



ORDU ÜNİVERSİTESİ

Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı

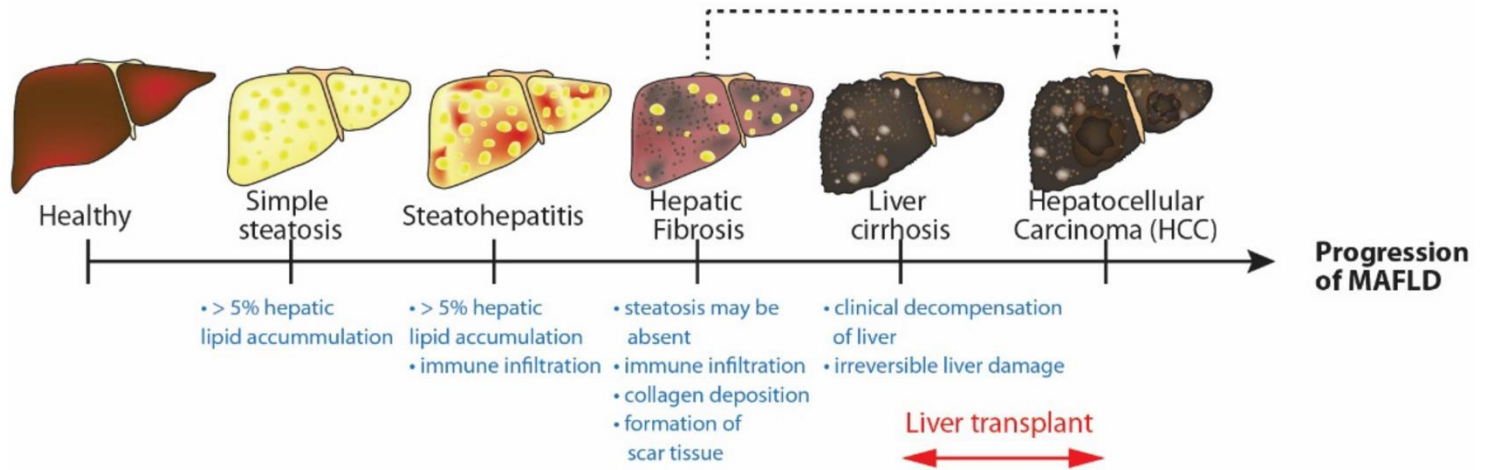
DR.TEVFİK NOYAN

ORDU ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ BİYOKİMYA ABD, ORDU

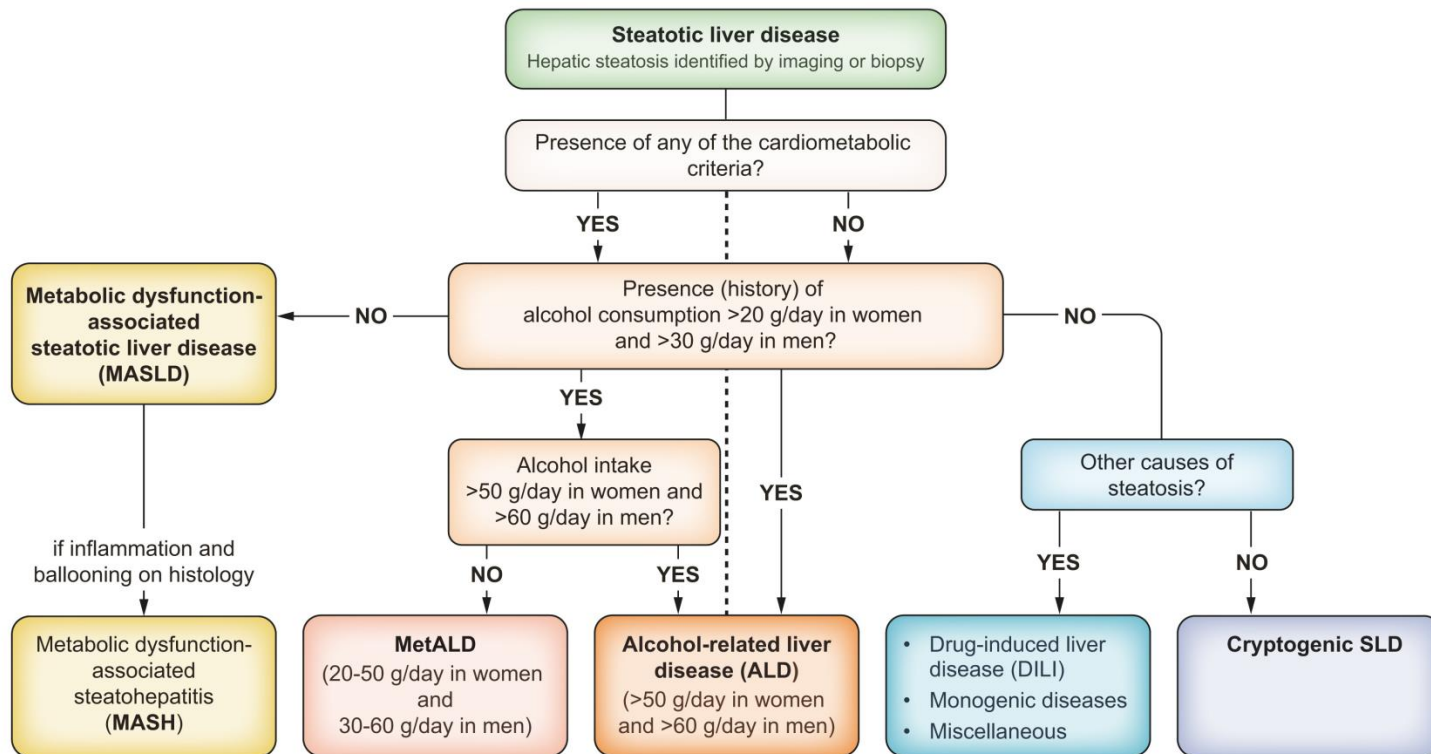
Terminoloji

Eski Adı	Yeni Adı
Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)	Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD)
Alkol dışı steatohepatit (NASH)	Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (MASH)
	Steatotik karaciğer hastalığı (SLD)

