

Yağlı Karaciğer Hastalığı: Yeni Terminolojilerin Anlaşılması ve Klinik Yönetim

Fatty Liver Disease: Understanding the New Terminology and Clinical Management

☉ Suna YAPALI¹, ☉ Beyza ÇİÇEK²

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Özet • Haziran 2023'te yağlı karaciğer hastalığında yeni tanımlamalar ve terminoloji Uluslararası Karaciğer Dernekleri'nden oluşan uzmanların uzlaşısı raporu ile bildirildi. Yağlı karaciğer hastalığı yerine 4 alt kategoriyi içeren kapsayıcı bir terim olan 'steatotik karaciğer hastalığı' tanımlandı. 'Metabolik disfonksiyon ile ilişkili karaciğer hastalığı'; hepatik steatoz ve en az bir kardiyometabolik risk faktörünün varlığı olarak tanımlanan alkol dışı yağlı karaciğer hastalığının yerini aldı. 'Metabolik disfonksiyon ile ilişkili steatohepatit', alkol dışı steatohepatitin yerini aldı. Alkol alım derecesine göre yeni bir met-al-koik karaciğer hastalığı kategorisi (metabolik disfonksiyon ile ilişkili karaciğer ve artan alkol alımı) tanımlandı. Metabolik risk faktörleri ve steatozu olmayan hastalar kriptojenik olarak sınıflandırıldı. Terminolojideki bu rasyonel değişikliğin amacı, hastalık farkındalığını artırmak, hastaların damgalanmasını azaltmak ve yağlı karaciğer hastalığında biyobelirteç ve ilaç gelişimini hızlandırmaktır. Bu derleme yazısında yeni terminoloji ve tanımlardaki değişikliğin gerekçeleri ele alınacaktır. Daha sonra yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların klinik yönetimi, mevcut terminoloji ve klinik uygulama kılavuzları ışığında özetlenecektir.

Anahtar kelimeler: Steatotik karaciğer hastalığı, SLD, MASLD, Met-ALD, klinik yaklaşım, yağlı karaciğer hastalığı

Abstract • Multinational liver societies have developed and announced the new nomenclature for fatty liver disease in June 2023. Steatotic liver disease was identified as an overarching term which included 4 subcategories and replaced the term for fatty liver disease. Metabolic dysfunction-associated liver disease (MASLD) replaced nonalcoholic fatty liver disease which was defined as having hepatic steatosis and at least one cardiometabolic risk factor. Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis replaced nonalcoholic steatohepatitis. A new category met-alcoholic liver disease (Metabolic dysfunction-associated liver disease and increased alcohol intake) was defined according to the degree of alcohol intake. The patients without metabolic risk factors and steatosis were classified as cryptogenic. The aim of this rational change in the terminology is to increase disease awareness, reduce stigmatizing patients and enhance biomarker and drug development in fatty liver disease. In this review article, the rationale for the change in new terminology and definitions will be discussed. The clinical management of patients with fatty liver disease will then be summarized in the light of current nomenclature and clinical practice guidelines.

Key words: Steatotic liver disease, SLD, MASLD; Met-ALD, management, fatty liver disease

GİRİŞ

Yaşam tarzı ve beslenme bozukluklarına bağlı tip 2 diyabet, obezite ve metabolik sendrom sıklığında artış ile beraber yağ-

lı karaciğer hastalığı günümüzde önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Dünya nüfusunun yaklaşık %20-30'unda

İletişim: Suna YAPALI • Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul • E-mail: sunayapali@gmail.com
• Yapalı S, Çiçek B • Fatty Liver Disease: Understanding the New Terminology and Clinical Management • The Turkish Journal of Current Gastroenterology 2023;25:133-144.

görülmekte olan alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) insidansı hızla artmaktadır ve 2030 yılında siroz ve karaciğer naklinin en sık sebebi olması beklenmektedir (1). Ülkemizde NAFLD prevalansı, %48.3'tür ve vücut kitle indeksi ≥ 25 kg/m² olan bireylerde bu oran %63'e kadar yükselmektedir (2). Diyabetik ve obez bireylerde sıklığı daha yüksektir (3). Hepatosteatoz, ilerleyen dönemde inflamasyonla seyreden steatohepatite ve devamında karaciğerde fibroze neden olarak siroza ve hepatoselüler kansere (HSK) kadar ilerleyebilen geniş bir hastalık spektrumunun başlangıcıdır. Sıklıkla asemptomatik seyretmesinden dolayı hastalığın teşhisi ve önemi genellikle karaciğer hasarı oluşuktan sonra olmaktadır. Temmuz 2023'te, Uluslararası Karaciğer Dernekleri'nin uzlaşısı ile 'steatotik karaciğer hastalığı (SLD)' ana başlığı altında terminoloji ve tanı kriterleri revize edilmiş, alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ismi 'alkol dışı' ve 'yağlı' terimlerinin patofizyolojiyi tam olarak yansıtmamasından dolayı 'metabolik ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD)' olarak değiştirilmiştir (4). MASLD ise histolojik bulgular ve alkol alım miktarına göre alt kategorilere ayrılmıştır. Ayrıca; spesifik etiyolojilere bağlı ve kriptojenik SLD tanımlamaları yapılmıştır. Bu derlemede yağlı karaciğer hastalığında yeni tanımlamalar özetlenerek, hastalığın patofizyolojisi ve hasta yönetimi vurgulanacaktır.

TERMİNOLOJİ

NAFLD; alkol kullanımı ile ilişkisiz olarak karaciğerde anormal derecede yağ birikimi ile karakterize olan bir hastalıktır. NAFLD tanısı için aşağıdaki şartların bir arada bulunması gerekir.

1. Karaciğer yağlanması aşağıdaki yöntemlerden biriyle gösterilmiş olmalıdır:
 - a. Radyolojik olarak abdominal ultrasonografide herhangi bir derecede yağlanma görülmesi ya da başka bir görüntüleme yönteminde belirlenen eşik değerin üzerinde yağlanma saptanmış olması,
 - b. Karaciğer biyopsisinde histolojik olarak hepatositlerin %5'ten fazlasında yağlanma bulunması.
2. Belirlenen sınırların (kadınlarda 20 gr/gün, erkeklerde 30 gr/gün) üzerinde alkol kullanımı olmaması.
3. Sekonder karaciğer yağlanmasına yol açabilecek nedenler

veya eşlik edebilecek diğer kronik karaciğer hastalıklarının bulunmaması.

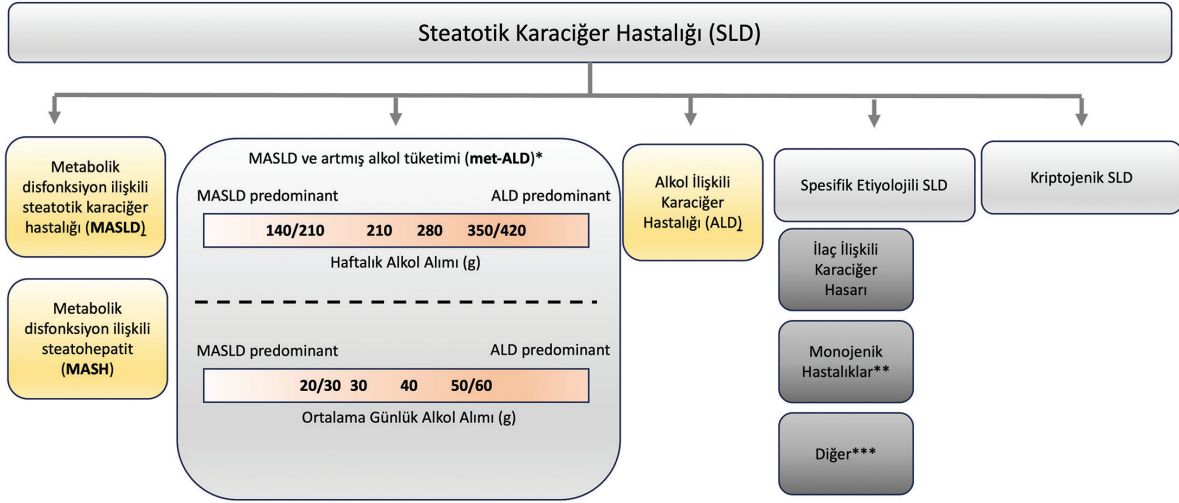
Alkol dışı steatohepatit (NASH) ise histolojik bir tanıdır ve karaciğer biyopsisi ile tanımlanan hastalar dışında kullanılmamalıdır (5).

