal of Hepatology 79.2 (2023): 287-295.
5. Le, M. H., et al. (2022). Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical bayesian approach. Clinical and molecular hepatology, 28(4), 841.

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

6. Sezgin, Orhan, et al. "The abdominal ultrasonography results of cappadocia cohort study of turkey reveals high prevalence of fatty liver." *The Turkish Journal of Gastroenterology* 34.6 (2023): 652.
7. Long, Michelle T., et al. "AGA clinical practice update: diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals: expert review." *Gastroenterology* 163.3 (2022): 764-774.
8. Harrison, Stephen A., et al. "Prospective evaluation of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort." *Journal of hepatology* 75.2 (2021): 284-291.)
9. Loomba, Rohit, et al. "Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease." *Cell* 184.10 (2021): 2537-2564.
10. Kanwal, Fasiha, et al. "Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease." *Gastroenterology* 155.6 (2018): 1828-1837.)
11. Thomas, James A., et al. "Hepatocellular and extrahepatic cancers in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis." *European Journal of Cancer* 173 (2022): 250-262.
12. Singh, Siddharth, et al. "Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies." *Clinical gastroenterology and hepatology* 13.4 (2015): 643-654.
13. Kwong J. Allison, et al. "OPTN/SRTR 2023 Annual Data Report: Liver." (Şubat 2025). Erişim adresi: <https://srr.transplant.hrsa.gov/ADR/Chapter?name=Liver&year=2023>
14. Rinella, Mary E., et al. "AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease." *Hepatology* 77.5 (2023): 1797-1835.
15. Männistö, Ville T., et al. "Incidence of liver-related morbidity and mortality in a population cohort of non-alcoholic fatty liver disease." *Liver International* 41.11 (2021): 2590-2600.
16. Mantovani, Alessandro, et al. "Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis." *Gut* 71.1 (2022): 156-162.
17. Younossi, Zobair M., et al. "Epidemiology of metabolic dysfunction associated steatotic liver disease." *Clinical and molecular hepatology* (2024).
18. Younossi, Zobair M., et al. "The global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis among patients with type 2 diabetes." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (2024).
19. Şahintürk, Yasin, et al. "Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and fibrosis status in patients with type 2 diabetes treated at internal medicine clinics: Türkiye DAHÜDER awareness of fatty liver disease (TR-DAFLD) study." *The Turkish Journal of Gastroenterology* 35.8 (2024): 643.
20. De Vries, Marieke, et al. "Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 105.12 (2020): 3842-3853.

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

21. Polyzos SA, et al. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: from pathophysiology to therapeutics. *Metabolism* 2019; 92: 82-97.
22. Quek, Jingxuan, et al. "Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis." *The lancet Gastroenterology & hepatology* 8.1 (2023): 20-30
23. Ye, Qing, et al. "Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis." *The lancet Gastroenterology & hepatology* 5.8 (2020): 739-752.
24. Nabi, Oumarou, et al. "Lean individuals with NAFLD have more severe liver disease and poorer clinical outcomes (NASH-CO Study)." *Hepatology* 78.1 (2023): 272-283
25. Kanwal, Fasiha, et al. "Effect of metabolic traits on the risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in nonalcoholic fatty liver disease." *Hepatology* 71.3 (2020): 808-819.)
26. Yilmaz, Yusuf, et al. "TASL practice guidance on the clinical assessment and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease." *Hepatology forum*. Vol. 4. No. Suppl 1. 2023.
27. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), and European Association for the Study of Obesity (EASO). "EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)." *Obesity Facts* 17.4 (2024): 374-443.
28. Riazi, Kiarash, et al. "The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis." *The lancet gastroenterology & hepatology* 7.9 (2022): 851-861.
29. Guerrero, Richard, et al. "Ethnic differences in hepatic steatosis: an insulin resistance paradox?." *Hepatology* 49.3 (2009): 791-801.).
30. Taliento, Alice Emma, et al. "Novel insights into the genetic landscape of nonalcoholic fatty liver disease." *International journal of environmental research and public health* 16.15 (2019): 2755.)

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

### DIYABET VE YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

ABD’de tip 2 diyabetli yetişkin bireylerde metabolik ilişkili SLD MASLD prevalansının %70’in üzerinde olduğu tahmin edilmekte ve bu oranın dünyadaki diğer ülkelerde de benzer olduğu düşünülmektedir.<sup>(1-6)</sup> Tip 2 diyabetli ve eş zamanlı MASLD olan bireylerin yaklaşık yarısında steatohepatit görüldüğü tahmin edilmektedir. Yine dünyadaki prevalansa benzer olarak ABD’de tip 2 diyabetli bireylerin yaklaşık %12 ila 20’sinde klinik olarak anlamlı fibroz ve siroz riski saptanmıştır.<sup>(4-10)</sup> Bu bireylerde ileri evre siroz, hepatosellüler karsinom ve karaciğer transplantasyonu riski artmıştır.<sup>(11-13)</sup> Tip 1 diyabetlilerde daha nadir olması beklenen MASLD prevalansı, son yıllarda bu grupta artan obezite sıklığı ile korele biçimde yaklaşık %20 seviyelerine yükselmiştir.<sup>(14)</sup> Tüm bu sebeplerden dolayı, özellikle obezitenin eşlik ettiği diyabetli bireylerde MASLD taraması yapılmalı ve saptanması halinde takibi ve yönetimine özen gösterilmelidir.<sup>(3)</sup>

Hücressel düzeyde bakıldığında MASLD, dört ana patofizyolojik süreç üzerinden meydana gelmektedir: lipid birikimi ve lipotoksosite, insülin direnci ve glukotoksosite, nükleer reseptörlerdeki bozulmuş sinyal yolları ve kronik inflamatuvar yanıt.<sup>(15)</sup> Son yıllarda yapılan çalışmalar, fenotipik düzeyde bakıldığında MASLD’nın 3 farklı etyolojik yolak üzerinden gelişebileceği üzerine yoğunlaşmışlardır.<sup>(16)</sup>

- Güçlü hepatik genetik yolak üzerinden ilerleyen MASLD
- Hepatik lipogeneze neden olan metabolik komponenti baskın MASLD
- Adipoz doku disfonksiyonunun neden olduğu metabolik komponenti baskın MASLD

Bu alt tiplerden hepatik lipogeneze neden olan metabolik komponenti baskın MASLD, prediyabetik ve diyabetik hastalarda



## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

MASLD'ye en çok yol açan süreç olarak karşımıza çıkmaktadır. Yüksek yağlı diyet sonucu gelişen obezite, insülin direnci mekanizması üzerinden gelişen lipotoksisite ve glukotoksisiteyi başlatan birincil durum olarak kabul edilmektedir. Tip 2 diyabet/prediabeti olan bireylerin hücreleri aşağıdaki belirtilen önemli görevlere sahip olan insüline artık yanıt vermemeye başlarlar<sup>(17)</sup>:

- Sıvı ve elektrolit dengesi
- TG'lerin adipoz dokuda depolanmasını sağlama
- Anabolik hormon olarak rol oynama
- Yağ damlacıklarındaki yağ asitlerinin esterifikasyonunu ve depolanmasını sağlamak
- Lipoliz sürecini engellemek
- Perifer dokuda glukozun hücre içine alımını sağlamak
- Glukojenoliz üzerinden hepatik glukoz üretimini ve plazmaya verilmesini engellemek
- Anti-inflamatuar/pro-inflamatuar etki

Tüm bu nedenlerle, metabolik sendromun şiddeti hepatik insülin klirensindeki azalma ile korelasyon göstermektedir. Acil glukoz ihtiyacı gerektiren durumlarda plazmadaki glukozun çoğu beyne yönlendirildiğinden, başta iskelet kasları olmak üzere periferik dokudaki ihtiyaç glikoliz ve serbest yağ asitlerinin salınımı üzerinden karşılanır. Bunun sonucunda, perifer dokularda etki edemeyen insülini kompanse etmek isteyen pankreas beta hücrelerinden daha fazla insülin salgılanır. Kronik aşırı kalori alımıyla birlikte bozulan insülin reseptör sinyalizasyonu, adipoz dokudan serbest yağ asidi salınımı üzerindeki inhibisyon etkisini ortadan kaldırır ve nitrik oksit salınımına yol açar. Bu durumun kronikleşmesi, zaman içinde insülin direnci ve inflamasyonun birbirine yol açtığı bir kısır döngü oluşturarak MASLD ve diğer metabolik hastalıkların progresyonu hızlandırır.<sup>(18)</sup>

İnsülin direncinden meydana gelen insülin sinyal yollarındaki bozulmanın oluşturduğu hepatik “de novo” lipogeneze (diyetle

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

alınan yağdan bağımsız, vücudun kendi kompleks biyokimyasal mekanizmaları sonucu genellikle karbonhidrattan üretilen lipogenez) ve adipoz dokudaki lipoliz artışı, karaciğerde yağ birikimi ile sonuçlanır.<sup>(15)</sup> Bazı bireylerde, muhtemel genetik sebeplerin yanı sıra özellikle yüksek fruktozlu içeceklerle (gazlı içecekler) birlikte artmış basit karbonhidrat alımının, bu artmış hepatik de novo lipogenez durumuna yol açtığı düşünülmektedir.<sup>(16)</sup> 2005 yılında yapılan bir çalışma, MASLD hastalarında hepatik trigliseritlerin %26'sının hepatik de novo lipogenezden üretildiğini gösterirken, başka bir çalışma da hepatik yağ içeriği yüksek olan bireylerin hepatik de novo yağ asiti sentezinin düşük hepatik yağ içeriğine sahip bireylere göre 3 kat artmış olduğunu bildirmiştir.<sup>(19,20)</sup> Hepatik de novo lipogenezin, hepatik ve tüm vücut insülin duyarlılığı ile negatif; 24 saatlik glukoz ve insülin seviyeleriyle ise pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.<sup>(21)</sup>

İnsülin direnci nedeniyle hepatik glukoneogenez üzerindeki baskılayıcı etki kalkar ve bu durum daha çok insülin salınımına ve hiperglisemiye neden olarak glukoz hemostazında bozukluklar geliştirebilir.<sup>(22)</sup> Ratlarda yapılan bir çalışmada, insülin direncinin, “insülin-aracılı tirozin fosforilasyonunu” hasarlayarak insülin direncinin gelişmesinde önemli rol oynadığı bilinen protein kinaz c-ε ve c-Jun N-terminal kinaz moleküllerini aktive ettiği gösterilmiştir.<sup>(23,24)</sup> TG sentezinde ara basamakta yer alan diaçilgliserolün karaciğerde birikimi, yine protein kinaz c-ε'ü aktive etmek yoluyla insülin reseptör kinaz aktivitesini inhibe eder ve insülin direncine katkıda bulunur.<sup>(25,26)</sup> Ayrıca hepatositlerdeki c-Jun N-terminal kinaz; yağ ve kas dokularındaki artmış proinflamatuar sitokinler, reaktif oksijen ürünleri, endoplazmik retikulum stresi gibi faktörlerle daha da aktiveleştirilerek hepatik insülin direncinin daha da artmasına neden olur.<sup>(27)</sup>

Tüm bu yukarıda bildirilen etkilerin sonucu olarak insülin direncinin, obez olsun olmasın tüm bireylerde MASLD için en önemli prediktör olmasının yanı sıra insülin seviyelerinin hepatik balonlaşma ve lobüler inflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>(17)</sup>

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

Teröpatik olarak değerlendirildiğinde, glukotoksisite ve lipotoksisitenin bu kadar hakim olduğu bir ortamda GLP-1 reseptörleri, glukoz taşıyıcıların hücre yüzeyinde eksprese edilmesini artırıcı etkisiyle insülin direncini kırarak MASLD ve MASH oluşumunu azaltmada anahtar bir hedef olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>(28)</sup>

Periferik insülin direnci ile ilişkili iki önemli klinik durum olan obezite ve tip 2 diyabete, MASLD hastalarında sıkça rastlanırken, kilolu olmayan ve normal glukoz toleransına sahip MASH hastalarında da insülin direnci bildirilmiştir. Bu güçlü ilişkiye rağmen tüm MASH hastalarında insülin direncinin saptanmaması, MASH'in birden fazla etyolojiye sahip heterojen bir sendrom olduğunu düşündürmektedir.<sup>(29)</sup> MASLD etyolojisine genetik açıdan bakıldığında apolipoprotein c3, adiponutrin ve interlökin-6 (IL-6) ile ilişkili bazı gen mutasyonlarının MASLD gelişimi ve histopatolojik şiddeti ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.<sup>(30-32)</sup> Daha da ötesi, PPARGC1A transkripsiyonel aktivitesindeki değişikliklerin, hem insülin direnci hem de MASLD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>(33)</sup> Bir PPAR alfa ve delta agonisti olan elafibranor ve PPAR alfa + gama ko-agonisti olan saroglitazar tedavisi kullanılan klinik deneylerde, MASLD ve insülin direnci ile ilişkili parametrelerde iyileşme saptanması bu hipotezi doğrular nitelikte olmuştur.<sup>(34,35)</sup>

IL-6 ve TNF- $\alpha$  tarafından yönetilen karaciğer inflamasyonu ve insülin direncinin MASLD için bağımsız birer risk faktörü olduğu kabul edilse de bazı çalışmalarda birbirleri ile de korele olduğu gösterilmiştir.<sup>(36,37)</sup> Bu hipotez üzerine yapılan çalışmalarda rosiglitazon ve pioglitazonun, hepatik steatoz ve glukoz toleransı üzerine olumlu etkileri gösterilirken, eş zamanlı olarak CRP ve serum Amiloid A gibi hepatik akut faz reaktanlarının seviyelerini de düşürdüğü saptanmıştır.<sup>(38,39)</sup> Ayrıca obetolik asit gibi lipofilik safra asitlerinin, farnesoid X nükleer reseptöre bağlanarak hepatik glukoneogenezi ve trigliseridemiye azalttığı, insülin sensitivitesini artırdığı ve bu etkileri ile MASLD aktivite skorları üzerinde anlamlı bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir.<sup>(40,41)</sup>

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

Özetle; glukotoksisite, lipotoksisite ve hepatik inflamasyonun birbirleriyle olan çift yönlü ilişki mekanizması, diyabet ve yağlı karaciğer hastalığının neden birbirini tetikleyebildiğini, patofizyolojik düzeyde açıklanabilir kılmaktadır. Bu patofizyolojik yollar üzerindeki hedef moleküller ve reseptörlerle ilgili, yukarıda bir kısmı anlatılan tedavi ajanlarını geliştirme çalışmaları olumlu olarak devam etmektedir. Patofizyolojik sürecin üzerindeki perde daha da aralandıkça, daha etkili tedaviler için yeni umutlar doğacak ve yakın zamana kadar kılavuzlar tarafından önerilen net bir farmakolojik tedavisi olmayan MASLD, daha yönetilebilir bir hal alacaktır.

### AKILDA KALMASI GEREKENLER

- MASLD ve diyabetin çok sıklıkla bir arada görülebileceği...
- Lipotoksisite, glukotoksisite, inflamasyon...
- Bazı hastalarda aşikar obezite olmasa dahi visceral adipozite dokusu fazla ise güçlü MASLD kliniği gelişebileceği...
- IR'nin pek çok farklı mekanizma ve olaylar silsilesi ile MASLD patogeneze yol açması...
- Sonrasında bu süreçlerin kısır döngüye girerek iki hastalığın birbirinin şiddetini artırabilmesi...
- IR sonucu meydana gelen “de novo lipogenez” kavramı...
- Diyabet ve MASLD'ı ortak tedavi edebilen tiyazolidinonlar, GLP-1RA'leri, SGLT-2 inhibitörü gibi ajanlar...

# 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

## KAYNAKLAR

1. Rinella ME, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966-1986. doi:10.1097/HEP.0000000000000520.
2. Rinella ME, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023; 77:1797-1835.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 2025;48(Suppl. 1):S59-S85.
4. Ciardullo S, et al. High prevalence of advanced liver fibrosis assessed by transient elastography among U.S. adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2021;44:519-525.
5. Lomonaco R, et al. Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting: the need for systematic screening. *Diabetes Care* 2021;44:399-406.
6. Younossi ZM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22:1999-2010.e8.
7. Song SJ, et al. Can we use old NAFLD data under the new MASLD definition? *J Hepatol* 2024;80: e54-e56.
8. Younossi ZM, et al. Clinical profiles and mortality rates are similar for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2024;80:694-701.
9. Harrison SA, et al. Prospective evaluation of the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort. *J Hepatol* 2021; 75:284-291.
10. Castera L, et al.; QUID-NASH Investigators. High prevalence of NASH and advanced fibrosis in type 2 diabetes: a prospective study of 330 outpatients undergoing liver biopsies for elevated ALT, using a low threshold. *Diabetes Care* 2023;46:1354-1362.
11. Paik JM, et al. Changes in the global burden of chronic liver diseases from 2012 to 2017: the growing impact of NAFLD. *Hepatology* 2020;72: 1605-1616.
12. Simon TG, et al. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut* 2021;70:1375-1382.
13. Burra P, et al. NAFLD and liver transplantation: disease burden, current management and future challenges. *JHEP Rep* 2020;2:100192.
14. Corbin KD, et al. Advancing Care for Type 1 Diabetes and Obesity Network (ACT1ON). Obesity in type 1 diabetes: pathophysiology, clinical impact, and mechanisms. *Endocr Rev* 2018; 39:629-663.
15. Xiang Zhang, et al. Pharmacological treatment for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and related disorders: Current and emerging therapeutic options, *Pharmacological Reviews*, Volume 77, Issue 2, 2025, 100018, ISSN 0031-6997, <https://doi.org/10.1016/j.pharmr.2024.100018>.

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

16. Stefan, Norbert et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: heterogeneous pathomechanisms and effectiveness of metabolism-based treatment *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Volume 13, Issue 2, 134-148.
17. Soto, A., et al. (2024). Exploring the Multifaceted Landscape of MASLD: A Comprehensive Synthesis of Recent Studies, from Pathophysiology to Organoids and Beyond. *Biomedicines*, 12(2), 397. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020397>.
18. Tanase, D.M.; et al.. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J. Diabetes Res.* 2020, 2020, 3920196.
19. Donnelly KL, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 1343-51.
20. Lambert JE, et al. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 726-35.
21. Lawitz EJ, et al. Elevated de novo lipogenesis, slow liver triglyceride turnover, and clinical correlations in nonalcoholic steatohepatitis patients. *J Lipid Res* 2022; 63: 100250.
22. E.M. Brunt, et al. Nonalcoholic fatty liver disease *Nat Rev Dis Primers*, 1 (2015), Article 15080.
23. V.T. Samuel, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease *J Biol Chem*, 279 (2004), pp. 32345-32353.
24. J. Hirosumi, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance *Nature*, 420 (2002), pp. 333-336.
25. M.C. Petersen, et al. Insulin receptor Thr1160 phosphorylation mediates lipid-induced hepatic insulin resistance *J Clin Invest*, 126 (2016), pp. 4361-4371
26. M.C. Petersen, G.I. Shulman Roles of diacylglycerols and ceramides in hepatic insulin resistance *Trends Pharmacol Sci*, 38 (2017), pp. 649-665.
27. M.J. Czaja JNK regulation of hepatic manifestations of the metabolic syndrome *Trends Endocrinol Metab*, 21 (2010), pp. 707-713.
28. K. Bednarz, et al. The role of Glp-1 receptor agonists in insulin resistance with concomitant obesity treatment in polycystic ovary syndrome *Int J Mol Sci*, 23 (2022), p. 4334.
29. Tendler DA. (2025). Pathogenesis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (nonalcoholic fatty liver disease) UpToDate. Retrieved March 05, 2025, from [https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-metabolic-dysfunction-associated-steatotic-liver-disease-non-alcoholic-fatty-liver-disease?search=diabetes%20and%20fat%20liver%20disease&source=search\\_result&selectedTitle=4%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=4#H3](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-metabolic-dysfunction-associated-steatotic-liver-disease-non-alcoholic-fatty-liver-disease?search=diabetes%20and%20fat%20liver%20disease&source=search_result&selectedTitle=4%7E150&usage_type=default&display_rank=4#H3).

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

30. Petersen KF, et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1082.
31. Carulli L, et al. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: interleukin-6-174G/C polymorphism is associated with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis* 2009; 41:823.
32. Rotman Y, et al. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52:894.
33. Sookoian S, et al. Epigenetic regulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: impact of liver methylation of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  promoter. *Hepatology* 2010; 52:1992.
34. Ratziu V, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$  and - $\delta$ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* 2016; 150:1147.
35. Siddiqui MS, et al. A Phase 2 Double Blinded, Randomized Controlled Trial of Saroglitazar in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19:2670.
36. van der Poorten D, et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology* 2008; 48:449.
37. Wieckowska A, et al. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1372.
38. Ryan MW, et al. Serum amyloid A and C-reactive protein diminish after treatment of NASH with rosiglitazone (abstract). *Gastroenterology* 2003; 124A.
39. Gastaldelli A, et al. Importance of changes in adipose tissue insulin resistance to histological response during thiazolidinedione treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2009; 50:1087.
40. Porez G, et al. Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease. *J Lipid Res* 2012; 53:1723.
41. Neuschwander-Tetri BA, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385:956.

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

### **DIYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI: TARAMALI MIYIZ?**

NAFLD'nin yaygın bir hastalık olması ve düşük oranda şiddetli hastalığa ilerlemesi paradoksu, yağlı karaciğer hastalığının şu anda dünya çapında en zorlu halk sağlığı sorunlarından biri olmasına yol açmıştır. Bu hastaları etkili bir şekilde taramak, tanı koymak, tedavi etmek ve yönetmek için dünyada ve ülkemizde önemli sağlık politikalarına ihtiyaç vardır. Bu nedenle karaciğer komplikasyonları geliştirme riski yüksek olan hastaları taramak, teşhis etmek ve tedavi için basit, uygun maliyetli tedaviler ve tarama programları planlanmalıdır.<sup>(1)</sup>

NAFLD, insülin direnciyle yakından ilişkilidir ve sıklıkla metabolik sendromun hepatik tezahürü olarak kabul edilir.<sup>(2)</sup> NAFLD'li hastalar üzerinde yapılan bir meta-analizde obezite, T2DM, dislipidemi ve hipertansiyon oranları sırasıyla %51, %22.5, %69 ve %39 idi.<sup>(3)</sup> Bu oranlar hem NAFLD'nin hem de NAFLD'ye eşlik eden hastalıkların da önemini göstermektedir.

Genel popülasyonda MASLD'nin tahmini küresel yaygınlığı ve görülme sıklığı sürekli artmaktadır ve diyabetiklerde bu oranlar daha da yüksektir.<sup>(4-6)</sup> İzole steatozlu kişilerin yaklaşık %10-30'unun steatohepatite ve ileri karaciğer hastalığına ilerlediği tahmin edilmektedir ancak, T2DM varlığında risk çok daha yüksektir (%42-65'inde steatoz vardır).<sup>(7,8)</sup>

T2DM'li kişilerde MASLD'nin çok yüksek oranına ve olumsuz komplikasyonlarına rağmen, bu karaciğer hastalığı rutin diyabet bakımında sıklıkla göz ardı edilmektedir. Ülkemizde 17 dahiliye kliniğinde yürütülen çok merkezli retrospektif kohort çalışmasına dahil edilen 6283 T2DM hastasına yapılan US'nin varlığı, US ile doğrulanmış MAFLD oranları, laboratuvar bulguları, FIB-4 indeksi ve sevk oranları incelenmiştir. 6283 hastanın 1731'inde (%27,6) US incelemesi yapıldığı ve vakaların %69,9'unda MAFLD tanısı



## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

konduğu, MAFLD'li hastaların %24,4'ünde ileri fibrozis riski (FIB-4 indeksi  $\geq 1,3$ ) olduğu ama sevk oranının ise %15,5 olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada klinisyenler arasında MAFLD farkındalığının yetersiz olduğunu vurgulanmıştır.<sup>(9)</sup>

T2DM, siroz ve komplikasyonları dahil olmak üzere majör olumsuz karaciğer sonuçları riskini artırır. T2DM'li hastalarda sıklıkla metabolik sendromun (MetS) diğer özellikleri de görülür. Karaciğer hastalığı öyküsü olmayan T2D'li hastaların kayıtlarının incelendiği bir çalışmada (1998'den 2021'e kadar) majör olumsuz karaciğer sonuçları incelenmiştir. Çalışmaya 230.992 hasta dahil edilmiş (ortanca yaş 64 yıl; %58 erkek), hastaların 3.215'inde (%1,39) 9,9 yıllık ortalama takip süresince majör olumsuz karaciğer sonuçları gelişmiştir. Başlangıçta birden fazla MetS özelliği (sadece T2DM) olan hastalar ile karşılaştırıldığında, birden fazla MetS özelliği olanlarda daha yüksek oranda majör olumsuz karaciğer sonuçları görülmüştür.<sup>(10)</sup> Bu çalışma, metabolik sendrom bileşenlerine sahip kişilerin karaciğer hastalığı için tarama girişimlerine ihtiyaç duyduğunu göstermektedir. T2DM, NASH, ileri fibroz/siroz, HCC ve mortalite gelişimi için en güçlü risk faktörlerinden biridir.<sup>(11-14)</sup> Dahası, NAFLD ile T2DM arasındaki temel ilişki iki yönlüdür ve NAFLD'nin T2DM'nin gelişimine öncülük edebileceğini ve/veya onu güçlendirebileceğini ve diyabetle ilişkili olumsuz sonuçları teşvik edebileceğini düşündürmektedir.<sup>(15,16)</sup> MASLD'li 136.703 kişiyi içeren büyük bir çalışmada T2DM'nin, FIB-4 ile değerlendirilen HCC gelişimi için en güçlü bağımsız risk faktörü olduğu bulundu.<sup>(17)</sup> Bu nedenle diyabetik hastalarda gelişebilecek kötü karaciğer sonlanımları açısından tarama önemle vurgulanmalıdır. Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği'nde obezite, T2DM, IR, MetS, dislipidemi ve karaciğer enzim (aminotransferaz) yüksekliği bulunan tüm hastaların NAFLD yönünden araştırılmasını önermektedir. Klinik pratikte yağlı karaciğere yönelik taramalarda abdominal USG ilk tanı yöntemi olmalıdır.<sup>(18)</sup>

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

Biyopsi ile doğrulanmış 10.568 NAFLD hastası ve 49.925 eşleştirilmiş genel popülasyonun analiz edildiği bir çalışmada, ortalama 14,2 yıl takip süresince 4.338 NAFLD hastası mortal seyretmiştir. Kontrollerle karşılaştırıldığında, NAFLD hastalarının genel mortalitesi önemli ölçüde artmıştır. NAFLD ile ilişkili yüksek mortalite öncelikle karaciğer dışı kanserden kaynaklanmış olup; bunu siroz, kardiyovasküler hastalık ve HCC takip etmiştir. Siroz ve HCC'den kaynaklanan ölüm oranları basit steatozda orta derecede yüksekti. Genel popülasyondaki steatoz varlığı karaciğer ilişkili olumsuz klinik sonuçlarla anlamlı bir ilişki içinde olmaması dikkat çekicidir. Bu da yağlı karaciğer için popülasyona dayalı taramaya karşı güçlü bir argümandır.<sup>(19)</sup> Kılavuzlarda da genel popülasyonun yağlı karaciğer hastalığı açısından taranması önerilmemektedir.<sup>(20,21)</sup>

T2DM'li hastalar gibi yüksek riskli popülasyonlarda karaciğer yağlanması için seçici tarama düşünülmelidir. T2DM ve prediyabetli hastalar ileri fibroz için yüksek risk altında olduğundan, bu hastaların birincil bakım ortamında yaygın olarak taranması savunulmaktadır. Kılavuzlarda nasıl ve kimin taranacağı konusunda farklılıklar olsa da, T2D'li hastaların NAFLD, NASH ve ileri fibroz açısından yüksek risk altında olduğu evrensel olarak kabul edilmektedir.<sup>(1)</sup>

ADA tarafından 2020 yılında yayınlanan kılavuzda; T2D, prediyabet, karaciğer enzimleri (ALT) yüksek veya ultrasonda yağlı karaciğeri olan hastaların, NAFLD ve karaciğer fibrozu varlığı açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.<sup>(22)</sup> Güncellenen terminoloji ile ADA 2025'de metabolik disfonksiyonla ilişkili SLD ve metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit tarama önerilerine bakacak olursak; T2D veya prediyabetli, özellikle obezite veya diğer kardiyometabolik risk faktörleri veya yerleşik kardiyovasküler hastalığı olan yetişkinlerde, normal karaciğer enzimlerine sahip olsalar bile, fibrozis-4 indeksi (FIB-4) hesaplanmasını ve riskin belirlenmesini önermektedir.<sup>(23)</sup> Yükselmiş plazma aminotransferazlarına >40 ünite/L dayanan bir tarama stratejisi,

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

MASH'li bireyleri gözden kaçıracaktır, çünkü klinik olarak önemli fibrozisli MASH'de, plazma aminotransferazları genellikle 40 ünite/L'nin altında saptanır. Primer bakımda FIB-4, prediyabet ve kardiyometabolik risk faktörleri olan veya T2DM'li kişilerin MASH açısından taranması için en uygun maliyetli stratejidir. FIB-4 skoru  $\geq 1.3$  olan hastalarda klinik olarak anlamlı fibroz ve olumsuz karaciğer sonuçları riskinin artması nedeniyle daha ileri değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. FIB-4, hepatik fibrozdaki değişiklikleri öngörür ve bireylerin gelecekteki karaciğerle ilişkili morbidite, mortalite riskinin sınıflandırılmasına olanak tanır.<sup>(23)</sup>

AASLD 2023 rehberinde; T2DM, komplike obezite, aile öyküsünde siroz olması veya alkol tüketimi gibi yüksek riskli bireylerin, ileri fibroz açısından taranması ile asemptomatik ancak klinik olarak önemli fibrozu olan hastaları belirleyebileceği vurgulanmaktadır. Bu nedenle yüksek riskli hasta gruplarında tarama önemle vurgulanmalıdır. Prediyabet, T2DM ve 2 veya daha fazla metabolik risk faktörü (veya hepatik steatoza dair görüntüleme kanıtı) olan hastalarda, FIB-4 skorlaması ile taranması yıllık yada 2 yılda bir tekrarlanması önerilmektedir.<sup>(21)</sup>

EASL/EASD/EASO 2024 rehberinde, kardiyometabolik risk faktörleri olanlarda (obezite veya artmış kilo, disglisemi veya T2D, TG yüksekliği, HDL düşüklüğü, hipertansiyon) anormal karaciğer enzimleri ve/veya hepatik steatozun radyolojik belirtileri olanlarda MASLD için inceleme stratejileri önerilmektedir. T2D, abdominal obezite ve  $\geq 1$  ek metabolik risk faktörü veya anormal karaciğer fonksiyon testleri olan bireylerde karaciğer fibrozisi taranmasını önermektedir.<sup>(20)</sup>

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

### AKILDA KALMASI GEREKENLER

- Klinik pratikte karaciğer yağlanması için ilk istenecek görüntüleme yöntemi ultrasonografidir.
- Obezite, T2D ve metabolik sendromlu hastalar mutlaka karaciğer yağlanması açısından ultrasonografi ile taranmalıdır.
- Yükselmiş plazma aminotransferazlarına dayanan bir tarama stratejisi, MASH'li bireyleri ve fibrozisi gözden kaçıracaktır.
- Yüksek riskli hastalarda Fib-4 skoru mutlaka hesaplanmalıdır.
- Fib-4 skoru 1.3 üzerinde olan hastalar detaylı incelemelere tabi tutulmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Vieira Barbosa J, Lai M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Screening in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in the Primary Care Setting. *Hepatol Commun.* 2021;5: 158-167.
2. Younossi ZM, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2: 262-265.
3. Younossi ZM, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64: 73-84.
4. Quek J, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8: 20-30.
5. Younossi ZM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023;77: 1335-1347.
6. Le MH, et al. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. *J Hepatol.* 2023;79: 287-295.
7. Golabi P, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and associated mortality in individuals with type 2 diabetes, pre-diabetes, metabolically unhealthy, and metabolically healthy individuals in the United States. *Metabolism.* 2023;146: 155642.
8. En Li Cho E, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in

## 1. GİRİŞ VE GENEL BAKIŞ

- type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2023;72: 2138-2148.
9. Şahintürk Y, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Fibrosis Status in Patients with Type 2 Diabetes Treated at Internal Medicine Clinics: Türkiye DAHUDER Awareness of Fatty Liver Disease (TR-DAFLD) Study. *Turk J Gastroenterol*. 2024;35: 643-650.
  10. Shang Y, et al. Metabolic Syndrome Traits Increase the Risk of Major Adverse Liver Outcomes in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2024;47: 978-985.
  11. Hossain N, et al. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7: 1224-9, 1229.e1-2.
  12. Matteoni CA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116: 1413-1419.
  13. Younossi ZM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology*. 2015;62: 1723-1730.
  14. Stepanova M, et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci*. 2013;58: 3017-3023.
  15. Anstee QM, et al. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10: 330-344.
  16. Targher G, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30: 1212-1218.
  17. Alexander M, et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Med*. 2019;17: 95.
  18. <https://tkad.org.tr/2021/07/nafl-d-klinik-rehberi-2021.pdf>.
  19. Simon TG, et al. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut*. 2021;70: 1375-1382.
  20. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Obes Facts*. 2024;17: 374-444.
  21. Rinella ME, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77: 1797-1835.
  22. American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: *Diabetes Care*. 2020;43: S37-S47.
  23. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48: S59-S85.

## 2. PATOFİZYOLOJİ

### DIYABETİK YAĞLI KARACİĞER GELİŞİM MEKANİZMALARI

#### GİRİŞ

MASLD; karaciğerde aşırı yağ birikimi (steatoz) ile karakterize, metabolik disfonksiyonla ilişkili bir durum olarak tanımlanmaktadır.<sup>(1)</sup>

Day ve arkadaşları 1998 yılında yağlı karaciğer hastalığı gelişimi için ikili darbe modelini ortaya koymuşlardır. Bu modelde birinci darbe karaciğerde steatoz oluştururken; ikinci darbe oksidatif stres, inflamatuvar süreçler veya bağırsak kaynaklı endotoksinler gibi ek faktörler ile yağlı karaciğerin inflamasyonuna ve fibrozise ilerlemesine neden olur.<sup>(2)</sup> 2010 yılında ise Tilg ve Moschen birçok farklı mekanizmanın paralel bir şekilde steatohepatite neden olabileceği çoklu-paralel darbe modelini önermişlerdir.<sup>(3)</sup> MASLD üzerine yapılan araştırmalar arttıkça, hastalığın patogenezinin tek bir faktöre bağlı olmadığı, aksine birçok etkenin bir araya gelerek karmaşık bir süreç oluşturduğu belirlenmiştir. IR, bağırsak mikrobiyotasında bozulma sonucu bağırsak duvar geçirgenliğinde artış, adipoz doku disfonksiyonu ilişkili lipotoksisite, mitokondriyal disfonksiyon, endoplazmik retikulum (ER) stresi, genetik değişkenler ve yaşam tarzı alışkanlıkları hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır.<sup>(4)</sup> Son dönemde yapılan genetik çalışmalar da insülin direncinin lipogenezi arttırdığı hipotezini desteklemektedir. PNPLA3 G varyantı (Patatin Benzeri Fosfolipaz Domain İçeren 3 Geni - rs738409 Polimorfizmi) ve PPARG geni en güçlü ilişkilendirilen iki genetik faktördür.<sup>(5)</sup>

## 2. PATOFİZYOLOJİ

### İNSÜLİN DİRENCİ VE LİPİD METABOLİZMASI BOZUKLUĞU

#### İR (İNSÜLİN DİRENCİ)

İR dolaşımda yeterli insülin bulunmasına rağmen insülinin fizyolojik etkilerinin oluşmaması ya da yetersiz yanıt alınması durumudur. İnsülin anabolizan bir hormon olup; karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında etkin role sahiptir. Kas ve adipoz doku başta olmak üzere dokulara insülin aracılı glukoz girişinde azalma, karaciğerde glukoneogenez artışı IR’de görülen temel patofizyolojik mekanizmalardır.<sup>(6)</sup>

İR’nin moleküler mekanizmaları 3 grupta incelenebilir.

#### A. Prereseptör bozukluklar

- İnsülin hormon molekülünde polimorfizm ve mutant insülin
- İnsülin antikorları

#### B. İnsülin reseptör bozuklukları

- Reseptör mutasyonu
- Reseptöre karşı antikor

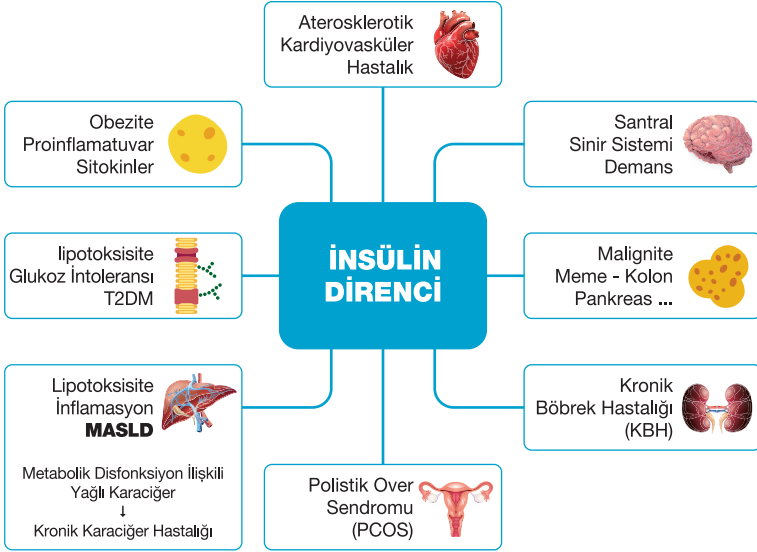
#### C. Postreseptör bozukluklar

- Sinyal ileti sisteminde defektler (İnsülin Reseptör Substrat [IRS] fosforilasyon/defosforilasyon bozuklukları, adipokin/pro-inflamatuar sitokinler, nükleer faktör kappa-B [NFkB] ve İnhibitör kappa beta kinase [IKK] aktivite bozuklukları, mitokondriyal ROS artışı, ER stres artışı)
- GLUT4 mutasyonları
- Diğerleri

İnsülin direnci gelişimi ile ilgili mekanizmalar, moleküler fizyopatoloji ve IR ilişkili klinik durumlar tıbbi literatürde halen aydınlatılmaya çalışılan araştırma konularıdır.<sup>(6,7)</sup> Şekil.1’de IR ilişkili patolojik durumlar şematize edilmiştir.<sup>(8)</sup>

## 2. PATOFİZYOLOJİ

**Şekil.1:** IR ilişkili Patolojik Durumlar<sup>(8)</sup>



### IR'de Lipid Metabolizma Bozuklukları ve Karaciğer Yağlanması

IR ve MASLD aterojenik dislipidemi ile sonuçlanan lipid/lipoprotein metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkilidir. Nükleer MR analizleri IR'li bireylerde VLDL için daha büyük, LDL ve HDL için ise daha küçük ortalama parçacık boyutları olduğunu göstermiştir. IR, dislipidemi ve MASLD arasındaki güçlü ilişkilerle dair çok sayıda veri olmasına rağmen hangisinin önce başladığı net değildir.<sup>(9)</sup>

IR, hepatik VLDL TG sentezini değişken bir şekilde artan hepatik apo B-100 üretimi ile bağlantılı olarak artırır.<sup>(10)</sup> IR ayrıca HDL-C klirensini artırarak seviyesini düşüren HTGL aktivitesindeki artışla da ilişkilidir.<sup>(11)</sup> İnsülin, adipoz ve kas dokudaki LPL için önemli bir uyarıcıdır. IR durumunda TG-zengin lipoprotein (VLDL, şilomikron) derive serbest yağ asitlerinin adipoz dokuya alımı ve depolanması zorlaşır. TG yüksekliği oluşur. Yağ dokusunda depolanmış TG kaynaklı serbest yağ asitlerinin (SYA) lipoliz hızı-



## 2. PATOFİZYOLOJİ

nın artması; karaciğere doğru SYA akışında artışa yol açar. Bu süreçler karaciğerde lipid birikimine neden olmakta ve MASLD için temel başlangıç mekanizmalardan birini oluşturmaktadır.<sup>(12)</sup>

IR'nın TG metabolizmasını önemli ölçüde etkilediği öne sürülse de lipid birikiminin IR'ye yol açtığını destekleyen çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, karaciğer TG birikimi ile karaciğer IR arasında bir ilişki olduğu yönünde kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca artmış plazma SYA, intramiyoselüler ve intrahepatik TG ile diğer metabolitlerin birikimi IR'ye yol açabilir.<sup>(13,14)</sup> TG, bir sinyal lipidi olarak kabul edilmez. Bu nedenle TG'nin sentetik öncüsü olan diaçilgliserol, seramid ve diğer lipidlerin karaciğer IR'nin patogenezinde insülin reseptörü tirozin kinaz aktivitesinin azalması; insülin reseptörünün kararsızlaşması ve insülinle uyarılan glikojen sentez aktivitesinin azalması gibi birkaç mekanizma aracılığıyla yer aldığı düşünülmektedir.<sup>(15,16)</sup> SYA'lar ayrıca, pro-inflamatuar etkiler yoluyla IR'ne aracılık edebilir.<sup>(17)</sup>

Postprandiyal dönemde ince bağırsak tarafından sentezlenen ve salınan şilomikronlar, diyetle alınan TG'lerin diğer dokulara taşınmasını sağlar. VLDL apo B-100 içerirken şilomikronlardaki apo B-48, holoproteinin kesilmiş/kısaltılmış bir formu olan tek apo B'dir.<sup>(18)</sup> Damar duvarında şilomikronlar LPL tarafından hidrolize edilerek yağ asitlerini periferik hücrelere serbest bırakır. IR durumunda baskılanan LPL aktivitesi; şilomikron ve TG metabolizmasını yavaşlatarak dolaşımdaki lipid seviyesini artırır. Hepatik yağlanma hızlanır ve karaciğer disfonksiyonuna ek katkı sunar.<sup>(19,20)</sup>

IR olması durumunda kolesterol ester transfer protein (CETP) aktivitesinin artması HDL'den TG taşıyan şilomikronlar ve VLDL'ye kolesterol esteri transferini artırır. HDL-C seviyelerini düşürür.<sup>(21)</sup> IR durumunda artan HTGL aktivitesi HDL klirensini artırır.<sup>(22,23)</sup> Ayrıca insülin direncine eşlik eden yağlanmış disfonksiyone karaciğer ve bağırsaktan apo A-I'nin sentez ve salgılanması da azalabilmektedir.<sup>(24)</sup> VLDL metabolizması ile karşılaştırıldığında,

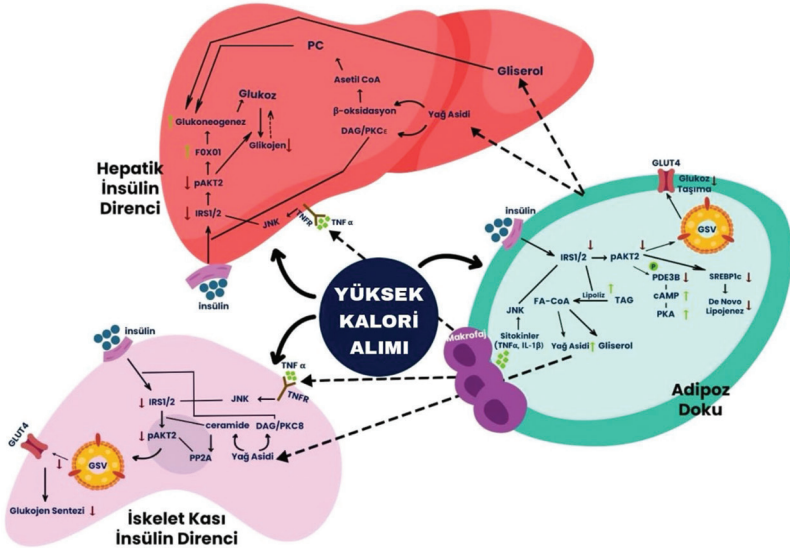
## 2. PATOFİZYOLOJİ

IR'nın LDL metabolizması üzerindeki etkisi daha sınırlıdır. İnsülin, LDL reseptör aktivitesini artırdığı bilinen bir hormondur. IR ayrıca aterojenik küçük yoğun LDL parçacıklarının metabolizmasında önemli bir rol oynar. Bu parçacıklar ateroskleroz için bağımsız biyobelirteçler olarak düşünülmüştür.<sup>(25)</sup>

Birbirini indükleyen mekanizmalar ile lipid metabolizmasında meydana gelen değişim (artmış lipoliz, TG klirensinde azalma, lipotoksisite, endotel disfonksiyonu vs.) karaciğere lipid akümü-lasyonuna sebebiyet verirken disfonksiyona sebep olmaktadır (karaciğerde lipid depozisyonu, insülin reseptör duyarlılığında azalma ve glukojen sentaz aktivitesinde azalma). Devam eden süreçte oluşacak inflamasyon ve fibrozis ileri karaciğer hasarının temel sorumluları olacaktır.