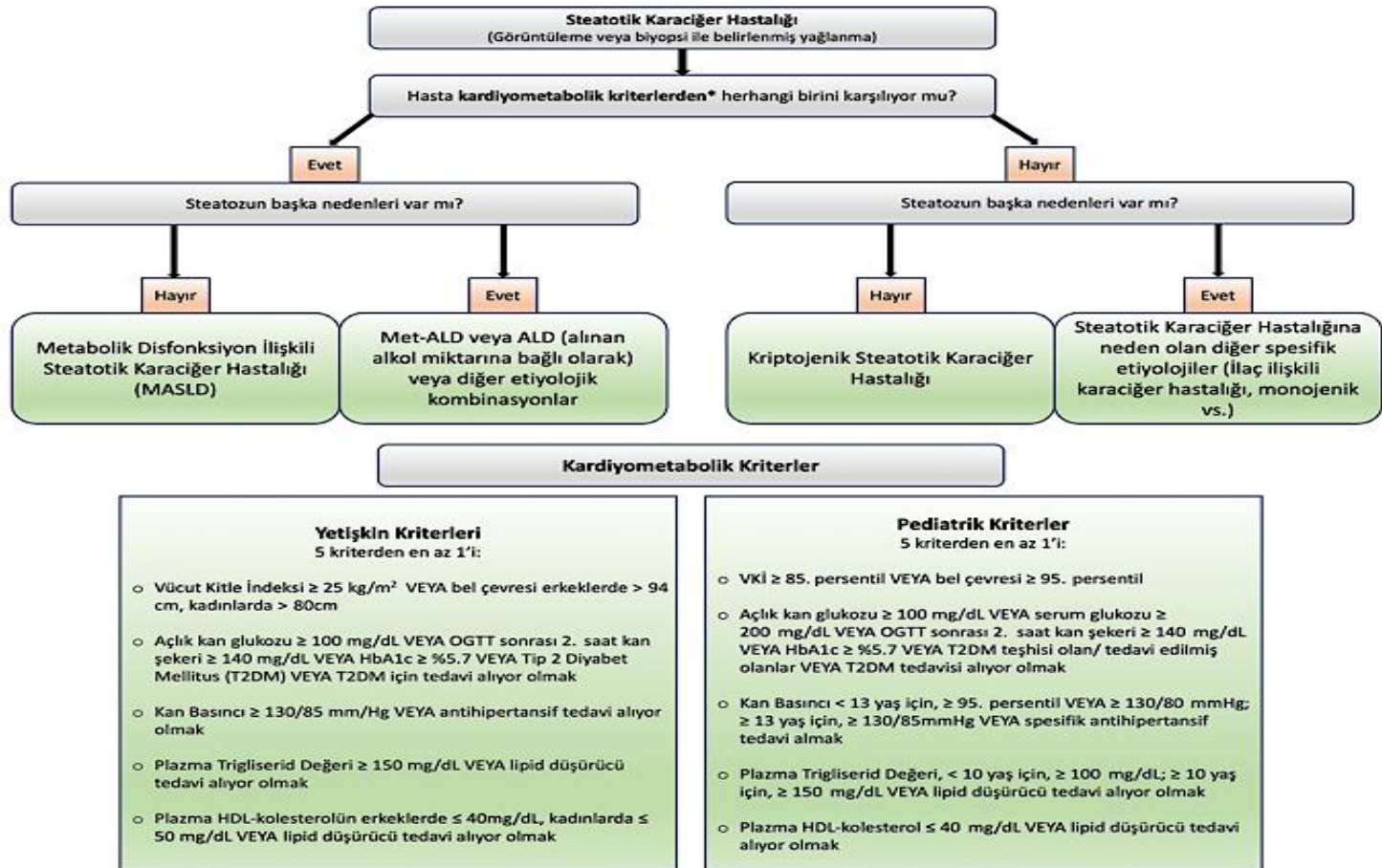


Temmuz 2023'te, Uluslararası Karaciğer Dernekleri'nin uzlaşısı

Steatotik Karaciğer Hastalığının Sınıflaması



Steatotik Karaciğer Hastalarında Tanısal Yaklaşım ve Kardiyometabolik Kriterler



MASLD ve MASH

MASLD

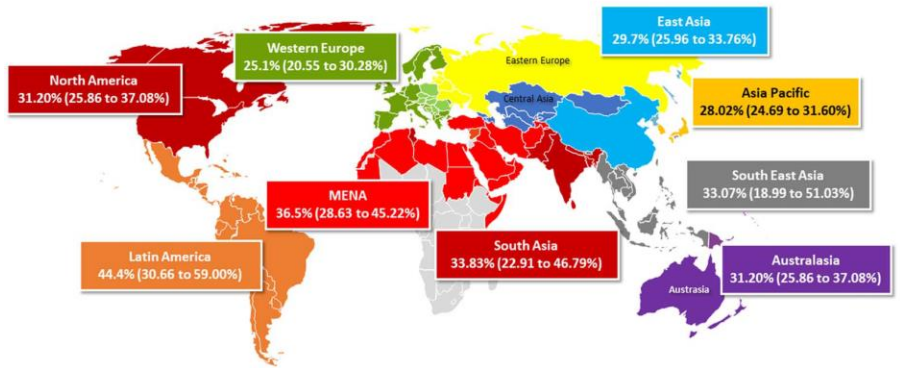
- Görüntüleme yöntemleri ve/veya karaciğer biyopsisi ile hepatositlerde en az %5 hepatik steatoz varlığı,
- Kilolu olmak ya da obezite,
- Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM)
- Metabolik disfonksiyon kriterlerinden en az bir tanesinin olmasıyla MASLD tanısı konulmaktadır.

MASH

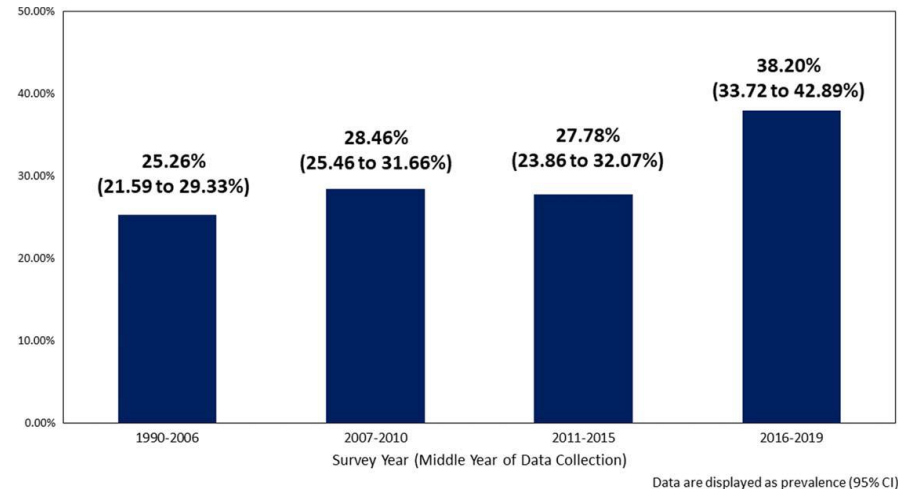
- Hepatosit balonlaşması (hepatosit hasarının belirtisi) ve fibrozisli veya fibrozissiz karaciğer iltihabı.
- MASH hastalarının çoğunluğu kardiyovasküler hastalıktan (KVD) ölür.

NAFLD Prevalansı (Global)

Pooled Prevalence of NAFLD: 30.05% (95% confidence interval: 27.88 to 32.32%)



Geographical regions are based on epidemiological similarities and geographical proximity from the GBD study



1990-2019 YILLARI ARASINDA DÜNYADA NAFLD PREVELANSI

NASH Prevalansı

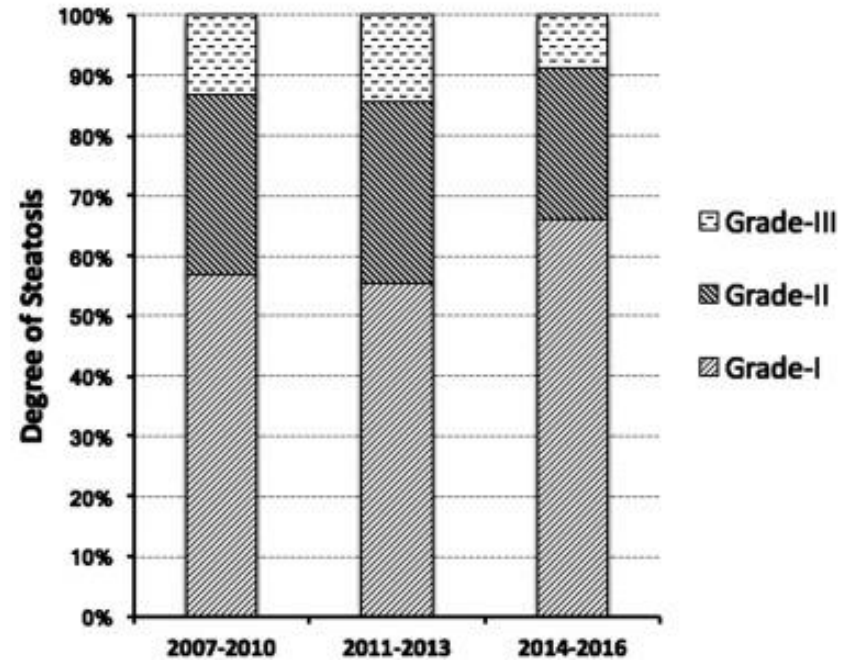
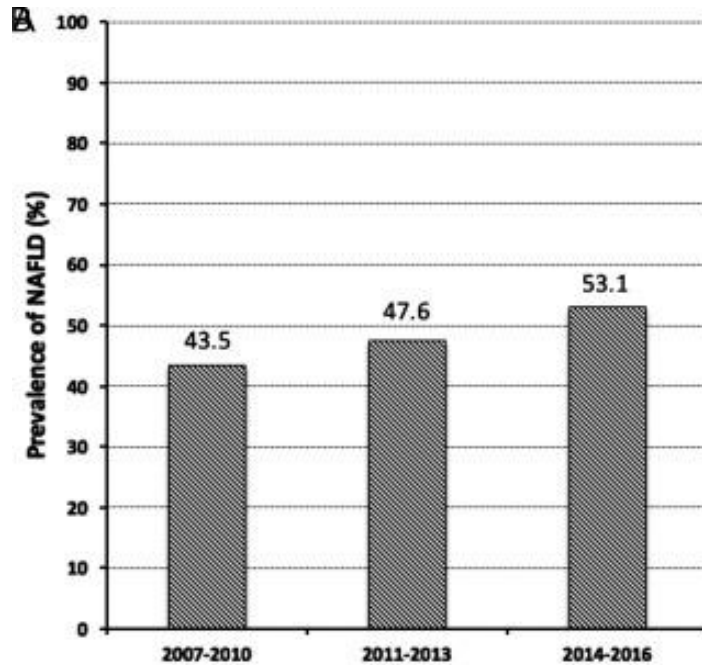
	NASH prevalence % (SE)
Global	5.27 (2.63)
North America and Australasia	5.00 (2.50)
Asia Pacific	4.49 (2.24)
Western Europe	4.02 (2.01)
South-East Asia	5.30 (2.65)
East Asia	4.76 (2.38)
South Asia	5.42 (2.71)
Latin America	7.11 (3.55)
North Africa and Middle East	5.85 (2.93)

Notes: NASH prevalence was calculated by multiplying the prevalence of NASH in NAFLD patients with the prevalence of NAFLD in the general population. SE was computed by delta method. If estimates are not normally distributed, it will underestimate SE.

