

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GLİKOPROTEİN NON-METASTATİK MELANOMA PROTEİN B (GPNMB),
KAN GLUKOZ DÜZEYİ VE KARACİĞER YAĞLANMASI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Arş. Gör. Dr. Emine İNCE

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.

ANKARA

2023

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GLİKOPROTEİN NON-METASTATİK MELANOMA PROTEİN B (GPNMB),
KAN GLUKOZ DÜZEYİ VE KARACİĞER YAĞLANMASI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Arş. Gör. Dr. Emine İNCE

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Esin İLERİ GÜREL

ANKARA
2023

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübeleriyle uzmanlık eğitimimde, pozitif motivasyonu, güler yüzü ve akademik tecrübesi ile tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Esin İLERİ GÜREL'e,

Uzmanlık eğitimim sürecinde bana yol gösteren, eğitim hayatıma katkıda bulunan, bizlere ideal bir çalışma ortamı sağlayan başta Fizyoloji Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Ayşen ERDEM olmak üzere bölümümüzdeki çok değerli öğretim üyelerine,

Değerli eleştiri ve önerileri ile tez içeriğinin düzenlenmesi ve zenginleşmesinde büyük katkıları olan saygıdeğer tez jürisi üyeleri Sayın Prof. Dr. Ayşen ERDEM, Sayın Doç. Dr. Bilge PEHLİVANOĞLU ve Sayın Doç. Dr. Esin İLERİ GÜREL'e,

Radyolojik değerlendirmelerde büyük emeği olan Sayın Doç. Dr. İlkay S. İDİLMAN'a ve klinikteki sürecin sorunsuz ilerlemesinde yardımcı olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Nahit ŞENDUR'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, güzel anılar biriktirdiğim çok sevgili arkadaşlarım Sayın Uzm. Dr. Fatma Büşra KARA ve Sayın Arş. Gör. S. İpek ACAR CÖMERT başta olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarım ve idari personelimize,

Laboratuvar analizlerinde desteklerini esirgemeyen Sayın Arş. Gör. Adnan Berk DİNÇSOY'a ve istatistik değerlendirmelerinde büyük katkısı olan Sayın Dr. Kutlu KAYA'ya,

Hayatım boyunca hep bana inanan, destekleyen, bugünlere gelmemi sağlayan ve sonsuz sevgi ve fedakarlıklarıyla her zaman yanımda olduğunu hissettiğim canım annem Nuran ALKAN, babam Dr. Öğr. Üyesi Arif ALKAN ve kardeşlerime,

Varlığından güç aldığım, her daim bana güvenen ve inanan, sevgisini her daim hissettiren ve tez aşamasında da sabırla desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım ve meslektaşım sevgili Uzm. Dr. Suat İNCE'ye,

Ömrüme neşe ve huzur katan, her zaman varlıklarına şükrettiğim en değerlilerim biricik kızlarım Zehra ve Reyhan'a

Teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

ÖZET

İnce E. Glikoprotein Non-Metastatik Melanoma Protein B (GPNMB), Kan Glukoz Düzeyi ve Karaciğer Yağlanması Arasındaki İlişkinin İncelenmesi, Fizyoloji Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023. Yakın zamanda karaciğerden de salgılandığı gösterilen ve bir hepatokin olarak kabul edilen GPNMB'nin işlevleri ve enerji dengesindeki rolü henüz bilinmemekle beraber, karaciğer ile yağ dokusu arasındaki haberleşmede rol oynadığı düşünülmektedir. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), dünya çapında en yaygın görülen kronik karaciğer hastalığıdır. NAFLD sıklıkla abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkilidir, dolayısıyla metabolik sendrom NAFLD için ana risk faktörüdür. GPNMB'nin prediyabet ve karaciğer yağlanması ile olan ilişkisinin tanımlanması, metabolik sendromdaki fizyopatolojik süreçleri ve hepatokinlerin işlevlerini anlamak açısından önemlidir. Bu çalışmanın amacı GPNMB ile kan glukoz düzeyi ve karaciğer yağlanması arasındaki ilişkiyi incelemektir. Bu amaçla 30-55 yaş aralığında sigara ve ilaç kullanmayan, sistemik hastalığı olmayan 61 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Denekler cinsiyet ve beden kütle indekslerine göre normal kilolu kadın (n=16), fazla kilolu kadın (n=16), normal kilolu erkek (n=13), fazla kilolu erkek (n=16) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. 12 saatlik açlık sonrası deneklerden alınan kan örneklerinde açlık kan şekeri, insülin, serum GPNMB, lipit profili, ALT, AST, sT4, TSH, ESR, CRP, HbA1c ölçümleri gerçekleştirildi. Daha sonrasında deneklere 75 gramlık oral glukoz yükleme testi yapılarak hastaların 30, 60, 90 ve 120.dk'da alınan kan örneklerinde kan şekeri, insülin düzeyi ve GPNMB düzeyleri tekrar ölçüldü. Deneklerin kan basıncı ve detaylı vücut analizi ölçümleri yapıldı. Deneklere ayrıca üst abdomen manyetik rezonans görüntülemesi yapılarak karaciğer büyüklüğü, karaciğer yağlanması ve sertliği değerlendirildi. Çalışmamızın sonucunda serum GPNMB düzeyleri ile kan glukoz düzeyi, insülin düzeyi, HbA1c, karaciğer büyüklüğü, yağlanması ve sertliği arasında bir ilişki bulunamadı. Normal kilolu ve fazla kilolu kişiler arasında GPNMB düzeyleri açısından fark tespit edilemedi. Bu sonuçlar sağlıklı kişilerde kan GPNMB düzeyinin kan glukoz düzeyindeki değişiklikler, beden kütle indeksi ya da karaciğer yağlanmasının doğrudan bir göstergesi olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatokin, Oral glukoz tolerans testi, Obezite, İnsülin direnci, Glukoz intoleransı, Karaciğer yağlanması

ABSTRACT

İnce E. Investigation of Relationship Between Glycoprotein Non-Metastatic Melanoma Protein B (GPNMB), Blood Glucose Level and Fatty Liver, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Physiology, Ankara, 2023. Although the functions and role of GPNMB, which has been shown to be secreted from the liver and accepted as a hepatokine, and its role in energy balance are not yet known, it is thought to play a role in the communication between the liver and adipose tissue. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease worldwide. NAFLD is often associated with abdominal obesity, insulin resistance, hypertension, and dyslipidemia, so the metabolic syndrome is the main risk factor for NAFLD. Defining the relationship of GPNMB with prediabetes and fatty liver is important to understand the physiopathological processes in the metabolic syndrome and the functions of hepatokines. The aim of this study is to examine the relationship between GPNMB and blood glucose level and fatty liver. For this purpose, 61 volunteers between the ages of 30-55, who do not smoke, do not use drugs, and do not have any systemic disease were included in the study. Subjects were divided into 4 groups according to their gender and body mass index as normal weight female (n=16), overweight female (n=16), normal weight male (n=13) and overweight male (n=16). Fasting blood glucose, insulin, serum GPNMB, lipid profile, ALT, AST, T4, TSH, ESR, CRP, HbA1c measurements were performed in blood samples taken from the subjects after 12 hours of fasting. Afterwards, 75 grams of oral glucose loading test was performed on the subjects and blood glucose, insulin level and GPNMB levels were measured again in the blood samples taken at 30, 60, 90 and 120 minutes. Blood pressure and detailed body analysis measurements of the subjects were made. Liver size, adiposity and stiffness were evaluated by upper abdomen magnetic resonance imaging. As a result of our study, no relationship was found between serum GPNMB levels and blood glucose level, insulin level, HbA1c, liver size, adiposity and stiffness. There was no difference between normal weight and overweight subjects in terms of GPNMB levels. These results suggest that blood GPNMB level is not a direct indicator of changes in blood glucose level, body mass index, or fatty liver in healthy individuals.

Keywords: Hepatokine, Oral glucose tolerance test, Obesity, Insulin resistance, Glucose intolerance, Fatty liver

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğer Yağlanması	3
2.2. Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı	3
2.2.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.2.2. Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	4
2.2.3. Fizyopatolojisi	11
2.2.4. Tanısı	13
2.2.5. Tedavisi	17
2.3. Glikoprotein Non-Metastatik Melanoma Protein B (GPNMB)	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	20
3.2. Araştırmanın Örneklemi	20
3.3. Verilerin Toplanması	21
3.4. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
7. KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
AGF	: Anjiyopietin ile İlişkili Büyüme Faktörü
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALT	: Alanin Transferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
ANGPTL4	: Anjiyopietin Benzeri Protein 4
AST	: Aspartat Transferaz
AUC	: Eğri Altında Kalan Alan
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BKİ	: Beden Kütle İndeksi
CRP	: C-reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: Enzim Bağlı İmmün Assay
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FGF21	: Fibroblast Büyüme Faktörü 21
GCKR	: Glukokinaz Düzenleyici
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GLUT-1	: Glukoz Taşıyıcısı 1
GPNMB	: Glikoprotein Non-Metastatik Melanoma Protein B
HbA1c	: Hemogloblin A1c
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HGFİN-1	: Hematopietik büyüme faktörü nörokinin-1
HSD17B13	: 17-Beta Hidrostereoid Dehidrogenaz 13
HOMA-IR	: İnsülin Direncinin Homeostatik Model ile Değerlendirilmesi
H₀	: Sıfır Hipotezi

H₁	: Alternatif Hipotez
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
IR	: İnsülin Direnci
kPa	: Kilopaskal
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MAFLD	: Metabolik İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı
MBOAT7	: Zira Bağlı O-Asetiltransferaz 7
MetS	: Metabolik Sendrom
mIU/l	: Mili Uluslararası Birim/Litre
MRE	: Manyetik Rezonans Elastografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG-PDF	: Manyetik Rezonans Görüntüleme- Proton Dansite Yağ Yüzdesi
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
n	: Örneklemdeki Birey Sayısı
NAFLD	: Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH	: Alkole Bağlı Olmayan Steatohepatit
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PNPLA3	: Patatin Benzeri Fosfolipaz Alani İçeren Protein 3
r	: Korelasyon Katsayısı
ROI	: Serbest İlgü Bölgeleri
sT4	: Serbest T4
TE	: Eko Zamanı
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	: Trigliserit
TM6SF2	: Transmembrane 6 Superfamily Member 2
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör alfa
TR	: Tekrarlama Zamanı
TSH	: Tiroit Uyarıcı Hormon

USG	: Ultrasonografi
UVB	: Ultraviyole-B
VAİ	: Vücut Adipozite İndeksi
VIBE	: Volümetrik İnterpolasyonlu Nefes Tutma İncelemesi
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Erişkinlerde DM tarama ve tanı şeması	8
Şekil 2.2. NAFLD'nin fizyopatolojisi	13
Şekil 2.3. Metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) tanı şeması ...	14
Şekil 3.1. Deney protokolü	21
Şekil 3.2. Deneklerin detaylı vücut analizi ve kan basıncı ölçümü	22
Şekil 4.1. Grupların serum GPNMB düzeyleri	33
Şekil 4.2. Grupların plazma glukoz düzeyleri	34
Şekil 4.3. Grupların plazma insülin düzeyleri	34

TABLULAR

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. Metabolik sendrom tanı kriterleri.....	10
Tablo 4.1. Grupların yaş, vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 4.2. Grupların lipit profilinin karşılaştırılması.	28
Tablo 4.3. Grupların sT4, TSH, ESR, CRP, albümin değerlerinin karşılaştırılması	29
Tablo 4.4. Grupların karaciğer enzim düzeylerinin karşılaştırılması	29
Tablo 4.5. Grupların HOMA-IR, VAI ve HbA1c değerlerinin karşılaştırılması	30
Tablo 4.6. Grupların kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması	30
Tablo 4.7. Grupların detaylı vücut analizi değerlerinin karşılaştırılması	31
Tablo 4.8. Grupların MRE sonuçlarının karşılaştırılması	32
Tablo 4.9. Grupların GPNMB, glukoz ve insülin AUC değerleri	35

1. GİRİŞ

Son yıllarda yapılan çalışmalar karaciğerin diğer dokuların/organların metabolik işlevlerini düzenlediği düşünülen ve hepatokin olarak adlandırılan yüzlerce sitokin salgıladığını göstermektedir. Bu sitokinlerin bir kısmının işlevleri bilinirken, birçoğu hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu sitokinlerden bazılarının enerji dengesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Glikoprotein Non-Metastatik Melanoma Protein B (GPNMB) yakın zamanda karaciğerden salgılandığı gösterilen bir hepatokindir. GPNMB'nin, işlevleri ve enerji metabolizmasındaki rolü henüz bilinmemekle beraber, karaciğer ile yağ dokusu arasındaki haberleşmede rol oynadığı düşünülmektedir.

İnsan çalışmaları serum GPNMB seviyeleri ile beden kütle indeksi (BKİ) arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Diyabeti olan kişilerde GPNMB düzeylerinin diyabeti olmayanlara kıyasla daha yüksek bulunması da GPNMB'nin enerji metabolizmasında rol oynadığını düşündürmektedir. GPNMB'nin obezite ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığında yükseldiği de bilinmektedir. GPNMB'nin glukoz metabolizması ve karaciğer yağlanması/hasarı ile olan ilişkisinin tanımlanması, toplumda görülme sıklığı giderek artan obezite kaynaklı diyabet ve yağlı karaciğer hastalıklarının fizyopatolojik mekanizmalarını aydınlatmak açısından önemlidir. Karaciğer yağlanmasının/hasarının tanısında kullanılan karaciğer biyopsisine alternatif olarak kullanılacak non-invazif ve kantitatif yeni biyobelirteçlere de ihtiyaç duyulmaktadır. Bu alternatiflerden birisi olan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) günümüzde yağlı karaciğer teşhisinde kullanılan en etkin görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. GPNMB'nin glukoz metabolizmasındaki bozukluklar ve/veya karaciğer yağlanması/hasarı ile ilişkisinin gösterilmesi ve/veya MRG bulguları ile GPNMB düzeyleri arasında bir korelasyon saptanması, GPNMB'nin klinikte tanı ve takipte kullanılacak yeni bir parametre olarak kullanılmasını gündeme getirebilir. GPNMB, ayrıca obezitede yağlı karaciğer gelişimi ve ilerlemesini durdurmak için terapötik bir hedef olarak da önem arz edebilir.

Bu tez çalışması ile ülkemizde ve dünyada görülme sıklığı giderek artan önemli sağlık problemlerinden olan glukoz metabolizma bozuklukları ve karaciğer

yağlanmasının fizyopatolojisine ve karaciğerin endokrin işlevlerine ışık tutulması amaçlanmıştır. Bu amaçla bu tez çalışmasında zayıf/normal kilolu ve fazla kilolu/obez kişilerde kan GPNMB düzeyi, kan glukoz düzeyi ve karaciğer yağlanması arasındaki ilişkinin araştırılması ve GPNMB düzeyleri ile karaciğer yağlanması/fibrozisi arasında bir korelasyonun bulunup bulunmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçlara yönelik olarak çalışmanın hipotezleri belirlenmiştir:

- H1₀: Fazla kilolu/obez kişiler ile zayıf/normal kilolu kişiler arasında serum GPNMB düzeyi açısından fark yoktur.
- H1₁: Fazla kilolu/obez kişilerde serum GPNMB düzeyi zayıf/normal kilolu kişilere kıyasla daha yüksektir.
- H2₀: Fazla kilolu/obez kişilerde serum GPNMB düzeyi ile kan glukoz ve insülin düzeyleri arasında ilişki yoktur.
- H2₁: Fazla kilolu/obez kişilerde serum GPNMB düzeyi kan glukoz ve insülin düzeyleri ile orantılı olarak artar.
- H3₀: Serum GPNMB düzeyi ile karaciğer büyümesi, yağlanması ve/veya sertliğinin derecesi arasında ilişki yoktur.
- H3₁: Serum GPNMB düzeyi karaciğer büyümesi, yağlanması ve/veya sertliğinin derecesi ile orantılı olarak artar.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Yağlanması

Karaciğer yağlanması tüm dünyada son 5 yılda prevalansı hızla artan bir sağlık sorunudur. Karaciğer yağlanması, hepatositlerde yağ infiltrasyonunun %5'in üzerinde olması olarak tanımlanmakta ve radyolojik olarak da gösterilebilmektedir (1). Alkol kullanımı, enfeksiyonlar, genetik ve metabolik hastalıklar, malnütrisyon, parenteral beslenme gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir.

Metabolik hastalıklardan birisi olarak da kabul gören karaciğer yağlanmasının kendi başına bir hastalık olarak ele alınması, 1980 yılında Ludwig tarafından histopatolojik bulguları alkol kaynaklı yağlı karaciğer hastalığına benzediği halde alkol kullanmayan kişilerde görülen bir hastalık tablosunun "Alkole bağlı olmayan steatohepatit (Non-Alcoholic Steatohepatitis- NASH)" olarak tanımlanmasından sonra başlamıştır. Sonraki yıllarda, alkol kullanımına bağlı olmayan karaciğer yağlanmalarının büyük kısmının hepatit bulgularını içermeyen yağlanmalar olması nedeniyle isimlendirmede ortaya çıkan karışıklıkların ortadan kaldırılması için yeni bir tanımlama olan "Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı" ön plana çıkarılarak NASH'ler bu kavramın altında değerlendirilmeye başlanmıştır (1).

