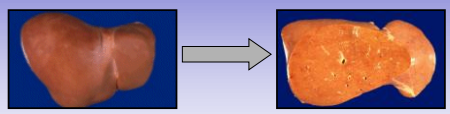
Steatoz
ve
Nonalkolik Steatohepatit
(Nonalkolik Yağlı Karaciğer Kastalığı)

Doç.Dr.Ömer ŞENTÜRK
KOU Tıp F. Gastroenteroloji

Yağlı karaciğer / karaciğer yağlanması



Yağlı karaciğer: Yağ miktarının karaciğer ağırlığının % 5 inden fazla olması, veya histopatolojik incelemede hepatositlerin % 5 den fazlasının yağ vakuolleri ile dolu olmasıdır

Nonalcoholic steatohepatitis:
Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease.

Ludwig J, Viggiano TR , McGill DB, Oh BJ

Mayo Clin Proc 1980 Jul 55:7 434-8

Miller DJ, Isimaru H, Klatskin G:

Non-alcoholic liver disease mimicking alcoholic hepatitis and cirrhosis

Gastroenterology 77:A27,1979

Yağlı Karaciğer Hastalığı

Nonalcoholic Fatty Liver Diseae (NAFLD)

Epidemiyolojik Bulgular

Risk faktörleri

- **Obezite** : % 30 – 100 (BMI* >30)
- **DM II** : % 10 - 75
- **Hiperlipidemi** : %20 - 92
- DM I çocuklar
- Aile hikayesinde NASH ve Kriptojenik siroz varlığı

*BMI: Ağırlık (kg) / √Boy (m)

Prevalans

- Genel populasyonda;
  - Steatoz : %15 – 39 (%20)
  - NASH : % 2 – 3

"Kronik transaminaz yüksekliğinin %21–63'ünden sorumlu"

•Gastrik bypass cerrahi	Steatoz: % 95
•Morbid obezite	NASH : %25

- DM II
  - –NASH: %63

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

Hepatosteatoz	
Genel populasyonda	%10-24
Obez populasyonda	%57.5-74
Çocuklarda	%2.6
Obez çocuklarda	%52.8
Diğer nedenler dışlandığında, aminotransferazları yüksek kan vericilerde	**%90**

Steatohepatit	
Obez olmayanlarda	%3
Obezlerde	%19
Morbid obezlerde	%50
Diabetik obezlerde	
Hepatosteatoz	%100
Steatohepatit	%50
Siroz	%19

Angulo P, NEJM, 2002

Yağlı Karaciğer Hastalığında Etiyoloji

Karaciğer Yağlanmasının nedenleri

Akut yağlanma

Gebeliğin akut karaciğer yağlanması
Reye sendromu
İlaç ve toksinler

Karbon tetraklorür	Aspirin	Kortikosteroidler
Fosfor bileşikleri	Tamoksifem	Tetrasiklin
Valproic asit	Mtx	Ca kanal blokerleri
Amiodarone	Antiviral ajanlar	

Kronik yağlı karaciğer

•Alkol	Protein kalori malnütrisyonu
•Obesite	Total paranteral beslenme
•Diyabet	Jejunoileal by-pass
•Hiperlipidemi	Wilson hastalığı
•Kronik hepatit C	AIDS
•İnflamatuvar barsak hastalıkları	

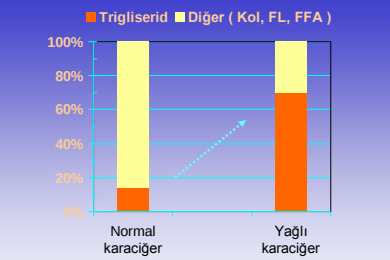
Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

Metabolik / Genetik	İlaçlar	Cerrahi işlemler	Diğerleri
Obezite	Glukokortikoidler	Obezite operasyonları	İnflamatuar barsak hastalığı
Diabetes mellitus	Sentetik östrojenler	Jejunoileal bypass	İnce barsaklarda bakteriyel aşırı gelişim
Hiperlipidemi	Aspirin	İnce barsak rezeksiyonu	HIV infeksiyonu
Malnutrisyon	Kalsiyum kanal blokerleri Amiodaron	Biliopankreatik diversiyon	Toksinler
Starvasyon	Tamoxifen		Fosfor
TPN	Tetrasiklin		Petrokimyasallar
Hızlı kilo kaybı	Metotrexate		Toksik mantarlar
Lipodistrofi	Perhexillin maleat		Organik çözücüler
Disbetalipoproteinemi	Valproik asid		*Bacillus cereus* toksini
Weber-Christian hastalığı	Kokain		
Wolman hastalığı	Antiviral ajanlar		
Kolesterol ester hastalığı	Zidovudine		
Gebeliğin akut karaciğer yağlanması	Didanosine		
Wilson hastalığı	Fialuridine)		
Tirozinemi			