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı tanımlamasındaki "alkol dışı" ve "yağlı" terimlerinin diyabetik hastalar ve belirlenen eşik değerlerden daha fazla alkol tüketen hastalar gibi risk altındaki olguların mevcut tanımlamalar ile yeterli tanı kriterlerini karşılamayıp, klinik çalışmaların dışında bırakılması ve tedavi için göz önünde bulundurulmaması nedeniyle 2020 yılında 22 farklı ülkeden uzmanların görüş birliğiyle NAFLD isminin "metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı [metabolic associated fatty liver disease (MAFLD)]" olarak değiştirilmesi önerilmiştir (6,7). Bu tanıma göre; görüntüleme yöntemleri ve/veya karaciğer biyopsisi ile hepatositlerde anormal yağ birikimi (hepatosteatoz) saptanan hastalarda aşağıda yer alan kriterlerden en az birinin olması;

- Kilolu olmak ya da obezite,
- Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM)
- Metabolik disfonksiyon kriterlerinden en az ikisinin olmasıyla MAFLD tanısı konulmaktadır.

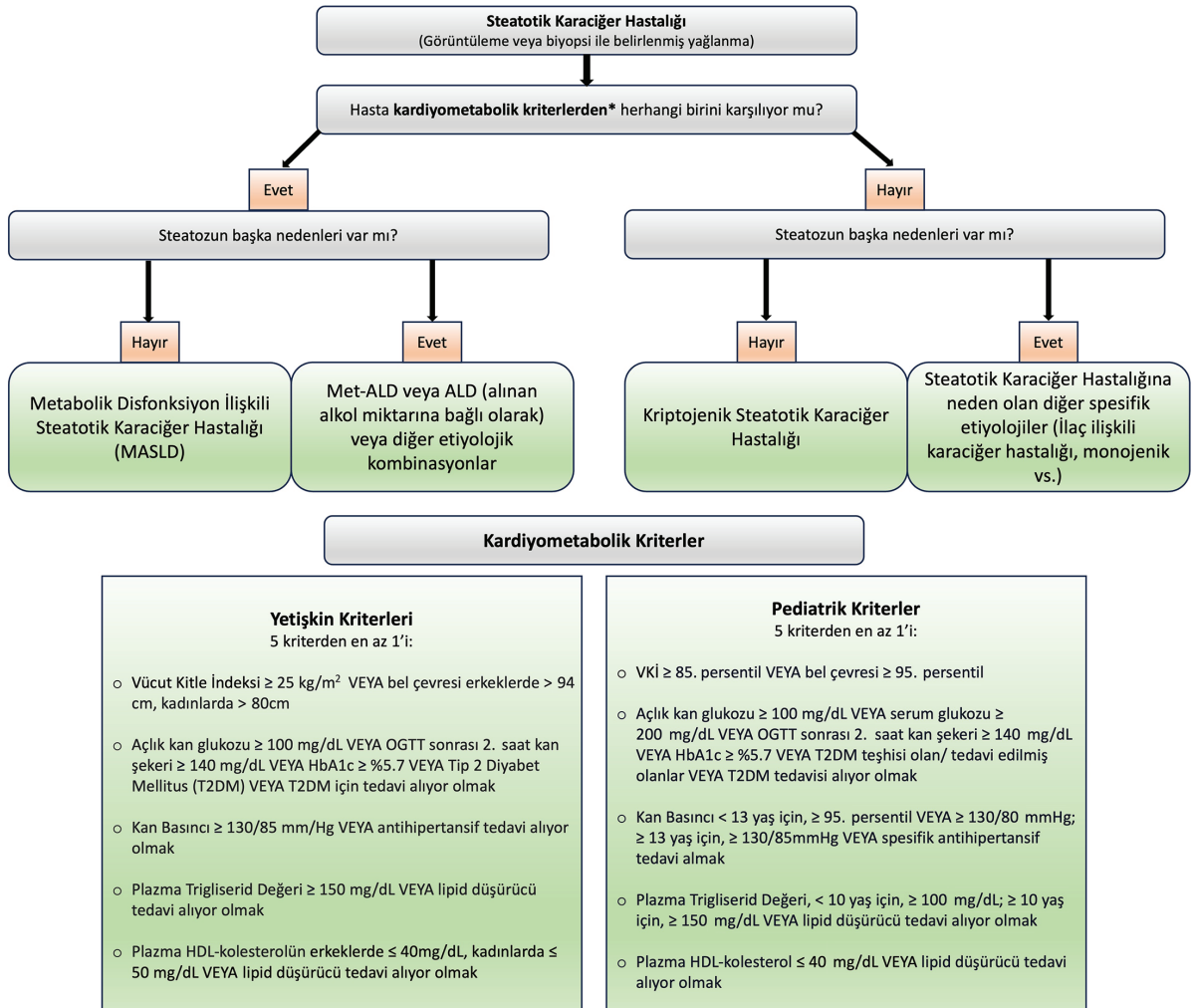
Bu terminoloji alkol alım miktarı ve şekline bakılmaksızın yağlı karaciğeri olan hastaları içermekteydi. MAFLD terminolojisinde, etiyojilerin karıştırılması, birçok kişi tarafından damgalayıcı olarak değerlendirilen "yağlı" teriminin sürekli kullanılması ve iki metabolik risk faktörü olan bireylerle sınırlandırılması ve daha liberal alkol kullanımına izin verilmesi konusunda endişeleri dile getirdi (8,9). Özellikle biyobelirteç ve tedavilerin gelişimi açısından tanı kriterlerindeki değişikliklerin potansiyel olumsuz etkisi olabileceği düşünüldü (6,9).

Temmuz 2023'te Delphi çalışma paneli mevcut terminolojideki sorunları, steatohepatit tanımının önemi, alkolün rolünün nasıl hesaba katılacağı, isim değişikliğinin hastalık farkındalığını, klinik çalışmaları nasıl etkileyeceği ve terminoloji değişikliğinin heterojenliği azaltarak gelecekte tedavilerde ilerlemeye olanak sağlayacağı görüşüyle yeni terminolojiyi yayınlamıştır (Şekil 1). Yeni tanımlamada özellikle 'alkol dışı' terimi gibi dışlama kriteri yerine belirleyici kriterler tercih edilmesi önerilmiştir (Şekil 2).



SLD ve ALT Kategorilerine İlişkin Şema: *Haftalık alım miktarı 140–350 gr (kadın), 210–420 gr (erkek) (günlük ortalama 20–50 gr (kadın), 30–60 gr (erkek)). **Örneğin, Lizozomal asit lipaz eksikliği (LALD), Wilson hastalığı, hipobetalipoproteinemi, konjenital metabolizma hastalıkları. ***Örneğin. HCV, yetersiz beslenme, çölyak hastalığı, insan bağışıklık yetersizliği virüsü (HIV).

Şekil 1. Steatotik karaciğer hastalıklarının sınıflandırması.



Şekil 2. Steatotik karaciğer hastalarında tanısal yaklaşım ve kardiyometabolik kriterler.

Steatotik karaciğer hastalığı (SLD): birçok etiyolojik faktöre bağlı histolojik veya görüntüleme ile tanı konmuş yağlı karaciğer hastalığı olarak tanımlanmıştır.

