

## NONALKOLİK KARACİĞER YAĞLANMASI VE STEATOHEPATİT

### NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND STEATOHEPATITIS

YAŞAR ÇOLAK, İLYAS TUNCER\*

#### ÖZET

Nonalkolik karaciğer yağlanması (NAFLD), artık dünyada en yaygın karaciğer hastalığı olarak kabul edilmektedir. Bu, basit steatozdan steatohepatite, son dönem karaciğer hastalığına (siroz) ve hepatoselüler karsinoma kadar gidebilen farklı derecedeki durumlar için kullanılan genel bir isimdir. Bu durum sıklıkla metabolik sendromun özelliklerini gösterir ve insülin rezistansı ile ilişkilidir. Hastalık asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinden siroza ve karaciğer yetersizliğinin komplikasyonlarına kadar değişik şekillerde görünmektedir. Bu derlemede NAFLD etiyojisi, patogenezi, tanısı ve tedavi yaklaşımları tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Nonalkolik karaciğer yağlanması (NAFLD), nonalkolik steatohepatit (NASH), insülin rezistansı, inflamasyon

#### ABSTRACT

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is now recognized as one of the most common liver diseases in the world. It has been used as a general name for conditions ranging from simple steatosis through steatohepatitis to end-stage liver disease (cirrhosis), and hepatocellular carcinoma. It is associated with insulin resistance and frequently occurs with features of the metabolic syndrome. Disease presentation ranges from asymptomatic elevated liver enzyme levels to cirrhosis with complications of liver failure. In this article we discuss the etiology, pathogenesis and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease as well as approaches to its management.

**Key words:** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), nonalcoholic steatohepatitis (NASH), insulin resistance, inflammation

#### GİRİŞ

İlk olarak 1980 yılında, Mayo Klinik'ten Ludwig ve arkadaşları, alkol kullanmamış olmasına rağmen karaciğer fonksiyon testleri yüksek olan ve histopatolojik olarak alkole bağlı karaciğer hastalığında görülen bulguları içeren 20 hastalık bir seri sunmuş ve bu tabloyu da nonalkolik steatohepatit (NASH) olarak tanımlamıştır (34). Sonrasında ise klinik olarak benzer olan ancak histopatolojik olarak NASH'de belirtilen bulguların sadece bir kısmını içeren olgular tanımlanmış, ancak bu durum isim karmaşasına yol açmıştır. Bu nedenle bu konuda yeni tanımlamalar getirilmiştir. Karaciğer ağırlığının %5'den fazlasının yağ olması karaciğer yağlanması olarak tanımlanmaktadır. Alkol alımı olmamasına rağmen karaciğer yağlanmasının olması nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH=NAFLD) olarak kabul edilmektedir. Alkolik olmayan kavramı için uzlaşma olmamakla birlikte, son dönemde kadınlar için 20 gram/gün, erkekler için 30 gram/gün, sınır kabul edilmektedir (43). Nonalkolik karaciğer yağlanması olmasına rağmen, histopatolojik olarak nekroinflamasyon bulgularının olmaması nonalkolik karaciğer yağlanması ya da basit steatoz olarak isimlendirilir. Nonalkolik karaciğer yağlanması ile birlikte nekroinflamasyonun birlikteliği nonalkolik steatohepatit (NASH) olarak isimlendirilir.

#### Epidemiyoloji

Günümüzde NAFLD, toplumda en sık kronik karaciğer hastalığı olarak kabul edilmektedir. Klinikte de erişkinlerde, asemptomatik transaminaz yüksekliğinin en sık nedenidir. Olguların genellikle asemptomatik olması nedeni ile gerçek

prevalansı bilinmemektedir. Erişkinlerde popülasyon bazlı tarama çalışmalarında NAFLD sıklığı %17-33 (obezite varlığında %75), NASH sıklığı ise yaklaşık olarak %3'dür (59). Hastalığın sıklığı batı toplumlarında fazla olmakla birlikte tüm dünyada, diyet alışkanlıklarının değişmesi ve sedanter yaşama geçişle birlikte belirgin bir artış göstermektedir. Basit steatozlu olguların bir kısmı NASH, tartışmalı olmakla birlikte NASH olgularının yaklaşık %20'si progresif fibrozis ve siroz ile sonuçlanmakta, sirotiklerin de %30-40 kadarı karaciğer ile ilişkili nedenlerle birlikte hayatını kaybetmektedir. Ayrıca sıklığı henüz bilinmemekle birlikte subakut karaciğer yetersizliği, hepatoselüler karsinom gelişimi ve posttransplant hastalık nüksü diğer komplikasyonlar arasında yer almaktadır (37). Görüldüğü üzere NAFLD, basit steatozdan NASH'e, fibroze ve bu zeminde gelişmiş siroza, HSK'ya kadar geniş bir spektrumu içermektedir.

#### Etiyoloji

NAFLD etiyojisinde başta diabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi gibi metabolik nedenler yer almakla birlikte, konjenital nedenler, çevresel faktörler ve bazı ilaçlar da bu tabloya yol açabilmektedir (Tablo-1). Etiyolojide en önemli faktör insülin rezistansı ve buna yol açabilen durumlardır. İnsülin rezistansında ise genetik predispozisyon, kalori alımında artış, obezite (özellikle sentripedal) ve sedanter yaşam en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır.