Risk faktörleri

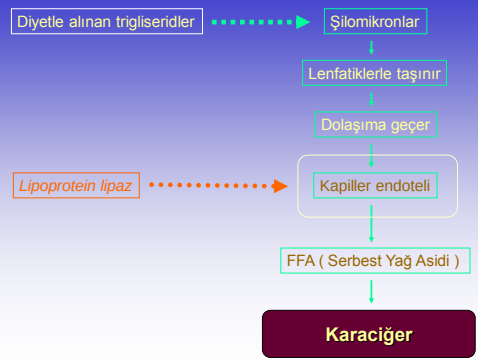
- DM II; BMI' den bağımsız olarak steatohepatit riskini ve şiddetini artırır
- Trunkal obezite, BMI normal sınırlarda olsa bile NASH için önemli bir risk faktörüdür
- Hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemiden daha fazla NASH riskini artırır (TG > 200 ; NAFL riski 3 kat, HDL < 35 ; risk 2 kat artar)
- Hızlı kilo kaybı
- Aile öyküsü (NIDDM/glukoz intoleransı)
- Serum demir seviyesi artmış olanlar

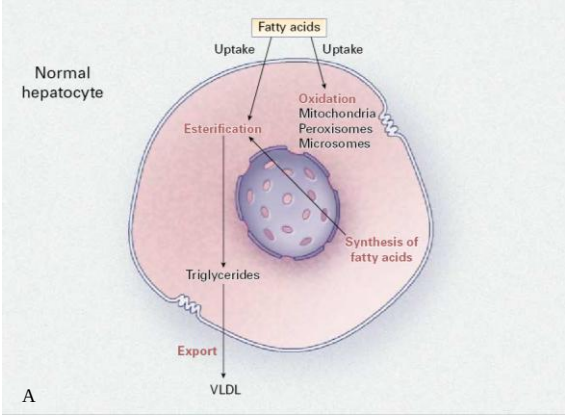
Yağlı Karaciğer Hastalığının Patogenezi



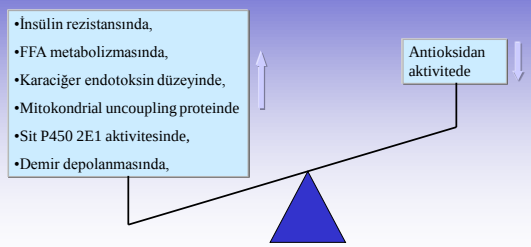
FFA: Serbest yağ asidi, Kol: Kolesterol, FL: Fosfolipid

1. Karaciğerdeki yağ miktarı artmaktadır
2. Bu artış büyük ölçüde TG artışı şeklindedir





Patogenez



Patogenez

I. Hepatositlere ulaşan yağ asidi miktarında artış

II. Yağ asidi oksidasyonunda azalma

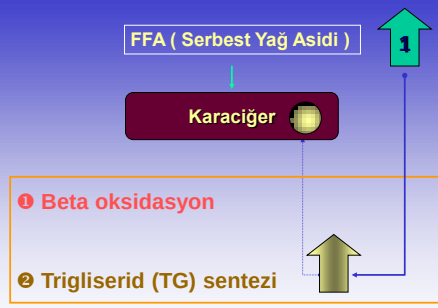
III.Trigliserilerin hepatosit dışına taşınmasında azalma

Patogenez

I. Hepatositlere ulaşan yağ asidi miktarında artış

II. Yağ asidi oksidasyonunda azalma

III.Trigliserilerin hepatosit dışına taşınmasında azalma



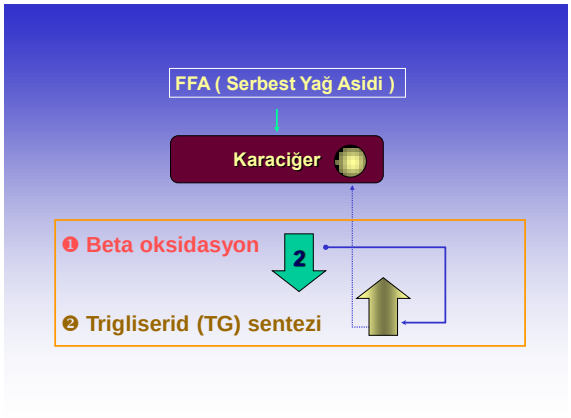
- Diyabet
- Obesite
- Akut açlık
- Protein kalori malnütrisyonu
- TPN

Patogenez

I. Hepatositlere ulaşan yağ asidi miktarında artış

II. Yağ asidi oksidasyonunda azalma

III.Trigliserilerin hepatosit dışına taşınmasında azalma



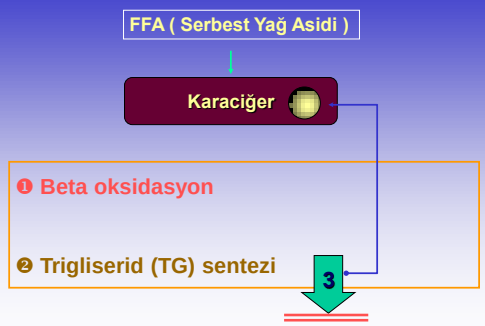
- Hiperinsülinemi ile seyreden NASH nedenleri
- Toksiste