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD): hepatik steatoz ve en az bir kardiyometabolik risk faktörünün olması gereklidir ve hepatik steatozun diğer nedenleri dışlanmalıdır. Önceki NAFLD tanımının yerini almıştır.

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH): MASLD ve steatohepatiti olan hastalar, önceki NASH tanımının karşılığı olarak belirlenmiştir.

MASLD ve artmış alkol tüketimi (met-ALD): kadınlarda haftalık 140-350 gr (ortalama günlük 20-50 gr), erkeklerde haftalık 210-420 gr (ortalama günlük 30-60 gr) alkol tüketimi olan hastalar için tanımlanmıştır. Alkol ilişkili karaciğer hastalığı (ALD) hastalarında da kardiyometabolik risk faktörleri bulunabilir, met-ALD, ALD ve kardiyometabolik risk faktörleri birlikteliği alkol miktarına göre belirlenir. Bu yeni bir tanımlamadır.

Alkol ilişkili karaciğer hastalığı (ALD): alkol alım süresi ve miktarı ile ilişkili olarak karaciğer yağlanması ile başlar ve alkol ilişkili hepatite, siroza progrese olabilir.

Spesifik etiyolojilere bağlı SLD: lizozomal asit lipaz eksikliği (LALD), Wilson hastalığı, hipobetalipoproteinemi, konjenital metabolizma hastalıkları, hepatit C, yetersiz beslenme, çölyak hastalığı, insan bağışıklık yetersizliği virüsü (HIV).

Kritojenik SLD: metabolik risk faktörü ve/veya etiyolojik neden olmayan hasta gruplarını kapsar.

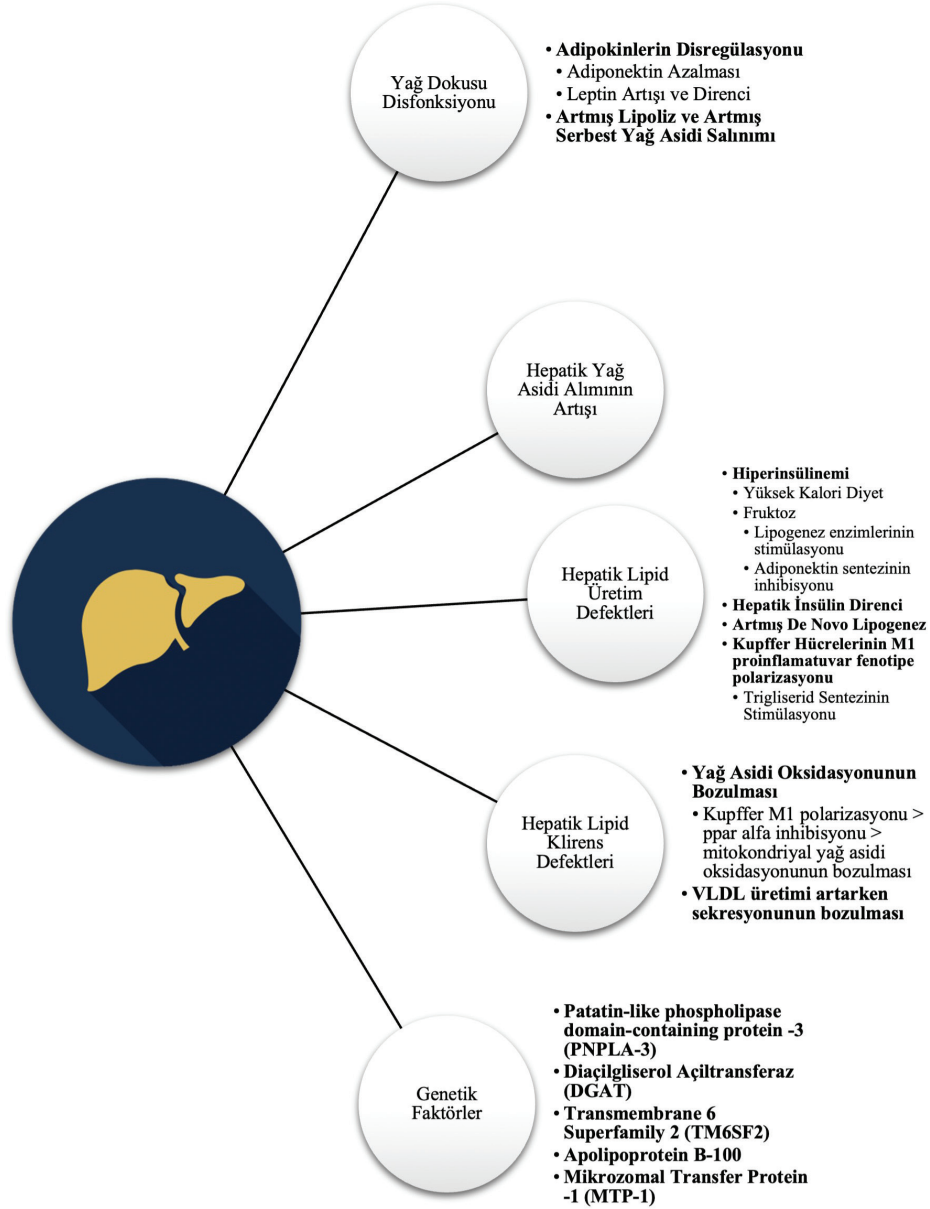
Bu terminolojinin değişiminde Delphi panelindeki uzlaş grubunda 56 ülkeden 236 panelist; 4 online anket ve 2 hibrit toplantı sonrasında panelistlerin %74'ü isim değişikliği gerekliliğini onaylamıştır. Yeni terminoloji ve tanısal kriterlerin damgalayıcı olmadığı, hastalık farkındalığını ve tanı kolaylığını sağlayacağı ön görülmüştür. Bu terminolojinin yayınlanması sonrasında, aile hekimi, iç hastalıkları, gastroenteroloji ve hepatoloji uzmanları tarafından yıllardır kullanılan terminolojinin değiştirilip, 'steatotik' teriminin kullanılmasının hastalar açısından anlaşılmasının zor olmasına, hastalık farkındalığı ve klinik yönetim açısından fayda sağlamayacağına dair pek çok eleştiri olmuştur. Ayrıca alkol kullanım miktarı belirlenmiş, ancak süresi belirlenmemiştir. Alkolü bırakan hastalarda,

geçirilen alkolsüz süre hakkında bir tanımlama yapılmamıştır. Normal kilolu yani lean NAFLD hastaları bu sınıflamada, kardiyometabolik risk faktörleri varlığında MASLD olarak kategorize edilecektir. Mevcut çalışmalar önceki terminolojiye göre yapılmış olduğundan, yeni tanımlamaların biyobelirteç ve yeni tedavilerin geliştirilmesi açısından avantaj ya da dezavantajlarını gelecekteki çalışmalar belirleyecektir.

YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI'NIN PATOFİZYOLOJİSİ

Hepatosteatoz, hepatositlerde trigliserid birikimi ile karakterizedir ve lipid alımı ve de novo lipogenez ile mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır. Hepatosteatoza inflamasyonun eşlik etmesiyle gelişen steatohepatitte, hepatositlerde balonlaşma, lobüler inflamasyon ve çeşitli derecelerde fibrozis görülebilir. Yağlanma ile doku hasarı gelişirken; insülin direnci ile yağ asidi metabolizmasındaki defektlerin yanı sıra genetik ve epigenetik faktörlerin etkilediği farklı yollar vardır.