#### Patogenezi

Karaciğer yağlanmasının patogenezi ile ilgili birtakım kanıtlar elde edilmiş olmakla birlikte halen tam olarak

Date received/Dergiye geldiği tarih: 29.06.2009- Dergiye kabul edildiği tarih: 01.06.2010

\* İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul  
(İletişim kurulacak yazar: dryasarcolak@yahoo.com)

aydınlatılmamıştır. Obez olanların hepsinde neden NAFLD olmadığı, basit steatoz olanların neden bir kısmında olaya nekroinflamatuvar sürecin dahil olduğu halen net değildir. Günümüzde NAFLD patogenezinde geçerli olan Day ve James tarafından öne sürülen çift vuruş (two hits) hipotezidir (13). Bu hipoteze göre ilk vuruş steatozu oluştururken, ikinci vuruş nekroinflamatuvar sürecin başlaması ve NASH gelişimini oluşturmaktadır.

**Çift Vuruş Teorisi**

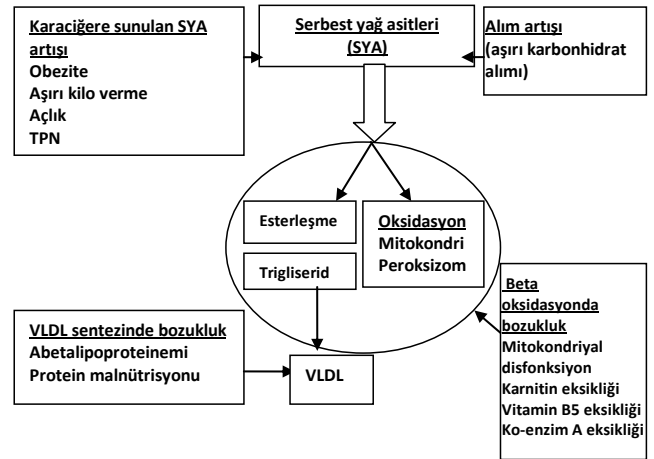
**İlk Vuruş (Hepatosteatoz Gelişimi)**

Diyetle alınan yağ asitleri barsaklardan emilerek şilomikronlar aracılığı ile dolaşıma geçer. Şilomikronlar dışında başka bir yağ asidi kaynağı da yağ dokudan lipoliz ile serbestleşen yağ asitleridir. Karaciğere ulaşan serbest yağ asitleri (SYA) karaciğerde ya sentezde (fosfolipid, trigliserid, kolesterol esterleri sentezi) ya da mitokondriyal, peroksizomal veya mikrozomal oksidasyonlarda kullanılır. Orta ve uzun zincirli yağ asitleri mitokondriyal, çok uzun zincirli yağ asitleri ise peroksizomal beta oksidasyona uğrar. Hepatositlerde sentezlenen trigliserid ve kolesterol esterleri VLDL molekülü halinde dolaşıma verilir. Normalde karaciğerdeki lipidlerin miktarı karaciğer ağırlığının %5'ini geçmez. Bunlar içerisinde de trigliseridler, fosfolipidler, kolesterol ve kolesterol esterleri bulunur. Yağlanma ile birlikte hem lipidlerin miktarı hem de dağılımda trigliseride düşen pay artar.

Patogenezinde birçok mekanizma rol almakla birlikte, bunların başını insülin rezistansı çekmektedir. İnsülin iskelet kası ve yağ hücrelerine glikoz girişini artırır, karaciğerde glikojen sentezini artırır ve glikoneogenezi inhibe eder. Bir başka önemli etkisi de hormon duyarlı lipaz aracılığı ile lipolizi inhibe etmesidir. İnsülin rezistansında asıl mekanizma ise postreseptör yollardaki bozukluklardır. İnsülin reseptör substrat 1 (IRS-1), insülinin hücre içi etkilerinden sorumlu önemli bir proteindir ve bunun tirozin fosforilasyonu ile intraselüler sinyal ileti yolları aktiflenir. IRS-1'in tirozin fosforilasyonundaki bozukluk ya da defosforilasyonu ve serin kalıntıların fosforilasyonu insülin rezistansını doğuracaktır (27). Ayrıca sürecin devamında olaya katılan tümör nekroz faktör alfa (TNF $\alpha$ ), rezistin, leptin, adiponektindeki azalma, anjiotensinojen, plazminojen aktivasyon inhibitörü-1 insülin rezistansı gelişiminde rol alan moleküllerdir (23,6). Renin-anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS) insülin rezistansında önemli bir modülatör olup, anjiotensin II antagonistleri ile NAFLD'lı hastalarda yapılmış çalışmalarda karaciğer fonksiyon testleri ve insülin rezistansındaki iyileşme gösterilmiştir (40). İnsülin rezistansı ile birlikte karaciğer ve kas dokusuna glikoz girişi azalır, glukojenoliz ve glikoneogenez artar. Bunların sonucu oluşan hiperglisemide ve oluşan bu karbonhidrat fazlası serbest yağ asitlerine çevrilmektedir. Ayrıca insülin rezistansı ile lipoliz üzerindeki inhibitör etki de ortadan kalkar ve artan lipoliz ile de serbest yağ asitleri açığa çıkar. İnsülin rezistansının nihai sonucu patogeneze, karaciğere sunulan yağ asitleri miktarındaki artış olarak yansır. Karaciğere gelen fazla miktardaki yağ asitleri ya esterifikasyon ile trigliserid ve VLDL sentezinde ya da beta oksidasyonda kullanılır. Oksidasyonda veya VLDL sentezinde bozukluğa yol açabilen metabolik bozukluklar da steatoz gelişimi ile sonuçlanabilmektedir. İnsülin rezistansında olduğu gibi aşırı karbonhidrat alımı, obezite, hızlı kilo verme, açlık ve total parenteral nütrisyon gibi karaciğere SYA akümülyasyonunu artıran diğer nedenler de karaciğerde steatoz gelişimine yol açabilmektedir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı nedenleri