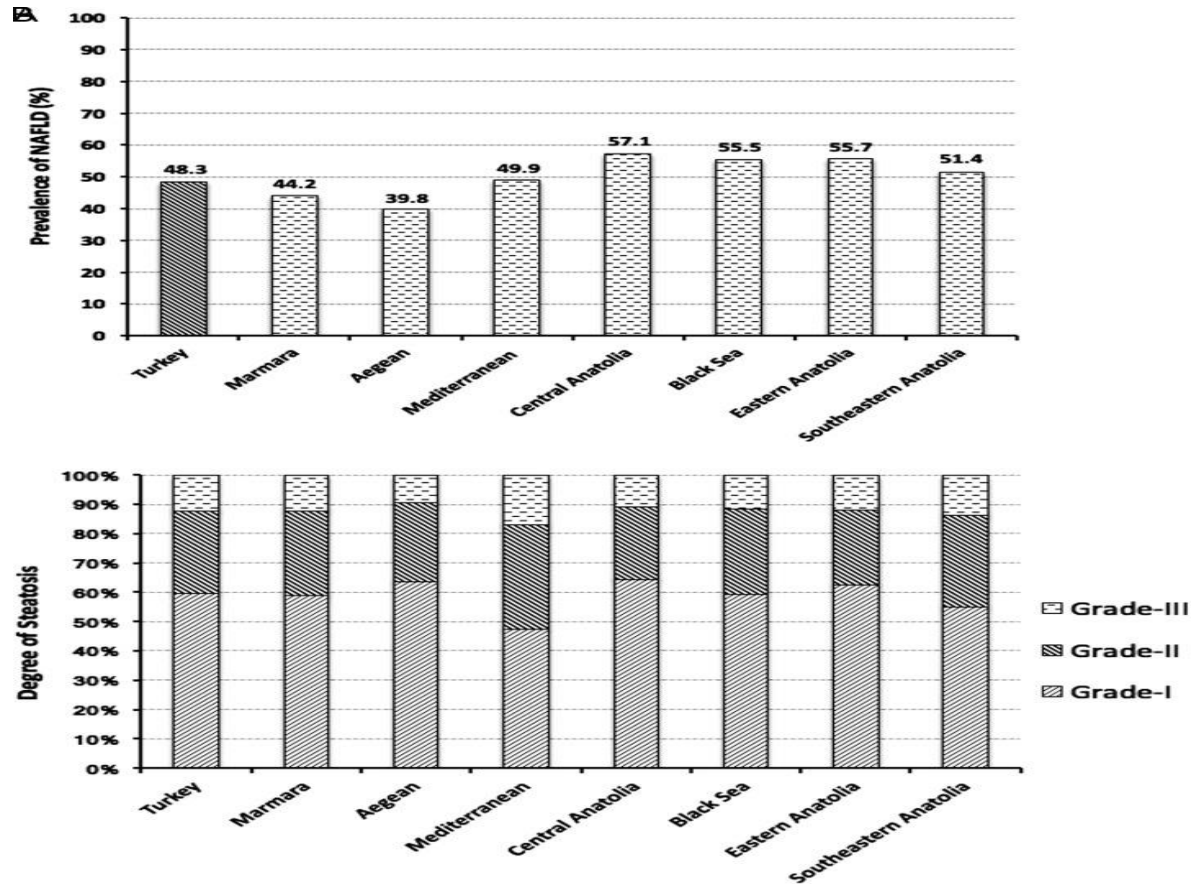
The prevalence of NASH among NAFLD patients is 16.02% (95% CI: 3.24%–52.08%).

20 yaş üstü popülasyonda NASH prevalansı

NAFLD Prevalansı (Türkiye)



NAFLD Prevalansı (Türkiye-Bölgelerarası)



MASLD Prevalansı Irklara Göre Neden Farklılık Gösterir?



Farklı etnik gruplarda patatin benzeri fosfolipaz alanı içeren protein 3 (PNPLA-3) geninin belirli bir alelini (rs738409; I148 M) içeren bir varyant gibi genetik varyantların farklı sıklığından kaynaklanıyor olabilir.



Bu gen, yağ hücrelerinde enerji tüketimi ve depolanmasında rol oynayan bir lipaz proteinini kodlar.



PNPLA-3 geninin hatalı aleline sahip olan kişilerde, aleli olmayanlara göre iki kat daha fazla hepatik lipid içeriği görülebilir

MASLD Patogenezi Nasıl Açıklanmaktadır?

Uzun yıllar boyunca, "iki vuruş hipotezi" NAFLD patogenezinin en yaygın modeliydi.

"İlk vuruş" hepatositlerde lipid birikimi olarak tanımlanır.

Bu vuruş, karaciğerin "ikinci vuruşu" oluşturan ve hepatik hasarı, iltihabı ve fibrozu teşvik eden birçok faktöre karşı duyarlılığını artırır.

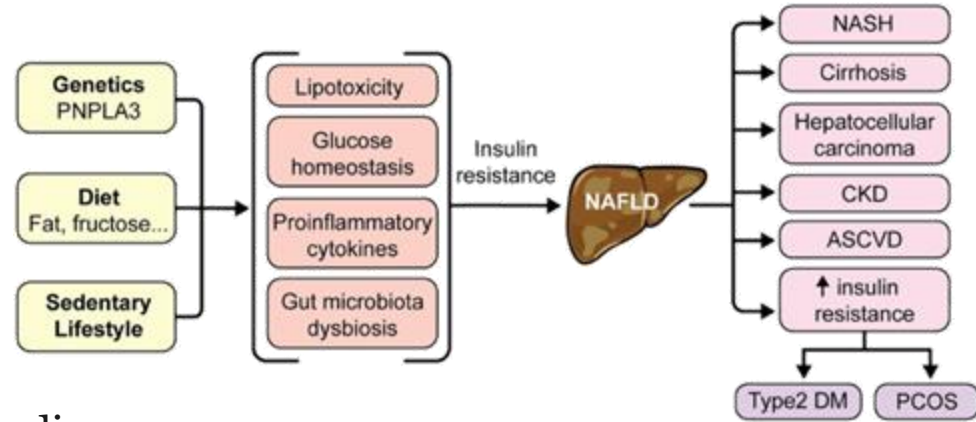
Bununla birlikte, NAFLD patogenezinin geleneksel "iki vuruş" hipotezi, NAFLD'nin çeşitli moleküler ve metabolik değişikliklerini açıklamak için "çoklu vuruş" hipoteziyle değiştirilmiştir



MASLD Patogenezi Nasıl Açıklanmaktadır?

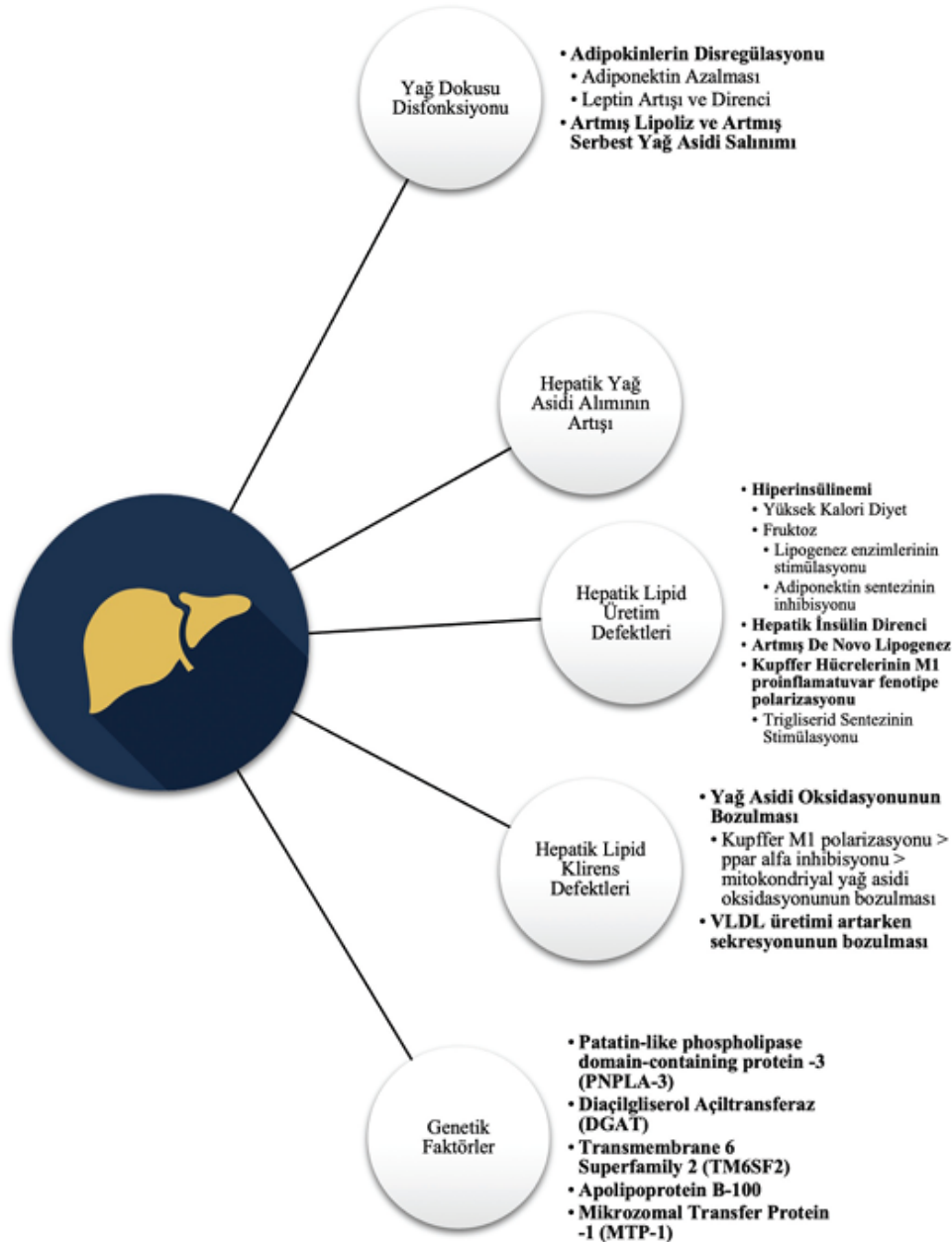
"Çoklu vuruş" hipotezi, yalnızca iki vuruş yerine birden fazla birbirine bağlı süreci içerdiğinden NAFLD patogenezinin daha doğru bir açıklamasını sağlamıştır.