Şekil.2'de IR'nin hedef dokulardaki (kas, yağ doku, karaciğer) moleküler patofizyolojisi şematize edilmiştir.<sup>(8)</sup>

**Şekil.2:** IR ve Moleküler Fizyopatolojik Değişiklikler<sup>(8)</sup>



## 2. PATOFİZYOLOJİ

### ORGANEL DİSFONKSİYONU VE OKSİDATİF STRES

Çoklu vuruş teorisinde patofizyolojide rol oynayan etkenler arasında, karaciğer hasarının oluşumunda ve ilerlemesinde temel rol oynadığı düşünülen oksidatif stres öne çıkan faktörlerden biridir. Karaciğer, birçok oksidatif reaksiyonun gerçekleştiği bir organ olduğundan, oksidatif stres kaynaklı hasarın önemli bir hedefidir.<sup>(26)</sup> ROT, eşleşmemiş elektronlara sahip ve yüksek reaktivite gösteren moleküllerdir. Lipidler ve proteinlerde geri dönüşümsüz değişiklikler oluşturarak hücresel hasara ve sitotoksisiteye yol açabilir.

Fizyolojik şartlarda oksijenin yaklaşık %5'i ROT'ye dönüşür, ancak antioksidan enzimler ile bu moleküller etkili şekilde temizlenir ve oksidan-antioksidan dengesi sağlanır.<sup>(27)</sup> ROT, mitokondride ETC'den kaynaklanan elektron sızıntısıyla veya inflamasyon, radyasyon, kimyasal oksidanlar gibi dış etkenler yoluyla oluşur. Peroksizomlar, ER ve sitoplazmadaki enzimler de ROT üretiminde rol oynarlar.<sup>(28)</sup> Oksidatif stres, ROT üretimi ile antioksidan sistemin bu türleri etkisiz hale getirme kapasitesinin aşıldığı ve dengenin ROT lehine bozulduğu durumdur.<sup>(29)</sup> Aşırı ROT üretimi veya azalmış antioksidan savunmaların sonucu olarak ortaya çıkar.<sup>(30)</sup> Yüksek ROT seviyeleri, DNA, lipitler ve proteinler gibi hücresel makromoleküller de oksidatif modifikasyonlara neden olur ve hasarlı moleküllerin birikmesine neden olarak karaciğer hücrelerinde hasara yol açar.<sup>(26)</sup> Ayrıca, ROT seviyelerinin kontrolsüz şekilde artışı metabolik bozuklukları tetikleyerek inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına neden olabilir. Mitokondriler, ROT'in en önemli hücresel kaynağıdır. Bu nedenle mitokondriyal işlev bozukluğuna bağlı olarak oluşan oksidatif stres, lipit, protein ve DNA moleküllerine zarar vererek inflamatuvar ve fibrojenik sinyal yollarını tetikleyebilir. Bu süreç, MASLD gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayabilir.<sup>(29)</sup>

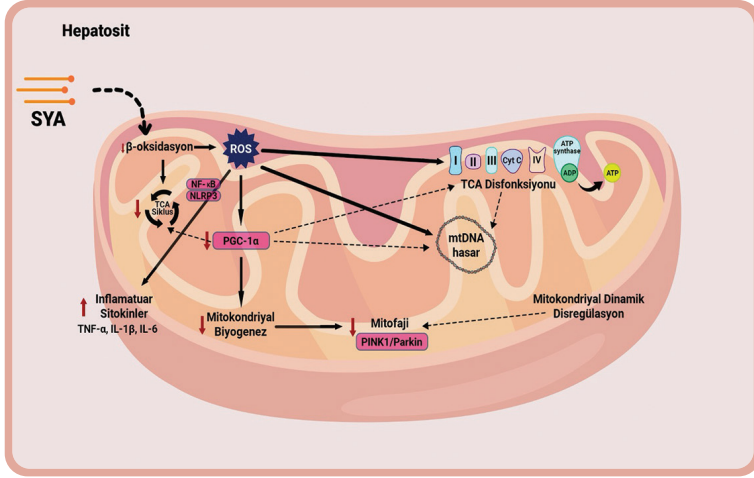
## 2. PATOFİZYOLOJİ

Mitokondri, yağ ve glikozdan kaynaklı substratları kullanarak enerji ve ısı üreten organellerdir. Yağ asitlerinin oksidasyonu ve oksidatif fosforilasyonun ana merkezidir. Mitokondriyal elektron taşıma zinciri, enerji üretimi için son derece önemlidir ve yapı taşlarının çoğu nükleer DNA tarafından kodlanmasına rağmen, bazıları mitokondriyal DNA (mtDNA) tarafından kodlanır. mtDNA matriste bulunur. İç membrana yakın olması, koruyucu histonların olmaması ve yetersiz DNA onarım mekanizmaları nedeniyle oksidatif strese karşı hassastır. Bu nedenle, mitokondriyal yapıyı bozan herhangi bir etken, mitokondriyal işlevlerin bozulmasına yol açacaktır.<sup>(31)</sup> Serbest yağ asitleri, mitokondri içinde  $\beta$ -oksidasyona girer. Bu süreçte oluşan moleküller, elektron taşıma zincirine elektron aktarır. Bu sayede, mitokondriyal membranda oluşan proton gradyanı ile ATP üretimi sağlanır. Bu süreç oksidatif fosforilasyon olarak adlandırılır. Mitokondriler, oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP üretirken hücrel oksijenin %90'ını kullanır, ancak bu reaksiyonun bedeli olarak zararlı ROT da üretilir. Oluşan ROT'lar antioksidanlarla zararsız moleküllere çevrilerek antioksidan-oksidan sistem denge halinde tutulur.<sup>(32)</sup> MASLD'de mitokondriyal  $\beta$ -oksidasyon bozulur, bu da lipid birikimine yol açarak hastalığın ilerlemesine katkı sağlar. Bu bozulma birkaç faktöre bağlıdır: Asetil-CoA karboksilaz 2 aktivasyonunun artması ve bunun sonucunda  $\beta$ -oksidasyonu düzenleyen CPT1 enzimini inhibe eden malonil-CoA'nın aşırı üretimi yağ asidi metabolizmasını daha da bozar. Oksitlenmiş kardiyolipin ve seramidler gibi toksik lipidlerin birikmesi, mitokondriyal  $\beta$ -oksidasyonu engelleyerek enerji metabolizmasını bozar. Oksidatif stresin artması, mitokondriyal solunum zinciri komplekslerine ve bu bileşenleri kodlayan mtDNA'ya zarar vererek elektron taşıma sürecini aksatır. Bu süreçlerin sonucunda, hücrel enerji üretimi azalırken lipid birikimi ve oksidatif stres artar, MASLD daha ciddi evrelere ilerler.<sup>(33)</sup> mtDNA mutasyonları, mitokondriyal solunum zinciri disfonksiyonuna ve ROT üretiminin artmasına yol açarak daha fazla mtDNA mutasyonunu tetikleyen bir kısır döngü oluşturur.<sup>(34)</sup> ROT, doymamış yağ asitleri ile etkileşime

## 2. PATOFİZYOLOJİ

girerek lipid peroksidasyonunu tetikler. Bu süreç, hücre dışına kolayca yayılabilen ve uzak hücreler üzerinde etkili olabilen, son derece reaktif metabolitlerin oluşumuna neden olur. Ayrıca, lipid peroksidasyonu Kupffer hücrelerini aktive ederek proinflamatuar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8) ekspresyonunu artırır ve karaciğer dokusunda nötrofil infiltrasyonunu uyandır.<sup>(26)</sup>

**Şekil.3:** Mitokondri Disfonksiyonunun Patogenezi



Özetle oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon, MASLD'nin ilerlemesinde kritik rol oynar. Artan ROT üretimi, mtDNA hasarı ve lipid peroksidasyonu; karaciğer hücrelerinde inflamasyon, enerji kaybı ve hücre ölümüne neden olur. Bu süreçleri hedef alan tedaviler, MASLD yönetimi için umut verici olabilir.<sup>(35)</sup> ER, protein sentezi ve işlenmesinde görev alan bir organeldir. ER'de katlanmamış ya da yanlış katlanmış proteinler biriktiğinde, katlanmamış protein yanıtı (UPR - Unfolded Protein Response) devreye girer. MASLD'de katlanmamış protein yanıtını tetikleyen faktörler arasında hiperglisemi, ATP tükenmesine yol açan mitokondriyal hasar, hiperkolesterolemi, fosfatidilkolin eksikliği ve oksidatif stres yer almaktadır.<sup>(4)</sup> UPR hücre içi homeostazın yeniden sağlanmasını amaçlayan bir stres yanıtıdır. Bu yanıtın amacı, hatalı



## 2. PATOFİZYOLOJİ

### KRONİK İNFLAMASYON VE FİBROZİS

MASLD'de karaciğer iltihabı hem karaciğer dışı kaynaklardan (örneğin, yağ dokusu ve gastrointestinal sistem) hem de hepatik dokuda meydana gelen süreçlerden (lipotoksiste, immünolojik yatkınlık ve hücre ölüm yolları gibi) kaynaklanmaktadır. Bu tetikleyiciler, kupffer hücrelerinin aktivasyonu ve bu tetikleyicilerin ikincil etkisi olarak gelişen inflamatuvar sürecin şiddetlenmesi ile ilişkilidir.<sup>(43,44)</sup>

### BAĞIRSAK-KARACİĞER EKSENİ VE MİKROBİYOTA DİSBIYOZU

Bağırsak mukus tabakası, enterositleri dış etkenlerden koruyan, besin emilimini destekleyen ve antimikrobiyal peptitler içeren kritik bir bariyerdir. MASLD'de bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlik (disbiyoz), mukus tabakasının yapısının bozulmasına ve hücreler arasındaki sıkı bağlantıların zayıflamasına neden olur. Bunun sonucunda, bağırsak geçirgenliği artar ve bakterilerin translokasyonu gerçekleşir. Böylece, gram-negatif bakterilere ait lipopolisakkarit (LPS) seviyeleri kanda yükselir. LPS, Toll-like reseptör 4 (TLR4) sinyal yolunu aktive eder ve böylece karaciğer inflamasyonunu tetikleyerek inflamatuvar sürecin ilerlemesini hızlandırır. Ayrıca, MASLD hastalarında lamina propria'da bulunan T lenfositlerinin sayısı azalırken; inflamasyonu teşvik eden TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IFN- $\gamma$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve patojenik bakterilerin oranı artar. Bağırsak bariyerinin zayıflaması, hastalığın ilerlemesini hızlandıran temel faktörlerden biridir.<sup>(26,45)</sup>

### YAĞ DOKUSU-KARACİĞER EKSENİ

Yağ dokusu, bir endokrin organdır. Hormonlar, proinflamatuvar sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6 ve IL-8) ve kemokinler üretir ve sal-

## 2. PATOFİZYOLOJİ

gılar; bu molekülere adipokinler denir.<sup>(33)</sup> Adiponektin, hem karaciğerde, hem de periferik dokularda insülin direncini azaltır ve antiinflamatuvar ile hepatosit koruma etkilerine sahiptir. Serbest yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonunu düzenleyerek, yağ ve karaciğer dokularındaki lipid birikimini azaltır.<sup>(4)</sup> Leptin, lipid birikimini önleyen proinflamatuvar ve fibrojenik etkilere sahip bir hormondur. Obezite ve artan visseral yağ doku ve insülin direnci bozulmuş bir adipokin profiline (düşük adiponektin ve yüksek leptin ve TNF seviyeleri) makrofajlarda antiinflamatuvar, M2 fenotipinden proinflamatuvar, M1 fenotipine geçişe neden olur ve M1 makrofaj infiltrasyonu ile ilişkilidir.<sup>(44)</sup>

### HEPATİK FİBROZİSİN GELİŞİMİ

MASLD, inflamasyonun önemli bir rol oynadığı bir hastalık olarak kabul edilir ve bu süreç, MASH'in oluşumu ve ilerlemesi açısından belirleyicidir. İnflamasyon ve buna bağlı gelişen fibrozis, uzun vadeli prognozun en kritik unsurudur.<sup>(46)</sup> Diyetset faktörler, fiziksel inaktivite, yağ dokusu-karaciğer eksen bozukluğu, genetik yatkınlık, hepatik lipotoksisite, oksidatif stres, ER stres, inflamazom aktivasyonu, bağırsak-karaciğer eksen bozukluğu, proinflamatuvar hücre infiltrasyonu ve salgıladıkları mediatörlerin etkisiyle hepatik stellat hücrelerin aktivasyonu sonucu fibrojenez süreci ilerler. Kupffer hücreleri, hepatositler, monositler ve T lenfositler, fibrotik sinyaller aracılığıyla hepatik stellat hücre aktivasyonunu uyarır. ROT ve apoptotik hücre fagositozu, fibrojenez artıran ek faktörlerdir. Fibrozis süreci, stellat hücre proliferasyonu, kemotaksis, matriks yıkımı ve kollajen birikimiyle devam eder. Bu süreçteki aşırı fibrojeniz, karaciğer yenilenmesini engelleyerek siroz ve HCC gelişimine zemin hazırlar.<sup>(33,44,47)</sup>



## 2. PATOFİZYOLOJİ

### AKILDA KALMASI GEREKENLER

- IR ve karaciğer yağlanması beraberliği sık görülen durumlardır.
- IR’de meydana gelen metabolik değişimler karaciğerde lipid depozisyonuna sebebiyet vermektedir.
- Karaciğerde oluşan lipid depozisyonunun da IR gelişimine katkı sunabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.
- Yağlanma sonrası oluşan organel disfonksiyonu, oksidatif stres, inflamasyon ve fibrozis MASLD gelişimi için anahtar rol oynar.
- Bu patofizyolojik mekanizmaları hedefleyen tedaviler umut vericidir.

### KAYNAKLAR

1. Rinella ME, et al. A Multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol. 2023;79(6):1542-56.
2. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? Gastroenterology. 1998;114(4):842-5.
3. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. Hepatology. 2010;52(5):1836-46.
4. Buzzetti E, et al. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism. 2016;65(8):1038-48.
5. Lotta LA, et al. Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. Nat Genet. 2017;49:17-26.
6. Türkiye Diyabet Derneği. İnsülin Direnci Çalıştay Raporu. Erişim adresi:
7. Lee SH, et al. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. Diabetes Metab J. 2022;46(1):15-37.
8. Li M, et al. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):216.
9. Bjornstad P, Eckel RH. Pathogenesis of lipid disorders in insulin resistance: a brief review. Curr Diab Rep. 2018;18(12):127.
10. Sparks JD, et al. Selective hepatic insulin resistance, VLDL overproduction, and hypertriglyceridemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(9):2104-12.
11. Baynes C, et al. The role of insulin insensitivity and hepatic lipase in the dyslipidemia of type 2 diabetes. Diabet Med. 1991;8(6):560-6.
12. Eckel RH, et al. Alterations in lipoprotein lipase in insulin resistance. Int J Obes

## 2. PATOFİZYOLOJİ

- Relat Metab Disord. 1995;19 Suppl 1:S16-21.
13. Ng TW, et al. Adipocytokines and VLDL metabolism: independent regulatory effects of adiponectin, insulin resistance, and fat compartments on VLDL apolipoprotein B-100 kinetics. *Diabetes*. 2005;54(3):795-802.
  14. Medina-Santillan R, et al. Hepatic manifestations of metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013.
  15. Petersen MC, Shulman GI. Roles of diacylglycerols and ceramides in hepatic insulin resistance. *Trends Pharmacol Sci*. 2017;38(7):649-65.
  16. Petersen MC, et al. Insulin receptor Thr1160 phosphorylation mediates lipid-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest*. 2016;126(11):4361-71.
  17. Boden G, et al. Free fatty acids produce insulin resistance and activate the proinflammatory nuclear factor-kappaB pathway in rat liver. *Diabetes*. 2005;54(12):3458-65.
  18. Haas ME, et al. The regulation of ApoB metabolism by insulin. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24(8):391-7.
  19. Brown CM, Layman DK. Lipoprotein lipase activity and chylomicron clearance in rats fed a high fat diet. *J Nutr*. 1988;118(11):1294-8.
  20. Medh JD, et al. Lipoprotein lipase- and hepatic triglyceride lipase-promoted very low-density lipoprotein degradation proceeds via an apolipoprotein E-dependent mechanism. *J Lipid Res*. 2000;41(11):1858-71.
  21. de Vries R, et al. Role of lipases, lecithin:cholesterol acyltransferase, and cholesteryl ester transfer protein in abnormal HDL metabolism in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Clin Lab*. 2003;49(11-12):601-13.
  22. Garg A. Insulin resistance in the pathogenesis of dyslipidemia. *Diabetes Care*. 1996;19(4):387-9.
  23. Garg A, Haffner SM. Insulin resistance and atherosclerosis. *Diabetes Care*. 1996;19(3):274.
  24. Brinton EA, et al. Human HDL cholesterol levels are determined by apoA-I fractional catabolic rate, which correlates inversely with estimates of HDL particle size. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(5):707-20.
  25. Gerber PA, et al. Small, dense LDL particles predict changes in intima-media thickness and insulin resistance in men with type 2 diabetes and prediabetes: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2013;8(8):e72763.
  26. Chen Z, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med*. 2020;152:116-41.
  27. Lefer DJ, Bolli R. Cardioprotection. In: Hill JA, Olson EN, editors. *Muscle*. Boston: Academic Press; 2012. p. 369-88.
  28. Wu L, Carru C. A new perspective on ROS in aging with an integrated view of the gut microbiota. In: Caruso C, Candore G, editors. *Human Aging*. Boston: Academic Press; 2021. p. 105-11.
  29. Takaki A, et al. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Int J Mol Sci*. 2013;14(10):20704-28.

## 2. PATOFİZYOLOJİ

30. Rolo AP, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(1):59-69.
31. Wei Y, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World J Gastroenterol*. 2008;14(2):193-9.
32. Paradies G, et al. Oxidative stress, cardiolipin and mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(39):14205-18.
33. Bessone F, et al. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76:99-128.
34. Van Remmen H, et al. Oxidative damage to DNA and aging. *Exerc Sport Sci Rev*. 2003;31(3):149-53.
35. Spahis S, et al. Oxidative stress as a critical factor in nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *Antioxid Redox Signal*. 2017;26(10):519-
36. Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic fatty liver disease: basic pathogenetic mechanisms in the progression from NAFLD to NASH. *Transplantation*. 2019;103(1):e1-e13.
37. Okada K, et al. Deletion of Nrf2 leads to rapid progression of steatohepatitis in mice fed an atherogenic plus high-fat diet. *J Gastroenterol*. 2013;48(6):620-32.
38. Win S, et al. Sab (Sh3bp5) dependence of JNK-mediated inhibition of mitochondrial respiration in palmitic acid-induced hepatocyte lipotoxicity. *J Hepatol*. 2015;62(6):1367-74.
39. Deniaud A, et al. Endoplasmic reticulum stress induces calcium-dependent permeability transition, mitochondrial outer membrane permeabilization and apoptosis. *Oncogene*. 2008;27(3):285-99.
40. Wei Y, et al. Reduced endoplasmic reticulum luminal calcium links saturated fatty acid-mediated endoplasmic reticulum stress and cell death in liver cells. *Mol Cell Biochem*. 2009;331(1-2):31-40.
41. Baiceanu A, et al. Endoplasmic reticulum proteostasis in hepatic steatosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(12):710-22.
42. Kapoor A, Sanyal AJ. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response. *Clin Liver Dis*. 2009;13(4):581-90.
43. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1467-76.
44. Schuster S, et al. Triggering and resolution of inflammation in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(6):349-64.
45. Rochoń J, et al. Role of gut-liver axis and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2024;30(23):2964-78.
46. Dam-Larsen S, et al. Long-term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut*. 2004;53(5):750-5.
47. Wang H, et al. Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(1):73-91.

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

#### KLİNİK BULGULAR VE KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİ

##### KLİNİK BULGULAR

MASLD, hastalık başlangıç döneminde genellikle herhangi bir semptom vermemektedir. Bazı hastalarda yorgunluk, halsizlik gibi genel semptomlar olabilmektedir. MASLD'li hastalarda hepatomegali %5-18 oranında görülmekte ve bu hastalarda hepatomegaliye bağlı olarak, özellikle yemeklerden sonra sağ üst kadranda non-spesifik bir ağrı ve dolgunluk hissi gelişmektedir. İlerlemiş olgularda karaciğerde fibrozis ve siroz gelişirse, kronik karaciğer hastalığına ait karın şişliği, sarılık, bilinç değişikliği, gastrointestinal kanama gibi semptomlar da görülebilmektedir.<sup>(2,3)</sup>

MASLD genellikle laboratuvar testlerinde saptanan aminotransferaz yüksekliği veya abdominal görüntülemelerde rastlantısal bir bulgu olarak karaciğer yağlanmasıyla tanımlanmaktadır. Bazı hastalarda laboratuvar belirteçleri tamamen normal olsa da bazılarında genellikle hafif-orta düzeyde bir AST ve ALT yüksekliği gözlenebilmektedir.<sup>(4)</sup> Bununla birlikte, aminotransferaz düzeylerindeki artışın derecesi, karaciğer inflamasyonu veya fibrozisin şiddetini öngörememekte ve ALT seviyesinin normal olması histolojik hasar varlığını ekarte ettirmemektedir.<sup>(5)</sup> ALP normalin üst sınırının 2-3 katına kadar yükselebilmektedir. Siroz gelişen hastalarda ek olarak anemi, trombositopeni, nötropeni, hipotalbüminemi ve hiperbilirubinemi görülebilmektedir.

##### A. ÖYKÜ

Hastanın MASLD açısından risk oluşturabilecek T2DM, dislipidemi ve obezite gibi hastalıkları, alkol tüketimi, ilaç kullanımı (glukokortikoid, metotreksat, amiodaron, tamoksifen, 5-fluorourasil vb ilaçlar), herbal kullanımı ve aile öyküsü sorgulanmalıdır.

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

#### B. FİZİK MUAYENE

Fizik muayenede MASLD'ye ait bir bulgu bulunmamaktadır. Hepatomegali gelişmiş ise karaciğer palpe edilebilir ancak hassasiyet beklenmemektedir. Siroz gelişen hastalarda assit, splenomegali, sarılık, palmar eritem ve spider anjiyomlar gibi kronik karaciğer hastalığına ait bulgular tespit edilebilir. Her hastanın BMI'ı tanısız açıdan değerlendirmek üzere ölçülmelidir.

#### RİSK FAKTÖRLERİ

MASLD tanısı için hastada aşağıdaki beş risk faktöründen en az biri olmalıdır<sup>(6)</sup>:

- A. BMI veya Bel Çevresi:** Obezitenin varlığı, süresi ve şiddeti, MASLD'nin progresyon riskinde artış ile ilişkilidir. Dünya sağlık örgütüne göre VKİ'nin  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  olması (Asyalılarda  $23 \text{ kg/m}^2$  olması) aşırı kilolu olarak tanımlanmaktadır.<sup>(6)</sup> BMI yanında, viseral yağ dağılımı da özellikle abdominal obezite ve kardiyometabolik riskin önemli belirleyicilerindendir. Bel çevresi, abdominal obezite ve viseral yağ birikiminin dolaylı bir göstergesi olmakla birlikte, sınır değerleri cinsiyet ve popülasyona göre değişkenlik göstermektedir. Ülkemiz için bel çevresi erkeklerde  $\geq 94 \text{ cm}$ , kadınlarda  $\geq 80 \text{ cm}$  olması MASLD gelişmesi için risk oluşturmaktadır.
- B. Kan Şekeri Yüksekliği:** T2DM veya prediyabet varlığı (açlık kan şekeri  $\geq 100 \text{ mg/dl}$  veya OGTT'de 2. saat kan şekeri  $\geq 140 \text{ mg/dl}$  ya da HbA1c  $\geq 5.7\%$ )
- C. Kan Basıncı Yüksekliği:** Kan basıncının  $\geq 130/85 \text{ mm/Hg}$  veya antihipertansif ilaç kullanımı olması.
- D. Dislipidemi:** Plazma TG düzeyi  $\geq 150 \text{ mg/dl}$  ya da HDL-C'nün erkekte  $\leq 40 \text{ mg/dl}$  ya da kadında  $\leq 50 \text{ mg/dl}$  ya da lipid düşürücü tedavi alıyor olması.

#### DİĞER EK RİSK OLUŞTURABİLECEK FAKTÖRLER

Obstrüktif uyku apne sendromu, polikistik over sendromu ve menopoz varlığı da MASLD için risk oluşturabilir.<sup>(7)</sup>

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

#### SONUÇ

Yağlı karaciğer hastalığı izole bir karaciğer hastalığı olmayıp diyabet, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, obezite ve kronik böbrek hastalıkları ile birliktelik gösterebilen sistemik bir hastalıktır. Bu tanıların herhangi birinin varlığında hasta yağlı karaciğer hastalığı açısından değerlendirilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Younossi ZM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1335-1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36626630; PMCID: PMC10026948.
2. Angulo P, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999 Dec;30(6):1356-62. doi: 10.1002/hep.510300604. PMID: 10573511.
3. Amarapurkar D, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Ann Hepatol*. 2007 Jul-Sep;6(3):161-3. doi: 10.1016/S1665-2681(19)31922-2 PMID: 17786142.
4. Mofrad P, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003 Jun;37(6):1286-92. doi: 10.1053/jhep.2003.50229. PMID: 12774006.
5. Wong VW, et al. Metabolic and histological features of non-alcoholic fatty liver disease patients with different serum alanine aminotransferase levels. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Feb 15;29(4):387-96. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03896.x. Epub 2008 Nov 17. PMID: 19035982.
6. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253. PMID: 11234459.
7. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Obes Facts*. 2024;17(4):374-444. doi: 10.1159/000539371. Epub 2024 Jun 7. Erratum in: *Obes Facts*. 2024;17(6):658. doi: 10.1159/000541386. PMID: 38852583; PMCID: PMC11299976.

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

#### LABORATUVAR TESTLERİ VE BİYOBELİRTEÇLER

##### 1. GİRİŞ

MASLD'nin kesin tanısı ve hastalığın histopatolojik evresinin belirlenmesi için altın standart yöntem karaciğer biyopsisi olsa da invaziv bir işlem olması, sınırlı bir doku örneğini değerlendirmesi, karaciğerin heterojen yapısı nedeniyle örnekleme hatalarına yol açabilmesi, komplikasyon riski barındırması ve yüksek uygulama maliyeti gibi nedenlerle klinik pratikte kullanımı sınırlı olabilmektedir. Bu nedenlerle, karaciğer biyopsisine alternatif olarak daha güvenli, hızlı, maliyet etkin ve tekrarlanabilir tarama, tanı ve takip yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır. Bu bağlamda, laboratuvar testleri ve biyobelirteçler, MASLD'nin erken teşhisi, hastalık şiddetinin belirlenmesi ve progresyonunun izlenmesi için önemli invaziv olmayan alternatifler olarak öne çıkmaktadır.<sup>(1,2,3)</sup>

Günümüzde, MASLD ve MASH arasındaki ayrım klinik açıdan büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda MASH saptanan hastalarda fibrozis ilerlemesi, siroz, HCC, karaciğer nakil ihtiyacı ve mortalite oranı daha yüksek saptanmıştır. Bu durum, yüksek riskli hastaları belirlemek için invaziv olmayan, kolay kullanılabilen ve maliyet etkin biyobelirteçlere duyulan önemli bir ihtiyacı göstermektedir.<sup>(4)</sup>

##### 2. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞERDE KULLANILAN LABORATUVAR TESTLERİ VE BİYOBELİRTEÇLER

DYKH'nin tanı ve izleminde kullanılan laboratuvar testleri ve biyobelirteçler, genel olarak rutin testler, hepatosteatoz ve fibrozis belirteçleri olmak üzere gruplandırılmaktadır. Yeni geliştirilen biyobelirteçler ise, hastalığın patofizyolojisini daha derinlemesine anlamaya ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirmeye odaklanmaktadır. Bu biyobelirteçler, özellikle erken tanı, hastalık progresyonunun izlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde umut vaat etmektedir.

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

#### 2.1. Diyabetik Yağlı Karaciğerde Kullanılan Rutin Laboratuvar Testleri

Rutin laboratuvar testleri, DYKH tanısında ilk basamakta kullanılan, kolay ulaşılabilir ve maliyet etkin yöntemlerdir. Bu testler, karaciğer fonksiyonlarını ve enzimlerini, metabolik durumu ve inflamatuvar süreçleri değerlendirmeye yöneliktir. DYKH'nın tanı ve tedavi yönetiminde metabolik panel testleri büyük önem taşımaktadır. Metabolik panel; açlık ve tokluk kan şekeri, HbA1c, lipid profili ve insülin direnci indekslerini [HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance] veya QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)] içermeli ve hasta özelinde gerekli olabilecek diğer tetkikler eklenmelidir. Kan şekeri, insülin direnci ve lipid profilinin regülasyonu hastalığın progresyonu ve komplikasyon riski ile yakından ilişkilidir.<sup>(5,6)</sup>

Serum karaciğer enzimleri olan ALT ve AST, hepatoselüler hasarın biyokimyasal belirteçleri olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu enzimlerin seviyelerindeki artış, karaciğer hasarını gösterse de MASH ve MASLD gibi farklı hastalık evrelerini ayırt etmede sınırlı özgüllüğe sahiptir. Yapılan çalışmalara göre, MASLD'lı hastaların önemli bir kısmında fibrozis varlığı ve progresyonuna rağmen ALT ve AST düzeyleri normal sınırlarda kalabilmektedir.<sup>(7)</sup>

GGT ve ALP, albumin ve bilirubin seviyeleri de karaciğer fonksiyonlarını ve hasarını değerlendirmede kullanılan biyokimyasal belirteçler arasındadır. GGT, oksidatif stres ve hepatobiliyer hasarın bir göstergesi olarak kabul edilmekte olup, MASLD ve MASH hastalarında yükselmiş düzeyleri hastalığın ilerlemesiyle ilişkilendirilmiştir. Düşük serum albümin düzeyleri, karaciğerin sentez kapasitesindeki azalmayı yansıtarak ileri evre fibrozis ve sirozun bir göstergesi olabilir. Bilirubin düzeyleri ise hastalığın erken evrelerinde genellikle normal sınırlarda seyrederken, ilerleyici fibrozis ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile artış gösterebilmektedir. ALP ve bilirubin daha çok kolestaz durumlarında yükselme eğiliminde olduğundan bu biyokimyasal belirteçler



### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

ALT ve AST gibi MASLD ve MASH'in tanısında ve evrelerini ayırt etmede sınırlı özgüllüğe sahiptir. Bu nedenle, karaciğer enzimleri ve fonksiyon testlerinin tek başına kullanımı yetersiz olup, invaziv olmayan biyobelirteçler ve görüntüleme yöntemleri ile desteklenmesi gerekmektedir.<sup>(4)</sup>

#### 2.2. Hepatosteatoz Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri ve Biyobelirteçler

Hepatik steatoz, MASLD için bir ön koşul olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, serum bazı biyobelirteçlerin geliştirilmesi, hastaların tanı ve izlem süreçlerinde hızlı ve güvenilir değerlendirme imkânı sunarak klinik karar verme sürecini desteklemektedir. SteatoTest, FLI, NAFLD-LFS, VAI, Trigliserit × Glikoz (TyG) İndeksi ve HSI gibi çeşitli biyobelirteçler, hepatik steatozun varlığını belirlemek amacıyla araştırılmıştır. Bu testlerin her biri, karaciğer steatozunun tanısında kabul edilebilir bir performans sergilemektedir, ancak bunlar arasında bazı farklar bulunmaktadır (Tablo 1).<sup>(4,8)</sup>

SteatoTest, steatozun tanısında kullanılmaktadır, ancak testin sınırlı duyarlılığı, bazı hastaların yanlış negatif sonuçlar almasına

**Tablo.1:** İnvaziv Olmayan Hepatosteatoz Biyobelirteçleri

| Steatoz Modeli                        | Formül                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yağlı karaciğer indeksi (FLI)         | $\frac{(e^{0,953 \times \log_e(TG)} + 0,139 \times BKl + 0,718 \times \log_e(ggt) + 0,053 \times \text{bel çevresi} - 15,745)}{(1 + e^{0,953 \times \log_e(TG)} + 0,139 \times BKl + 0,718 \times \log_e(ggt) + 0,053 \times \text{bel çevresi} - 15,745)} \times 100$ |
| NAFLD karaciğer yağ skoru (NAFLD-LFS) | $-2,89 + 1,18 \times \text{metabolik sendrom (evet} = 1/\text{hayır} = 0) + 0,45 \times \text{tip 2 diyabet (evet} = 2/\text{hayır} = 0) + 0,15 \times \text{insülin (mU/L)} + 0,04 \times \text{AST(U/L)} - 0,94 \times \text{AST/ALT}$                               |
| Visseral yağlanma indeksi (VAI)       | Erkek: $[WC/39,68 + (1,88 \times BMI)] \times (TG\text{'ler}/1,03) \times (1,31/HDL)$<br>Kadın: $[WC/36,58 + (1,89 \times BMI)] \times (TG\text{'ler}/0,81) \times (1,52/HDL)$                                                                                         |
| TG/glikoz indeksi (TyG)               | $8 \times ALT/AST + BMI (+2, \text{tip 2 diyabet varsa; } +2, \text{ kadın ise})$                                                                                                                                                                                      |
| Hepatik steatoz indeksi (HSI)         | $8 \times ALT/AST + BMI (+2, \text{tip 2 diyabet varsa; } +2, \text{ kadın ise})$                                                                                                                                                                                      |

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

yol açabilmektedir. FLI, steatozun tespiti konusunda oldukça kabul gören bir modeldir ve genellikle iyi sonuçlar verir, ancak özellikle obez hastalarda yanıltıcı olabilir. NAFLD-LFS, MASLD tanısında oldukça etkilidir ve özellikle diyabet başta olmak üzere metabolik disfonksiyonu olan belirli klinik popülasyonlarda güçlü bir tanısal kapasiteye sahiptir. VAI, hepatik steatozun tespitinde en yüksek duyarlılığa sahip biyobelirteçlerden biri olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, steatozun şiddet derecelerinin belirlenmesinde sınırlı kalabilmektedir. TyG İndeksi, metabolik sendrom ve insülin direnci ile ilişkilidir ve steatozun tanısında güçlü bir göstergedir. Ancak, bu testin de steatohepatit ayırıcı tanı noktasında yetersiz kaldığı görülmektedir. HSI, karaciğer biyopsisi ile karşılaştırıldığında, steatozun tanısında yüksek doğruluk oranlarına sahip olduğu saptanmıştır.<sup>(2,8)</sup> VAI, karaciğer biyopsisi ile karşılaştırıldığında %79 duyarlılık ve %92 özgüllük ile en yüksek performansı sergileyen model olmuştur. Bununla birlikte, bu testin negatif prediktif değeri düşük (%16) olmasına rağmen, pozitif prediktif değeri oldukça yüksektir (%99), bu da testin hastalık varlığını doğru tespit etme açısından güçlü olduğunu göstermektedir.<sup>(8)</sup>

Tüm bu biyobelirteçlerin çeşitli sınırlamaları da bulunmaktadır. Biyobelirteçler hepatik steatozun şiddet derecelerinin ayırımında yetersiz kalmakta ve MASH ile MASH olmayan hastaları ayırt etme konusunda etkisiz kalabilmektedir. Bunun yanı sıra, bu biyobelirteçler genellikle geniş popülasyon bazlı çalışmalarda kullanılsa da klinik pratiğe entegrasyonu ve farklı hasta gruplarında geçerliliği sınırlıdır. Her ne kadar bu serum biyobelirteçleri hepatik steatozun tanısında önemli bir yer tutsa da klinik uygulamalarda tek başına kullanılmaları yerine, diğer tanısal araçlarla (örneğin, ultrasonografi veya elastografi gibi non-invaziv yöntemler) desteklenmeleri daha uygun olacaktır.<sup>(8)</sup> DYKH değerlendirmesinde en sık önerilen yöntem NAFLD-LFS olmakla birlikte, hastaların kapsamlı bir değerlendirme için bir görüntüleme yöntemi ile beraber değerlendirilmesi önerilmektedir.

