

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI OLANLARDA KAN BASINCI İLE
GÜNLÜK TUZ ALIMI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Nurullah ÇUBUK

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2014

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI AD

YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI OLANLARDA KAN BASINCI İLE
GÜNLÜK TUZ ALIMI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Nurullah ÇUBUK

İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Hatice KELEŞ

KIRIKKALE

2014

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan “yağlı karaciğer hastalığı olanlarda, kan basıncı ile günlük tuz alımı arasındaki ilişki” isimli çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Nurullah ÇUBUK’un UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 01/08/2014

İmza

Yrd. Doç. Dr. Hatice KELEŞ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
Jüri Başkanı

İmza

Prof. Dr. Sefa GÜLİTER
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Üye

İmza

Doç. Dr. Hüseyin DEMİRCİ
Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Üye

TEŞEKKÜR

Tezimin takip ve tamamlanmasında çok emeği geçen, Yrd. Doç. Dr. Hatice KELEŞ'e, birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, sürekli yanımda olan eşim Sevilay'a ve aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Sefa GÜLİTER, Prof. Dr. Kemal ÜRETEN, Doç. Dr. Hüseyin DEMİRCİ'ye teşekkür ederim.

Dr. Nurullah ÇUBUK

KIRIKKALE 2014

ÖZET

ÇUBUK, Nurullah, Yağlı Karaciğer Hastalığı Olanlarda, Kan Basıncı İle Günlük Tuz Alımı Arasındaki İlişki, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale 2014

Yağlı karaciğer hastalığı, hepatositlerin %5'inden daha fazlasında yağ vakuollerinin görülmesi ile karakterize, normal populasyonda %15-20 oranında görülen bir hastalıktır. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)'nın, metabolik sendromun karaciğer komponenti olduğuna inanılmaktadır. Vakaların büyük çoğunluğunda NAYKH; metabolik sendrom bileşenlerinden insülin rezistansı, Diabetes Mellitus (DM), santral obezite, dislipidemi, hipertansiyondan biri ya da daha fazlasıyla beraber olarak ortaya çıkmaktadır.

NAYKH'nın metabolik sendromla olan ilişkisinden dolayı, bu hastalarda kan basıncında yükselme beklenmektedir. Çalışmamızın amacı NAYKH'lı bireylerde, kan basıncı ile günlük tuz alımı arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Çalışmamıza 18-70 yaş arasında, 52 NAYKH'lı hasta ve 52 sağlıklı kontrol alınarak, yağlı karaciğer hastalığı olanlarda kan basıncı ile günlük tuz alımı arasındaki ilişki değerlendirildi. NAYKH'lı olgular Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bel çevresi ($80,62 \pm 10,81$, $73,92 \pm 8,54$ cm, $p=0,003$), VKİ ($26,55 \pm 1,42$, $24,85 \pm 2,55$ kg/m², $p=0,001$), trigliserid ($152,08 \pm 77,86$, $118,13 \pm 63,58$ mg/dl, $p=0,010$), HOMA-IR ($1,78 \pm 0,53$, $1,51 \pm 0,76$ $p=0,043$), açlık kan şekeri ($90,88 \pm 5,29$, $87,37 \pm 6,78$ mg/dl, $p=0,004$), proteinüri ($117,99 \pm 64,77$, $91,70 \pm 70,32$ mg/gün, $p=0,006$), 24 saatlik ortalama SKB ($124,49 \pm 10,87$, $117,90 \pm 9,85$ mmHg, $p=0,002$), 24 saatlik ortalama DKB ($75,07 \pm 8,68$, $70,94 \pm 7,97$ mmHg, $p=0,013$), uykudaki ortalama SKB ($115,84 \pm 13,47$, $109,57 \pm 11,43$ mmHg, $p=0,012$), uykudaki ortalama DKB ($69,43 \pm 10,60$, $64,80 \pm 10,79$ mmHg, $p=0,030$), uyanıklık ortalama SKB ($128,02 \pm 10,91$, $121,99 \pm 10,50$ mmHg, $p=0,005$) değerleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

NAYKH grubunda 24 saatlik ortalama SKB ile yaş ($r=0,088$), ($p=0,533$), VKİ ($r=0,072$), ($p=0,612$), insülin direnci ($r=0,212$), ($p=0,131$), günlük tuz Alımı ($r=0,043$), ($p=0,764$), proteinüri ($r=0,123$), ($p=0,384$) arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

NAYKH grubunda 24 saatlik ortalama DKB ile yaş ($r=-0,019$), ($p=0,896$), VKİ ($r=0,108$), ($p=0,444$), insülin direnci ($r=0,253$), ($p=0,070$), tuz Alımı ($r=-0,142$), ($p=0,317$), proteinüri ($r=0,109$), ($p=0,441$) arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak kan basıncı normal sınırlarda olan NAYKH'lı hastalarda kan basıncı ile günlük tuz alımı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Kan basıncı normal sınırlarda ki sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, benzer düzeydeki tuz alımına rağmen NAYKH grubunda kan basıncının daha yüksek olması, bir tuz duyarlılığına işaret edebilir. Hipertansif NAYKH'lı hastalarda günlük tuz alımı ile kan basıncı arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, kan basıncı, günlük tuz alımı.

ABSTRACT

ÇUBUK, Nurullah, The relationship between daily salt intake and blood pressure in patients with Fatty Liver Disease, Kırıkkale University Medical Faculty, Internal Medicine Department Speciality Thesis, Kırıkkale 2014

Fatty liver disease is characterized by the presence of oil vacuoles in more than 5% of hepatocytes. It is a disease which is seen of 15-20% in the normal population. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is believed to be metabolic syndrome's liver component. NAFLD usually occurs with one of the metabolic syndrome; insulin resistance, diabetes mellitus (DM), central obesity, dyslipidemia, hypertension.

Because of the relationship of metabolic syndrome of NAFLD, it is expected to elevation in blood pressure in these patients. The purpose of our study is to examine the relationship between daily salt intake and blood pressure in patient with NAFLD.