Metabolik ve genetik	İlaç ve toksinler	Cerrahi işlemler	Diğerleri
<b>Diabetes Mellitus</b>	Glikokortikoidler	Biliyopankreatik diversiyon	Total parenteral nütrisyon
<b>İnsülin rezistansı</b>	Aspirin	Geniş ince barsal rezeksiyonu	Ciddi anemi
<b>Obezite</b>	Tetrasiklin	Gastrik by-pass	İnflamatuvar barsak hastalıkları
<b>Hiperlipidemi</b>	Valproik asit	Jejunioleal by-pass	İnce barsak divertikülleri ve bakteriyel aşırı gelişim
Açlık ve malnütrisyon	Östrojenler		Lipodistrofi
Abetalipoproteinemi	Amiodaron		AIDS
Ailevi hepatosteatoz	Metotreksat		Kronik hepatit C
Galaktozemi	Tamoksifen		Hızlı kilo kaybı
Tirozinemi	Retroviral ilaçlar		Gebeliğin akut karaciğer yağlanması
Homosistinüri	Kokain		
Wilson hastalığı	Fosfor bileşikler		
Glikojen depo hastalıkları	Petrokimyasallar		
Weber-Christian sendromu	Mantar toksinleri (Amanita Falloides)		
Hipopitüitarizm			



**Şekil 1.** Hepatositte serbest yağ asitlerinin metabolizması ve ilişkili bozukluklar

**İkinci Vuruş (Steatohepatit Gelişimi)**

Patogenezin bu ayağını ise hepatosteatoz gelişmiş olan karaciğerde nekroinflamatuvar aktivitenin gelişimi oluşturur. Bu basamaktaki olaylar dizisini iki kısımda inceleyebiliriz. Bunlardan ilki lipid peroksidasyonu ve bu zemindeki oksidatif streştir. Diğer ise endotoksin-sitokin aracılı hücre hasarı gelişimidir.

Lipid peroksidasyonu NASH gelişiminde önemli bir basamaktır. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan oksidatif stres ile bir taraftan hücre nekrozu ve apoptoz gelişmekte, bir taraftan dev mitokondriiler gibi yapısal değişiklikler oluşmakta, bir taraftan da bazı toksin ve sitokinler açığa çıkmaktadır. Lipid peroksidasyonu ile oluşan 4-hidroksinonenal (HNE) ve malondialdehit (MDA) karaciğer stellat hücrelerini aktive ederek, mallory cisimciği oluşumu, nötrofil kemotaksisi, kollajen üretimi ve fibroze yol açar (47,30,31,12). Malondialdehit de ayrıca TNF $\alpha$ , E-selektin, IL-8 gibi moleküllerin ekspresyonunu kontrol eden nükleer faktör kapa beta (NF $\kappa$ B)'yı aktive ederek inflamasyona katkıda bulunur (5). Ayrıca peroksizomlarda gerçekleşen oksidatif süreç sonucu, mitokondridekinden farklı olarak hidrojen peroksit oluşur. Hidrojen peroksit de hücre içi serbest demir varlığında reaktif hidroksil radikallerine dönüşür (13). Bu nedenle de hemokromatozis ve NASH arasındaki ilişki anlamlı kabul edilmektedir. Ayrıca NASH olgularında hemokromatozis ile ilgili gen mutasyonlarında da artış gösterilmiştir (9).

Endotoksin-sitokin aracılı hücre hasarında esas role sahip olan molekül ise TNF $\alpha$ 'dır. TNF $\alpha$ 'nın NASH'li hastalarda

kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir (60). TNF $\alpha$  oksidatif stres veya endotoksin uyarısı (intestinal bakteriyel aşırı gelişim gibi) ile makrofajlar tarafından üretilir. İnflamatuvar kaskatın başında yer alan bir moleküldür. Nötrofil kemotaksisi, vasküler endotel hücre uyarısı ile adhezyon moleküllerinin artışı, o bölgeye gelen nötrofillerin yeni sitokinler ve serbest radikaller salgılamalarını uyarıcı, apoptozisi artırıcı, insülin rezistansını artırıcı etkileri vardır (35). TNF $\alpha$ , inhibitör kapa kinaz  $\beta$  (IKK-  $\beta$ )'yı artırarak adiposit ve hepatositlerde IRS-1 ve 2'nin tirozin fosforilasyonunu azaltır. Bu sayede de insülin rezistansına da katkıda bulunur. Ayrıca artan IKK-  $\beta$ , NF $\kappa$ B aracılığı ile TNF $\alpha$ 'yı artırır (14). Bu sayede kısır döngü mekanizmaları devreye girmiş olur. TNF $\alpha$  ayrıca (serbest yağ asitleri gibi) peroksizomal proliferatör aktive edici protein alfa (PPAR $\alpha$ )'yı aktive eder. PPAR'lar yağ asiti ligandları için nükleer reseptörlerdir. Ligand tarafından regüle edilen transkripsiyon faktörleridir. PPAR $\alpha$  yağ asiti oksidasyonunu artırıcı işleve sahiptir. PPAR $\gamma$  ise tersine adiposit farklılaşmasını, lipogenezi ve lipid depolanmasını artırıcı, adiponektini artırıcı işlev görür. (Adiponektin, insülin duyarlılığını artırır, plazma yağ klirensini artırır, kasta yağ asitlerinin beta oksidasyonunu artırır, karaciğerde ise TNF $\alpha$  yapımını azaltır ve antienflamatuvar özelliktedir.) PPAR $\beta$  ve  $\delta$  ise termogeneze rol alır ve yağ asiti oksidasyonunu artırır (14).