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

**Tablo.2:** İnvaziv olmayan Fibrozis Modelleri

| Fibrozis Modeli              | Formül                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FIB-4                        | $(\text{Yaş} \times \text{AST}) / (\text{Trombosit} \times \log [\text{ALT}])$                                                                                                                                                                                                                                       |
| MASLD (NAFLD) Fibrozis Skoru | $-1.675 + (0.037 \times \text{yaş} [\text{yıl}]) + (0.094 \times \text{BMI} [\text{kg/m}^2]) + (1.13 \times \text{IFG/diyabet} [\text{evet}= 1, \text{hayır}= 0]) + (0.99 \times \text{AST/ALT oranı}) - (0.013 \times \text{trombosit sayısı} [\times 10^9/\text{L}]) - (0.66 \times \text{albümin} [\text{g/dL}])$ |
| BARD Skoru                   | BMI $\geq 28$ : (evet= 1, hayır= 0); AST/ALT oranı $\geq 0.8$ : (evet= 1, hayır= 0); Diyabet: (evet= 1, hayır= 0)                                                                                                                                                                                                    |
| AST/ALT Oranı                | $(\text{AST} [\text{IU/L}]) / (\text{ALT} [\text{IU/L}])$                                                                                                                                                                                                                                                            |
| BAAT Skoru                   | AST/ALT oranı $\geq 0.8 = 2$ puan; BMI $\geq 28 = 1$ puan; Diyabet varlığı = 1 puan                                                                                                                                                                                                                                  |
| APRI                         | $(\text{AST} [\text{IU/L}] / \text{AST'nin Üst Normal Limiti} [\text{IU/L}]) / (\text{Trombosit} [\times 10^9/\text{L}])$                                                                                                                                                                                            |

#### 2.3. Steatohepatit ve Fibrozis için Kullanılan Laboratuvar Testleri ve Biyobelirteçler

İnvaziv olmayan fibrozis ve steatohepatit biyobelirteçleri, MASLD hastalarının risk sınıflandırmasında kolay erişilebilen klinik ve laboratuvar verilerini temel alarak pratik bir değerlendirme imkânı sunmaktadır. Bu modellerin tamamı özellikle MASLD için geliştirilmiş olsa da histolojik referans standart kullanılarak MASLD hastalarında kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Biyobelirteçlerin çoğunluğu, yaşlı ve diyabetik bireylerin fibrozis ilerlemesi açısından daha yüksek risk taşıdığını ve siroza ilerleyen hastalarda trombosit sayısında düşüş ile AST/ALT oranında artış olduğunu gösteren literatürden yararlanarak oluşturulmuştur. Fibrozis 4 indeksi (FIB-4), MASLD fibrozis skoru (MFS) veya NAFLD fibrozis skoru (NFS), AST/trombosit oranı indeksi (APRI), AST/ALT oranı, BARD skoru ve BAAT skoru en yaygın olarak kullanılan invaziv olmayan fibrozis modelleri arasındadır (Tablo 2).<sup>(1,4)</sup>

BARD skoru, BMI, AST/ALT oranı ve diyabet varlığını kullanarak hepatik fibrozisi değerlendiren bir modeldir. BARD skorunun herhangi bir düzeyde fibrozisi belirleme gücü düşüktür ve klinik kullanım açısından sınırlamalar göstermektedir. İleri fibrozisi

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

belirlemedeki performansı diğer fibrozis evrelerine göre daha iyi olsa da, FIB-4 ve MFS gibi modellerle karşılaştırıldığında daha düşük doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir. MASLD hastalarında MASH olup olmadığını ayırt edememekte ve klinik olarak anlamlı sonuçları öngörme gücü, MFS ve APRI'ye kıyasla daha düşüktür. Genel olarak, BARD skoru FIB-4 ve MFS'ye kıyasla daha düşük tanısal doğruluğa sahip olup, klinik pratikte kullanımı sınırlıdır.<sup>(4,9,10)</sup>

FIB-4, başlangıçta HIV/HCV koenfeksiyonunda karaciğer fibrozisini modellemek amacıyla geliştirilmiş olsa da MASLD hastalarında da geniş kapsamlı doğrulama çalışmaları yapılmıştır. FIB-4'ün farklı derecelerde hepatik fibrozisi tanımlamadaki tanısal performansı değişkenlik göstermekle birlikte, ileri fibrozis veya siroz tanısında yüksek doğruluğa sahiptir. Çok merkezli 1904 hastayı içeren bir kohort çalışmasında, FIB-4'ün herhangi bir fibrozisi (fibrozis evresi  $\geq 1$ ) saptamadaki tanısal doğruluğu orta düzeyde bulunmuştur (AUROC değeri 0.72 ve PPV %87). Orta derecede fibrozisi (fibrozis evresi  $\geq 2-4$ ) belirleme konusundaki tanısal doğruluğu benzer olarak bildirilmiştir. Ancak, ileri fibrozisin belirlenmesinde FIB-4'ün tanısal performansı artmıştır (AUROC değeri 0.80). FIB-4'ün PPV'sinin sınırlı olmasına karşın, negatif prediktif değeri %88 gibi yüksek bir oranda olup, bu özellik FIB-4'ün klinik pratiğe entegrasyonunda önemli bir avantaj sağlamaktadır. Bu yüksek negatif prediktif değeri sayesinde, belirgin hastalık riski taşımayan hastaların dışlanmasında etkili bir şekilde kullanılabilir. Bununla birlikte, pozitif prediktif değerinin görece düşük olması nedeniyle, yüksek FIB-4 değerlerine sahip hastalarda ek tanısal testlerin uygulanması gerekmektedir. FIB-4'ün MASH ve MASH olmayan hastaları ayırt etme yeteneği de değerlendirilmiş olup, klinik kullanıma uygun olmayacak düzeyde yetersiz bulunmuştur. Ayrıca, FIB-4 değeri 2.67 veya üzerinde olan hastalarda, karaciğerle ilişkili olaylar (siroza ilerleme, hepatik dekompanseasyon veya karaciğer nakli gereksinimi) ve ölüm açısından sırasıyla 14.6 ve 7'lik bir risk oranı (HR) belirlenmiştir. Son dönemde, FIB-4'ün

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

fibrozis progresyonunu öngörmedeki tanısal gücü, longitudinal biyopsi verilerine sahip NASH-CRN kohortunda değerlendirilmiştir. Başlangıçta ileri fibrozisi olmayan hastalar arasında, FIB-4'ün ileri fibroze progresyonu öngörme konusundaki AUROC değeri 0.81, negatif prediktif değer ise %97 olarak bulunmuştur. Bu analizde yaş, VKİ, hipertansiyon ve dislipidemi gibi değişkenler de hesaba katılmıştır. Bu doğrultuda, klinik uygulamada FIB-4 değişimi (delta FIB-4), fibrozis ilerleme riski taşıyan hastaları belirlemek için kullanılabilir ve bu hasta grubunda ek doğrulayıcı testlerin yapılması, klinik yönetimin optimize edilmesine katkı sağlayabilir.<sup>(3,8,9)</sup>

MASLD Fibrozis Skoru veya NAFLD Fibrozis Skorunun, FIB-4 ile benzer şekilde, minimal ve orta dereceli fibrozisi tespit etme başarısı sınırlıdır. Ancak ileri fibrozisi belirleme performansı daha yüksektir. MASLD Fibrozis Skoru ölüm, karaciğer nakil ihtiyacı ve hepatik dekompanzasyon gibi klinik olarak önemli sonuçları öngörme gücü ile ilgili olumlu sonuçları vardır ve ayrıca ileri fibrozisi dışlamada ve hastaları ileri inceleme için sınıflandırmada etkili bir modeldir, ancak hafif ve orta dereceli fibrozisi belirlemedeki duyarlılığı sınırlıdır.<sup>(3,8)</sup>

AST/ALT oranı, kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer fibrozisini öngörmek amacıyla geliştirilmiş ve daha sonra MASLD hastalarında da doğrulanmıştır. Ancak, tek başına karaciğer fibrozisini saptamadaki başarısı sınırlıdır. Histolojik olarak doğrulanmış MASLD hastalarının alındığı çalışmalarda AST/ALT oranının herhangi bir aşamadaki fibrozisi belirlemedeki tanısal performansı düşük bulunmuştur. Bu nedenle, AST/ALT oranının tek başına kullanımı klinik uygulamada sınırlıdır ve genellikle FIB-4 ve MASLD Fibrozis Skoru gibi diğer non-invaziv fibrozis modellerinin bir parçası olarak değerlendirilir.<sup>(8,9)</sup>

BAAT skorunun herhangi bir fibrozisi belirlemedeki tanısal performansı düşük olmasına rağmen ileri fibrozis veya sirozu belirleme

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

açısından duyarlılığı yüksektir. Bu da BAAT skorunu ileri fibrozis ve siroz için ayırıcı bir model olarak öne çıkarmaktadır. Bununla birlikte, BAAT skoru diğer non-invaziv fibrozis modelleriyle karşılaştırıldığında daha düşük bir tanısal performansla sahiptir. Bu durum, MASLD hastalarında serum aminotransferaz seviyelerinin genellikle düşük olması ve AST değişikliklerinin yetersiz kalmasıyla ilişkilendirilmektedir. Ayrıca BAAT skoru, MASH ve MASH olmayan hastaları ayırt etmede etkisizdir. BAAT skorunun fibrozis progresyonunu ve klinik olarak anlamlı sonuçları öngörme gücü bilinmemektedir. Bu nedenle, klinik pratikte ileri fibrozisi dışlamak için kullanılabilirken, genel kullanım alanı sınırlıdır.<sup>(4,8)</sup>

APRI modeli, siroza ilerleme ve siroz gelişiminin trombosit sayısındaki azalma ve serum AST seviyelerindeki artışla ilişkili olduğu fikrine dayanır. APRI'nin herhangi bir fibrozisi tespit etmedeki tanısal doğruluğu sınırlıdır. Ancak, APRI'nin tanısal doğruluğu ileri fibrozis ve siroz hastalarında önemli ölçüde artmaktadır. APRI modeli BAAT, BARD ve AST/ALT oranına göre ileri fibrozisi tespit etmede daha üstündür, ancak FIB-4 ve MASLD Fibrozis Skoru ile yapılan başa baş karşılaştırmalarda geride kalmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, APRI'nin fibrozis progresyonunu tahmin etme yeteneğini doğrulamıştır. Genel olarak APRI, özellikle ileri fibrozis tespiti ve progresyonunun izlenmesi açısından klinik pratikte değerli bir araçtır, ancak diğer bazı modellerle karşılaştırıldığında sınırlı tanısal doğruluğa sahiptir.<sup>(8,9)</sup>

#### 2.4. Kan Temelli Biyobelirteçler

##### Gelişmiş Karaciğer Fibroz Testi (ELF Testi)

Gelişmiş Karaciğer Fibroz Testi (ELF), fibroz sürecinin biyokimyasal belirteçlerini ölçen bir panel olup, doku metalloproteinaz inhibitörü 1 (TIMP-1), hyalüronik asit ve aminoterminal pro-kollajen III peptidi (PIIINP) düzeylerini değerlendirir. Orta derece ve ileri fibroziste tanısal doğruluğu daha yüksek bulunmuş olup, orta derece fibroziste ELF testinin duyarlılığı %70, özgüllüğü %80 olarak belirlenmiştir. ELF testinin tanısal doğruluğu, klinik ve laboratuvar veri-

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

leriyle desteklendiğinde daha da artmaktadır. Diğer non-invaziv fibrozis testleri gibi ELF’de ileri fibrozis veya siroz tespitinde yeterli performansa sahiptir ve ileri evre MASLD’yi dışlamak amacıyla kullanılabilir.<sup>(3,8)</sup>

#### Cytokeratin-18 (CK-18)

Cytokeratinler, hepatositlerin iskelet yapısını oluşturan keratin içeren proteinlerdir. Apoptoz sırasında, dolaşımdaki CK18 parçalanarak immünoassayler ile tespit edilebilen fragmanlar oluşturur ve bu süreç MASLD’deki karaciğer hasarını yansıtır. Orta-hafif fibrozisi tespit edebildiği ve hem MASH, hem de fibrozis progresyonunu öngörebildiği belirtilmiştir. CK-18’in tanısal doğruluğunu artırmak amacıyla ALT, trombosit, trigliserid, adiponektin ve çözünebilir Fas gibi biyobelirteçlerle kombine edilmiştir. Bu kombinasyonlar içinde CK-18’in çözünebilir Fas ile birleştirilmesi en yüksek tanısal doğruluğu sağlamıştır. Buna yönelik yeni bir skorlama sistemi oluşturulmuştur, ancak bu kombinasyonların doğrulaması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.<sup>(1,8,9)</sup>

#### Omik Yaklaşımı

MASLD’de omik yaklaşımı; genomik, transkriptomik, epigenomik, proteomik, lipidomik ve metabolomik alanlarından türetilen kan biyobelirteçlerini kullanarak, hastaların genetik ekspresyonu, RNA transkript üretimi, genetik modifikasyonları, protein üretim değişiklikleri, yağ asidi türevleri ve metabolizmasını analiz ederek karaciğer fibrozisini tanımlamayı amaçlamaktadır. Bu kapsamda Tip III Prokollajen (PRO-C3), FibroTest® (FT), Hepascore ve Fibrometer en yaygın kullanılan paneller arasında yer almaktadır. PRO-C3, karaciğerde tip III kollajen yıkımı sonucu oluşan bir fragmandır ve özellikle ileri evre fibrozisi olan MASLD hastalarında değerlendirilmektedir. PRO-C3, klinik ve serolojik belirteçlerle birleştirilerek tanısal doğruluğu artırılmaya çalışılmıştır. FIBC3 skoru PRO-C3, yaş, VKİ, tip 2 diyabet varlığı ve trombosit sayısını içeren kombine bir panel olup, ileri evre fibrozis tanısında geliştirilmiş bir

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

performansa sahiptir. ADAPT skoru yaş, diyabet varlığı, PRO-C3 ve trombosit sayısını kullanan ve karaciğer hastalığı ile ilişkili klinik ve metabolik parametreleri içeren bir algoritmadır. ADAPT skorunun tanısallı doğruluğunun APRI, FIB-4 ve NFS gibi invaziv olmayan fibrozis modellerine kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir ancak, MASLD’de fibrozis progresyonunu öngörmeki etkinliği henüz bilinmemektedir.<sup>(1,3,10)</sup>

#### FibroTest®

FibroTest® (FT),  $\alpha$ 2-makroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobulin, total bilirubin ve GGT düzeylerini kullanarak fibrozis varlığını öngören bir testtir. Birçok kohort çalışması FT’nin tanısallı doğruluğunu değerlendirmiştir ancak, ek doğrulayıcı çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>(1,4,8)</sup>

#### Hepascore

Hepascore, kronik karaciğer hastalıklarında fibrozis şiddetini belirlemek amacıyla geliştirilmiş serum temelli bir modeldir. Model, yaş ve cinsiyet gibi klinik değişkenler ile bilirubin, GGT, hyalüronik asit ve  $\alpha$ 2-makroglobulin gibi serum biyobelirteçlerini içermektedir. İleri evre fibrozisi belirlemede etkin bir test olarak kabul görmektedir. Karaciğer hastalıklarına bağlı mortalite ve morbiditeyi öngörme gücü, diğer kronik karaciğer hastalıklarında doğrulanmış olsa da MASLD’deki rolü henüz net değildir.<sup>(4,9)</sup>

#### FibroMeter

FibroMeter; glukoz, AST, ALT, ferritin, trombosit, vücut ağırlığı ve yaş gibi değişkenleri entegre ederek MASLD hastalarında fibrozisi öngören bir paneldir. FibroMeter, fibrozisin taranması ve tanısında yüksek tanısallı performansa sahip olmasına rağmen, fibrozis derecelerini ayırt etme konusunda yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, FibroMeter’in klinik kullanımını desteklemek amacıyla ek doğrulama çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, uzun dönem klinik sonuçları veya fibrozis progresyonunu öngörme konusundaki etkinliği bilinmemektedir.<sup>(4,8)</sup>



### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

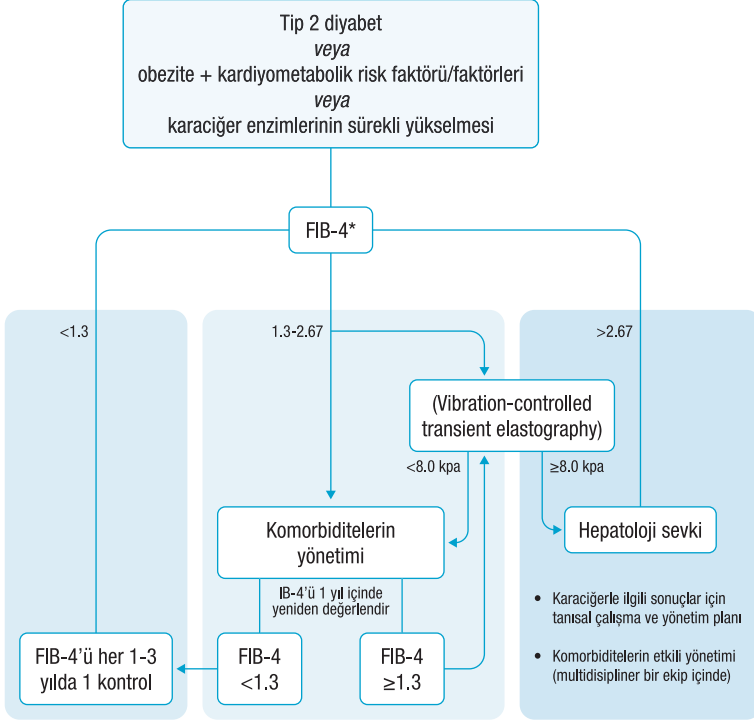
Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği (EASL), Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği (EASD) ve Avrupa Obezite Çalışmaları Derneği (EASO) MASLD yönetimine ilişkin Klinik Uygulama Kılavuzlarına göre; MASLD'li yetişkinlerde, kan testlerinin kombinasyonlarına veya kan testleriyle mekanik özellikleri ve/veya hepatik yağ içeriğini ölçen görüntüleme tekniklerinin kombinasyonlarına dayanan invaziv olmayan skorlar, standart karaciğer enzim testlerinden (ALT ve AST) daha yüksek tanısal doğrulukları nedeniyle fibrozisi tespit etmek için kullanılmalıdır. MASLD'li yetişkinlerde çok adımlı bir yaklaşım önerilir (Şekil 1): İlk olarak, FIB-4 gibi laboratuvar bazlı bir skora kullanılmalıdır. Daha sonra, fibrozisten hala şüpheleniliyorsa veya hasta yüksek risk gruplarındaysa, fibrozis evresini daha da netleştirmek için ikinci adım olarak karaciğer elastografisi gibi görüntüleme teknikleri önerilir. Belirli kollajenle ilişkili kan bileşenlerini ölçen testler (örneğin, ELF testi), ileri evre karaciğer fibrozisinin tespitinde görüntüleme yöntemlerine alternatif olarak kullanılabilir.<sup>(9)</sup>

### 3. SONUÇ

DYKH ve MASLD'nin hızla artan sıklığı ciddi bir endişe kaynağıdır, bu da hastalığın ilerlemesini ve komplikasyonlarını engellemek için erken tanı konulmasının, risklerin doğru şekilde sınıflandırılmasının ve etkili tedavi yöntemlerinin uygulanmasının zorunlu hale geldiğini göstermektedir. Son yıllarda, NAFLD/MAFLD/MASLD tanısında kullanılabilecek, çoklu omik biyobelirteçlerin entegrasyonunu da içeren yeni invaziv olmayan skora sistemleri ve biyobelirteçlerin geliştirilmesi konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Ancak, günümüzde mevcut biyobelirteçlerin hiçbirisi, tanıda altın standart olan karaciğer biyopsisinin yerini alabilecek yeterlilikte değildir. Gelecekte yapılacak çalışmalar, MASLD'yi daha ayrıntılı bir şekilde incelemeli ve invaziv olmayan skora sistemleri ile biyobelirteçlerin klinik kullanımı için hasta alt gruplarını dikkate alacak şekilde tasarlanmalıdır. Ayrıca, daha önce geliştirilen skorların yeni tanı kriterlerine göre doğrulama süreçlerinden geçirilmesi, hastalığın heterojen yapısını göz önünde

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

**Şekil.1:** Metabolik Risk Faktörleri Olan veya SLD'ndan Şüphelenilen Bireylerde İleri Fibrozis ve Karaciğerle İlişkili Sonuçlar İçin Non-Invaziv Değerlendirme Stratejisi<sup>(9)</sup>



bulundurarak geniş bir klinik ve hasta profili yelpazesini kapsayan çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Günümüzde, rutin klinik uygulamalarda mevcut tanı testlerinin ve invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanımı önerilmektedir. Ancak, farklı test kombinasyonlarının tanısal performanslarını karşılaştıran araştırmaların yapılması gerektiği açıktır. Ayrıca, yeni biyolojik belirteçler ve çoklu omik yaklaşımların hastalığın tanı ve takip süreçlerindeki maliyet-etkinlik analizlerinin yapılması da büyük önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, ALT ve AST'nin normal olması yağlı karaciğer hastalığını dışlamaz, yüksek olması steatohepatit veya fibrozis

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

şiddeti ile ilgili bilgi vermez. Ancak FIB-4 gibi çeşitli skorların kullanımı ileri derece fibrozis dışlamada yol gösterici olabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Bril F, et al. Performance of Plasma Biomarkers and Diagnostic Panels for Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020 Feb;43(2):290-297. doi: 10.2337/dc19-1071. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31604692.
2. Ahmadizar F, Younossi ZM. Exploring Biomarkers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Gastroenterol*. 2025 Jan 1;59(1):36-46. doi: 10.1097/MCG.0000000000002079. PMID: 39352015; PMCID: PMC11630663.
3. Ciardullo S, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: Screening, Diagnosis, and Treatment. *J Clin Med*. 2023 Aug 27;12(17):5597. doi: 10.3390/jcm12175597. PMID: 37685664; PMCID: PMC10488336.
4. Hernandez Roman J, Siddiqui MS. The role of noninvasive biomarkers in diagnosis and risk stratification in nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020 Apr 5;3(4):e00127. doi: 10.1002/edm2.127. PMID: 33102796; PMCID: PMC7576290.
5. Zhao Y, et al. Diagnostic performance of novel inflammatory biomarkers based on ratios of laboratory indicators for nonalcoholic fatty liver disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 28;13:981196. doi: 10.3389/fendo.2022.981196. PMID: 36518239; PMCID: PMC9742359.
6. Chan WK, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr*. 2023 Sep 30;32(3):197-213. doi: 10.7570/jomes23052. Epub 2023 Sep 13. PMID: 37700494; PMCID: PMC10583766.
7. Gawrieh S, et al. Neuschwander-Tetri BA, Kowdley K, Kleiner D, Doo E, Tona-scia J, Sanyal A, Chalasani N; NASH Clinical Research Network. Histologic Findings of Advanced Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Who Have Normal Aminotransferase Levels. *Am J Gastroenterol*. 2019 Oct;114(10):1626-1635. doi: 10.14309/ajg.0000000000000388. PMID: 31517638; PMCID: PMC6800246.
8. Abdelhameed F, et al. Non-invasive Scores and Serum Biomarkers for Fatty Liver in the Era of Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A Comprehensive Review From NAFLD to MAFLD and MASLD. *Curr Obes Rep*. 2024 Sep;13(3):510-531. doi: 10.1007/s13679-024-00574-z. Epub 2024 May 29. PMID: 38809396; PMCID: PMC11306269.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Obes Facts*. 2024;17(4):374-444. doi: 10.1159/000539371. Epub

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

2024 Jun 7. Erratum in: *Obes Facts*. 2024;17(6):658. doi: 10.1159/000541386

10. Mikolasevic I, et al. The Accuracy of Serum Biomarkers in the Diagnosis of Steatosis, Fibrosis, and Inflammation in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Comparison to a Liver Biopsy. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Feb 8;58(2):252. doi: 10.3390/medicina58020252. PMID: 35208576; PMCID: PMC8880154.

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

#### GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

##### GİRİŞ

Uzun yıllar boyunca karaciğer biyopsisi metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığında (kısaca yağlı karaciğer hastalığı) ana tanı yöntemi olarak kullanmış olsa da hem hastalığın dünyanın üçte birini etkilemesi nedeniyle hem de işlemin maliyeti, komplikasyonları ve örneklem değişkenliği göz önünde bulundurulduğunda yaygın kullanımı beklenmemelidir. Bu durumlar görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesini şart koşturmaktadır. Görüntüleme yöntemleri yağlı karaciğer hastalığında iki konuda bilgi sağlayabilmektedir: Yağlanma (hepatosteatoz veya steatoz) ve fibrozis. Öte yandan görüntüleme yöntemleri henüz inflamasyon (steatohepatit) konusunda tutarlı ve klinik pratikte yol gösterici bilgi sağlamamaktadır.

#### HEPATOSTEATOZ DEĞERLENDİRMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

##### Ultrasonografi

B-mod ultrasonografi (USG) yaygın, ucuz, hızlı ve pratik bir yöntem olup karaciğerde yağlanma varlığını göstermede ilk tercih edilebilecek yöntemdir. Değerlendirme sağ böbrek parankim ekojenitesi ile karaciğer parankim ekojenitesinin subjektif karşılaştırılmasına dayanmaktadır. Kronik böbrek hastalığı ve buna bağlı böbrek ekojenitesi artışı olmayan bir insanda karaciğer ve böbreğin eş ekojenite göstermesi beklenmektedir. Karaciğerde yağlanma geliştiğinde ise karaciğer ekojenitesi artmaya başlamaktadır. Yağlanma hafif, orta ve ileri olarak 3 gruba ayrılmaktadır:

- Hafif yağlanmada ekojenite artmıştır, ancak portal ven dalları çevresindeki hiperekojeniteler seçilebilmektedir.
- Orta derecede yağlanmada karaciğer ekojenitesi daha da fazla arttığı için portal ven dallarının duvarlarındaki hiperekojeniteler silinmektedir ve morfolojik olarak hepatik ven dallarına benzermektedir.

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

- Ağır derecede yağlanmada ise ekojenitenin ileri derecede artmasına bağlı olarak karaciğerin proba uzak derin bölümleri ve diyafram seçilememektedir.

B-mod USG ile değerlendirmenin en büyük dezavantajı, bazı hastalarda steatoz %20'lere ulaşmadan ultrasonografik bulgu vermediği için erken karaciğer yağlanmasında yanlış negatif sonuç verebilmesidir. Yine obez hastalarda ve parankim ekojenitesi artışına neden olan kronik böbrek hastalarında değerlendirme suboptimaldir. Son olarak da B-mod USG ile hepatosteatoz değerlendirmesinde gözlemciler-arası tekrarlanabilirlik (inter-observer reproducibility) yüksek değildir.

#### BT

Yağlı karaciğerin kontrastsız BT ile değerlendirilmesi karaciğer parankiminin “HU” olarak ifade edilen atenüasyon değerinin belirlenmesine dayanmaktadır. Değerlendirmede karaciğer ve dalak arasındaki atenüasyon farklılığının karşılaştırılması kullanılmaktadır. Normal karaciğerde atenüasyon değeri dalağın atenüasyon değerinden hafif yüksek olup, yağın atenüasyon değeri yumuşak dokudan çok daha düşük olduğundan karaciğer yağlandıkça atenüasyon değeri düşmektedir. B-mod USG'ye benzer şekilde erken dönem yağlanmanın belirlenmesinde BT'nin duyarlılığı düşüktür. Ancak BT'nin en önemli sorunu radyasyon maruziyetidir. USG'ye benzer duyarlılık sunması ve radyasyon maruziyeti nedenleriyle BT, spesifik klinik durumlar haricinde yağlı karaciğer değerlendirmesinde rutin pratik için ideal bir çözüm sunmamaktadır.

#### MR Görüntüleme ve Spektroskopi

MR görüntüleme ve spektroskopi yöntemleri radyasyon maruziyeti olmaması, USG ve BT'nin aksine erken dönem hafif yağlanmayı da gösterebilmeleri ve non-invaziv olmaları ile dikkat çeken yöntemlerdir. Özellikle MR spektroskopi ile elde edilen sonuçların karaciğer biyopsisi ile benzer nitelikte olması, karaciğer yağlan-

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

ması ile ilgili kantitatif bilgi gerektiren klinik araştırmalarda karaciğer biyopsisi yerine kullanılmalarını sağlam ve şu anda standart non-invaziv referans yöntem olarak değerlendirilmektedir. Öte yandan MR'nin USG kadar yaygın olmaması, işlemin maliyeti ve zaman alması nedeniyle ilk basamak değerlendirme yöntemi olarak kullanılması uygun değildir.

#### CAP

CAP, FibroScan® (Echosens™, Paris, Fransa), cihazı probunda bulunan ve USG dalgalarının karaciğerden geçişi sırasında yayılmasını kantitatif olarak ölçen, iyonizan radyasyon maruziyeti içermeyen tek boyutlu bir ultrasonografik yöntemdir. Sonuçlar 100-400 dB/m arasında sayısal olarak ifade edilmektedir. CAP değerleri yağlı karaciğer hastalarında histopatolojik olarak elde edilen hepatosteatoz şiddeti ile anlamlı bir korelasyon göstermektedir. CAP bakım noktasında (point-of-care) klinisyen tarafından değerlendirilebilen bir parametre olup hepatosteatoz tanısında B-mod USG'den daha yüksek duyarlılığa sahiptir. B-mod USG'ye başka bir üstünlüğü ise gözlemciler arası tekrarlanabilirliğinin daha yüksek olmasıdır. En önemli kısıtlılığı cihazın yaygın olmaması ve tek boyutlu bir yöntem olmasından dolayı karaciğere dair bir görüntü elde edilememesi, karaciğerin hangi parçasından veri alındığının kesin olarak tayin edilememesidir.

#### FİBROZİS DEĞERLENDİRMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Yağlı karaciğer hastalığında olumsuz klinik sonuçlar ve mortalite ile en önemli ilişki gösteren faktörün karaciğer fibrozisi olması nedeniyle hepatosteatozu olduğu tespit edilen bir hastada ikinci değerlendirilmesi gereken durum fibrozistir. Tıpkı hepatosteatozda olduğu gibi fibrozis değerlendirmesinde de karaciğer biyopsisi altın standart olmakla birlikte daha önce bahsedilen kısıtlılıklar günlük pratikte kullanımını ciddi anlamda kısıtlamaktadır. Bu kısıtlılıklar fibrozisin hesaplama yöntemleri/-tahmin skorları ve görüntüleme yöntemleri aracılığıyla değeri-

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

dirilmesini sağlayan tekniklerin geliştirilmesine neden olmuştur. Görüntüleme yöntemlerinin tümü elastografik yöntemler olup, temelinde doku sertliğinin ölçümüne dayanmaktadır. Karaciğerde fibrozisin doku sertliğini artırması, histopatolojik fibrozis derecesi ile doku sertliğinin pozitif korelasyon göstermesi sayesinde elastografik görüntüleme yöntemleri rutin pratikte sık kullanılmakta olup karaciğer biyopsisini istisnai durumlarda kullanılan bir yöntem haline getirmiştir. Elastografik yöntemlerin AUROC değerleri histopatolojik fibrozis ilerledikçe artar, yani F3-4 şiddetindeki performansları F1-2'den daha üstündür. Genel olarak elastografi yöntemlerinin performansı hesaplama yöntemleri/tahmin skorlarından daha yüksektir.

#### Titreşim-Kontrollü Geçici Elastografi (Vibration-Controlled Transient Elastography, VCTE)

VCTE, FibroScan® (Echosens™, Paris, Fransa) cihazı probu ile gerçekleştirilen tek boyutlu bir elastografi yöntemidir (Şekil 1). Tıpkı CAP gibi VCTE de klinisyen tarafından bakım noktasında değerlendirilebilen hızlı, tekrarlanabilir ve pahalı olmayan bir yöntemdir. Karaciğer biyopsisi ile değerlendirilen alanın yaklaşık 100 katı büyüklüğünde bir alandaki dalgaların iletim hızının ölçümü, sert dokuda iletimin daha hızlı olması prensibi sonucunda matematiksel hesap ile cihaz tarafından kilopascal (kPa) biriminden sonuç verilmektedir. Sonuçlar biyopside olduğu gibi nihai bir fibrozis evresi vermemekle birlikte histopatolojik fibrozis evreleri ile VCTE sonuçları arasında pozitif bir korelasyon vardır ve yüksek VCTE değerleri ileri seviye fibrozis riski ile ilişkilidir. VCTE'nin kısıtlılıkları arasında en önemlisi doku sertliğinin asit, hepatik venöz basınç, belirgin inflamasyon, kolestaz ve beslenme gibi karaciğer fibrozisi dışında dalgaların iletim hızını etkileyebilecek faktörlerden etkilenmesidir.



### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

**Şekil.1:** Titreşim kontrollü geçici elastografi (VCTE) cihazı. En üstte yer alan kutu fibrozisi, ortada yer alan kutu hepatosteatozu, en altta yer alan kutular ise dalgaların zamana karşı dokudaki derinliğini göstermektedir. *Echosens Telfsiz Görseller.*



#### Nokta Kesme Dalgası Elastografisi (Point shear wave elastography, pSWE) ve 2 Boyutlu Kesme Dalgası Elastografisi (2D-shear wave elastography, 2D-SWE)

Hem pSWE hem de 2D-SWE farklı ticari markalardaki USG cihazları içerisinde yer alan yöntemlerdir. Bu yöntemlerde gerçek zamanlı B-mod görüntüleme yapılırken ROI (region-of-interest) kursorü elastik özellikleri incelenmek istenilen karaciğer parankim alanı üzerine getirilerek kPa cinsinden veriler elde edilir. En önemli avantajları, standart B-mod USG cihazlarının bir parçası olmaları nedeniyle morfolojik karaciğer görüntülenmesine de izin vermeleri ve ölçüm yapılan karaciğer alanının görülebilmesidir. Her iki yöntem de tıpkı VCTE’de olduğu gibi obezite, konjesyon, kolestaz, portal hipertansiyon, beslenme, belirgin inflamasyon gibi faktörlerden etkilenmektedirler.

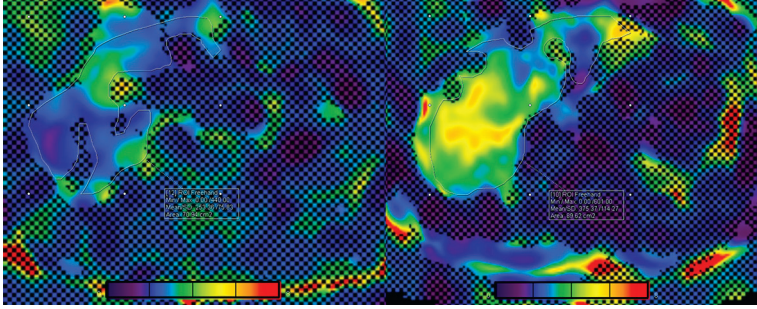
#### MRE

Faz-kontrast bazlı bir MR tekniği olan MRE ölçümü 60 Hz frekansında mekanik dalgalar oluşturulması ve bu dalgaların iletimi sırasında MR görüntülenmesi yapılması esasına dayanmaktadır. En önemli avantajı ölçüm alınan bölge büyüklüğünün hem karaciğer biyopsisi hem de VCTE’ye göre çok daha büyük olması nedeniyle ilerlemiş fibrozisin karaciğeri heterojen tutmasından kaynaklanan örneklem

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

değişkenliğinin önüne geçebilmesidir (Şekil 2). MRE'nin karaciğer fibrozisi için tanısal hassasiyeti skorlama sistemleri ve VCTE'den daha yüksektir. En büyük dezavantajı ise yüksek maliyetli ve zaman alıcı olması, ayrıca metalik implantları olan, kloströfobisi olan ve çok büyük vücuda sahip kişilere uygulanamamasıdır.

**Şekil.2:** Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı tanısı bulunan iki farklı hastanın MR elastografi harita görüntüleri. Soldaki hastanın karaciğer parankim sertlik değerinde hafif artış, sağdaki hastanın karaciğer parankim sertlik değerinde belirgin artış (evre 2-3 fibrozis ile uyumlu) mevcuttur. Prof. Dr. İlkay S. İdilman arşivinden.



#### Kılavuzlar Ne Öneriyor?

2025 ADA kılavuzu diyabeti veya prediyabeti olan hastalarda yağlı karaciğer hastalığı taraması için öncelikle FIB-4 skoru kullanılmasını, eğer sonuç orta/belirsiz veya yüksek risk ile uyumlu ise VCTE yapılarak (veya VCTE yoksa serum bazlı fibrozis testlerinin kullanımını) fibrozis değerlendirmesi yapılmasını önermektedir. 2024 EASL – EASD – EASO ortak kılavuzu tip 2 diyabeti olan hastalarda öncelikle FIB-4 skoru kullanılmasını, FIB-4 skoru orta/belirsiz risk ile uyumlu olan hastalarda VCTE, MRE veya SWE gibi yöntemler kullanılarak fibrozis değerlendirilmesi yapılmasını önermektedir.

#### SONUÇ

Konvansiyonel USG ile steatozis değerlendirilebilir ancak steatohepatit veya fibrozis değerlendirilemez. Fibrozis değerlendirilmesi için elastografik değerlendirme gereklidir.

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

#### KAYNAKLAR

1. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019 Oct 28;25(40):6053-6062. doi: 10.3748/wjg.v25.i40.6053. PMID: 31686762; PMCID: PMC6824276.
2. Chartampilas E. Imaging of nonalcoholic fatty liver disease and its clinical utility. *Hormones (Athens)*. 2018 Mar;17(1):69-81. doi: 10.1007/s42000-018-0012-x. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29858854.
3. Castera L, et al. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019 Apr;156(5):1264-1281.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30660725; PMCID: PMC7505052.
4. Lee DH. Imaging evaluation of non-alcoholic fatty liver disease: focused on quantification. *Clin Mol Hepatol*. 2017 Dec;23(4):290-301. doi: 10.3350/cmh.2017.0042. Epub 2017 Oct 10. PMID: 28994271; PMCID: PMC5760010.
5. Oeda S, et al. Diagnostic Accuracy of FibroScan and Factors Affecting Measurements. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Nov 12;10(11):940. doi: 10.3390/diagnostics10110940. PMID: 33198092; PMCID: PMC7696616.
6. Lee SJ, Kim SU. Noninvasive monitoring of hepatic steatosis: controlled attenuation parameter and magnetic resonance imaging-proton density fat fraction in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun;13(6):523-530. doi: 10.1080/17474124.2019.1608820. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31018719.
7. Yoneda M, et al. Advances in ultrasound elastography for nonalcoholic fatty liver disease. *J Med Ultrason* (2001). 2020 Oct;47(4):521-533. doi: 10.1007/s10396-020-01040-8. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32748075.
8. Tapper EB, Afdhal NH. Vibration-controlled transient elastography: a practical approach to the noninvasive assessment of liver fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015 May;31(3):192-8. PMID: 25730177.
9. Campos-Murguía A, et al. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2020 Oct 21;26(39):5919-5943. doi: 10.3748/wjg.v26.i39.5919. PMID: 33132645; PMCID: PMC7584064.
10. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Curr Pharm Des*. 2018;24(38):4574-4586. doi: 10.2174/1381612825666190117102111. PMID: 30652642.
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(Supplement\_1):S59-S85. PMID: 39651988; PMCID: PMC11635044.
12. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Executive Summary. *Diabetologia*. 2024 Nov;67(11):2375-2392. doi: 10.1007/s00125-024-06196-3. Erratum in: *Diabetologia*. 2024 Nov;67(11):2608. doi: 10.1007/s00125-024-06258-6. PMID: 38869512; PMCID: PMC11519095.

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

#### KARACİĞER BİYOPSİSİNİN ROLÜ

Görüntüleme yöntemleri veya biyopsi ile hepatik steatozun gösterildiği kişilerde en az bir kardiyometabolik risk faktörünün varlığı ile MASLD tanısı konulmaktadır. Tanıda karaciğer biyopsisi altın standart olsa da çoğu durumda gerekli değildir. Ultrasonografi ile tanı konulan hastalarda fibrozisi değerlendirmek için kan testlerine dayalı skorlar ve karaciğer sertliği ölçümleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler tüm karaciğer hakkında bilgi sağlayabilse de dokunun histolojik özelliği net değerlendirilememektedir. Karaciğer biyopsisi, MASH varlığı da dahil olmak üzere mikroskopik özelliklerin (balonlaşma, lobüler inflamasyon, Mallory cisimcikleri, mikroveziküler ve makroveziküler steatoz ve fibrozis evrelemesi gibi) değerlendirilmesinde ve karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin dışlanmasında kullanılmaktadır. Ancak, patolojide MASH bile olsa tedavi değişmeyeceğinden, biyopsiye dair çeşitli kısıtlılıklar göz önünde bulundurulmuş ve biyopsinin hangi hastalara yapılması gerektiğine dair belirli kriterler geliştirilmiştir.

**Tablo.1:** MASLD'de karaciğer biyopsisi yapılması önerilen durumlar

|                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| • Diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması                                            |
| • Yüksek fibrozis riski bulunan hastalarda invaziv olmayan testlerde belirsizlik durumu |
| • Spesifik tedavi alacak hastaların tedavi planlaması                                   |
| • Klinik araştırmalar ve ilaç etkinliğinin değerlendirilmesi                            |

#### Karaciğer Biyopsisinin Kısıtlılıkları

İnvaziv bir işlem olan karaciğer biyopsisinde işleme bağlı kanama ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar, alınan materyalin yetersiz olması, patolojik tanının subjektif olması, maliyetin diğer diagnos-

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

tik testlere göre yüksek olması, sonuç vermenin uzun sürmesi ve sadece örneklenen alanın değerlendirilmesi gibi olumsuz yönler ve kısıtlılıklar vardır.<sup>(3)</sup>

#### Histopatolojik Bulgular ve MASH Tanısı

Karaciğerde %5'ten fazla hepatositte steatoz saptanması histolojik olarak MASLD tanısı koydurmaktadır. MASLD'li hastalarda ayrıca patolojik olarak hepatosit balonlaşması olmadan lobüler veya portal inflamasyonlu steatoz ve inflamasyon olmadan hepatosit balonlaşması ile steatoz da görülebilmektedir.<sup>(4)</sup> Burada özellikle MASH varlığı da değerlendirilmelidir. MASH tanısı için hepatosit balonlaşma dejenerasyonu ve hepatik lobüller inflamasyonla (tipik olarak asiner zone 3'te) ilişkili hepatik steatoz olmalıdır. MASH tanısı için fibrozis gerekli değildir ancak görülebilir. Tablo 2'de MASH'nin patolojik bulguları ayrıntılı olarak yer almaktadır.<sup>(5)</sup>

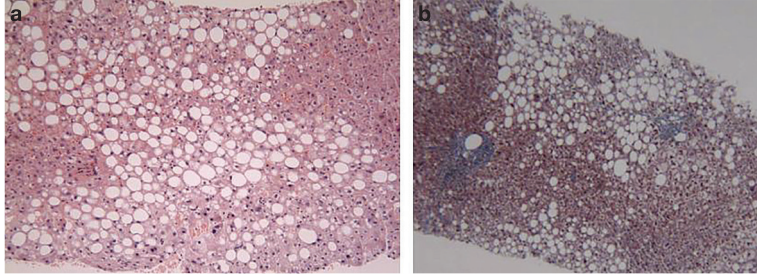
**Tablo.2:** MASH seviye ve evreleme sistemi

| Seviye                  | Tanım                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hafif<br>(1. derece)    | Biyopsinin %66'sına kadar steatoz (çoğunlukla makroveziküler) olabilir, ara sıra balonlaşmış zon 3 hepatositleri görülebilir, dağınık intra-asiner polimorfonükleer hücreler ve intra-asiner lenfositler olabilir, portal kronik inflamasyon yok veya hafif derecede olabilir. |
| Orta<br>(2. derece)     | Herhangi bir derecede steatoz olabilir, hepatositlerin (çoğunlukla zon 3'te) balonlaşması belirgindir, portal ve intra-asiner kronik inflamasyon hafif-orta şiddette olabilir.                                                                                                 |
| Şiddetli<br>(3. derece) | Panasiner steatoz, belirgin balonlaşma ve düzensizlik vardır (özellikle zon 3'te), dağınık polimorfonükleer hücreler ve balonlaşmış hepatositler görülebilir, portal ve kronik inflamasyon hafif-orta şiddette olabilir.                                                       |
| Evre                    | Tanım                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Fibrozis evre 1 (F1)    | Fokal veya yaygın zon 3 peri-sinüzoidal fibrozis                                                                                                                                                                                                                               |
| Fibrozis evre 2 (F2)    | Zon 3 portal fibrozis ile peri-sinüzoidal fibrozis                                                                                                                                                                                                                             |
| Fibrozis evre 3 (F3)    | Zon 3 peri-sinüzoidal fibrozis ve köprüleşme olan portal fibrozis                                                                                                                                                                                                              |

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

Tablo 2'deki MASH patolojik bulgularına ek olarak apoptotik cisimcikler, zon 3 peri-sinüzoidal kollajen birikimi, peri-sinüzoidal fibroz olmadan portal fibrozis, Mallory-Denk cisimcikleri, megamitokondri, periportal hepatositlerde glikojenlenmiş (vakuollü) çekirdekler, lobüler lipogranülomlar, PAS-diyastaz-dirençli Kupffer hücreleri, periportal hepatositleri veya panasiner retikuloendotelial hücreleri içeren hepatik sideroz ve MASH'nin son evre bulgusu olarak tipik makronodüler siroz görülebilmektedir.<sup>(6)</sup> Zon 3'ün sinüzoidleri boyunca ve hepatositlerin etrafında kollajen ve diğer hücre dışı matriks liflerinin birikmesine "chicken wire pattern" denmektedir ve aşağıda Resim 1'de gösterilmiştir.<sup>(7)</sup>

**Resim.1:** (a) Steatoz lezyonları zon 3'te belirginleşmiştir, balonlaşma ve lobüler inflamasyon görülmektedir. (b) Steatohepatitdeki fibrozisin erken evre bulgusu olan "chicken wire pattern" yani zon 3'te peri-sinüzoidal kollajen birikimi görülmektedir.



#### Sonuç

Tanı için rutinde karaciğer biyopsisi gerekli değildir. Öte yandan laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile tanısal belirsizlik yaşanan hastalarda ayırıcı tanı yapılması amacıyla kullanılabilir.

#### KAYNAKLAR

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol. 2024 Sep;81(3):492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031. Epub 2024 Jun 7. PMID: 38851997.

### 3. TANI VE DEĞERLENDİRME

2. Nalbantoglu IL, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 21;20(27):9026-37. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.9026. PMID: 25083076; PMCID: PMC4112884.
3. Arab JP, et al. The Evolving Role of Liver Biopsy in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Hepatol*. 2018 Oct 16;17(6):899-902. doi: 10.5604/01.3001.0012.7188. PMID: 30600304.
4. Brunt EM, et al. American Association for the Study of Liver Diseases NASH Task Force. NAFLD: Reporting Histologic Findings in Clinical Practice. *Hepatology*. 2021 May;73(5):2028-2038. doi: 10.1002/hep.31599. PMID: 33111374.
5. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis*. 2012 Feb;32(1):3-13. doi: 10.1055/s-0032-1306421. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22418883.
6. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2010 Nov 14;16(42):5286-96. doi: 10.3748/wjg.v16.i42.5286. PMID: 21072891; PMCID: PMC2980677.
7. Brunt EM. Pathology of fatty liver disease. *Mod Pathol*. 2007 Feb;20 Suppl 1:S40-8. doi: 10.1038/modpathol.3800680. PMID: 17486051.