52 NAFLD patients between the ages of 18-70 participated in our study and the association between daily salt intake and blood pressure in patients with fatty liver disease were evaluated in 52 control subjects. Patients with NAFLD compared with control subjects, waist circumference ($80,62 \pm 10,81$, $73,92 \pm 8,54$ cm, $p=0,003$), VKI ($26,55 \pm 1,42$, $24,85 \pm 2,55$ kg/m^2 , $p=0,001$), triglyceride ($152,08 \pm 77,86$, $118,13 \pm 63,58$ mg/dl, $p=0,010$), HOMA-IR ($1,78 \pm 0,53$, $1,51 \pm 0,76$ $p=0,043$), fasting blood glucose ($90,88 \pm 5,29$, $87,37 \pm 6,78$ mg/dl, $p=0,004$), proteinuria ($117,99 \pm 64,77$, $91,70 \pm 70,32$ mg/gün, $p=0,006$), 24-hours average systolic blood pressure ($124,49 \pm 10,87$, $117,90 \pm 9,85$ mmHg, $p=0,002$), 24-hours average diastolic blood pressure ($75,07 \pm 8,68$, $70,94 \pm 7,97$ mmHg, $p=0,013$), asleep average systolic blood pressure ($115,84 \pm 13,47$, $109,57 \pm 11,43$ mmHg, $p=0,012$), asleep average diastolic blood pressure ($69,43 \pm 10,60$, $64,80 \pm 10,79$ mmHg,

p=0,030), awake average systolic blood pressure ($128,02 \pm 10,91$, $121,99 \pm 10,50$ mmHg, p=0,005) levels, there were statistically significant difference between the two groups.

In NAFLD group, there are no correlation between 24-hours average systolic blood pressure and age (r=0,088), (p=0,533), VKİ (r=0,072), (p=0,612), insülin resistance (r=0.212), (p=0,131), daily salt intake (r=0.043), (p=0,764), proteinüri (r=0,123), (p=0,384).

In NAFLD group, there are no correlation between 24-hours average diastolic blood pressure and age(r=-0,019), (p=0,896), VKİ (r=0,108), (p=0,444), insülin resistance (r=0.253), (p=0,070), salt intake (r=-0.142), (p=0,317), proteinüri (r=0,109), (p=0,441).

As a result, in patients with NAFLD, the blood pressure in normal levels, did not find a correlation between daily salt intake and blood pressure. Compared with healthy individuals who are in the normal range of blood pressure, a higher blood pressure in NAFLD group may indicate a salt sensitivity despite of similar levels of salt intake. The studies intended for the relationship between daily salt intake and blood pressure in patients with NAFLD hypertensive are needed.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease, blood pressure, daily salt intake.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
İÇİNDEKİLER	IX
SİMGELER ve KISALTMALAR	XII
ŞEKİLLER ve TABLOLAR	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI	3
2.1.1. Hepatosteatoz	4
2.1.2. NASH	4
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Tanı	5
2.1.4.1. Karaciğer biyopsisinin tanıda önemi	7
2.1.4.2. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	7
2.1.4.2.1. USG	7
2.1.4.2.2. Manyetik Rezonans	8
2.1.4.2.3. Bigisayarlı Tomografi	8
2.1.5. KLİNİK ÖZELLİKLER	8
2.1.5.1. Hastalığın Sıklığı	8
2.1.5.2. Demografik özellikler	8
2.1.5.3. Klinik Bulgular	8
2.1.6. Laboratuvar	9
2.1.7. Ayırıcı Tanı	9
2.1.8. Etiyoloji	9
2.1.9. NASH patogenezi	11
2.1.9.1 Karaciğerde Lipidlerin Birikimi ve İnsülin Rezistansı	12
2.1.9.2. Oksidatif stres	12

2.1.9.3. Sitokrom P-450 2E1 (CYP2E1) ve sitokrom P-450 4A (CYP4A)'nın rolleri	12
2.1.9.4. NASH'de Fibrinogenez	13
2.1.10. Beta-Oksidasyon, Steatohepatit Ve Mitokondri İlişkisi	13
2.1.11. Yağ ve glikoz metabolizması	14
2.1.12. Histoloji	14
2.1.12.1. Yağlanma	14
2.1.12.2. İnflamasyon	14
2.1.12.3. Fibrozis	14
2.1.13. Prognoz	15
2.1.14. Hastaların takibi	15
2.1.15. Tedavi	16
2.2. HİPERTANSİYON, NAYKH VE GÜNLÜK TUZ ALIMI ARASINDAKİ İLİŞKİ	16
2.2.1. Hipertansiyon tanımı ve sınıflama	16
2.2.2. Etiyolojilerine Göre Kan Basıncı Sınıflaması	17
2.3. HİPERTANSİYON EPİDEMİYOLOJİSİ	18
2.4. TANI VE KLİNİK DEĞERLENDİRME	19
2.5. KAN BASINCI ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	19
2.5.1. Klinik Ölçümleri	19
2.5.2. Ev Ölçümleri	20
2.5.3. AKBM ve Dipper-Nondipper Hipertansiyon	20
2.6. HİPERTANSİYONUN SİSTEMİK ETKİLERİ	22
2.6.1. Kardiyovasküler Risk	22
2.6.2. İnme	23
2.6.3. Sol ventrikül hipertrofisi ve kalp yetersizliği	23
2.6.4. Böbrek yetmezliği gelişimi	23
2.6.5. Periferik Arter Hastalığı	24
2.7. KAN BASINCI İLE ÜRİNER ALBÜMÜN ATILIMI VE TUZ ARASI İLİŞKİ	24
2.7.1. Tuz Tüketimi ve Kan Basıncı İlişkisi	24
2.7.2. Üriner Albümün Atılımı	25