Patogenez

I. Hepatositlere ulaşan yağ asidi miktarında artış

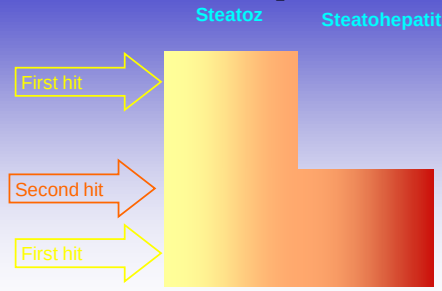
II. Yağ asidi oksidasyonunda azalma

III.Trigliseridlerin hepatosit dışına taşınmasında azalma



- Protein kalori malnütrisyonu
- TPN
- Jejunoileal bypass

Two Hit's Hipotezi



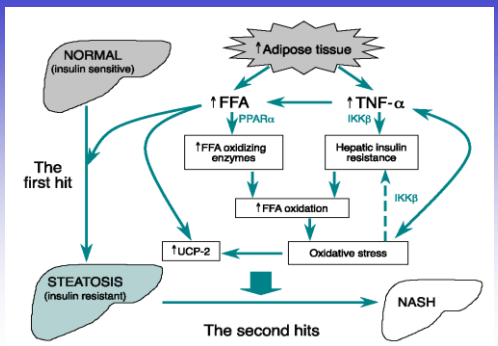
Normal ➲ Steatoz ➲ Steatohepatit

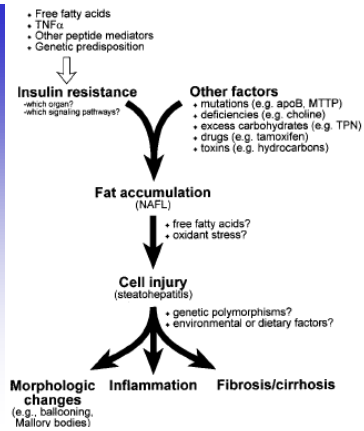
First hit

Second hit

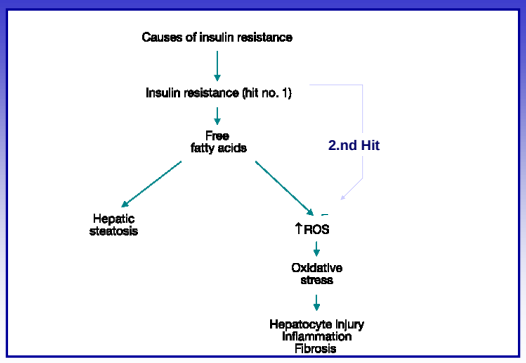
- Oksidatif stress, Lipid peroksidasyonu
- CYP2E1
- Bakteriyel endotoksin
- Demir
- Sitokinler
- Kuppfer hücre disfonksiyonu
- ATP homeostasisinde değişiklikler

2nd hits: FFA ve TNF-α





Hepatology, 2003



İnsülin direnci;

1.Periferik yağ dokusunda lipoliz
2.Karaciğerin aldığı yağ asidi miktarı ve
3.CYP2E1 aktivitesinde ↑

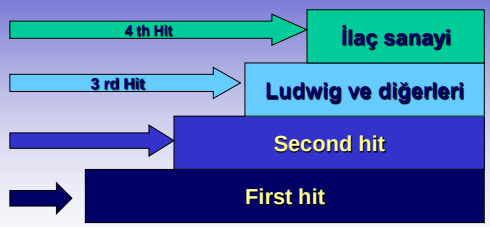
↓

karaciğer yağlanma

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

- Normal karaciğer
  - 1. "hit" (vuruş) (insülin direnci)
- Hepatosteatoz
  - 2. "hit" (Reaktif O_2 bileşikleri, lipid peroksidasyonu)
- Steatohepatit
  - 3. / 4. "hit"
- Karaciğer sirozu

NASH: Bir hastalığın tamamlanmamış öyküsü (1980 → 2003)



Yağlı Karaciğer Hastalığında Klinik

NAFLD'de Semptom ve Klinik Bulgular

- Asemptomatik ; %77
- Karın sağ üst kadranda ağrı, dolgunluk hissi
- Halsizlik , yorgunluk
- Hepatomegali: tek muayene bulgusudur
- Siroza ilerleyen vakalarda sirozun fizik bulguları (sirozun diğer nedenleri mutlaka ekarte edilmeli !)
- Çocuklarda akantozis nigrikans bulunabilir

Klinik

- Özel koşullar altında yağlanma hariç, Hastalarda;
  - Obezite
  - Diyabet
  - Hiperlipidemi

ortak özellik

NASH'de Biyokimyasal Bulgular

- ALT, AST >2-5 x Normal (nadiren >10 x Normal)
- AST/ALT <1 (% 65-90) (fibrozis ilerler, siroz gelişirse bu durum değişir)
- ALP ve GGT olguların yarısından azında normalden yüksektir
- Bilirübin, albümin ve globulin düzeyleri sirotik olmayanlarda **normal**

NASH'de Radyolojik Bulgular

- USG: Karaciğer ekojeniyesinde artış
  Posterior akustik zayıflama
  Vasküler yapıların duvar ekolarında silinme

Portal venin kenarında, glisson kapsülünde ekojenite kaybı

NASH'de Radyolojik bulgular

❖USG:

Dezavantajları:

✘Duyarlık ve özgüllüğü düşük

✘Fibrozis varlığında değerlendirmede hata

✘Grade I,II,III derecelendirme kişiye göre değişir

USG

Grade 0 : Normal ekojenite

Grade I : Hepatik ekojenite minimal diffüz artma, intahepatik damar sınırları ve diyafragmanın net şekilde izlenmesi

Grade II: Hepatik ekojenite orta derecede diffüz olarak artma, intahepatik damar sınırları ve diyafragma görünümünün netliğini kaybetmesi

Grade III:Hepatik ekojenite belirgin derecede arta Karaciğer posterior segmenti, intrahepatik damarlar ve diyafragmanın görülememesi