## 4. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE DOĞAL SEYRİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE İLERLEME SÜREÇLERİ

### DYKH'YE BAĞLI MASH, FİBROZİS VE SİROZ

#### GİRİŞ

DKH, T2DM hastalarında sık görülen metabolik bir hastalıktır. Karaciğerde yağ birikimi ile başlayan bu süreç, inflamasyon, fibrozis ve ileri evrelerde siroza dönüşebilir. MASH, DKH'nin ilerlemiş bir formudur ve karaciğer hasarına yol açan inflamatuvar yanıtın devreye girmesiyle ortaya çıkar. Eğer MASH uygun şekilde tedavi edilmezse, fibrozis ve sonunda siroz gelişme riski artar.<sup>(1)</sup>

Bu kısımda DKH'ye bağlı MASH'in fibrozis ve siroza ilerleme mekanizmaları, risk faktörleri, tanı yöntemleri ve tedavi seçenekleri detaylı bir şekilde ele alınacaktır.

#### 1. DHK'de MASH'in Rolü

##### 1.1. MASH'in Patogenezi

DKH'ye bağlı MASH, karaciğer hücrelerinde yağ birikimi, inflamasyon ve hepatosit ölümü ile karakterizedir. Bu süreç aşağıdaki mekanizmalarla ilerler:

#### A) IR

IR, MASH'in temel patogenetik faktörlerinden biridir. Karaciğerde insülin sinyalizasyonundaki bozulma, hepatositlerin normal metabolik süreçlerini yerine getirmesini engeller ve metabolik dengesizliklere yol açar. Bu süreç birkaç temel mekanizma üzerinden ilerler:

- Hepatik glukoneogenez ve Lipogenez Artışı: İnsülin, normal şartlarda hepatik glukoneogenez baskılar ve lipogenez düzenler. Ancak insülin direnci geliştiğinde, PI3K - Akt yolu üzerindeki sinyalizasyon zayıflar ve bunun sonucunda FOXO1 aktivasyonu artar. Bu durum, hepatik glukoneogenezin artmasına ve hiperglisemiye neden olur.<sup>(2)</sup>
- SREBP-1c Aktivasyonu: IR'nde SREBP-1c aktivitesi artar ve bu durum DNL hızlandırır. Karaciğerde aşırı lipid üretimi, TG birikimini artırarak hepatositlerde yağlanmaya yol açar.<sup>(3)</sup>



## 4. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE DOĞAL SEYRİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE İLERLEME SÜREÇLERİ

- Serbest Yağ Asitleri (SYA) Metabolizması ve Lipotoksisite: IR, adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını artırır. Artan SYA seviyesi, hepatositlere aşırı yük bindirerek lipotoksisteye neden olur. SYA birikimi, mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna ve ROS üretiminin artmasına yol açarak oksidatif stresi artırır.<sup>(4)</sup>
- Mitokondriyal Disfonksiyon: IR, mitokondrilerin enerji üretim kapasitesini bozar. Oksidatif fosforilasyon sürecinde aksama meydana gelir ve bu durum ROS üretimini artırarak hepatosit hasarına neden olur. Hasarlı mitokondriler, inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesine ve hepatosit apoptozuna yol açar.<sup>(5)</sup>
- ER Stresi: IR, ER stresine neden olarak protein yanlış katlanmasını ve inflamatuvar sinyallerin (örn. JNK ve NF- $\kappa$ B yolları) aktivasyonunu artırır. Bu süreç, inflamasyonu tetikleyerek MASH'in ilerlemesini hızlandırır.<sup>(6)</sup>
- Bağışıklık Hücre Aktivasyonu: Hepatositlerdeki metabolik bozukluklar, Kupffer hücreleri ve makrofajlarını aktive ederek inflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ) salınımına neden olur. Bu inflamatuvar yanıt, hepatosit hasarını artırarak fibrotik süreçleri başlatır.<sup>(7)</sup>
- Mikrobiyota Değişiklikleri ve Bağırsak- Karaciğer Eksen: IR olan hastalarda bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler görülür. Artan lipopolisakkarit (LPS) üretimi, TLR4 yolunu aktive ederek inflamasyonu artırır ve karaciğer hasarına katkıda bulunur.<sup>(8)</sup>

Bu süreçlerin sonucunda, hepatositlerde steatoz, inflamasyon ve hücre ölümü meydana gelir. Eğer bu süreç devam ederse, MASH ilerleyerek fibrozis ve siroza dönüşebilir.

### B) Lipotoksisite

Lipotoksisite, serbest yağ asitlerinin (SYA) aşırı birikimi nedeniyle hepatositlerde meydana gelen toksik etkileri tanımlayan bir terimdir. Diyabetik hastalarda insülin direnci, adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını artırır ve hepatositlerde aşırı lipid yüküne neden olur.<sup>(2)</sup>

## 4. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE DOĞAL SEYRİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE İLERLEME SÜREÇLERİ

Bu süreç şu mekanizmalar üzerinden ilerler:

- Mitokondriyal Disfonksiyon: Artan serbest yağ asitleri, mitokondrilerde aşırı oksidatif stres yaratır. Bu durum, mitokondriyal membran potansiyelinde azalmaya ve ATP üretiminde düşüşe neden olur. Mitokondrilerin bu bozukluğu, ROS üretimini artırarak hepatosit hasarına yol açar.<sup>(4)</sup>
- ER Stresi: Fazla lipid yükü, ER’de protein katlanma süreçlerini bozarak hücresel stres tepkisini aktive eder. Protein yanlış katlanması, inflamasyonun ve hücre ölümünün tetiklenmesine neden olur.<sup>(5)</sup>
- Hücre Zarı Hasarı: Serbest yağ asitleri, hepatosit zarlarında birikerek hücresel membran bütünlüğünü bozar. Bu durum lipid peroksidasyonu ve hücre içi kalsiyum dengesizliği gibi toksik etkilere neden olur.<sup>(9)</sup>
- İnflamatuar Yanıtın Aktivasyonu: Lipotoksisite, NF- $\kappa$ B ve c-JNK gibi inflammatuar yolları aktive eder. Bu yolların uyarılması, TNF- $\alpha$ , interlökin-6 (IL-6) ve IL-1 $\beta$  gibi sitokinlerin salınımını artırır.<sup>(6)</sup>
- Lipit Aracılı DNA Hasarı: Serbest yağ asitleri, hücre çekirdeğinde DNA hasarına neden olarak, hücre döngüsünü bozabilir ve hepatositlerin ölümüne katkıda bulunabilir.<sup>(10)</sup>
- Hepatosit Apoptozu ve Nekrozu: Yüksek serbest yağ asidi seviyeleri, hepatositlerin programlı hücre ölümü (apoptoz) mekanizmalarını tetikler. Bcl-2 ailesi proteinleri ve kaspaz aktivasyonu, apoptotik süreçleri hızlandırarak hepatosit kaybına yol açar. Bunun sonucunda nekrotik hücreler açığa çıkarak karaciğerde inflamasyonu artırır ve fibrozis sürecini başlatır.<sup>(7)</sup>
- Stellat Hücre Aktivasyonu ve Fibrozis: Lipotoksisite, HSC aktive ederek fibröz doku oluşumunu teşvik eder. ROS ve inflammatuar mediyatörlerin etkisiyle HSC’ler kollajen üretimini artırarak karaciğer fibrozuna yol açar.<sup>(8)</sup>
- İnflamatuar Yanıtın Artışı: Serbest yağ asitleri ve oksidatif stres, TLR ve inflammatuar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ) aktivasyonunu artırır. Kupffer hücreleri (karaciğerde yerleşik makrofajlar),

## 4. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE DOĞAL SEYRİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE İLERLEME SÜREÇLERİ

inflamatuvar yanıtı başlatarak hepatosit hasarını hızlandırır. Bu süreç, NLRP3 inflamazomu gibi moleküler komplekslerin aktivasyonu ile inflamasyonu daha da şiddetlendirir.<sup>(8)</sup>

- Bağıışıklık Sistemi Aktivasyonu: Doğal ve adaptif bağıışıklık sistemleri, MASH patogeneğinde önemli rol oynar. Makrofajlar, CD8+ T hücreleri ve NK hücreleri, hasarlı hepatositleri hedef alarak inflamasyonu artırır ve fibrotik süreci başlatır.

MASH, tedavi edilmediğinde fibrozis gelişimiyle ilerleyerek ciddi komplikasyonlara yol açabilir.

## 2. MASH'E BAĞLI FİBROZİS GELİŞİMİ

### 2.1. Fibrozis Patogenezi

Karaciğer fibrozisi, kronik hasara yanıt olarak gelişen patolojik bir yara iyileşme sürecidir. Normalde karaciğer, hasar gördüğünde yenilenme kapasitesine sahiptir. Ancak tekrarlayan veya sürekli devam eden hasarlar sonucunda anormal hücresel yanıtlar ortaya çıkar ve bu durum ECM birikimine yol açar. Fibrozis ilerledikçe, siroz ve karaciğer yetmezliği gibi geri dönüşümsüz hasarlar meydana gelebilir.<sup>(11)</sup> Karaciğer fibrozisinde Kupffer hücre aktivasyonu, Transforming Growth TGF- $\beta$  aktivasyonu, MMP ve doku inhibitörleri (TIMP) dengesi, hipoksi ve anjiyogenez ile epigenetik faktörler gibi birçok mekanizma rol oynamaktadır.<sup>(12)</sup>

Fibrozis gelişiminde şu mekanizmalar etkilidir:

### A) Kupffer Hücre Aktivasyonu

Kupffer hücreleri, karaciğerin yerleşik makrofajlarıdır ve immün yanıtın temel bileşenlerinden biridir. Karaciğer hasarına yanıt olarak proinflamatuvar sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) ve kemokinler salgırlarlar.<sup>(13)</sup> Bu süreç şu aşamalardan oluşur:

- Kupffer hücreleri, bağıırsak kaynaklı LPS ve hücresel döküntüleri algılar ve inflamatuvar yanıt başlatır.
- ROS üreterek oksidatif stresi artırır ve hepatosit hasarını tetikler.

## 4. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE DOĞAL SEYRİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE İLERLEME SÜREÇLERİ

- HSC TGF- $\beta$  ve PDGF aracılığıyla aktive eder.<sup>(14)</sup> Bu süreç, karaciğerde fibrotik yanıtın başlamasında kritik bir rol oynar.

### B) Transforming Growth Factor-beta (TGF- $\beta$ ) Aktivasyonu

TGF- $\beta$ , karaciğer fibrojenезinin ana düzenleyicilerinden biridir. Özellikle TGF- $\beta$ 1, fibrozis gelişiminde en önemli izoformdur ve şu yollarla etki eder.<sup>(15)</sup>

- HSC aracılığıyla ekstraselüler matriks proteinlerinin (kollajen I, III, IV) sentezini artırır.
- Smad sinyal yolu üzerinden fibrojenik gen ekspresyonunu tetikler.<sup>(16)</sup>
- MMP inhibe eder, böylece ECM birikimi artar.

TGF- $\beta$  aktivasyonu, fibrozisin ilerlemesinde anahtar bir faktör olup, bu sürecin hedeflenmesi antifibrotik tedaviler için büyük önem taşımaktadır.<sup>(17)</sup>

### C) Matris Metalloproteinaz (MMP) ve Doku İnhibitörleri (TIMP) Dengesi

Karaciğerde fibrozisin ilerlemesi, MMP ve TIMP arasındaki denge- nin bozulması ile yakından ilişkilidir. MMP'ler, ECM'nin yıkımını sağlayan proteazlardır. TIMP'ler ise bu enzimleri inhibe ederek ECM yıkımını sınırlar. Fibrozis sürecinde şu değişiklikler gözlenir.<sup>(18)</sup>

- MMP ekspresyonu azalır ve ECM yıkımı yavaşlar.
- TIMP-1 ve TIMP-2 seviyeleri artar, bu da ECM birikimini hızlandırır.<sup>(19)</sup>
- Kollajen ve fibronektin gibi ECM bileşenleri aşırı birikerek fibrotik nodüllerin oluşmasına neden olur. Bu mekanizmalar, fibrozisin geri dönüşsüz hale gelmesinde önemli rol oynar.<sup>(20)</sup>

### D) Hipoksi ve Anjiyogenez

Fibrozis ilerledikçe karaciğerde mikrovasküler değişiklikler meydana gelir. Sinüzoidal endotel hücrelerinin disfonksiyonu, hepatositlere oksijen ulaşımını kısıtlar ve hipoksi oluşumuna neden olur.<sup>(21)</sup> Hipoksi şu yollarla fibrozisi teşvik eder:

## 4. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE DOĞAL SEYRİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE İLERLEME SÜREÇLERİ

- HIF-1 $\alpha$  \*\*aktivasyonu artar ve anjiyogenez mekanizmaları tetiklenir.<sup>(22)</sup>
- VEGF artışı, patolojik damar oluşumunu hızlandırır.
- Bu yeni damarlar, düzensiz ve sızdıran yapılar oluşturur, inflamasyonu artırır ve fibrojenezi hızlandırır.<sup>(23)</sup> Bu süreç, fibrotik dokunun ilerlemesine katkıda bulunur ve fibrozisin geri dönüşünü zorlaştırır.

### E) Epigenetik Faktörler

Epigenetik değişiklikler, gen ekspresyonunu DNA dizisini değiştirmeden modüle eden faktörlerdir. Fibrozis gelişiminde DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lar önemli roller oynar.<sup>(24)</sup>

- DNA metilasyonu: Fibrotik genlerin promotor bölgelerinde hipermetilasyon oluşur ve fibrojenik gen ekspresyonu artar.<sup>(25)</sup>
- Histon modifikasyonları: H3K9 ve H3K27 metilasyonu, fibrozisi ilerleten genlerin susturulmasını engeller.
- miRNA'lar: miR-21 gibi bazı miRNA'lar, fibrojenik sinyal yollarını aktive eder ve fibrozisin ilerlemesine katkıda bulunur.<sup>(26)</sup>

Bu epigenetik mekanizmalar, fibrozisin kalıcı hale gelmesine neden olabilir.

## 3. FİBROZİSTEN SİROZA GEÇİŞ

### 3.1. Sirozun Tanımı ve Patogenezi

#### Tanım

Siroz, kronik karaciğer hastalığının ilerlemiş bir formu olup, karaciğerin normal anatomik yapısının bozulması, fibrozis (bağ dokusu artışı) ve rejeneratif nodüllerin oluşumu ile karakterizedir.<sup>(27)</sup> Hastalık ilerledikçe, hepatosit kaybı, mikrovasküler değişiklikler ve karaciğer fonksiyonlarının bozulması meydana gelir.<sup>(11)</sup> Genellikle alkol tüketimi, viral hepatitler (özellikle hepatit B ve C), NAFLD ve otoimmün bozukluklar gibi nedenlere bağlı olarak gelişir.<sup>(28)</sup> Siroz, genellikle asemptomatik başlayıp

## 4. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE DOĞAL SEYRİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE İLERLEME SÜREÇLERİ

zamanla portal hipertansiyon, hepatik yetmezlik ve HCC gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir.<sup>(29)</sup>

### Patogenez

Sirozun patogenezi, karmaşık ve çok faktörlü bir süreçtir. En önemli mekanizmalar fibrojenesis (fibrozis oluşumu), inflamasyon, hepatosit ölümü ve vasküler değişikliklerdir.<sup>(30)</sup>

#### A) Fibrojenesis ve Ekstraselüler Matriks (ECM) Birikimi

Sirozun en önemli özelliği, karaciğerde aşırı miktarda fibrozis gelişmesidir. Fibrojenesis, ekstraselüler matriks proteinlerinin anormal birikimi ile karakterizedir ve en büyük rolü HSC oynar.<sup>(31)</sup> Karaciğer hasarı meydana geldiğinde, stellat hücreleri aktivasyon sürecine girerek fibrojenik myofibroblastlara dönüşür ve tip I ile tip III kollajen gibi ECM bileşenlerini aşırı miktarda üretir.<sup>(32)</sup>

TGF- $\beta$  ve PDGF gibi sitokinler, HSC aktivasyonunu tetikleyerek fibrozisi hızlandırır.<sup>(33)</sup> Ayrıca, MMP ve onların inhibitörleri (TIMP) arasındaki dengesizlik, ECM birikimini daha da artırır.<sup>(20)</sup>

#### B) İnflamasyon ve Hepatosit Hasarı

Sirozun gelişiminde kronik inflamasyon önemli bir faktördür. Karaciğer hasarı sırasında TNF- $\alpha$ , IL-6 ve diğer proinflamatuvar sitokinler üretilerek inflamasyonun devam etmesine neden olur.<sup>(34)</sup> Hepatosit ölümü, nekroz veya apoptoz yoluyla gerçekleşebilir. Apoptoz sırasında salınan hücresel bileşenler, inflamatuvar hücrelerin göçünü tetikleyerek bağışıklık yanıtını artırır ve HSC aktivasyonunu destekler.<sup>(35)</sup>

#### C) Vasküler Değişiklikler ve Portal Hipertansiyon

Fibrojenesis süreci, sinüzoidlerin daralmasına ve intrahepatik vasküler direnç artışına neden olur. Bunun sonucunda portal hipertansiyon gelişir ve gastrointestinal sistemde kan dolaşımı değişerek varis oluşumu, asit ve splenomegali gibi komplikasyonlara yol açar.<sup>(36)</sup>

## 4. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE DOĞAL SEYRİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE İLERLEME SÜREÇLERİ

NO üretiminin azalması ve endotel disfonksiyonu, intrahepatik vasküler tonusu artırarak sirozun ilerlemesine katkıda bulunur.<sup>(37)</sup>

### D) Karaciğer Rejenerasyonu ve Nodül Oluşumu

Hepatosit kaybı meydana geldiğinde, karaciğer hücreleri rejeneratif yanıt verir. Ancak bu süreç düzensiz olduğu için rejeneratif nodüller oluşur. Bu nodüller, kan akışını bozarak hepatik fonksiyon kaybını hızlandırır.<sup>(38)</sup>

Sonuç olarak, siroz çok yönlü bir hastalıktır ve temel mekanizmalar arasında fibrozis gelişimi, inflamasyon, vasküler değişiklikler ve rejeneratif süreçler bulunur. Patogenezin anlaşılması, yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesine yardımcı olabilir.

## 4. KLİNİK

### A) Sirozun Hepatosellüler Yetersizliğe Bağlı Klinik Bulguları

Siroz, ilerleyici karaciğer fibrozisi ve rejeneratif nodüllerin oluşumu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Bu hastalık, hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyon olmak üzere iki ana mekanizma ile sistemik etkiler oluşturur. Hepatosellüler yetersizlik, karaciğerin fonksiyonlarını yerine getirememesi sonucu ortaya çıkan metabolik, hormonal ve immünolojik bozukluklarla kendini gösterir.<sup>(28)</sup>

### Sarılık (ikter)

Karaciğerin bilirubin metabolizmasındaki bozuklukları nedeniyle, bilirubin kanda birikir ve sarılık (ikter) gelişir. Sarılık, en sık göz skleralarında ve deride sarı renk değişimi olarak belirginleşir. Total bilirubin seviyesinin 2-3 mg/dL üzerine çıkmasıyla klinik olarak fark edilir hale gelir.<sup>(39)</sup>

### Hipoalbuminemi ve Ödem

Karaciğer, albümin sentezinin ana merkezidir. Hepatosit fonksiyonlarının azalmasıyla birlikte albümin üretimi düşer, bu da plazma onkotik basıncının azalmasına ve sıvının interstisyel alana kaçmasına neden olur. Sonuç olarak, siroz hastalarında:

## 4. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE DOĞAL SEYRİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE İLERLEME SÜREÇLERİ

- Alt ekstremitelerde ödem,
- Assit (karın boşluğunda sıvı birikimi),
- Genel vücut ödemi (anazarka) görülebilir.<sup>(40)</sup>

### Pıhtılaşma Bozuklukları

Karaciğer, pıhtılaşma faktörlerinin (fibrinojen, protrombin, faktör V, VII, IX ve X) üretiminde önemli bir rol oynar. Hepatosellüler yetersizlik sonucu bu faktörlerin eksikliği kanama eğilimini artırır. Hastalarda:

- Ciltte kolay morarma (ekimozlar),
- Diş eti ve burun kanamaları (epistaksis),
- Gastrointestinal kanamalar (melena, hematemez) görülebilir.<sup>(19)</sup>

### Hipoglisemi

Karaciğer, glukoneogenez ve glikojenoliz yoluyla kan şekerini düzenler. Siroz ilerlediğinde, glikojen depoları tükenir ve hepatik glukoneogenez bozulur, bu da hipoglisemi ataklarına neden olabilir. Hipoglisemi, şu semptomlarla kendini gösterebilir:

- Halsizlik ve baş dönmesi,
- Bilinç değişiklikleri,
- Terleme ve çarpıntı<sup>(41)</sup>

### Hepatik Ensefalopati (HE)

Hepatositlerin detoksifikasyon fonksiyonunun bozulması sonucu, bağırsaklardan emilen amonyak ve diğer toksinler dolaşıma girerek beyine ulaşır. Bu durum hepatal ensefalopati (HE) olarak adlandırılır. Klinik bulgular şunlardır:

- Bilinç bulanıklığı ve unutkanlık,
- Uyku düzensizlikleri,
- El titremesi (asteriksiz),
- Şiddetli vakalarda koma gelişimi<sup>(42)</sup>

### Kilo Kaybı ve Kas Kütlesinde Azalma (Sarkopeni)

Karaciğerin protein sentezi ve besin metabolizması bozulduğunda kronik malnütrisyon gelişir. Siroz hastalarında sık görülen



## 4. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE DOĞAL SEYRİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE İLERLEME SÜREÇLERİ

belirtiler şunlardır:

- Kas kütleğinde azalma (sarkopeni),
- Kilo kaybı ve iştahsızlık,
- Genel güçsüzlük ve yorgunluk<sup>(40)</sup>

### Endokrin Bozukluklar

Karaciğer, hormon metabolizmasında önemli bir rol oynar. Hepatosellüler yetersizlik sonucu hem erkeklerde hem de kadınlarda hormonal değişiklikler görülür.<sup>(43)</sup>

- Erkeklerde:
  - Hipogonadizm (testosteron seviyelerinde düşüş)
  - Jinekomasti (meme büyümesi)
  - Libido kaybı ve erektil disfonksiyon
- Kadınlarda:
  - Menstrüel düzensizlikler
  - İnfertilite

Ayrıca, insülin metabolizmasındaki bozulmalar nedeniyle insülin direnci ve diyabet de gelişebilir.<sup>(44)</sup>

### Bağışıklık Yetmezliği ve Enfeksiyonlara Yatkınlık

Karaciğer, immün sistem bileşenleri olan kompleman proteinleri ve akut faz reaktanlarını üretir. Sirozda immün yetmezlik geliştiğinde:

- Sık sık tekrarlayan enfeksiyonlar (zatürre, idrar yolu enfeksiyonları, sepsis),
- Spontan bakteriyel peritonit (SBP),
- Yavaş yara iyileşmesi görülür.<sup>(45)</sup>

### Palmar Eritem ve Spider Angiomalar

Siroz hastalarında östrojenin yıkımının azalması nedeniyle vasküler değişiklikler oluşur:

- Palmar eritem: Avuç içlerinde kırmızı renk değişiklikleri.
- Spider angiomalar: Gövdede, yüzde ve boyunda belirginleşen damar genişlemeleri<sup>(46)</sup>

## 4. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE DOĞAL SEYRİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE İLERLEME SÜREÇLERİ

### B) Portal Hipertansiyonun Sonuçları ve Vasküler Komplikasyonları

Hepatosellüler yetersizlik genellikle portal hipertansiyon ile birlikte ilerler. Portal hipertansiyona bağlı gelişen bulgular şunlardır:

#### 1. Varis Gelişimi ve Varis Kanamaları

Portal basınç arttıkça, kan alternatif dolaşım yollarına yönelerek özofagus, mide ve rektal varislerin oluşmasına neden olur.<sup>(29)</sup> Özofagus varisleri, en ciddi komplikasyonlardan biridir ve portal hipertansif hastaların %30-40'ında görülür. Bu varislerin yırtılması, ciddi gastrointestinal kanamalara ve yüksek mortalite oranına yol açabilir.<sup>(47)</sup>

Mide varisleri de ciddi kanama riski taşır ve gastrik varis kanamaları, özofagus varislerine kıyasla daha zorlu tedavi gerektirir. Rektal varisler ise genellikle asemptomatiktir ancak ciddi vakalarda rektal kanamaya neden olabilir.<sup>(48)</sup>

#### 2. Splenomegali ve Hipersplenizm

Portal hipertansiyon, dalağın venöz konjesyonuna neden olarak splenomegaliye yol açar. Splenomegali sonucu, dalaktaki kan göllenmesi trombositopeni, anemi ve lökopeni (hipersplenizm) ile sonuçlanır.<sup>(49)</sup>

Splenomegali, hastaların bağışıklık sistemini de olumsuz etkileyerek enfeksiyonlara karşı savunmayı azaltır. Hipersplenizm ilerlediğinde, kan transfüzyonlarına veya splenektomiye ihtiyaç duyulabilir.

#### 3. Assit ve Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP)

Portal hipertansiyonun en yaygın komplikasyonlarından biri assit gelişimidir. Splanknik vazodilatasyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonuna neden olur ve renal sodyum ile su retansiyonunu artırarak karın boşluğunda sıvı birikmesine yol açar.<sup>(50)</sup>

## 4. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE DOĞAL SEYRİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE İLERLEME SÜREÇLERİ

Assit, enfeksiyon açısından yüksek risk taşır ve spontan bakteriyel peritonit (SBP) gibi ciddi bir duruma yol açabilir. SBP, karın içi sıvının spontan enfekte olmasıdır ve tedavi edilmezse sepsis ve organ yetmezliği ile sonuçlanabilir.<sup>(51)</sup>

### 4. Hepatorenal Sendrom (HRS)

Portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliğinin ilerlemesiyle böbrek fonksiyonları bozulur ve hepatorenal sendrom (HRS) gelişir. Azalmış renal perfüzyon ve vazokonstriksiyon, böbrek fonksiyonlarını ciddi şekilde etkileyerek akut böbrek yetmezliğine neden olabilir.<sup>(49)</sup>

### 5. Hepatik Ensefalopati (HE)

Portal hipertansiyon nedeniyle gelişen kollateral damarlar, bağırsak kaynaklı toksinlerin karaciğerde detoksifiye edilmeden sistemik dolaşıma geçmesine neden olur. Amonyak gibi nörotoksik maddeler, beyne ulaşarak hepatal ensefalopati olarak bilinen nörolojik bozukluğa yol açar.<sup>(41)</sup> HE, hastalarda bilinç bulanıklığı, hafıza kaybı, motor bozukluklar ve hatta koma ile seyredebilir. Ensefalopatinin ilerleyen evrelerinde hastalar yoğun bakım gerektiren ciddi nörolojik komplikasyonlar yaşayabilir.<sup>(42)</sup>

## 5. TANI YÖNTEMLERİ

Karaciğer sirozu, kronik karaciğer hastalığının son evresi olup, hepatosit kaybı, rejeneratif nodüller ve fibrozis ile karakterizedir. Sirozun tanısı, klinik bulguların yanı sıra biyokimyasal testler ve görüntüleme yöntemleri ile konulmaktadır.<sup>(52)</sup> Günümüzde erken tanı, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve komplikasyonları önlemek açısından kritik öneme sahiptir.<sup>(53)</sup>

### 5.1 Biyokimyasal Testler

Karaciğer fonksiyon testleri ve diğer biyokimyasal belirteçler, siroz tanısında önemli bilgiler sağlar. Temel biyokimyasal testler şunlardır:

## 4. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE DOĞAL SEYRİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE İLERLEME SÜREÇLERİ

### a) Hepatoselüler Hasar Belirteçleri

- AST ve ALT: Karaciğer hasarını gösteren temel enzimlerdir. AST/ALT oranının 1'in üzerinde olması, alkolik karaciğer hastalığında siroz açısından anlamlı olabilir.<sup>(54)</sup>
- LDH: Karaciğer hücre yıkımının bir göstergesidir.
- GLDH: Mitokondriyal bir enzim olup, ileri evre hepatoselüler hasarın bir belirteçidir.<sup>(55)</sup>

### b) Kolestaz Belirteçleri

- ALP ve GGT: Safra akışındaki bozulmayı gösterir ve biliyer sirozun tanısında kullanılır.<sup>(56)</sup>
- Total ve direkt bilirubin: Artışı, ileri evre sirozda hepatoselüler disfonksiyonun göstergesidir.<sup>(28)</sup>

### c) Sentetik Fonksiyon Testleri

- Albumin: Karaciğerin protein sentez kapasitesini gösterir. Sirozda albumin seviyesi düşer.
- PT, INR: Karaciğerin pıhtılaşma faktörlerini üretme yetisini gösterir. PT ve INR'nin uzaması sirozun ilerlediğini gösterir.<sup>(19)</sup>
- Kolesterol: Karaciğerin sentezlediği bir lipiddir ve ileri evre sirozda azalır.<sup>(57)</sup>

### d) Fibrozis ve Siroz Belirteçleri

- Hyaluronik asit, laminin, Tip IV kollajen: Karaciğer fibrozisinin belirteçleridir.<sup>(58)</sup>
- Trombosit sayısı: Portal hipertansiyon gelişimine bağlı olarak düşük trombosit seviyesi sirozun önemli göstergelerindendir.

### e) Spesifik Testler

- Serum amonyak düzeyi: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda hepatik ensefalopati gelişimini gösterebilir.

## 5.2. Görüntüleme Teknikleri

Biyokimyasal testler siroz açısından şüphe uyandırır da kesin tanı için görüntüleme yöntemleri gereklidir.<sup>(59)</sup>

## 4. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE DOĞAL SEYRİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE İLERLEME SÜREÇLERİ

### a) Ultrasonografi

- İlk tercih edilen görüntüleme yöntemidir.
- Karaciğerin boyutu, ekosu, yüzey düzensizlikleri ve dalak büyüklüğü değerlendirilir.
- Doppler ultrason, portal hipertansiyonun varlığını tespit etmek için kullanılır.

### b) Elastografi

Elastografi, karaciğerin sertliğini ölçerek fibrozis derecesini belirleyen non-invazif bir görüntüleme yöntemidir. Fibrozis ilerledikçe karaciğer dokusu sertleşir ve elastografi ile bu değişiklikler hassas bir şekilde ölçülebilir.<sup>(60)</sup>

### Elastografi Türleri

#### 1. Transient Elastografi (TE) (FibroScan®):

- En yaygın kullanılan elastografi yöntemidir.
- Ultrason dalgaları kullanarak karaciğer sertliğini kilopaskal (kPa) cinsinden ölçer.
- Karaciğer sertliği ile fibrozis derecesi arasında güçlü bir korelasyon bulunmaktadır.<sup>(61)</sup>

#### 2. MRE:

- MRI ile kombine edilen bir tekniktir.
- Karaciğerin geniş bir alanını değerlendirerek daha doğru sonuçlar sunar.
- Özellikle ileri fibrozis evrelerinde daha yüksek doğruluk oranına sahiptir.<sup>(62)</sup>

#### 3. 2D-SWE ve Point Shear Wave Elastografi (pSWE):

- Ultrason bazlı elastografi yöntemleridir.
- Karaciğer sertliğini değerlendirerek fibrozis derecesini belirlemede kullanılırlar.<sup>(63)</sup>

## 4. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE DOĞAL SEYRİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE İLERLEME SÜREÇLERİ

### Sirozun Erken Tanısında Elastografinin Rolü

Sirozun erken evrelerinde biyokimyasal testler genellikle normal sınırlarda olabilir, bu da erken tanıyı zorlaştırır. Elastografi, minimal veya orta düzeyde fibrozisi olan hastaları tespit ederek erken müdahale imkânı sunar.<sup>(64)</sup> FibroScan ile yapılan çalışmalarda, F2 ve üzeri fibrozis seviyelerinin belirlenmesinde %80'in üzerinde duyarlılık bildirilmiştir.<sup>(65)</sup>

### Siroz Takibinde Elastografinin Önemi

Karaciğer sirozunun ilerleyişi dinamik bir süreçtir ve düzenli takip gerektirir. Elastografi, non-invazif bir yöntem olduğu için belirli aralıklarla uygulanarak hastalığın ilerleyişi hakkında bilgi sağlayabilir.

- Portal hipertansiyon gelişimi ve ilerleyişi hakkında ipuçları verir.<sup>(66)</sup>
- Hastaların HCC riskini belirlemede yardımcı olabilir.<sup>(67)</sup>
- Fibrozisin gerileyip gerilemediğini değerlendirmek için kullanılabilir.<sup>(68)</sup>

Elastografi sonuçları bazı faktörlerden etkilenebilir:

- Obezite ve karaciğer yağlanması, ölçümlerin doğruluğunu azaltabilir.
- Akut inflamasyon veya konjestif kalp yetmezliği, geçici olarak karaciğer sertliğini artırarak yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir.<sup>(69)</sup>

### c) BT

- Karaciğer konturlarındaki düzensizlikleri ve rejeneratif nodülleri görüntüler.
- Portal ven genişlemesi ve dalak büyümesi gibi portal hipertansiyon bulgularını tespit edebilir.

### d) MRI

- Karaciğerin detaylı anatomik yapısını gösterir.
- HCC açısından riskli hastalarda tarama amacıyla kullanılır.<sup>(70)</sup>

## 4. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE DOĞAL SEYRİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE İLERLEME SÜREÇLERİ

### e) Karaciğer Biyopsisi

- Günümüzde invaziv bir işlem olması nedeniyle daha az kullanılmaktadır.
- Fibrozis evrelemesi ve hastalığın kesin tanısı için gereklidir.
- Fibrozis skorlama sistemleri (METAVIR, Ishak vb.) kullanılarak karaciğer hasarının derecesi belirlenir.<sup>(71)</sup>

### KAYNAKLAR

1. ki-Järvinen, H. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2(11), 901-910.] [Cusi, K. (2012). Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. Clinics in Liver Disease, 16(3), 667-685.
2. Tilg, H., & Moschen, A. R. (2010). Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. Hepatology, 52(5), 1836-1846.
3. Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2012). Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. Cell, 148(5), 852-871.
4. Begriche, K., et al. B. (2013). Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 58(4), 1497-1507.
5. Hotamisligil, G. S. (2010). Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. Cell, 140(6), 900-917.
6. Day, C. P., & James, O. F. (1998). Steatohepatitis: a tale of two "hits"?. Gastroenterology, 114(4), 842-845.
7. Buzzetti, E., et al. (2016). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism, 65(8), 1038-1048.
8. Schnabl, B., & Brenner, D. A. (2014). Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. Gastroenterology, 146(6), 1513-1524.
9. Malhi, H., & Kaufman, R. J. (2011). Endoplasmic reticulum stress in liver disease. Journal of Hepatology, 54(4), 795-809.
10. Begriche, K., et al. (2006). Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. Mitochondrion, 6(1), 1-28.
11. Bataller, R., & Brenner, D. A. (2005). Liver fibrosis. Journal of Clinical Investigation, 115(2), 209-218.
12. Hernandez-Gea, V., & Friedman, S. L. (2011). Pathogenesis of liver fibrosis. Annual Review of Pathology, 6, 425-456.
13. Kolios, G., et al. (2006). Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. World Journal of Gastroenterology, 12(46), 7413-7420.
14. Marra, F., & Tacke, F. (2014). Liver fibrosis and inflammation. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 28(1), 17-31.

## 4. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE DOĞAL SEYRİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE İLERLEME SÜREÇLERİ

15. Gressner, A. M., et al. (2002). TGF- $\beta$  and liver fibrosis. *Liver International*, 22(5), 348-364.
16. O'Shea, R. S., et al. (2010). Alcoholic liver disease. *Hepatology*, 51(1), 307-328.
17. Dooley, S., & Ten Dijke, P. (2012). TGF- $\beta$  in liver fibrosis. *Gut*, 61(7), 1131-1132.
18. Benyon, R. C., & Iredale, J. P. (2000). Is liver fibrosis reversible? *Gut*, 46(4), 443-446.
19. Tripodi, A., & Mannucci, P. M. (2011). The coagulopathy of chronic liver disease. *New England Journal of Medicine*, 365(2), 147-156.
20. Iredale, J. P. (2007). Models of liver fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*, 117(3), 539-548.
21. Corpechot, C., et al. (2002).
22. Lonardo, A., et al. (2004). NAFLD and liver fibrosis. *Journal of Hepatology*, 41(3), 418-426.
23. Rockey, D. C. (2008). Hepatic fibrosis. *Gastroenterology*, 134(6), 1655-1669.
24. Zeybel, M., et al. (2015). Epigenetics in liver fibrosis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 12(12), 616-627.
25. Felipo, V. (2013). Epigenetics and liver fibrosis. *Hepatology International*, 7(3), 852-859.
26. Yang, J., et al. (2012). miRNA and liver fibrosis. *Hepatology*, 56(6), 2255-2265.
27. Friedman, S. L. (2003). Liver fibrosis — from bench to bedside. *Journal of Hepatology*, 38(S1), S38-S53.
28. Schuppan, D., & Afdhal, N. H. (2008). Liver cirrhosis. *The Lancet*, 371(9615), 838-851.
29. D'Amico, G., et al. (2006). Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis. *Seminars in Liver Disease*, 26(4), 142-160.
30. Pellicoro, A., et al. (2014). Liver fibrosis and repair: Immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nature Reviews Immunology*, 14(3), 181-194.
31. Friedman, S. L. (2008). Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*, 134(6), 1655-1669.
32. Hernandez-Gea, V., & Friedman, S. L. (2011). Pathogenesis of liver fibrosis. *Annual Review of Pathology*, 6, 425-456.
33. Gressner, O. A., & Weiskirchen, R. (2006). Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF- $\beta$  as major players and therapeutic targets. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 10(1), 76-99.
34. Tilg, H., & Moschen, A. R. (2010). Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 24(5), 401-410.
35. Canbay, A., et al. (2004). Apoptotic cell death in fibrotic liver disease. *Journal of Hepatology*, 40(4), 591-596.



## 4. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE DOĞAL SEYRİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE İLERLEME SÜREÇLERİ

36. Garcia-Tsao, et al. (2017). Portal hypertension and variceal bleeding. *Gastroenterology*, 152(6), 1354-1367.
37. Iwakiri, Y., & Groszmann, R. J. (2006). The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases. *Annual Review of Medicine*, 57, 155-169.
38. Fausto, N., et al. (2006). Liver regeneration. *Hepatology*, 43(2 Suppl 1), S45-S53.
39. O'Shea, R. S., et al. (2010). Hepatic encephalopathy and liver dysfunction. *American Journal of Gastroenterology*, 105(4), 905-915.
40. Merli, M., et al. (2010). Nutritional status and muscle depletion. *Hepatology*, 52(1), 1-10.
41. Fe Felipo, V. (2013). Hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*, 58(2), 274-277.
42. Ferenci, P., et al. (2002). Hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 35(3), 716-721.
43. Grossmann, M. (2011). Hypogonadism and male obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(10), 3480-3490.
44. Lonardo, A., et al. (2004). Hepatic steatosis and insulin resistance. *Hepatology*, 39(5), 1369-1375.
45. Runyon, B. A. (2013). Spontaneous bacterial peritonitis. *Clinical Infectious Diseases*, 56(4), 1325-1331.
46. Bolognia, J. L., et al. (2012). *Dermatology*. Elsevier.
47. Garcia-Tsao, G., et al. (2017). Portal hypertension and variceal bleeding. *Hepatology*, 65(3), 902-930.
48. Tripathi, D., & Hayes, P. C. (2014). Current concepts in the management of variceal bleeding. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 39(2), 121-136.
49. Wong, F., et al. (2008). The pathophysiology of hepatorenal syndrome. *Gut*, 57(9), 1310-1321.
50. Angeli, P., et al. (2010). Hepatorenal syndrome. *Gut*, 59(6), 729-737.
51. Runyon, B. A. (2013). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology*, 57(4), 1651-1667.
52. Tsochatzis, E. A., et al. (2014). Non-invasive fibrosis assessment. *Hepatology*, 60(1), 29-38.
53. Kim, W. R., et al. (2018). Advances in non-invasive assessment of liver fibrosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 16(1), 112-123.
54. Giannini, E. G., et al. (2005). AST/ALT ratio in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 42(5), 82-88.
55. Schütte, A., et al. (2012). Biomarkers in liver cirrhosis. *World Journal of Hepatology*, 4(6), 121-128.
56. Angulo, P. (1999). Nonalcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*, 341(16), 1221-1230.

## 4. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE DOĞAL SEYRİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE İLERLEME SÜREÇLERİ

57. Poynard, T., et al. (2003). Fibrosis markers in chronic liver diseases. *Gastroenterology*, 124(5), 1410-1418.
58. Castera, L. (2011). Noninvasive assessment of liver fibrosis progression. *Hepatology*, 53(2), 682-692.
59. Rockey, D. C., et al. (2015). Liver biopsy: a guide for clinicians. *Hepatology*, 61(1), 121-129.
60. Boursier, J., & Zarski, J. P. (2017). New trends in liver fibrosis assessment. *World Journal of Hepatology*, 9(1), 1-15.
61. Castera, L., Forns, X., & Alberti, A. (2015). Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology*, 52(4), 583-590.
62. Yin, M., Talwalkar, J. A., et al. (2016). MR elastography of liver: Observer agreement and imaging parameters. *Radiology*, 241(2), 459-468.
63. Ferraioli, G., et al. (2015). Point shear wave elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis. *World Journal of Gastroenterology*, 21(39), 11020-11032.
64. Tsochatzis, E. A., et al. (2011). Non-invasive assessment of liver fibrosis: The diagnostic performance of FibroScan. *Hepatology*, 53(2), 348-357.
65. Vergniol, J., et al. (2014). Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict liver-related mortality in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 146(6), 1435-1444.
66. Stebbing, J., et al. (2010). Liver stiffness measurements using transient elastography in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 51(2), 491-496.
67. Eddowes, P. J., et al. (2019). Accuracy of FibroScan for the diagnosis of liver fibrosis in chronic liver disease: A meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 71(2), 389-400.
68. Wai, C. T., et al. (2003). A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38(2), 518-526.
69. Myers, R. P., et al. (2012). Multicenter validation of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in chronic liver disease. *Hepatology*, 56(5), 1392-1402.
70. Rimola, A., et al. (2009). Diagnosis and management of spontaneous bacterial peritonitis. *Journal of Hepatology*, 50(6), 1252-1267.
71. Bedossa, P., & Poynard, T. (1996). An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 24(2), 289-293.