2.2. Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı

2.2.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) alkol kullanımı, enfeksiyonlar, genetik ve metabolik hastalıklar, malnütrisyon, parenteral beslenme gibi ikincil nedenler olmaksızın karaciğerde artmış yağ birikimi ile karakterize, hepatik inflamasyon ve fibrozisin eşlik edebileceği, kronik karaciğer hastalığı spektrumudur. Alkol kullanımı ile ilişkisiz olarak karaciğerde anormal derecede yağ birikimi ile tanımlanan NAFLD, dünya çapında en sık karşılaşılan karaciğer hastalıklarından biridir (2).

NAFLD basit steatoz ve steatohepatit olmak üzere iki ana başlık altında toplanmaktadır. Birbirinden farklı prognozları olan bu iki farklı patolojik durum, histopatolojik açıdan da farklılıklar göstermektedir:

1. Steatoz (Non-alcoholic fatty liver, NAFL): Bu olgularda sadece karaciğer yağlanması mevcut olup hepatosellüler hasar ve fibrozis yoktur.

2. Steatohepatit (Non-alcoholic steatohepatitis, NASH): Hastalığın daha ileri bir formu olup, karaciğerde yağlanma ile birlikte hepatit bulguları (hepatositlerde balonlaşma, Mallory cisimcikleri, inflamatuvar infiltrasyon) da bulunmaktadır. Bu bulgulara fibrozis de eklenebilmektedir. Genellikle klinik olarak sessiz olmasına rağmen, NASH hastalarında son dönem karaciğer yetmezliği, siroz ve hepatosellüler kanser gelişme riski yüksektir (2).

Yakın tarihli bir meta-analize göre, dünya çapında NAFLD prevalansının yaklaşık %25 olduğu bildirilmiştir (3). Gelişmekte olan ülkelerde sedanter yaşama bağlı fiziksel aktivitede azalma, obezite, diyabet ve metabolik sendrom gibi sebepler NAFLD insidansının artmasına neden olmaktadır (2). Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının prevalansı diyabetli olgularda %30-50, obezite varlığında %80-90 ve hiperlipidemi varlığında %90 civarındadır (4).

2.2.2. Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

NAFLD risk faktörleri incelendiğinde obezite, insülin direnci, diabetes mellitus, dislipidemi gibi metabolik hastalıklarla yakından ilişkili olduğu görülmektedir. NAFLD'nin metabolik bozukluklarla olan ilişkisinin gösterilmesinin ardından metabolik disfonksiyonu daha iyi yansıttığı ve yağlı karaciğer hastalığının patogenezi daha iyi açıkladığı düşünüldüğü için 2020 yılında hastalığın isminin "Metabolik Hastalık İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (Metabolic Associated Fatty Liver Disease, MAFLD)" olarak değiştirilmesi önerilmiştir (5, 6).

Obezite

NAFLD gelişiminde obezitenin çok önemli olduğu ve bu hastalığa sahip kişilerin çoğunun fazla kilolu veya şişman olduğu bilinmektedir. Fazla kilolu ve obez olan kişiler

metabolik ve kardiovasküler hastalık açısından risk altındadır (7). Obezitede yağ dokusunun artmasına, insülin direncine, artmış adipokinlere, obezitenin derecesi ve süresine bağlı olarak ek hastalıkların görülme sıklığı artar. Obezite, tip 2 diyabet için en önde gelen risk faktörüdür. Son yıllarda tip 2 diyabet tanısı alan genç hasta sayısındaki artış, artan obezite prevalansı ile yakından ilişkili bulunmuştur (8). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2030 yılında tüm dünyada diyabet hastası sayısının iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir (9). Fazla kilolu ve obez kişilerde henüz glukoz metabolizması bozulmamışken, hiperinsülinemi ve insülin direnci gelişmektedir. Bunu takiben glukoz metabolizması bozulmakta, süreç prediyabetten diyabete doğru ilerlemektedir. Bu nedenle fazla kilolu ve obez kişilerin diyabet gelişimi açısından takip edilmesi gerekmektedir.

İlginç olarak son zamanlarda yapılan çalışmalarda zayıf veya normal kilolu kişilerde de obez kişilerde görülen metabolik anormallikler saptanmaktadır (10). Bu kişiler “metabolik olarak obez fakat normal kilolu” olarak tanımlanmakta ve insülin direncine sahip oldukları görülmektedir (11). Zayıf veya normal kilolu olan ama karaciğer yağlanması saptanan kişilerde insülin direncinin yanı sıra hiperkolesterolemi ve hipertansiyon da daha sık olarak görülmektedir (12). Görüldüğü üzere zayıf/normal kilolu kişilerde de glukoz metabolizma bozukluklarının ve karaciğer yağlanmasının teşhisine yönelik stratejilerin geliştirilmesi önem arz etmektedir.

VAİ (Visseral adipozite indeksi) obeziteye bağlı kardiyometabolik hastalık riskinin metabolik sendrom tanısından önce belirlenmesini sağlayan yeni bir antropometrik göstergedir. VAİ, cinsiyete göre değişen, TG, HDL kolesterol düzeyi gibi biyokimyasal parametreler ve BKİ ile bel çevresi gibi antropometrik ölçümlere dayanan bir matematiksel tanımlamadır. Adipoz doku disfonksiyonunun bir belirtisi olarak düşünülen VAİ'nin akromegali, tip 2 diyabet, hepatit C ve polikistik over sendromu olan hastalarda güvenilir olduğuna dair veriler mevcuttur (13).

Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) insülinin salgısı ve/veya etkisindeki bozukluk sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile giden kronik, metabolik bir hastalıktır (14). Dünya çapında görülme sıklığı giderek artan diyabet önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (15). Dünyada ve ülkemizde diyabet sıklığının bu denli artması hızlı kentleşme neticesinde artmış yağ tüketimi, yüksek glisemik yükü olan gıdalarla beslenme, sedanter yaşam ve bunlara bağlı olarak gelişen obezite ile ilişkilendirilmektedir (16). 2013 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından yayınlanan 6. Diyabet Atlasına göre 2035 yılında Türkiye'nin, diyabet hastası olan kişi sayısı itibariyle, diyabetin en fazla görüldüğü ilk 10 ülke arasında olacağı tahmin edilmektedir (17).

Sağlıklı insanlarda, açlık kan şekeri (AKŞ) 70-100 mg/dl arasında tutulur. Açlık kan şekeri 100-125 mg/dl arasında olan kişiler prediyabet ve açlık kan şekeri 126 mg/dl üzerinde olan kişiler diyabet tanısı almaktadır. Amerikan Diyabet Derneği, kişilerde diyabet riskini belirlemek ve tanı koymak için açlık kan şekerinin yanı sıra glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyinin de kullanılabilceğini belirtmektedir. HbA1c düzeyi 5,7'nin altında olan kişiler normal, %5,7-6,4 arasında olanlar prediyabet ve %6,5 üzerinde olanlar diyabet olarak adlandırılmaktadır. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saatte kan şekeri 200 mg/dl üzerinde olanlar da yine diyabet tanısı almaktadır (18).

Prediyabet

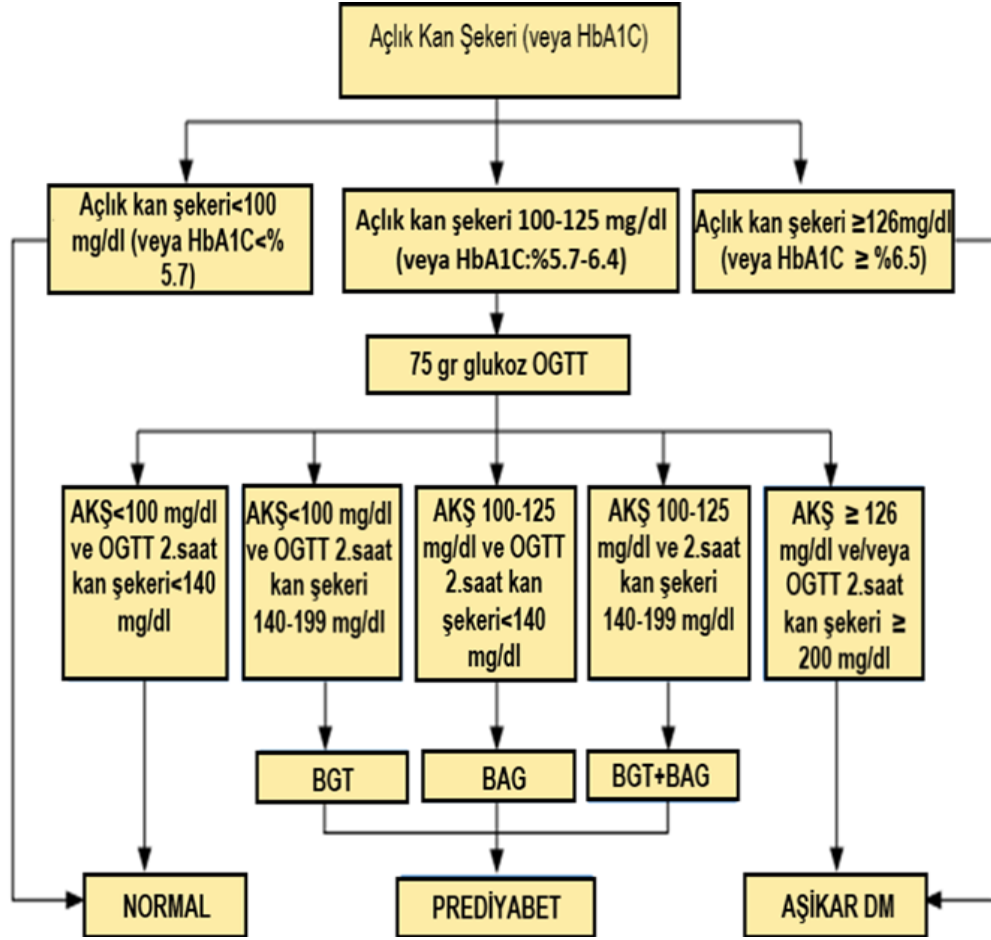
Kan şekeri seviyesi normalin üzerinde ancak diyabet tanısı için sınır değer altında kaldığında prediyabet ya da glukoz intoleransı olarak adlandırılmaktadır. Amerikan Diyabet Derneği prediyabeti normoglisemi ve diyabet arasında bir ara evre olarak tanımlamaktadır (19). Prediyabeti olan kişilerde zaman içinde diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski normal popülasyona göre daha yüksek bulunmaktadır. Prediyabeti olan kişilerde insülin direnci görülmektedir. İnsülin direncinin erken dönemde tespit edilmesi, riskli bireylerin taranması ve diyabet

gelişim riskinin belirlenmesi koruyucu hekimlik açısından önem taşımaktadır (20, 21, 22, 23).

2020 yılında yayınlanan Amerikan Diyabet Derneği (ADA) kılavuzunda prediyabetli bireyler için belirtilen tanı kriterleri aşağıda verilmiştir. Bu tanı kriterlerinden en az birinin tanımlanan sınırlar içinde olması prediyabet tanısını koymak için yeterlidir (12):

- AKŞ düzeyinin 100-125 mg/dl arasında olması
- 75 g OGTT'de 2. saat kan şekeri düzeyinin 140 -199 mg/dl arasında olması
- HbA1c değerinin %5,7-6,4 arasında olması

OGTT en az 8 saatlik açlık sonrasında açlık (0. saat) ve 75 g glukoz yüklenmesi (300 ml su içinde çözdürülen 75 g glukoz çözeltisi içilmesi) sonrasında tokluk (30, 60, 90 ve 120.dk) kan glukoz ve insülin düzeylerinin ölçümüne dayanan bir tanı ve tarama testidir. OGTT hem klinik uygulamalarda hem de araştırmalarda glukoz toleransını değerlendirmek için kullanılmaktadır. OGTT'nin özellikle prediyabetik hastaların tanısında kullanılması önerilmektedir. Sağlıklı bir kişide 2. saatte alınan kan örneğinde kan glukoz düzeyinin 140 mg/dl'nin altında olması beklenmektedir (24). OGTT'de 1. saat sonunda ölçülen kan şekeri ≥ 155 mg/dl olan kişilerin diyabet riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir (25).



Şekil 2.1. Erişkinlerde DM tarama ve tanı şeması (26).

AKŞ: Açlık Kan Şekeri, HbA1c: Hemogloblin A1c, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı, BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, DM: Diabetes Mellitus

Prediyalette, bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) veya bunların birlikteliğini (BAG+BGT) içeren farklı tablolar görülmektedir (27) (Şekil 2.1). BAG'nin daha çok beta hücreleri disfonksiyonu, BGT'nin ise daha çok periferik insülin direnci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (28).

BAG'li bireylerde hepatik insülin direnci ve erken faz insülin salgısında bozukluk görülür, fakat göreceli olarak normal iskelet kası insülin duyarlılığı vardır. Erken faz insülin yanıtı azalmakla birlikte, OGTT'de geç faz insülin yanıtı normaldir. Bu nedenle izole BAG olan kişilerde hepatik insülin direnci ile birlikte erken faz insülin salgısı bozukluğu, hepatik glukoz üretiminin aşırı derecede artmasına ve açlık plazma glukoz düzeyinin yükselmesine yol açar. Geç faz insülin salgısı normal olduğu ve kas

insülin duyarlılığı bozulmadığı için 120. dakika glukoz düzeyi başlangıç düzeyine döner (20).

BGT'si olan bireylerde ise kas insülin direnci ile birlikte geç faz insülin salgı bozukluğu vardır. OGTT'de erken faz insülin yanıtı azalmışsa da esas olarak geç faz insülin yanıtında ileri derecede bozulma vardır. Diğer taraftan izole BGT'de geç faz insülin salgısındaki bozulma ile birlikte kas ve kısmen de karaciğerdeki insülin direnci, glukoz yüklemesini takiben daha uzun (120. dk'ya kadar) süren hiperglisemiye neden olmaktadır (20).

Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom (MetS) kardiyovasküler hastalık (KVH) ve DM açısından risk faktörlerinin bir arada bulunduğu multifaktöriyel bir hastalıktır. Metabolik sendrom genel olarak vücuttaki insülin direnci ve obezite/yağ dokusu işlev bozukluğundan kaynaklanan metabolik bozukluk tablosu olarak tanımlanabilir. Tanı kriterleri artmış bel çevresi, kan basıncı, AKŞ, trigliserit (TG) ve azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyini içermektedir. Bir kişide bu kriterlerden en az 3 tanesinin bulunması metabolik sendrom tanısı koymak için yeterlidir (7) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Metabolik sendrom tanı kriterleri (28).

Parametre	Kriterler
Abdominal obezite	Bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm olması*
TG düzeyi (mg/dl)	≥ 150 mg/dl ya da TG yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olması
HDL düzeyi (mg/dl)	Kadınlarda < 50 mg/dl, erkeklerde < 40 mg/dl ya da düşük HDL nedeniyle farmakolojik tedavi alıyor olması
Kan basıncı (mmHg)	$\geq 130/85$ mmHg ya da anti-hipertansif tedavi alıyor olması
AKŞ	≥ 100 mg/dl ya da kan şekeri yüksekliği için tedavi alıyor olması

* Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) tarafından Türkiye için önerilen değerler erkeklerde ≥ 100 cm ve kadınlarda ≥ 90 cm'dir.

TG: Trigliserit, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Toplumda görülme sıklığı giderek artan metabolik sendroma karaciğer yağlanması yüksek oranda eşlik etmektedir. Yapılan birçok çalışmada metabolik sendromun KVH, DM ve NAFLD ile birlikteliği gösterilmiştir (29). Ayrıca metabolik sendromun birçok komponentinin de NAFLD ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bütün bu bilgiler göz önüne alındığında NAFLD, metabolik sendromun karaciğer komponenti olarak tanımlanabilir (30).

Genetik Faktörler

Yapılan klinik çalışmalar, birinci derece akrabaların NAFLD için daha yüksek risk altında olduklarını göstermekte, bu da hastalığa genetik bir yatkınlık olduğunu düşündürmektedir. Ebeveyn öyküsü, metabolik olarak sağlıklı bireylerde bile karaciğer yağlanması için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. İkizlerle yapılan çalışmalar genetiğin NAFLD gelişimi, karaciğerde fibrozis oluşumu ve metabolik sendrom risk faktörleri ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (31) Bu genetik zemini ve bireysel yatkınlığı tanımlayabilmek için yapılan genetik ve epigenetik çalışmalar, bazı aday genlerin belirlenmesini sağlamıştır. Bu aday genlerin

başında Patatin-Like Phospholipase Domain-Containing Protein 3 (PNPLA3) geni gelmektedir. PNPLA3 geninde oluşan polimorfizm lipotoksik substrat birikimi ve karaciğer yağlanmasına neden olmaktadır (29, 32, 33). NAFLD ile ilişkilendirilen diğer genler ise Transmembrane 6 Superfamily Member 2 (TM6SF2), Glucokinase Regulator (GCKR), Membrane Bound O-Acetyltransferase Domain Containing 7 (MBOAT7) ve 17-Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase 13 (HSD17B13) genleridir (29, 31).