#### **Klinik ve Laboratuvar Bulguları**

Hastaların çoğu asemptomatiktir. En yaygın semptomu ise az sayıda hastanın ifade ettiği sağ üst kadrandaki dolgunluk hissi ve ağrıdır. Bunun dışında yorgunluk ve halsizlik eşlik edebilir. Fizik muayene bulgularından ise en sık görülenler, obezite ve hepatomegalidir.

Metabolik sendrom ile NAFLD'nin yakın ilişkisi nedeni ile diyabet ve hiperlipidemiye sıklıkla rastlanır. Ancak normal kiloda, eşlik eden hastalığı bulunmayanlarda ve hatta çocuklarda bile NAFLD'nin bulunabileceği unutulmamalıdır. Primer laboratuvar bulgusu ise transaminazlardaki yüksekliktir. Çoğunlukla transaminaz düzeyleri 3-4 katı geçmez. Bunun yanında alanin transaminaz/aspartat transaminaz (ALT/AST) oranını sıklıkla 1'in üstündedir ve bu özellikle alkolik karaciğer hastalığı ayırımında kullanılabilir. Transaminaz düzeylerinin tamamen normal olabileceği, nadiren ve özellikle de sirotik hastalarda AST'nin daha yüksek olabileceği de akılda tutulmalıdır. Aminotransferaz düzeylerindeki artış karaciğerdeki fibrozis ile paralellik göstermemektedir (4). Bu konuda sık yapılan bir hata transaminaz düzeyleri normal olanlara hepatosteatoz, yüksek olanlara ise steatohepatit denmesidir. Günümüzde bu iki kavramın ayırımının ancak histolojik olarak yapılabileceği unutulmamalıdır. Hastaların bir kısmında da alkalen fosfataz (ALP) ve gama-glutamil transferaz (GGT) enzimlerinde yükseklik bulunabilir. Bunun yanında NAFLD bulunanlarda serum anti nükleer antikor (ANA), anti mitokondriyal antikor (AMA) ve anti düz kas antikorlarından (ASMA) en az birinin bulunma oranı %23-36'dır (2).

Tanıda en sık başvuru radyolojik yöntem ultrasonografi (USG)'dir. USG bulguları, karaciğer ekojenitesinde artış (dalak ve böbrek ekojenitesi ile kıyaslanarak), posterior akustik zayıflama, intrahepatik laküner yapıların sınırlarında bulanıklaşma, karaciğer sağ lob ve diafragma sınırının net ayırt edilememesidir. İtalya'da yapılmış ve 2006 yılında yayımlanan 235 hastalık bir çalışmada USG'nin sensitivitesi

%64, spesifitesi %97 olarak saptanmıştır. Steatoz derecesi >%30 olan hastaları kapsadığı zaman ise sensitivite %90, spesifite %100 olarak saptanmıştır (44). Abdominal obezitenin USG'nin duyarlılığını azaltan bir antite olduğu ve NAFLD hasta grubunda da bu durumun sıklıkla karşılaşılabileceği aşıkardır. Bir kısım olguda yağdan korunmuş alanın varlığı, tümöral oluşumları ayırıcı tanıda akla getirir ve bu nedenle bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulabilir. BT karaciğer ve dalak atenuasyon oranına bakılarak NAFLD tanısında kullanılabilir ancak %30'un altındaki steatoz varlığında duyarlılığı oldukça düşüktür. Steatoz oranı %30'un üzerindeki olgularda kontrastsız BT'nin sensitivitesi %82-93, spesifitesi %100'dür (46). MR, yağ ve su arasındaki sinyal farklılığını baz alarak kullanılan bir yöntem olup oldukça duyarlıdır. Bu yöntem ayrıca mikroskopik olarak saptanan yağlanma derecesi ile de oldukça iyi korelasyon gösterir. MR'ın NAFLD'da sensitivitesi %100, spesifitesi %92,3'dür (52,26). Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), günümüzde çalışma amaçlı kullanılan, hepatik trigliserid içeriğini kantitatif olarak ölçebilen, noninvazif bir yöntemdir. MRS protonların rezonans farklılığını baz alarak çalışan, oldukça güvenilir ancak pahalı bir yöntemdir (53).

Mevcut yöntemlerle yukarıda bahsedildiği gibi steatoz varlığı saptanabilmekte ancak NASH ile ayırımında ve fibrozisin varlığı hakkında ek yararları bulunmamaktadır. Bu amaçla yeni yöntem arayışları devam etmektedir. Noninvazif olarak NASH tanısında ümit veren yeni bir yöntem kontrastlı USG'dir. Levovist® (Schering, Berlin, Almanya) kullanılarak yapılmış olan kontrastlı USG'de (21 NASH, 33 basit steatozlu, 10 sağlıklı kontrol kullanılarak) NASH tanısı koymada %100'lük ROC (receiver operating curve) saptanmıştır (25).

Basit yağlanma ve NASH ayırımında serum belirteçleri saptamaya yönelik çalışmalar da devam etmektedir. Plazma sitokeratin-18 düzeyleri ile histolojik olarak tanı konan NASH varlığı arasında önemli bir korelasyon saptanmıştır. Yöntemin sensitivitesi %60-69, spesifitesi %87-97 olarak saptanmıştır (62). Ayrıca son dönemde NASH ve basit steatoz ayırımında farklı birkaç parametrenin bir araya getirilmesi ile oluşturulabilecek skorlama sistemleri üzerine de çalışmalar devam etmektedir.