Hepatosteatoz

Grade 1: Hepatositlerin < % 33

Grade 2: Hepatositlerin % 33-66

Grade 3: Hepatositlerin > % 66

etkilenmiştir

NASH'de Radyolojik bulgular

❖BT:

✘Daha objektif kriterlere dayalı (karaciğer ve dalağın arasındaki attenuasyonun > –10 HU olması yağlanma bulgusu

✘Kontrast enjeksiyonundan sonraki dinamik değerlendirmede duyarlık ve özgüllük %93'e çıkabilmektedir

✘Duyarlık ve özgüllük : %90

BT

- **Grade 0:** Normal
- **Grade 1**: Diffüz homojen
- **Grade 2:** Geografik pattern (yağlı ve normal doku arasındaki sınırlar keskin, lober yayılımla sınırlı değil, hepatik damarlarda kitle etkisi yok)
- **Grade 3:** Fokal. Kitle etkisi ve damar deformasyonu , segmental veya lober dağılım yok
- **Grade 4:** Fokal yayılım. Psödotümor görünümü, eldiven paterni (Düşük attenuasyonlu karaciğer dokusu içine yüksek attenuasyonlu yağlı dokunun içine girinti yapması

Yağlı Karaciğer Hastalığında Tanı

NASH Tanısı

Biyokimyasal Radyolojik Bulgular → Diğer karaciğer hastalıklarının eliminasyonu → Karaciğer bx Karakteristik Histopatolojik Bulgular GOLD Standart

Karaciğer biopsisi gerekli mi?

- Diğer nedenleri elimine etmek
- Steatozu NASH' den ayırmak
- Fibrozisin derecesine göre prognozu tahmin etmek
- Fibrozisin progresyonunu tespit etmek için

Evet

NASH'de Histopatolojik Bulguları

NASH tanısı için gerekli	Genellikle mevcut ancak tanı için gerekli değil	Bazan mevcut ancak tanı için gerekli değil
•**Steatoz: Macro>micro** •**Mixt lobuler iltihabi infiltrasyon** •**Hepatositlerde balonlaşma**	•Zon 3 perisinüzoidal fibrozis •Zon 1 hepatositlerin nukleuslarında glikojen cisimcikleri •Lobul içinde lipogranulomlar	•Mallory cisimcikleri (zon3) •Periportal demir birikimi •Hepatositlerde megamitokondria

Patolojik Sınıflama

- Tip 1: Yağlanma
- Tip 2: Yağlanma + inflamasyon
- Tip 3: Yağlanma + balonlu dejenerasyon
- Tip 4: Yağlanma + alkolik hepatit benzeri lezyonlar (sinüzoidal fibrozis, PNL infiltrasyonu, Mallory hyalini)

NASH (Histopatolojik Derecelendirme)(Yağlanma ve nekroinfl. Aktivite)-1-

Grade	Histopatolojik bulgu			
	Steatoz	**Balonlaşma**	**Lobüler inflamasyon**	**Portal inflamasyon**
I (Hafif)	Öncelikle makrovezikiler, lobülün <%66 tutulur.	Zon 3 hepatositlerde	Hafif ve dağınık akut inflamasyon (pmn) ve seyrek kronik enflamasyon (Mononükleer h)	Yok veya nadir
II (Orta)	Herhangibir derecede, gn.le mixt makro ve mikrovezikküler	Zon 3 hepatositlerde belirgin derecede	İntraasiner pmn infiltrasyonu; periselüler fibrozis; mild kronik inflamasyon.	Hafif- orta derecede
III (Ağır)	Lobülün > %66 tutulur (panasiner), mixt tiptedir	Ağırlıklı olarak zon 3'te ve belirgin	Dağınık, akut ve kronik inflamasyon; pmn lokositler perisinüzoidal fibrozis ve balanlaşma gösteren zon3 te yoğunlaşmıştır.	Hafif ve orta derecede

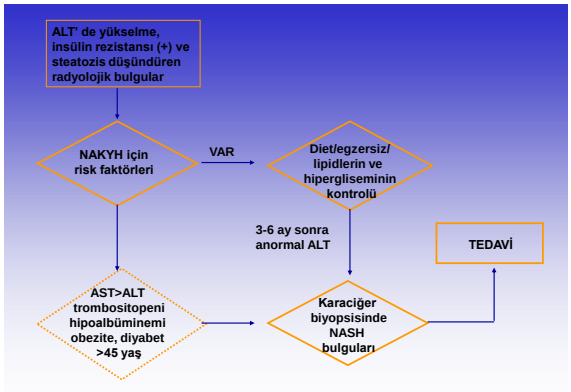
NASH (Histopatolojik Derecelendirme)(Fibrozis)-2-

Stage	Histopatolojik bulgu
I	Zon 3'te perivenüler, perisinüzoidal veya periselüler fibrozis; fokal veya yaygın
II	Stage I + periportal fibrozis; fokal veya yaygın
III	Köprüleşme fibrozisi; fokal veya yaygın
IV	Siroz

Karaciğer biopsisinde yağ infiltrasyonu

1- Hafif: % 10 - 20
2- Orta : % 30 – 70
3- Şiddetli: > % 70 hepatosit etkilenmiş

Yağlı Karaciğer Hastalığında Tedavi



Non farmakolojik tedavi

-Diyet

Obezitenin tedavisi, kilo kaybı…

-Egzersiz

-Risk faktörlerinin eliminasyonu

DM II ve Hiperlipidemli hastada iyi metabolik kontrol
Kullanılan medikasyonun sona erdirilmesi (tamoxifen, lipid düşürücü ilaçlar, amiodaron vs.)