2.2.3. Fizyopatolojisi

NAFLD'nin gelişim süreci karmaşık ve multifaktöriyeldir. En çok kabul gören teori "iki vuruş hipotezi"dir. Bu hipoteze göre, sedanter yaşam tarzına, yüksek yağlı beslenmeye ve insülin direncine bağlı olarak karaciğerde ortaya çıkan yağ asidi metabolizması bozukluğu ve yağlanma, ilk vuruş olarak tanımlanmaktadır. Karaciğer yağlanması ise hücrel adaptasyon mekanizmalarında ve sinyal yollarında birçok değişikliğe yol açmaktadır. Bu da hepatositleri ikinci vuruşa yani daha ileri hasara duyarlı hale getirmektedir. Her ne kadar 'iki vuruş hipotezi' fizyopatolojik süreci iyi açıklasa da, genetik ve çevresel faktörler gibi yeni etkenlerin aydınlatılmasıyla beraber multifaktöriyel bir tabloyu ifade eden "çoklu vuruş hipotezi" gündeme gelmiştir (33).

NAFLD'ye yol açan en önemli sebep insülin direncidir. İnsülin direnci kas, karaciğer ve yağ dokularında ortaya çıkar. Bu dokularda öncelikle insüline bağlı glukoz taşınmasında bozukluk görülür (14). Artan hiperglisemiyi kompanze edebilmek için pankreasın beta hücrelerinden daha fazla insülin salgısı gerçekleşir. Yağ dokusunda lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması sonucu serbest yağ asitlerinin kana geçişi artar. İnsülin direncinin nihai sonucu, karaciğere gelen serbest yağ asitlerinin miktarındaki artış nedeni ile karaciğer dokusunda yağ depolanmasıdır (Şekil 2.2).

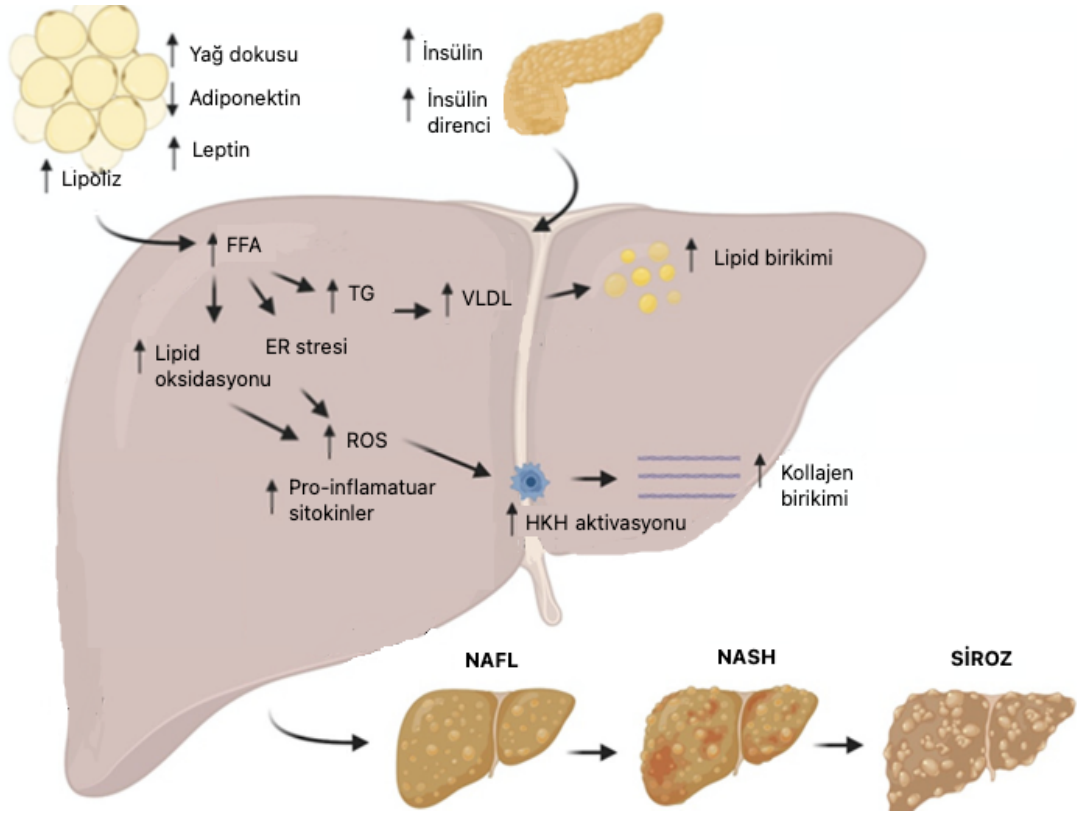
Karaciğere ulaşan serbest yağ asitleri okside olarak glukoneogenezi uyarır. Ayrıca artan yağ asitleri, trigliserit ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) yapımı için zemin oluşturur, HDL yıkımında da artış gözlenir. Artan serbest yağ asitleri karaciğerde mitokondri içerisinde beta oksidasyonu arttırarak steatohepatit için

önemli bir zemin hazırlar. Karaciğerde serbest yağ asitlerinin artışı endoplazmik retikulum stresine de yol açar.

Yağ dokusunun, yağ depolamanın dışında birçok sitokin ve peptiti salgılama işlevi vardır. Yağ dokusundan salınan leptin ve adiponektin insüline duyarlılığı artırmaktadır. Adinopektin anti-aterosklerotik, anti-inflamatuar ve anti-diyabetik etkilidir. Obezite ve insülin direnci varlığında adinopektin düzeyleri azalmaktadır (34). Leptin ise pro-inflamatuar ve pro-fibrinojenik etkiye sahip olması nedeni ile karaciğerde fibrozis gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bir meta-analiz çalışmasında NAFLD bulunan bireylerde leptin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek seyrettiği ve yağlanma şiddeti ile korele olduğu görülmüştür (35). Ancak ob/ob farelerle yapılan bir çalışmada leptin eksikliğinin de karaciğer yağlanmasına neden olduğu ve leptin verilmesi ile bu durumun düzeldiği gösterilmiştir. Dolayısıyla leptinin NAFLD fizyopatolojisine katkısı tartışmalıdır (36).

NAFLD fizyopatolojisinde gastrointestinal değişikliklerin olduğu da düşünülmektedir. NAFLD ile ilişkili risk faktörleri, özellikle insülin direnci, DM ve obezite, bağırsak florasında değişikliklere yol açmaktadır. Bakteriyel çoğalmadaki dengesizlik pro-inflamatuar sitokinlerin (TNF- α , IL-6, IL-8 gibi) artmasına bağlı bağırsak geçirgenliğinde artışa ve oksidatif strese neden olur. Artan pro-inflamatuar sitokinler aynı zamanda, hepatik inflamasyona, hepatik kök hücrelerin uyarılmasına ve kollajen sentezindeki artış nedeniyle fibrogeneze yol açmaktadır (37). (Şekil 2.2)

Sonuç olarak NAFLD'nin fizyopatolojisinde rol oynayan risk faktörleri beraberce karaciğer dokusuna zarar veren tüm yolları aktive ederek ilk aşamada basit bir yağlanmaya, zaman içerisinde inflamasyona ve en sonunda da siroza yol açmaktadır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. NAFLD'nin fizyopatolojisi (31).

FFA: Serbest Yağ Asitleri, TG: Trigliserit, VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, ER: Endoplazmik Retikulum, ROS: Serbest Oksijen Substratları, HKH: Hepatik Kök Hücresi, NAFL: Non-Alcoholic Fatty Liver, NASH: Non-Alcoholic Steatohepatitis

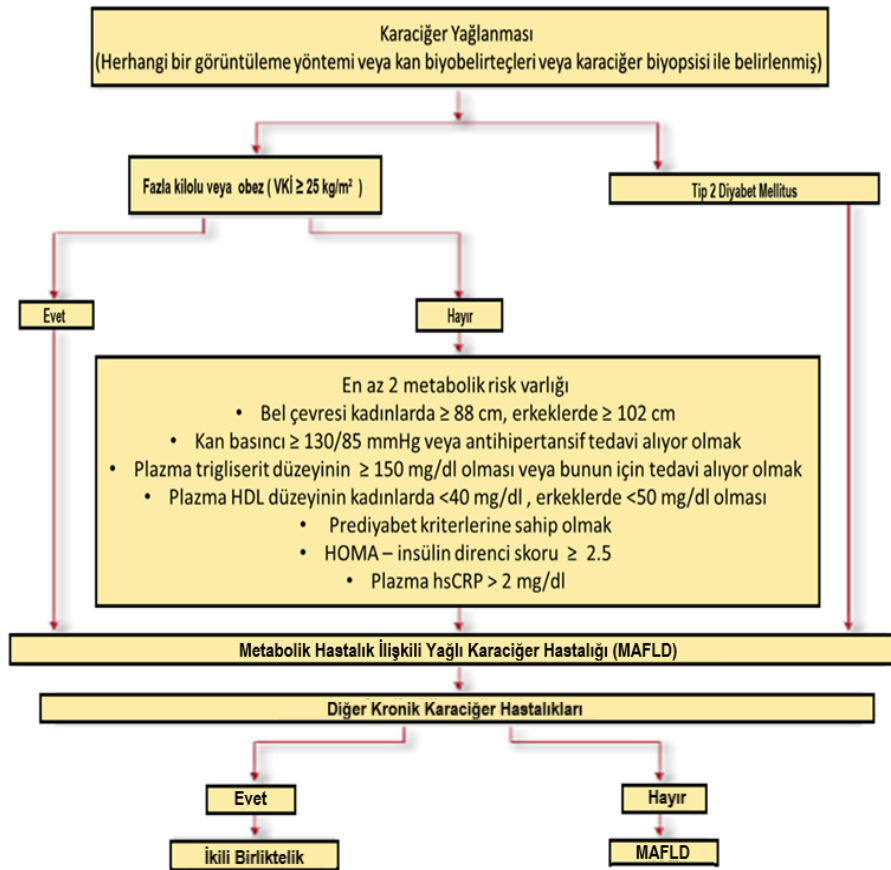
2.2.4. Tanısı

NAFLD tanısı için aşağıdaki koşulların birlikte bulunması gerekir.

1. Karaciğer yağlanması aşağıdaki yöntemlerden biriyle gösterilmiş olmalıdır:
 - a. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinden abdominal ultrasonografide (USG) herhangi bir derecede yağlanma görülmesi ya da başka bir görüntüleme yönteminde eşik değer üzerinde yağlanma saptanması
 - b. Karaciğer biyopsisinde histopatolojik olarak hepatositlerin %5'inden fazlasında yağlanma gösterilmesi
2. Alkol kullanımı günlük belirlenen sınırların (kadınlarda günde 20 g/gün, erkeklerde 30 g/gün) üzerinde olmamalıdır.
3. Sekonder karaciğer yağlanmasına yol açabilecek nedenler veya eşlik edebilecek diğer kronik karaciğer hastalıkları ekarte edilmelidir (38) .

NAFLD'nin metabolik bozukluklarla yakın ilişkisinin gösterilmesi tanımının yeni bir bakış açısı ile ele alınması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. 2020 yılında 22 farklı ülkeden konu ile ilgilenen bir grup uzman, metabolik disfonksiyonu daha iyi yansıttığı ve yağlı karaciğer hastalığının patogenezi daha iyi açıkladığını düşündükleri için görüş birliğiyle NAFLD isminin "Metabolik Hastalık İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (Metabolic Associated Fatty Liver Disease, MAFLD)" olarak değiştirilmesini önermiştir (5, 6). Bu tanıma göre, görüntüleme yöntemleri ve/veya karaciğer biyopsisi ile hepatositlerde anormal yağ birikimi saptanan hastalarda aşağıda yer alan kriterlerden en az birinin olması gerekmektedir (38). (Şekil 2.3)

- Fazla kilolu ya da obez olmak
- Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı almış olmak
- Metabolik sendrom kriterlerinden en az ikisine sahip olmak



Şekil 2.3. Metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) tanı şeması (38).

HOMA: Homeostatik Model ile Değerlendirme, hsCRP: Yüksek Hassasiyetli C-reaktif Protein, VKİ: Vücut Kütle İndeksi

Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Günümüzde NAFLD tanısı için altın standart bir tanı testi yoktur. Bu nedenle ilk aşamada hastanın alkol tüketimi, viral hepatitler, otoimmün karaciğer hastalıkları, metabolik ve kalıtsal hastalıklar dışlandıktan sonra tanı konulur. NAFLD tanısı genellikle ilişkisiz bir durumu araştırırken saptanan artmış karaciğer enzimleri ya da hepatomegali sonucu rastlantısal olarak konur. Klinik olarak hastaların çoğu başvuru esnasında asemptomatiktir. Semptomatik hastalarda ise spesifik olmayan sağ üst kadranda ağrısı, dolgunluk hissi ve halsizlik bulguları bulunur. Yapılan fizik muayenede hastalarda hepatomegali saptanabilir (39).

NAFLD tanısında spesifik laboratuvar bulguları yoktur. Biyokimyasal incelemelerde hastaların %50-80'inde transaminaz seviyeleri normal değerlerde saptanır iken, tanı esnasında serum aspartat aminotransferaz (AST) ya da alanin transferaz (ALT) seviyelerinde hafif-orta (1,5-4 kat) düzeyde artışlar görmek de mümkündür. Alkolik hepatitin aksine serum ALT seviyesi genelde AST seviyesinden yüksektir. Alkalın fosfataz (ALP) genellikle yükselmez ancak izole gama glutamil transpeptidaz (GGT) yüksekliği görülebilir. AST/ALT oranı genellikle 1'in altında saptanırken, ileri derece fibrozis varlığında bu oran 1'in üstüne çıkabilir (40). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise yükselmiş GGT düzeylerinin insülin direnci ile önemli ölçüde ilişkili olduğu tespit edilmiştir (41).

Görüntüleme Yöntemleri

Karaciğer parankim sertliğini artıran en önemli faktör fibrozistir. Dinamik bir süreç olan karaciğer fibrozisi erken dönemde saptandığında, uygun tedavi ve önlemlerle geri döndürülebilmektedir. Karaciğer biyopsisi, NAFLD'nin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir ve NASH'ı basit steatozdan ayırt etmek için güvenilir bir yöntemdir. Ancak invaziv bir yöntem olduğundan risk altındaki kişileri taramak ya da tedavi sonrası takip için uygun değildir. Ayrıca, alınan biyopsi materyali karaciğer dokusunun tamamı hakkında bilgi vermemektedir (42).

NAFLD'nin klinik önemi ve karaciğer biyopsisinin sınırlamaları, NAFLD'yi değerlendirmek için invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerini gündeme getirmiştir.

NAFLD tanısında abdominal ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Her görüntüleme yönteminin kendi avantajları ve dezavantajları vardır. Kolay erişilebilir olması ve iyonizan radyasyon içermemesi sebebiyle USG sıklıkla ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ancak hafif düzeydeki yağlanmayı göstermede yetersiz kalması ve kullanıcıya bağlı olması önemli dezavantajlarıdır. BT incelemesinin iyonizan radyasyon içermesi ve hafif düzeyde yağlanmayı gösterememesi kullanımını kısıtlamaktadır. MRG ise iyonizan radyasyon içermemesi, yağlanma miktarını kantitatif olarak gösterebilmesi sebebiyle günümüzde, karaciğerdeki yağlanmayı göstermede ve miktarının ölçümünde en etkin görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Ancak konvansiyonel MRG'ın, diğer görüntüleme yöntemleri gibi erken evre kronik karaciğer parankim hastalığı tanısında duyarlılığı düşüktür. Günümüzde kullanılmaya başlanan MR elastografi (MRE) bir ileri MRG tekniğidir ve erken evre karaciğer fibrozisini saptamada oldukça başarılıdır (43).

USG ve MRG tekniklerinden yararlanılarak dokuların elastisitesini değerlendirmeye olanak sağlayan yöntem MR elastografi adı verilmektedir. MRE, başta karaciğer olmak üzere dalak, böbrek gibi farklı organların sertliğini değerlendirmek için kullanılmaktadır. MRE düşük frekanslı titreşimlerin organ içindeki hareket hızını ölçen bir bilgisayar sistemi yardımıyla organın sertliği hakkında bir haritalama yapmaktadır (43). MRE özellikle karaciğerdeki fibrozis ve sertliğin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. MRE karaciğer parankim sertliğini ölçerek, geri döndürülebilir evrede fibrozis varlığını saptamaktadır. Karaciğerde parankimal fibrozisin değerlendirilmesinde altın standart yöntem biyopsi olmasına rağmen, günümüzde non-invaziv bir yöntem olan MRE'nin kullanımı giderek artmaktadır (44). USG temelli elastografik yöntemlerin rutin kullanımları ise henüz yeterli sayıda çalışma olmaması ve standardizasyonlarının net olarak tanımlanamamış olması nedeniyle önerilmemektedir.