- İnsülin direnci,
- Lipotoksisite,
- Doğuştan gelen bağışıklık aktivasyonu,
- Genetik (PNPLA3),
- Diyet (doymuş yağ ve fruktoz)
- Hareketsiz yaşam tarzı
- Mikrobiyom,

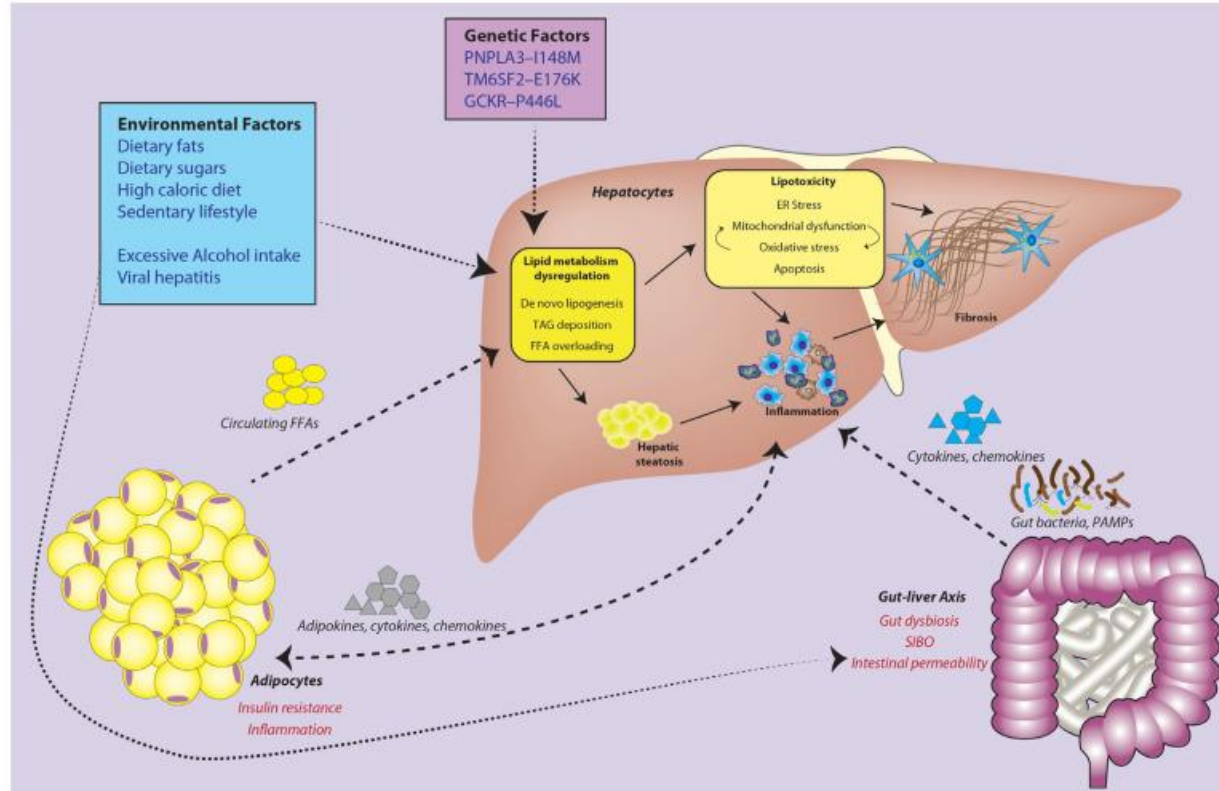


NAFLD ilerlemesine yol açan çoklu faktörlerdir.

Hepatosteatoz Patogenezinde Rol Alan Faktörler

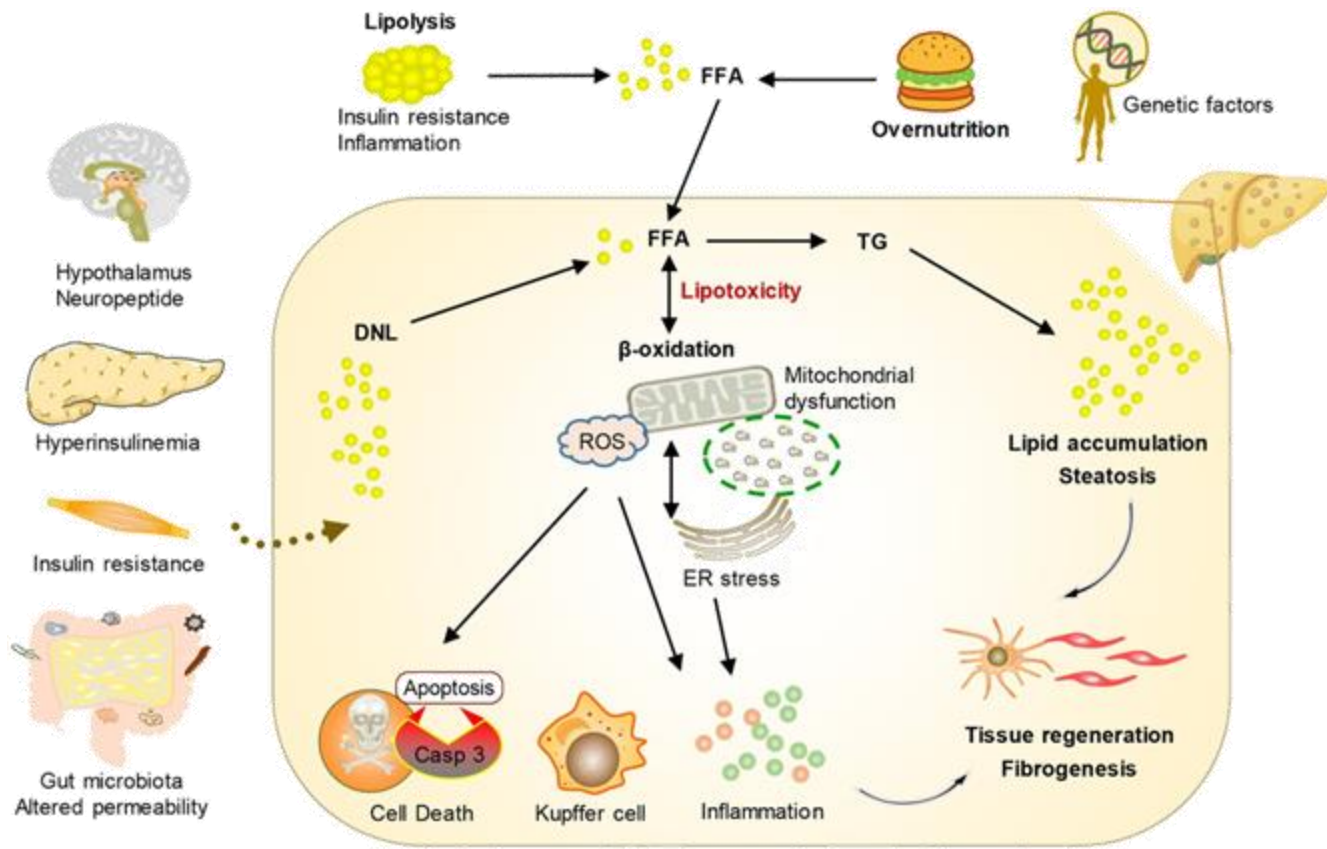


MASLD Patogenezi(Çoklu Vuruş Hipotezi)