Fibrozisi belirlemede ise son yıllarda geliştirilen transient elastografi (TE), umut veren, noninvazif bir yöntemdir. Vibrasyon ile yaratılan mekanik dalgalara, karaciğerin verdiği yanıt ile parankim elastisitesini ölçme esasına dayalı bir yöntemdir. Bu yöntemin kullanıldığı 9 çalışmanın metaanalizinde sensitivite ve spesifite oranları sırası ile evre IV fibroziste %87 ve %91, evre II-III fibroziste %70 ve %84 olarak hesaplanmıştır (54). Yöntemin olumsuz yönü ise steatozun ve vücut kitle indeksinin  $\geq 25$  olması halinde duyarlılığının azalmasıdır (18). Bu yöntem dışında MR ile fibrozis ve NASH'in belirlenmesine yönelik yeni çalışmalar devam etmektedir.

#### **Histopatolojik Bulgular**

Günümüzde NAFLD tanısında ve basit yağlanma ile NASH ayırımında altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir. Görüntüleme yöntemleri yağlanma varlığını saptamada önemli ölçüde yeterli olmakla birlikte, yağlanmanın derecesi, inflamasyon ve fibrozis varlığı hakkında yeterli bilgi sağlayamamaktadır. NASH'de görülen majör

## Karaciğer yağlanması

histopatolojik bulgular, yağlanma, iltihabi infiltrasyon, hepatositlerde balonlaşma ve fibrozistir. Histopatolojik bulgular Tablo-2'de belirtilmiştir (10).

**Tablo 2.** Tedavi edilmemiş nonsirotik NASH'de görülen histopatolojik bulgular

<b>Tanı için gerekli özellikler</b> Yağlanma (makroveziküler yağlanmanın, mikroveziküler yağlanmadan daha önde olması, Zon 3'de daha belirgin olması, %10'dan fazla olması) Mikst (daha çok polimorfonükleer ağırlıklı), lobüler inflamasyon Hepatoselüler balonlaşma (tipik olarak Zon 3'de)
<b>Genellikle olan ancak tanıda gerekli olmayan özellikler</b> Zon 1'de nükleuslarda glukojenoid dejenerasyon Lobüllerde genellikle küçük lipogranülom Nadiren asidofilik cisimcikler veya PAS (+) Kuppfer hücreleri
<b>Bazen görülebilen ancak tanıda gerekli olmayan özellikler</b> Balonik dejenere hücrelerde Mallory cisimcikleri (Zon 3'de) Periportal (Zon 1'de) demir birikimi Hepatositlerde megamitokondri varlığı
<b>NASH tanısından uzaklaştıran özellikler</b> Mikroveziküler yağlanma (tek başına olması veya makrovezikülerden daha ön planda olması) Venooklüzif lezyon, sklerozan hyalen nekroz, perivenüler fibrozis, flebosklerozis Yağlanma olmaksızın Mallory cisimciği Portal inflamasyonun lobülerden daha ön planda olması Eozinofilik infiltrasyon, lenfoid agregasyon, plazma hücre infiltrasyonu, epitelooid granülom Kolestaz bulguları Perisinüzoidal fibrozis olmadan portal alanlarda köprüleşme fibrozisinin olması Yaygın (Zon 1'den 3'e kadar) hepatositer demir birikimi

## Tedavi

Patogeneizde bahsedildiği üzere NAFLD, metabolik sendromun hepatik komponenti olarak kabul edilebilir. NAFLD tedavisinin de özünü metabolik sendrom ile mücadele oluşturmaktadır. Bu mücadelenin ilk basamağını salt insülin rezistansı, obezite, tip-2 diyabet, hiperlipidemi gibi risk faktörlerini ortadan kaldırmak oluşturmaktadır. İlk seçilecek yaklaşım ise yaşam tarzı değişiklikleri olmalıdır. Kilo kaybını hedef alan, negatif kalori balansının sağlanması (özellikle de sature yağ ve karbonhidrat alımının azaltılması) ve fiziksel aktivitede artış, temel tedavi yaklaşımıdır. Son dönemde yapılmış çalışmalarda kalori kısıtlaması ve egzersiz ile ılımlı bir kilo kaybının hem biyokimyasal bulgular hem de steatoz üzerine olan olumlu etkisi gösterilmiştir (45,56,58). Ancak hızlı kilo kaybının karaciğere sunulan yağ miktarında artışa ve hastalık progresyonuna yol açabileceği unutulmamalıdır. Kalori kısıtlamasının derecesi ve ne kadar zamanda ne kadar kilo kaybının olması gerektiği konusunda fikir birliği sağlanmamıştır. Ancak bu yaklaşımın yetersiz kaldığı durumlarda medikal ya da cerrahi yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Metformin

İnsülin duyarlaştırıcı olan metformin sık kullanılan

ilaçlardandır. NASH olgularında 24 hafta boyunca 2x850 mg metformin ile yapılan bir çalışmada insülin duyarlılığı, serum ALT ve AST düzeylerinde iyileşme gösterilmiş ancak nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis skorlarında gerileme gösterilememiştir (57). Ayrıca NASH grubunda yapılmış diğer bir çalışmada 6 ay sonunda transaminaz düzeylerinde gerileme olsa da bir yıl sonunda hem biyokimyasal hem de nekroinflamatuvar aktivite ve fibroziste anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (38,39).