Farmakolojik tedavi

1. Lipid düşürücü ajanlar
2. İnsülin duyarlılığını artıran ajanlar
3. Hepatoprotektif ajanlar

Lipid düşürücü ajanlar

Clofibrat: Faydasız

Gemfibrozil: Trigliserid üretimini azaltırken VLDL klirensini artırır (600 mg/gün 4 hafta süreyle kullanılmış ve hastalığın biyokimyasal bulgularında anlamlı düşüşler sağladığı gösterilmiştir)

Farmakolojik tedavi

1. Lipid düşürücü ajanlar
2. İnsülin duyarlılığını artıran ajanlar
3. Hepatoprotektif ajanlar

İnsülin duyarlılığını artıran ajanlar

1. Metformin
2. Troglitazone
3. Piaglitazone
4. Rosiglitazone

Metformin -1-

- Glikoz kullanımını artırır,
- Serum lipid düzeylerini düşürür,
- Lipid ve glikoz metabolizmasında hücresel düzenleyici rolü olan protein kinazı aktive eder,
- Yağ asidi oksidasyonunu artırır,
- Lipojenik enzim salınımını azaltır,
- İnsülin rezistansını iyileştirir

Metformin -2-

Ratlarda yapılan çalışma sonucu;

-hepatomegalide gerileme
-aminotransferaz anomalilerinde düzelme
-hepatik TNF- $\propto$ salınımında azalma

İnsanlarda yapılan çalışmada ise;

-transaminaz değerlerinde normale dönüş
-insülin direncinde iyileşme
-karaciğer hacminde %20 azalma

sağlanmıştır

Rosiglitazone (peroxisomal proliferator activated receptor-γ)

- İnsulin sensitivitesini düzeltir
- İnflamatuvar kaskad ve fibrozis üzerine direkt down regülasyon etki

Improved Nonalcoholic Steatohepatitis After 48 Weeks of Treatment With the PPAR-γ Ligand Rosiglitazone

Brent A. Neuschwander-Tetri,[1,2] Elizabeth M. Brunt,[1,3] Kent R. Wehmeier,[1,2] Dana Oliver,[1,2] and Bruce R. Bacon[1,2]

Insulin resistance (IR) commonly is associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). To establish whether IR causes NASH, this study was undertaken to determine if improving IR would improve the histologic features that define NASH. Thirty adults with prior biopsy evidence of NASH were enrolled to receive rosiglitazone, 4 mg twice daily for 48 weeks. All patients were overweight (body mass index [BMI] > 25 kg/m²) and 23% were severely obese (BMI > 35 kg/m²); 50% had impaired glucose tolerance or diabetes. Liver biopsy specimens were obtained before beginning treatment and at treatment completion. Twenty-six patients had posttreatment biopsies; of these, 22 had initial protocol liver biopsies that met published criteria for NASH on subsequent blinded evaluation. Within this initial NASH group, the mean global necroinflammatory score significantly improved with treatment and biopsies of 10 patients (45%) no longer met published criteria for NASH after treatment. Significant improvement in hepatocellular ballooning and zone 3 perisinusoidal fibrosis also occurred. Five patients withdrew early; the 25 patients completing 48 weeks of treatment had significantly improved insulin sensitivity and mean serum alanine aminotransferase (ALT) levels (104 initially, 42 U/L at the end of treatment). Adverse effects led to withdrawal of 3 patients (10%). Weight gain occurred in 67% of patients and the median weight increase was 7.3%. Within 6 months of completing treatment, liver enzyme levels had increased to near pretreatment levels. In conclusion, improving insulin sensitivity with rosiglitazone resulted in improved histologic markers of NASH, an observation suggesting that insulin resistance contributes to its development and that improving insulin sensitivity may be important in treating this liver disease. (HEPATOLOGY 2003;38:1008-1017.)

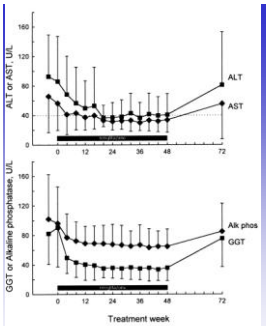


Fig. 2. Serum levels of ALT, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase (Alk Phos), and GGT during screening, treatment (weeks 0-48), and during follow-up (weeks 49-72). The ALT and aspartate aminotransferase levels decreased significantly ($P < .001$) by 20 weeks after beginning treatment and remained reduced for the duration of treatment. At 72 weeks (after 24 weeks of washout), the liver enzyme levels became increased again to near pretreatment levels ($P < .001$ compared with week 48 and the P value was nonsignificant compared with week 0. Student's t test).