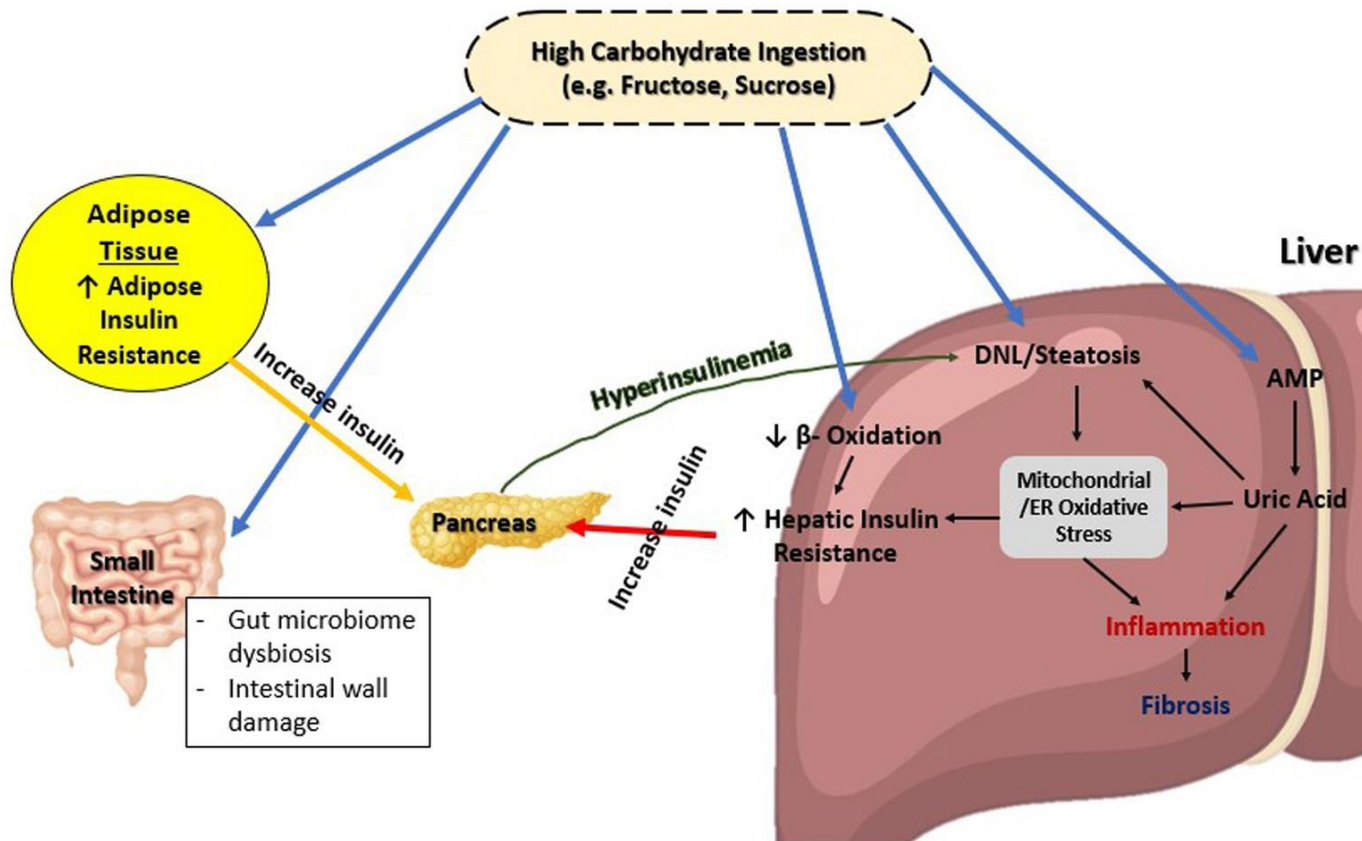


PNPLA-3; patatin benzeri fosfolipaz alanı içeren protein 3
TM6SF2; Transmembran 6 süperfamilya üyesi 2
GCKR; glukokinaz düzenleyicisi