Lipid düşürücü ajanlar: NASH grubunda klofibrat ile yapılmış bir çalışmada biyokimyasal ve histolojik açıdan anlamlı değişiklik olmadığı saptanmıştır (29). Gemfibrozil ile yapılmış bir çalışmada ise 4 hafta sonunda karaciğer testlerinde iyileşme gösterilmiş ancak tekrar biyopsi yapılmamıştır (7). Atorvastatin kullanılan toplam 56 hastayı içeren 3 ayrı çalışmada hem biyokimyasal hem de karaciğerdeki inflamasyonda gerileme gösterilmiştir (22,48,19). Ezetimib selektif olarak intestinal kolesterol absorpsiyonunu inhibe eden ve son dönemde ön planda olan ilaçlardan biridir. Obez ratlarda 2007'de yapılmış bir çalışmada insülin rezistansı, steatoz ve fibroziste düzelme gösterilmiştir (15). Ancak lipid düşürücü ilaçların da potansiyel hepatotoksiteleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Ursodeoksikolik asit (UDKA): Hepatoprotektif olarak kabul edilen UDKA ile ilgili yapılmış çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, kontrol grubuna göre hem biyokimyasal hem de histolojik olarak anlamlı fark bulunmamıştır (33).

## Pentoksifilin

Etkisini TNF $\alpha$ 'yı inhibe ederek gösteren sitoprotektif bir ilaçtır. İki farklı çalışmada transaminazlarda, steatozda ve fibroziste azalma gösterilmiştir (3,50). Ancak bulantı, kusma yan etkisinin sık olması ve kullanımların yaklaşık yarısının ilacı bırakması nedeni ile klinik kullanımı kısıtlıdır.

## Antioksidanlar

Lipid peroksidasyonunu ve TNF $\alpha$ 'yı suprese edici etkisi gösterilen  $\alpha$ -tokoferolün (E vitamini) aminotransferazlarda ve insülin rezistansında düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir (61,17). Diğer bir antioksidan olan betainin de NASH tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (1).

## Tiazolidinedionlar (TZD)

PPAR $\gamma$  agonisti olan TZD'ler plazma adiponektin düzeyini artırıp yağ asiti sentezini azaltırlar. Grubun iki üyesi pioglitazon ve roziglitazon (troglitazon hepatotoksiteleri nedeniyle piyasadan çekilmiştir). NASH'li 22 hastaya 48 hafta süresince roziglitazon verilmesi sonrası insülin rezistansında ve aminotransferaz düzeylerinde belirgin düzelme saptanmıştır. Biyopsi kontrolünde ise nekroinflamasyon, balonlaşma ve fibroziste belirgin düzelme gösterilmiştir. Hatta tedavi sonu yapılan biyopsilere göre hastaların %45'i NASH kriterlerini karşılamıyordu. Ancak 6 ay sonrasında transaminaz düzeylerinin tekrar eski değerlerine geldiği görüldü (41). Başka bir çalışmada da 63 NASH'li hastada bir yıl sonunda steatoz, balonlaşma, inflamasyon ve fibroziste belirgin düzelme gözlemlendi (49). Pioglitazon ile de yapılmış çalışmalarda hem biyokimyasal hem de histolojik iyileşme gösterilmiştir (48,8). TZD'lerle yapılan çalışmalarda bahsedilen olumlu etkiler gösterilmiş olmakla beraber uzun dönem sonuçları bilinmemektedir. Ayrıca diğer bir olumsuz yönü ilacın sıvı retansiyonu ve kilo artışı yapıyor olmasıdır. Bunun dışında son dönemde çıkan bir meta analizde, roziglitazonun diyabetik erkek hastalarda kardiyovasküler olay sıklığında artışa yol açtığı bildirilmiştir

(42). Hemen ardından yayınlanan bir meta analizde ise pioglitazonun kardiyovasküler olaylarda %20'lik risk azaltımı sağladığı gösterilmiştir (32). Görüldüğü üzere pioglitazon daha olumlu görünmekle birlikte bu yöndeki soru işaretlerini kaldırmak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **Anjiotensin reseptör blokerleri**

Obez farelerde bu grup ilaçlarla yapılmış bir çalışmada aminotransferazlarda düzelme, inflamatuvar sitokin ekspresyonunda azalma, stellat hücre aktivasyonunun azalması ile fibroziste düzelme gösterilmiştir (21). İnsan çalışmalarında da buna yakın sonuçlar elde edilmiştir (64,63).

#### **Orlistat**

Gastrik ve pankreatik lipazın reversible inhibitörüdür. NASH tedavisinde en çok çalışılan ilaçlardandır. Son dönemde yapılmış iki büyük çalışmada biyoşimik değerlerde, steatozda ve nekroinflamasyonda düzelme gösterilmiş ancak fibroziste gerileme gösterilememiştir (65,20).

#### **İncretinler**

Glukagon-like protein 1 reseptör agonisti olan bu ilaçlar son yıllarda özellikle tip 2 diyabet tedavisinde ön plana çıkmaya başlamışlardır. Gastrik boşalımı yavaşlatma, tokluk hissi yaratma, ılımlı bir kilo kaybına yol açma, insülin salınımını arttırma, uygunsuz glukagon salınımını baskılama gibi etkilere sahiptir. Tipik yan etkileri ise tedavinin başlangıcında olan ve doz titrasyonu ile azaltılabilen bulantıdır. Bu özelliğinin de kilo kaybında etkili olduğu ancak ilaç intoleransı yarattığı gözlenmektedir. Eksenatid ile diyabetik NASH'li erkek hastalarda yapılan çalışmada biyoşimik bulgular da ve steatozda düzelme gösterilmiştir (55).