Karaciğerde yağ miktarının ölçümü amacı ile MR spektroskopi (MRS) ya da kimyasal shift MRG gibi başka ileri MRG yöntemleri de kullanılmaktadır. Bu iki yöntem de yağ ve su moleküllerinin farklı salınım frekansı değerlerine sahip olmasına

dayanmaktadır. MRS karaciğer yağlanma miktarını göstermede etkin ve doğruluğu kanıtlanmış bir yöntemdir (45). Ancak tüm karaciğerin değil sınırlı bir hacmin değerlendirilebiliyor olması, her MRG cihazında MRS incelemesi yapılamıyor olması, değerlendirmenin yapılabilmesi için özel bir ekipmana ihtiyaç duyulması ve sonrasında değerlendirme için ayrı uzmanlık gerektirmesi MRS'nin önemli kısıtlılıklarıdır. MRS ile kantitatif değerlendirmenin hassas yapılabilmesi için çekim tekniği ve yağ moleküllerinin özellikleriyle ilgili faktörlerin düzeltilmesi gerekmektedir. Bu düzenlemelerin yapıldığı ve son zamanlarda geliştirilen kimyasal şift görüntüleme yöntemlerinden en etkin kullanılanı MRG proton dansite yağ yüzdesi (MRG-PDYY) hesaplamasıdır. Bu yöntem ile yağ birikimini gösteren haritalar oluşturulmakta ve istenilen karaciğer segmentinden kolaylıkla ölçüm yapılabilmektedir (46, 47).

2.2.5. Tedavisi

NAFLD tedavisinin temelini düşük kalorili (normalde alınan günlük kalorisinin 500-1000 kcal azaltıldığı) diyete, orta yoğunluklu (haftada 5 gün, günde 30 dk) bir egzersiz programı eklenerek yaşam tarzı değişikliği oluşturmalıdır. Bu sayede hastalarda hem karaciğerde yağlanma ve hasar hem de NAFLD ile birlikte görülen metabolik ve kardiyovasküler riskler azalır (48, 49, 50, 51). Bu kişilerde kilo kaybı sayesinde eşlik eden MetS, DM, KVH ve hipertansiyon gibi morbiditelerin tedavisi de kolaylaşır (38).

Günümüzde NAFLD tedavisinde kullanılması onaylanmış bir ilaç tedavisi yoktur. NAFLD temelde vücuttaki metabolik bozuklukların karaciğerde yarattığı değişiklikler olduğu için metabolik bozukluğun düzeltilmesi esastır. Bu sistemik bozuklukların düzeltilmesi için ise metabolizmayı düzenleyen ilaçlar (metformin, tiyazolidinediyonlar, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) agonistleri), antioksidan ilaçlar (E vitamini), lipit düzenleyiciler (statinler, fibratlar) ve antihipertansif ilaçlar kullanılabilir (38). Bu tedavilere ek olarak NASH tedavisinde kullanılmak üzere çok sayıda ilacın (obetikolik asit, elafibranor, cenicriviroc vb.) faz III çalışması tamamlanmış ya da devam etmektedir. Bu ilaçların tedavi etkinliğini inceleyen

çalışmaların yapılması gerekmektedir (38). Dekompanze siroz veya hepatosellüler karsinomaya kadar kliniği ilerlemiş olan hastalarda ise son çare olarak karaciğer nakli gündeme gelmektedir (38, 52).

2.3. Glikoprotein Non-Metastatik Melanoma Protein B (GPNMB)

GPNMB (ya da diğer adıyla osteoaktivin) esas olarak melanositlerde, osteoklastlarda, osteoblastlarda, dendritik hücrelerde, makrofajlarda eksprese edilen bir hücre zar proteinidir (53). GPNMB indüklenebilir hematopoietik büyüme faktörü nörokinin-1 (HGFİN-1) olarak da bilinmektedir. GPNMB esas olarak zara bağlı bir protein olsa da plazmada çözünür bir formu da vardır. Proteinin her iki formunun da integrinler, proteoglikanlar, tirozin kinaz reseptörleri dahil olmak üzere farklı proteinlerle etkileşime girdiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalar GPNMB'nin dokuların yeniden şekillenmesinin düzenlenmesinde, hücre göçü ve invazyonunda, makrofaj polarizasyonunda, osteoblast farklılaşmasında, kemik mineralizasyonunda ve inflamasyonda rolü olduğunu göstermiştir (54, 55). Yakın zamanda karaciğerden de salgılandığı gösterilen ve bir hepatokin olarak kabul edilen GPNMB'nin işlevleri ve enerji metabolizmasındaki rolü henüz bilinmemekle beraber, karaciğer ve yağ dokusu arasındaki haberleşmede rol oynadığı düşünülmektedir (56, 57).

Hepatokinler, hepatositler tarafından salgılanan ve otokrin, parakrin ve endokrin sinyaller yoluyla metabolik süreçleri etkileyebilen proteinlerdir. Bu proteinlerin bir kısmının işlevi bilinirken, birçoğu hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu hepatokinlerden bazılarının enerji metabolizması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bazı hepatokinlerin açlık ya da besin alımı gibi fizyolojik durumlarda arttığı görülürken, bazılarının ise metabolik disfonksiyonun göstergesi olarak arttığı görülmektedir (58, 59). Hepatokinlerin artan ve azalan konsantrasyonlarının farklı metabolik etkilerinin olduğu ve hepatokin salgısındaki değişikliklerin bozulmuş insülin salgısı, insülin direnci ve inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (58). Örneğin fetuin-A, anjiyopietin ile ilişkili büyüme faktörü (AGF), fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21) gibi hepatokinlerin insülin direnci ve NAFLD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (58, 59, 60, 61, 62)

Bir hepatokin olduğu kabul edilen GPNMB'nin de karaciğer ve yağ dokusu arasındaki haberleşmede görev yaparak metabolik işlevleri düzenlediği düşünölmektedir. Yüksek yağlı diyet ile oluşturulan obez fare modelinde GPNMB'nin viseral yağ dokusunda en çok eksprese edilen proteinler arasında olduğu bulunmuştur (63). GPNMB'nin obezite ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığında arttığı ve serum GPNMB seviyeleri ile BKİ arasında güçlü bir ilişki olduğu da gösterilmiştir (64). Başka bir çalışmada gestasyonel diyabeti olan gebelerin kan GPNMB düzeylerinin gestasyonel diyabeti olmayanlara kıyasla daha yüksek seyrettiğinin gösterilmesi de hepatokinlerin glukoz metabolizmasında rolleri olduğu fikrini pekiştirmektedir (65). Karaciğerden GPNMB salgısının alkolik hepatit ve hepatoselöler kanserlerde artması da GPNMB'nin karaciğer hasarı ile ilişkili bir hepatokin olabileceğini akla getirmektedir (66, 67).

Tüm bu bilgiler birlikte değerlendirildiğinde, GPNMB'nin glukoz metabolizmasındaki bozukluklar ve karaciğer yağlanması/hasarı ile ilişkili bir protein olabileceğini akla gelmektedir. GPNMB'nin glukoz metabolizmasındaki bozukluklar ve karaciğer yağlanması/hasarı ile olan ilişkisinin tanımlanması, toplumda görülme sıklığı giderek artan alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının fizyopatolojik mekanizmalarını aydınlatmak açısından önemlidir. Ayrıca GPNMB'nin glukoz metabolizmasındaki bozukluklar veya karaciğer yağlanması/hasarı ile ilişkisinin gösterilmesi, GPNMB'nin klinikte tanı ve takipte kullanılabilecek yeni bir parametre olarak kullanılmasını gündeme getirebilir.

Bu tez çalışması ile ölkemizde ve dünyada görülme sıklığı giderek artan önemli sağlık problemlerinden olan glukoz metabolizma bozuklukları ve karaciğer yağlanmasının fizyopatolojisine ve karaciğerin endokrin işlevlerine ışık tutulması amaçlanmıştır. Bu amaçla bu çalışmada zayıf/normal kilolu ve fazla kilolu/obez kişilerde kan GPNMB düzeyi, kan glukoz düzeyi ve karaciğer yağlanması arasındaki ilişkinin araştırılması ve GPNMB düzeyleri ile karaciğer yağlanması/sertliği arasında bir korelasyonun bulunup bulunmadığının incelenmesi planlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu tez çalışması Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 15.03.2022 tarih ve 2022/05-43 karar numarası ile onay alındıktan sonra Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Fizyoloji Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı tarafından yürütüldü. Araştırmanın verileri 15 Ağustos - 31 Ekim 2022 tarihleri arasında toplandı.

3.2. Araştırmanın Örneklemi

Denekler araştırmayla ilgili yapılan duyurular sonrasında araştırmacılara bizzat başvuran gönüllüler arasından seçildi. Sigara ve ilaç kullanmakta olan, diyet yapan, ek sistemik hastalığı veya beslenme bozukluğu olan denekler çalışmaya dahil edilmedi. Araştırma ile ilgili testlere başlamadan önce deneklere aydınlatılmış onam formu imzalatılarak onay alındı. Çalışmaya 30-55 yaş aralığında 61 denek katıldı.

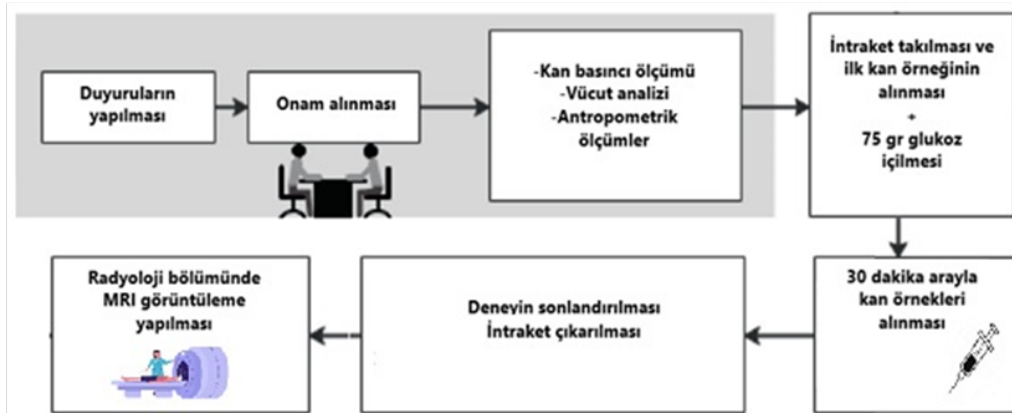
Denekler BKİ'leri ve cinsiyetlerine göre 4 gruba ayrıldı:

- Grup NK: Zayıf/normal kilolu (BKİ 25'in altında olan) kadınlar (n = 16)
- Grup KK: Fazla kilolu/obez (BKİ 25'in üstünde olan) kadınlar (n = 16)
- Grup NE: Zayıf/normal kilolu (BKİ 25'in altında olan) erkekler (n = 13)
- Grup KE: Fazla kilolu/obez (BKİ 25'in üstünde olan) erkekler (n = 16)

Deneklerin BKİ'leri "ağırlık (kg) / boy² (m²)" formülü ile hesaplandı. BKİ 18,5'tan küçükse zayıf, 18,5-25 arasındaysa normal kilolu, 25-30 arasındaysa fazla kilolu, 30-40 arasındaysa obez, 40-50 arasındaysa morbid obez, 50 ve üzeri ise süper morbid obez olarak sınıflandırılmaktadır (68). Çalışmamıza katılan deneklerden BKİ'i 25'in altında olanlar zayıf/normal kilolu, BKİ'i 25'in üstünde olanlar fazla kilolu/obez olarak değerlendirildi.

3.3. Verilerin Toplanması

Akşam 21:00'den sonra aç kalan denekler, sabah saat 09.00'da Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniğine çağrıldı. Deneklerin kan basıncı ölçüldükten sonra vücut kompozisyonu analizleri ve antropometrik ölçümler yapıldı. OGTT öncesinde ve sonrasında deneklerden kan örnekleri alındı. Deneklere ayrıca Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında Üst Abdomen MRE görüntülemesi yapılarak karaciğer büyüklüğü, yağlanması ve sertliği değerlendirildi. Deney protokolü Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Deney protokolü.

Vücut Kompozisyonu Analizleri ve Antropometrik Ölçümler

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniğinde bulunan detaylı vücut analizi yapan tartı (Tanita, BC 418) kullanılarak deneklerin vücut ağırlığı, BKİ, bazal metabolik hız, metabolizma yaşı, bölgesel yağ-kas yüzdesi ve toplam yağ miktarı ölçüldü. (Şekil 3.2)



Şekil 3.2. Deneklerin detaylı vücut analizi ve kan basıncı ölçümü.

Obezitenin değerlendirmesinde en sık BKİ kullanılsa da bel çevresi ölçümü, bel-kalça oranı ve visseral adipozite indeksi (VAİ) de kullanılabilir. Bu nedenle deneklerin bel çevresi ölçümü, bel-kalça oranı ve visseral adipozite indeksi hesaplaması da yapıldı. Bel çevresi ölçümü superior iliak kristalar hizasından, kalça çevresi ölçümü ise arkada gluteus maksimusların en çıkıntılı yerinden ve önde simfizis pubis üzerinden geçen en geniş çap kabul edilerek esnemeye dayanıklı bir mezura ile yapıldı. Daha sonra bel çevresi, kalça çevresine bölünerek bel/kalça oranı hesaplandı.

VAİ hesaplanırken:

Erkekler için: $VAİ = [bel\ çevresi/39,68 + (1,88 \times BKİ)] \times [TG/1,03] \times [1,31/ HDL]$

Kadınlar için: $VAİ = [bel\ çevresi /36,58 + (1,89 \times BKİ)] \times (TG/0,81) \times (1,52/HDL)$

formülleri kullanıldı (69).

Deneklerin sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kol ile kalp aynı seviyede olacak şekilde oturur ve dinlenmiş bir halde sol koldan manuel olarak manşonlu tansiyon aleti ile ölçüldü. Bütün ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. (Şekil 3.2)

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) ve Kan Testleri

Çalışma kapsamında yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) için deneklerin gece saat 21:00'den sonra aç kalması ve sabah 09.00'da çalışmanın yapılacağı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'ne gelmeleri istendi. 12 saatlik açlık sonrası ve OGTT öncesi deneklerden alınan kan örneklerinde açlık kan şekeri, insülin, serum GPNMB, lipit profili, ALT, AST, GGT, sT4, TSH, ESR, albümin, CRP, HbA1c ölçümleri gerçekleştirildi. Daha sonra deneklere OGTT yapılarak deneklerin 30, 60, 90 ve 120.dk'da alınan kan örneklerinde kan şekeri, insülin düzeyi ve GPNMB düzeyleri ölçüldü.

OGTT hazırlığı ve test esnasında aşağıdaki hususlara dikkat edildi:

- Test sabah saatinde ve en 12 saatlik açlık sonrasında uygulandı.
- Test süresince denegin istirahat etmesi sağlandı.
- Açlık kan örneği alındıktan sonra 75 g glukoz içeren 300 ml suyun 5 dk içinde içilmesi istendi.
- Glukozlu sıvının içilmeye başlandığı an, testin başlangıcı kabul edilip bu andan sonra planlanan zamanlarda venöz kan örnekleri alındı.

Deneklerden alınan kan örneklerinin ölçümleri HÜTF Merkez Laboratuvarı'nda uygun yöntem ve cihazlar kullanılarak yapıldı.