2.8. NAYKH VE HİPERTANSİYON ARASINDAKİ İLİŞKİ	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1. Etik Kurul Onayı	28
3.2. Çalışma Grubunun Seçimi	28
3.2.1. Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dışlanma Kriterleri	28
3.3. Antropometrik Ölçümler, Kan Ve İdrar Örneklerinin Toplanması, Laboratuvar Analiz Yöntemleri, 24 Saatlik Kan Basıncı Ölçüm Yöntemi	28
3.4. İstatistiksel Yöntem	30
4. BULGULAR	31
4.1. Grupların Demografik ve Biyokimyasal Verileri	31
4.2. Gruplar Arası 24 Saatlik İdrar Değerlendirmesi	32
4.3. Gruplar Arası Kan Basıncı Analizi	33
4.3.1. Gruplar Arası Dipper Nondipper Patern Sıklığı	33
4.3.2. Her İki Grubun 24 Saatlik Sistolik ve Diyastolik Kan Basınçlarının Analizi	33
4.3.3. Uyku sırasındaki kan basıncı analizi	34
4.3.4. Uyanıklık sırasındaki kan basıncı analizi	34
4.3.5. Kan Basıncı İle Yaş, VKİ, İnsülin Direnci, Tuz Alımı, Proteinüri Arasındaki İlişki	35
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	41
7. KAYNAKLAR	42

SİMGE VE KISALTMALAR

AKBM: Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

BT: Bigisayarlı Tomografi

CYP: Sitokrom P-450

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

DM: Diabetes Mellitus

ED: Ekstrem Dipper

HCV: Hepatit C virüs

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein.

KB : Kan Basıncı

KVH: Kardiyo Vasküler Hastalık

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

MR: Manyetik Rezonans

NASH: Nonalkolik Steatohepatit

NAYKH: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

ND: Nondipper

RD: Reverse Dipper

SKB: Sistolik Kan Basıncı

SVH : Sol Ventrikül Hipertrofisi

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vucut Kitle İndeksi

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ

Şekil 1: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik spektrumu	4
Şekil 2: Nonalkolik Steatohepatit patogenezi	11
Tablo 1: NAYKH tanısında ipuçları	6
Tablo 2: NAYKH'nın sınıflandırması	10
Tablo 3: NASH'te histolojik grade ve stage'leme	15
Tablo 4: NASH'te tedavi seçenekleri	16
Tablo 5: Kan basıncı düzeyleri tanımları ve sınıflandırması.	17
Tablo 6: Ofis ve ofis dışı kan basıncı seviyelerine göre 2013-ESC hipertansiyon tanımları	22
Tablo 7: Grupların Demografik ve Biyokimyasal Verileri	32
Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarında 24 saatlik idrar analizi sonuçları	33
Tablo 9: Gruplar Arası Kan Basıncı Profili.	34
Tablo 10: Kan Basıncı İle Yaş, VKİ, labaratuvar bulguları arasındaki ilişki	35

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yağlı karaciğer hastalığı, özellikle batı toplumlarında en sık görülen karaciğer hastalığı olup, normal populasyonda %15-20 oranında görülmektedir (1). Karaciğer yağlanması, lipidlerin karaciğer ağırlığının %5'ten fazlasını oluşturması veya histolojik olarak hepatositlerin %5'inden daha fazlasında yağ vakuollerinin görülmesi olarak tanımlanır. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH), karaciğere zarar verecek miktarda alkol tüketimi olmayan bireylerde (kadınlarda <10-20 gr/gün, erkeklerde < 20-40 gr/gün, bazı yazarlara göre <40 gr/hafta) histolojik olarak makrovesiküler yağlanmanın önde olduğu geniş bir tabloyu içerir(1, 2). NAYKH, daha önemli karaciğer hastalıklarına progresyon göstermese de hastaların %20-30'unda nonalkolik steatohepatit (NASH) göstergesi olan fibroz ve nekroinflamasyon gibi histolojik bulgular mevcuttur. Bu hastalarda siroz, son dönem karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom gelişme riski yüksektir (3- 5)

NAYKH'nın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Karaciğer yağlanması, karaciğerin yağ asidi alımı ve sentezinde, yağ asitlerinin oksidasyonunda bir dengesizlik olduğunu yansıtır (6). Karaciğer yağlanmasının nedeni, insülin direncinin lipolize yol açması ve dolaşımdaki serbest yağ asidi seviyelerini yükseltmesi gibi görünmektedir.

NAYKH, obez olmayan hastalarda görülsede, olguların çoğu obez ve tip 2 diyabetiklerdir. Toplumun yaklaşık %20'sinde NAYKH, %2-3'ünde NASH görülmektedir (1).

NAYKH'nın, metabolik sendromun karaciğer komponenti olduğuna inanılmaktadır. Vakaların büyük çoğunluğunda NAYKH; metabolik sendrom bileşenlerinden insülin rezistansı, Diabetes Mellitus (DM), santral obezite, dislipidemi, hipertansiyondan biri ya da daha fazlasıyla beraber ortaya çıkmaktadır.

Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu (AKBM), kişinin kan basıncını gece uyku dahil günlük aktiviteleri sırasında 24 saat boyunca ölçen, otomatik

kaydeden aletler yardımı ile yapılır. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü hipertansiyonla ilişkili organ hasarıyla, kardiyovasküler olaylarla klinik kan basıncı için gözlemlenenden daha anlamlı bir ilişki içindedir ve kardiyovasküler riski, tedavi edilen ve edilmeyen hipertansiflerde muayenehanede ölçülen kan basıncı değerlerinin öngördüğünden daha yüksek düzeyde öngörür (7).

Diyetle tuz alımının güvenilir göstergesi olan 24 saatlik idrarla tuz atılımı ile kan basıncı (KB) ilişkisini detaylı olarak araştıran standardizasyon kalitesi yüksek ilk çalışma, 32 ayrı ülkede yaşayan 52 değişik topluluğun bireylerinden oluşan 20-59 yaş aralığındaki 10.079 kadın ve erkeği içeren "INTERSALT" çalışmasıdır (8). "INTERSALT" çalışmasında, diyetle alınan tuz ve KB arasında anlamlı doğrusal ilişki olduğu, tuz tüketimi ile sistolik kan basıncı (SKB) artışı ilişkisinin daha belirginleştiği, idrarla sodyum atılımındaki her 100 mmol (yaklaşık 2,3 gr) artışın SKB'yi 5-7 mmHg, diyastolik kan basıncı (DKB)'ni 2-4 mmHg arttırdığı saptanmıştır. Bu çalışmada, idrarla sodyum atılımı ile KB arasındaki ilişkinin ilerleyen yaşlarda daha kuvvetli olduğu görülmüştür (8).