## 4. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE DOĞAL SEYRİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE İLERLEME SÜREÇLERİ

## 5. MASLD TEDAVİSİ

### MASLD TEDAVİSİNDE NON-FARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR

#### GİRİŞ

MASLD, günümüzde dünya genelinde en sık görülen karaciğer hastalıklarından biri olup artan obezite, T2DM ve MetS prevalanslarıyla beraber önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir.<sup>(1)</sup> MASLD, basit steatozdan ileri fibrozis ve siroza kadar ciddi komplikasyonlara sebep olabilen bir hastalık spektrumuna sahip olmasının yanında<sup>(2)</sup> KVV ve malignite birlikteliği ile de artmış mortalite riski taşımaktadır.<sup>(3)</sup>

AASLD, EASL ve APASL kılavuzları MASLD tedavisinde yaşam tarzı değişikliklerini temel tedavi yaklaşımı olarak önermektedir.<sup>(4)</sup> Kalıcı kilo kaybı, sağlıklı beslenme ve düzenli fiziksel aktivite hastalığın yönetiminde kritik rol oynar. Bu bölümde üç kılavuzun önerileri doğrultusunda MASLD’de yaşam tarzı değişikliklerinin yeri ve önemi detaylı olarak ele alınacaktır.

#### MASLD PATOGENEZİ VE YAŞAM TARZININ ROLÜ

MASLD’nin gelişiminde aşırı kalori alımı, insülin direnci ve abdominal obezite temel etkenlerdir.<sup>(5)</sup> Doymuş yağ ve rafine karbonhidratlardan zengin, yüksek kalorili diyet, karaciğer yağlanmasını artırır ve inflamatuvar süreçleri tetikler.<sup>(6)</sup> Visseral yağ dokusundan salınan proinflamatuvar mediatörler, hepatik inflamasyonu ve fibrozisi ilerletir. Fiziksel inaktivite de MASLD’nin ilerlemesine yol açar. Yetersiz fiziksel aktivite, insülin direnci ve kilo artışı ile ilişkilidir ve inflamatuvar yanıtı artırır.<sup>(7)</sup> Bu nedenle yaşam tarzı değişiklikleri sadece kilo kaybı değil, aynı zamanda metabolik iyileşme ve inflamasyonun baskılanması açısından da önem arz etmektedir.<sup>(8)</sup>

## 5. MASLD TEDAVİSİ

### DİYET VE BESLENME YAKLAŞIMLARI

MASLD tedavisinde kilo kontrolü, hastalığın ilerlemesini durdurmada ve hatta gerilemesinde temel hedeflerden biridir. Kilo kaybı, adipositlerdeki stresi azaltarak proinflamatuvar sitokin salınımını baskılar ve periferik insülin duyarlılığını artırır. Ayrıca, lipotoksisiteyi azaltarak hepatik inflamasyonu hafifletir.<sup>(9)</sup>

Kilo kaybı miktarı ile karaciğer hasarına yönelik biyo-belirteçlerdeki iyileşme arasında, doz bağımlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>(10)</sup> Çalışmalar, vücut ağırlığının %5 oranında azalmasının hepatik steatozda düzelme sağladığını; %7-10'luk kilo kaybının inflamasyonu iyileştirdiğini ve %10'un üzerinde bir kaybın fibroziste belirgin düzelme sağladığını ortaya koymuştur.<sup>(11)</sup> Özellikle normal kilolu MASLD'li bireylerde, yaşam tarzı değişiklikleri ile sağlanan %3-5'lik kilo kaybının MASLD'nin remisyonuna büyük katkı sağladığı gösterilmiştir.<sup>(12)</sup>

Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, bireylerin sınırlı bir oranının hedef kilo kaybına ulaşabildiği ve MASLD'de yaşam tarzı değişikliklerine uzun vadeli uyumun genellikle yetersiz kaldığı görülmüştür.<sup>(11,13)</sup> AASLD, EASL ve APASL kılavuzları; kilo kaybının sürdürülebilir ve kalıcı olabilmesi için bireyselleştirilmiş planlar oluşturulmasını önermektedir. Haftalık 0,5-1 kg kilo kaybı hedeflenerek günlük kalori alımında %20-30 oranında azalma sağlanması idealdir. Bu süreçte diyet ve egzersizin birlikte yürütülmesi gerekir.<sup>(11)</sup> Toplam vücut ağırlığının %7-10 kaybı, histolojik iyileşme için yeterli kabul edilmektedir.<sup>(14)</sup>

Kilo yönetimi için multidisipliner ekiplerin desteği, beslenme uzmanları ve davranışsal terapistlerin katkısı kritik öneme sahiptir. Ayrıca, dijital takip uygulamalarının, motivasyonu artırarak uzun vadeli başarıya katkı sağladığı gösterilmiştir.<sup>(15,16)</sup>

## 5. MASLD TEDAVİSİ

### MASLD TEDAVİSİNDE MAKROBESİN TÜKETİMİ

Tüm kılavuzlar, MASLD yönetiminde ideal beslenme modeli olarak Akdeniz diyetini önermektedir. Bu diyetin tercih edilme nedeni, karaciğer ve kardiyometabolik sağlık üzerindeki olumlu etkileri ile birlikte uzun vadede sürdürülebilir olmasıdır.<sup>(17,18)</sup> Akdeniz diyeti, zeytinyağı, tam tahıllar, sebze, meyve, balık ve kuruyemiş açısından zengin olup insülin direncini azaltır, hepatik yağlanmayı düşürür, inflamasyonu baskılar ve karaciğer kanseri riskini azaltır.<sup>(19,20)</sup>

Buna karşılık, günlük 20-50 g'dan daha az karbonhidrat içeren, yüksek yağ ve protein ağırlıklı ketojenik diyetlerin MASLD'li bireyler üzerindeki etkinliği ve güvenliği konusunda yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır. Ayrıca, bu tür katı diyetlerin böbrek ve kardiyovasküler sistem üzerindeki olası olumsuz etkileri ile uzun vadede sürdürülebilirliğinin sınırlı olması, bu diyetler ile ilgili soru işaretlerini doğurmaktadır.<sup>(21)</sup> Ayrıca son dönemde popüler hale gelen zaman kısıtlı beslenme (aralıklı oruç) diyetlerinin MASLD üzerine olumlu etkileri konusunda da yeterli kanıt bulunmamaktadır.<sup>(22,23)</sup>

Akdeniz diyeti; MASLD riskiyle ilişkili olan şekerlerin, rafine karbonhidratların, doymuş yağın, ultra işlenmiş gıdaların ve kırmızı işlenmiş etin azaltılmasını savunur.<sup>(24)</sup> MASLD beslenme tedavisinde fruktozdan zengin şekerli içecek ve gıda alımı, hepatik de novo lipogenez (DNL) sürecini artırarak steatozu kötüleştirebilir.<sup>(25)</sup> Bunun yanında Omega-3 yağ asitleri ile desteklenen, doymuş yağdan fakir diyetler ise karaciğer yağlanması ve inflamasyonu azaltmaya yardımcı olur.<sup>(26)</sup> Ek olarak, kafein içeriğinden bağımsız olarak günde  $\geq 3$  fincan kahve tüketiminin MASLD ilerlemesiyle ters ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>(27)</sup>

MASLD'nin diyet tedavisinde, uzun vadeli uyumun sağlanabilmesi için beslenme planının bireyselleştirilmesi önerilmektedir. Bu süreçte bireyin tercihleri, klinik durumu, kültürel alışkanlıkları ve ekonomik koşulları dikkate alınmalıdır.

## 5. MASLD TEDAVİSİ

### FİZİKSEL AKTİVİTE VE EGZERSİZ

MASLD tedavisinde fiziksel aktivite diyet kadar önemli bir yere sahiptir. Yapılan çalışmalarda; egzersizin karaciğer ve kardiyometabolik sağlığa faydasının kilo kaybından bağımsız olduğu görülmüştür.<sup>(28)</sup> Düzenli yapılan egzersiz, mitokondrial fonksiyonları düzenler, glukoz metabolizmasını iyileştirir ve inflamasyonu azaltır.<sup>(29)</sup>

Hastaların tercihlerine ve fiziksel yeteneklerine göre düzenli olarak haftada en az 150 dakika orta şiddette veya 75 dakika yüksek yoğunlukta aerobik egzersiz ve haftada iki gün direnç egzersizleri yapmaları önerilir.<sup>(30)</sup> Aerobik ve direnç egzersizlerinin kombinasyonu sadece karaciğer yağlanmasını azaltmakla kalmaz, inflamasyon ve fibrozis üzerinde de iyileştirici etki gösterir. Kilo kaybı sağlanmasa bile, düzenli egzersizin metabolik disfonksiyon ve karaciğer yağlanmasını azalttığı, kas kitlesini artırdığı ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği gösterilmiştir.<sup>(31,32)</sup>

### ALKOL TÜKETİMİ

Alkol, MASLD hastalarında hastalık progresyonunu hızlandıran önemli bir risk faktörüdür.<sup>(33)</sup> Alkol tüketiminin miktarı arttıkça, karaciğer üzerine olumsuz etkisi de artmaktadır. Günlük olarak kadınlarda  $20 \geq$  gr ve erkeklerde  $30 \geq$  gr alkol tüketimi hafif düzey olarak değerlendirilirken kadınlarda günlük  $21-39$  gr ve erkeklerde  $31-59$  gr orta düzeyde ve kadınlarda günlük  $\geq 40$  g, erkeklerde  $\geq 60$  g ve üzeri ağır alkol tüketimi olarak tanımlanır. Orta düzeyde alkol kullanımı, özellikle obezite veya T2DM'si olan hastalarda ileri evre fibrozis riskini artırır.<sup>(30)</sup> Özellikle ileri fibrozisi veya sirozu olan hastalarda alkol tüketimi, siroz komplikasyonlarını ve HCC gelişim riskini artırır.<sup>(34)</sup> Bu nedenle MASLD yönetiminde alkol kısıtlaması, tedavinin ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilir. EASL ve APASL kılavuzları, MASLD tanılı hastalarda alkolün tamamen bırakılmasını tavsiye ederken, AASLD düşük miktarlarda bile alkol tüketiminin riskli olabileceğini vurgulamaktadır.<sup>(35-37)</sup>

## 5. MASLD TEDAVİSİ

### UYKU DÜZENİ, SİRKADİYEN RİTM VE OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ

Son yıllarda MASLD'nin yönetiminde uyku düzeninin önemi vurgulanmaktadır.<sup>(34)</sup> Yetersiz ve kalitesiz uyku, insülin direncini artırarak hastalık progresyonuna olumsuz katkıda bulunur.<sup>(39)</sup> APASL ve EASL kılavuzları, gece vardiyası gibi düzensiz uyku alışkanlıklarının MASLD için risk oluşturduğunu belirtmektedirler.<sup>(40)</sup> Uyku bozukluklarının tedavisi, MASLD yönetiminin destekleyici bir bileşeni haline gelmiştir. Bu nedenle uyku hijyeninin sağlanması, düzenli bir uyku-uyanıklık döngüsünün oluşturulması ve uyku süresinin 7-9 saat arasında tutulması önerilmektedir.<sup>(41)</sup>

Yapılan çalışmalarda Obstrüktif Uyku Apnesi (OSA), MASLD ile ilişkilendirilmiş ve OSA'nın daha ileri evre MASLD histolojisi ile bağlantılı olduğu öne sürülmüştür.<sup>(42)</sup> OSA'nın önemli bir sonucu olan aralıklı hipoksi, mitokondrial disfonksiyon, glukoz ve lipid metabolizma bozulması, karaciğerde artan DNL ile ilişkilendirilmiştir.<sup>(43)</sup> MASLD ile OSA arasındaki güçlü ilişkinin ışığında, kilolu veya obez olan MASLD'li hastaların OSA açısından taranması gerekmektedir ve yüksek risk altındaki hastalar için polisomnografi veya diğer uyku çalışmaları düşünülmelidir.

### DAVRANIŞSAL YAKLAŞIMLAR VE TAKİP

Yaşam tarzı değişikliklerinin sürdürülebilirliği için davranışsal müdahaleler vazgeçilmezdir. Hastaların diyetle uyumu, egzersiz devamlılığı ve kilo kaybı hedeflerine ulaşabilmeleri için psikososyal destek gereklidir.<sup>(44)</sup> AASLD, EASL ve APASL kılavuzları, grup terapileri, bilişsel davranışçı terapi ve dijital sağlık uygulamalarının MASLD tedavisinde başarının artırılmasında etkili olduğunu bildirmektedirler.<sup>(11)</sup> Uzun dönem takip, yaşam tarzı değişikliklerinin kalıcılığı açısından kritik önemdedir. Bireysel motivasyonun korunması, düzenli kontrol ziyaretleri ve teknolojik destekler eşliğinde bu başarının sağlanabileceği düşünülmektedir.<sup>(16)</sup>



## 5. MASLD TEDAVİSİ

Sigara kullanımı karaciğer fibrozisini hızlandırır ve NASH'in ilerlemesine neden olur. Yapılan çalışmalar sigara kullanımının bırakılmasının, hastalık seyrini olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir.<sup>(37,45)</sup> Ayrıca kronik stresin inflamasyonu artırması ve metabolik sağlığı olumsuz etkilemesi nedeniyle yoga, meditasyon ve gevşeme tekniklerinin hastalar için faydalı olabileceği düşünülmektedir.<sup>(46)</sup>

### SONUÇ

Üç büyük kılavuz olan AASLD 2023, EASL 2024 ve APASL 2025'in ortak vurgusu; sürdürülebilir, multidisipliner ve bireyselleştirilmiş tedavi planlarının başarıyı artırdığı yönündedir. MASLD'nin tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri temel yaklaşımdır. Kalıcı kilo kaybı, sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite, alkol kısıtlaması, uyku düzeni ve davranışsal destek bir arada uygulanmalıdır. Uzun vadede MASLD yönetiminin başarısı, hastaların yaşam tarzı değişikliklerini benimsemeleri ve bunları kalıcı hale getirmeleri ile mümkündür.<sup>(1,3,47)</sup>

### Öneriler

AASLD, EASL ve APASL kılavuzları MASLD tedavisinde yaşam tarzı değişikliklerini temel tedavi yaklaşımı olarak önermektedir.

- Vücut ağırlığında %7-10 oranında kayıp, MASLD histolojisinde belirgin iyileşme sağlar.
- Akdeniz diyeti, MASLD için en etkili ve sürdürülebilir tedavi modelidir.
- Düzenli egzersiz, kilo kaybından bağımsız olarak hepatik yağlanmayı azaltır.
- Alkol alımının kısıtlanması, kaliteli uyku ve davranışsal destek, MASLD non-farmakolojik tedavisinin önemli yapı taşlarıdır.

## 5. MASLD TEDAVİSİ

### KAYNAKLAR

1. Rinella ME, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-1835.
2. Younossi Z, et al. NAFLD to MASLD: Revisiting the clinical implications of a name change. *J Hepatol*. 2024;81(3):483-491.
3. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). Asia-Pacific clinical practice guidelines for the management of MAFLD. *Hepatol Int*. 2025;19(1):1-55.
4. Fan JG, et al. Metabolic dysfunction in MAFLD: Regional challenges and approaches. *Hepatol Int*. 2025;19(1):73-85.
5. Romero-Gómez M, et al. Treatment of MASLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2024;81(3):530-540.
6. Marchesini G, et al. Management of MASLD: International consensus recommendations. *J Hepatol*. 2024;81(3):543-555.
7. Lim GEH, et al. Weight loss targets in MAFLD: How much is enough? *Hepatol Int*. 2025;19(1):86-95.
8. Vilar-Gomez E, et al. Lifestyle interventions for MASLD: Current evidence and future directions. *J Hepatol*. 2024;81(3):571-580.
9. Tilg, H., & Moschen, A. R. (2010). Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*, 52 (5), 1836-1846. <https://doi.org/10.1002/hep.23939>.
10. Koutoukidis DA, et al. The effect of the magnitude of weight loss on non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2021;115:154455
11. Vilar-Gomez E, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149(2):367. 78. e5.
12. Wong VW, et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2018;69(6):1349-1356.
13. Wharton S, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ* 2020;192(31):E875-E891.
14. Johannsen DL, et al. Metabolic slowing with massive weight loss despite preservation of fat-free mass. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014;99(10):3775-3782.
15. Armstrong MJ, et al. Lifestyle modification in MASLD: Practical implementation. *J Hepatol*. 2024;81(3):711-720
16. Allen JK, et al. Randomized controlled trial of a mobile health intervention to promote self-management and physical activity in adults with cardiovascular disease. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2020;27(10):1033-1042.
17. Sumida Y, et al. The role of the Mediterranean diet in Asian MAFLD populations. *Hepatol Int*. 2025;19(1):116-125

## 5. MASLD TEDAVİSİ

18. Kawaguchi T, et al. Effects of mediterranean diet in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, metaanalysis, and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Semin Liver Dis* 2021;41(3):225–234.
19. Misciagna G, et al. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2021;13(4):1235.
20. Ma Y, et al. Dietary patterns and risk of hepatocellular carcinoma among U. S. Men and women. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2019;70(2):577–586.
21. Crosby L, et al. Ketogenic diets and chronic disease: weighing the benefits against the risks. *Front Nutr* 2021;8:702802.
22. Wei X, et al. Effects of time-restricted eating on nonalcoholic fatty liver disease: the TREATY-FLD randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2023;6(3):e233513.
23. Holmer M, et al. Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or low-carb high-fat diet - a randomized controlled trial. *JHEP Rep* 2021;3(3):100256.
24. Zelber-Sagi S, et al. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver International*, 2020;37(1):103-112. DOI: 10. 1111/liv. 13435
25. Chen CH, et al. The impact of fructose consumption on MAFLD progression. *Hepatol Int.* 2025;19(1):126-135.
26. Scorletti E, et al. Effects of purified eicosapentaenoic acid on liver fat content and cardiometabolic risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Liver International*, 2020;40(7):1564-1575.
27. Chen YP, et al. A systematic review and a dose-response meta-analysis of coffee dose and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr.* 2019;38: 2552–7
28. Sung KC, et al. Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver. *J Hepatol.* 2016;65:791–7.
29. Kawanaka, K., et al. (2003). Effects of exercise on mitochondrial function in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 95 (4), 1538-1545.
30. Oh S, et al. Moderate to vigorous physical activity and sedentary behavior in relation to non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 2020;73(6):1481-1492.
31. Baker CJ, et al. Effect of exercise on hepatic steatosis: are benefits seen without dietary intervention? A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes* 2021;13(1):63–77.
32. Tanaka N, et al. Physical activity in MAFLD: Benefits beyond weight loss. *Hepatol Int.* 2025;19(1):156-165.
33. Kao JH, et al. Alcohol-related liver injury in MAFLD patients: A growing concern. *Hepatol Int.* 2025;19(1):186-195.
34. EASL Clinical Practice Guidelines on Non-Invasive Tests and Lifestyle Interventions for NAFLD/MASLD. *Journal of Hepatology*, 2023.

## 5. MASLD TEDAVİSİ

35. Schattenberg JM, et al. MASLD and alcohol: How much is too much? *J Hepatol.* 2024;81(3):601-610. Chan HL, et al. Alcohol intake and MAFLD: How much is too much? *Hepatol Int.* 2025;19(1):176-185.
36. Chalasani N, et al. APASL Clinical Practice Guidelines on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology International*, 2022;16(4):749-780.
37. AASLD Practice Guidance on Lifestyle Modification for NAFLD/NASH Management. *Hepatology*, 2022. DOI: 10. 1002/hep. 32045
38. Li J, et al. Sleep quality and metabolic health in MAFLD patients. *Hepatol Int.* 2025;19(1):206-215.
39. Takahashi Y, et al. Association between sleep duration and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology*, 2021;56(4):337-348.
40. Chalasani N, et al. APASL Clinical Practice Guidelines on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology International*, 2022;16(4):749-780. DOI: 10. 1007/s12072-022-10345-8
41. Watson NF, et al. Recommended amount of sleep for a healthy adult: A joint consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Sleep*, 2015;38(6):843-844. DOI: 10. 5665/sleep. 4716
42. Mesarwi OA, et al. Obstructive sleep apnea, hypoxia, and nonalcoholic fatty liver disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2019;199:830-41. DOI: 10. 1164/rccm. 201805-0937TR
43. Hazlehurst JM, et al. Acute intermittent hypoxia drives hepatic de novo lipogenesis in humans and rodents. *Metabolism Open*, 2022;14:100177. DOI: 10. 1016/j. metop. 2022. 100177
44. Wing RR, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2011;34(7):1481-1486. DOI: 10. 2337/dc11-0415
45. Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 2020;72(3):533-544. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2019. 10. 021
46. Chrousos, G. P. Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(7), 374-381. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>
47. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). *Obes Facts.* 2024;17(4):374-444. doi: 10. 1159/000539371. Epub 2024 Jun 7.

## 5. MASLD TEDAVİSİ

### MASLD TEDAVİSİ: FARMAKOLOJİK TEDAVİ

#### 1. Metformin

Metformin günümüzde T2DM tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardan biridir. Glukoneogenezi, lipogenezi ve sistemik inflamasyonu azaltmakta, GLP1 düzeyini artırmaktadır. Ayrıca orta düzeyde kilo kaybı sağlamakla beraber insülin direnci üzerinde de etkilidir.<sup>(1)</sup> Bu mekanizmalarla karaciğer üzerinde yararlı etkileri söz konusudur. Literatürde NAFLD/MASLD tanısı konulan diyabetik, diyabetik olmayan veya prediyabetik hastalarda, metformin kullanımını içeren küçük ölçekli çalışmalarda, karaciğer steatozunu azaltabildiği, transaminaz düzeylerinde (özellikle ALT) önemli bir düşüşe yol açtığı gözlemlenmiştir. Yapılan meta-analiz, metforminin NAFLD/MASLD üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını doğrulamıştır.<sup>(2)</sup> Şu anda metforminin tek başına MASLD’de histoloji üzerinde etkili olabileceğine dair bir kanıt yoktur.

#### 2. Tiazolidindion

Pioglitazon, tiazolidindion grubu antidiyabetik ilaç olup PPAR $\gamma$ ’yı ve daha az ölçüde PPAR- $\alpha$ ’yı aktive eder. Bu nükleer reseptörler NAFLD/MASLD’nin patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Pioglitazon insülin direncini regüle eder, lipid ve glukoz metabolizmasını modüle eder, hepatik ve gastrointestinal inflamasyonu azaltır.<sup>(3)</sup> Pioglitazon tedavisi vücut yağ dağılımında önemli değişikliklere neden olur, spesifik olarak iç organ/deri altı yağ oranında bir azalmaya yol açar. Plazma adiponektin seviyelerinin yükselmesine neden olur. Bu değişiklikler NASH hastalarında steatoz ve nekro-enflamasyonun azalmasının altında yatan ana mekanizmalardır.<sup>(4)</sup>

Yapılan RKÇ’larda Pre-DM veya T2DM olan veya olmayan NASH hastalarında pioglitazon tedavisinin histoloji ve insülin direnci üzerinde olumlu etkisi olduğu saptanmıştır.<sup>(5,6)</sup> Tiazolidindionların (pioglitazon veya rosiglitazon) kullanıldığı RKÇ’lerin bir meta-analizi tiazolidindion tedavisinin; steatoz, inflamasyon ve dejenerasyonun azalması dahil olmak üzere karaciğer histolo-

## 5. MASLD TEDAVİSİ

jisinde iyileşmeye yol açtığını göstermiştir.<sup>(7)</sup> Pre-DM veya T2DM olan, biyopsiyle kanıtlanmış MASH'li bireyleri içeren randomize kontrollü bir klinik çalışmada, pioglitazonun hepatosteatozu %58 oranında azalttığı ve ayrıca balonlaşma, inflamasyon ve fibrozis skorlarını da azalttığı gösterilmiştir.<sup>(8)</sup>

Biyopsi ile doğrulanmış NASH tanılı 500 hastayı kapsayan ve tiazolidinedion tedavisinin uygulandığı sekiz RKÇ'yi kapsayan 2 meta-analiz yayınlanmıştır. RKÇ'lerin beşinde pioglitazonun ve üçünde de rosiglitazonun, 6-24 aylık kullanımının etkinliği değerlendirilmiştir. Bu meta-analiz, pioglitazon ile tedavinin daha yüksek oranda NASH rezolüsyonu sağladığını göstermiş, ayrıca bu meta-analiz, tiazolidinedion tedavisinin T2DM'si olmayan hastalarda bile fibrozisin gerilemesiyle ilişkili olduğunu ortaya koydu.<sup>(9)</sup>

### 3. GLP1 reseptör agonistleri:

GLP-1 reseptör agonistlerinin etki mekanizmaları arasında; glikoza bağımlı insülin salgılanmasının uyarılması, glukagon salgılanmasının inhibisyonu, iştah azalması ve mide boşalmasının yavaşlaması yer alır.<sup>(10)</sup> İnsülin seviyelerini artırır, böylece hepatik glukoneogenezi azaltırlar. Lipolizi ve karaciğerdeki serbest yağ asitlerinin akışını azaltırlar. Aynı zamanda inflamasyonun ve apoptozisin azaltılmasında ve adiponektin düzeylerinin artırılmasında da katkıları vardır. Ancak en önemlisi kilo kaybına neden olmalarıdır.<sup>(11)</sup> Birçok GLP1 reseptör agonisti (eksenatid, liraglutid, dulaglutid ve semaglutid) T2DM tedavisi için onaylanmıştır.

Yapılan hayvan deneyinde GLP1 reseptör agonistlerinin hepatik steatozu ve karaciğer hasarı belirteçlerini azalttığı gözlenmiştir.<sup>(12)</sup> GLP1 reseptör agonisti liraglutidinin histolojik olarak karaciğer üzerindeki etkisini değerlendirmek için yürütülen ilk randomize kontrollü Faz 2 LEAN çalışmasında, NASH iyileşmesi ve plaseboya göre fibroziste azalma izlenmiştir.<sup>(13)</sup> Biyopsi ile kanıtlanmış NASH ve fibrozis evreleri 2-3 olan, %60-65'i T2DM tanılı yetişkinler üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, semaglu-

## 5. MASLD TEDAVİSİ

tidinin NASH'i iyileştirdiği gösterilmiştir.<sup>(14)</sup> NAFLD/MASLD'da GLP1 reseptör agonistleri ile ilgili 11 RKÇ'yi içeren yeni bir meta-analiz, MR ile değerlendirilen hepatosteatozun azalmasını sağladığı ve bunun BMI'daki azalma ile korele olduğunu göstermiştir.<sup>(15)</sup> Çalışmalarda GLP1 reseptör agonistleri ile tedavinin güvenli olduğu ve hepatosteatozda önemli azalmalar olduğu görülmüştür. Hem görüntülemeye dayalı hem de biyopsi bazlı bu RKÇ'ler, plaseboya kıyasla, NASH çözünürlüğüne ulaşan hastaların yüzdesinin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, son ADA kılavuzunda GLP-1 reseptör agonistleri; T2DM'li yetişkinler, özellikle de aşırı kilolu veya obez ve NAFLD/MASLD'ye sahip olanlar için yaşam tarzı müdahalelerine yardımcı bir tedavi olarak önerilmektedir.<sup>(16)</sup>

### 4. İkili ve Üçlü İnkretin-Reseptör Agonisti

Tirzepatid, GIP ve GLP-1 reseptörlerinin ikili agonizmini birleştirerek glikoz kan seviyelerini kontrol edebilen yeni bir moleküldür. Önemli kilo kaybı yapmakta ve insülin direncinin düşmesini sağlamaktadır. Çalışmalarda steatozu azalttığı, NASH ile ilgili biyobelirteçlerde düzelme gösterdiği gözlenmiştir.<sup>(17,18)</sup> Görüntüleme yöntemleriyle yapılan MASLD çalışmasında, tirzepatid tedavisikle karaciğer lipid birikiminde azalma saptanmıştır.<sup>(19)</sup>

GIP, GLP-1 ve glukagon reseptörlerini hedef alan üçlü hormon agonisti olan retatrutid obezite tedavisinde yeni bir ilaçtır. Retatrutide ile yapılan faz 2 obezite çalışması vücut ağırlığında önemli azalmalar sağlamıştır.<sup>(20)</sup> Aynı çalışmanın NAFLD/MASLD'li katılımcıları içeren bir alt çalışmasında, retatrutidenin plaseboya kıyasla karaciğer yağ içeriğinde önemli ölçüde azalma, NASH biyobelirteçlerinde iyileşme sağladığı izlenmektedir.<sup>(21)</sup>

### 5. SGLT2 inhibitörleri

SGLT2 inhibitörleri renal tübüler glikozun geri emilimini azaltır. Glisemik profili iyileştirir, iç organ yağ dokusunu azaltır, kilo kaybı sağlar, plazma adiponektin düzeyini artırır ve ürik asit düzeyini azaltır. Ayrıca

## 5. MASLD TEDAVİSİ

sistemik inflamasyonu azaltır ve glukagon seviyesini artırır.<sup>(22)</sup> Bu mekanizmalar ile SGLT2 inhibitörleri NAFLD/MASLD'li bireylerde karaciğer sağlığını iyileştirme potansiyeline sahip görünmektedir.

Literatürde dünyanın farklı bölgelerinde yapılmış SGLT2 inhibitör- lerinin NAFLD/MASLD'nin spesifik tedavisi için kullanımını içeren 12 RKC bulunmaktadır. Bu çalışmalarda dapagliflozinin, empagliflozinin, ipragliflozinin ve kanagliflozinin ortalama 24 haftalık kullanımı söz konusudur. Hastaların %90'ı T2DM olup, görüntüleme teknikleriyle NAFLD/MASLD tanısı konulmuştur. Bu çalışmaların meta-analizinde SGLT2 inhibitörlerinin, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, MRI ile değerlendirilen hepatik yağ yüzdesinde önemli bir azalmaya yol açtığı gözlenmiştir.<sup>(23)</sup> Biyopsi ile kanıtlanmış az sayıda steatohepatit hastası üzerinde yapılan bir pilot çalışma, SGLT2 inhibitörlerinin steatoz, balonlaşma ve fibrozda önemli iyileşmeler sağladığını göstermiştir.<sup>(24)</sup>

### MASLD'DA T2DM TEDAVİSİ DIŞINDAKİ MEDİKAL AJANLAR

MASLD'da DM tedavisi dışında kalan tedavilerin kullanımı geçmişte sınırlı iken bu alanda yürütülen RKC'lar ve faz çalışmaları sayesinde gün geçtikçe yeni tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir. Şu an için sirotik evredeki hastalarda kullanılabilecek spesifik bir farmakolojik tedavi bulunmamaktadır. Non-sirotik hastalarda kullanılabilecek mevcut tedavilerin ise hangi hastalarda kullanılabileceği, uzun süreli kullanımda ortaya çıkabilecek istenmeyen etkiler ve durumlar değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme yapılırken yeterli güvenlik verilerinin geniş kapsamlı çalışmalarla ortaya konabilmesi için zamana ve finansmana ihtiyaç vardır. Bu bölümde bu tedaviler gözden geçirilecektir.

### Resmetirom

Uluslararası literatürde üzerinde en çok durulan yeni tedavi, karaciğer hedefli tiroid hormon reseptörü agonisti olan resmetiromdur. Karaciğerde eksprese edilen  $\beta 1$  subtipi tiroid hormon reseptörüne bağlanarak etki eder. Hepatik lipofajiyi ve mitokond-



## 5. MASLD TEDAVİSİ

rial biyogenezi stimüle ettiği ve hepatik lipogenezi inhibe ettiği düşünülmektedir.<sup>(25)</sup> Resmetirom, non-sirotik MASH hastalarında yürütülen faz III çalışmasının bir yıllık sonuçlarına dayanarak, steatohepatit ve fibrozis üzerindeki histolojik etkinliği ile Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından Mart 2024'te hızlandırılmış onay almıştır.<sup>(26)</sup> Bu çalışmada karaciğer enzimleri ve serum lipidlerinde düşüş gözlenirken, glisemik kontrol ve vücut ağırlığı üzerindeki etkisinin nötr olduğu saptanmıştır.<sup>(27)</sup>

Resmetirom, Amerika Birleşik Devletleri'nde vücut ağırlığı 100 kg'ın altındaki bireylere 80 mg/gün, 100 kg'ın üstündeki bireylere 100 mg/gün dozlarında uygulanmak üzere onaylıdır. Sitokrom p-450 CYP2C8 inhibisyon mekanizmasına sahip olan kandesartan, klopidoğrel, gemfibrozil gibi ilaçlarla birlikte kullanım durumunda doz azaltımı önerilmektedir.<sup>(25)</sup> MASLD hastalarında sık olarak görülen dislipideminin tedavisinde kullanılan statinlerin metabolizması, resmetiromla birlikte kullanıldığında etkilenir. Bu nedenle statin dozlarının azaltılması gereklidir. Resmetirom kullanan hastalarda önerilen günlük maksimum rosuvastatin dozu 20 mg, atorvastatin dozu 40 mg'dır.<sup>(28)</sup> Resmetirom ile tedaviye başlamadan önce kişinin tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi, tedavi gerektiren hipotiroidi ya da hipertiroidi saptanması durumunda, tiroid fonksiyonları düzeltildikten sonra resmetirom tedavisine başlanması önerilir.<sup>(28)</sup>

Sık görülen ve istenmeyen etkileri arasında; diyare, kaşıntı, bulantı ve kusma sayılabilir. Bunun yanı sıra cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerinde artışa neden olarak total testosteron ve total estradiol düzeylerinde artışa yol açabilir. Serbest testosteron düzeylerinde değişim olmadığı bildirilmiştir, ancak serbest estradiol düzeyleri bildirilmemiştir.<sup>(28)</sup>

Resmetiromun semptomatik safra taşı indisansını artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca hepatotoksisite açısından izlem gerektirir. Tedavinin kesilmesi önerilen durumlar:

## 5. MASLD TEDAVİSİ

- AST, ALT düzeylerinde normalin üst sınırının 5 kat üstünde artış ya da ALP düzeyinde normalin üst sınırının 2 kat üzerinde artışı,
- Total bilirubin düzeyi 2,5 mg/dl üzerinde ve eşlik eden AST, ALT ya da ALP yüksekliği bulunması,
- INR'nin 1,5 'un üzerinde olması ile birlikte AST, ALT ya da ALP yüksekliği olması.<sup>(28)</sup>

Resmetirom kullanan hastalarda hem gastrointestinal istenmeyen etkilerin hem de tiroid fonksiyonlarının, gonadal fonksiyonların ve kemik sağlığının yakın izlemi gerekmektedir.<sup>(28)</sup>

Resmetirom, mevcut en güncel uluslararası kılavuzlardan biri olan EASL kılavuzunda, MASH-hedefli tedavi olarak non-sirotik, evre 2 ve üzeri fibrozisi olan hastalarda kuvvetli öneri düzeyinde kendine yer bulmuştur.<sup>(25)</sup> İlacın geliştirilmesi ve faz-III çalışmasının bir yıllık verileri ile onay alması göz önüne alındığında gerek kardiyovasküler güvenlik profili, gerekse uzun süreli güvenlik verileri ve etkinliği açısından yeterli bilginin elde edilmesi için zamana ihtiyaç vardır.

### Vitamin E

Antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapopitotik özelliklere sahip olan vitamin E'nin, steatohepatitli hastalarda yüksek dozlarda kullanımında (2 yıl süreyle günde 800 IU), histolojik iyileşme ve transaminaz düzeylerinde düşüşle ilişkili olduğu RKÇ'lerde gösterilmiştir.<sup>(29)</sup> Ancak fibrozis üzerinde etkili olup olmadığına dair faz III çalışma bulunmamaktadır.<sup>(25)</sup> Retrospektif bir çalışmada ileri evre fibrozisi olan steatohepatitli hastalarda vitamin E kullanımının hepatik dekompanasyon oranlarında düşüş ve daha uzun transplantasyon olmaksızın sağkalımın uzaması ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.<sup>(30)</sup>

Vitamin E kullanımının, iskemik inme sıklığını azaltırken hemorajik inme sıklığını artırdığına dair çalışmalar bulunmaktadır.<sup>(31)</sup> Vitamin E ile prostat kanseri arasında bir ilişki olmasına dair de endişeler mevcuttur.<sup>(32)</sup>

## 5. MASLD TEDAVİSİ

### Ursodeoksikolik asit (UDKA)

Doğal bir safra asiti olan UDKA antioksidan, immünmodülatör ve antiapoptotik özelliklere sahiptir. Steatohepatitli hastalarda transaminazlarda düşme sağlayabilir, ancak histolojik olarak etkinliği gösterilememiştir.<sup>(33)</sup>

Sentetik bir UDKA derivesi olan norursodeoksikolik asit (norukolik asit)'in steatohepatitte karaciğer enzimleri ve steatozis üzerinde olumlu etkileri gözlenmiştir.<sup>(34)</sup> Histolojik etkinliği ile ilgili henüz yeterli veri bulunmamaktadır.

### Obetikolik asit (OKA)

Primer biliyer kolanjit tedavisinde onaylanmış olan bu sentetik safra asidi, bir farnesoid X reseptör (FXR) agonistidir. Steatohepatitte aktivite skoruna olumlu etkileri olsa da rezolüsyon üzerinde etkisi gösterilememiştir.<sup>(25)</sup>

### Statinler

MASLD ile dislipidemi sıklıkla birliktelik gösterdiğinden genellikle statin tedavisi endikasyonu mevcuttur. Statinlerin steatohepatitte karaciğer histolojisi üzerindeki etkinlikleri net değildir.<sup>(35)</sup> Yakın zamanlı bir çalışmada, rosuvastatinin ezetimib ile kombine kullanımında, MR bazlı yöntemlerle değerlendirilen karaciğerin yağ içeriğinde azalma görülürken fibroziste etkinliği saptanmamıştır.<sup>(36)</sup>

### Silimarin

Devediken bitkisi ekstraktı olan silimarin karaciğer enzimlerinde düzelme sağlasa da histolojik etkinliği gösterilememiştir.<sup>(37)</sup>

### Düşük doz asetilsalisilik asit (ASA)

Altı ay süreyle günde 81 mg ASA kullanan hastalarda MR bazlı yöntemlerle karaciğer yağ içeriğinin değerlendirildiği uluslararası faz II randomize kontrollü bir çalışmada, düşük doz ASA'nın karaciğer yağ içeriğini azaltmada olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.<sup>(38)</sup> Ancak steatohepatitte ASA'nın histolojik etkinliğine dair veriler yetersizdir.

## 5. MASLD TEDAVİSİ

### Geliştirilmekte Olan Tedaviler

Omega-3 çoklu doymamış yağ asidi olan eikosapentaenoik asidin, steatohepatitte histolojik iyileşme üzerinde etkin olmadığı gösterilmiş olsa da; yapısal tasarlanmış bir omega-3 yağ asidi olan ikosabutatın, inflamasyonu ve fibrozisi baskıladığı gösterilmiştir.<sup>(39)</sup>

Faz III çalışmaları devam eden tedaviler arasında pan-PPAR ago-nisti olan lanifibranor ve fibroblast büyüme faktörü-21 analogları sayılabilir.<sup>(35,40,41)</sup>

Sonuç olarak, MASLD tedavisinde daha çok DM ilaçlarının kilo verme özelliklerinden faydalanılarak elde edilen başarılar ön planda olsa da, son yıllarda yapılan çalışmalar ve resmetiromun FDA tarafından onaylanması, bilim dünyasında DM dışı farmakolojik moleküllere olan ilgiyi daha da arttıracaktır.

### Öneriler

Karaciğer fibrozu (evre  $\geq 2$ ) olan sirozsuz MASH'li yetişkinler, büyük bir faz III kayıtlı çalışmada steatohepatit ve fibroz üzerinde histolojik etkinlik gösterdiği ve kabul edilebilir bir güvenlik ve tolere edilebilirlik profiline sahip olduğu için, resmetirom tedavisinin MASH hedefli bir tedavi olarak değerlendirilmesi gerekir.

Resmetirom tedavisi, eğer yerel olarak onaylanırsa, sirozlu olmayan ve aşağıdakilerden birinin belgelendiği MASLD'li bireyler için düşünülebilir: (A) ileri fibroz; (B) önemli fibrozlu risk altındaki steatohepatit (mümkün olduğunda karaciğer biyopsisi veya bu amaçla doğrulanmış invaziv olmayan panellerle); veya (C) olumsuz karaciğerle ilişkili sonuç riski (örneğin elastografi veya biyobelirteç tanımlı eşiklerle)

Steatohepatit ve karaciğer fibrozu üzerine geniş faz III çalışmalarından elde edilen histolojik etkinliğin sağlam bir şekilde gösterilmemesi ve potansiyel uzun vadeli riskler göz önüne alındığında, E vitamini MASH hedefli bir tedavi olarak önerilemez.

## 5. MASLD TEDAVİSİ

### KAYNAKLAR

1. Rena G, et al. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85.
2. Mantovani A, et al. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: An updated systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes & metabolism*. 2020;46(6):427-41.
3. Francque S, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: the role of peroxisome proliferator-activated receptors. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2021;18(1):24-39.
4. Gastaldelli A, et al. PPAR- $\gamma$ -induced changes in visceral fat and adiponectin levels are associated with improvement of steatohepatitis in patients with NASH. *Liver International*. 2021;41(11):2659-70.
5. Belfort R, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(22):2297-307.
6. Aithal GP, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1176-84.
7. Boettcher E, et al. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(1):66-75.
8. Cusi K, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2016;165(5):305-15.
9. Musso G, et al. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *JAMA internal medicine*. 2017;177(5):633-40.
10. Nauck MA, et al. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: a pathophysiological update. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23:5-29.
11. Gastaldelli A, Marchesini G. Time for Glucagon like peptide-1 receptor agonists treatment for patients with NAFLD? *Journal of hepatology*. 2016;64(2):262-4.
12. Tølbøl KS, et al. Metabolic and hepatic effects of liraglutide, obeticholic acid and elafibranor in diet-induced obese mouse models of biopsy-confirmed nonalcoholic steatohepatitis. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(2):179.
13. Armstrong MJ, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*. 2016;387(10019):679-90.
14. Newsome PN, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(12):1113-24.

## 5. MASLD TEDAVİSİ

15. Mantovani A, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for treatment of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolites*. 2021;11(2):73.
16. ElSayed NA, et al. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes care*. 2022;46(Suppl 1):s49.
17. Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(3):205-16.
18. Hartman ML, et al. Effects of Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide on Biomarkers of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(6):1352-5. doi: 10.2337/dc19-1892.
19. Gastaldelli A, et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022;10(6):393-406. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00070-5.
20. Jastreboff AM, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(6):514-26. doi: doi:10.1056/NEJMoa2301972.
21. Abbasi J. New Weight Loss Drugs Make Headlines at Diabetes Meeting. *JAMA*. 2023;330(5):399-400. doi: 10.1001/jama.2023.12718.
22. Scheen AJ. Beneficial effects of SGLT2 inhibitors on fatty liver in type 2 diabetes: A common comorbidity associated with severe complications. *Diabetes & Metabolism*. 2019;45(3):213-23. doi: https://doi.org/10.1016/j.-diabet.2019.01.008.
23. Mantovani A, et al. Efficacy of peroxisome proliferator-activated receptor agonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022;7(4):367-78. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00261-2.
24. Lai L-L, et al. Empagliflozin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020;65(2):623-31. doi: 10.1007/s10620-019-5477-1.
25. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). 2024; 81(3):492-542. doi: https://doi.org/ 10.1016/j.jhep.2024.04.031.
26. Harrison SA, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(6):497-509. doi: doi:10.1056/NEJMoa2309000.
27. Harrison SA, et al. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nature Medicine*. 2023;29(11):2919-28. doi: 10.1038/s41591-023-02603-1.