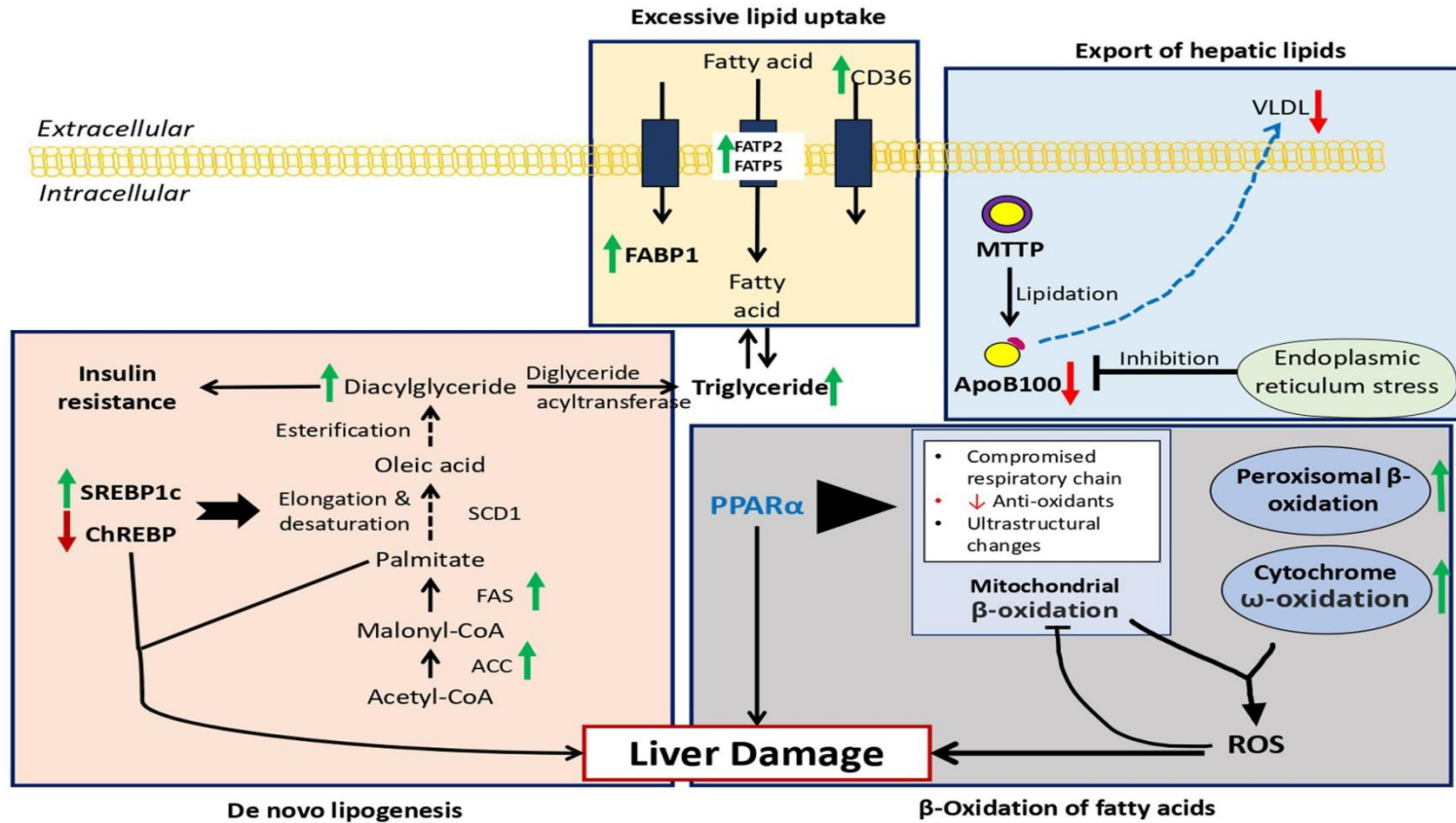
MASLD Patogenezi



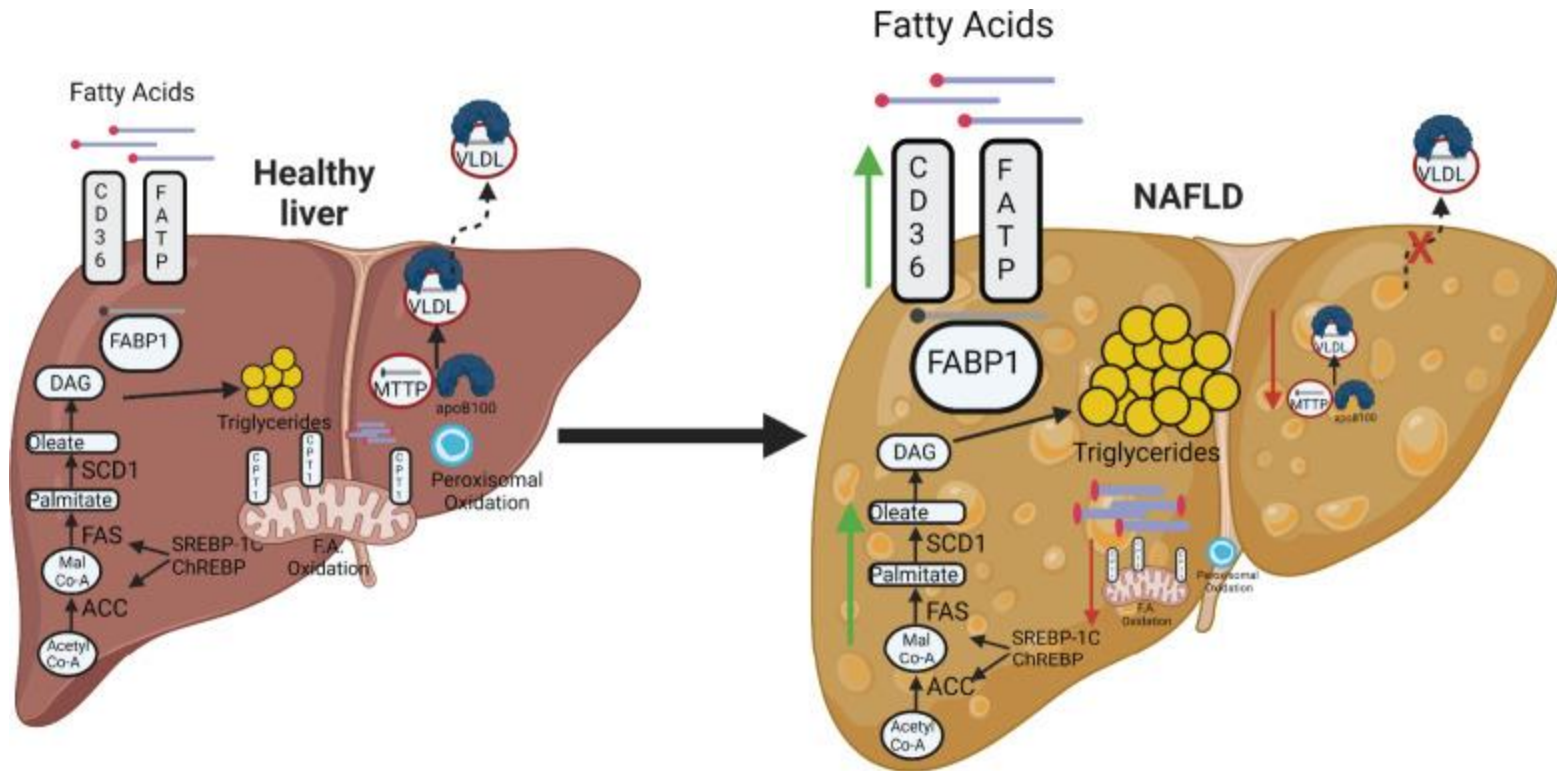
MASLD Patogenezi



MASLD Patogenezi

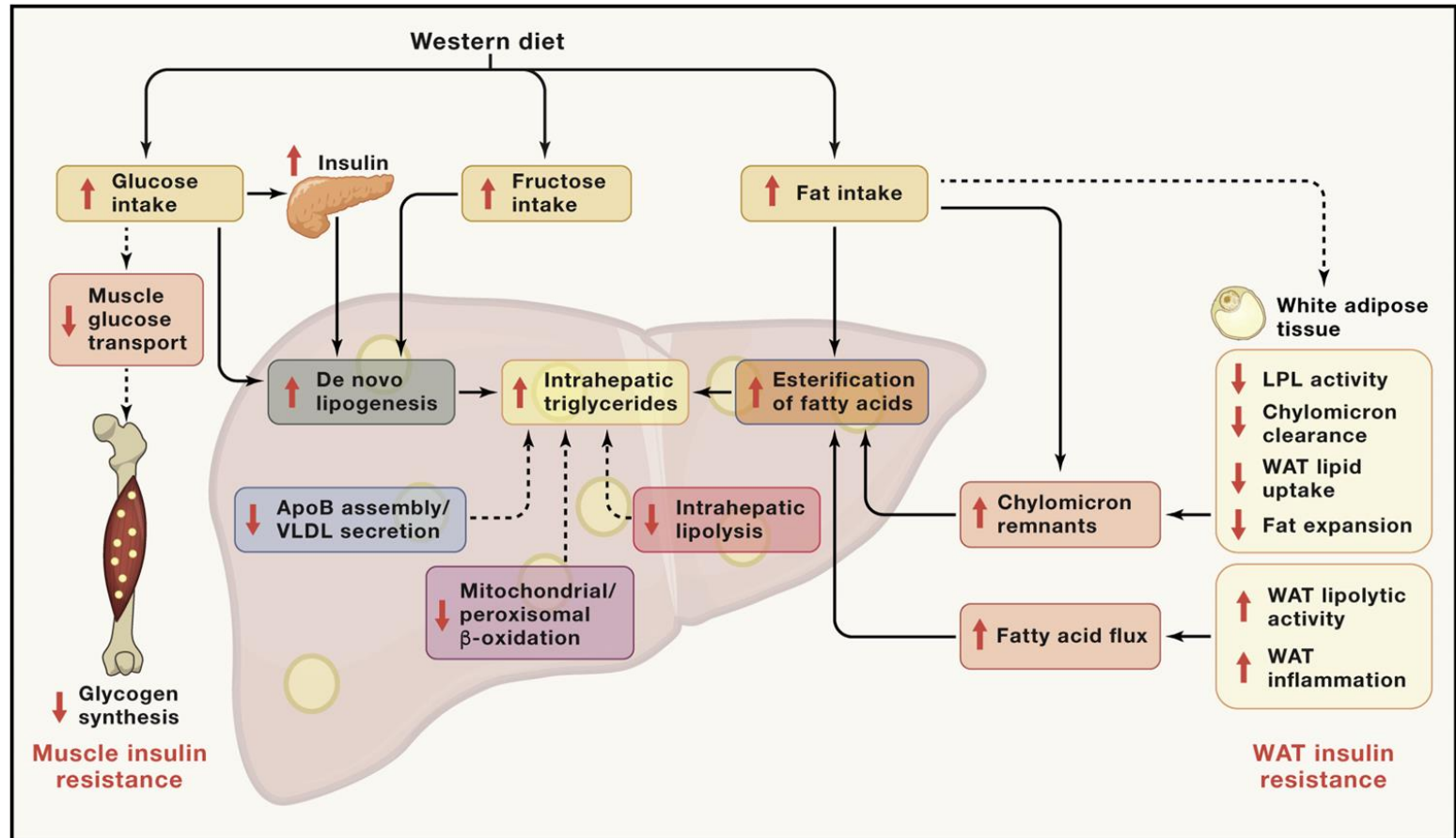


MASLD'de Trigliserit Sentezi



Yağ asidi alımı ve de novo lipogenez MASLD'de yukarı düzenlenebilir (yeşil oklar), yağ asidi ihracatı ve yağ asitlerinin mitokondri ve peroksisomlar tarafından oksidasyonu ise MASLD'de azalır (kırmızı oklar); ACC, asetil-CoA karboksilaz; DAG, diasilgliserol; FAS, yağ asidi sentaz; SCD1, stearyl-CoA desatüراز-1; VLDL, çok düşük yoğunluklu lipoprotein

MASLD'nin Metabolik Nedenleri



MASLD Patogenezinde Bağırsak Flora Değişiklikleri

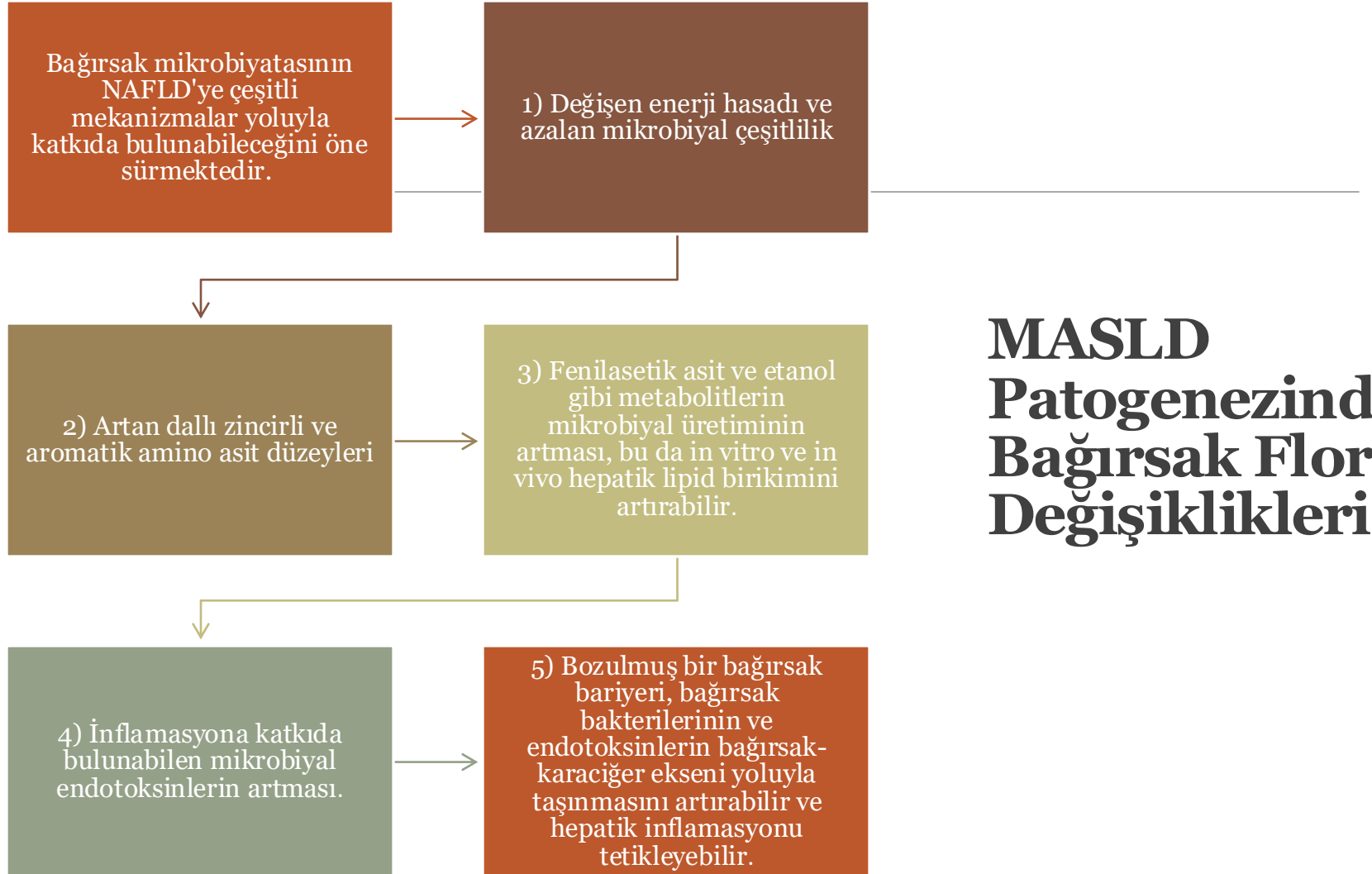
İnsan çalışmaları bağırsak disbiyozunun NAFLD hastalarında belirgin olduğunu göstermiştir.

NAFLD ve NASH'li hastalar, ince bağırsakta bakteriyel aşırı büyüme, daha düşük bakteriyel çeşitlilik, Enterobacter ve Streptococcus zenginleşmesi ve azalmış Bacteroidetes ile karakterize edilen değişmiş bir bağırsak mikrobiyomu sergiler.