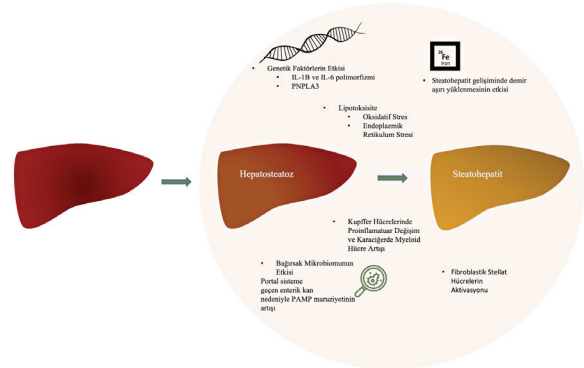
Diyet ve endojen yağlardan kaynaklı hepatositlere gelen yağ asidi miktarının artışı, yağ asidi oksidasyonunun bozulması, lipidlerin hepatosit dışına taşınmasındaki yetersizlik ile lipid sentezi ve eliminasyonu arasındaki denge bozulur. Metabolik bozuklukların gelişiminde adipoz doku disfonksiyonu, merkezi bir role sahiptir. Kilo fazlalığında artan serbest yağ asitleri, makrofaj aktivasyonuna sebep olarak periferik insülin direnci gelişimini ve Toll-like reseptörlerin bir ligandı gibi davranarak sitokin üretiminin tetiklediği inflamasyonun başlaması ile yağlı karaciğer gelişimine zemin hazırlar (10). Ayrıca anti-inflamatuvar ve insülin duyarlılığını artırıcı etkilere sahip, yağ asidi oksidasyonunu düzenleyerek lipid birikimini azaltan adiponektin, hepatosteatozda azalır (11). Hepatosteatozda rol alan ve iştah ile enerji tüketimini düzenleyen bir diğer adipokin olan leptin, obez kişilerde artar (12). Yüksek kalorili diyetle bağlı hiperinsülinemide, hepatik insülin direncinin oluşması ile insülinin glukoneogenezi azaltıcı etkisi bozulurken, lipidler üzerindeki etkisi devam eder ve de novo lipid sentezi olur. Fruktoz, lipogenez enzimlerini aktive ederek lipid sentezini artırır ve adiponektini inhibe eder. Hepatik makrofajların, pro-inflamatuvar M1 fenotipine polarizasyonunu, trigliserid sentezini aktive ederek başlangıçta steatozun oluşmasına neden olurken interlökin 1 beta (IL-1beta), tü-



Şekil 3. Hepatosteatoz patogenezinde rol alan faktörler.

mör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), interlökin-6 (IL-6), interlökin-12 (IL-12) gibi sitokinlerin salınımını ile inflamasyonun ilerleyerek yağlanma ve fibrozis gelişimini uyarır (13).

Patatin benzeri fosfolipaz domain-taşıyan protein-3 (PNPLA-3), diaçilgliserol açıl transferaz (DGAT), transmembran-6-süper ailesi-2 (TM6SF2), apolipoprotein B-100, mikrozomal transfer protein-1 (MTP-1) hepatosteatoz gelişiminde etkili olan genetik faktörlerdir (13).



Şekil 4. Steatohepatit patofizyolojisi

YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE KARDİYOMETABOLİK BOZUKLUKLAR

Tip 2 DM (T2DM), metabolik sendrom, hipertansiyon, dislipidemi/hiperlipidemi ve hiperürisemi, NAFLD ile ilişkili hastalıklardır (14,15). NASH varlığı, T2DM riskini 2-5 kat, kardiyovasküler hastalık riskini ise 2-3 kat arttırmaktadır (14,16). İnsülin direnci (IR), eşlik eden hastalıklar ve NAFLD'da en önemli sorumlu mekanizmadır. NASH ve T2DM birlikteliğinde, siroz ve HSK gelişme riski 2-4 kat artmaktadır (14-16). Kronik karaciğer hastalığına bağlı ölüm riski, T2DM hastalarında, diyabetik olmayanlara göre yaklaşık 3 kat daha yüksektir (17). Bu nedenle kılavuzlar; obezite, insülin direnci ve/veya metabolik sendrom hastalarının NAFLD açısından taranmasını, prediyabet veya T2DM olan hastaların da 6-12 ayda bir NAFLD açısından değerlendirilmesini önermektedir (5).

Diyabet, hipertansiyon, dislipidemi gibi konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörlerinin yanı sıra NAFLD'a eşlik eden hiperürisemi, hipoadiponektinemi, proinflamatuvar sitokinler gibi ikincil risk faktörleri de NAFLD'da kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (18). Karaciğer ilişkili mortalitenin yanı sıra NAFLD hastalarında kardiyovasküler hastalık ve kardiyak nedenli ölüm riskinin genel popülasyona göre 2 kat arttığı bildirilmiştir (19). Ülkemiz NAFLD kılavuzunda; erişkin NAFLD hastalarında, yaş, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)-kolesterol, diyabet varlığı, sigara kullanımı, kan basıncı gibi faktörlerden yola çıkılarak 10 yıllık kardiyovasküler riskin hesaplandığı "SCORE kardiyovasküler risk skoru" gibi risk belirleme sistemleri ile kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesi önerilmektedir. Kardiyovasküler riski düşük-orta seviyede olan hastalarda koroner kalsiyum skorlaması ya da karotis/femoral arter plak yükünün değerlendirilmesi önerilmektedir. Semptomatik hastalarda ise detaylı kardiyolojik inceleme önerilmektedir. Metabolik sendrom ve/veya kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda NAFLD araştırılması ihmal edilmemelidir.

NAFLD hastalarında plazma lipid bozuklukları görülme sıklığı 2 kat daha fazladır, ayrıca serum lipid alt fraksiyonları daha aterosjeniktir, bu nedenle dislipideminin etkin yönetimi önemlidir. Statin kullanımı karaciğer hastalığının progresyonunu ve kardiyovasküler riskleri azaltmada kompanse sirotik

hastalar da dahil olmak üzere güvenlidir. Dekompanse hastalarda veriler kısıtlı olmakla birlikte, yakın takip ile kullanılabilir (20).

NORMAL KİLOLU NAFLD (LEAN NAFLD)

NAFLD obezite ile ilişkili olmakla beraber, normal kilolu [vücut kitle indeksi (VKİ) < 25 kg/m² veya Asya'lılarda < 23 kg/m²] bireylerde de görülebilir. İlk olarak Asya toplumunda tanımlanmış olan "normal kilolu/obez olmayan", "lean NAFLD", diğer etnik gruplarda da saptanmıştır. Lean NAFLD, sistemik obezite yerine visseral obeziteyi yansıtmaktadır. Yirmi dört ülkeden, 91 çalışmanın sistematik derleme ve metanalizinde; lean-NAFLD prevalansı genel popülasyonda %5.1 ve NAFLD popülasyonunda %19 olarak bildirilmiştir (21). Normal kilolu bireylerde NAFLD prevalansı %10.6, NAFLD insidansı ise 23.2/1000 kişi-yıl (%95 CI 7.3-48.0) olarak bildirilmiştir (21). Ayrıca; normal kilolu hastalarda uzun dönem takipte önemli oranda karaciğer ve karaciğer-dışı komorbiditelerin geliştiği ve NAFLD'ın normal kilolu hastalarda progresif bir seyir gösterebileceği bildirilmiştir (21). Ülkemizde NAFLD hastalarında yapılan iki ayrı çalışmada, normal kiloluların oranı %6.4 ve %7.6 olarak bulunmuştur (22,23). Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ise NASH saptananların %4.3'ünün normal kilolu olduğu görülmüştür (24). Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, normal kilolu NAFLD olgularında, insülin direnci, metabolik komorbiditeler ve visseral adipozite daha sıktır ve kas kitlesi azalmıştır (25). Alkol tüketimi ve bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler de normal kilolu bireylerde NAFLD gelişimine katkıda bulunmaktadır (26,27).