## 5. MASLD TEDAVİSİ

28. Chen VL, et al. Resmetirom therapy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: October 2024 updates to AASLD Practice Guidance. *Hepatology*. 2025;81(1):312-20. doi: 10.1097/hep.0000000000001112. PubMed PMID: 01515467-202501000-00028.
29. Sanyal AJ, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(18):1675-85. doi: 10.1056/NEJMoa0907929.
30. Vilar-Gomez E, et al. Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. *Hepatology*. 2019;71(2):495-509. doi: 10.1002/hep.30368.
31. Maggio E, et al. Vitamin E supplementation (alone or with other antioxidants) and stroke: a meta-analysis. *Nutrition Reviews*. 2023;82(8):1069-78.
32. Klein EA, et al. Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011;306(14):1549-56. doi: 10.1001/jama.2011.1437.
33. Leuschner UFH, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;52(2):472-9. doi: 10.1002/hep.23727.
34. Traussnigg S, et al. Norursodeoxycholic acid versus placebo in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 dose-finding trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2019;4(10):781-93. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30184-0.
35. Eslam M, et al. The Asian Pacific association for the study of the liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Hepatology International*. 2025. doi: 10.1007/s12072-024-10774-3.
36. Cho Y, et al. Ezetimibe combination therapy with statin for non-alcoholic fatty liver disease: an open-label randomized controlled trial (ESSENTIAL study). *BMC Medicine*. 2022;20(1):93. doi: 10.1186/s12916-022-02288-2.
37. Navarro VJ, et al. Silymarin in non-cirrhotics with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *PLOS ONE*. 2019;14(9):e0221683. doi: 10.1371/journal.pone.0221683.
38. Simon TG, et al. Aspirin for Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease Without Cirrhosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331(11):920-9. doi: 10.1001/jama.2024.1215.
39. Fraser DA, et al. A structurally engineered fatty acid, icosabutate, suppresses liver inflammation and fibrosis in NASH. *Journal of Hepatology*. 2022;76(4):800-11. doi: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.004.
40. Francque SM, et al. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(17):1547-58. doi: 10.1056/NEJMoa2036205.
41. Harrison SA, et al. Safety and efficacy of once-weekly efruxifermin versus placebo in non-alcoholic steatohepatitis (HARMONY): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2023;8(12):1080-93.

## 5. MASLD TEDAVİSİ

### MASLD TEDAVİSİNDE METABOLİK CERRAHİNİN ÖNEMİ VE ETKİNLİĞİ

Metabolik cerrahi, obezite ve T2DM tedavisinde önemli bir yer tutmakta olup MASLD'nin yönetiminde de giderek daha fazla kullanılmaktadır.<sup>(1)</sup> MASLD'nin, özellikle insülin direnci ve obezite ile birlikte görülen bir hastalık olduğu göz önüne alındığında, metabolik cerrahinin bu alandaki etkileri büyük bir önem taşımaktadır. Konvansiyonel tedaviler arasında diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri bulunsa da, bu yöntemlerin uzun vadeli sürdürülebilirliği genellikle düşük olmaktadır. Dolayısıyla metabolik cerrahi, hem uzun vadeli kilo kaybı sağlamak hem de metabolik iyileşme yoluyla MASLD'nin ilerlemesini durdurmak açısından umut vadeden bir yaklaşımdır.<sup>(2)</sup> Aşağıda metabolik cerrahinin MASLD üzerindeki etkileri detaylandırılmaktadır:

- **Karaciğer Yağlanması Azaltılması:** Metabolik cerrahinin sağladığı kilo kaybı, hepatik yağlanmayı doğrudan azaltarak MASLD'nin gerilemesine katkıda bulunur. Çeşitli klinik çalışmalarda, tüp mide (sleeve gastrektomi) ve gastrik bypass gibi bariatrik cerrahilerin hepatik steatozu belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir. Bu azalma sadece estetik bir fayda sağlamamakta, aynı zamanda karaciğer enzim düzeylerini düşürerek inflamatuvar süreçleri baskılamaktadır.<sup>(3)</sup> Bu mekanizma sayesinde, MASLD hastalarında ilerleyen dönemlerde fibrozis riski azaltılabilmektedir.
- **İnsülin Duyarlılığının Artırılması:** T2DM ve MASLD arasındaki yakın ilişki göz önüne alındığında, insülin direncinin azalması karaciğer sağlığında iyileşmeye yardım edebilir. Bariatrik cerrahi sonrasında, pankreasın insülin salgılama kapasitesinin iyileştiği ve insülin direncinin düştüğü gözlemlenmiştir.<sup>(4)</sup> Bu durum, sadece T2DM'nin kontrol altına alınmasına değil, aynı zamanda hepatik steatozun azalmasına da katkıda bulunmaktadır. Dolayısıyla, insülin direncini kıran ve pankreasın insülin



## 5. MASLD TEDAVİSİ

üretimini optimize eden cerrahi prosedürler, MASLD tedavisinde önemli bir rol oynayabilir.

- **Fibrozis ve Karaciğer Hasarının Önlenmesi:** MASLD hastalarında fibrozis ilerleyerek siroz ve HCC riskini artırabilir. Metabolik cerrahi uygulanan hastalarda fibrozis ilerlemesinin durduğu ve hatta bazı vakalarda gerilediği rapor edilmiştir.<sup>(5)</sup> Uzun dönem takip çalışmaları, cerrahi sonrası hastalarda karaciğer enzimlerinde ve inflamatuvar markerlarda belirgin bir düzelme sağlandığını göstermektedir. Bunun yanı sıra, metabolik cerrahi yapılan hastaların genel sağlığı üzerindeki olumlu etkiler de göz ardı edilmemelidir.
- **Metabolik Sendrom Bileşenlerinin Kontrolü:** Metabolik cerrahi sadece karaciğer sağlığını değil, aynı zamanda obezite, hipertansiyon ve dislipidemi gibi diğer metabolik risk faktörlerini de iyileştirerek hastaların genel sağlığını olumlu yönde etkileyebilir.<sup>(6)</sup> MASLD genellikle metabolik sendromun bir parçası olarak görülmektedir ve metabolik cerrahinin bu sendrom üzerindeki olumlu etkileri, hastaların yaşam kalitesini artırmada kritik bir rol oynar.
- **Metabolik Cerrahinin Etki Mekanizmaları ve Hastalar Üzerindeki Sonuçları:** Metabolik cerrahinin MASLD hastalarına sağladığı faydalar, yalnızca kilo kaybıyla sınırlı değildir. Bu prosedürlerin, bağırsak hormonları ve inflamasyon üzerindeki doğrudan etkileri nedeniyle, karaciğer sağlığını iyileştirici mekanizmalar içerdiği gösterilmiştir. Örneğin, gastrik bypass ve tüp mide ameliyatları, bağırsak kaynaklı GLP-1 ve PYY seviyelerini artırarak insülin sekresyonunu ve glikoz metabolizmasını iyileştirmektedir.<sup>(7)</sup>

Buna ek olarak, bu ameliyatların hepatik inflamasyonu ve oksidatif stresi azalttığı, bunun da NASH gelişimini önleyerek MASLD'nin ilerlemesini durdurduğu düşünülmektedir.<sup>(8)</sup> Metabolik

## 5. MASLD TEDAVİSİ

cerrahinin postoperatif süreçte hastalarda hepatik fibrozis ilerlemesini durdurduğu ve bazen gerilemesine neden olduğu bildirilmiştir. Yapılan uzun dönem takip çalışmaları, MASLD'nin ileri evre fibrozisinde olan hastalarda bile, metabolik cerrahinin karaciğer histolojisini düzelttebildiğini göstermektedir.<sup>(9)</sup>

- **Metabolik Cerrahinin Riskleri ve Kısıtlılıkları:** Metabolik cerrahi, MASLD üzerinde olumlu etkilere sahip olmasına rağmen, her hasta için uygun bir seçenek olmayabilir. Bu nedenle cerrahiye aday hastalar dikkatlice değerlendirilmelidir. Hastaların genel sağlık durumu, cerrahinin getirdiği uzun vadeli riskler ve cerrahi sonrası takip süreçleri detaylı şekilde ele alınmalıdır. Ayrıca, metabolik cerrahinin MASLD hastalarında kalıcı bir iyileşme sağlayıp sağlamadığına dair uzun dönem verilerin henüz kesinleşmemiş olması, bu yöntemin her birey için uygun olup olmadığı konusunda temkinli bir yaklaşımı gerektirmektedir.
- **Cerrahi Riskler:** Postoperatif komplikasyonlar, beslenme eksiklikleri ve uzun vadeli takip gereksinimleri bu yöntemin uygulanabilirliğini sınırlandırabilir.<sup>(9)</sup> Cerrahi sonrası komplikasyonlar arasında; anastomoz kaçağı, kanama, enfeksiyon ve tromboembolik olaylar gibi ciddi sorunlar yer alabilir. Ayrıca bariatrik cerrahi geçiren hastalarda; demir, B12 vitamini, folik asit ve D vitamini eksiklikleri görülebilir. Bu nedenle cerrahi sonrası düzenli beslenme takviyeleri ve vitamin desteği hayati önem taşımaktadır.
- **Hasta Seçimi:** MASLD ile birlikte ciddi obeziteye sahip hastalarda metabolik cerrahi tercih edilmelidir. Ancak düşük BMI'ya sahip bireylerde cerrahinin etkinliği konusunda daha fazla veriye ihtiyaç vardır.<sup>(6)</sup> Özellikle BMI'ı 30'un altında olan bireylerde metabolik cerrahinin sağladığı faydalar ile potansiyel riskleri karşılaştırılmalı ve bireyselleştirilmiş bir yaklaşım benimsenmelidir. Bununla birlikte, cerrahinin sadece obez bireyler için değil, insülin direncini kontrol altına almakta

## 5. MASLD TEDAVİSİ

zorlanan ve ilerleyici fibrozis gösteren hastalar için de bir seçenek olup olmayacağı tartışılmaktadır.

- **Uzun Vadeli Etkiler:** Metabolik cerrahinin MASLD hastalarınındaki uzun vadeli sonuçları henüz tam olarak netlik kazanmamıştır ve bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>(7)</sup>

### Sonuç ve Öneriler

T2DM'si olan MASLD hastalarında metabolik cerrahi, hastalık progresyonunu yavaşlatma, karaciğer histolojisini iyileştirme ve metabolik riskleri azaltma açısından umut vadeden bir yaklaşımdır. Ancak cerrahi, her hasta için uygun bir çözüm olmayabilir ve multidisipliner bir değerlendirme gerektirir. Gelecekteki çalışmalarda, metabolik cerrahinin MASLD yönetiminde daha fazla kanıta dayalı rehberlik sağlaması beklenmektedir. Bu nedenle hasta seçimi titizlikle yapılmalı ve cerrahi öncesi ve sonrası uzun vadeli takip stratejileri geliştirilmelidir.<sup>(2)</sup>

### Öneriler

- Metabolik cerrahi, MASLD hastalarında sadece kilo kaybı değil, aynı zamanda karaciğer sağlığında da belirgin iyileşmeler sağlar.
- İnsülin direncinin kırılması, MASLD'nin ilerlemesini yavaşlatan en önemli faktörlerden biridir ve cerrahi bu süreci destekler.
- Bariatrik cerrahi sonrası karaciğer yağlanması azalır, fibrozis ve inflamasyon da önemli ölçüde gerileyebilir.
- Her MASLD hastası metabolik cerrahi için uygun değildir, hasta seçimi dikkatlice yapılmalıdır.
- Metabolik cerrahinin uzun vadeli etkileri tam olarak bilinmemekte olup daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.
- Cerrahi sonrası beslenme eksiklikleri, vitamin ve mineral takviyeleri ile dikkatle yönetilmelidir.
- MASLD'nin tedavisinde metabolik cerrahi umut verici bir seçenek olsa da, her hasta için en uygun yaklaşım multidisipliner bir değerlendirme gerektirir.

## 5. MASLD TEDAVİSİ

### KAYNAKLAR

1. Kanwal, F., et al. (2024). Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on AASLD practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease.
2. Ciardullo, S., et al. (2023). Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: Screening, Diagnosis, and Treatment.
3. Ferguson, D., & Finck, B. N. (2021). Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus.
4. Targher, G., et al. (2021). The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus—mechanisms and treatments.
5. AASLD Practice Guidance on the Clinical Assessment and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease, 2023.
6. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, 2024.
7. Chen, V. L., et al. (2024). Resmetirom therapy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: October 2024 updates to AASLD Practice Guidance.
8. Rinella, M. E., et al. (2023). AASLD Practice Guidance on the Clinical Assessment and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease.
9. Eslam, M., et al. (2020). The Asian Pacific Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Metabolic Associated Fatty Liver Disease.

## 5. MASLD TEDAVİSİ

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

### DIYABETİK NEFROPATİ VE KARACİĞER ETKİLENMESİ

#### Giriş

MASLD diyabetik nefropati ile yakından ilişkilidir. T2DM hastalarının non-diyabetik hastalara kıyasla karaciğer ilişkili mortalite riskleri daha fazladır. MASH eş zamanlı karaciğer-böbrek naklinin en hızlı artış gösteren endikasyonudur. MASH kaynaklı sirozun, son dönem böbrek hastalığını alevlendirmesi nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri'nde eşzamanlı karaciğer - böbrek nakli sıklığı dramatik bir şekilde artış göstermektedir.<sup>(1)</sup>

#### MASLD ve KBH ilişkisi

MASLD toplumun yaklaşık %25-30 oranında, kronik böbrek hastalığı ise %10-15 oranında görülen halk sağlığı problemidir. Epidemiyolojik çalışmalar MASLD'nin KBH için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair gittikçe artan oranda kanıtlar sunmaktadır. Metabolik Sendrom, bağırsak disbiozisi, sağlıklı beslenme, trombosit aktivasyonu ve biyolojik yaşlanmayı tetikleyen faktörler MASLD ve KBH arasındaki ilişkiye katkıda bulunmaktadır.<sup>(2)</sup>

Diyabetik nefropati KBH & SDBH'nin en sık nedenidir. Genel olarak MASLD ve KBH, Tip2 DM ve metabolik sendrom gibi hastalıklara eşlik etmesi nedeniyle ikisinin arasındaki ilişkiyi anlamak zor, fakat bir o kadar da önemlidir. Yapılan araştırmalarda elde edilen veriler MASLD ile diyabetik nefropatinin diğer faktörlerden bağımsız olarak ilişkisi olduğunu göstermektedir.<sup>(3)</sup>

Biyopsi ile tanı konulmuş MASH hastalarının, MASH olmayanlara göre KBH olma riskleri daha yüksektir ve MASLD varlığı ve şiddeti KBH varlığı ve şiddeti ile ilişkilendirilmiştir.<sup>(4,5)</sup>

MASH'e bağlı siroz hastalarında son dönem böbrek hastalığı gelişme riski, diğer siroz etyolojilerine göre daha yüksek risk taşımaktadır. Bu iki hastalığın birlikteliği eş zamanlı böbrek-karaciğer nakli için en önemli faktörlerden biridir ve yine ikisinin

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

birlikteliği yüksek oranda böbrek greft kaybı ve kardiyovasküler risk taşımaktadır.

MASLD varlığı uzun vadede KBH gelişme riskini %40 oranında artırmaktadır.<sup>(6)</sup> MASLD şiddeti arttıkça KBH riski de artmaya devam eder.<sup>(7)</sup> 1525 hasta üzerinde yapılan bir kohort çalışmada, MASLD olan KBH'lı hastalarda yıllık GFR düşüşü MASLD olmayanlara oranla daha yüksek bulunmuştur.<sup>(8)</sup> Japonya'da FİB-4 indeksi kullanılarak yapılan bir çalışmada, hastalarda eşlik eden T2DM varlığının KBH riskini anlamlı düzeyde artırdığı izlenmiştir.<sup>(9)</sup>

Tüm bu veriler ele alındığında aslında ortak patolojik bir yolak olabileceği ve ortak bir tedavi ile her iki hastalığın progresyonunun geciktirilebileceği düşünülmektedir.

### Patofizyoloji:

Visseral yağlanmanın artması ile plazmadaki serbest yağ asitlerinde artış meydana gelir. Bu yağ asitlerinin karaciğerdeki makrofajlar tarafından fagositozu ile makrofajlar aktive olur ve proinflamatuar sitokin salınımında artış meydana gelir. Sonuç olarak kronik inflamasyon ve buna bağlı insülin direncinde artış, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivasyonu, oksidatif stres ve profibrotik mediatörlerin salınımında artış meydana gelir. Tüm bunlar MASLD ve KBH progresyonuna sebep olmaktadır. Böbreklerin bu süreçte yanıtı ile RAAS aktivasyonu daha da artar ve anjiyotensin 2 ve ürik asit üretimi tetiklenir. Böylece ortak proinflamatuar ve profibrotik süreçler yoluyla hepatik fibrozun progresyonuna sebep olan kısır bir döngü gelişir.<sup>(10)</sup>

Albuminüri ve proteinüri gelişimi ile karaciğer fibrozisi arasındaki ilişkiyi açıklayan temel mekanizma henüz net değildir. Diyabetik nefropati ve MASLD hastalarında eşlik eden hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci ve hiperglisemi mevcuttur. Bu durumlar, renin-anjiyotensin sistemini ve oksidatif stresi artırarak hem

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

albuminüri/proteinüri hem de karaciğer fibrozisinin gelişimini aynı anda etkileyebilir. Bu iki durum arasında nedensel bir ilişki olup olmadığını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.<sup>(11)</sup>

### Sonuç

1. MASLD olan diyabetik bireylerde KBH olan diyabetik hastalarda da MASLD'ın fibrozis süreci daha hızlı olmaktadır.
2. MASH kaynaklı siroz hastalarında eş zamanlı karaciğer-böbrek naklinde dramatik bir artış vardır.
3. MASLD ile diyabetik nefropatinin diğer faktörlerden bağımsız olarak ilişkisi olduğu gösterilmiştir. MASLD varlığı uzun vadede KBH gelişme riskini %40 oranında artırmaktadır.
4. MASLD hastalarında; kronik inflamasyon, insülin direncinde artış, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivasyonu, oksidatif stres ve profibrotik mediatörlerin salınımında artış ile KBH progresyonu görülmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Goldberg D, et al. Changes in the prevalence of hepatitis C virus infection, nonalcoholic steatohepatitis, and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waitlist for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1090-9. e1.
2. Byrne CD, Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *Journal of hepatology*. 2020;72(4):785-801.
3. Wijarnpreecha K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2018;30(9):986-94.
4. Yasui K, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. *Metabolism*. 2011;60(5):735-9.
5. Musso G, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*. 2014;11(7):e1001680.
6. Mantovani A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2018;79:64-76.
7. Sinn DH, et al. Development of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a cohort study. *Journal of hepatology*. 2017;67(6):1274-80.



## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

8. Jang HR, et al. Nonalcoholic fatty liver disease accelerates kidney function decline in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Scientific reports*. 2018;8(1):4718.
9. Seko Y, et al. FIB-4 index and diabetes mellitus are associated with chronic kidney disease in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;21(1):171.
10. Marcuccilli M, Chonchol M. NAFLD and chronic kidney disease. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(4):562.
11. Terasaka Y, et al. Change in Liver Fibrosis Associates with Progress of Diabetic Nephropathy in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 2023;15(14):3248.

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

### DİYABETİK RETİNOPATİ VE MASLD

#### Giriş

Diyabetik retinopati (DR) ve MASLD'nin, yalnızca diyabetin iki ayrı komplikasyonu olmanın ötesinde, ortak patofizyolojik mekanizmalara sahip olduğu ve sıklıkla birlikte görüldüğü son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.<sup>(1)</sup> Bu bağlamda, her iki durumun prevalansının artması, ortak risk faktörlerine sahip olmaları, benzer inflamatuvar süreçlere dayanması ve hatta birinin diğerinin belirtici olabileceğine dair veriler, klinik uygulamalarda multidisipliner bir yaklaşımın gerekliliğini vurgulamaktadır.

#### Diyabetik Retinopati

DR, uzun süreli hiperglisemiye bağlı olarak retina mikrovaskülatüründe gelişen yapısal ve işlevsel bozulmalar sonucu ortaya çıkar. Retina kapillerlerindeki endotel hasarı, perisit kaybı, kapiller bazal membran kalınlaşması ve kan-retina bariyerinin bozulması gibi değişiklikler; mikroanevrizmalar, retinal hemorajiler ve sonunda neovaskülarizasyon ile karakterize proliferatif DR'ye yol açar. DR'nin patogenezinde hiperglisemiye bağlı gelişen oksidatif stres, ileri glikasyon ürünleri (AGEs), protein kinaz C aktivasyonu ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeylerinin artışı rol oynar.<sup>(2)</sup>

DR, genellikle asemptomatik bir başlangıç gösterir ve ilerleyene kadar fark edilmez. Non-proliferatif evrede mikroanevrizmalar, pamukçuk eksudalar ve retinal kanamalar izlenirken; proliferatif evrede retinal neovaskülarizasyon, vitreus hemorajisi ve traksiyonel retina dekolmanı gelişebilir. Ayrıca diyabetik makula ödemi de önemli bir görme kaybı nedenidir.

Epidemiyolojik veriler, tip 2 diyabetli bireylerin yaklaşık %35'inde herhangi bir evrede DR geliştiğini, %10'unda ise görme kaybı riski oluşturan ileri evre DR bulunduğunu göstermektedir.<sup>(3)</sup> Risk faktörleri arasında kötü glisemik kontrol, uzun diyabet süresi, hipertansiyon, dislipidemi ve kronik böbrek hastalığı sayılabilir.

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

### ORTAK PATOGENEZ VE FİZYOLOJİK BAĞLANTILAR

DR ve MASLD'nin aynı hastalık zemininde ortaya çıkması, bu iki komplikasyon arasında patofizyolojik bir bağlantı olabileceğini düşündürmüştür. Ortak risk faktörleri olan hiperglisemi, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyonun yanı sıra aşağıdaki ortak mekanizmalar dikkat çekmektedir:

- **IR:** Hem retinal hem de hepatik hücrelerde enerji metabolizmasında bozulmaya yol açar.
- **Kronik İnflamasyon:** Sistemik düşük dereceli inflamasyon, özellikle TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi sitokinlerle hem retinal vasküler hasara hem de hepatik inflamasyona katkı sağlar.
- **Oksidatif Stres:** Hiperglisemi ve lipotoksisite sonucu ortaya çıkan ROS, hücresel hasarı artırır.
- **Endotel Disfonksiyonu:** Hem retina damarlarında hem de hepatik sinüzoidal yapılarda görülen endotel hasarı, mikrovasküler komplikasyonların ortak özelliğidir.

Bu patofizyolojik örtüşme, DR'nin MASLD için bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda, DR'nin varlığının MASLD ile ilişkili ileri fibrozis riskini öngördüğü bildirilmektedir.<sup>(1)</sup>

### KLİNİK YÖNETİMDE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

DR ve MASLD'nin birlikte değerlendirilmesi, diyabetli hastaların yönetiminde daha kapsamlı ve bütüncül bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır.

**Tarama:** T2DM hastalarında tanı anında ve sonrasında yıllık göz muayenesi önerilir. MASLD taraması ise özellikle obez, insülin direnci olan ve karaciğer enzimleri yüksek bireylerde elastografi veya biyokimyasal skorlarla yapılmalıdır.

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

**Yaşam Tarzı Değişiklikleri:** Kilo kaybı, düşük karbonhidratlı diyetler, düzenli fiziksel aktivite hem DR progresyonunu yavaşlatmakta hem de karaciğer yağlanmasını geriletmektedir.

**Farmakolojik Yaklaşımlar:** GLP-1 reseptör agonistleri ve SGLT-2 inhibitörleri gibi ajanların hem kardiyovasküler hem de hepatik faydaları olduğu gösterilmiştir. Aynı ajanların DR'ye olan etkileri araştırılmaktadır.

**Multidisipliner Takip:** Endokrinoloji, gastroenteroloji, dahiliye ve göz hastalıkları uzmanlarının iş birliği, bu hastalarda erken tanı ve etkin tedavi açısından kritiktir.

### SONUÇ

- DR ve MASLD, ortak patofizyolojik mekanizmalara sahip, sıkça birlikte görülen diyabet komplikasyonlarıdır.
- DR'nin varlığı MASLD ile ilişkili ileri fibrozis riskini öngörebilir; bu nedenle diyabetli hastalarda DR varlığı karaciğer sağlığı açısından önemli bir uyarıcı olmalıdır.
- Multidisipliner takip ve tedavi yaklaşımı, bu iki komplikasyonun erken tanı ve etkin yönetimi için kritik öneme sahiptir.
- Yaşam tarzı değişiklikleri (kilo kontrolü, diyet, egzersiz), hem DR hem de MASLD'nin ilerlemesini yavaşlatmakta etkilidir.
- GLP-1 reseptör agonistleri ve SGLT-2 inhibitörleri gibi diyabet tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların hem karaciğer sağlığı hem de kardiyovasküler riskler üzerinde faydalı etkileri bulunmaktadır.
- Diyabetli hastalarda düzenli göz ve karaciğer taramaları, komplikasyonların erken dönemde tanınmasını ve yönetilmesini sağlayabilir.

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

### KAYNAKLAR

1. Simo R, et al. Diabetic retinopathy and fatty liver disease: the liver-eye axis. J Clin Med. 2021;10(7):1391. doi: 10.3390/jcm10071391.
2. Antonetti DA, et al. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. Nat Rev Endocrinol. 2021;17(4):195-206. doi: 10.1038/s41574-020-00451-4.
3. Yau JW, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2022;35(3):556-64. doi: 10.2337/dc11-1909.
4. Eslam M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. J Hepatol. 2023;79(1):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.016.
5. Younossi ZM, et al. Global Epidemiology of NAFLD and NASH in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. J Hepatol. 2023;78(3):506-518. doi: 10.1016/j.jhep.2022.10.012.

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

### DIYABETİK NÖROPATİ VE MASLD

#### 1. GİRİŞ

DM'nin en yaygın görülen kronik komplikasyonu diyabetik nöropatidir. Sinir sisteminin farklı bölümleri etkilenebildiği için periferik ve/veya otonom sinir sistemi ile ilgili bulgular verebilir. Periferik nöropati diyabetik hastalarda ağırlı nöropati (akut veya kronik), ağrısız nöropati, subklinik nöropati veya fokal nöropati şeklinde seyredebilir. DPN yaklaşık yarısı asemptomatiktir ve diyabete bağlı olmayan nöropatinin de hastalarda gelişebileceği unutulmamalıdır.<sup>(1)</sup> DM ve MASLD arasındaki yakın ilişki uzun süredir bilinirken, yağlı karaciğer/karaciğer fibrozisin DPN gelişimindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır.

#### 2. EPİDEMİYOLOJİ

2011 yılında yayınlanan TURNEP çalışmasında klinik muayene ile tespit edilen diyabetik periferik nöropatinin, diyabetli hastaların % 40.4'ünde görüldüğü, klinik muayeneye sinir iletim çalışmaları eklenilirse bu oranın %62.2'ye yükseldiği gösterilmiştir. Orta ve ciddi düzeyde nöropati, diyabetik hastaların %83'ünde görülmüştür. Nöropatik ağrı prevalansına bakıldığında %14.0 olarak bulunmuştur.<sup>(2)</sup>

Diyabetik nöropatilerin yaklaşık %75'inde DPN görülür ve diyabet süresi arttıkça nöropati sıklığı da artmaktadır. T2DM yeni teşhis edilen hastaların %10-15'inde DPN bulunurken, diyabet süresi 10 yılı geçen hastalarda bu oran %50'yi aşabilir. Pekin merkezli diyabetik hastalar üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, T1DM hastalarında DPN yaygınlığının %21,92, T2DM hastalarında ise %35,34 olduğu belirlenmiştir.<sup>(3)</sup>

Jinya Huang ve arkadaşlarının Fibroscan ve sinir iletim çalışmalarını ile yaptığı 520 T2DM hastasında karaciğer steatozu: %63, karaciğer fibrozu: %18,1, DPN: %52,1 bulunmuştur. Karaciğer steatozu olanlarda %55,7, olmayanlarda %44,9 DPN bulunmuş-

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

tur ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0,03$ ). Karaciğer fibrozu olanlarda %61,5, olmayanlarda %50 DPN bulunmuştur ( $p = 0,04$ ). Lojistik regresyon analizi ile Karaciğer steatozu (OR 1,48, %95 CI 1,04–2,11,  $p = 0,03$ ), Karaciğer fibrozu (OR 1,60, %95 CI 1,02–2,51,  $p = 0,04$ ) DPN ile ilişkili bulundu. Çok değişkenli analiz sonrası (yaş, cinsiyet, vücut ölçüleri, diyabet süresi, glukoz ve insülin direnci gibi faktörler kontrol edildikten sonra) karaciğer fibrozunun DPN ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterildi (OR 2,24, %95 CI 1,11–4,53,  $p = 0,02$ ).<sup>(4)</sup> Bu çalışmayla karaciğer hastalıklarının sadece metabolik komplikasyonlarla değil, sinir hasarı ile de ilişkili olabileceğini gösteriyor.

Alessandro Mantovani ve arkadaşlarının ortalama diyabet süreleri 17 yıl olan 286 T1DM hastasıyla yaptığı çalışmada USG ile MASLD ve MNSI ve biotest vibrometre yöntemi kullanarak DPN tanısı alan hastalarda MASLD oranı %52,4, DPN oranı %35,3 bulunmuştur. MASLD'li hastalarda DPN prevalansı: %51,0, MASLD'siz hastalarda DPN prevalansı: %17,1 ( $p < 0,001$ ) bulunmuştur. Tek değişkenli analizde: MASLD, DPN için yaklaşık 5 kat artmış risk ile ilişkili bulundu (OR 5,32, %95 CI 3,1–9,3,  $p < 0,001$ ). Çok değişkenli analizde: yaş, cinsiyet, diyabet süresi, HbA1c, diyabetik retinopati, sigara, metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı ve  $\geq 40$  karotis arter darlığı gibi faktörler kontrol edildikten sonra bile MASLD ile DSP arasındaki ilişki anlamlı kaldı (OR 2,23, %95 CI 1,1–4,8,  $p < 0,05$ ). Bu çalışmayla da sadece T2DM hastalarında değil, tip1DM hastalarında da MASLD ve DPN arasında ilişkinin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.<sup>(5)</sup>

## 3. PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR

DPN'nin etiyolojisi ve patogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Anormal glikoz-lipid metabolizması ve insülin direnci, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, inflamasyon, oksidatif stres ve belirli genlerin ekspresyon değişikliklerine yol açarak sinir hücrelerinde ve glial hücrelerde hasara neden olur. Ayrıca proton pompa inhibitörleri ve metformin gibi yaygın olarak kullanılan bazı ilaçların

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

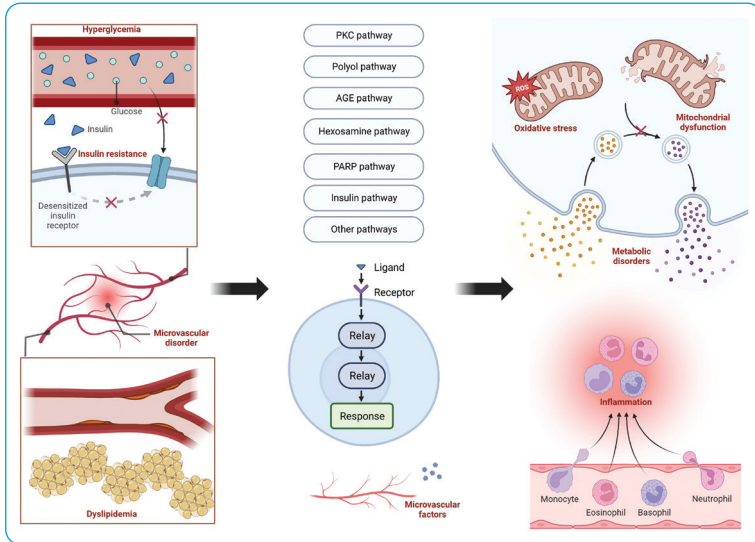
B12 vitamini eksikliğine yol açarak DPN'yi tetikleyebileceği veya şiddetlendirebileceği bildirilmiştir.<sup>(3)</sup> MASLD patogenezinde de benzer bir çok ortak yol mevcuttur.

### 3.1 Oksidatif ve Metabolik Yollar

DPN'nin sinir hücrelerine verdiği zarar genellikle metabolik bozukluklar, oksidatif stres ve inflammatuar reaksiyonlarla ilişkilidir. Hiperglisemi, dislipidemi, insülin direnci ve mikrovasküler bozukluklar DPN gelişiminde temel faktörler olarak kabul edilir. Bu faktörler, protein kinaz C (PKC) yolu, poliol yolu, ileri glikasyon son ürünleri (AGE-Advanced Glycation End Products) yolu, hekzozamin yolu ve PARP(Poly ADP-Riboz Polimeraz) yolu gibi çeşitli biyokimyasal yolları tetikleyerek sinir hücrelerine zarar verir (Resim 1).<sup>(3)</sup>

- **PKC Yolu:** PKC, serin/treonin kinaz ailesine ait bir enzim olup, hücre içi kalsiyum ve diasilgliserol (DAG) aracılığıyla aktive edilir. PKC aktivasyonu, vasküler endotel büyüme faktörlerini değiştirerek vazokonstriksiyona neden olabilir. Ayrıca PKC

**Resim.1:** DPN önemli patogeneze yolları<sup>(3)</sup>





## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

yolunun glial hücrelerde oksidatif strese yol açarak sinir hücrelerinde yapısal hasara neden olduğu gösterilmiştir.

- **Poliol Yolu:** Fazla glikoz, aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole dönüştürülür. Sorbitolün birikmesi, hücre içi ozmotik dengeyi bozarak inositol kaybına neden olur. Bu durum, sinir hücrelerinin normal fonksiyonlarını sürdürmesini zorlaştırır. Poliol yolunun aşırı aktivasyonu, oksidatif stresin artmasına ve nöropati gelişimine katkıda bulunur.
- **AGE Yolu:** AGE'ler, yüksek glikoz seviyelerine maruz kalan proteinlerin ve lipidlerin kimyasal modifikasyonu ile oluşur. AGE'ler, sinir hücrelerinde inflamasyon ve oksidatif strese yol açarak periferik nöropatiye neden olur. AGE birikimi ayrıca NADPH oksidaz aktivasyonunu artırarak ROS üretimini yükseltir.
- **Hekzozamin Yolu:** Hiperglisemi, hekzozamin yolunu aktive ederek nöronal hücrelerde oksidatif stres ve inflamasyona neden olur. Bu yolun aktivasyonu, periferik sinir hücrelerinde apoptozu tetikleyerek DPN gelişimine katkıda bulunur.
- **PARP Yolu:** PARP, DNA tamirinde rol oynayan bir enzimdir. PARP aktivasyonu, hücre içi enerji tüketimini artırarak sinir hücrelerinde enerji eksikliğine ve mitokondriyal hasara yol açar. Ayrıca, PARP aktivasyonu oksidatif stres ile birleşerek DPN'nin ilerlemesine neden olur.
- **İnsülin Yolu:** Geleneksel görüş, nöronların insüline duyarız olduğu gerekçesiyle insülinin merkezi ve periferik sinir sistemi fonksiyonlarının doğrudan düzenlenmesinde bir rol oynamadığını savunur. Ancak artan kanıtlar, insülinin yalnızca kan şekerini düşürerek dolaylı yoldan DPN patogeneze katılmakla kalmayıp, aynı zamanda periferik sinirleri destekleyen önemli bir nörotrofik faktör olarak DPN gelişiminde doğrudan rol oynadığını göstermektedir. Araştırmalar, dorsal

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

kök ganglionunun bazal laminasında, plazma membranında ve Schwann hücrelerinin (SC) sitoplazmik uzantılarında insülin reseptörleri taşıdığını göstermiştir. SC disfonksiyonu DPN'nin patogeneğinde önemli rol oynarken, insülin SC'lerin fizyolojisini etkileyerek DPN üzerinde etki gösterir.

### 3.2 Mikrovasküler Bozukluklar

DPN gelişiminde mikrovasküler değişikliklerinin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Diyabetik hastalarda sinir dokusunun kan akışının azalması, hipoksi ve oksidatif stresin artmasına neden olarak sinir hasarını şiddetlendirir. Yapılan çalışmalarda, sinir mikrokılcallarında bazal membranın kalınlaşması, endotel hücre proliferasyonu ve damar duvarında dejeneratif değişiklikler gözlemlenmiştir. Bu değişiklikler, sinir dokusuna yeterli oksijen ve besin maddelerinin ulaşmasını engelleyerek sinir hücrelerinin ölümüne yol açabilir.<sup>(3)</sup>

### 3.3 Diğer Patogeneze Yolları

Son araştırmalar, DPN'nin gelişiminde aşağıdaki ek yolların da önemli olabileceğini göstermektedir:

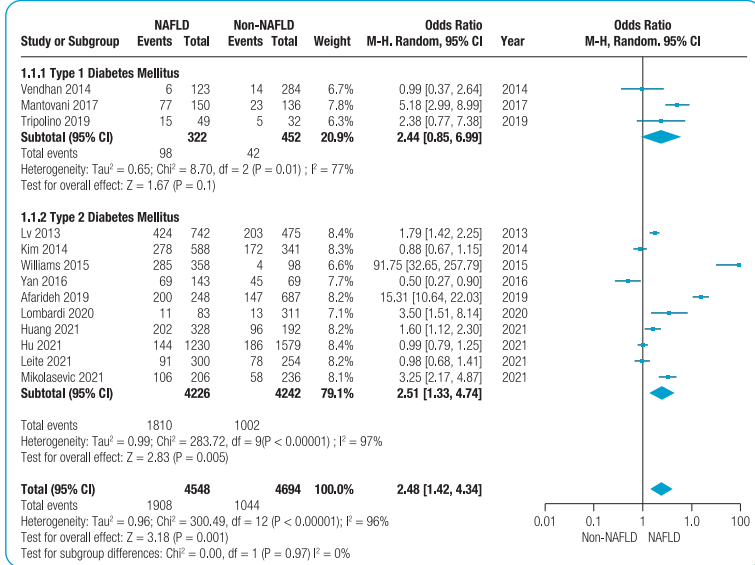
- **Wnt/ $\beta$ -katenin Yolu:** Sinir hücrelerinin büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen bu yol, diyabetik nöropati gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. Wnt/ $\beta$ -katenin yolunun aşırı aktivasyonu, glial hücrelerde otofaji ve apoptozu tetikleyerek sinir hasarına neden olabilir.
- **MAPK Yolu:** MAPK yolu, hücre büyümesini ve stres tepkisini düzenler. Diyabetik hastalarda bu yolun aktivasyonu, inflamasyonun artmasına ve sinir hücrelerinde oksidatif stresin yükselmesine neden olur.
- **mTOR Yolu:** Hücre büyümesi ve metabolizmasını düzenleyen mTOR yolu, DPN'de sinir hücrelerinin ölümü ve miyelin kaybıyla ilişkilidir.

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

- **TSH Yolu:** Diyabetik hastalarda TSH seviyelerinin artmasının, sinir hücrelerinde oksidatif stres ve inflamasyonu artırarak DPN gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.<sup>(3)</sup>

DPN açısından bakıldığında, MASLD ile patojenetik ilişki halen tartışmalıdır. MASLD'ye yol açan metabolik zemin, DPN gelişimi için risk faktörleri arasında kabul edilmektedir. Bununla birlikte, karaciğerden salınan ileri glikasyon son ürünleri (AGEs), ROS, CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi patojenik araçların, NAFLD ile DPN arasında olası moleküler bağlar olabileceği öne sürülmektedir. Bu araçların benzer şekilde retinopati ve kronik böbrek hastalığında da etkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>(6)</sup> 2021 yılında Carla Greco ve arkadaşları tarafından NAFLD ve DPN arasındaki ilişkiyi inceleyen bir metaanalizde 13 çalışma ve 9614 DM hastası katılmıştır (Resim 2).

**Resim.2:** MASLD'li ve MASLD'siz DMli hastaları karşılaştıran, DPN yaygınlığını gösteren Forrest grafiği.<sup>(6)</sup>



## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

MASLD'li hastalarda DPN oranı, NAFLD'siz hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulundu (OR): 2.48 (95% CI: 1.42–4.34,  $p=0.001$ ). Çalışmalar arasındaki heterojenite %96'dır. Alt grup analizlerinde Tip2 DM hastalarında MASLD ile DPN arasındaki ilişki anlamlı bulunurken (OR: 2.51 (95% CI: 1.33–4.74,  $p=0.005$ )), T1DM hastalarında anlamlı ilişki bulunmamıştır (OR: 2.44 (95% CI: 0.85–6.99,  $p=0.100$ )). BMI ve diyabet süresi, MASLD'li bireylerde anlamlı olarak daha yüksekti. ( $p < 0.001$ )

T1 DM genellikle uzun süredir devam eden bir hastalık olması nedeniyle DPN gelişiminde MASLD'den bağımsız başka faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürüyor. T1DM'de DPN riski diyabet süresi uzadıkça artacağını göstermiştir.<sup>(6)</sup>

## 4. SONUÇ

- DPN taramalarında MASLD varlığı dikkate alınmalıdır.
- T2DM ve MASLD'li hastalarda erken nöropati tespiti önemlidir. T1DM'de ise tanı süresi uzadıkça DPN-MASLD ilişkisi önem kazanmaktadır.
- MASLD'nin sadece hepatik bir problem olarak değil, nöropati gibi, diyabetin diğer kronik komplikasyonları ile ilişkili bir durum olarak da ele alınması gerekmektedir.
- Obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom gibi risk faktörleri yönetilerek hem MASLD'nin hem de DPN'nin ilerlemesi yavaşlatılabilir.

## KAYNAKLAR

1. TÜRKİYE DİYABET VAKFI DİYABET TANI ve TEDAVİ REHBERİ 2024.
2. Erbas T, et al. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. J Clin Neurophysiol. 2011;28(1):51-5. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182051334. PubMed PMID: 21221008.
3. Zhu J, et al. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1265372. Epub 20240109. doi: 10.3389/fendo.2023.1265372. PubMed PMID: 38264279; PubMed Central PMCID: PMC10803883.

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

4. Huang J, et al. Liver fibrosis is independently associated with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes investigation*. 2021;12(11):2019-27.
5. Mantovani A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of distal symmetric polyneuropathy in adult patients with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2017;31(6):1021-6.
6. Greco C, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with peripheral diabetic polyneuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(19):4466.