NAYKH'nın metabolik sendrom bileşenleri ile yakın ilişkisi nedeniyle, bu hastalarda kan basıncı yüksekliği (sistolik kan basıncının 130 mmHg'nın, diastolik kan basıncının 85 mmHg'nın üzerinde olması) beklenen bir durumdur (9). Framingham kalp çalışması, hipertansiyonun metabolik sendromda merkezi bir rolü olduğunu ve metabolik sendrom için en yaygın risk faktörü olduğunu göstermiştir (10). Normal popülasyonda yüksek miktarda tuz alımı, kan basıncını yükselten major nedenlerden biridir ve yapılan çalışmalarda, tuz alımındaki azalmanın kardiyovasküler olaylarda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (11).

Bu çalışmanın amacı, NAYKH olanlarda, kan basıncı ile günlük tuz alımı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Uzun yıllardan beri bilinen bir kavram olan karaciğer yağlanması, 1962 yılında Thaler'in oldukça az miktarda alkol kullanımına rağmen alkolik karaciğer hastalığı bulgularını taşıyan bir vakayı yayınlaması ile gündeme girmiştir (12). Geçtiğimiz yüzyılda yapılan otopsi verileri tarandığında, obez hastalarda nedeni bilinmeyen bir siroz varlığı dikkati çekmiştir. Ancak bunun bir sebep sonuç ilişkisi içinde olduğu düşünülmüş ve oluş mekanizması aydınlatılamamıştır. İlk kez Ludwig ve arkadaşları 1980 yılında, özellikle obez ve/veya diyabetik olan hastalarda görülen ve 140 gr/hafta miktarın altında alkol kullandığı halde tipik olarak alkole bağlı karaciğer hastalığının histolojik bulgularının görüldüğü bir hastalık tanımı ortaya atmışlar ve Non-alcoholic Steatohepatitis ismini vermişlerdir. "Alcohol-induced hepatic injury in nonalcoholic volunteers" isimli 1968 yılında yayınlanan çalışma ve Ludwig'in yayınından bir yıl önce sunulan "Non-alcoholic liver disease mimicking alcoholic hepatitis and cirrhosis" adlı yayınlar, bu konudaki öncü çalışmalar olarak kabul edilebilir (13, 14).

Takip eden yıllarda, basit karaciğer yağlanmasından, siroza kadar çok geniş bir spektrumu kapsayacak "alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)" tanımlaması ortaya atılmış ve benimsenmiştir. NASH, bu spektrumun sadece bir kısmını oluşturmaktadır (15).

Karaciğer yağlanması, sebebi ne olursa olsun, karaciğerde yağlanma görülen bütün durumları kapsayan genel bir kavramdır. Karaciğer yağlanması, hepatositlerde %5-10'un üzerinde trigliserid birikmesidir. Hepatit C veya Wilson Hastalığı gibi yağlanmanın sık görüldüğü bazı hastalıklarda karaciğer yağlanmasının mevcudiyetinden bahsedilebilir, ancak bu gibi durumlar yağlı karaciğer hastalığı olarak kabul edilmezler. NAYKH klinik spektrumu içinde; basit yağlanma, izole portal fibrozis (zon 3 hepatosellüler hasar olmadan, yağlanma ile birlikte portal/periportal fibrozis) ve steatohepatit yer almaktadır. Basit yağlanma selim seyirli olup, NASH (zon 3 nekroinflamasyon ile birlikte yağlanma) siroza ilerlemektedir (1, 16- 18).

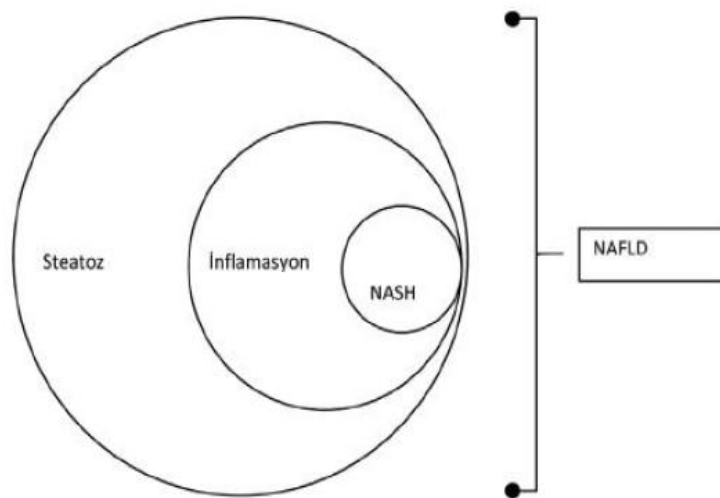
NAYKH, aşırı alkol tüketmeyen kişilerde histolojik açıdan başlıca makroveziküler hepatik steatoz ile karakterizedir. Kesin bir rakam olmamakla beraber erkeklerde günde 30 grama, kadınlarda ise 20 grama kadar alkol alımı nonalkolik olarak kabul edilir (19). NAYKH, karaciğer ilişkili mortalite ve morbidite nedeni olarak artan sıklıkta tanımlanmaktadır. NAYKH'nin iki histolojik tipi vardır: İnflamasyon ve fibrozisin olmadığı "yağlı karaciğer" ve steatoz ile birlikte nekroinflamatuvar aktivitenin olduğu "NASH".

2.1.1. Hepatosteatoz (Nonalkolik karaciğer yağlanması):

Karaciğerde yağlanmanın görülüp, iltihabi infiltrasyonun bulunmadığı vakaları tarifler.

2.1.2. NASH:

Karaciğer yağlanması ile beraber alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon ve bazı olgularda Mallory cisimcikleri, fibrozis, megamitokondri gibi bulguların görüldüğü hastalıktır. Bu tanımlamaların dışında kalan, basit yağlanma ve NASH arasında değişen histopatolojik bulgular gösteren karaciğer yağlanmalarının bulunacağı da dikkate alınmalı ve karaciğer yağlanmasının klinik spektrumu aşağıdaki şekilde düşünülmelidir. (Şekil 1).