Genetik faktörlerin de bu popülasyonda önemli katkısı olmaktadır. Lean-NAFLD, Asyalı veya Hispaniklerde daha fazla görülür ve bu popülasyonda PNPLA3 I148M polimorfizmi prevalansının yüksek olması ile ilişkisi bildirilmiştir (28). Ayrıca, NASH ve fibrozise yatkınlığı arttıran TM6SF2 genindeki değişiklikler obez ve aşırı kilolu bireylere kıyasla normal kilolu bireylerde daha sık bildirilmiştir (29). Lipodistrofi, lizozomal asit lipaz eksikliği, hipolipoproteinemi gibi nadir genetik durumlar da bazı hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Normal kilolu NAFLD hastalarının yönetimi daha zor olmakla birlikte diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliklerinin obez NAFLD'li hastalara benzer oranlarda etkili olduğu gösterilmiştir (26).

YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA KLİNİK YAKLAŞIM

Yağlı karaciğer hastalığı, sıklıkla görüntüleme yöntemleri ya da artmış aminotransferaz enzimleri ile tanınır. Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği (AASLD) kılavuzunda NAFLD'da normal alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinin erkeklerde: 29-33 U/L, kadınlarda: 19-25 U/L olarak değerlendirilmesini önermektedir (20).

NAFLD hastasının ilk değerlendirmesinde;

- Metabolik komorbiditeler taranmalı
- Alkol alımı sorgulanmalı
- İlaç öyküsü sorgulanmalı (amiodaron, 5-fluorourasil, irinotekan, tamoksifen, metotreksat, kortikosteroid gibi steatoz ve fibrozise neden olan ilaçlar sorgulanmalıdır.)
- Fizik muayenede insülin direnci ya da kronik karaciğer hastalığının fizik muayene bulguları aranmalı
 - Çoğunluğu asemptomatik olan NAFLD hastalarında, yorgunluk, sağ üst kadranda dolgunluk ve ağrı, bulanıklı gibi özgün olmayan semptomlar olabilir ancak bu semptomlar klinik açıdan yetersizdir. Fizik muayenede, hepatomegali en sık rastlanan bulgu iken, hastaların çoğunda metabolik sendrom bulgularına rastlanabilir. Steatohepatite bağlı siroz gelişen hastalarda; asit, splenomegali, palmar eritem, abdominal kolateraller, sarılık gibi bulgular görülebilir.
- Laboratuvar incelemelerinde; insülin direnci, açlık kan glukozu, hemoglobin A1C, lipid profili, hepatit ve HIV serolojisi, seruloplazmin, transferrin saturasyonu, alfa-1 antitripsin, çölyak serolojisi gibi karaciğer enzim yüksekliğine yol açabilecek diğer etiyojiler ekarte edilmelidir (Tablo 1).
- Klinik prezentasyonun metabolik komorbiditeler ile ilişkili olmadığı durumlarda, steatoz veya steatohepatitin nadir sebepleri olan 'hipobetalipoproteinemi, lizozomal asit lipaz eksikliği, besin eksiklikleri (örn. Karnitin, kolin), Wilson hastalığı, çölyak hastalığı araştırılmalıdır.

Laboratuvar Bulguları

Karaciğer yağlanması, serum aminotransferaz yüksekliğinin en sık nedenidir (30). Aminotransferazlar, normalin üst sı-

Tablo 1. Hepatosteatoza neden olan sekonder faktörler

Alkole bağlı karaciğer hastalığı
<ul style="list-style-type: none"> • Rehberlere göre belirlenen alkol tüketimi, erkekler için 30 gr/gün, kadınlarda 20 gr/gün. • Bu şekilde tüketim en az 2 yıl boyunca devam etmeli. • Standart bir alkollü içecek en az 14 gr alkol içermektedir.
Hepatit B, hepatit C (özellikle genotip 3 alt tipi yağlanma ile seyredilebilir)
Wilson hastalığı, hemokromatozis, çölyak hastalığı
Lipodistrofiler
Açlık
Parenteral nutrisyon
Abetalipoproteinemi
İlaçlar;
<ul style="list-style-type: none"> • Amiodaron, metotreksat, tamoksifen, glukokortikoidler, valproat, HIV'de kullanılan antiretroviral ajanlar
Reye sendromu
Gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı
HELLP Sendromu (hemolitik anemi, artmış karaciğer enzimleri ve trombositopeni)
Doğumsal metabolizma hastalıkları
<ul style="list-style-type: none"> • LCAT (Lesitin kolesterol asetil transferaz) eksikliği, kolesterol ester depo hastalığı, Wolman hastalığı

nırının 1-4 katı kadar yükselebildiği gibi hastaların %70'inde normal aralıkta da saptanabilir (31). Serum aminotransferazları [alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST)] inflamasyon ve steatoz ile ilişkilidir. Ancak korelasyonlar hastalığın şiddeti ile ilişkili görünmekle beraber, fibrozisin derecesini göstermemektedir (32). Ayrıca takip ve tedavi çalışmalarında aminotransferazlardaki düzelmeye ile NAFLD aktivite skoru (NAS) veya NASH düzelmesi arasında ilişki gösterilememiştir. AST/ALT oranı NAFLD'da genellikle < 1'dir. ALT için belirlenen yeni eşik değerlerinin (kadınlarda < 19 U/L, erkeklerde < 30 U/L) negatif prediktif değerinin daha yüksek olması nedeniyle steatohepatit ekartasyonu için kullanılabilirliği yönünde öneriler vardır.

Yağlı karaciğer hastalığında laboratuvar testleri ile hastalığın fibrozise ilerleyişinin tespit edilmesi ve yeni biyobelirteçlerin bulunması için pek çok çalışma yürütülmektedir. Erken dönem NASH hastalarında adiponektin değerinin 4.0 µg/mL'den düşük olması %68 sensitiviteye ve %79 spesifiteye sahip olduğu bulunmuştur, ancak fibrozis ile arasındaki ilişki bilinmemektedir (33). Yüksek sensitif C-reaktif protein (hs-CRP) değeri NASH hastalarında anlamlı artış göstermek-

tedir. FibroScan'de elastografinin ≥ 7.2 kPa değerinin; artmış IL-6 ve düşük matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) konsantrasyonları ile korelasyonu olduğu görülmüştür (32).

Hepatostatozu ve Fibrozisi Belirlemede Non-İnvaziv Skorlamalar

Karaciğer yağlanması ve fibrozis için biyopsi altın standart olsa da klinik uygulanabilirliği açısından dezavantajlar olması ve uzun dönem takipte kullanışlı bir yöntem olmaması, yeni testlerin arayışını tetiklemiştir. Serum biyobelirteçlerinin ölçümü olan "biyolojik yaklaşım" ve direkt karaciğerdeki sertleşmenin ölçülmesini hedef alan "fiziksel yaklaşım" şeklinde iki yaklaşım oluşmuştur. Serum biyobelirteçleri, kolay uygulanabilir ve ulaşılabilir olması nedeniyle avantajlı olsa bile karaciğere özgün değillerdir. Fibrozis varlığı ve yokluğu için yol gösterici olabilir ancak orta dereceli fibrozisi tespit etmekte zayıf kalmaktadırlar. Ayrıca belirli laboratuvar parametrelerinden temel alan bu klinik skorlamaları değerlendirirken; var olan klinik durumda test sonuçlarını yanlış pozitif ya da negatif çıkartabilecek etkenler göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin; bir akut hepatit hastasında AST ve ALT değerlerini içeren Fibrozis 4 Skoru (FIB-4) ve aspartat transaminazın platelete oranı (APRI) gibi skorlamalar doğru sonuç vermeyecektir. Elastografi gibi fiziksel metodlar olsa da serum biyobelirteçleri herkese uygulanabilir ve güvenilir sonuçlar alınabilir olması ile bir tercih sebebi olmaktadır.