Deneklerin glukoz homeostazı ve insülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan HOMA-IR (İnsülin Direncinin Homeostatik Model ile Değerlendirilmesi) açlık glukoz ve insülin düzeyleri kullanılarak aşağıdaki formüle göre hesaplandı. HOMA-IR değeri 2,5'un üstünde ise insülin direnci olarak değerlendirildi (70) .

$$\text{HOMA-IR} = \text{glukoz (mg/dl)} \times \text{insülin (mIU/l)} / 405$$

Serum GPNMB Düzeyi Ölçümü

Deneklerden serum GPNMB düzeyi için alınan kanlar 3500 RPM'de, santrifüj cihazında (NÜVE, NF 800R, Türkiye) 10 dakika boyunca santrifüjlendi. Santrifüjlenen kanlardan üstte ayrılan serum pipet yardımıyla, kapaklı mikrosantrifüj tüplerine alındı ve -80°C'de saklandı. Saklanan serumlarda GPNMB düzeyi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda ELISA (Enzim Bağlı İmmün Assay) kitleri ile üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda ölçüldü. Serum örneklerindeki GPNMB düzeyini belirlemek için insan GPNMB ELISA Kiti (Assay Solution, AYQ-E11232, ABD) kullanıldı. Protokol aşamasında standart çözeltiler deneyden hemen önce hazırlanarak 8000

pg/ml'den 125 pg/ml'e kadar 1,5 ml'lik tüplerde dilüe edildi. Serum örnekleri kullanılmadan önce oda sıcaklığına (18-25°C) getirildi. Her numuneden 100 µL uygun kuyucuklara eklendi. Kapatılan kuyular, 2 saat boyunca oda sıcaklığında hafifçe sallanarak inkübe edildi. Çok kanallı bir pipet kullanılarak bütün kuyular yıkama tamponu (300 µL) ile dolduruldu ve 2 kez yıkandı. Daha sonra her kuyucuğa 100 µL antikor eklendi ve 2 saat oda sıcaklığında inkübasyonu beklendi. Serum örneklerinde bulunan GPNMB ile antikorlar birbirine tutunduktan sonra yıkama prosedürü tekrarlandı ve her kuyucuğa 100 µL Streptavidin solüsyonu eklendi. Oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyonu beklendi ve 3 kez olacak şekilde yıkama prosedürü tekrarlandı. Her kuyucuğa 100 µL substrat reaktifi eklenerek karanlıkta oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi. Sonrasında her kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonunun eklenmesi ile reaksiyon durduruldu. Absorbanslar mikropilaka okuyucuyla (Allsheng, AMR-100) 450 nm dalga boyunda ölçüldü.

Manyetik Rezonans Elastografi

Görüntüleme Protokolü

Deneklere Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında Üst Abdomen Manyetik Rezonans Elastografi (MRE) yapılarak karaciğer büyüklüğü, sertliği ve yağlanma derecesi değerlendirildi. Tüm deneklere standart gövde ve omurga matris sarmalları ile 1,5-T sistemli (Siemens AERA, Almanya) karaciğer MRE uygulandı. MRE, aktif sürücünün aşağıdaki parametrelerle 60 Hz'de dalgalar ürettiği bir 2D-GRE dizisi ile gerçekleştirildi: Tekrarlama zamanı (TR) / Eko zamanı (TE), 50/21 ms; Çevirme açısı: 25 derece, Bant genişliği: 31,25 kHz, Matris: 256 × 128, Edinim süresi: 2,5 dk. Denekler nefesini tuttuğunda karaciğerin en geniş yerinden karaciğer boyutuna göre 2 veya 3 adet 10 mm kalınlığında dilimler alındı. Çoklu eko Dixon yöntemi, aşağıdaki parametrelere sahip bir VIBE dizisi (Siemens Healthcare) ile kullanıldı: Tekrar zamanı 15,6 ms, 6 eko zamanı (1,23, 2,48, 3,73, 4,98, 6,23 ve 7,48 ms), çevirme açısı 4°, okuma eko bant genişliği 1080 Hz/piksel, FOV 450 mm ve dilim kalınlığı 3,5 mm.

Görüntüleme Analizleri

Tüm MRE ölçümleri Syngo.Via VB10; Siemens Medical Solutions kullanılarak deneyimli tek bir okuyucu tarafından yapıldı. Karaciğer sertliği ölçümleri, ana damarları hariç tutarak karaciğer parankimini dahil etmek için büyüklük görüntüsü tarafından yönlendirilen coğrafi alanlar olarak serbest ilgi bölgeleri (ROI'ler) çizilerek gerçekleştirildi. Güven haritası görüntüleri üzerinde ölçümler tekrarlandı. Ayrıca MRG-PDFF hesaplamaları karaciğer sağ lobundan lezyonlar, büyük damarlar, karaciğer kenarları ve artefaktlar hariç tutularak karaciğer üzerine yerleştirilen mümkün olduğu kadar büyük ROI çizilerek 4 farklı dilimden yapıldı ve karaciğer yağlanma yüzdelerinin ortalaması alındı. Karaciğer büyüklüğü 160 mm üstünde ölçüldüğünde hepatomegali olarak değerlendirildi (71).

MRE sonuçları değerlendirmesinde karaciğer sertliği için aşağıda belirtilen değerler baz alınarak ölçüm yapıldı (72).

- < 2,5 kPa: Normal
- 2,5 – 3 kPa: Normal / İnflamasyon
- 3 – 3,5 kPa: Evre 1-2 Fibrozis
- 3,5 – 4 kPa: Evre 2-3 Fibrozis
- 4 – 5 kPa: Evre 3-4 Fibrozis
- > 5 kPa: Evre 4 Fibrozis

MRG-PDFF hesaplamaları ile karaciğer yağlanması değerlendirilirken aşağıda belirtilen değerler baz alındı (73).

- < %6,4 Evre 1
- %6,4 – 17,4 Evre 2
- %17,4 – 22,1 Evre 3

3.4. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS (ver. 26, IBM Corp, Los Angeles, CA, USA) programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk normallik testiyle incelendi. Veriler normal dağılım gösterdiğinden analizler için parametrik

testler kullanıldı. Beş farklı zamanda ölçülen GPNMB, insülin ve glukoz değerlerinin zamana ve gruplara bağlı değişimleri tekrarlı ölçümler ANOVA ile yapılarak, anlamlılık Greenhouse-Geisser düzeltmesi ile değerlendirildi. Testin anlamlı çıkması durumunda ikili karşılaştırmalar için Tukey post-hoc testi uygulandı.

Deneyler 4 grup olacak şekilde planlandı. Daha sonra literatürdeki çalışmalar baz alınarak G Power v3.1 programında, ortalamalar arasındaki farkın anlamlılık testi için tek yönlü varyans analizi kullanarak $\alpha=0,05$ hata payı ve $\beta=0,95$ güç değeri ile örneklem genişliği hesaplandı. İstatistiksel analiz yapılabilmesi için gereken en az denek sayısı $n=15$ olarak belirlendi.

Total kolesterol, LDL, HDL, TG, ALT, AST, GGT, karaciğer büyüklüğü, yağlanması ve sertliği vb. parametrelerin GPNMB ile ilişkisi çift yönlü Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Tüm testlerde P değeri $<0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 30-55 yaş aralığında 61 denek katıldı ve denekler BKİ'leri ve cinsiyetlerine göre 4 gruba ayrıldı:

- Grup NK: Zayıf/normal kilolu (BKİ 25'in altında olan) kadınlar (n = 16)
- Grup KK: Fazla kilolu/obez (BKİ 25'in üstünde olan) kadınlar (n = 16)
- Grup NE: Zayıf/normal kilolu (BKİ 25'in altında olan) erkekler (n = 13)
- Grup KE: Fazla kilolu/obez (BKİ 25'in üstünde olan) erkekler (n = 16)

Çalışmaya katılan gruplar arasında yaş ortalamaları bakımından anlamlı fark yoktu ($P>0,05$). Vücut ağırlıkları fazla kilolu gruplarda normal kilolu gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($P<0,0001$). Beden kütle indeksleri karşılaştırıldığında yine her iki cinsiyette de fazla kilolu gruplarda normal kilolu gruplara kıyasla BKİ'nin daha yüksek olduğu saptandı ($P<0,0001$). Çalışmaya katılan deneklerin yaş, vücut ağırlığı ve BKİ'leri Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Fazla kilolu kadın grubunda 2 deneğin (%13), fazla kilolu erkek grubunda 6 deneğin (%38) BKİ'i 30'un üzerindeydi (obezdi). Normal kilolu kadın grubunda sadece 1 deneğin (%6) BKİ'i 18,5'in altındaydı (zayıftı). Normal kilolu erkek grubunda BKİ'i 18,5'in altında olan denek bulunmuyordu.

Tablo 4.1. Grupların yaş, vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinin karşılaştırılması.

	NK (n=16)	KK (n=16)	NE (n=13)	KE (n=16)
Yaş (yıl)	40 ± 9	46 ± 8	39 ± 7	41 ± 9
Vücut ağırlığı (kg)	58,5 ± 5,8	73,0 ± 8,6*	73,3 ± 7,5	99,2 ± 8,1 [#]
BKİ (kg/m²)	22,0 ± 1,8	27,4 ± 2,3*	23,5 ± 0,9	28,6 ± 2,2 [#]

* NK ile KK arasında $P<0,05$, # NE ile KE arasında $P<0,05$. Veriler Tek Yönlü Varyans Analizi ile değerlendirilmiş ve ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

VA: Vücut ağırlığı, BKİ: Beden kütle indeksi, NK: Normal kilolu kadın, KK: Kilolu kadın, NE: Normal kilolu erkek, KE: Kilolu erkek

Çalışmaya katılan grupların lipit profili karşılaştırıldığında total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeyleri arasında fazla kilolu gruplarda normal kilolu gruplara göre anlamlı bir fark tespit edilemedi ($P>0,05$). HDL değerleri açısından karşılaştırıldığında yine normal kilolu gruplar ile fazla kilolu gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı

($P>0,05$). Çalışmaya katılan deneklerin ölçülen lipit profili değerleri Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Çalışmaya katılan deneklerin lipit profili sonuçları incelendiğinde fazla kilolu erkeklerde 11 kişide (%70) total kolesterol ve LDL düzeyleri normalin üzerindeydi ($P<0,05$). Normal kilolu erkeklerde 7 kişide (%53) total kolesterol, 8 kişide (%62) LDL düzeyi normalden daha yüksekti ($P<0,05$).

Tablo 4.2. Grupların lipit profilinin karşılaştırılması.

	NK (n=16)	KK (n=16)	NE (n=13)	KE (n=16)
T. Kol. (mg/dl)	194,4 ± 48,3	191,7 ± 36,6	222,9 ± 56,0	218,6 ± 49,0
LDL (mg/dl)	119,1 ± 34,4	120,5 ± 28,9	143,4 ± 29,1	150,2 ± 37,3
HDL (mg/dl)	65,6 ± 9,9	58,0 ± 10,9	48,9 ± 10,6	50,9 ± 15,3
TG (mg/dl)	74,1 ± 40,6	83,4 ± 44,0	136,3 ± 82,6	140,6 ± 63,3

Veriler Tek Yönlü Varyans Analizi ile değerlendirilmiş ve ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. T. Kol.: Total Kolesterol, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, TG: Trigliserit, NK: Normal kilolu kadın, KK: Kilolu kadın, NE: Normal kilolu erkek, KE: Kilolu erkek

Deneklerin metabolik durumlarını ve altta yatan inflamatuvar bir sürecin olup olmadığını değerlendirmek için ölçülen sT4, TSH, ESR, CRP ve albümin değerleri karşılaştırıldığında fazla kilolu gruplarda normal kilolu gruplara göre anlamlı bir fark tespit edilemedi ($P>0,05$). (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Grupların sT4, TSH, ESR, CRP, albümin değerlerinin karşılaştırılması.

	NK (n=16)	KK (n=16)	NE (n=13)	KE (n=16)
sT4 (ng/dl)	10,5 ± 1,4	9,8 ± 1,2	10,6 ± 1,5	10,0 ± 1,6
TSH (mIU/L)	2,0 ± 0,7	3,1 ± 1,8	2,2 ± 1,1	1,8 ± 0,6
ESR (mm/saat)	7,0 ± 6,1	6,3 ± 4,2	2,8 ± 1,1	3,4 ± 2,7
CRP (mg/dL)	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,2	0,4 ± 0,4	0,3 ± 0,1
Albümin (g/dL)	4,4 ± 0,2	4,4 ± 0,3	4,6 ± 0,2	4,7 ± 0,2

Veriler Tek Yönlü Varyans Analizi ile değerlendirilmiş ve ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. NK: Normal kilolu kadın, KK: Kilolu kadın, NE: Normal kilolu erkek, KE: Kilolu erkek, sT4: Serbest T4, TSH: Tiroit uyarıcı hormon, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif Protein

Deneklerde, karaciğer fonksiyon testi olarak adlandırılan ve karaciğer hasarının göstergesi olan karaciğer enzimlerinin düzeyi incelendi. Çalışmaya katılan grupların AST, ALT, GGT değerleri ve AST/ALT oranları karşılaştırıldığında fazla kilolu gruplarda normal kilolu gruplara kıyasla anlamlı bir fark tespit edilemedi ($P>0,05$). (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. Grupların karaciğer enzim düzeylerinin karşılaştırılması.

	NK (n=16)	KK (n=16)	NE (n=13)	KE (n=16)
AST (IU/L)	16,8 ± 4,4	20,6 ± 4,2	26,1 ± 11,5	24,3 ± 5,1
ALT (IU/L)	14,8 ± 5,7	21,2 ± 8,9	29,9 ± 18,1	33,2 ± 14,9
GGT (IU/L)	13,3 ± 3,4	16,7 ± 7,3	36,9 ± 24,0	36,3 ± 19,0
AST/ALT	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,7	1,0 ± 0,3	0,8 ± 0,2

Veriler Tek Yönlü Varyans Analizi ile değerlendirilmiş ve ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. AST: Aspartat Transferaz, ALT: Alanin Transferaz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, NK: Normal kilolu kadın, KK:Kilolu kadın, NE: Normal kilolu erkek, KE: Kilolu erkek

Çalışmaya katılan grupların insülin direncinin göstergesi olan HOMA-IR, VAI ve HbA1c değerleri Tablo 4.5'te verilmiştir. HOMA-IR (İnsülin Direncinin Homeostatik Model ile Değerlendirilmesi) kişilerin glukoz homeostazı ve insülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan bir indekstir. HOMA-IR değeri 2,5'un üstünde ise insülin direnci olarak değerlendirilmektedir (70, 74).

VAİ obeziteye bağlı kardiyometabolik hastalık riskinin metabolik sendrom tanısı konmadan belirlenmesini sağlayan yeni bir antropometrik göstergedir. Trigliserit, HDL kolesterol düzeyi gibi biyokimyasal parametreler ve BKİ ile bel çevresi gibi antropometrik ölçümler kullanılarak hesaplanmaktadır (69).

Son 3 aylık dönemdeki plazma glukoz düzeyini yansıtan HbA1c değeri 5,7'nin altında ise kişiler normal, %5,7-6,4 arasında ise prediyabet ve %6,5 üzerinde ise diyabet olarak adlandırılmaktadır.

Çalışmaya katılan grupların HOMA-IR, HbA1c ve VAI değerleri karşılaştırıldığında fazla kilolu gruplarda normal kilolu gruplara göre anlamlı bir fark tespit edilemedi ($P>0,05$).

Tablo 4.5. Grupların HOMA-IR, VAI ve HbA1c değerlerinin karşılaştırılması.

	NK (n=16)	KK (n=16)	NE (n=13)	KE (n=16)
HOMA-IR	0,98 ± 0,38	1,43 ± 0,79	1,83 ± 1,22	2,09 ± 1,11
VAİ	1,98 ± 1,13	2,24 ± 1,2	3,10 ± 2,12	3,54 ± 1,58
HbA1c (%)	5,54 ± 0,25	5,54 ± 0,36	5,55 ± 0,28	5,54 ± 0,26

Veriler Tek Yönlü Varyans Analizi ile değerlendirilmiş ve ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Model ile Değerlendirilmesi, VAI: Visseral adipozite indeksi HbA1c: Hemogloblin A1c, NK: Normal kilolu kadın, KK: Kilolu kadın, NE: Normal kilolu erkek, KE: Kilolu erkek

Çalışmaya katılan tüm grupların ölçülen kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında fazla kilolu gruplarda normal kilolu gruplara göre anlamlı bir fark tespit edilemedi ($P>0,05$) (Tablo 4.6). Çalışmaya katılan gruplarda sadece KE grubunda 3 kişide (%19) yüksek kan basıncı değerleri tespit edildi.

Tablo 4.6. Grupların kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması.

	NK (n=16)	KK (n=16)	NE (n=13)	KE (n=16)
Sistolik KB (mmHg)	105 ± 11	110 ± 12	114 ± 8	124 ± 17
Diyastolik KB (mmHg)	69 ± 7	76 ± 9	75 ± 5	83 ± 12

Veriler Tek Yönlü Varyans Analizi ile değerlendirilmiş ve ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. KB: Kan basıncı, NK: Normal kilolu kadın, KK: Kilolu kadın, NE: Normal kilolu erkek, KE: Kilolu erkek

Çalışmaya katılan grupların metabolizma yaşı karşılaştırıldığında fazla kilolu kadınlarda normal kilolu kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($P<0,0001$). Deneklerin bazal metabolizma hızlarına bakıldığında fazla kilolu erkeklerde normal kilolu erkeklere ve fazla kilolu kadınlarda normal kilolu kadınlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($P<0,0001$). Çalışmaya katılan fazla kilolu

erkekler ile normal kilolu erkekler ve fazla kilolu kadınlar ve normal kilolu kadınlar yağ yüzdesi ve yağ ağırlığı açısından karşılaştırıldığında fazla kilolu gruplarda anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($P<0,05$). Gruplar kas kütlesi açısından değerlendirildiğinde ise sadece fazla kilolu erkeklerde normal kilolu erkeklere göre kas kütlesinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($P<0,0001$). Ancak çalışmaya katılan gruplar bel kalça oranı açısından kıyaslandığında fazla kilolu gruplarda normal kilolu gruplara göre anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0,05$). Grupların detaylı vücut analizi değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Grupların detaylı vücut analizi değerlerinin karşılaştırılması.