Şekil 1: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik spektrumu

NAYKH, özellikle son 20 yılda artan sıklıkta tanınmaya başlanmış ve kronik karaciğer hastalığının önemli bir nedeni olmuştur. Klinik açıdan iki önemli nedeni vardır (17):

- 1- Portal hipertansiyon, hepatik yetersizlik ve nadiren hepatosellüler karsinomun da eşlik ettiği siroza ilerlemesi ile sonuçlanan mortalite potansiyeli,
- 2- Karaciğer enzim anormallikleri olan çocuk ve yetişkin hastaların değerlendirilmesinde bu hastalığın sıklığının artması.

2.1.3. Epidemiyoloji:

NASH'in tanımlanıp, hepatologların ilgi alanına girmesinin üzerinden 30 yıl geçmiştir. Bu sürede hastalığın patogenezi, epidemiyolojisi, doğal seyri ve tedavisiyle ilgili 3000'e yakın çalışma yayınlanmış olup, epidemiyolojik verilerin yetersizliği hastalığa ilişkin en önemli problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Riskli gruplarda ve toplum genelinde prevalans çalışmaları mevcut olmakla birlikte bunların değerlendirilmesinde teknik açıdan önemli sorunlar bulunmaktadır.

Bu sorunların başlıca nedenleri; hastalığın asemptomatik seyrettiği hastaların çokluğu, karaciğer biyopsisinin tarama amaçlı kullanılacak bir yöntem olmayışı, hastalıkla ilgili spesifik tanı testlerinin olmaması, hastalığın tanımlanmasında standart bir yöntemin olmayışı şeklinde sayılabilir.

Ultrasonografi (USG), tarama yöntemi olarak kullanıldığında hastalığın prevalansı %20 civarında olup, karaciğer biyopsisi kullanıldığında prevalans 2-3 kat daha artmaktadır. Ancak karaciğer biyopsisi invaziv bir işlem olduğundan özel koşullarda yapılması önerilmektedir. Bu nedenle toplum genelinde hastalığın daha fazla oranda görülmesi beklenmektedir (20). Ultrasonografik incelemenin tanısal değeri %80'in üzerindedir.

2.1.4. Tanı:

NAYKH kliniğinde kronik enzim yüksekliği, hepatomegali yada her ikisi beraber mevcuttur. NAYKH kesin tanısı için diğer kronik karaciğer hastalıklarının, özellikle aşırı alkol kullanımının ve serolojik olarak tanımlanan diğer karaciğer hastalıklarının (viral, otoimmün, metabolik) dışlanması şarttır (18, 21- 23). Diğer

karaciğer hastalıklarının dışlanması için anamnez, fizik muayene, kan testleri ve radyolojik tetkikler gereklidir. NAYKH tam tanısı için etiyoloji kadar hastalığın evre ve sınıfını içeren histoloji de belirtilmelidir. Matteoni ve arkadaşları 1999 yılında yağlı karaciğer hastalığının prognozu ve doğal seyri üzerinde etkili histopatolojik faktörleri tesbit etmek amacıyla yaptıkları çalışmada hastalığı 4 tipe ayırmışlardır (3).

Tip 1: Sadece yağlanma bulunanlar (hepatosteatoz)

Tip 2: Yağlanma + lobuler inflamasyon

Tip 3: Yağlanma + Balonlaşma dejenerasyonu

Tip 4: Yağlanma + Balonlaşma dejenerasyonu + Mallory cisimciği veya fibrozis

Tablo 1. NAYKH tanısında ipuçları

<p>KLİNİK</p> <ul style="list-style-type: none"> -Asemptomatik veya özellik göstermeyen semptomların varlığı -Anlamlı miktarda alkol alımının hasta ve yakın aile bireyleriyle görüşülüp dışlanması -Serum aminotransferazlarda hafif-orta devamlı yükseklik hikayesi -Diğer kronik karaciğer hastalığı bulgusu olmaması (NASH'e bağlı siroz hariç)
<p>LABORATUVAR</p> <ul style="list-style-type: none"> -Serum aminotransferazlarda 2-4 kat yükseklik -Diğer karaciğer fonksiyon testleri normal veya normale yakın -Negatif HBsAg, anti-HCV ve Anti mitokondrial antikor -Anti nükleer antikor <1/320 -Normal seruloplazmin, alfa-1 antitripsin ve transferrin saturasyonu
<p>RADYOLOJİ</p> <ul style="list-style-type: none"> -USG'de hiperekoik karaciğer -Biyosayarlı Tomografide karaciğer yoğunluğunda dalağa kıyasla azalma, genelde diffüz ama fokal de olabilir -Fokal yağ T1ağırlıklı incelemede parlak görülür
<p>HİSTOLOJİ</p> <ul style="list-style-type: none"> -Alkolik hepatit benzeri tablo: Balon dejenerasyonu, hepatosit nekrozu, fibrozis olup veya bunlar olmaksızın karışık lobuler inflamatuvar infiltrasyon, Mallori cisimciği, lipogranüloma ve glikojenize nükleus.

NASH: Nonalkolik Steatohepatit, USG: Ultrasonografi.

2.1.4.1. Karaciğer biyopsisinin tanıda önemi:

NAYKH tanısında, karaciğer biyopsisi altın standart yöntemdir (24). Karaciğer biyopsisi nekroinflamasyonun şiddetini görmek, fibrozisin varlığı ve boyutunu belirlemek ve zaman içindeki değişiklikleri saptamak için gereklidir. Bu nedenle tanıda altın standart yöntemdir.

Ratzui ve arkadaşları biyopsi yapılması gereken hastaları belirleyen vücut kitle indeksi (VKİ) ($>28 \text{ kg/m}^2$), yaş (>50), alanin aminotransferaz (ALT) ($\geq 2 \times$ normal) ve trigliserid ($>1.7 \text{ mmol/L}$) düzeyi olmak üzere dört değişkenli bir skor (BAAT skoru) belirlemişler, 0 ve 1 skoru olan hastalarda septal fibrozis gelişmediği, 2 ve üzeri skorların fibrozis riski taşıdığını belirtmişlerdir (25).

Karaciğer fonksiyon testleri yüksek olan obez veya diyabetik hastalara karaciğer biyopsisi yapmadan önce, egzersiz ve yavaş kilo kaybı önerilmeli ve metabolik anomalinin düzeltilmesi ve enzimlerin normale dönmesi için tedavi verilmelidir. Üç aydan fazla bir zaman periyodunda enzimler normale dönebilir. Karaciğer enzimleri sürekli yüksek olan hastalara biyopsi yapılmalıdır (26).