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

### KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİ

#### GİRİŞ

MASLD, T2DM olan bireylerde sık görülen bir bozukluktur. T2DM hastalarında MASLD gelişimi, kardiyometabolik risk faktörlerinin etkileşimi ile hızlanmaktadır. Bu bölümde, diyabetik yağlı karaciğer gelişiminde rol oynayan kardiyometabolik risk faktörleri ele alınarak, bu faktörlerin mekanizmaları ve patofizyolojileri incelenecektir.

#### 1. IR

IR, insülinin kas, yağ ve karaciğer dokusunda etkili bir şekilde glukoz alımını düzenleyememesi durumudur. Diyabetik hastalarda MASLD gelişimi, insülin direncinin hepatik metabolizma üzerindeki etkileriyle doğrudan ilişkilidir. IR, T2DM ve MASLD patofizyolojisinin temel mekanizmalarından biridir.<sup>(1)</sup>

- Kas dokusunda insülin direnci; kas hücreleri insüline yanıt vermediğinde, glukozun hücre içine alınması azalır ve hiperglisemi gelişir.
- Yağ dokusunda insülin direnci; lipoliz artarak serbest yağ asitlerinin (SYA) dolaşıma salınımını artırır, bu da hepatik steatoza yol açar.
- Karaciğerde insülin direnci; hepatik glukoneogenez artarken glikojen sentezi azalır, bu da hiperglisemi ve hepatik yağlanmayı tetikler.

#### 1.1. IR'nin Hepatik Yağ Metabolizması Üzerindeki Etkileri

IR, hepatik lipid metabolizmasını etkileyerek MASLD gelişimini tetikleyen birkaç önemli mekanizmayı içerir:

- **Serbest Yağ Asitlerinin Artışı:** IR yağ dokusunda lipolizi artırarak, SYA hepatositlere taşınmasını artırır. Karaciğere ulaşan fazla SYA, TG sentezini artırarak hepatik steatoza yol açar. MASLD ve T2DM hastalarda, MASLD'si olmayan T2DM'lere kıyasla önemli ölçüde artmış SYA seviyeleri gözlemlenmiştir.<sup>(2)</sup>

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

- **Hepatik De Novo Lipogenez:** IR, SREBP-1c aktivasyonunu artırarak lipogenez sürecini hızlandırır. Karaciğer, glukozun fazlalığını TG'lere dönüştürerek yağ depolamayı artırır.
- **VLDL Üretimi ve Dislipidemi:** Karaciğerde üretilen aşırı TG'ler, VLDL partikülleri ile dolaşıma salınır. Bu durum hipertrigliseridemi ve ateroskleroz riskini artırır.
- **Mitokondriyal Disfonksiyon ve Oksidatif Stres:** Fazla yağ asitleri, mitokondriyal beta-oksidasyon yoluyla enerjiye dönüştürülmeye çalışılırken ROS üretimini artırır. Oksidatif stres, hepatosit hasarına ve inflamasyona neden olur.<sup>(3)</sup>

### 1.2. IR ve İnflamasyon

IR, karaciğerde kronik inflamasyona yol açarak fibrozis ve siroz gelişimini tetikleyebilir. Bu süreç şu şekilde işler:

- **Adipoz Dokudan Salınan Sitokinler:** IR ve obezite ile ilişkili olarak artan TNF- $\alpha$ , IL-6 ve leptin gibi proinflamatuvar sitokinler, hepatik inflamasyonu tetikler. Hepatik IL-6'nın artan ekspresyonunun insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>(4)</sup>
- **Makrofaj Aktivasyonu:** Hepatik makrofajlar (Kupffer hücreleri), inflamatuvar yanıtı güçlendirerek karaciğer hücre hasarına katkıda bulunur.
- **Hepatik Stellat Hücre Aktivasyonu:** Kronik inflamasyon, hepatik stellat hücrelerini aktive ederek kollajen üretimini artırır ve fibrozise neden olur.

### 1.3. IR ve Genetik

Diyabetik yağlı karaciğer ile ilişkili insülin direncinin genetik temeli hala belirsizliğini koruyor. Bir raporda apolipoprotein C3 kodlayan gendeki belirli polimorfizmlerle bir ilişki bulunurken<sup>(5)</sup>, başka bir çalışma IL-6 polimorfizmlerinin MASLD ve insülin direnci ve inflamasyon belirteçleriyle ilişkili olduğunu gösterdi.<sup>(6)</sup> Üçüncü bir raporda yağ dokusunda ifade edilen ve trigliserit metabolizmasında rol oynayan bir proteini (adiponutrin) kodlayan bir gende polimorfizmler bulundu.<sup>(7)</sup> Genin belirli varyantları MASLD'nin his-

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

tolojik şiddetiyle güçlü bir şekilde ilişkiliydi. Ek olarak, PPARGC1A promotörünün transkripsiyonel aktivitesindeki değişiklikler insülin direnci fenotipi ve MASLD varlığıyla ilişkiliydi.<sup>(8)</sup> Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda, PPARGC1A tek bir nükleotid polimorfizmi, MASLD geliştirme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.<sup>(9)</sup>

MASLD ve glikoz intoleransı olan hastalar, yağlı karaciğeri olmayan glikoz intoleransı olan hastalardan önemli ölçüde daha fazla insüline dirençliydi.<sup>(2)</sup> Sıklıkla obez ve T2DM hastalarında periferik insülin direnci ile karşılaşsak da obez olmayan ve normal glukoz toleransı olan MASH hastalarında da insülin direnci gözlemlenmiştir.<sup>(10)</sup> Bu güçlü ilişkiye rağmen, diyabetik yağlı karaciğeri olan tüm hastalarda insülin direnci görülmez. Bu, MASH'in birden fazla nedeni olan heterojen bir sendrom olabileceğini düşündürmektedir.

### 2. Obezite ve Viseral Yağlanma

Obezite, vücut yağ kütlelerinin aşırı artışı ile karakterizedir. Ancak, özellikle abdominal bölgedeki viseral yağ birikimi, metabolik komplikasyonların gelişiminde daha belirleyici bir rol oynar.

#### 2.1. Obezite ve Viseral Yağlanmanın Metabolik Etkileri

Subkutan yağ dokusu daha pasif bir enerji depolama alanıyken, viseral yağ dokusu metabolik olarak daha aktiftir ve inflamatuvar sitokinler salgılar. Viseral yağ, periferik insülin direncini artırarak, serbest yağ asitlerinin karaciğere taşınmasını artırır ve hepatik steatozu tetikler.<sup>(2)</sup> Obezitede leptin direnci gelişirken, adiponektin seviyeleri düşer. Bu dengesizlik, insülin duyarlılığını azaltır ve hepatik yağlanmayı artırır.

#### 2.2. Viseral Yağlanma ve Diyabetik Yağlı Karaciğer Patofizyolojisi

Diyabetik yağlı karaciğer gelişiminde viseral yağ dokusunun etkileri, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla şekillenir:



## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

- **IR ve Hepatik Steatoz**

- Viseral yağdan salınan SYA, hepatic insülin sinyalizasyonu- nu bozar.
- Karaciğer, insülinin baskılayıcı etkisine direnç geliştirir ve aşırı glukoz üretimi devam eder.
- Lipogenez artarken yağ oksidasyonu azalır, bu da hepatic yağ birikimini tetikler.

- **Kronik İnflamasyon ve Oksidatif Stres**

- Obezite, adipoz dokudan salgılanan TNF- $\alpha$ , IL-6 ve MCP-1 gibi proinflatuar sitokinlerin artışı ile karaciğerde inflamasyona yol açar. Viseral yağ, insülin direncinden bağımsız olarak MASH hastalarında karaciğer iltihabı ve fibrozisi ile de ilişkilendirilmiştir; bu etki muhtemelen proinflatuar bir sitokin olan IL-6 tarafından aracılık edilmektedir.<sup>(7)</sup>
- Kupffer hücre aktivasyonu, karaciğerde inflamasyonu tetikleyerek MASLD'den MASH'e ilerlemeyi hızlandırır.
- Oksidatif stres, hepatosit disfonksiyonuna ve fibroze katkıda bulunur.

- **Lipotoksiste ve Mitokondriyal Disfonksiyon**

- Aşırı serbest yağ asidi yükü, hepatositlerde lipotoksisteye neden olur.
- Mitokondriyal stres, ATP üretimini bozarak hücre hasara yol açar.
- Endoplazmik retikulum stresinin artışı, inflammatuar süreçleri tetikleyerek hepatic fibroze zemin hazırlar.

Obezite ve viseral yağlanma, diyabetik yağlı karaciğer hastalığının gelişiminde temel faktörlerdir.<sup>(11)</sup> IR, inflamasyon, oksidatif stres, lipotoksiste ve mitokondriyal disfonksiyon gibi patofizyolojik mekanizmalar, MASLD'nin ilerlemesine katkıda bulunur. Ancak karaciğer steatozu aşırı kilolu olmayan hastalarda da görülebilir. Bu durum genellikle "zayıf" veya "obez olmayan" MASLD olarak adlandırılır.<sup>(12)</sup> Bu süreçlerin yönetimi için multidisipliner yaklaşımlar gereklidir.

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

### 3. Dislipidemi

Dislipidemi, kan lipid seviyelerindeki anormallikler ile karakterize edilen ve T2DM ile MASLD arasındaki metabolik ilişkiyi güçlendiren bir durumdur. Diyabetik bireylerde sık görülen dislipidemi, hepatik steatozun ilerlemesine katkıda bulunur ve kardiyometabolik komplikasyon riskini artırır.<sup>(1)</sup>

Diyabetik bireylerde dislipidemi, insülin direnci ve glukoz metabolizmasındaki bozukluklarla doğrudan ilişkilidir.<sup>(13)</sup> Diyabetik bireylerde düşük HDL-kolesterol, yüksek LDL-kolesterol ve hipertrigliseridemi sık görülür. İnsülin, normal şartlarda hepatik lipogenezi düzenler. Ancak, insülin direnci varlığında LPL aktivitesi azalır ve SYA dolaşımında artarak karaciğerde lipid birikimine neden olur.<sup>(14)</sup>

#### 3.1. Dislipideminin Diyabetik Yağlı Karaciğer Patofizyolojisine Etkileri

Dislipidemi, hepatik lipid homeostazını bozarak MASLD gelişimini tetikleyen bir dizi patofizyolojik süreçte katkıda bulunur:

- **Hepatik Lipotoksisite ve TG Birikimi**
  - Dislipidemi sonucu artan SYA'lar, hepatositlerde TG sentezini artırır.<sup>(15)</sup>
  - TG'lerin aşırı birikimi, mitokondriyal stres ve inflamasyonla birleşerek hepatik hasara yol açar.
- **VLDL Üretimi ve Hipertrigliseridemi**
  - Karaciğer, aşırı TG yükünü azaltmak için daha fazla VLDL sentezler.
  - Artan VLDL seviyeleri, dislipidemiye kötüleştirerek sistemik inflamasyonu tetikler.
- **Mitokondriyal Disfonksiyon ve Oksidatif Stres**
  - Dislipidemi, mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna yol açarak hepatositlerde oksidatif stres oluşumunu hızlandırır.
  - Serbest radikallerin aşırı üretimi, lipid peroksidasyonuna ve hepatik fibrozis gelişimine katkıda bulunur.

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

### • Kronik İnflamasyon ve İmmün Yanıt

- Dislipidemi, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve diğer inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır.
- Karaciğerde Kupffer hücre aktivasyonu artarak inflamasyon ve fibrozis sürecini hızlandırır.

Dislipidemi, diyabetik yağlı karaciğer hastalığının gelişiminde merkezi bir rol oynamaktadır.<sup>(16)</sup> Artmış serbest yağ asitleri, hepatik TG birikimi, inflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyon gibi mekanizmalar, MASLD'nin ilerlemesini hızlandırır. Bu süreçlerin yönetimi için diyet, fiziksel aktivite ve farmakolojik tedaviyi içeren çok yönlü yaklaşımlar gerekmektedir.

### 4. Hipertansiyon

Hipertansiyon, kardiyometabolik sendromun önemli bir bileşeni olup, T2DM ve MASLD ile yakından ilişkilidir. Diyabetik bireylerde hipertansiyon, hepatik inflamasyonu artırarak ve oksidatif stres yoluyla karaciğer fibrozisini hızlandırarak MASLD'nin ilerlemesine katkıda bulunur.<sup>(17)</sup>

#### 4.1.Hipertansiyonun Diyabetik Yağlı Karaciğer Patofizyolojisine Etkileri

Hipertansiyon, hepatik fonksiyonları bozarak MASLD gelişimini destekleyen çeşitli mekanizmalara katkıda bulunur:

### • Mikrovasküler Hasar ve Karaciğer Fibrozisi

- Hipertansiyon, hepatik mikrovasküler sistem üzerinde basınç yükü oluşturarak fibrozisi hızlandırır.
- Yüksek kan basıncı endotelial fonksiyon bozukluğuna yol açarak karaciğer perfüzyonunu azaltır ve hepatik hasarı tetikler.<sup>(1)</sup>
- Karaciğer kan akışının azalması, oksijenlenme bozukluğuna ve hipoksiye neden olur.

### • RAAS Aktivasyonu ve Metabolik Bozukluklar

- RAAS'ın aşırı aktivasyonu, insülin direncini artırır.

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

- Anjiyotensin II, hepatik insülin direncini artırarak lipid metabolizmasını bozar.
- Aldosteron seviyelerinin yükselmesi, inflamasyonu artırarak hepatik fibrozise katkıda bulunur.
- **Oksidatif Stres ve İmmün Yanıt**
  - Hipertansiyon, oksidatif stresin artmasına neden olarak serbest radikal üretimini artırır.
  - Hepatositlerde lipid peroksidasyonu ve inflamasyon süreci hızlanır.
  - Oksidatif stres ve inflamasyon artışı hepatosit hasarına neden olur.

Hipertansiyon, diyabetik yağlı karaciğer hastalığının ilerlemesini hızlandıran önemli bir kardiyometabolik faktördür. Endotelial disfonksiyon, RAAS aktivasyonu, oksidatif stres ve inflamasyon gibi mekanizmalar, MASLD'nin fibrozis ve ilerleyici karaciğer hastalığına dönüşmesine neden olabilir.<sup>(18)</sup> Bu süreçlerin yönetimi için multidisipliner yaklaşımlar gerekmektedir.

### SONUÇ

- Diyabetik yağlı karaciğer gelişiminde kardiyometabolik risk faktörleri önemli bir rol oynamaktadır.
- IR, T2DM ve MASLD patofizyolojisinin temel mekanizmalarından biridir.
- Obezite ve visceral yağlanma, diyabetik yağlı karaciğer hastalığının gelişiminde temel faktörlerdendir.
- Dislipidemi diyabetik bireylerde sık görülen ve hepatik steatozun ilerlemesine neden olan kardiyometabolik bir risk faktörüdür.
- Hipertansiyon, hepatik fonksiyonları bozarak MASLD gelişimine neden olan risk faktörlerinden biridir.
- Kardiyometabolik risk faktörlerinin kontrol altına alınması, diyabetik yağlı karaciğerin ilerlemesini önleyebilir.

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

### KAYNAKLAR

1. Chalasani, N., et al. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 67(1), 328-357.
2. Kelley DE, et al. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285:E906.
3. Sanyal AJ, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120:1183.
4. Wieckowska A, et al. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1372.
5. Petersen KF, et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1082.
6. Carulli L, et al. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: interleukin-6-174G/C polymorphism is associated with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis* 2009; 41:823.
7. Rotman Y, et al. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52:894.
8. Sookoian S, et al. Epigenetic regulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: impact of liver methylation of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  promoter. *Hepatology* 2010; 52:1992.
9. Domenici FA, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma2 polymorphisms in nonalcoholic fatty liver disease: a study in Brazilian patients. *Gene* 2013; 529:326.
10. Chitturi S, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35:373.
11. Van der Poorten D, et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology* 2008; 48:449.
12. Subichin M, et al. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11:137-141.
13. Yki-Järvinen, H. (2016). Nutritional modulation of non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: Human data. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 30(3), 301-314.
14. Corey KE, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with an atherogenic lipoprotein subfraction profile. *Lipids Health Dis* 2014;13:100
15. Targher, G., Byrne, C. D. (2021). Nonalcoholic fatty liver disease: A novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *Diabetes Care*, 44(1), 234-245.
16. Hyogo H, et al. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism* 2008;57:1711-1718

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

17. Sung K-C, Wild SH, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. J Hepatol 2014; 60:1040-1045.
18. Stefan, N., Häring, H. U., Cusi, K. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease: Causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 7(4), 313-324.

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

### DIYABETİK YAĞLI KARACİĞER VE ATEROSKLEROZ

#### GİRİŞ

Diyabetik yağlı karaciğer hastalarında en yüksek mortalite sebebi kardiyovasküler olaylardır. Bu bölümde diyabetik yağlı karaciğer ile kardiyovasküler olayların öncüsü olan ateroskleroz arasındaki ilişki ele alınacaktır.

#### 1. ATEROSKLEROZ

Aterokleroz, orta ve büyük çapta damarların intima tabakasında birikimle karakterize ana lezyonu aterom plağı olan inflamatuvar bir hastalıktır.<sup>(1)</sup> Ateroskleroz ve komplikasyonları ülkemizde ve dünyada en sık ölüm nedenleri arasında yer almaktadır.

##### 1.1. Ateroskleroz Patofizyolojisi

Ateroskleroz büyük ölçüde damarların intima tabakasında LDL ve trigliserit açısından zengin lipoprotein atıkları gibi belirli plazma proteinlerinin birikmesiyle başlar. Bu birikim endotel hücrelerinin, proinflamatuvar oksitlenmiş lipitler aracılığı ile aktivasyonuna neden olur. Monositler, endotel adezyon moleküllerine bağlanarak intimaya girer ve makrofajlara dönüşürler. Bu makrofajlar ise lipoproteinleri fagosite ederek kolesterol esterleri ile dolmuş köpük hücrelerine dönüşürler. Damar duvarında hapsolan lipoproteinlerdeki lipitlerin oksidasyonu proinflamatuvar ürünlerin üretiminde artışa yol açar; bu durum lökosit göçüne ve inflamasyona neden olur. Bu başlangıç aşamasından sonra lipitler ve köpük hücreleri birikmeye devam ederken diğer lökositler özellikle T lenfositler lezyona girerek makrofajlarla etkileşir. Zamanla köpük hücreleri nekroze olur ve geride kalan hücre kalıntıları ile kolesterolden oluşan bir nekrotik çekirdek ortaya çıkar. Düz kas hücreleri ise proliferasyon yaparak endotel hücrelerinin altındaki bölgeye göç ederek lezyonun stabilitesini artıran bir fibröz kap oluştururlar. Bu lezyon kan akışını engelleyecek kadar büyük bir hale dönüşebilse de klinik olarak en önemli olay lezyonun yırtılması veya endotel erozyonu tarafından tetiklenen bir pıhtı

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

oluşumu sonucu meydana gelen akut kalp krizi veya iskemik serebrovasküler olaydır.<sup>(1)</sup>

### 2. DIABETES MELLITUS VE ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, T2DM'nin başlıca komplikasyonlarından biri olup, endotel hücre disfonksiyonu ve oksidatif stres gibi birçok farklı patolojik yolakla ilişkilidir. Disglisemi ve dislipidemisinin endotel hücre disfonksiyonunu tetikleyebileceği bilinmektedir. Ayrıca T2DM hastalarında oksidatif stres, LDL'nin oksidasyonuna yol açar. Yüksek glikoz seviyeleri ve kalıcı oksidatif stresin bir arada bulunması ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) oluşuma neden olur. AGEs, reseptörleri (RAGEs) aracılığı ile diyabetin vasküler komplikasyonlarında önemli rol oynarlar.<sup>(2)</sup>

### 3. DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER VE ATEROSKLEROZ

Son yıllarda yeni bir terim olarak ortaya çıkan ve NAFLD tanımının yerini almakta olan metabolik disfonksiyonla ilişkili MASLD 3 ana başlıkta incelenmektedir; DM-MASLD, obezite ilişkili-MASLD ve zayıf-MASLD.<sup>(3)</sup> MASLD hastalarında en yaygın ölüm nedeni kardiyovasküler olaylardır.<sup>(4)</sup> MASLD ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma bulunmaktadır.<sup>(4-7)</sup>

Peki, bu ilişki bir sebep-sonuç ilişkisi mi yoksa ortak risk faktörlerinden doğan bir eşlik etme durumu mu? T2DM hastalarına eşlik eden MASLD ateroskleroz için artan risk oluşturur mu?

Bu soruya kısaca evet cevabını verebiliriz. MASLD diğer tüm kardiyometabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak aterosklerozu artırmaktadır. DM-MASLD'de ise bu ilişkinin daha da güçlü olduğunu görebilmekteyiz.<sup>(4-7)</sup>

Subklinik aterosklerozu göstermek için kullanılabilecek non-invaziv yöntemler bulunmaktadır. Bunlardan bazıları; ultrasonografi ile ölçülen karotis intima media kalınlığı (CIMT), koroner BT ile saptanan koroner arter kalsifikasyon skoru (CACs) ve arteriyal



## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

sertliğin ölçümü için kullanılan brakiyal ve tibial arterlerin dalga analizleriyle yapılan brakiyal-ayak bileği nabız dalga hızı analizidir (ba-PWV).<sup>(8,9)</sup>

MASLD ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi göstermek için invaziv olmayan hepatik steatoz indeksleriyle (hepatik steatoz indeks; HSI ve fatty liver index; FLI) karotis intima-media kalınlığı (CIMT) arasındaki ilişki incelendiğinde, T2DM hastalarında hepatik steatoz arttıkça CIMT seviyelerinde de artış olduğu görülmüştür. Üstelik bu ilişki diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak da korelasyon göstermektedir.<sup>(5)</sup> MASLD'nin ciddiyeti arttıkça veya AST, ALT seviyeleri yükseldikçe de CIMT düzeyi artmaktadır.<sup>(7)</sup>

MASLD ile CACs, CIMT ve ba-PWV arasındaki ilişkiye bakıldığında yaş, cinsiyet, hipertansiyon, dislipidemi, GFR (glomerüler filtrasyon hızı), sigara ve egzersiz durumlarına göre düzeltme yapıldıktan sonra bile pozitif bir korelasyon görülmektedir. DM-MASLD'de bu ilişki istatistiksel anlamlı olarak obezite-MASLD ve zayıf-MASLD'den daha fazladır.<sup>(4)</sup> MASLD ile PWV arasında da benzer bir ilişki mevcuttur. Ülkemizde 2019 yılında yapılan bir çalışmada hepatik steatozu karaciğer biyopsisi ile kesinleşmiş hastaların daha yüksek PWV'ye sahip oldukları yani arteriyel sertliklerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>(10)</sup> Fibrozis-4 (FIB-4) skoruyla da CAC skoru arasında yaş ve cinsiyete göre düzenleme yapıldıktan sonra bile pozitif korelasyon devam etmektedir.<sup>(7)</sup>

Hepatik steatozun neden ateroskleroza artırdığının net bir patolojik yanıtı olmasa da öne sürülen birçok faktör bulunmaktadır. Bunlardan bazıları glukoz, inflamatuvar faktörler, VLDL, CRP ve pıhtılaşma faktörlerinin karaciğerden aşırı üretimi olabilir.<sup>(11)</sup> APOB içeren aterojenik lipoproteinlerin artışı da MASLD hastalarındaki artmış aterosklerozun nedeni olabilir. MASLD hastalarında serbest yağ asidi (SYA) oksidasyonu ve hepatik VLDL sekresyonu uyarılır; şilomikronlardan kaynaklanan trigliserit

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

ve SYA'nın postprandiyal birikimi gerçekleşir. Bu faktörler aterosklerotik plak oluşumuna doğrudan katkıda bulunur, ayrıca endotel hücrelerinde proinflamatuvar faktörleri aktive eden lipolitik ürünlerin salınımı da tetikler. Bunun sonucunda fibrinojen, CRP, IL-6, TNF-alfa ve fetunin-A gibi inflamatuvar belirteçlerde artış görülür. Karaciğerden sentezlenen fetunin-A molekülünün endotel disfonksiyonu, iskemik inme riski ve kardiyo-aterosklerozuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>(7,11)</sup>

### SONUÇ

- DM-MASLD ile ateroskleroz arasında diğer tüm kardiyometabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak ilişki bulunmaktadır.
- DM-MASLD'nin önlenmesi veya erken evrelerde geri dönüşümü ile aterosklerotik olaylarda azalma öngörülmektedir.
- T2DM hastalarının MASLD açısından taranması ve erken dönemde saptanması büyük önem taşımaktadır.
- Yaşam tarzı değişiklikleri, sağlıklı beslenme, egzersiz ve farmakolojik tedaviler ile MASLD'nin tedavisi ve önlenmesi mortalite ve morbidite açısından son derece önemlidir.

### KAYNAKLAR

1. Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: Recent developments. *Cell*. 2022;185(10):1630–45.
2. Ye J, et al. Diabetes Mellitus Promotes the Development of Atherosclerosis: The Role of NLRP3. *Front Immunol*. 2022;13(June):1–12.
3. Eslam M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol [Internet]*. 2020;73(1):202–9. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
4. Bessho R, et al. A significant risk of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease plus diabetes on subclinical atherosclerosis. *PLoS One [Internet]*. 2022;17(5 May):1–13. Available at: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0269265>
5. Wang C, et al. Association of hepatic steatosis index and fatty liver index with carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *Int J Med Sci*. 2021;18(14):3280–9.

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

6. Zhou Y, et al. Nonlinear correlation between fatty liver index and carotid intima media thickness among individuals undergoing health examination. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14(March):1–7.
7. Abdallah LR, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Its Links with Inflammation and Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(1).
8. Munakata M. Brachial-ankle pulse wave velocity in the measurement of arterial stiffness: recent evidence and clinical applications. *Curr Hypertens Rev*. 2014;10(1):49–57.
9. Kawai K, et al. Subclinical Atherosclerosis: Part 1: What Is it? Can it Be Defined at the Histological Level? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024;44(1):12–23.
10. Bilgin BO, et al. Arterial stiffness is associated independently with liver stiffness in biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: a transient elastography study. *Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2020;32(1). Available at: [https://journals.lww.com/eurojgh/fulltext/2020/01000/arterial\\_stiffness\\_is\\_associated\\_independently.10.aspx](https://journals.lww.com/eurojgh/fulltext/2020/01000/arterial_stiffness_is_associated_independently.10.aspx)
11. Gaggini M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*. 2013;5(5):1544–60.

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

### **DIYABETİN KOMPLİKASYONLARI VE DIYABETİK YAĞLI KARACİĞER KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR İLE İLİŞKİSİ**

#### 1. GİRİŞ

MASLD ve kardiyovasküler hastalıklar birçok ortak risk faktörüne sahiptir. Aynı zamanda MASLD, kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.<sup>(1-3)</sup> Kardiyovasküler hastalıklar, yağlı karaciğeri olan hastalarda ölüm sebepleri arasında ilk sıradadır, bu sıralamayı ekstrahepatik kanserler ve karaciğer ilişkili komplikasyonlar takip eder.<sup>(1,3,4)</sup> MASLD; koroner arter hastalığı, karo-tis intermedia kalınlık artışı, ateroskleroz, aritmi, kalp kapak kalsifikasyonu, sol kalp diyastolik disfonksiyonu, sol ventrikül hipertrofisi gibi kardiyovasküler olaylar ile ilişkilendirilmiştir.<sup>(1-5)</sup> MASLD ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki bağlantıda çeşitli patojenik faktörler tanımlanmıştır. Bunlar arasında insülin direnci, dislipidemi, postprandial hiperlipidemi, visseral adipoz dokuda artış, endotelial disfonksiyon, sistemik inflamasyon, sitokinler, oksidatif stres, adipokinler, intestinal mikrobiyaya sayılabilir.<sup>(3-5)</sup> Kardiyovasküler riskler, yağlı karaciğer hastalığının şiddeti ile korele olarak artmaktadır; sirotik hastalarda görülen kardiyovasküler komplikasyonların, sirotik olmayan hastalara göre daha şiddetli olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>(1)</sup>

#### 2. PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR

##### 2.1. İnflamasyon, Sitokinler ve Oksidatif Stres

Karaciğer; inflamatuvar belirteç, kemokin, sitokin sentezi ile sistemik inflamasyonda rol oynar. Bu inflamatuvar belirteçler; endotel disfonksiyonu, artmış plak formasyonu, artmış kan basıncı ve koagülasyon ile kardiyovasküler olaylara sebebiyet verir. Bazı inflamatuvar belirteç ve sitokinlerin, yağlı karaciğer hastalığı ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunlar; TNF- $\alpha$ , IL-6, sICAM-1, CRP.<sup>(5)</sup> İnflamasyon, MASLD patogeneğinde büyük rol oynar. Adipoz doku; TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinler salgılayan aktif metabolik endokrinolojik bir organ olarak kabul edilmektedir.<sup>(4)</sup>

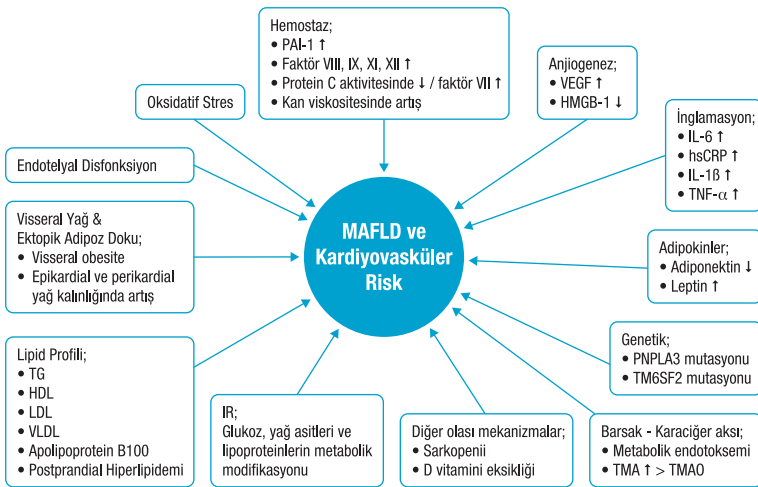
## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

Oksidatif stres, serbest radikal ve antioksidan aktivitesi arasındaki dengenin bozulmasına bağlı oluşur. Bu dengesizlik durumu, TNF- $\alpha$ , CRP, IL-6 gibi sitokinlerin salınımına bağlı olarak birçok hastalığa sebep olur. Çalışmalar oksidatif stresin yağlı karaciğer hastalarında bu mekanizmalar ile kardiyovasküler riskleri artırdığını göstermektedir. Oksidatif stres, yağlı karaciğer hastalığının hafif yağlanmadan siroza progresyonunda da önemli rol oynar.<sup>(4-6)</sup>

### 2.2. IR

IR; yağlı karaciğer, metabolik sendrom ve ateroskleroz için bir risk faktörüdür.<sup>(4-6)</sup> Glukoz, yağ asitleri ve lipoproteinlerin metabolik modifikasyonuna bağlı olarak MASLD patogenezinde rol oynamaktadır. Karaciğerde yağ asiti birikimini artırır, endojen karaciğer glukoz üretiminin baskılanmamasına neden olur. MASLD hastalarında IR ve dislipidemi, aterosklerozda artışa yol açar.<sup>(4,5)</sup>

**Şekil.1:** Yağlı karaciğer hastalığında artan kardiyovasküler riskin olası patofizyolojik mekanizmaları. (HDL, High density lipoprotein; HMGB-1, High mobility group box 1; hsCRP, yüksek sensitif C-reaktif protein; IL-1b, Interlökin 1b; IL-6, Interlökin 6; LDL, Low density lipoprotein; M1/M2, Makrofaj fenotip 1/2 oranı; PAI-1, Plasminojen aktivator inhibitör 1; PNPLA3, Patatin-like phospholipase domain containing protein 3; sICAM-1, Soluble intercellular adhesion molecule-1; TM6SF2, Transmembrane 6 superfamily member 2; TMA, Trimethylamine; TMAO, Trimethylamine-N-Oxide; TNF $\alpha$ , Tümör nekroz faktör; VEGF, Vascular endothelial growth factor; VLDL, Verylow-density lipoprotein).<sup>(9)</sup>



## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

### 2.3. Dislipidemi ve Postprandial Hiperlipidemi

MASLD aterojenik lipid profili ile karakterizedir. Yüksek TG düzeyi, düşük HDL, yüksek LDL ve VLDL, yüksek apolipoprotein B100 seviyeleri ile kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturur. Yağlı karaciğer hastalarında, trigliseritten zengin şilomikron kalıntıları nedenli oluşan postprandial hiperlipidemi, aterogenez ve kardiyovasküler risk artışı ile ilişkilendirilmiştir.<sup>(4,5)</sup>

### 2.4. Adipokinler

Adipokinler, yağ dokudan salgılanan ve kardiyovasküler sistemi etkileyen hormonlardır. Metabolik sendromda ve yağlı karaciğer hastalarında, leptin seviyesinde artış ve adiponektin düzeyinde azalma oluşur.<sup>(5-7)</sup> Omentin, apelin, adiponektin gibi adipokinlerin anti inflammatuar ve kardiyoprotektif etkileri var iken; leptin, visfatin, resistin gibi adipokinlerin proinflammatuar etkileri vardır ve kardiyovasküler riskleri artırılır.<sup>(5,7)</sup>

### 2.5. Barsak mikrobiyata

Disbiyosis gram negatif bakterilerce üretilen ve intestinal bariyeri bozan endotoksinlerin neden olduğu bir durumdur. Barsak geçirgenliği arttığında, lipopolisakkaritlerin portal ve sistemik dolaşıma geçişi hızlanır.<sup>(7)</sup> Lipopolisakkaritler sistemik inflamasyonu uyarır, proinflammatuar marker salınımına neden olur. Bu süreç, endotelyal disfonksiyona ve aterosklerotik plak oluşumuna sebep olur.<sup>(5)</sup>

### 2.6. Visseral ve Ektopik Adipoz Doku

Visseral adipoz doku, hormonal olarak aktif olan endokrinolojik bir organdır. Proinflammatuar sitokinler, adipokinler, hormonlar salgılayarak insülin direncine neden olur. Santral obezite, artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmiştir.<sup>(4,5)</sup>

### 2.7. Hemostatik Faktörler

Karaciğer birçok koagülasyon faktörünün, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI)-1 ve fibrinolitik proteinlerin üretiminden sorumludur. Bir çok çalışmada, yağlı karaciğeri bulunan

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

hastalarda, fibrinojen, faktör VII, von Willebrand faktör, PAI-1 ve diğer hemostatik fibrinolitik faktörlerin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu faktörler inflamasyon, tromboz ve kardiyovasküler hastalık riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir.<sup>(5,7)</sup>

### 2.8. Genetik Polimorfizm

Bazı gen polimorfizmleri, MASLD şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Patatin-like phospholipase domain containing protein 3 (PNPLA3) ve Transmembrane 6 superfamily member 2 (TM6SF2). Bu genler MASLD için potansiyel oluştursa da, bu genlerin bulunması düşük kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir. Bu genlerin bulunması, serumdan TG ve lipidlerin karaciğere çekilmesini artırmakta, böylece karaciğer yağlanmasını artırırken, serum lipidlerini düşürdüğü için kardiyovasküler riskleri azaltmaktadır.<sup>(1,5,8)</sup>

## 3. MASLD VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

### 3.1. Koroner arter hastalığı

Yağlı karaciğer hastalarında, koroner arter kalsifikasyonu ve ateroskleroz riski artar, bu sebeple koroner arter hastalığı gelişme riski artar. Yağlı karaciğeri bulunan kişilerde koroner arter kalsiyum skorunun yüksek olduğu görülmüştür. Bu skor kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından önemli bir belirteçtir.<sup>(9,10)</sup>

### 3.2. Karotid hastalığı

Karotis intermedia kalınlık artışı; yağlı karaciğer hastalığı, ateroskleroz, miyokard infarktsü ve inme ile ilişkilendirilmiştir. Asemptomatik hastalarda karotis intermedia kalınlığı ultrason ile ölçülerek kardiyovasküler risk taraması yapılabilir.<sup>(5,6)</sup>

### 3.3. Kalbin yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri

MASLD hastalarında, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, sol ventrikül hipertrofisi, sol atriumda büyüme ve bunların sonucunda kalp yetmezliği gelişebilmektedir. MASLD hastaları, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu açısından yüksek risk altındadır ve bu durum, yağlanmanın şiddeti ile koreledir.<sup>(1,5)</sup>

## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

### 3.4. Kalp kapak kalsifikasyonu

MASLD, kalp kapak kalsifikasyonu açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Özellikle MASLD ve tip 2 diyabet hastalarında aort ve mitral kapak kalsifikasyon riski artar.<sup>(5)</sup>

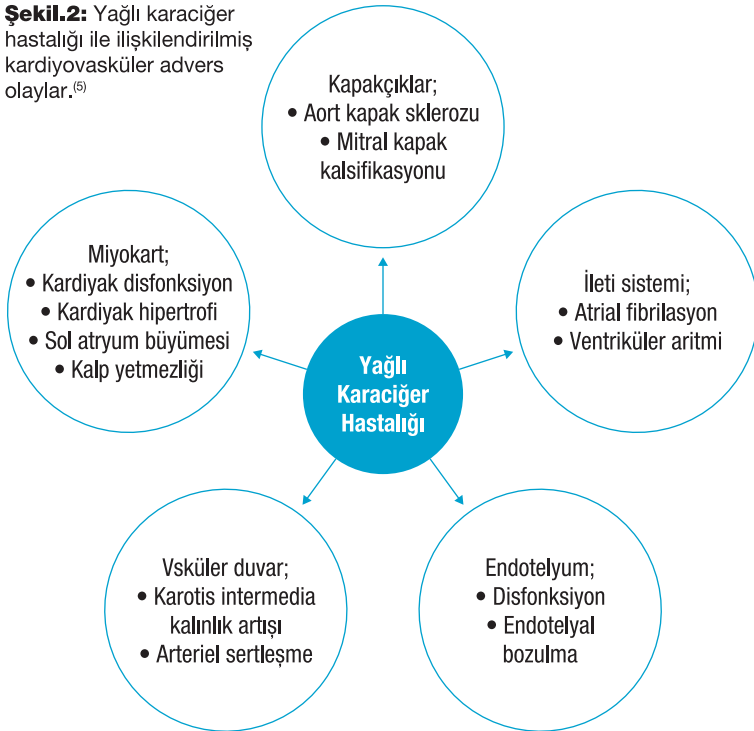
### 3.5. Kardiak aritmiler

Birçok çalışmada MASLD ve bazı aritmiler arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür; atrial fibrilasyon (AF), QT interval uzaması ve ventriküler aritmiler. Özellikle tip 2 diyabet ve MASLD birlikteliğinde insidental AF görülme oranı yüksektir.<sup>(1,5)</sup>

## SONUÇ

1. MASLD kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler hastalıklar, yağlı karaciğeri olan hastalarda ölüm sebepleri arasında ilk sıradadır.

**Şekil.2:** Yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkilendirilmiş kardiyovasküler advers olaylar.<sup>(5)</sup>





## 6. DM KOMPLİKASYONLARI VE MASLD

2. Yağlı karaciğer hastalığında artan kardiyovasküler riskin olası patofizyolojik mekanizmaları; inflamasyon, sitokinler, oksidatif stres, insülin direnci, dislipidemi, postprandial hiperlipidemi, adipokin düzeylerinde değişiklik, barsak mikrobiyotası, visseral ve ektopik adipoz doku, hemostatik faktörler ve genetik polimorfizmdir.
3. Yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkilendirilmiş kardiyovasküler advers olaylar; koroner arter hastalığı, karotis intermedia kalınlık artışı, kalbin yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri, kalp kapak kalsifikasyonu ve kardiak aritmilerdir.

### KAYNAKLAR

1. Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease-related risk of cardiovascular disease and other cardiac complications. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022;24:28-43.
2. Wen W, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:934225.
3. Przybyszewski EM, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease. *Clinical Liver Disease*. 2021;17(1):19-22. doi: 10.1002/cld.1017. PubMed PMID: 01979390-202101000-00006.
4. Liu H, Lu H-Y. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(26):8407.
5. Ismaiel A, Dumitraşcu DL. Cardiovascular risk in fatty liver disease: the liver-heart axis—literature review. *Frontiers in medicine*. 2019;6:202.
6. Targher G, et al. Increased prevalence of cardiovascular disease in Type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetic Medicine*. 2006;23(4):403-9.
7. Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nature reviews endocrinology*. 2018;14(2):99-114.
8. Francque SM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *Journal of hepatology*. 2016;65(2):425-43.
9. Jung D-H, et al. Relationship of hepatic steatosis and alanine aminotransferase with coronary calcification. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2010;48(12):1829-34.
10. You SC, et al. Hepatic fibrosis assessed using transient elastography independently associated with coronary artery calcification. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2015;30(10):1536-42.

## 7. GELECEK PERSPEKTİFLER

### DIYABETİK YAĞLI KARACİĞER TEDAVİSİNDE GELECEK TEDAVİ PLANLARI

MASH tedavisinde dört ana unsur üzerinde durulmaktadır. İlk yaklaşım hepatik yağ birikimini önlemektir. Bu yaklaşımda PPAR modülasyonunu sağlayan farmakolojik ajanlar, farnesoid X reseptör eksenini hedef alan ilaçlar, de novo lipogenez inhibitörleri ve FGF-21 analogları yer almaktadır. İkinci hedef ise yağlanmanın zemin hazırladığı oksidatif stresi, inflamasyonu ve apoptozisi önlemektir. Bu yaklaşımda ASK1 inhibitörü ve irreversibl bir kaspaz inhibitörü olan emricasan kullanımı öngörülmektedir. MASH’de hedeflerden biri ise bağırsak mikrobiyomunu düzenlemek ve metabolik endotoksemiye önlemektir. IMM24, TLR4 antagonisti ve solitromisin gibi makrolid antibiyotikler dahil olmak üzere belirli ajanlar hususunda araştırmalar devam etmektedir. Dördüncü yaklaşım ise son dönem karaciğer yetmezliğinde en önemli etken olan fibrozisin kontrol altına alınmasıdır. Antifibrotik ajanlar, CCR2/5 ve galectin 3 antagonistleri hedef tedaviler arasında yer almaktadır.<sup>(1)</sup>

#### 1.1 Nükleer Reseptör Modülatörleri

##### 1.1.1 Farnesoid X Reseptör (FXR) Agonistleri ve Safra Asitleri

Safra asitleri, karaciğerde sentezlenen ve diyet lipid emilimini kolaylaştıran kolesterol metabolitleridir. Safra asitlerinin sentezi T2DM’si olan hastalarda yüksek bulunmuştur.<sup>(2)</sup> Sentetik bir safra asidi homoloğu olan nor-ursodeoksikolik asit kullanımının, MASLD olanların karaciğer enzimlerinde doz bağımlı bir azalma sağladığı bilinmekte ve çalışmalar MASH üzerinde de devam etmektedir.<sup>(3)</sup> Safra asitleri lipid emiliminde rol almanın yanı sıra lipid sinyal araçları olarak da görev yapmaktadır. FXR, seçilmiş safra asitleri tarafından aktive edilen bir nükleer reseptördür. FXR’yi aktive eden bir safra asidi türevidir olan obetolikolik asidin kullanımı, MASLD ve T2DM’li hastalarda insülin duyarlılığını artırmış, karaciğer fibrozisini ve inflamasyonu azaltmıştır.<sup>(4)</sup> Başka çalışmalarda ise obetolikolik asit tedavisiyle MASH ve

## 7. GELECEK PERSPEKTİFLER

fibrozisin histolojik belirteçlerinde iyileşmeler gözlenirken, hastalarda yan etki olarak LDL kolesterol ve insülin seviyelerinde yükselme tespit edilmiştir.<sup>(5,6)</sup> Bu durum hastalarda kardiyovasküler riskleri artırabileceğinden ilaç güvenliği ve etkinliği açısından daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Non-steroid FXR agonisti silokexor, kan lipit seviyelerini veya insülin direnci göstergelerini değiştirmeden MASH'li hastalarda karaciğer lipit içeriğinde düşüş sağlamaktadır.<sup>(7)</sup> Çalışmalarda bildirilen obetikoik asit ve silokexor sonuçları arasındaki farklar muhtemelen FXR'nin bölgeye özgü aktivasyonundan kaynaklanmaktadır. Silokexor öncelikli olarak bağırsaktaki FXR'yi hedef alırken, obetikoik asit sistemik etkiye sahiptir.<sup>(8)</sup> Bağırsağa özgü FXR agonistleri yan etkileri azaltabilir, MASH'li hastalarda devam eden çalışmalarda güvenlik ve etkinlik araştırmaları süregelmektedir.