#### **Rimonabant**

Endokannabinoid sistemin obezite ile ilişkisi gösterilmiştir. Kannabinoid-1 reseptör antagonisti olan rimonabant ile obez diyabetik ve nondiyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda lipid profilinde, bel çevresinde, insülin rezistansında ve adiponektin düzeylerinde belirgin düzelme gözlenmiştir. Ayrıca bu düzelenin, kilo kaybı ile beklenenden daha fazla olduğu ve bunun da ilacın periferik etkileri ile olabileceğini düşündürmektedir (51). Ancak son dönemde depresif yan etkilerin bildiriminin fazlalığı ilacın kullanımını kısıtlayabilir.

#### **Cerrahi yaklaşımlar**

Jejunioleal bypass ile yapılan çalışmalarda belirgin kilo kaybı sağlanmış olmasına rağmen steatozda artış gözlenmiştir. Gastrik band ve Roux-en-Y gastrik bypass yöntemleri ile yapılan çalışmalarda ise belirgin kilo kaybının yanında steatoz, enflamasyon ve fibroziste belirgin düzelme gösterilmiştir (36,11,16,24). Cerrahi modaliteler özellikle morbid obez hasta grubunda ve medikal tedavilere yeterli yanıt alınmadığı durumlarda oldukça iyi bir alternatif tedavi yöntemi olarak görülmektedirler.

#### **Sonuç**

Çağımızın getirdiği sedanter yaşam ve diyet alışkanlıklarımızdaki değişiklikler metabolik sendrom ve bunun hepatik komponenti olan NAFLD sıklığını belirgin olarak artırmış ve arttırmaya da devam etmektedir. Gelişiminde birçok faktör olmakla birlikte temel sorun insülin rezistansıdır. Patogenezin ilk adımını steatoz oluşumu, ikinci adımını ise tabloya inflamasyonun eklenmesi oluşturur. Halen neden bir kısım hastada inflamasyon ve fibrozise giderken bir kısmında steatoz aşamasında kaldığı net açıklanamamaktadır. Tanıda altın standart yöntem halen karaciğer biyopsisidir. Unutulmamalıdır ki steatozu olan

hastalarda transaminaz yüksekliğinin varlığı NASH tanısı koydurmaz. Radyolojik yöntemler steatoz varlığını belirlemede yeterli olsa da NASH ve fibrozis varlığını göstermede yetersiz kalmaktadırlar. Tedavide ilk akla gelmesi gereken yaşam tarzı değişiklikleridir. Fizik aktivitenin artırılması, ılımlı ölçüde kilo kaybı, kalori alımının azaltılması temel yaklaşımlardır. Medikal tedavide bazı ilaçların erken dönemde etkinlikleri gösterilmiş olmakla birlikte geç dönem sonuçları halen bilinmemektedir. Medikal tedavinin yeterli olmadığı, özellikle morbid obez hasta grubunda bariatrik cerrahi yaklaşımlar düşünülebilir. Ancak günümüzde NASH tedavisinde evrensel olarak kabul edilen bir tedavi modalitesi halen bulunmamaktadır.

#### **KAYNAKLAR**

1. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvester PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 96: 2711-2717, 2001.
2. Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 40: 34-38, 2006.
3. Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 99: 2365-2368, 2004.
4. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 30: 1356-1362, 1999.
5. Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF-kappa B in the immune system. *Annu Rev Immunol* 12: 141-179, 1994.
6. Barzilay N, Wang J, Massilon D, Vuguin P, Hawkins M, Rossetti L. Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances insulin action. *J Clin Invest* 100: 3105-3110, 1997.
7. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 31: 384, 1999.
8. Belfort R, Harrison SA, Brown K. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 355: 2297-307, 2006.
9. Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, LeClair P, Cobb J, Lambrecht RW, Banner BF. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 31: 421-429, 1999.
10. Brunt EM. Pathologist's point of view: Grading and staging the histologic lesions of nonalcoholic steatohepatitis. Do they tell us about the future? In: Tozun N, Avsar E, eds. *Non Alcoholic Fatty Liver Disease - EASL 2003 President's Premeeting Syllabus* 41-56, 2003.
11. Campbell JM, Hunt TK, Karam JH, Forsham PH. Jejunioleal bypass as a treatment of morbid obesity. *Arch Intern Med* 137: 602-610, 1977.
12. Curzio M, Esterbauer H, Dianzani MU. Chemotactic activity of hydroxyalkenals on rat neutrophils. *Int J Tissue React* 7: 137-142, 1985.
13. Day C, James O. Steatohepatitis: A tale of two "hits"? [editorial]. *Gastroenterology* 114: 842, 1998.