• FIB-4 Skoru

Yaş, AST, ALT ve trombosit sayısı ile hesaplanan FIB-4 skoru, ilk olarak hepatit C virüs (HCV) ve HIV ko-enfeksiyonu olan hastalarda ileri fibrozisi değerlendirmek için geliştirilmiştir. Sınır değeri 2.67 alındığında pozitif tahmin değeri (PPV) %80, negatif tahmin değeri (NPV) %83 olan FIB-4 skorunun yağlı karaciğer hastalığında ileri fibrozis tanısının dışlanması açısından kullanılabileceği gösterilmiştir ve yüksek NPV değerleri, FIB-4 skorunun ilk basamak tarama testi olarak kullanılabilmesini sağlamaktadır (34). FIB-4 skoru, aynı zamanda hastalık monitörizasyonu ve prognozun belirlenmesi için de kullanılabilir (35). Ancak yaş ve T2DM gibi faktörler tanılabilirliğin düşmesine neden olduğundan NAFLD Fibrozis Skoru ve FIB-4 gibi pratikte kullanılan testlerin 35-65 yaş aralığında hastalarda kullanılması önerilmektedir.

• APRI Skoru

Laboratuvar temelli skorlamalarda geçerliliği gösterilmiş en

sık kullanılan testlerden biridir. Öncelikle HCV hastalarında fibrozis progresyonunu değerlendirmede kullanılan skorlamasının akabinde NAFLD hastalarında da geçerliliği gösterilmiştir. APRI için sınır değeri 0.5 alındığında, F0-F1 fibrozisi F2-F3 fibrozisten ayırt etmede duyarlılığı %85, özgüllüğü %71'dir (36).

• Geliştirilmiş Karaciğer Fibrozu Skoru [(ELF) Enhanced Liver Fibrosis], Fibrotest, Fibrometer

Fibrozis gelişimini tespit etmek için kompleks kan elemanlarından oluşan patentli testler oluşturulmuştur. Pahalı olmaları nedeniyle klinik kullanımı kısıtlı olmakla birlikte Fibrotest (AUROC: 0.88), Fibrometer (AUROC: 0.94) ve ELF skoru, ileri fibrozisi görmede oldukça başarılı testlerdir. ELF skorunun fibrozisi dışlamak için %90 duyarlılık ve %92 negatif tahmin değeri gösterilmiş ve karaciğer fibrozisini ve progresyonunu monitörize etmek için klinikte bir yer edinmiştir (37). Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü [National Institute for Clinical Excellence (NICE)] kılavuzunda, ELF skorunun, yağlı karaciğer hastalarında ileri fibrozisin taramasında kullanılması önerilmektedir. Eşik değeri 10.51'den fazla olan hastaların ileri inceleme, yakın takip ve medikal tedavi açısından değerlendirilmek üzere bir uzmana yönlendirilmesi, ELF skoru bu değer altındaki hastaların ise 3 yılda bir tekrar değerlendirilmesi önerilmiştir (38).

NAFLD Tanısında Radyolojik Yöntemler

Ultrasonografi (USG)

NAFLD şüphesi olan ya da rastlantısal serum aminotransferaz yüksekliği tespit edilen hastaları değerlendirmek için ilk ve en sık kullanılan görüntüleme tekniği olan USG, hepatomegaliyi, karaciğerdeki ekojenite artışı ve vasküler küntleşmeyi gösterir. Ucuz ve ulaşılabilir bir teknik olması, radyasyon maruziyetinin olmaması, tercih sebebidir. Kısıtlılıkları; karaciğerdeki yağ birikim miktarını belirleyememesi, operatör bağımlı olması, obez hastalarda duyarlılığın düşük olmasıdır.

Vibrasyon Kontrollü Transient Elastografi (FibroScan-VCTE)

Ultrasonografi temelli bir teknolojiyle yumuşak dokuların elastisitesini kantitatif ölçen elastografide, fibrozis derecesi "kilopascal (kPa)", hepatosteatoz derecesi "controlled attenuation parameter (CAP)" değeri ile ifade edilir. Elastografinin asitli hastalarda, gebelerde ve kalp pili gibi implante

medikal cihaz taşıyanlarda kullanılması önerilmez. Aşırı kilolu bireylerde deri altı yağ dokusu, dalga hızını etkileyebileceğinden doğru sonuç vermeyebilir. Vibrasyon kontrollü transient elastografi (VCTE), invaziv bir yöntem olmaması, hasta konforu, klinikte uygulama kolaylığı sayesinde NAFLD, NASH hastalarının takibinde yol gösterici önemli bir yöntemdir.

• Manyetik Rezonans Elastografi ve Manyetik Rezonans Proton Dansite Yağ Fraksiyonu

Manyetik rezonans elastografi (MRE) ve manyetik rezonans proton dansite yağ fraksiyonu (MR-PDFF), NAFLD hastalarında fibrozis ve steatozu doğrulukla tespit etmede güvenilir yöntemlerdir. İyonize radyasyon içermemesi, çocuklarda da uygulanabilmesi takip gerektiren durumlar için başlıca avantajlarıdır. MR görüntülemeleri, FibroScan'ın aksine sınırlı bir nokta yerine daha geniş bir alanda ölçüm sağlar. Operatör bağımlı değildir. Ayrıca obez hastalarda da steatoz ve fibrozisi belirlemede yeterli bir yöntem olmasına rağmen pahalı olması ve her merkezde ulaşılabilir olmaması nedeni ile kullanımları klinik pratiğe tam olarak yansımamıştır.

Histopatolojik Bulgular

Hepatik steatozu, steatohepatiti ve fibrozisi tespit edebilen altın standart yöntem biyopsidir ancak invaziv bir yöntem olması nedeniyle rutin olarak uygulanmamakta, hastanın klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularına göre karar alınmaktadır.

Karaciğer biyopsisi;

- Diğer olası etiyojiler ve eşlik eden karaciğer hastalıklarının belirlenmesi,
- İleri evre karaciğer hastalığı bulguları olmamasına rağmen non-invaziv yöntemlerle anlamlı fibrozis ($F \geq 2$) saptanması ya da
- İndetermine sonuçlar elde edilmesi
- İki non-invaziv test arasında uyumsuzluk saptandığında uygulanabilmektedir.

Aşikâr siroz bulguları olan hastada biyopsi yapılmasının yeri yoktur. AASLD kılavuzu, klinik olarak belirsiz olan, tedavi alıp almayacağı konusunda karar verilemeyen hastalar gibi biyopsiden yarar sağlaması beklenen hastalara uygulanabileceğini belirtirken, EASL kılavuzu buna ek olarak bariyatrik cerrahi geçirecek tüm hastalarda biyopsi endikasyonunu belirtmektedir (20).

Karaciğer yağlanması morfolojik görünümüne göre, makroveziküler ve mikroveziküler yağlanma olarak ayrılır. Etiyolojiye göre morfolojik görünüm farklı olabilir. NAFLD'ın netleşebilmesi için %5 ve üzerinde makroveziküler yağlanmanın görülmesi gerekir. NASH hastalarında, histopatolojik olarak steatoz, lobular ve portal inflamasyon, hepatosit balonlaşması görülür. Siroz geliştiğinde ise, köprüleşme nekrozu ve yapısal remodeling gelişmektedir. İnvaziv bir test olması nedeniyle biyopsinin tarama ve takip için kullanılması önerilmez. Biyopsi ile elde edilen dokunun karaciğerin total hacminin 50.000'de 1'ini oluşturması, yağlı karaciğer hastalığının heterojenite gösterebilmesinden dolayı tüm karaciğer dokusundaki yağlanmayı belirlemede yetersiz kalmaktadır.

YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA KLİNİK SEYİR

NAFLD tanısı almış kişilerin ortalama %2-5'inde anlamlı karaciğer hastalığı mevcut olup bu hastaların %1-2'sinde hastalık siroza ilerleyebilir (39). Basit steatoz mortaliteyi etkilemezken, steatohepatit ve fibrozis gelişmesi en önemli prognostik faktörlerdir. Serum biyobelirteçleri ile belirlenmiş ileri fibrozisin karaciğer ilişkili komplikasyonları ve mortaliteyi etkilediği gösterilmiştir. NAFLD hastalarının 4-5 yıllık takip sürecinde 3'te 1'inde progresyon gelişir. En son bulgulara göre NAFLD tanılı hastaların %10'unda ileri fibrozis tespit edilmektedir (40). Fibrozis düzeyinin kontrol biyopsileri ile değerlendirildiği olgu serilerinde; fibrozisin NASH olgularının %30-40'ında ilerlediği, %40-50'sinde aynı kaldığı ve %10-20'sinde gerilediği bildirilmiştir (41). Fibrozis skorundaki +1 derece ilerlemenin; NASH'de yaklaşık 7 yılda, NAFLD'da ise yaklaşık 14 yılda gerçekleştiği bildirilmiştir (42). Kadın cinsiyet, ileri yaş (> 50), T2DM varlığı, obezite, metabolik sendrom ve ferritin yüksekliği NAFLD'ın doğal seyri üzerinde olumsuz yönde etkili faktörler olarak tanımlanmaktadır (43). Genetik faktörlerden özellikle PNPLA3 ve TM6SF2 gen polimorfizmi, fibrozis ilerlemesinde risk faktörü olarak bildirilmiştir, ancak klinik pratikte kullanılmamaktadır (44).

Karaciğer fibrozis evresi, NAFLD klinik seyri ve karaciğerle ilgili mortalite açısından önemli bir bulgudur. Diğer kronik hastalıklar ve ileri karaciğer hastalığı etiyojileri ile birlikte değerlendirildiğinde NAFLD'a sekonder gelişen HSK vakaları gittikçe artmaya başlamıştır. Bu durum, sirotik NASH hastalarını takip etme stratejisinin tekrar gözden geçirilmesini ve

yüksek riskli hasta gruplarının tanımlanmasını gerektirmektedir. Bir çalışmada, F3 fibrozis saptanan hastaların %23'ünde 96 haftalık takipte hastalığın siroza ilerlediği görülmüştür. Bu hasta grubunda sirozu ya da gelecekte gelişebilecek bir dekompanse sirozla ilgili sorularına cevap arandığında; yaş, cinsiyet ve VKİ değişkenleri, progresyonu öngöremezken, diyabet varlığı ile karaciğer dekompanse sirozunun bağlantılı olduğu belirlenmiştir. Çalışma, steatohepatiti olan 5 hastadan 1'inde hastalığın siroza ilerleyebileceğini göstermiştir (45).

Dört Avrupa kohortunun 18 milyon hastasının tarandığı ve NAFLD/NASH tanılı 136.000 hasta ile sağlıklı popülasyon içinden siroz ve HSK'ya progrese olan hastaların medikal kayıt sistemlerinden tespit edildiği 2019'da yayınlanan bir gerçek yaşam çalışmasında, yaş, sigara ve VKİ uyarlamaları sonrası yapılan analizde NAFLD/NASH hastalarında siroza ve HSK'ya ilerleyiş önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu hastaların izleminde FIB-4 skoru yüksek olanların yüksek risk grubunda olduğu belirlenirken, diyabet de bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır (46).

NAFLD hastalarının 5-8 yıllık genel ölüm oranı, yağlı karaciğeri olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. NAFLD hastalarında mortalitenin en sık nedeni kardiyovasküler olaylar olup bunu malignite ve kara-

ciğer hastalıkları takip etmektedir (45). Dekompanse siroz ve HSK tanısı ile tespit edilen yağlı karaciğer hastalarının sayısı hızla artarken NASH, karaciğer naklinin en sık sebeplerinden biri haline gelmektedir.

Fibrozis Varlığı İçin Tarama Kimlere Uygulanmalıdır?

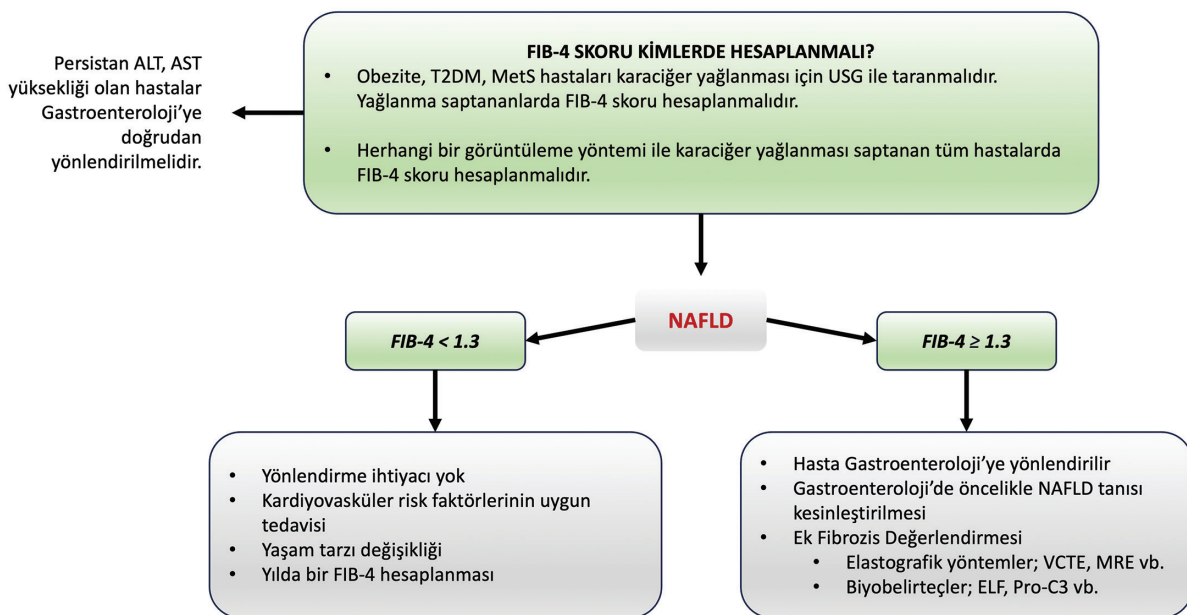
Popülasyon taramasının amacı ileri karaciğer hastalığı riski altında olan hastaların saptanmasını ve klinik olarak anlamlı fibrozis ($F \geq 2$) hastaların yönetimi hedeflemektir.

Yüksek riskli popülasyonlar;

- T2DM
- Metabolik komplikasyonları olan obez hastalar
- Ailede NASH veya NAFLD'a bağlı siroz öyküsü olması
- Yüksek miktarda alkol tüketimi

Özellikle ailede siroz öyküsü olanlarda ileri fibrozis riski 12 kat artmaktadır. Bu durumun benzer çevresel riskler, yaşam tarzı ve bağırsak mikrobiyotası ile ilişkili olduğu ön görülmektedir (47).

2021 yılında yayınlanan Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) çalıştay raporunda aile hekimleri, iç hastalıkları uzmanları ve endokrinoloji uzmanlarına yönelik fibrozis değerlendirme algoritması Şekil 5'te özetlenmiştir.



Şekil 5. NAFLD saptanan hastalarda fibrozis değerlendirilmesi

TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmiş ve klinik skorlarmalar ile steatoz ve fibrozis derecesi belirlenen NAFLD hastalarında ve biyopsi ile histolojik tanı almış NASH hastalarında henüz onaylanmış bir tedavi yoktur. Çocuk ve yetişkinlerde öncelikli yaklaşım, yaşam tarzı değişiklikleridir. Bunun içeriğinde genel olarak sağlıklı diyet, düzenli egzersiz önerilir. Sağlıklı diyet olarak Akdeniz diyeti, bir risk faktörü olan batı tipi beslenmeye üstün bulunmuş ve faydalı görülmüştür. Düşük kalorili diyetle eşlik eden orta yoğunlukta bir egzersiz programı (150 dk/hafta) tedavinin temelini oluşturur. Kilo kaybı; karaciğer enzimlerini, histolojiyi, insülin direncini ve yaşam kalitesini anlamlı derecede düzeltir. Kilo kaybı yavaş olmalıdır çünkü hızlı kilo kaybı karaciğer hastalığını daha da kötüleştirebilir (46). Karaciğer yağlanması gerilemesi için en az %5 kilo kaybı, eşlik eden fibroziste anlamlı düzelme sağlanabilmesi için en az %10 kilo kaybı hedeflenmelidir (26).