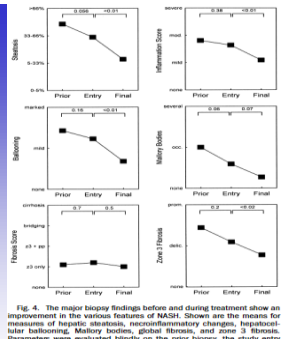


Fig. 4. The major biopsy findings before and during treatment show an improvement in the various features of NASH. Shown are the means for measures of hepatic steatosis, necroinflammatory changes, hepatocellular ballooning, Mallory bodies, global fibrosis, and zone 3 fibrosis. Parameters were evaluated blindly on the prior biopsy, the study entry biopsy, and the final biopsy. The mean global fibrosis score did not change but the nature of the zone 3 fibrosis did (see text). The prior biopsies had been obtained an average of 1.9 years (range, 0.6–4.5 years) before study enrollment and the protocol pretreatment biopsy. This variable duration before treatment was initiated is not shown. The mean scores (using a linear model) provide approximate guides to changes; scores were compared using the Wilcoxon signed rank tests and the P values are shown for each comparison. The significance indicated by the P value at the top of each panel indicates the significance of the differences, which may not be evident graphically in the change of the mean.

Antioksidanlar

- E-vitamini
- N-astil sistein

NASH patogenezinde p 450 2E1 gibi enzim aktivasyonu , karaciğer dokusunda demir birikimi, serbest radikallere bağlı hepatoselüler hasarın gösterilmiş olması tedavide antioksidanların kullanılabileceği fikrini doğurmuştur

Hepatoprotektif ajanlar –UDKA-

- İmmunomodülatör
- Direkt sitoprotektif etki (kc h. Membran stabilizasyonu)
- Toksik hidrofobik safra tuzlarının klirensini sağlar
- Antiapopitotik etki?

(13-15 mg/kg dozunda 12 ay süreyle kullanılması transaminaz düzeyleri ve histopatolojik bulgularda anlamlı iyileşme sağlamıştır)

Diğer tedaviler

- Barsak kaynaklı endotoksin oluşumunun azaltılması (TPN kullanımında) –DENEYSEL-
  - Polymixin B
  - Metronidazol
- Anti sitokin tedavi (pentoxifylline, infliximab)
- Jejunoileal bypass'ın düzeltilmesi
- Karaciğer Transplantasyonu
- Silymarin
- Karnitin
- Kolin
- Betaine

İlaç	Hasta sayısı (n)	Doz	Süre	Transaminaz düzelme	Histolojik düzelme
Lipid düşürücü					
Gemfribrozil	46	600 mg/gün	4 hafta	Var	Ölçülmedi
Klofibrat	16	2 g/gün	12 ay	Yok	Yok
İnsülin duyarlılığını artıran ilaçlar					
Troglitazon	10	400 mg/gün	3-6 ay	Var	Var
Metformin	14	500 mg/3 kez	4 ay	Var	Ölçülmedi
Pioglitazon	20	30 mg/gün	48 hafta	Var	Var
Rosiglitazon	30	8 mg/gün	24 hafta	Var	Var
Hepatoprotektif					
UDCA	24	13-15 mg/kg/gün	12 ay	Var	Var
UDCA	24	250 mg/3 kez	6-12 ay	Var	Yok
UDCA + diet	24	10 mg/kg/gün	6 ay	Var	Ölçülmedi
UDCA + diet	31	10 mg/kg/gün	6 ay	Var	Ölçülmedi
N-asetilsistein	11	1 g/gün	3 ay	Var	Ölçülmedi
Betain	8	20 g/gün	12 ay	Var	Var
Vitamin E	11*	400-1200 IU/gün	4-10 ay	Var	Ölçülmedi
α Tokoferol	22	300 mg/gün	12 ay	Var	Var +

UDCA: Ursodeoksikolik asit, * Çocuklarda yapılan çalışma, + Tedavi öncesi karaciğer biopsisi yapılan 9 hasta