14. Day CP. Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 16: 663-678, 2002.
15. Deushi M, Nomura M, Kawakami A, Haraguchi M, Ito M, Okazaki M, Ishii H, Yoshida M. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese rat model of metabolic syndrome. *FEBS Lett* 581: 5664-5670, 2007.
16. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes Surg* 16: 1278-1286, 2006.
17. Federico A, Trappoliere M, Tuccillo C, de Sio I, Di Leva A, Del Vecchio Blanco C, Loguercio C. A new silybin-vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations. *Gut* 55:901-902, 2006.
18. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, Colombo M. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 56: 968-973, 2007.
19. Gómez-Domínguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteaegudo JA, García-Buey L, Moreno-Otero R. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemid, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 23: 1643-1647, 2006.
20. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* 49: 80-86, 2009.
21. Hirose A, Ono M, Saibara T, Nozaki Y, Masuda K, Yoshioka A, Takahashi M, Akisawa N, Iwasaki S, Oben JA, Onishi S. Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 45: 1375-1381, 2007.
22. Hortander JC, Kwo PY, Cummings OW, Koukoulis G. Atorvastatin for the treatment of NASH. *Gastroenterology* 120: 544, 2001.
23. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 95: 2409-2415, 1995.
24. Huang MA, Greenson JK, Chao C. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 100: 1072-1081, 2005.
25. Iijima H, Moriyasu F, Tsuchiya K, Suzuki S, Yoshida M, Shimizu M, Sasaki S, Nishiguchi S, Maeyama S. Decrease in accumulation of ultrasound contrast microbubbles in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 37: 722-730, 2007.
26. Karcaaltincaba M, Akhan O. Imaging of hepatic steatosis and fatty sparing. *Eur J Radiol* 61: 33-43, 2007.
27. Kim JK, Fillmore JJ, Chen Y, Yu C, Moore IK, Pypaert M, Lutz EP, Kako Y, Velez-Carrasco W, Goldberg IJ, Breslow JL, Shulman GI. Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci* 98: 7522-7527, 2001.
28. Kiyici M, Gulden M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G, Adim SB, Yerci O, Memik F. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 17: 713-718, 2003.
29. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, Rakela J, McGill DB. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 23: 1464-1467, 1996.
30. Lee KS, Buck M, Houglum K, Chojkier M. Activation of hepatic stellate cells by TGF alpha and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-myc expression. *J Clin Invest* 96: 2461-2468, 1995.
31. Letteron P, Fromenty B, Terris B, Degott C, Pessayre D. Acute and chronic hepatic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice. *J Hepatol* 24: 200-208, 1996.
32. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 298: 1180-1188, 2007.
33. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, Burgart L, Colin P. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 39: 770-778, 2004.
34. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 55: 434-438, 1980.
35. Maher JJ. Cytokines: Overview. *Semin Liv Dis* 19: 109-115, 1999.
36. Marubio AT Jr, Buchwald H, Schwartz MZ, Varco R. Hepatic lesions of central pericellular fibrosis in morbid obesity, and after jejunoileal bypass. *Am J Clin Pathol* 66: 684-691, 1976.
37. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 8: 521-533, 2004.
38. Nair S, Diehl AM, Perrillo RP. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis (NASH): efficacy and safety – a preliminary report. *Gastroenterology* 122: 4, 2002.
39. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 20: 23-28, 2004.
40. Neuschwander-Tetri BA. Fatty liver and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 23: 193-198, 2007.
41. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 38: 1008-1017, 2003.
42. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 356: 2457-2471, 2007.

43. Oh MK, Winn J, Poordad F. Diagnosis and Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 28: 503-522, 2008.
44. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, Masarone M, Vecchione R, Bruno S, Torella R, Persico M. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mod examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis* 38: 485-489, 2006.
45. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 99: 1408-1413, 1990.
46. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, Ha HK, Lee MG, Hwang S, Lee SG, Yu ES, Cho EY. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology* 239: 105-112, 2006.
47. Parola M, Pinzani M, Casini A, Albano E, Poli G, Gentilini A, Gentilini P, Dianzani MU. Stimulation of lipid peroxidation or 4-hydroxynonenal treatment increases procollagen alpha 1 (I) gene expression in human liver fat-storing cells. *Biochem Biophys Res Commun* 194: 1044-1050, 1993.
48. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, Doo E, Ghany M, Premkumar A, Park Y, Liang TJ, Yanovski JA, Kleiner DE, Hoofnagle JH. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 39: 188-196, 2004.
49. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, Podevin P, Lacorte JM, Bernhardt C, Bruckert E, Grimaldi A, Poynard T; LIDO Study Group. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: One-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 135: 100-110, 2008.
50. Satapathy SK, Sakhuja P, Malhotra V, Sharma BC, Sarin SK. Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 22: 634-638, 2007.
51. Scheen AJ. Cannabinoid-1 receptor antagonists in type-2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21: 535-553, 2007.
52. Schreuder TC, Verwer BJ, van Nieuwkerk CM, Mulder CJ. Nonalcoholic fatty liver disease: An overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 14: 2474-2486, 2008.
53. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, Hobbs HH, Dobbins RL. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: Prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288: 462-468, 2005.
54. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5: 1144-1146, 2007.
55. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, van Waesberghe JH, Diamant M, Heine RJ. Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis. *Liver Int* 26: 1015-1017, 2006.
56. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, et al. Therapeutic effects of restricted diet and Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, Yesilova Z, Gulsen M, Dagalp K. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 19: 537-544, 2004.
57. Wang RT, Koretz RL, Yee HF Jr. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review. *Am J Med* 115: 554-559, 2003.
58. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 12: 1106-1110, 1990.
59. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 48: 206-211, 2001.
60. Yakaryilmaz F, Guliter S, Savas B, Erdem O, Ersoy R, Erden E, Akyol G, Bozkaya H, Ozenirler exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 27: 103-107, 1997.
61. S. Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Intern Med J* 37: 229-35, 2007.
62. Yılmaz Y, Dolar E, Ulukaya E, Akgoz S, Keskin M, Kiyici M, Aker S, Yilmaztepe A, Gurel S, Gulden M, Nak SG. Soluble forms of extracellular cytochrome c may differentiate simple steatosis from nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 13: 837-844, 2007.
63. Yokohama S, Tokusashi Y, Nakamura K, Tamaki Y, Okamoto S, Okada M, Aso K, Hasegawa T, Aoshima M, Miyokawa N, Haneda M, Yoneda M. Inhibitory effect of angiotensin II receptor antagonist on hepatic stellate cell activation in non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 12: 322-6, 2006.
64. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, Okamoto S, Okada M, Aso K, Hasegawa T, Tokusashi Y, Miyokawa N, Nakamura K. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 40: 1222-1225, 2004.
65. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, Leshno M, Blendis L, Halpern Z, Oren R. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 639-644, 2006.