	NK (n=16)	KK (n=16)	NE (n=13)	KE (n=16)
Metabolizma yaşı	35,9 ± 9,3	48,6 ± 7,6*	34,9 ± 5,8	41,4 ± 8,1
BMH	1272 ± 83	1425 ± 151*	1770 ± 214	2115 ± 193 [#]
Bel/Kalça oranı	0,84 ± 0,06	0,88 ± 0,1	0,91 ± 0,03	0,94 ± 0,05
Yağ yüzdesi (gövde) (%)	23,7 ± 7,3	31,8 ± 5,6*	17,9 ± 4,3	24,9 ± 4,4 [#]
Yağ yüzdesi (toplam) (%)	26,0 ± 8,3	35,2 ± 4,3*	16,6 ± 3,3	22,8 ± 3,6 [#]
Yağ ağırlığı (gövde) (kg)	8,3 ± 4,1	15,2 ± 8,4*	7,3 ± 1,8	13,1 ± 3,1 [#]
Yağ ağırlığı (toplam) (kg)	17,0 ± 5,3	25,8 ± 5,0*	12,1 ± 2,3	20,9 ± 5,4 [#]
Kas ağırlığı (gövde) (kg)	23,0 ± 1,7	25,6 ± 2,8	32,3 ± 4,1	39,1 ± 3,2 [#]
Kas ağırlığı (toplam) (kg)	40,2 ± 2,9	44,8 ± 5,0	58,5 ± 7,0	71,9 ± 6,0 [#]

* NK ile KK arasında $P<0,05$, [#] NE ile KE arasında $P<0,05$

Veriler Tek Yönlü Varyans Analizi ile değerlendirilmiş ve ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. BMH: Bazal metabolizma hızı, NK: Normal kilolu kadın, KK: Kilolu kadın, NE: Normal kilolu erkek, KE: Kilolu erkek

Deneklere yapılan MRE ölçümleri ile elde edilen karaciğer büyüklüğü gruplar arasında karşılaştırıldığında fazla kilolu gruplarda karaciğer büyüklüğünün daha yüksek olduğu tespit edildi fakat gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($P>0,05$). MRE sonuçlarına göre karaciğer büyüklüğü fazla kilolu kadınlarda 9 kişide (%56) 160

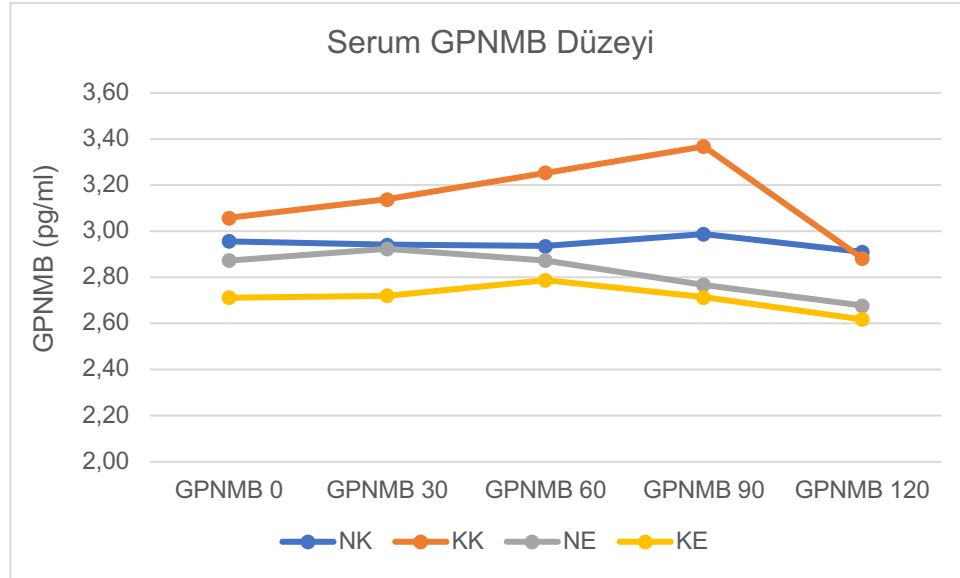
mm'den büyük ölçüldü. Fazla kilolu erkeklerde ise 13 kişide (%82) karaciğer büyüklüğü 160 mm'den büyük ölçüldü. Çalışmaya katılan grupların karaciğer yağlanması ve karaciğer sertliği sonuçları karşılaştırıldığında fazla kilolu gruplarda normal kilolu gruplara göre anlamlı bir fark tespit edilemedi ($P>0,05$). MRE sonuçlarına göre karaciğer sertliği tespit edilen bütün denekler erkekti (6 kişi), kadınlarda karaciğer sertliğine rastlanmadı. Çalışmaya katılan deneklerin MRE sonuçları Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Grupların MRE sonuçlarının karşılaştırılması.

	NK (n=16)	KK (n=16)	NE (n=13)	KE (n=16)
Karaciğer büyüklüğü (mm)	159,9 ± 16,5	172,3 ± 24,2	164,9 ± 15,9	174,6 ± 15,7
Karaciğer yağlanması (%)	1,66 ± 0,78	2,72 ± 2,58	4,64 ± 4,16	6,56 ± 5,26
Karaciğer sertliği (kPa)	1,94 ± 0,28	2,03 ± 0,23	2,26 ± 0,31	2,30 ± 0,37

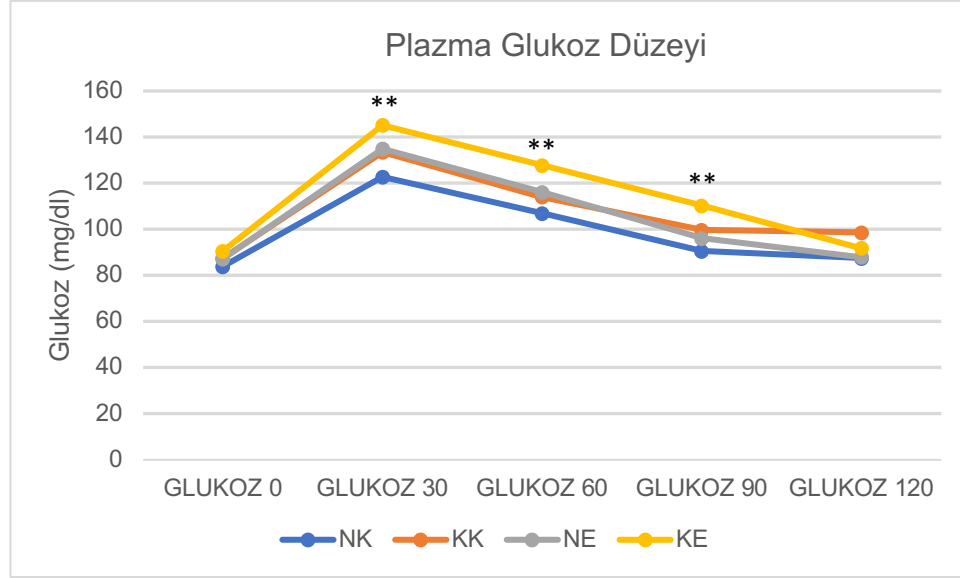
Veriler Tek Yönlü Varyans Analizi ile değerlendirilmiş ve ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. MRE: Manyetik Rezonans Elastografi, NK: Normal kilolu kadın, KK: Kilolu kadın, NE: Normal kilolu erkek, KE: Kilolu erkek

Çalışmaya katılan deneklerin serum GPNMB düzeyleri gruplar arasında cinsiyet açısından karşılaştırıldığında zamana bağlı olarak GPNMB seviyesinde anlamlı bir değişim gözlenmedi ($F = 0,385$, $P = 0,75$). Ayrıca dört grubun kendi içindeki zamansal GPNMB değişimlerinin birbirlerine benzer olduğu görüldü. GPNMB düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında da zamana bağlı olarak bir fark bulunamadı ($F= 0,97$, $P= 0,46$). Yine gruplar cinsiyet gözetmeksizin normal kilolu ve fazla kilolu olarak karşılaştırıldığında GPNMB düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit edilemedi ($F= 0,54$, $P= 0,64$). Şekil 4.1'de grupların serum GPNMB düzeyleri gösterilmektedir.



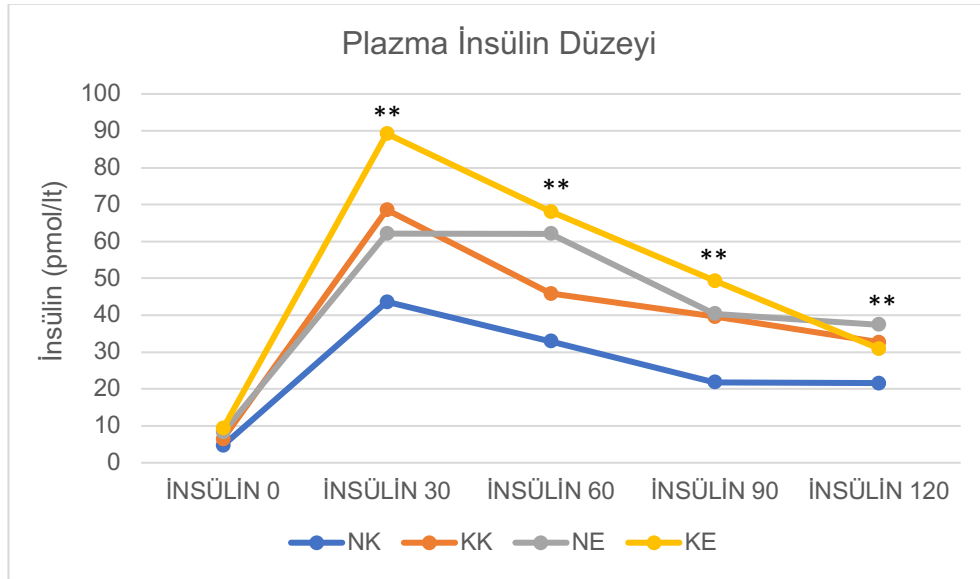
Şekil 4.1. Grupların serum GPNMB düzeyleri.

OGTT süresince ölçülen glukoz ve insülin değerleri beklenildiği gibi 30. dakikada maksimum seviyeye ulaştı ve takip eden süreçte giderek azaldı. Tüm gruplarda 30, 60 ve 90. dakikalardaki glukoz düzeyleri, 0. dakikadaki glukoz düzeyi ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($P < 0,0001$). 120. dakikada kan glukoz düzeyi tüm gruplarda başlangıç seviyesine döndü ($P > 0,05$) (Şekil 4.2) Tüm gruplarda 30, 60, 90 ve 120. dakikalardaki insülin düzeyleri, 0. dakikadaki insülin düzeyi ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($P < 0,0001$) (Şekil 4.3). Çalışmaya katılan denekler arasında açlık kan şekeri 100 mg/dl'nin üzerinde olan 4 kişi (2 kişi fazla kilolu kadın grubunda, 2 kişi fazla kilolu erkek grubunda) ve tokluk kan şekeri (OGTT 120. dk) 140 mg/dl'nin üzerinde olan 1 kişi (normal kilolu kadın grubunda) tespit edildi.



Şekil 4.2. Grupların plazma glukoz düzeyleri.

**** $P < 0,0001$:** tüm gruplarda 30, 60 ve 90. dk'larda ölçülen kan glukoz düzeyleri 0. dk'da ölçülen kan glukoz düzeylerinden daha yüksek olarak bulunmuştur.



Şekil 4.3. Grupların plazma insülin düzeyleri.

**** $P < 0,0001$:** tüm gruplarda 30, 60, 90 ve 120. dk'larda ölçülen plazma insülin düzeyleri 0. dk'da ölçülen plazma insülin düzeylerinden daha yüksek olarak bulunmuştur.

Her grupta OGTT sırasında elde edilen ortalama GPNMB, glukoz ve insülin değerlerine göre eğri altında kalan alanlar (Area Under the Curve, AUC) hesaplandı ve gruplar arasında karşılaştırıldı (Tablo 4.9). GPNMB ve glukoz AUC değerleri gruplar arasında farklılık göstermezken, insülin AUC değerleri fazla kilolu kadınlarda normal kilolu kadınlara göre daha yüksek olarak bulundu ($P<0,05$). GPNMB AUC değerlerinin, glukoz ve insülin AUC değerleri ile ilişkisine bakıldığında, herhangi bir korelasyon saptanamadı ($P>0,05$).

Tablo 4.9. Grupların GPNMB, glukoz ve insülin AUC değerleri.

	NK (n=16)	KK (n=16)	NE (n=13)	KE (n=16)
GPNMB (pg/ml)	11,8 ± 2,5	11,6 ± 4,4	11,3 ± 2,6	10,9 ± 2,5
Glukoz (mg/dl)	405,9 ± 103,4	440,3 ± 78,8	434,7 ± 93,7	474,3 ± 82,5
İnsülin (pmol/lt)	111,6 ± 47,6	173,7±111,4*	186,1 ± 116,5	226,8 ± 103,3

* NK ile KK arasında $P<0,05$, Veriler Tek Yönlü Varyans Analizi ile değerlendirilmiş ve ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. NK: Normal kilolu kadın, KK: Kilolu kadın, NE: Normal kilolu erkek, KE: Kilolu erkek, GPNMB: Glikoprotein nonmetastatik melanoma protein B

Çalışmamızda GPNMB düzeyi ile ölçülen diğer parametreler arasındaki ilişki korelasyon testleri ile incelendi. Gruplarda GPNMB düzeyi ile vücut ağırlığı ($r = -0,210$, $P = 0,104$), BKİ ($r = -0,134$, $P = 0,302$), toplam yağ yüzdesi ($r = 0,110$, $P = 0,399$), toplam yağ ağırlığı ($r = -0,016$, $P = 0,904$), metabolizma yaşı ($r = 0,028$, $P = 0,828$), karaciğer büyüklüğü, yağlanması, sertliği (sırasıyla $r = -0,067$, $P = 0,610$; $r = -0,114$, $P = 0,381$; $r = -0,20$, $P = 0,881$), AST ($r = 0,110$, $P = 0,401$), ALT ($r = 0,014$, $P = 0,915$), GGT ($r = -0,100$, $P = 0,443$), total kolesterol ($r = 0,160$, $P = 0,218$), HDL ($r = 0,106$, $P = 0,418$), LDL ($r = 0,137$, $P = 0,291$), TG ($r = 0,06$, $P = 0,647$), sT4 ($r = -0,201$, $P = 0,120$), TSH ($r = -0,147$, $P = 0,259$), ESR ($r = 0,086$, $P = 0,508$), CRP ($r = -0,094$, $P = 0,469$), albümin ($r = -0,292$, $P = 0,220$), HbA1c ($r = 0,216$, $P = 0,095$), BMH ($r = -0,225$, $P = 0,081$), bel kalça oranı ($r = -0,155$, $P = 0,233$), sistolik kan basıncı ($r = -0,097$, $P = 0,456$), diyastolik kan basıncı ($r = 0,028$, $P = 0,828$), toplam kas kütlesi ($r = -0,214$, $P = 0,098$) ve VAI ($r = -0,015$, $P = 0,912$) arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

5. TARTIŞMA

Obezite; insülin direnci, DM, yağlı karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve nörodejeneratif süreçleri içeren metabolik sendrom riskini artırmakta ve tüm dünyada artmış morbidite ve mortaliteye önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, özellikle karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kasındaki obezite kaynaklı kronik inflamasyon, lokal ve sistemik insülin direncinin gelişmesinde rol oynamakta ve organlar arası etkileşimler yoluyla birçok organda bir dizi metabolik bozukluğa yol açmaktadır. Obezitenin çeşitli organlar üzerindeki eş zamanlı etkileri göz önüne alındığında, obezite kaynaklı metabolik bozuklukların çok yönlü etkileşimlere yol açtığı görülmektedir. Başka bir deyişle, organlar arası iletişim otokrin, parakrin ve endokrin sinyaller aracılığıyla sistemik enerji homeostazını düzenlemektedir.

Hepatositler tarafından salgılanan, otokrin, parakrin ve endokrin etkilerle metabolik değişikliklere yol açan proteinlere hepatokin adı verilmektedir. Bazı hepatokinler açlık ya da besin alımı gibi fizyolojik durumlarda artarken, bazıları metabolizma bozukluklarının göstergesi olarak artmaktadır. Bir hepatokin olarak kabul edilen Glikoprotein Non-Metastatik Melanoma Protein B (GPNMB)'nin işlevleri ve enerji metabolizmasındaki rolü henüz bilinmemekle beraber, karaciğer ile yağ dokusu arasındaki haberleşmede rol oynadığı düşünülmektedir. GPNMB düzeyi ile BKİ arasında güçlü bir ilişki olduğu ve obezitenin yol açtığı yağlı karaciğer hastalığında GPNMB düzeyinin arttığı gösterilmiştir (64). Gestasyonel diyabeti olan kadınlarda GPNMB düzeyinin daha yüksek bulunması da bu proteinin glukoz metabolizması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (65). Karaciğerden GPNMB salgısının alkolik hepatit ve hepatoselüler kanserlerde artması da GPNMB'nin karaciğer hasarı ile ilişkili bir hepatokin olabileceğini akla getirmektedir (66, 67).