Firmicutes'un Bacteroidetes'e oranının yükselmesi, steatozda rol oynayan triasilgliserol metabolizması ve yağ asidi oksidasyonunu içeren enerji homeostazının bozulmasından sorumludur

NASH'li hastalar, NASH'siz bireylerle karşılaştırıldığında *Prevotella copri* ve *Bacteriodes vulgatus*'un değişmiş konsantrasyonlarını sergilemektedir

Lactobacillus casei ile zenginleştirilmiş probiyotiklerin uygulanması da dahil olmak üzere mikrobiyota modülasyonu, bir fare modelinde inflamasyonu azaltmış ve hepatik metabolizmayı iyileştirmiştir.



MASLD Patogenezinde Bağırsak Flora Değişiklikleri

MASLD'de Skorlamaların Spesifite ve Sensitivitesi

Blood marker of steatosis	Component or formula	Cutoff	AUROC	Sensitivity, %	Specificity, %
Hepatic steatosis index	ALT, AST, BMI, type 2 DM, female sex	Rule out cutoff <30; Rule in cutoff >36	0.82	92.5	92.4
Fatty liver index	TG, BMI, GGT, WC	Rule out cutoff <30; Rule in cutoff ≥60	0.84	87	86
NAFLD liver fat score	Metabolic syndrome, type 2 DM, insulin, AST, ALT	>0.16	0.80	65	87
SteatoTest	ALT, α2-macroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobin, total bilirubin, GGT, total cholesterol, TG, glucose, age, sex, BMI	Rule out cutoff <0.3; Rule in cutoff >0.7	0.72–0.86	91	89
NAFLD ridge score	ALT, HbA1c, HDL, Hypertension, leucocyte count, TG	Dual cutoffs of 0.24 and 0.44	0.87–0.88	92	90
Visceral adiposity index	WC, BMI, TG, HDL	>1.25	0.92	79	92
Triglyceride/glucose index	TG, glucose	<6	0.81	75	74

Karaciğer Fibrozisinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Skor ve Formüller

Scores and formulas used in liver fibrosis assessing and staging.

Score/index	Formula
APRI	$AST (IU/L) / \text{upper limit of normal } AST \text{ value } (IU/L) / \text{platelet count } (10^9/L) \times 100$
m-APRI	$\text{Age (years)} \times (AST (IU/L) / \text{upper limit of normal } AST \text{ value } (IU/L)) / \text{platelet count } (10^9/L) \times 100$
	AST/ALT > 0.8 2 points
BARD score	BMI > 28 1 point
	Diabetes diagnosis 1 point
Forns index	$7.811 - (3.131 \times \ln(\text{platelet count } (10^9/L))) + (0.781 \times \ln(\text{GGT } (IU/L))) + (3.467 \times \ln(\text{age})) - (0.014 \times (\text{cholesterol } (mmol/L)))$
FIB-4	$AST (IU/L) \times \text{age (years)} / (\text{platelet count } (10^9/L) \times \sqrt{ALT (IU/L)})$
NFS	$-1.675 + (0.037 \times \text{age (year)}) + (0.094 \times BMI (kg/m^2)) + (1.13 \times \text{IFG/diabetes (yes = 1, no = 2)}) + (0.99 \times AST (IU/L))$
FibroTest	$(4.467 \times \log(a2-MG)) - (1.357 \times \log(\text{haptoglobin})) + (1.017 \times \log(\text{GGT})) + (0.0281 \times \text{age (year)}) + (1.737 \times \log(ALT))$
Fibrometer NAFLD	$(0.4184 \times \text{glucose (mmol/L)}) + (0.0701 \times AST (IU/L)) + (0.0008 \times \text{ferritin } (\mu g/L)) - (0.0102 \times \text{platelet } (10^9/L))$
Hepascore	$Y/(1 + Y)$
	Where $Y = \exp(-4.185818 - (0.0249 \times \text{age}) + (0.7464 \times \text{sex}) + (1.0039 \times a2-MG) + (0.0302 \times HA) + (0.0691 \times \log(ALT)))$
HFS	$1/(1 + e^{[5.390 - 0.986 \times \text{age } [45-64 \text{ years of age}] - 1.719 \times \text{age } [\geq 65 \text{ years of age}] + 0.875 \times \text{male sex} - 0.896 \times AST [35-69 IU/L] - 2.126 \times \log(ALT)]})$
Benlloch index	$1/(1 + e^{-12.698 + (0.097 \times [\text{albumin/total protein ratio}]) - (1.356 \times [\text{prothrombin time}]) - (0.004 \times (AST)) - (0.02 \times (\text{time since liver transplant}))})$
ADAPT score	$\exp(\log_{10}((\text{age} \times \text{PRO-C3}) / \sqrt{\text{platelet count}}) + \text{diabetes } (0 = \text{absent}; 1 = \text{present}))$
ELF	$2.494 + 0.846 \ln(HA) + 0.735 \ln(PIIINP) + 0.391 \ln(TIMP-1)$
CHI3L1 model	$0.032 \times AST - 0.012 \times \text{platelets} + 0.012 \times HA + 0.846 \times \log_{10}(\text{CHI3L1}) - 4.752$
M2BPGi COI	$([M2BPGi]_{\text{sample}} - [M2BPGi]_{\text{negative control}}) / ([M2BPGi]_{\text{positive control}} - [M2BPGi]_{\text{negative control}})$

α2-MG, alpha 2 macroglobulin; ALT, alanine aminotransferase; ApoA1, apolipoprotein A1; APRI, AST to platelet ratio index; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; CHI3L1, Chitinase 3-like protein 1; ELF, enhanced liver fibrosis; GGT, gamma-glutamyltranspeptidase; HA, hyaluronic acid; HFS, hepamet fibrosis score; HOMA-R, homeostatic model assessment of insulin resistance; m-APRI, modified APRI; M2BPGi, Mac-2 binding protein glycosylation isomer; M2BPGi COI, Mac-2 binding protein glycosylation isomer cut-off index; NFS, non alcoholic fatty liver disease fibrosis score; IFG, impaired fasting glucose; PIIINP, propeptide of type III procollagen; TIMP-1, matrix metalloproteinases inhibitor type 1.

FIB-4 Skoru

F1-F2 FIB 4 < 1.45 siroz yok

FIB 4 1.45 – 2.67 arasında
kesin olmayan olarak kabul edilir

F3-F4 FIB 4 > 2.67 siroz

Düşük puanlı hastaların karaciğer biyopsisi yaptırmaları GEREKMEZ.

Yüksek puanlı hastaların karaciğer hastalığı tanısını doğrulamak için biyopsi yaptırmaları GEREKEBİLİR.

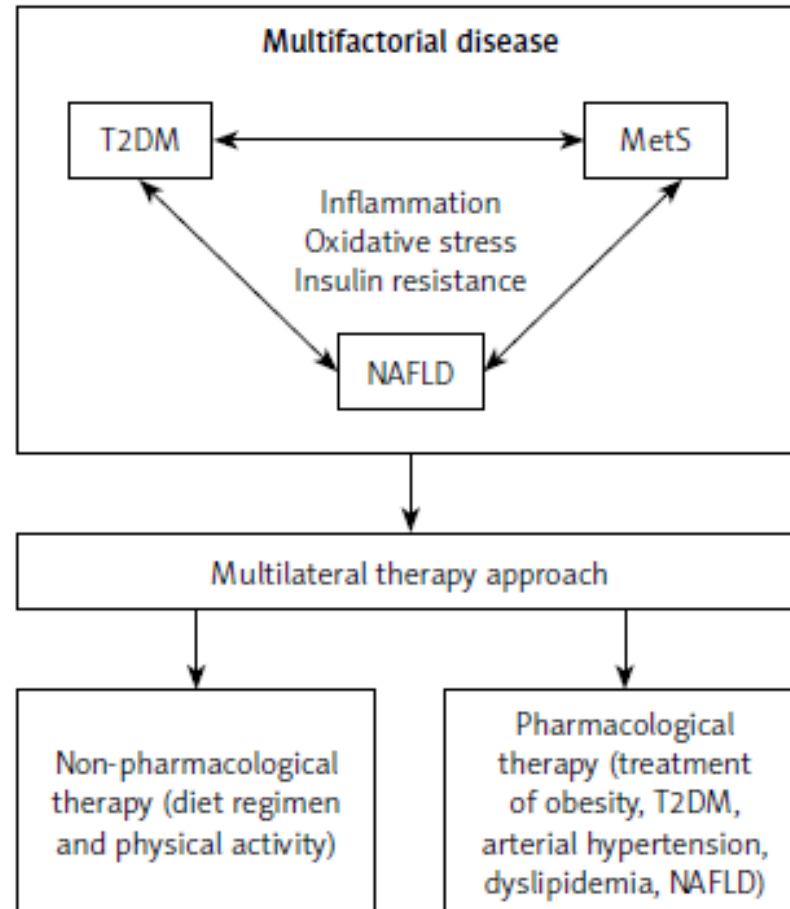
Bir hastanın puanı yüksekse VE son evre karaciğer hastalığına ilerlemenin diğer klinik veya görüntüleme belirtileri varsa, biyopsi artık gerekli olmayabilir.