Reference	Therapy	N	Study Type	Duration	Liver Enzyme Level	Histology
Diet						
Denzik,[132] 1970	Fasting	11	Open label	1.5-3.5 mo	Not performed	Variable
Denzik, 1970	Diet	7	Open label	2-7 mo	Not performed	Variable
Eriksson,[147] 1986	Diet	3	Case series	12 mo	Improved	Improved (S,F,I)*
Andersen,[133] 1991	Diet	41	Open label	4-23 mo	Improved	Variable
Rozental,[151] 1967	Severe diet	5	Open label	1-4 wk	No change	Variable
Diet, exercise						
Ueno,[148] 1997	Diet, exercise	25	Open label	3 mo	Improved	Improved (S,F)*
Keefe,[149] 1987	Diet, exercise	1	Case series	4 mo	Improved	Improved (S,I)*
Palmer,[150] 1990	Diet, exercise	39	Case series	2-111 mo	Improved	Not performed
Franzese,[152] 1997	Diet, exercise	58 (ped)	Open label	6 mo	Improved	Not performed
Yejin,[154] 1994	Diet, exercise	9 (ped)	Case series	30 mo	Improved	Improved (S,I)*
Sakoora,[161] 1999	Diet, exercise					
Weight loss agents						
Harrison,[164] 2002	Orlistat	10	Open label	6 mo	Improved	Improved (S,I,F)*
Surgical						
Luyckx,[168] 1998	Gastroplasty	505	Open label	24 mo	Improved	Improved (S,I)*
Silverman,[167] 1995	Gastric bypass	91	Case series	2-61 mo	Improved	Improved (S,F)*
Cytoprotective agents						
Ohinata,[130] 1996	Taurine (diet)	10 (ped)	Open label	6-17 mo	Improved	Not performed
Laurin,[170] 1996	UDCA	24	Open label	12 mo	Improved	Improved (S)*
Garza,[171] 1997	UDCA (diet)	24	Randomized, open	6 mo	Improved	Not performed
Cortez,[172] 1998	UDCA	31	Open label	6 mo	Improved	Not performed
Antioxidants						
Fu,[144] 1998	LAB	4	Open label	12 wk	Improved	Variable
Lavine,[178] 2000	Vitamin E	11 (ped)	Open label	4-10 mo	Improved	Not performed
Galbarbar,[90] 2000	NAC	11	Open label	3 mo	Improved	Not performed
Abdelmalek,[180] 2001	Betaine	8	Open label	12 mo	Improved	Improved (S,F,I)*
Antihyperlipidemics						
Laurin,[170] 1996	Clofibrate	16	Open label	12 mo	No change	No change
Basaranoglu,[212] 1999	Gemfibrozil	46	Randomized, open label	1 mo	Improved	Not performed
Sanfaura,[98] 1999	Bezafibrate	2	Open label	Not reported	Not reported	Improved (S)*
Hofander,[211] 2001	Atorvastatin	7	Open label	21 mo	Improved	Improved (S,F,I)*
Nair,[213] 2002	HMG-CoA RI	13	Case control	>6 mo	Not reported	No change
Antidiabetics						
Ceyla,[215] 1999	Metformin	2	Open label	4-11 mo	Improved	Improved*
Caldwell,[146] 2001	Troglitazone	10	Open label	4-6 mo	Improved	Improved (F)*
Marchesini,[214] 2001	Metformin		Open label		Improved	Not performed
Azzolin,[180] 2001	Pioglitazone	8	Case series	3-12 mo	Improved	Improved*
Neuschwander-Tetri,[181] 2002	Rosiglitazone	30	Open label	48 wk	Improved	Improved(F,I)*
Aouma,[182] 2002	Pioglitazone	7	Open label	3 mo	Improved	Not performed
Combination						
Mendez-Sanchez,[173] 2002	Diet vs. diet + ucda	23	Blind, randomized, controlled	6 wk	Improved equally in both groups	Not reported
Sanyal,[166] 2002	Vitamin E vs. vitamin E + pioglitazone	21	Randomized, controlled	6 mo	Not reported	Pioglitazone group improved (S,I,B,M)

*The primary histologic parameter showing improvement is indicated as I, inflammation; S, steatosis; F, fibrosis; B, ballooning; M, Mallory bodies. Most have shown only limited improvement in 1 or 2 parameters and some have shown worsening of some parameters despite improvement in others.

Yağlı Karaciğer Hastalığında Prognoz

Prognoz

- NASH' te tanı esnasında :
  - % 15- 50'inde fibrozis
  - % 7- 26'sında siroz vardır

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı- Doğal seyir

- Steatoz, sık
- Steatohepatit, daha az
- Portal hipertansiyon, hepatoselüler yetersizlik – SİROZ, nadir HEPATOSELÜLER KARSİNOMA ???

  Ludwing J, McGill DB, Lindor KD. J Gastroenterol Hepatol 1997;12:398-403

  Diehl AM. Semin Liver Dis 1999;19:221-229

  Brunt EM. Semin Liver Dis 2001;21:3-16
- Hastalığın prevalansı giderek artıyor

  Angulo P, et al. Hepatology 1999;30:1356-1362

NASH'in Doğal Seyri:

- (Basit steatozun seyri NASH'den tamamen farklı ve selim seyirlidir)

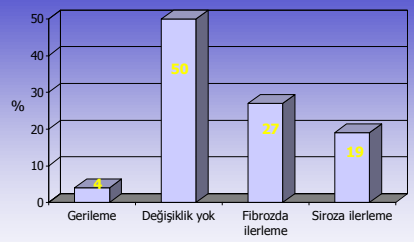
Olgu No:	Takip (yıl)	İyileşme	değişme yok	İlerleme
26	1-9	1	13	12
54	3.5-11	7(%13)	32(%59)	15(%28)
Ex oranı	8.3			%36

Biyopsi kontrollü çalışma sonuçları

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı- Doğal seyir

	Takip (yıl)	N / total	Gerileme	Değişiklik yok	Fibrozda ilerleme	Siroz
Lee (1989)	1.2 – 6.9	12 / 38	0 / 12	7 / 12	3 / 12	2 / 12
Powell (1990)	1-9	12 / 41	1 / 12	5 / 12	4 / 12	2 / 12
Bacon (1994)	4-7	2 / 33	0 / 2	1 / 2	0 / 2	1 / 2
		26/ 112	1 / 26 (% 4)	13 / 26 (% 50)	7 / 26 (% 27)	5 / 26 (% 19)

Tekrarlayan biyopsi sonuçları (26 hasta)



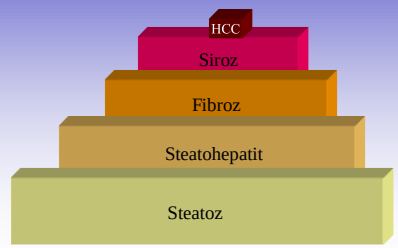
Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı- Doğal seyir

- Lonardo ve ark. 1-7 yıl takip
  - Fibrozda ilerleme %43
  - Değişme yok %54
  - Gerileme % 3