2.1.4.2. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ:

2.1.4.2.1. USG

Karaciğer ekojenitesinde artış, karaciğer/böbrek kontrastında artış, vasküler görüntülerde değişiklik, derin planlarda eko artışı görülür. Diffüz veya lokal ekojenite artışı tespit edilebilir. Diffüz ekojenite için en az %30 yağlanma gerekir. Etyoloji ne olursa olsun, siroz gelişmesi durumunda USG bulguları benzerdir. Hepatosteatozda USG'nin duyarlılığı %90'ın üzerinde olup enzim incelemelerinden daha duyarlıdır.

2.1.4.2.2. Manyetik Rezonans (MR):

T-1 ağırlıklı kesitlerde yağ parlak görülür. Histolojik steatozun derecesini en iyi faz kontrast MR gösterir.

2.1.4.2.3. Bigisayarlı Tomografi (BT):

BT’de yağlanma, karaciğer dansitesinin steatoz ile orantılı olarak azalması ile tanınır. İntrahepatik vasküler yapılar steatozda belirginleşir.

2.1.5. KLİNİK ÖZELLİKLER:

2.1.5.1.Hastalığın Sıklığı:

NAYKH gittikçe büyüyen bir sorun olup, ülkemize ait yeterli veri bulunmamasına karşın, batı toplumlarında hastalığın genel prevalansı %10-24 civarındadır (27, 28). Obez popülasyonda bu prevalans %74’e yükselmektedir. Tip 2 DM ve obezite birlikteliği yağlı karaciğer oluşum riskini artırır (29). Amerika Birleşik Devletleri’nde NAYKH prevalansı %20 (%15-39), NASH prevalansı %2-3 (%1,2-4,8) olarak gösterilmiştir. Genel popülasyonda yağlı karaciğer prevalansı hakkında gerçek bir rakam verilememektedir ve NASH sıklığı halen bilinmemektedir (1, 16, 30).

2.1.5.2. Demografik özellikler:

NAYKH, yetişkinlerde 5. dekat’ta en yüksek oranda görülür. Çocukluk çağı da dahil tüm yaş gruplarında bildirilmiştir. Genel anlamda kadın ve erkek cinsiyet olarak belirgin fark olmamakla beraber son çalışmalarda erkek cinsiyette biraz daha fazla görüldüğü tesbit edilmiştir (15). Kalıtsal bir geçiş tanımlanmamış olup NAYKH , metabolik sendromun hepatic tutulumu olduğu konusunda veriler artmaktadır (12). NAYKH; tip 2 diyabetiklerde %28-55, obezlerde %60-95 ve hiperlipidemiklerde %20-92 sıklıkta görülür (31).

NAYKH dünyada ve batılı sanayileşmiş ülkelerde en sık görülen karaciğer hastalığı olup, NAYKH için major risk faktörleri santral obezite, tip 2 DM, dislipidemi ve metabolik sendromdur (32).

2.1.5.3. Klinik Bulgular:

NAYKH’li hastalar genellikle asemptomatik olup spesifik bir semptomatoloji yoktur. Yorgunluk, halsizlik, sağ üst kadranda ağrı olabilir (33). Fizik muayene bulguları bir çok hastada mevcut olan obezite dışında karaciğer hastalığının evresi ile

ilişkili olup sirotik dönemdeki az sayıda olgu dışında saptanabilen tek bulgu hepatomegalidir (34).

2.1.6. Laboratuvar:

Genellikle hastalarda başka sebeplerden dolayı araştırma yapılırken biyokimyasal anormallik tesbit edilmesi üzerine NAYKH'den şüphelenilir. En sık olarak aspartat aminotransferaz (AST) ve ALT değerlerindeki normalin üzerinde 2-4 kat artan düzeyler dikkati çekmektedir (13, 30).

AST/ALT oranı, sirotik evredeki hastaların haricinde 1'den küçüktür. Bu bulgu AST'nin daha fazla arttığı alkolik karaciğer hastalığından ayırırda anlam taşıyabilir. Bilirubin, albümin, globulin düzeyleri ve protrombin zamanı siroz gelişen olguların dışında normal sınırlardadır. Anti nükleer antikor ve soluble liver antijen pozitifliği görülebilir ve klinik tanıda hatalara yol açabilir (34).

NASH hastalarında hepatic demir düzeyi ve demir indeksi genellikle normal olup, serum ferritin ve serum demirinin yükseldiği belirtilmektedir (33). Ferritin yüksekliği NASH hastalığı için bir bulgu olabilir. Çünkü enzim yüksekliği olan ve olmayan birçok hastada ferritin düzeyi yüksek bulunmuştur ve hastaların çoğunda hemokromatoz geninde mutasyonlar saptanmamıştır(13, 35).

Hiperlipidemi, NAYKH vakalarında sık görülen bir anormalliktir. Hiperlipidemi oranı Ludwig ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %67 (12), Powel ve arkadaşlarınınkinde %81 (23), Itoh ve arkadaşlarınınkinde ise %63 (36) bulunmuştur.

2.1.7. Ayırıcı Tanı:

Hepatic yağ oranı, normal karaciğerde yaklaşık %5'tir. Bu oran NAYKH'de olduğu gibi, diğer bazı karaciğer hastalıklarında da artabilir: Hepatit C virus enfeksiyonu, alkolik karaciğer hastalığı, Wilson hastalığı, otoimmün hepatit, galaktozemi bunlardan bazılarıdır. Bu nedenle NAYKH tanısında hikaye, semptomlar, seroloji ve biyopside diğer hastalıkların dışlanması önemlidir (13, 30).

2.1.8. Etiyoloji:

NAYKH primer ve sekonder olarak ikiye ayrılırken, birçok hastalıkla ilişkisi olabilir (37,38).