Karaciğer Fibrozisinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Dolaylı ve Doğrudan Serum Belirteçleri

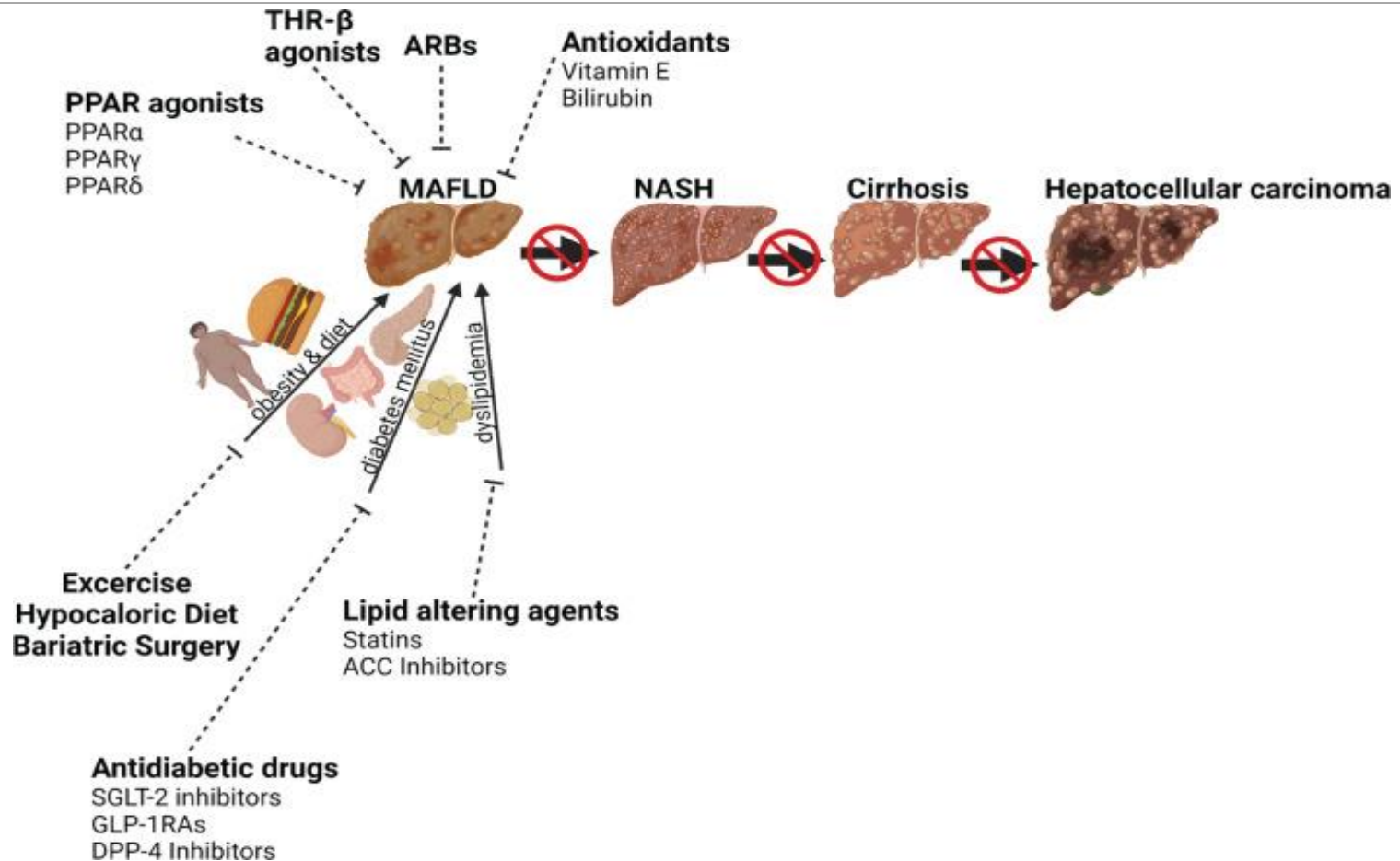
Indirect Fibrosis Biomarkers	Direct Fibrosis Biomarkers
AST: ALT ratio	ELF (Enhanced Liver Fibrosis): an extracellular matrix (ECM) marker set consisting of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1), amino-terminal propeptide of type III procollagen (PIIINP) and hyaluronic acid (HA)
AST to platelet ratio index (APRI)	FibroTest: Alpha-2-macroglobulin, Haptoglobin, Apolipoprotein A1, GGT, Total bilirubin, and ALT
BARD score (BMI, AST/ALT ratio, T2DM)	FibroMeter: Platelets, Prothrombin level, AST, ALT, Urea/BUN. Alpha-2-macroglobulin, GGT, Hyaluronic acid, age, gender
FIB-4 score (Age, AST, ALT, Platelet count)	ADAPT: pro-C3 (a marker of type 3 collagen formation), platelet count, age, the presence of diabetes
NAFLD Fibrosis Score (Age, BMI< Impaired fasting glucose or diabetes, AST, ALT, Platelet count, Albumin)	FIB-3: age, BMI, T2DM, platelet count, Pro-C3
	ABC3D: Age, BMI, Platelet count, Pro-C3, T2DM

AST: ALT, aspartate transaminase; alanine transaminase; ELF, enhanced liver fibrosis; FIB-4, Fibrosis-4 index; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; T2DM: Type 2 diabetes mellitus; GGT: Gamma-glutamyl transpeptidase, BMI: Body mass index

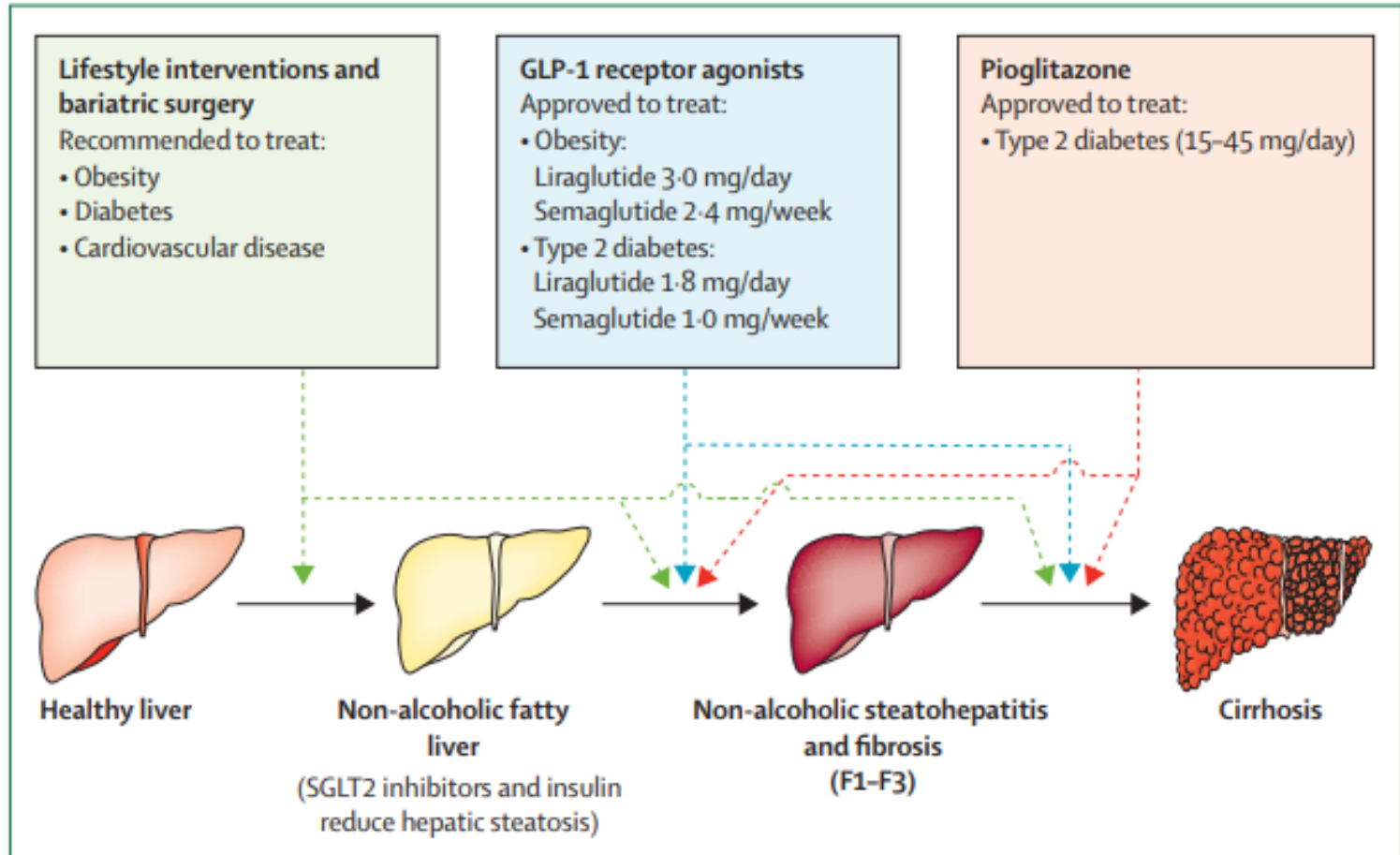
MASLD Tedavi Yaklaşımları



MASLD Tedavi Yaklaşımları



MASLD Tedavi Yaklaşımları



MASLD Tedavi Yaklaşımları