Bu tez çalışmasında normal kilolu ve kilolu/obez kişilerde kan GPNMB düzeyi, glukoz metabolizması ve karaciğer yağlanması arasındaki ilişki ve GPNMB düzeyleri ile karaciğer yağlanmasının değerlendirilmesinde kullanılan Manyetik Rezonans Elastografi (MRE) bulguları arasında bir korelasyonun bulunup bulunmadığı incelenmiştir. Çalışmamızın sonucunda serum GPNMB düzeyleri ile kan glukoz düzeyi, insülin düzeyi, HbA1c, karaciğer büyüklüğü, yağlanması ve sertliği arasında bir ilişki

tespit edilememiştir. Normal kilolu ve fazla kilolu kişiler arasında GPNMB düzeyleri açısından da fark bulunamamıştır.

Bu tez çalışmasının konusu belirlenirken çıkış noktalarımızdan birisini oluşturan Gong ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada obez kişilerde, obez olmayanlara göre dolaşımdaki GPNMB seviyelerinin belirgin olarak yüksek olduğu ve serum GPNMB seviyeleri ile BKİ arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur (64). Bu çalışmaya 318 kişi katılmış ve BKİ 28'den büyük olan kişilerde GPNMB düzeyleri vücut ağırlığı ile korele olarak artmıştır. Yine bu çalışmada serum GPNMB düzeyleri ile bel-kalça oranı, HOMA-IR, trigliserit, ALT ve AST düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamızda normal kilolu ve fazla kilolu kadın ve erkekler arasında BKİ ve GPNMB değerleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda, bu çalışmadan farklı olarak denekler normal kilolu ve fazla kilolu kişilerden seçilmiş, obez kişi sayısı sınırlı (toplam 8 kişi, tüm deneklerin %13'ü) kalmıştır. Aynı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde HDL, LDL ve GGT düzeyleri açısından bir korelasyon tespit edilememiştir. Çalışmamızda serum GPNMB düzeyi ile diğer parametreler arasında bir ilişki bulunamamasının nedeni deneklerin sağlıklı ve obez olmayan kişiler arasından seçilmiş olması olabilir.

GPNMB seviyesi ile glukoz metabolizması arasındaki ilişkiyi araştıran bir başka çalışmada, gestasyonel diyabeti olan hastalarda serum GPNMB düzeyinin, gestasyonel diyabeti olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu ve serum GPNMB düzeyinin açlık kan şekeri ve HbA1c ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (65). Bizim çalışmamızda grupların hiç birisinde serum GPNMB düzeyi, kan şekeri ve HbA1c arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Bunun nedeni deneklerimizin diyabetik olmaması olabilir. Bizim çalışmamızda yer alan deneklerin bilinen metabolik bir hastalığı bulunmamaktadır. Denekler yaş, cinsiyet ve BKİ'ne göre gruplandırılmıştır. BKİ yüksek olan gruplarda prediyabetik olan kişilerin saptanabileceği ve bu kişilerde GPNMB düzeylerinin daha yüksek olacağı öngörülmüştür. Ancak çalışmamıza başta gönüllü olarak başvuran kişilerin bir kısmı OGTT yaptırmak konusunda tereddüt etmiş ve çalışmaya katılmaktan vazgeçmiştir. Bu nedenle denek sayımız çalışmanın başında öngörülenin altında kalmıştır. Denek

sayımızın beklenenden az olması prediyabetik olan kişilere ulaşma olasılığımızı azaltmıştır.

Katayama ve ark. tarafından hem hayvan hem de insanlarda yürütülen ve GPNMB ile insülin düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi için yapılan kapsamlı bir çalışmada obez farelerde, zayıf farelere kıyasla yağ dokusunda artmış GPNMB ifadesi bulunmuştur (57). Yine aynı çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda, BKİ açısından benzer ve glukoz metabolizması normal olan kişilere kıyasla yüksek serum GPNMB seviyeleri tespit edilmiş ve GPNMB seviyelerinin, insülin direnciyle bağlantılı olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda serum GPNMB seviyeleri ile insülin direnci arasında bir ilişki belirlenememiştir. Bizim çalışmamızda yer alan deneklerin tip 2 diyabet hastası olmamasının, GPNMB düzeyi ile insülin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamasında rolü olabilir.

Aynı çalışmada basit karaciğer yağlanması olan hastalar, steohepatiti olan hastalarla karşılaştırılmış ve serum GPNMB düzeyleri steohepatitli hastalarda daha yüksek bulunmuştur. NAFLD hastalarının GPNMB seviyeleri ile karaciğerdeki fibrozisin derecesi karşılaştırıldığında, serum GPNMB düzeylerinin karaciğerdeki fibrozisin evresi ile arttığı gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda serum GPNMB düzeylerinin serum AST, ALT, GGT seviyeleri ve BKİ gibi klinik parametrelerle pozitif korelasyon gösterdiği de bulunmuştur (57). Alkole bağlı hepatiti olan hastalarda yapılan bir başka çalışmada serum GPNMB seviyeleri sağlıklı kişilere kıyasla 13 kat daha yüksek bulunmuş ve bu durumun karaciğer hasarı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (67). GPNMB'nin karaciğer hasarı ile ilişkisini araştıran başka bir çalışmada ise hepatosellüler kanserli hastalarda tümör endotel hücrelerinde GPNMB ifadesinin arttığı gösterilmiştir (66).

Çalışmamızda GPNMB düzeyleri ile glukoz metabolizmasındaki değişikliklerin yanı sıra, karaciğer yağlanması ve sertliği ile olan ilişkisi de incelenmiştir. Karaciğer yağlanması ve fibrozisi erken evrede, gerileme potansiyeline sahip dinamik bir süreçtir. Bu nedenle, karaciğer yağlanmasının ve karaciğer sertliğine yol açan fibrozisin erken dönemde saptanması çok önemlidir. Yağlanma ve fibrozis tanı ve evrelendirilmesinde biyopsi altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Ancak

biyopsinin invaziv bir yöntem olması, değerlendiren kişiye bağlı olarak değişkenlik göstermesi ve kanama, enfeksiyon gibi çeşitli komplikasyonlarının bulunması yapılabirliğini kısıtlamaktadır. Bu nedenle karaciğer yağlanması ve fibrozisini doğru şekilde değerlendirebilecek non-invaziv yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır (43). Manyetik rezonans elastografi (MRE), karaciğer, dalak, böbrek gibi organların sertliğini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. MRE, konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin aksine karaciğer sertliğinin erken dönemde saptanmasına olanak vermektedir. Üstelik MRE, karaciğer parankimini biyopside olduğu gibi lokal olarak değil, tümüyle değerlendirme potansiyeline sahiptir (43). Bizim çalışmamızda MRE ile ölçülen karaciğer büyüklüğü, karaciğer yağlanması ve karaciğer sertliği ile serum GPNMB düzeyleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir. Yine GPNMB düzeyleri ile karaciğer enzimleri arasında da bir korelasyon bulunamamıştır.

GPNMB'nin obezite ile ilişkisini araştıran bir başka çalışmada, GPNMB geni silinmiş (*knock-out*) fareler yüksek yağlı diyet tükettiğinde obezite, ayrıca metabolik sendromun bulguları olan yağ dokusunda inflamasyon, insülin direnci ve hepatik fibrozisin geliştiği görülmüştür. Kontrol grubunda yer alan ve GPNMB üretimi normal olan farelerde ise yüksek yağlı diyet sonrasında obezite gelişmesine rağmen metabolik sendrom bulguları gözlenmemiştir (75). Yine GPNMB geni silinmiş farelerde yapılan bir başka çalışmada, bu farelerde normal farelere benzer oranda yağ bulunmasına rağmen metabolik sendrom bulgularının olduğu ve serum kolesterol seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu farelerde yağ dokusunda yüksek derecede inflamasyon geliştiği ve yağ dokusundan çok sayıda pro-inflamatuar sitokin salgılandığı da gösterilmiştir (76). Bu çalışmalar beraberce değerlendirildiğinde GPNMB'nin obezite durumunda insülin direnci, karaciğer hasarı ve yağ dokusu inflamasyonuna karşı koruyucu bir protein olarak arttığı düşünülebilir. Bizim çalışmamızdaki normal kilolu ve fazla kilolu gruplar arasında GPNMB düzeyleri açısından fark olmaması, kişilerin henüz ciddi metabolik değişikliklere yol açacak düzeyde bir BKİ'ne yani obeziteye sahip olmamaları ile açıklanabilir.

Tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörü olan obezitenin inflamatuvar bir süreç olması, inflamasyonu gösteren parametrelerin risk altındaki kişileri saptamada kullanılmasını gündeme getirmiştir. Duncan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada IL-6 ve CRP'nin yüksek plazma konsantrasyonlarının tip 2 diyabeti öngördüğü gösterilmiştir (77). Meksika'da 515 erkek ve 729 kadın denek üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek CRP seviyelerine sahip kadınlarda, adipozite ve insülin direncinden bağımsız olarak hem diyabet hem de metabolik sendrom gelişme riskinin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (78). Benzer şekilde bozulmuş glukoz toleransı olan obez deneklerde artmış TNF- α ve IL-6 konsantrasyonlarının tip 2 diyabete dönüşme riskini iki kat artırdığını gösteren veriler de elde edilmiştir (79). Bizim çalışmamızda deneklerin inflamasyon düzeylerini saptamak amacıyla CRP ve ESR ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Deneklerimizin CRP ve ESR değerleri normal aralıkta çıkmış; CRP, ESR, kan şekeri ve serum GPNMB düzeyleri arasında bir korelasyon saptanamamıştır.

GPNMB gibi metabolik homeostazın düzenlenmesinde rol aldığı düşünülen diğer hepatokinlerle yapılan çalışmalara bakıldığında, bu hepatokinlerin özellikle patolojik süreçlerde arttığı bulunmuştur. Örneğin, metabolik homeostazın düzenlenmesinde rolü olduğu gösterilen ilk hepatokin olan Fetuin-A düzeylerinin insülin direnci ve obezitesi olan NAFLD hastalarında arttığı gösterilmiştir (59, 62). Fetuin-A seviyelerinin yine başka bir çalışmada NAFLD hastalarında daha yüksek olduğu bulunmuştur (80). Ayrıca Fetuin-A'nın monositlerde ve adipositlerde pro-inflamatuvar sitokin üretimini artırarak insülin direncini indüklediği bulunmuştur (81). Bir diğer hepatokin olan FGF21 seviyelerinin ileri NASH'li hastalarda yağlanma derecesi ile korele olduğu gösterilmiştir (59, 82). Yine FGF21 ile yapılan bir çalışmada prediyabeti, metabolik sendromu ve dislipidemisi olan obez NAFLD hastalarında FGF21 düzeyinin kontrollere kıyasla arttığı gösterilmiştir (83, 84).

Bir başka hepatokin olan Anjiyopietin Benzeri Protein 4 (ANGPTL-4) ile yapılan benzer bir çalışmada bozulmuş glukoz toleransı olan obez hastalarda zayıf kişilere kıyasla ANGPTL-4 seviyesinin yüksek olduğu, ANGPTL-4 seviyesinin BKİ, bel çevresi, yağ kütlesi, HbA1c, HOMA-IR, trigliserit düzeyi ve inflamatuvar belirteçler ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (85). Karaciğer yağlanması olan hastalarda

ANGPTL-4 düzeyini inceleyen bir diğer çalışmada ise karaciğer yağlanması olan hastalarda ilginç şekilde serum ANGPTL-4 seviyelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (86). Görüldüğü üzere farklı hepatokinlerin glukoz metabolizması, obezite ve karaciğer yağlanması ile ilişkisini saptamaya yönelik olarak yapılan çalışmalarda, hepatokin düzeylerindeki değişiklikler özellikle obezite ve ilişkili süreçlerin ilerleyen evrelerinde ortaya çıkmakta, üstelik tutarlı olmayan sonuçlar da elde edilmektedir.

Çalışmamıza katılan deneklerde metabolik durumunun değerlendirilmesi için tiroid hormon düzeyleri ölçülmüş, ayrıca sT4 ve TSH hormonları ile serum GPNMB düzeyleri arasındaki korelasyona bakılmıştır. Bizim çalışmamızın sonucunda tiroid fonksiyon testi bozuk olan herhangi bir denek saptanmamış ve deneklerin GPNMB düzeyleri ile tiroid hormonları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Literatürde GPNMB ve tiroid hormonları arasındaki ilişkiyi inceleyen tek bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmada hipertiroidi tanısı alan 262 kişide, sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek serum GPNMB seviyeleri tespit edilmiştir. Bu çalışmaya katılan hastaların 3 aylık tiroid hormonu tedavisi sonrası tiroid fonksiyon testlerinde düzelme ile birlikte serum GPNMB seviyelerinde azalma olduğu bulunmuştur (87). Bu bulgu da GPNMB'nin fizyolojik düzenlemelerden çok patolojik süreçlerde rol aldığı fikrini desteklemektedir.

Karaciğer yağlanması ve fibrozisi olan kişilerde hepatosit hasarı nedeniyle serum aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinde artış görülmektedir (40). Bizim çalışmamızda da karaciğer fonksiyon testi olarak kabul edilen AST, ALT ve GGT düzeyi ölçümleri yapılmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. AST/ALT oranı da karaciğer hasarına yol açan etkenlerin değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. AST/ALT oranının <1 olması ise alkol ve toksik maddelere bağlı olmayan karaciğer hasarını, AST/ALT oranının >2 olması alkol ve toksik maddelere bağlı karaciğer hasarını göstermektedir (88). Gruplarımız arasında AST/ALT oranı ile ilgili bir fark bulunamamıştır. AST/ALT oranı ile serum GPNMB düzeyi arasında da herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

Çalışmamızda glukoz metabolizmasının ve insülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan bazı indeksler hesaplanmıştır. Bu indekslerden birisi olan HOMA-IR açlık glukoz ve insülin konsantrasyonlarından insülin direncini ve beta hücre işlevini ölçmek için kullanılan bir yöntemdir. HOMA-IR modelinin, insülin direncinin değerlendirilmesi için güvenilir bir klinik ve epidemiyolojik araç olduğu kanıtlanmıştır (89).

Obezitenin değerlendirmesinde en sık kullanılan parametre BKİ olsa da bel çevresi ölçümü, bel-kalça oranı ve visseral adipozite indeksi (VAİ) de kullanılmaktadır. Çalışmamızda deneklerin bel çevresi ölçümü, bel-kalça oranı ve VAİ hesaplamaları da yapılmıştır. VAİ, cinsiyete göre değişen, TG, HDL kolesterol düzeyi gibi biyokimyasal parametreler ve BKİ ile bel çevresi gibi antropometrik ölçümlere dayanan bir matematiksel tanımlama olan VAİ'nin, karaciğerdeki hasar ile korele olduğu düşünülmektedir (13). VAİ'nin, NAFLD riskini saptaması ile ilişkili zıt görüşler vardır. Yapılan bazı araştırmalara göre VAİ, progresif karaciğer hasarını diğer onaylanmış non-invaziv testlerden daha doğru bir şekilde tahmin etmiş ve artmış KVH riski olan NAFLD hastalarını belirlemiştir. Başka çalışmalar ise VAİ, steatozu steatohepatitten ayırmada diğer antropometrik indekslerden daha güçlü bulunmamıştır (13). Bizim çalışmamızda VAİ ile karaciğer yağlanması arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Kardiyometabolik risk belirlemede kullanılmaya başlanan bu yeni göstergenin NAFLD ile ilişkisini ortaya koyacak daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır.