Obezite ile NASH arasında yakın ilişki olup obezlerde NASH sıklığı, kilosu normal kisilere göre 6 kat daha fazla saptanmıştır (39). Bel-kalça oranı ile hepatik steatoz derecesi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (40). NASH'li olguların % 20-70'inde, tip 2 DM ve bozulmuş glukoz toleransı tarif edilmiştir. Tip 2 DM anamnezi, NASH prevalansında 2-6 kat artma ile birlikte dir. NASH'li hastalarda DM varlığı, karaciğer fibrozisi için güçlü ve bağımsız bir göstergedir (13, 41, 42).

Tablo 2: NAYKH'nın sınıflandırması

PRİMER	SEKONDER	
İnsülin rezistans sendromu ile birlikte olan durumlar Diyabetes mellitus tip2 Obezite Hiperlipidemi Metabolik sendrom Leptin eksikliği veya direnci (lipodistrofiler,ailesel sendromlar,insülin reseptör mutasyonları)	İlaçlar Steroidler Sentetik östrojen Aspirin Amiodaron Perheksilin Kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin,diltiazem) Tetrasiklin Methotreksat Tamoksifen Bleomisin L-asparaginaz Warfarin Klorokin Antiviral ilaçlar Valproik asit Kokain alışkanlığı	Metabolik hastalık Wilson hastalığı Tip 1 glikojen depo hastalığı Galaktozemi Tirozinemi Fruktoz intoleransı Sistinüri Sandhoff hastalığı Sistemik hastalık Kaşeksi Isı çarpması İnflamatuvar barsak hast. Weber christian hast. Kistik fibrozis Hepatit B virus,Hepatit C virus Besinsel Total parenteral nutrisyon Açlık,bulimia Protein kalori malnütr. Schwchman sendromu Çöliak hast. Diğer Alkolik yağlı karaciğer hast. Hepatik iskemi İncebarsak divertikülozisi ve bakteriyel aşırı çoğalma Gebeliğin akut yağlı karaciğeri Hızlı kilo verme Demir depolama bozuklukları Çevresel toksinler(fosfor,organik çözücüler,dimethylformamide,toksik yağ sendromu,mantarlar) Bacillus cereus toksini
	Genetik Abeta-hipobetalipoproteinemi Ailesel hipobetalipoproteinemi Cerrahi nedenler Aşırı ince barsak rezeksiyonu Gastropleksi Jejunuileal by-pass Biliopankreatik diversiyon	

NASH'li hastalarda Serum trigliserid ve total kolesterol yükseklikleri görüldüğü de, sadece trigliserid yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur (43).

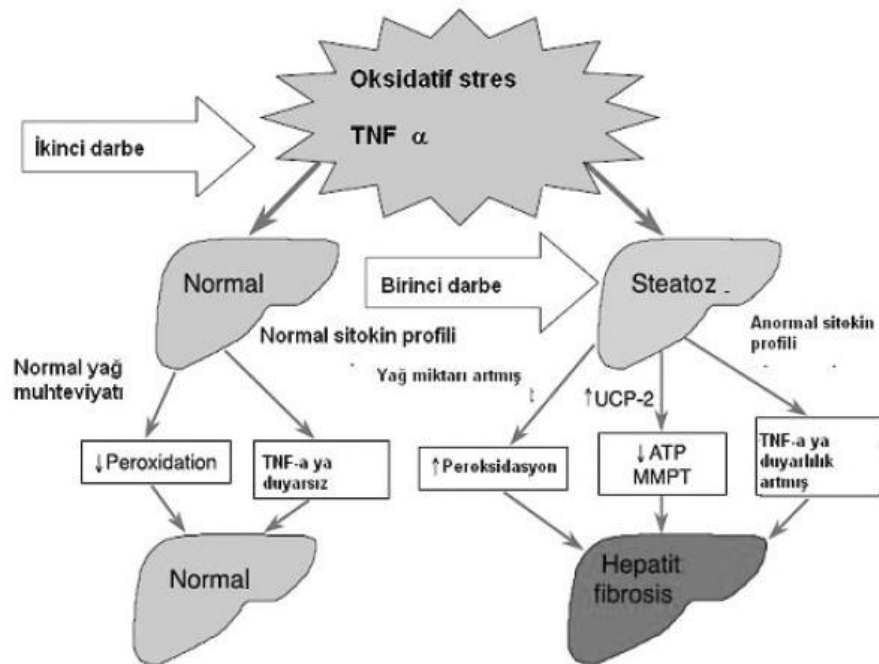
Yüksek doz kortikosteroid kullanan hastalarda, NASH gelişebilmektedir. Prostat kanseri tedavisinde kullanılan stilbestrol NASH oluşturabilir. Meme kanseri tedavisinde kullanılan östrojen reseptör antagonisti tamoksifenin hepatosteatoz, NASH ve siroza neden olduğu bildirilmiştir (44, 45).

Otozomal geçiş gösteren abetalipoproteinemili hastalarda Lipoprotein B'nin sekresyon kusuru nedeni ile karaciğer ve ince barsakta trigliserid depolanmasına bağlı NASH gelişebilir. Bu hastalarda orta zincirli trigliserid ile zenginleştirilmiş diyet tedavisini takiben mikronodüler siroz geliştiği bildirilmiştir (46, 47).

İnsülin direnci, insülin reseptör mutasyonları gibi hereditör sendromlarda NASH gelişebilmektedir (45).

2.1.9. NASH patogenezi:

Karaciğer yağlanması, kronik karaciğer hastalığına neden olmaktan çok NASH'in hazırlayıcısı konumundadır. Karaciğer yağlanması zeminine, diğer zedelenme faktörlerinin eklenmesi ile steatohepatit gelişir (44). (Şekil 2).