Histopatogenezine de bakıldığında NAFLD, sistemik bir hastalığın karaciğerdeki yansımasıdır. Güncel ilaç çalışmaları hem patolojik yollara odaklanmakta hem de eşlik eden metabolik komponentlerin yönetilmesini hedeflemektedir. Bu doğrultuda süregelen çalışmalarda, peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR) gama aktivasyonu yaparak insülin duyarlılığını, lipolizi ve adiponektin seviyelerini arttıran **pioglitazon**; PPAR-alfa ve sigmaya çift agonist etki gösteren

elafibranor; nükleer reseptör ailesinden farnesoid X reseptörünün aktivatörü olan **obetikolik asit**; glukoz bağımlı olarak insülin sekresyonunu artırıp, iştahı azaltırken gastrik boşalımı geciktirerek etki gösteren **liraglutid** ve antioksidan etkisi ile lipid metabolizması düzenleyici etkileri ön plana çıkan **vitamin E** tedavilerinin steatoz ve steatohepatit rezolüsyonuna etkili olduğu gösterilmiştir. NASH tanılı **bariyatrik cerrahi** geçirmiş hastaların uzun dönem takiplerinde fibrozis derecesinde gerileme tespit edilmiş olup, seçilmiş hastalarda iyi bir seçenek olabilir. Pentoksifilin, cenicriviroc, antifibrotik ajanlar, simtuzumab, lipodomik ve proteinomikler gibi moleküler yaklaşımlara yönelik çalışmalar devam etmektedir (1).

SONUÇ

Yağlı karaciğer hastalığında yeni terminoloji ve tanımlamalara hekimler ve hastaların adapte olması biraz zaman alacak gibi görünse de hastalık farkındalığı, biyobelirteçlerin ve yeni tedavilerin geliştirilmesindeki katkısı çalışmalarla belirlenecektir. Klinik pratikte, iç hastalıkları, endokrinoloji, gastroenteroloji ve hepatoloji hekimleri, yağlı karaciğer hastalığının steatozdan, steatohepatit, fibrozis ve siroza ilerleyen bir seyri olduğunun farkında olmalı, prognozu ön görecek risk faktörlerini tanımalıdır.

KAYNAKLAR

1. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. BMC Med 2017;15:45.
2. Değertekin B, Tözün N, Demir F, et al. The Changing Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Turkey in the Last Decade. Turk J Gastroenterol 2021;32:302-12.
3. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. J Hepatology 2019;70:531-44.
4. Rinella ME, Lazarus J V, Ratziu V, et al; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology 2023;78:1966-86.
5. Yilmaz Y, Zeybel M, Adali G, Mansur Cosar A, Serteser E, Gokcan H, et al. TAsL Practice Guidance on the Clinical Assessment and Management of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatol Forum 2023;4(Suppl 1):1-32.
6. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol 2020;73:202-9.
7. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Gastroenterology 2020;158:1999-2014.e1.
8. Eslam M, Sarin SK, Wong VWS, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. Hepatol Int 2020;14:889-919.
9. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a Premature Change in Terminology. Hepatology 2021;73:1194-8.
10. Rosso C, Kazankov K, Younes R, et al. Crosstalk between adipose tissue insulin resistance and liver macrophages in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatology 2019;71:1012-21.
11. Masarone M, Federico A, Abenavoli L, Loguercio C, Persico M. Non Alcoholic Fatty Liver: Epidemiology and Natural History. Rev Recent Clin Trials 2015;9:126-33.

12. Poordad FF. The Role of Leptin in NAFLD; contender or pretender? *J Clin Gastroenterology* 2004;38:841-3.
13. Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2018;22:23-37.
14. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.
15. Jarvis Id H, Id DC, Barker Id R, et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med* 2020;17:e1003100.
16. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015;62(1 Suppl):S47-64.
17. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:793-801.
18. Velarde-Ruiz Velasco JA, García-Jiménez ES, García-Zermeño KR, et al. Extrahepatic complications of non-alcoholic fatty liver disease: Its impact beyond the liver. *Rev Gastroenterol Mex* 2019;84:472-81.
19. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-49.
20. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023;77:1797-835.
21. Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:739-52.
22. Vos B, Moreno C, Nagy N, Féry F, et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease (Lean-NAFLD): a major cause of cryptogenic liver disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2011;74:389-94.
23. Akyuz U, Yesil A, Yilmaz Y. Characterization of lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: potential role of high hemoglobin levels. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:341-6.
24. Uslusoy HS, Nak G, Hüseyin G, Uslusoy S, Gülten M. Noninvasive predictors for liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *World J Hepatol* 2011;3:219-27.
25. Azzu V, Vacca M, Virtue S, Allison M, Vidal-Puig A. Adipose Tissue-Liver Cross Talk in the Control of Whole-Body Metabolism: Implications in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020;158:1899-912.
26. 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;32:1352-7.
27. Kim NH, Kim JH, Kim YJ, et al. Clinical and metabolic factors associated with development and regression of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese subjects. *Liver International* 2014;34:604-11.
28. Vilarinho S, Ajmera V, Zheng M, Loomba R. Emerging role of genomic analysis in clinical evaluation of lean individuals with NAFLD. *Hepatology* 2021;74:2241-50.
29. Fracanzani AL, Petta S, Lombardi R, et al. Liver and Cardiovascular Damage in Patients With Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Association With Visceral Obesity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1604-11.e1.
30. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
31. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and Therapy of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;134:1682-98.
32. Goyale A, Jain A, Smith C, Papatheodoridi M, Misas MG, Roccarina D, et al. Assessment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) severity with novel serum-based markers: A pilot study. *Strnad P, editor. PLoS One* 2021;16:e0260313.
33. Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, et al. Usefulness of a Combined Evaluation of the Serum Adiponectin Level, HOMA-IR, and Serum Type IV Collagen 7S Level to Predict the Early Stage of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1931-8.
34. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of Noninvasive Markers of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009;7:1104-12.
35. Sebastiani G, Alshaalan R, Wong P, et al. Prognostic Value of Non-Invasive Fibrosis and Steatosis Tools, Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG) and Histology in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Lin HC, editor. PLoS One* 2015;10:e0128774.
36. Polyzos S, Slavakis A, Koumerkeridis G, Katsinelos P, Kountouras J. Noninvasive Liver Fibrosis Tests in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An External Validation Cohort. *Horm Metab Res* 2019;51:134-40.
37. Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704-13.
38. National Guideline Centre (UK). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016 Jul.
39. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans Is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:124-31.e1.
40. Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, et al. The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. *Hepatology* 2019;70:1913-27.
41. Reddy YK, Marella HK, Jiang Y, et al. Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Study With Paired Liver Biopsies. *J Clin Exp Hepatol* 2020;10:245-54.
42. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, et al; LIDO Study Group. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2013;59:550-6.
43. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004;53:750-5.
44. Dongiovanni P, Donati B, Fares R, et al. PNPLA3 I148M polymorphism and progressive liver disease. *World J Gastroenterol* 2013;19:6969-78.
45. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;49:608-12.
46. Tsai JH, Ferrell LD, Tan V, et al. Aggressive non-alcoholic steatohepatitis following rapid weight loss and/or malnutrition. *Mod Pathol* 2017;30:834-42.
47. Caussy C, Soni M, Cui J, et al; Familial NAFLD Cirrhosis Research Consortium. Nonalcoholic fatty liver disease with cirrhosis increases familial risk for advanced fibrosis. *J Clin Invest* 2017;127:2697-704.