Bu tez çalışmasında bir hepatokin olan GPNMB ile BKİ, glukoz metabolizması ve karaciğer yağlanması arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmamız her iki cinsiyetten BKİ'ne göre zayıf/normal kilolu ve fazla kilolu/obez olarak gruplandırılmış sağlıklı denekler üzerinde yürütülmüştür. Çalışmamızın sonucunda serum GPNMB düzeyleri ile kan glukoz düzeyi, insülin düzeyi, HbA1c, karaciğer büyüklüğü, yağlanması ve sertliği arasında bir ilişki bulunamamıştır. Normal kilolu ve fazla kilolu kişiler arasında GPNMB düzeyleri açısından fark tespit edilememiştir. Bu sonuçlar sağlıklı kişilerde kan GPNMB düzeyinin kan glukoz düzeyindeki akut değişiklikler, beden kütle indeksi ya da karaciğer yağlanmasının doğrudan bir göstergesi olmadığını ortaya koymaktadır. GPNMB'nin fizyolojik işlevlerinin ve enerji metabolizması bozuklukları

sırasında ortaya çıkan patolojik süreçlerle olan ilişkisinin tanımlanması amacıyla daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken kısıtlılıkları da göz önünde bulundurulmalıdır:

- Çalışmamızda hedeflenen denek sayısına ulaşamamıştır. Çalışmamıza başta gönüllü olarak başvuran kişilerin bir kısmı OGTT yaptırmak veya MR çekirmek konusunda tereddüt etmiş ve çalışmaya katılmaktan vazgeçmiştir. Çalışmamızda deneklerin yaş aralığına uyan normal kilolu erkek denek bulmak açısından da zorluklar yaşanmıştır. Bu nedenle denek sayımız çalışmanın başında öngörülenin altında kalmıştır.
- Çalışmamız planlanırken BKİ yüksek olan gruplarda prediyabetik olan kişilerin yakalanabileceği ve bu kişilerde GPNMB düzeylerinin daha yüksek olacağı öngörülmüştür. Denek sayısının az olması prediyabetik hastalara ulaşma olasılığını azaltmıştır. Açlık kan şekeri 100 mg/dl'nin üzerinde olan 2 denek ve tokluk kan şekeri 140 mg/dl'nin üzerinde olan sadece 1 denek tespit edilebilmiştir. Bu çalışma prediyabetik olduğu belirlenen ve NAFLD tanısı histolojik veya radyolojik bulgularla kesinleşen deneklerle tekrarlanırsa, elde ettiğimiz bulgular çok daha doğru şekilde yorumlanabilecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Obezite, insülin direnci ya da yağlı karaciğer hastalığı gibi pek çok klinik duruma yol açabilen inflamatuvar bir durumdur. Obezite ilişkili fizyopatolojik süreçlerin daha iyi anlaşılabilmesi, insülinin hedef dokularından olan karaciğer ve yağ dokusu arasındaki iletişimin mekanizmalarının ortaya konabilmesi, obeziteyi önlemek ya da yol açtığı hastalıkları tedavi etmek açısından son derece önemlidir. Bu nedenle son yıllarda özellikle karaciğerden salgılanan hepatokinler ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Bu hepatokinlerden olan GPNMB düzeylerindeki değişikliklerin, fizyolojik düzenlemeler ve obezitenin yol açtığı patolojik süreçler ile olan ilişkisi halen belirsizliğini korumaktadır.

Çalışmamızın sonuçları, deneklere OGTT sırasında verilen glukozun zayıf/normal kilolu ve fazla kilolu/obez sağlıklı kişilerde akut dönemde serum GPNMB düzeyinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığını göstermektedir. Çalışmaya katılan gruplar arasında vücut ağırlığı, beden kütle indeksi, yağ ve kas miktarları arasında anlamlı fark olmasına rağmen, bu parametreler serum GPNMB düzeyleri ile korele bulunmamıştır. Glukoz homeostazının göstergesi olan HbA1c ve HOMA-IR değerlerinin gruplar arasında farklılık göstermemesi de deneklerimizin glukoz metabolizmalarının normal sınırlar içinde kaldığının işaretidir. Gruplar arasında VAI açısından karşılaştırma yapıldığında da belirgin bir fark bulunamamıştır. Yine MRE sonuçlarına göre ölçülen karaciğer yağlanması, büyüklüğü ve sertliği ile serum GPNMB düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu sonuçlar sağlıklı kişilerde kan GPNMB düzeyinin kan glukoz düzeyindeki değişiklikler, beden kütle indeksi ya da karaciğer yağlanması ile doğrudan ilişkili olmadığını ve GPNMB'nin fizyolojik düzenlemelerden çok patolojik süreçlerde rol aldığını düşündürmektedir.

GPNMB'nin glukoz metabolizmasındaki değişiklikler ve karaciğer yağlanması ile olan ilişkisinin tanımlanması, metabolik sendromdaki fizyopatolojik süreçlerde hepatokinlerin rolünü anlamak açısından önemlidir. Bu sayede GPNMB'nin prediyabet veya diyabet için klasik tanı parametrelerine ek olarak kullanılabilen, karaciğerdeki hasarı veya karaciğerdeki insülin direncini gösteren bir biyobelirteç olarak kullanılması söz konusu olabilir. Konu ile ilgili yapılacak olan yeni çalışmaların

daha fazla sayıda kişiyi içerecek şekilde hem sağlıklı hem de prediyabet, diyabet ve histolojik veya radyolojik olarak NAFLD tanısı kesinleşmiş denek ile yapılması GPNMB, kan glukoz düzeyi ve karaciğer yağlanması arasındaki etkileşime ışık tutacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*. 2019;95(1124):314-22.
2. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*. 2020;323(12):1175-83.
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
4. Ural D, Kilickap M, Goksuluk H, Karaaslan D, Kayikcioglu M, Ozer N, et al. [Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46(7):577-90.
5. Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus P. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014 e1.
6. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez 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.
7. Piche ME, Tchernof A, Despres JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*. 2020;126(11):1477-500.
8. Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P. Pathophysiology of prediabetes. *Med Clin North Am*. 2011;95(2):327-39, vii-viii.
9. Garcia-Jimenez C, Gutierrez-Salmeron M, Chocarro-Calvo A, Garcia-Martinez JM, Castano A, De la Vieja A. From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies. *Br J Cancer*. 2016;114(7):716-22.
10. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1617-24.

11. Succurro E, Marini MA, Frontoni S, Hribal ML, Andreozzi F, Lauro R, et al. Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(8):1881-6.
12. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(6):319-27.
13. Amato MC, Giordano C. Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:730827.
14. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tani, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. 14th edition, 2020.
15. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1851-64.
16. Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2017 [Available from: https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Prediyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf].
17. IDF DIABETES ATLAS 2013 [Sixth edition:[Available from: https://diabetesatlas.org/atlas/sixth-edition/?dmodal=active&dlsrc=https%3A%2F%2Fdiabetesatlas.org%2Fidfawp%2Fresource-files%2F2010%2F07%2FIDF_diabetes_atlas_sixth_edition_en.pdfIDF].
18. American Diabetes A. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl:S8-S16.
19. <https://www.diabetes.org/a1c/diagnosis> 2022 [
20. Rhee SY, Woo JT. The prediabetic period: review of clinical aspects. *Diabetes Metab J*. 2011;35(2):107-16.
21. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133-223.
22. James DE, Stockli J, Birnbaum MJ. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(11):751-71.
23. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes*. 2015;6(2):296-303.

24. Muhammad A Abdul-Ghani TA-G, Nibal Ali, Ralph A Defronzo. One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008.
25. Teresa Vanessa Fiorentino MAM, Francesco Andreozzi , Franco Arturi , Elena Succurro , Maria Perticone , Angela Sciacqua , Marta Letizia Hribal , Francesco Perticone , Giorgio Sesti One-Hour Postload Hyperglycemia Is a Stronger Predictor of Type 2 Diabetes Than Impaired Fasting Glucose. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Oct.
26. T.E.V.M. Temd Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 14. baskı ed2020. p. 307.
27. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1130-9.
28. Obezite Tani Ve Tedavi Kılavuzu 2019 [https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20190506163904-2019tbl_kilavuz5ccdcb9e5d.pdf?a=1].
29. Jonas W, Schurmann A. Genetic and epigenetic factors determining NAFLD risk. *Mol Metab*. 2021;50:101111.
30. Godoy-Matos AF, Silva Junior WS, Valerio CM. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:60.
31. Juanola O, Martinez-Lopez S, Frances R, Gomez-Hurtado I. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Metabolic, Genetic, Epigenetic and Environmental Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10).
32. Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*. 2005;330(6):326-35.
33. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038-48.
34. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2714-8.

35. Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, Raptis DD, Vasiloglou MF, Mantzoros CS. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2016;59(1):30-43.
36. Martinez-Una M, Lopez-Manchero Y, Dieguez C, Fernandez-Rojo MA, Novelle MG. Unraveling the Role of Leptin in Liver Function and Its Relationship with Liver Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24).
37. Betrapally NS, Gillevet PM, Bajaj JS. Changes in the Intestinal Microbiome and Alcoholic and Nonalcoholic Liver Diseases: Causes or Effects? *Gastroenterology*. 2016;150(8):1745-55 e3.
38. Alkol Dişi Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) Klinik Rehberi 2021 [<https://www.tkad.org.tr/2021/07/naflid-klinik-rehberi-2021.pdf>]
39. Milic S, Lulic D, Stimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9330-7.
40. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis*. 2001;21(1):17-26.
41. Shin JY, Chang SJ, Shin YG, Seo KS, Chung CH. Elevated serum gamma-glutamyltransferase levels are independently associated with insulin resistance in non-diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;84(2):152-7.
42. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1898-906.
43. Akkaya HE, Erden A, Kuru Oz D, Unal S, Erden I. Magnetic resonance elastography: basic principles, technique, and clinical applications in the liver. *Diagn Interv Radiol*. 2018;24(6):328-35.
44. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(10):1207-13 e2.

45. Cho SG, Kim MY, Kim HJ, Kim YS, Choi W, Shin SH, et al. Chronic hepatitis: in vivo proton MR spectroscopic evaluation of the liver and correlation with histopathologic findings. *Radiology*. 2001;221(3):740-6.
46. Yokoo T, Bydder M, Hamilton G, Middleton MS, Gamst AC, Wolfson T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and fat-grading accuracy of low-flip-angle multiecho gradient-recalled-echo MR imaging at 1.5 T. *Radiology*. 2009;251(1):67-76.
47. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(4):729-49.
48. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-23.
49. Berna G, Romero-Gomez M. The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Liver Int*. 2020;40 Suppl 1:102-8.
50. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-78 e5; quiz e14-5.
51. Hamurcu Varol P, Kaya E, Alphan E, Yilmaz Y. Role of intensive dietary and lifestyle interventions in the treatment of lean nonalcoholic fatty liver disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(10):1352-7.
52. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, 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(1):328-57.
53. Weterman MA, Ajubi N, van Dinter IM, Degen WG, van Muijen GN, Ruitter DJ, et al. nmb, a novel gene, is expressed in low-metastatic human melanoma cell lines and xenografts. *Int J Cancer*. 1995;60(1):73-81.

54. Tsou PS, Sawalha AH. Glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B: A key mediator and an emerging therapeutic target in autoimmune diseases. *FASEB J*. 2020;34(7):8810-23.
55. Bandari PS, Qian J, Yehia G, Joshi DD, Maloof PB, Potian J, et al. Hematopoietic growth factor inducible neurokinin-1 type: a transmembrane protein that is similar to neurokinin 1 interacts with substance P. *Regul Pept*. 2003;111(1-3):169-78.
56. Kuang H, Lin JD. GPNMB: expanding the code for liver-fat communication. *Nat Metab*. 2019;1(5):507-8.
57. Katayama A, Nakatsuka A, Eguchi J, Murakami K, Teshigawara S, Kanzaki M, et al. Beneficial impact of Gpnmb and its significance as a biomarker in nonalcoholic steatohepatitis. *Sci Rep*. 2015;5:16920.
58. Jensen-Cody SO, Potthoff MJ. Hepatokines and metabolism: Deciphering communication from the liver. *Mol Metab*. 2021;44:101138.
59. Kim TH, Hong DG, Yang YM. Hepatokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Linking Liver Pathophysiology to Metabolism. *Biomedicines*. 2021;9(12).
60. Lebensztejn DM, Flisiak-Jackiewicz M, Bialokoz-Kalinowska I, Bobrus-Chociejska A, Kowalska I. Hepatokines and non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Biochim Pol*. 2016;63(3):459-67.
61. Ke Y, Xu C, Lin J, Li Y. Role of Hepatokines in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J Transl Int Med*. 2019;7(4):143-8.
62. Haukeland JW, Dahl TB, Yndestad A, Gladhaug IP, Loberg EM, Haaland T, et al. Fetuin A in nonalcoholic fatty liver disease: in vivo and in vitro studies. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(3):503-10.
63. Choi MS, Kim YJ, Kwon EY, Ryoo JY, Kim SR, Jung UJ. High-fat diet decreases energy expenditure and expression of genes controlling lipid metabolism, mitochondrial function and skeletal system development in the adipose tissue, along with increased expression of extracellular matrix remodelling- and inflammation-related genes. *Br J Nutr*. 2015;113(6):867-77.

64. Gong XM, Li YF, Luo J, Wang JQ, Wei J, Wang JQ, et al. GpnmB secreted from liver promotes lipogenesis in white adipose tissue and aggravates obesity and insulin resistance. *Nat Metab.* 2019;1(5):570-83.
65. Cao C, Wei L, Han Y, Wang Y, Zhang J, Zhang L, et al. Elevated Circulating Levels of Glycoprotein Non-Metastatic Melanoma Protein B as a Predictor of Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Lab.* 2021;67(9).
66. Sakano Y, Noda T, Kobayashi S, Sasaki K, Iwagami Y, Yamada D, et al. Tumor endothelial cell-induced CD8(+) T-cell exhaustion via GPNMB in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* 2022.
67. Harris PS, Michel CR, Yun Y, McGinnis CD, Assiri MA, Ahmadi AR, et al. Proteomic analysis of alcohol-associated hepatitis reveals glycoprotein NMB (GPNMB) as a novel hepatic and serum biomarker. *Alcohol.* 2022;99:35-48.
68. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2022.
69. Okamura T, Hashimoto Y, Hamaguchi M, Obora A, Kojima T, Fukui M. The visceral adiposity index is a predictor of incident nonalcoholic fatty liver disease: A population-based longitudinal study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;44(3):375-83.
70. Efrem IC, Mota M, Vladu IM, Mitrea A, Clenciu D, Timofticiuc DCP, et al. A Study of Biomarkers Associated with Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(10).
71. Borchert D, Schuler A, Mucbe R, Haenle MM, Akinli AS, Arnold F, et al. Comparison of panorama ultrasonography, conventional B-mode ultrasonography, and computed tomography for measuring liver size. *Ultraschall Med.* 2010;31(1):31-6.
72. Hoodeshenas S, Yin M, Venkatesh SK. Magnetic Resonance Elastography of Liver: Current Update. *Top Magn Reson Imaging.* 2018;27(5):319-33.
73. Tang A, Desai A, Hamilton G, Wolfson T, Gamst A, Lam J, et al. Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized

histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology*. 2015;274(2):416-25.

74. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2402-10.

75. Nickl B, Qadri F, Bader M. Anti-inflammatory role of Gpnmb in adipose tissue of mice. *Sci Rep*. 2021;11(1):19614.

76. Prabata A, Ikeda K, Rahardini EP, Hirata KI, Emoto N. GPNMB plays a protective role against obesity-related metabolic disorders by reducing macrophage inflammatory capacity. *J Biol Chem*. 2021;297(5):101232.

77. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2003;52(7):1799-805.

78. Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2016-21.

79. Kubaszek A, Pihlajamaki J, Komarovski V, Lindi V, Lindstrom J, Eriksson J, et al. Promoter polymorphisms of the TNF-alpha (G-308A) and IL-6 (C-174G) genes predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes*. 2003;52(7):1872-6.

80. Yamasandhi PG, Dharmalingam M, Balekuduru A. Fetuin-A in newly detected type 2 diabetes mellitus as a marker of non-alcoholic fatty liver disease. *Indian J Gastroenterol*. 2021;40(6):556-62.

81. Pal D, Dasgupta S, Kundu R, Maitra S, Das G, Mukhopadhyay S, et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat Med*. 2012;18(8):1279-85.

82. Yang M, Xu D, Liu Y, Guo X, Li W, Guo C, et al. Combined Serum Biomarkers in Non-Invasive Diagnosis of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131664.

83. Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, Stejskal D, Zhou ZG, Liu F, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes*. 2008;57(5):1246-53.
84. Karamfilova V, Assyov Y, Nedeva I, Gateva A, Ivanova I, Cherkezov I, et al. Fibroblast Growth Factor 21 as a Marker of Prediabetes in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Turk J Gastroenterol*. 2022;33(3):233-9.
85. Barja-Fernandez S, Moreno-Navarrete JM, Folgueira C, Xifra G, Sabater M, Castela C, et al. Plasma ANGPTL-4 is Associated with Obesity and Glucose Tolerance: Cross-Sectional and Longitudinal Findings. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(10):e1800060.
86. Altun O, Dikker O, Arman Y, Ugurlukisi B, Kutlu O, Ozgun Cil E, et al. Serum Angiopoietin-like peptide 4 levels in patients with hepatic steatosis. *Cytokine*. 2018;111:496-9.
87. Lin J, Zhang P, Huang Y, Wei X, Guo D, Liu J, et al. Elevated circulating Gpnmb levels are associated with hyperthyroidism. *Endocr Connect*. 2020;9(8):783-92.
88. Köker G ŞY, Çekin AH. Alkolik Karaciğer Hastalıkları. *Güncel Gastroenteroloji*. Haziran 2015;19/2: 104-11.
89. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(1):160-4.