  Dig Dis 1999;17:80-89
- Batı toplumunda
  - NASH'li hastalarda siroz gelişimi % 19

  Lindor KD, Semin Liver Dis 2001;21:1-2

NASH



Prognoz

- Yaş: > 45
- Obezite veya DM II
- AST/ALT: >1
- Tg yüksekliği
- Sistemik HT
- C-peptid yüksekliği

→ İleri evre karaciğer fibrozisini gösterir

BMI: >35
IR indeksi: >5
Sistemik HT
ALT: >Normal

→ Steatohepatit ile Kuvvetli korrelasyon gösterir

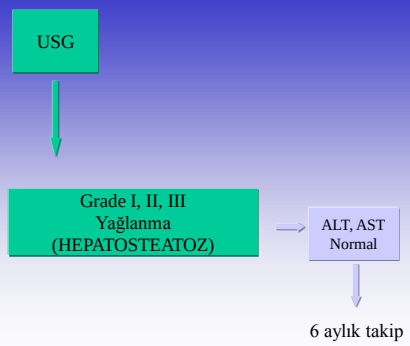
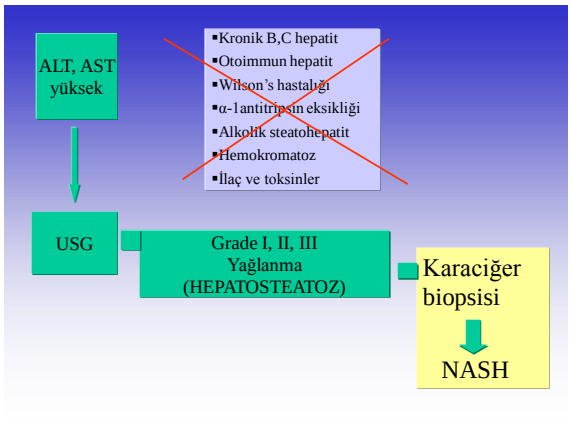
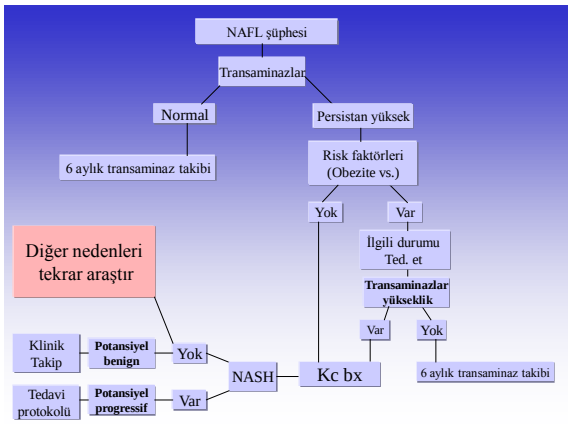
Table 7. Controversial Areas and Future Research Goals

Epidemiology and risk factors
- What is the prevalence of NAFLD among specific populations, especially among individuals with diabetes or hyperlipidemia?
- What are the risk factors for progression and what is the best means of NAFLD classification that accounts for these risk factors?
- Is there a non–insulin-resistant group of individuals who have primary disorders that produce a clinical picture similar to that found in the metabolic syndrome?
- What is the role of occupational exposures such as hydrocarbon fumes?
- What are the effects of modest alcohol consumption?

Diagnosis
- Are there more sensitive serum markers for detecting NAFLD than the transaminases?
- What is the value of newer imaging modalities such as magnetic resonance spectroscopy that appear capable of sampling various areas of the liver and measuring ATP homeostasis?
- What is the significance of immunologic markers such as antinuclear antibodies and IgA elevations, which are common in NAFLD?
- What is the extent of sampling error on liver biopsy?
- What is the spectrum of liver disease associated with insulin resistance?
- What is the significance of predominantly portal-based inflammation in association with steatosis?
- What is the best measure of insulin sensitivity in patients with NAFLD?
- Can we identify serum markers of NAFLD and hepatic fibrosis that reliably predict who has benign steatosis and who is at risk for hepatocellular injury and progressive fibrosis?
- Similarly, can we identify genetic markers that would predict who might be predisposed to either insulin resistance or to progressive liver disease?

Pathophysiology

Table 7. Controversial Areas and Future Research Goals

Pathophysiology
- Is NAFLD a consequence of too much insulin signaling in the liver, too little, both, or neither?
- In states of insulin resistance associated with NAFLD, which of the insulin signaling pathways are impaired and in which tissues are these pathways relevant?
- Conversely, which of the insulin signaling pathways are overactivated by hyperinsulinemia and what are the metabolic consequences of this overzealous signaling?
- What are the relevant cytokines and other peptide mediators of insulin resistance in NAFLD?
- What is the role of increased free fatty acid levels in mediating cellular injury in NAFLD?
- What is the role of increased free fatty acid levels in mediating insulin resistance in NAFLD?
- Is oxidant stress an important process in the pathogenesis of cellular injury and fibrosis in NAFLD or is it an epiphenomenonal consequence of cellular injury?
- Why are the characteristic pathologic features of NASH often lost when it progresses to cirrhosis?

Treatment
- What are the most effective behavioral and pharmacologic approaches to insulin resistance in NAFLD?
- Are dietary polyunsaturated fats helpful or harmful to the liver?
- What are the effects on NAFLD of treating comorbid conditions such as diabetes and hyperlipidemia with sulfonylureas or statins?