### 1.1.2 Peroksizom Proliferatör İle Etkinleştirilen Reseptör PPAR Agonistleri

PPAR $\gamma$  yağ hücresi açısından zengindir ve lipid depolamasını düzenleme eğilimindedir. PPAR $\alpha$  ve PPAR $\delta$  en çok oksidatif dokularda eksprese edilir ve mitokondriyal biyogenez ve metabolizma, yağ asidi oksidasyonu, ketogenez, yağ asidi alımı ve trigliserit dönüşümünde yer alan enzimleri kodlayan genleri düzenlemektedir.<sup>(9)</sup> Başlangıçta en umut verici anti-MASH ilaçlarından biri olan ikili bir PPAR $\alpha/\delta$  agonisti olan elafibranor faz III çalışması olan RESOLVE-IT'de araştırılmıştır. Çalışmanın 72. haftasında yapılan analize göre; 120 mg elafibranor MASH'lilerde, non-alkolik hepatik yağlanması evre 4 ve üzerinde olanlar ile fibrozis evresi 2-3 şeklinde sınıflanan hasta gruplarında fibrozisi kötüleştirmeden MASH'in çözülmesinde birincil sonlanım noktasına ulaşamamıştır. Ayrıca elafibranor fibroziste iyileşmeye dair ikincil sonlanım noktasına da erişememiştir. Ancak plazma trigliserit, HDL dışı kolesterol, ALT ve GGT değerlerinde anlamlı düzelmeye katkı sağlamıştır. Bu durum elafibranorun güvenilir ve tolere edilebilir bir tedavi seçeneği olabilece-

## 7. GELECEK PERSPEKTİFLER

ğini düşündürmüştür.<sup>(10)</sup> Elafibranora ait yapılan faz 2B klinik çalışmasında ise MASH'in orta düzeyde çözülmesini desteklediği ancak bazı hastalarda serum kreatinin düzeylerini yükselttiği ve böbrek yetmezliği geliştirdiği bildirilmiştir.<sup>(11)</sup> Bir diğer PPAR agonisti olan saroglitazarın hipertrigliseridemiye ve glukolipotoksisteyi azaltarak doğrudan PPAR- $\gamma$  agonizmi yoluyla T2DM'lilerde  $\beta$ -hücre fonksiyonunu ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği bildirilmiştir.<sup>(12)</sup> Yakın zamanda yapılan iki çalışmada, MASLD'de saroglitazar ile karaciğer biyokimyasında iyileşme olduğu gösterilmiştir.<sup>(13,14)</sup> EVIDENCE IV çalışmasında, ALT değerindeki en büyük düşüş, 2 mg ve 1 mg saroglitazar alan grupla karşılaştırıldığında 4 mg saroglitazar alan grupta gözlenmiştir.<sup>(14)</sup> Başka bir araştırmada, 24 haftalık saroglitazar tedavisinden sonra hepatik sertleşme ölçümlerinde önemli iyileşmeler F2/F3 fibrozisi olan alt gruplarda dahi tespit edilmiştir.<sup>(15)</sup> Tersine, başka bir çalışmada, biyopsi sonuçları ele alındığında saroglitazar tedavisinden sonra fibroziste herhangi bir değişiklik olmadığı ancak nekro-inflamasyonda iyileşme kaydedildiği bildirilmiştir.<sup>(13)</sup> PRESS V çalışmasında; 4 mg saroglitazar plazma trigliseritini 24. haftada başlangıç seviyesine göre %45 oranında anlamlı şekilde düşürmüştür.<sup>(16)</sup> Bir pan-PPAR agonisti olan 1200 mg lanifibranor ile yapılan faz 2B NATIVE çalışmasında 24. haftada fibrozis kötüleşmeden MASH çözünürlüğünde önemli iyileşmeler kaydedilmiştir.<sup>(17)</sup>

### 1.1.3 Thr $\beta$ Agonistleri

Tiroid hormon eksikliği MASLD ile ilişkilendirilmektedir.<sup>(18)</sup> Resmetirom, T2DM'si olan ve olmayan MASH'de karaciğer yağ içeriğini azaltmada etkili olduğu gösterilen, karaciğere hedeflenen oldukça seçici bir THR- $\beta$  agonistidir.<sup>(19)</sup> Yapılan bir faz 3 randomize kontrollü çalışmada, resmetiromun hem 80 mg hem de 100 mg dozunun MASH'in çözülmesinde ve karaciğer fibrozisinde en az bir evre iyileşmeye katkı sağladığından plasebodan üstün olduğu bildirilmiştir.<sup>(20)</sup>

## 7. GELECEK PERSPEKTİFLER

### 1.2 De Novo Lipogenez İnhibitörleri

#### 1.2.1 ACC İnhibitörleri

ACC'ler, asetil-CoA'yı malonil-CoA'ya dönüştürerek de novo lipogenez sağlamaktadır. Bu reaksiyonun ürünü olan malonil-CoA, karnitin palmitoiltransferaz 1'in inhibe ederek yağ asidi oksidasyonunu baskılar. Bu nedenle, ACC inhibisyonu de novo lipogenezi engeller ve yağ asidi oksidasyonunu uyararak hepatik lipid birikimini azaltır.<sup>(8)</sup> MASLD'li hastalarda, ACC inhibitörleri firsocostat (GS-0976) ve PF-05221304, karaciğer lipid içeriğinde, sertliğinde ve enzim seviyelerinde azalma sağlamıştır. Ancak her ikisi de hipertrigliseridemiye neden olduğundan uzun dönem etkililik ve güvenlik için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.<sup>(21-24)</sup>

#### 1.2.2 FAS İnhibitörleri

FAS malonil-CoA'dan serbest yağ asitlerine dönüşümü sağlayan enzimdir. 2020'de bir faz II denemesinden elde edilen bulgular, FAS inhibitörü olan TVB-2640'ın tedaviyle ilişkili hipertrigliseridemi gibi yan etkiler olmaksızın MASH'li hastalarda karaciğer lipid içeriğini azalttığı, bununla da kalmayıp direkt olarak fibrozis ve inflamasyonu da azalttığını göstermektedir.<sup>(25)</sup>

#### 1.2.3 SCD1 İnhibitörleri

SCD1, yağ ve karaciğer gibi lipojenik dokularda yüksek oranda eksprese edilen palmitat ve stearat gibi doymuş yağ asitlerini tekli doymamış yağ asitlerine dönüştüren bir yağ asidi desaturazıdır.<sup>(26)</sup> ARREST çalışmasında, SCD1 inhibitörü olan aramcholün karaciğerdeki yağlanmayı azalttığı ve hepatik biyokimyasal belirteçleri iyileştirdiği gösterilmiştir. İlacın ayrıca doz-yanıt düzeninde karaciğer fibrozisini azalttığı bulunmuştur. 600 mg aramchol uygulamasının, daha yüksek oranda MASH çözünürlüğü sağladığı ve fibrozisi azalttığı gösterilmiştir.<sup>(27)</sup> Yapılan başka bir çalışmada, aramcholün karaciğer fonksiyonunda önemli bir doz bağımlı iyileşme sağladığı görülmüştür. Ayrıca, günlük 300 mg aramchol uygulamasının MASLD'li hastalarda karaciğer yağ içeriğinde önemli bir azalma sağladığı bildirilmiştir.<sup>(28)</sup> Bir meta

## 7. GELECEK PERSPEKTİFLER

analizde ise aramcholün AST ve ALT seviyelerinde herhangi bir önemli azalma sağlamadığı bildirilmiştir. Ayrıca plazma kolesterol, trigliserit, apolipoprotein A2, HbA1c ve HOMA-IR değeri açısından da önemli fark oluşturmadağı gösterilmiştir.<sup>(29)</sup>

### 1.2.4 DGAT

DGAT, trigliserit sentezinde yağlı açıl-CoA'yı diaçilgliserole esterleştirir. DGAT1 ve DGAT2 olmak üzere enzimin 2 izoformu mevcuttur. Hepatik DGAT2 ekspresyonunun antisens oligonükleotid inhibitörü olan IONIS-DGAT2Rx, T2DM'si olan MASLD'li hastalarda karaciğer lipit seviyelerini azaltır ancak plazma glukoz veya lipit seviyeleri üzerinde hiçbir etkisi yoktur.<sup>(30,31)</sup>

### 1.2.5 Ketoheksokinaz İnhibitörleri

Ketoheksokinaz, fruktoz metabolizmasında önemli bir adım olan fruktozun fruktoz-1-fosfata fosforilasyonunu katalize eden bir enzimdir. Fruktoz aşırı tüketimi, ketoheksokinaz ekspresyonunun artmasına, yağ asidi oksidasyonunun bozulmasına, de novo lipogenezin artmasına, hepatik steatoza ve insülin sinyalinin bozulmasına yol açar.<sup>(32)</sup> Erken evre klinik çalışmalarda, ketoheksokinaz inhibitörü PF-06835919 alan hastaların karaciğerindeki lipid içeriğinin azaldığı gösterilmiştir.<sup>(33,34)</sup>

### 1.2.6 Mitokondriyal Pirüvat Taşıyıcısı İnhibitörleri

Mitokondriyal pirüvat taşıyıcısı inhibitörleri (MPC), pirüvatı sitozolden iç mitokondriyal zar boyunca taşıma işlevi gören MPC1 ve MPC2 adlı iki proteinin heterodimerik bir kompleksi olarak tanımlanmıştır.<sup>(35)</sup> Bu yol karbonhidratın de novo lipogenez aracılı yağ asitlerine dönüştürülmesinde gerekli bir adımdır. MPC ayrıca tiazolidinedionlar tarafından da hedef alınır<sup>(36)</sup>, bu grup anti diyabetiklerin MASLD'ye olan etkinliğini açıklamada fayda sağlar. Mitokondriyal pirüvat taşıyıcı inhibitörü olan MSDC-0602K; PPARγ agonistlerinin yan etkilerini önlemek için tasarlanmış ikinci nesil bir insülin sensitizördür. MSDC-0602K'nın kullanıldığı bir çalışma birincil histolojik sonlanım noktasına ulaşamamış olsa

## 7. GELECEK PERSPEKTİFLER

da, MASH'li hastalarda plasebo kontrolüne kıyasla belirgin şekilde insülin duyarlılığında, hepatik steatozda, karaciğer enzimlerinde ve diğer MASH biyobelirteçlerinde düşüş sağlarken ödem gelişimi ve kemik kırık riskinde artış gözlenmemiştir.<sup>(37)</sup>

### 1.3 Fibroblast Büyüme Faktörleri

#### 1.3.1 Fibroblast Büyüme Faktörü-19

FGF-19, safra asidi sentezini, glukoz metabolizmasını ve hepatik yağ asidi oksidasyonunu düzenleyen bir gastrointestinal hormondur ve FXR154'ün bir hedefi olduğu bilinmektedir.<sup>(8)</sup> MASH'li hastalarda FGF-19 seviyeleri azalır. FGF-19 analogu olan NGM282'nin uygulanması, kan glukoz seviyeleri üzerinde hiçbir etki göstermeden hepatik lipid içeriğini ve karaciğer enzim seviyelerini etkili bir şekilde azaltır. Ancak LDL kolesterol seviyelerini arttırdığı bilinmektedir. Bu durum muhtemelen FGF-19 aracılı kolesterol 7 $\alpha$ -hidroksilaz (CYP7A1) enziminin baskılanmasının bir sonucudur.<sup>(38,39)</sup> Kardiyovasküler riskler göz önünde tutulduğunda bu farmakoterapiye dair daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

#### 1.3.2 Fibroblast Büyüme Faktörü-21

FGF-21, yiyecek tercihini, ara metabolizmayı ve enerji harcamasını düzenleyen bir hormon gibi davranır.<sup>(40)</sup> MASLD'li hastalarda, bozulmuş insülin duyarlılığıyla ters orantılı olan yüksek FGF-21 seviyeleri gözlenir. FGF-21 (BMS-986036) ile tedavi, plazma glukoz ve lipit seviyelerini iyileştirmiş, steatoz skorunu ve karaciğer hasarı belirteçlerini plasebo kontrolüne kıyasla belirgin düşürmüştür.<sup>(41,42)</sup> Plazma glukoz ve lipit seviyelerini de düşürdüğünden kardiyovasküler risk üzerine olumlu etkileri bu ajanı önemli bir seçenek haline getirmektedir. Bir çalışma haftada bir kez 30 mg ve 2 haftada bir 44 mg dozlarında 24 hafta boyunca FGF-21 analog pegozafermin tedavisinin MASH'de kötüleşme olmadan fibroziste plaseboya kıyasla önemli iyileşme sağladığını göstermiştir. Sonuçlar ayrıca fibroziste kötüleşme olmadan MASH'te iyileşmenin sağlandığını da bildirmektedir.<sup>(43)</sup>

## 7. GELECEK PERSPEKTİFLER

### 1.4 Anti İnflamatuar ve Anti Apoptotik Ajanlar

#### 1.4.1 ASK1 İnhibitörleri

ASK1 hücre dışı kaynaklı  $TNF\alpha$  veya hüresel oksidatif stres unsurları tarafından aktive edilir ve p38/JNK yolunu başlatır. Bu aktivasyon apoptozise ve fibroze neden olur.<sup>(44)</sup> Orta veya şiddetli karaciğer fibrozisi olan evre 2 ve 3 MASH hastalarında araştırma amaçlı ASK1 inhibitörü selonsertibi (GS-4997) tek başına veya monoklonal antikör simtuzumab (SIM) ile birlikte değerlendiren bir faz 2 çalışması mevcuttur. Bu çalışmada 24 hafta boyunca selonsertib ile tedavi edilen hastalarda karaciğer hasarında ve fibroziste gerileme olduğu bildirilmiştir. Selonsertib alan hastalarda fibrosis evresi, siroza ilerleme, karaciğer sertliği ve hepatik yağ içeriği dahil olmak üzere çeşitli ölçümlerde iyileşmeler gösterilmiştir. Kombinasyon ve monoterapi arasında hiçbir fark gözlemlenmemiştir.<sup>(45)</sup>

#### 1.4.2 Emricasan

Bir pan-kaspaz inhibitörü olan emricasan; apoptozisi azaltır, inflamasyon ve fibrozisi hafifletebilir.<sup>(46)</sup> Bir faz 2B klinik çalışması (NCT02686762), emricasan tedavisinin MASLD ilişkili fibrozisi olan hastalarda, karaciğer histolojisini iyileştirmede, balonlaşmayı ve fibrozisi şiddetlendirmiş olabileceği öne sürülmektedir. Kaspaz inhibisyonu, kısa vadede ALT'yi düşürmüş ancak hepatik balonlaşmayı ve fibrozisi artırmıştır.<sup>(47)</sup>

#### 1.4.3 Pentoksifilin

Pentoksifilin AMP seviyelerini düzenleyerek ve  $TNF-\alpha$  gen transkripsiyonunu baskılayarak MASLD'nin ilerlemesini engelleyen spesifik olmayan bir fosfodiesteraz inhibitörüdür.<sup>(48)</sup> Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok dozlu faz 1B/2A çalışma, fosfodiesteraz inhibitörü olan ZSP1601'in MASLD'li hastalarda serum karaciğer enzimlerini, yağ içeriğini ve fibroscan parametrelerini iyileştirdiğini ortaya koymuştur.<sup>(49)</sup>



## 7. GELECEK PERSPEKTİFLER

### 1.5 Anti Fibrotik Ajanlar

#### 1.5.1 Ccr 2/5 Antagonistleri

Cenicriviroc bir CCR2/5 antagonisti olup, öncelikli olarak inflamasyonu hedef almak üzere geliştirilmiştir. Bu ajan ayrıca antifibrotik etkilere sahiptir ve insülin duyarlılığını iyileştirir.<sup>(1)</sup> CCR5 antagonisinin kolajen üreten hepatik satellit hücre göçünü, aktivasyonunu ve çoğalmasını bozması beklenmektedir.<sup>(50)</sup> Faz 2b denemesine göre, 1 yıllık cenicriviroc tedavisinden sonra MASH'de kötüleşme olmadan fibroziste önemli bir iyileşme kaydedilmiştir.<sup>(51)</sup>

#### 1.5.2 Galectin-3 Antagonisti

Galectin-3 protein ekspresyonu, hepatik fibroz gelişimi için esastır ve MASH'de lipit yüklü hepatositleri çevreleyen makrofajlarda yüksek bir ekspresyona sahiptir.<sup>(1)</sup> MASH, siroz ve portal hipertansiyonu olan 162 hastada yapılan bir faz 2b çalışmasında, belapectinin 1 yıllık iki haftada bir infüzyonu güvenli saptanmış ancak plaseboya kıyasla hepatik venöz basınç gradientinde veya fibroziste anlamlı bir azalma ile ilişkili bulunmamıştır.<sup>(52)</sup>

### 1.6 Bağırsak Mikrobiyomu

#### 1.6.1 Innate İmmune Components in Bovine Colostrum

IMM-24e, lipopolisakkaritlere karşı bağışıklanmış ineklerden elde edilen sığır kolostrumunun IgG açısından zengin bir özütüdür.<sup>(1)</sup> MASH'li 10 hastada yapılan açık etiketli, faz 1/2 klinik deneyde, serum GLP-1, adiponektin ve T düzenleyici hücrelerinin düzeylerindeki artış yoluyla karaciğer enzimlerini ve glisemik kontrolü iyileştirmiştir.<sup>(53)</sup>

#### 1.6.2 Solitromisin

Makrolid grubu bir antibiyotik olan solitromisin ile yapılan bir faz 2 çalışmada 6 MASH'linin hepsinde karaciğer yağlanmasında azalma ve ALT seviyelerinde düşüş tespit edilmiştir.<sup>(1)</sup>

## 7. GELECEK PERSPEKTİFLER

### 1.6.3 Toll Benzeri Reseptör 4 (Tlr-4) Antagonisti

TLR-4 zayıf bir antagonist olarak etkili olan JKB-121, uzun etkili küçük bir moleküldür.<sup>(51)</sup> TLR-4 sinyal yolunun inhibisyonu, MASH hastalarında inflamatuvar hepatik hasarın ve hepatik fibrozun önlenmesinde etkili bir tedavi sağlayabilir. In vitro alanda hepatik satellit hücrelerin çoğalmasını engellediği ve kollajen inhibisyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. MASH tedavisi için JKB-121'in faz 2 RDBPCT denemesi devam etmektedir.<sup>(54)</sup>

### 1.7 Anti Diyabetikler

#### 1.7.1 İnkretin Bazlı Tedaviler

MASH sürdürülebilir kilo kaybının karaciğer histolojisini etkili bir şekilde iyileştirdiği bilinmektedir. %5 veya daha fazla kilo kaybı hepatik yağlanmayı azaltır, %7'yi aşan kilo kaybı inflamasyonu ve hepatosit balonlaşmasını iyileştirir. Yüzde 10'u aşan kilo kaybı ise karaciğer fibrozisini azaltabilir.<sup>(55)</sup> İnkretin bazlı moleküller, glukoz ve lipid metabolizması, vücut ağırlığı ve kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki faydalı etkileri sayesinde MASH için potansiyel tedavi seçenekleri olarak görülmektedir.<sup>(56)</sup>

#### 1.7.1.1 Glp-1 Reseptör Analogları

LEAN çalışması, sirozlu olmayan MASH hastalarında günde bir kez 1,8 mg liraglutid ile 48 haftalık tedaviyi plasebo ile karşılaştırmıştır. Liraglutid alanlarda plaseboya kıyasla fibroziste kötüleşme olmadan steatohepatitte daha fazla iyileşme izlenmiştir (%39'a karşı %9). Liraglutid alan grupta steatoz ve hepatoselüler balonlaşmada histolojik iyileşmeler sağlanmış ancak lobüler inflamasyonda iyileşme tespit edilmemiştir. Liraglutid alanlarda plaseboya kıyasla fibroziste kötüleşme daha az izlenmiştir. Ancak fibrozisin gerilemesi açısından liraglutid tedavisi plaseboya üstün bulunmamıştır.<sup>(57)</sup> Diğer bir çalışmada fibroziste kötüleşme olmadan steatohepatitin iyileşmesi hususunda semaglutid 0,4 mg ile plasebo arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir. Ancak steatohepatitte kötüleşme olmadan fibrozis gerilemesi açısından semaglutid ve plasebo arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Semaglutid

## 7. GELECEK PERSPEKTİFLER

ile tedavi edilenlerde daha az oranda fibroziste kötüleşme meydana gelmiştir (sırasıyla 0,1 mg, 0,2 mg ve 0,4 mg semaglutid alan hastaların %10'unda, %8'inde ve %5'inde ve plasebo alan hastaların ise %19'unda fibroziste kötüleşme tespit edilmiştir).<sup>(58)</sup> D-LIFT çalışmasında, haftada bir kez alınan 1,5 mg dulaglutid ile 24 haftalık tedavinin T2DM'si olan MASLD'lilerde standart bakıma kıyasla hepatik yağlanmayı önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir.<sup>(59)</sup> Günde bir kez semaglutid 0,4 mg kullanımının plaseboya kıyasla MR ve elastografide hepatik sertlikte anlamlı bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir.<sup>(60)</sup> MASH ve fibrozis evreleri 1-3 arasında olan hastalar ile yapılan başka bir çalışmada ise 72 haftalık tedavide semaglutid alan hastalarda plaseboya kıyasla elastografide karaciğer sertliğinde belirgin bir azalma gözlenmiştir.<sup>(58)</sup> Ortalama başlangıç karaciğer sertliği bu popülasyonda önceki çalışmaya kıyasla daha yüksek olduğundan, fibröz derecesi daha yüksek olan hastaların tedaviye daha dramatik yanıt verebileceği hipotezini desteklemektedir.<sup>(61)</sup>

### 1.7.1.2 Gastrik İnhibitör Polipeptit (Gip)/Glp-1 İkili Agonizmi

Tirzepatid, T2DM tedavisi için mevcut olan ilk unimoleküler GIP/GLP-1 reseptör agonistidir. Yapılan bir çalışmada, tirzepatid ile ALT'de azalma dulaglutide kıyasla daha fazla saptanmış ancak AST'deki değişim iki ilaç arasında farklılık göstermemiştir.<sup>(62)</sup> 52 haftalık bir tedavi süresince tirzepatid ve insülin degludec grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, tirzepatid hepatik yağlanmayı daha etkin biçimde azaltmıştır.<sup>(63)</sup>

### 1.7.1.3 Glukagon Reseptör Agonizmi

Glukagon hepatik glukoz üretimini ve hepatik yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Kotadutid (MEDI0382); doğal amino asitler, bir palmitik asit yan zinciri ve dengeli ikili GLP-1 ve glukagon reseptör agonizmi aktivitesine sahip bir moleküldür.<sup>(64)</sup> Günde 200 µg kotadutid'in hepatik yağlanmaya olan etkisi, obez ve T2DM'li katılımcılar üzerinde bir faz 2a çalışmasında değerlendirilmiştir. Plaseboda hepatik yağlanmada %19,5 düzeyinde bir azalma saptanırken, kotadutid ile %39,1 oranında düşüş tespit edilmiştir. Kotadutid

## 7. GELECEK PERSPEKTİFLER

200 µg ile elde edilen ortalama kilo kaybı ise %4,0'tür.<sup>(65)</sup> Semaglutide ile karaciğerde %41 oranında yağlanmanın azalması için %11'lik bir kilo kaybı elzemdir.<sup>(60)</sup> Tirzepatide ile karaciğerde %30-47 düzeyinde yağlanmanın azalması için %8-12 oranında bir kilo kaybı gereklidir.<sup>(63)</sup> Kotadutid glukagon içermeyen GLP-1 ve GIP/GLP-1 reseptör agonistleri ile karşılaştırılmıştır, buna göre daha az kilo kaybında dahi hepatik yağlanmada daha fazla düşüş sağlamaktadır.<sup>(61)</sup> Kotadutid 100, 200, 300 µg ile 54 hafta planlanan bir tedavide AST, ALT düzeyleri doz bağımlı şekilde belirgin düşüş göstermiştir. Ayrıca MASLD Fibrozis Skoru (NFS; yaş, hiperglisemi, BMI, trombosit sayısı, albümin ve AST/ALT oranını içeren karaciğer fibrozisi için bileşik bir skor) kotadutid 300 µg ile plaseboya kıyasla önemli ölçüde azalmıştır. Ancak bu düşüş eğilimi 100 µg ve 200 µg dozlarında gözlemlenmemiştir.<sup>(66)</sup>

Başka bir ikili GLP-1/glukagon reseptör agonisti olan pemvidutidin karaciğer yağ içeriği üzerindeki etkisine bakıldığında, tüm pemvidutid dozlarında başlangıç değerine göre hepatik yağlanma belirgin düzeyde azalmıştır.<sup>(67)</sup>

Yakın tarihli bir çalışmada, GLP-1/glukagon reseptör agonisti olan efinopegdutid ile GLP-1 monoterapisinin karaciğer yağ içeriği üzerindeki etkisi doğrudan karşılaştırılmıştır. Göreceli hepatik yağlanmada azalma, semaglutidle karşılaştırıldığında efinopegdutid grubunda daha fazla tespit edilmiştir. Ancak ALT ve AST'deki düşüşler efinopegdutid ve semaglutid arasında anlamlı derecede farklılık göstermemiştir.<sup>(68)</sup> MASH'li fibrozis evre 2-3 olan hastalarda efinopegdutid kullanımı plasebo ve semaglutid 2,4 mg ile karşılaştırılmıştır; bahsi geçen faz 2 çalışması halen devam etmektedir.<sup>(69)</sup>

Eficepegrutide MASH için geliştirilmekte olan bir GLP-1/GIP/glukagon üçlü reseptör ko-agonistidir. MASH'li hastalarda yapılan bir faz 1b/2a çalışmasında; plaseboya kıyasla hepatik yağlanmada belirgin azalma sağlamıştır.<sup>(70)</sup>

## 7. GELECEK PERSPEKTİFLER

### SONUÇLAR

- Lanifibranor, pan-PPAR agonist etkisiyle hem NASH'in çözünürlüğünde hem de fibroziste iyileşme sağlayan nadir ajanlardan biri olarak öne çıkmaktadır.
- İncretin bazlı tedaviler ve özellikle GLP-1/GIP/glukagon üçlü agonistleri, hem metabolik kontrolü hem de karaciğer histolojisini iyileştirme potansiyelleriyle MASLD-MASH tedavisinde çığır açmaktadır.
- FGF-21 analogları, ACC ve SCD1 inhibitörleri gibi yeni araştırılan moleküller; steatoz, inflamasyon ve fibrozis üzerindeki çok yönlü etkileriyle dikkat çekmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for MASLD/MASH. J Gastroenterol. 2018 Mar;53(3):362-376. doi: 10.1007/s00535-017-1415-1. Epub 2017 Dec 16.
2. Ahmad TR & Haeusler RA Bile acids in glucose metabolism and insulin signalling — mechanisms and research needs. Nat. Rev. Endocrinol 15, 701–712 (2019).
3. Traussnigg S et al. Norursodeoxycholic acid versus placebo in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 dose-finding trial. Lancet Gastroenterol. Hepatol 4, 781–793 (2019).
4. Mudaliar S Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 145, 574–582 (2013).
5. Neuschwander-Tetri BA et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 385, 956–965 (2015).
6. Younossi ZM et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 394, 2184–2196 (2019).
7. Patel K et al. Cilofexor, a nonsteroidal FXR agonist, in patients with noncirrhotic MASH: a phase 2 randomized controlled trial. Hepatology 72, 58–71 (2020).
8. Ferguson D, Finck BN. Emerging therapeutic approaches for the treatment of MASLD and type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2021 Aug;17(8):484-495. doi: 10.1038/s41574-021-00507-z. Epub 2021 Jun 15.
9. Cheng HS et al. Exploration and development of PPAR modulators in health and disease: an update of clinical evidence. Int. J. Mol. Sci 20, 5055 (2019).

## 7. GELECEK PERSPEKTİFLER

10. S.A G. GENFIT: announces results from interim analysis of RESOLVE-IT phase 3 trial of elafibranor in adults with MASH and fibrosis. GlobeNewswire News Room 2020.
11. Ratzu V et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  and - $\delta$ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology* 150, 1147–1159 (2016).
12. Jain N, et al. Effect of a dual PPAR  $\alpha/\gamma$  agonist on insulin sensitivity in patients of type 2 diabetes with hypertriglyceridemia—randomized double-blind placebo-controlled trial. *Sci. Rep.* 2019;9:19017. doi: 10.1038/s41598-019-55466-3.
13. Sarin SK, et al. A prospective, multi-centre, double-blind, randomized trial of Saroglitazar 4 mg compared to placebo in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol. Int.* 2020;14:S326.
14. Gawrieh S, et al. A phase 2, prospective, multicentre, double-blind, randomized study of Saroglitazar magnesium 1 mg, 2 mg or 4 mg versus placebo in patients with nonalcoholic fatty liver disease and/or nonalcoholic steatohepatitis (EVIDENCES IV) *Hepatology*. 2019;70:1484A.
15. Goyal O, et al. Saroglitazar in patients with non-alcoholic fatty liver disease and diabetic dyslipidemia: a prospective, observational, real world study. *Sci Rep.* 2020 Dec 3;10(1):21117.
16. Pai V, et al. A multicentre, prospective, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of Saroglitazar 2 and 4 mg compared to pioglitazone 45 mg in diabetic dyslipidaemia (PRESS V) *J. Diabetes Sci. Technol.* 2014;8:132–141.
17. Francque SM, et al. NATIVE Study Group. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in MASH. *N Engl J Med.* 2021 Oct 21;385(17):1547–1558.
18. Sinha R.A., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and hypercholesterolemia: roles of thyroid hormones, metabolites, and agonists. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2019;29:1173–1191.
19. Harrison S.A., et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl.* 2019;394:2012–2024.
20. Harrison SA, et al. MAESTRO-MASH Investigators. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in MASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024 Feb 8;390(6):497–509.
21. Loomba R et al. GS-0976 reduces hepatic steatosis and fibrosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 155, 1463–1473 (2018).
22. Lawitz EJ et al. Acetyl-CoA carboxylase inhibitor GS-0976 for 12 weeks reduces hepatic de novo lipogenesis and steatosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol* 16, 1983–1991 (2018).
23. Esler W et al. Partial inhibition of de novo lipogenesis with the acetyl-CoA car-

## 7. GELECEK PERSPEKTİFLER

- boxylase inhibitor PF-05221304 does not increase circulating triglycerides in humans and is sufficient to lower steatosis in rats. *J. Hepatol* 70, e69 (2019).
24. Amin N et al. PF-05221304 (PF'1304), a liver-targeted acetylcoA carboxylase inhibitor (ACCI), in adults with nonalcoholic fatty liver disease (MASLD) demonstrates robust reductions in liver fat and alt-phase 2a, dose-ranging study. *Hepatology* 70 (Suppl. 1), 21A–22A (2019).
  25. Sagimet. Sagimet announces positive topline results in 12-week MASH phase 2 clinical trial of FASN inhibitor TVB-2640
  26. Aljohani AM, Syed DN & Ntambi JM Insights into stearoyl-CoA desaturase-1 regulation of systemic metabolism. *Trends Endocrinol. Metab* 28, 831–842 (2017).
  27. Levin J, et al. One-year results of the Global Phase 2b randomized placebo-controlled ARREST Trial of Aramchol, a Stearoyl CoA Desaturase-modulator in MASH patients. *Liver Meet [Internet]*. 2018
  28. Safadi R, et al. The fatty acid-bile acid conjugate aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 2085-91.e1.
  29. Malik A, et al. Effects of Aramchol in patients with nonalcoholic fatty liver disease (MASLD). A systematic review and meta-analysis. *Prz Gastroenterol*. 2023;18(1):67-75.
  30. Loomba R et al. An international, randomized, placebo-controlled phase 2 trial demonstrates novel effects of DGAT2 antisense inhibition in reducing steatosis without causing hypertriglyceridemia in T2DM patients. *J. Hepatol* 70, e67–e68 (2019).
  31. Loomba R et al. Novel antisense inhibition of diacylglycerol O-acyltransferase 2 for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol* 5, 829–838 (2020).
  32. Jang C et al. The small intestine shields the liver from fructose-induced steatosis. *Nat. Metab* 2, 586–593 (2020).
  33. Calle R, et al. PS-110 Ketohexokinase inhibitor PF-06835919 administered for 6 weeks reduces whole liver fat as measured by magnetic resonance imaging-proton density fat fraction in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol* 70, e69–e70 (2019).
  34. Saxena AR, Lyle SA, Khavandi K, Qiu R, Whitlock M, Esler WP, Kim AM. A phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled, three-arm, parallel-group study to assess the efficacy, safety, tolerability and pharmacodynamics of PF-06835919 in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Apr;25(4):992-1001.
  35. Bricker DK et al. A mitochondrial pyruvate carrier required for pyruvate uptake in yeast, *Drosophila*, and humans. *Science* 337, 96–100 (2012).
  36. Colca JR et al. Identification of a mitochondrial target of thiazolidinedione insulin sensitizers (mTOT)–relationship to newly identified mitochondrial pyruvate carrier proteins. *PLoS One* 8, e61551 (2013).

## 7. GELECEK PERSPEKTİFLER

37. Harrison SA et al. Insulin sensitizer MSDC-0602K in non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *J. Hepatol* 72, 613–626 (2020).
38. Harrison SA et al. NGM282 for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 391, 1174–1185 (2018).
39. Luo J et al. A nontumorigenic variant of FGF19 treats cholestatic liver diseases. *Sci. Transl. Med* 6, 247ra100 (2014).
40. Degirolamo C, Sabbà C & Moschetta A Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19, FGF21 and FGF23. *Nat. Rev. Drug. Discov* 15, 51–69 (2016).
41. Charles ED et al. Pegbelfermin (BMS-986036), PEGylated FGF21, in patients with obesity and type 2 diabetes: results from a randomized phase 2 study. *Obesity* 27, 41–49 (2019).
42. Sanyal A et al. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet* 392, 2705–2717 (2019).
43. Loomba R, et al. Randomized, Controlled Trial of the FGF21 Analogue Pegzofermin in MASH. *N Engl J Med.* 2023 Sep 14;389(11):998–1008.
44. Brenner C, et al. Decoding cell death signals in liver inflammation. *J Hepatol.* 2013;59:583–594. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.033.
45. Loomba R, et al. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, phase 2 trial. *Hepatology*
46. Barreyro FJ, et al. The pan-caspase inhibitor Emricasan (IDN-6556) decreases liver injury and fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2015;35(3):953–966.
47. Harrison SA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of emricasan in patients with MASH and F1-F3 fibrosis. *J Hepatol.* 2020;72(5):816–827. doi: 10.1016/j.jhep.2019.11.024.
48. Hu Y, et al. Pipeline of New Drug Treatment for Non-alcoholic Fatty Liver Disease/Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2024 Sep 28;12(9):802–814.
49. Hu Y, et al. ZSP1601, a novel pan-phosphodiesterase inhibitor for the treatment of MASLD, A randomized, placebo-controlled phase Ib/IIa trial. *Nat Commun.* 2023;14(1):6409.
50. Marra F, Tacke F. Roles for chemokines in liver disease. *Gastroenterology.* 2014;147(3):577–594.
51. Friedman SL, et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology*
52. Chalasani N, et al Belapectin (GR-MD-02) Study Investigators. Effects of Belapectin, an Inhibitor of Galectin-3, in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With Cirrhosis and Portal Hypertension. *Gastroenterology.*



## 7. GELECEK PERSPEKTİFLER

2020 Apr;158(5):1334-1345.e5.

53. Mizrahi M, et al. Alleviation of insulin resistance and liver damage by oral administration of Imm124-E is mediated by increased Tregs and associated with increased serum GLP-1 and adiponectin: results of a phase I/II clinical trial in MASH. *J Inflamm Res.* 2012;5:141-150.
54. Abdelmalek M. (2019, January 7); JKB-121 for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02442687>
55. Vilar-Gomez E, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149(2). pp. 367-78.e5; quiz e14-5.
56. Rinella ME, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023;77(5):1797-835.
57. Armstrong MJ, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo- controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387(10019):679-90.
58. Newsome PN, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;384(12):1113-24.
59. Kuchay MS, et al. Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and MASLD: randomised controlled trial (D-LIFT trial). *Diabetologia* 2020;63(11): 2434-45.
60. Flint A, et al. Randomised clinical trial: semaglutide versus placebo reduced liver steatosis but not liver stiffness in subjects with non-alcoholic fatty liver disease assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54(9): 1150-61.
61. Brouwers B, et al. Incretin-based investigational therapies for the treatment of MASLD/MASH. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024 May;211:111675.
62. Hartman. ML, et al. Effects of novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide on biomarkers of nonalcoholic steatohepatitis in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2020;43(6):1352-5.
63. Gastaldelli A, et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10(6):393-406.
64. Henderson SJ, et al. Robust anti-obesity and metabolic effects of a dual GLP-1/ glucagon receptor peptide agonist in rodents and non-human primates. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(12):1176-90.
65. Ambery P, et al. MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double- blind, ascending dose and phase 2a study. *Lancet* 2018;391(10140):2607-18.
66. Nahra R, et al. Effects of cotadutide on metabolic and hepatic parameters in adults with overweight or obesity and type 2 diabetes: A 54-week randomized phase 2b study. *Diabetes Care* 2021;44(6):1433-42.

## 7. GELECEK PERSPEKTİFLER

67. Harrison S, et al. Pemvidutide, a glp-1/glucagon dual receptor agonist, significantly reduces liver fat, fibro-inflammation, and body weight in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a 24-week multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. J Hepatol 2023;78:S54–5.
68. Romero-Go mez M, et al. A Phase 2a active-comparator-controlled study to evaluate the efficacy and safety of efinopegdutide in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2023.
69. Sharp M. & LLC D. (2024 December 2); A Clinical Study of Efinopegdutide in Participants With Precirrhotic Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) (MK-6024-013); <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05877547>
70. Abdelmalek M, et al. HM15211, a novel GLP-1/GIP/Glucagon triple-receptor co- agonist significantly reduces liver fat and body weight in obese subjects with non- alcoholic fatty liver disease: a Phase 1b/2a, multicenter, randomized, placebo- controlled trial. J Hepatol 2020;73:S124–.

## 7. GELECEK PERSPEKTİFLER

## KISALTMALAR

| Kısaltma | Açılımı                                                            |
|----------|--------------------------------------------------------------------|
| 2D-SWE   | İki Boyutlu Shear Wave Elastografi                                 |
| AASLD    | American Association for the Study of Liver Diseases               |
| AI       | Yapay Zeka (Artificial Intelligence)                               |
| AIH      | Otoimmün Hepatit (Autoimmune Hepatitis)                            |
| ALP      | Alkalen Fosfataz                                                   |
| ALT      | Alanin Aminotransferaz                                             |
| AST      | Aspartat Aminotransferaz                                           |
| B-       | Açıklama bulunamadı                                                |
| BMI      | Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Index)                              |
| BT       | Bilgisayarlı Tomografi                                             |
| CAP      | Kontrollü Zayıflama Parametresi (Controlled Attenuation Parameter) |
| DM       | Diabetes Mellitus                                                  |
| EASD     | European Association for the Study of Diabetes                     |
| EASL     | European Association for the Study of the Liver                    |
| EASO     | European Association for the Study of Obesity                      |
| FIB-4    | Fibrosis-4 İndeksi                                                 |
| GGT      | Gamma Glutamil Transferaz                                          |
| GPT      | Glutamat Pirüvat Transaminaz                                       |
| HCC      | Hepatoselüler Karsinom                                             |
| HDL      | Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein                                      |
| HOMA-IR  | Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance                |
| HU       | Hounsfield Birimi (Hounsfield Unit)                                |
| IDF      | International Diabetes Federation                                  |
| IR       | İnsülin Direnci                                                    |
| LDL      | Düşük Yoğunluklu Lipoprotein                                       |
| LFC      | Liver Fat Content                                                  |

## KISALTMALAR

|           |                                                                                        |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| LFF       | Liver Fat Fraction                                                                     |
| LSM       | Liver Stiffness Measurement                                                            |
| MAFLD     | Metabolik İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı                                           |
| MASH      | Metabolik İlişkili Steatohepatit                                                       |
| MASLD     | Metabolik Disfonksiyona Bağlı Steatotik Karaciğer Hastalığı                            |
| MR        | Manyetik Rezonans                                                                      |
| MRE       | Manyetik Rezonans Elastografi                                                          |
| MRI       | Manyetik Rezonans Görüntüleme                                                          |
| NAFLD     | Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı                                         |
| NAFLD-LFS | NAFLD Karaciğer Yağlanma Skoru                                                         |
| NASH      | Non-Alkolik Steatohepatit                                                              |
| OGTT      | Oral Glukoz Tolerans Testi                                                             |
| QUICKI    | Quantitative Insulin Sensitivity Check Index                                           |
| ROI       | Region of Interest                                                                     |
| SLD       | Steatotik Karaciğer Hastalığı                                                          |
| SWE       | Shear Wave Elastografi                                                                 |
| T2DM      | Tip 2 Diabetes Mellitus                                                                |
| TG        | Trigliserid                                                                            |
| USG       | Ultrasonografi                                                                         |
| VCTE      | Titreşim Kontrollü Geçici Elastografi<br>(Vibration Controlled Transient Elastography) |