Şekil 2: NASH patogenezi

2.1.9.1 Karaciğerde Lipidlerin Birikimi ve İnsülin Rezistansı:

NAYKH'nin patogenezi tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte olguların çoğunda insülin seviyesinin artmasına neden olan insülin direnci sorumludur. Normal şartlarda ihtiyaç fazlası karbonhidratlar yağ asitlerine çevrilir. Bu yağ asitleri yağ dokusunda trigliseridlere çevrilerek depolanır ve karaciğere taşınır ya da kas dokusunda enerji kaynağı olarak kullanılır. Açlıkta yağ dokusunda depolanan trigliseridler yağ asitlerine dönüştürülüp karaciğere taşınarak fosfolipid ve kolesterol esterlerinin yapımında kullanılırlar ya da ekstrahepatik dokularda enerji kaynağı olarak kullanılan keton cisimlerine dönüştürülürler. Periferal yağ dokusundan serbest yağ asidi salınımında artış, karaciğerde serbest yağ asidi üretiminde artış, yağ asitlerinin karaciğerden düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) olarak salınımında azalma sonucu karaciğerde yağ birikimi oluşur (48). İnsülin direnci hiperinsülinemiye neden olarak hormona duyarlı lipoprotein lipazı uyarır ve periferal lipolizi artırır. Karaciğer, gelen yağ asiti miktarında artışa bağlı olarak karaciğer yağ asiti alımı artar. Hiperinsülinemi, karaciğerde yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonunu engelleyerek ve glikolizi uyararak yağ sentezini artırır. Hiperinsülinemi aynı zamanda karaciğerde yağ asitlerinin trigliseridlere esterleşmesini ve karaciğerden salınımını da azaltır. Böylece insülin direnci, NAYKH gelişiminde esas mekanizmayı oluşturmaktadır (49).

2.1.9.2. Oksidatif stres:

Karaciğer hasarı, en güçlü olarak azalmış total glutatyon seviyesi ve mitokondriyal glutatyon alım mekanizmasındaki bozukluğa sekonder oluşan mitokondriyal glutatyon tükenmesi ile olur (44).

2.1.9.3. Sitokrom P-450 2E1 (CYP2E1) ve sitokrom P-450 4A (CYP4A)'nın rolleri:

Mikrozomal lipoksijenazlarda NAYKH etyolojisinde rol oynayabilir. En dikkat çekici iki enzim; CYP2E1 ve CYP4A'dır. Antipirin metabolizması diğer hepatik fonksiyonlara göre NAYKH'da daha fazla etkilenmiştir. Weltman ve arkadaşları, 31 NASH hastasına ait biyopsileri immünohistokimyasal yöntemlerle

incelemişlerdir. Sitokrom P-450'nin baskın formu olan CYP3A'nın azaldığını ve tam tersine CYP2E1 ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir (16, 44, 50).

2.1.9.4. NASH'de Fibrinogenez:

Hepatik inflamatuvar yanıtlardan özellikle Transforming Growth Factor-beta ve leptin, en fazla dikkat çeken fibrozis mediyatörleridir. İnflamasyon, oksidatif strese yada hasara bağlı olarak gelişebilir veya bazı faktörler sonucu oluşan primer olay olabilir ve endotoksemiye neden olarak bazı proinflamatuvar sitokinleri mobilize eder (15, 44).

2.1.10. Beta-Oksidasyon, Steatohepatit Ve Mitokondri İlişkisi:

Uzun süreli açlık durumlarında glikoz kaynağı az ise, yağ dokuda depo edilmiş trigliseridler serbest yağ asidlerine hidrolize edilerek karaciğere taşınırlar. Karaciğerde ise ekstrahepatik dokular tarafından enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere keton cisimlerine dönüştürülürler. Yağ dokusu, karaciğerde uzamış aşırı enerji tüketimi veya bozuk yağ asidi metabolizması gibi durumlarda anlamlı miktarda lipid depolayabilir ve hepatik parankimal hücrelerde steatoz gelişir (48, 51).

Lipid metabolizmasında mitokondri ana rol oynadığı için, azalmış mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu karaciğerde steatoza yol açan lipid metabolizma bozukluklarında rol oynayan temel mekanizmadır. Lipid metabolizma patolojilerinde ki ana problem, mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunun azalması olup, akabinde de buna bağlı olarak karaciğer yağlanması gelişmesidir (48, 51).

Karaciğer tarafından alınan yada insitu olarak üretilen serbest yağ asitleri ya mitokondride oksidize olur veya trigliserid ve VLDL sentezinde kullanılır. Karnitin palmitoil transferaz-1, mitokondride uzun zincirli serbest yağ asiti alımı ve oksidasyonunu düzenlemektedir. β -oksidasyon ve trikarboksilik asit siklusu, yağ asitlerini karbondioksit oksidize ederek, nikotinamid adenin dinükleotid ve flavin adenin dinükleotid oluşur. Böylece elektronlar solunum zincirine katılmış olur (49, 51).

2.1.11. Yağ ve glikoz metabolizması:

İnsülin direnci olan obezlerde karaciğerde glikoz/insülin oranlarının artmasına bağlı olarak serbest yağ asidi sentezi artabilir. Bu artış glikoz/insülin oranının mitokondriyal serbest yağ asidi alımındaki normal baskılayıcı etkisi ile kısmen düzeltilir. Fazla serbest yağ asitleri trigliseridlere esterifiye olur ve kısmen VLDL olarak salınırken kısmen de depolanır (49, 52).

2.1.12. Histoloji:

Hastalıkta ilk görülen patoloji yağlanma olup, inflamasyon ve fibrozis ilerleyen evrelerde tabloya eklenirler.

2.1.12.1. Yağlanma:

NAYKH'da yağlanma alkolik karaciğer hastalığında ki gibi makroveziküler tipte olup steatoz bütün lobüle yayılmıştır. Evre ilerledikçe mikroveziküler yağlanma da görülebilir. Fakat genellikle her iki tip yağlanma beraber görülür. Hastalığın başında hasar daha çok zon 3'te olup, zon1'in korunmasına rağmen, istisnai durumlarda bildirilmiştir.

2.1.12.2. İnflamasyon:

Yağlanma haricinde NAYKH'daki önemli bulgular; inflamatuvar infiltratlar, hepatosit zedelenmesi ve parankimal fibrozistir. İnfiltratlar, karışık tipte kronik inflamatuvar hücre tipleri ve polimorf nükleuslu lökositler ile karakterizedir.

İnflamasyon alanında lipogranülom bulunabilir ve portal alan ya da lobüllerde görülür. İnflamasyon lobülde görüldüğünde oldukça hafiftir, tutulan steatotik hepatositlerden oluşur ve çevresinde mononükleer hücreler ile Kupfer hücreleri bulunurken sıklıkla eozinofillerde eşlik ederler (17, 53).

2.1.12.3. Fibrozis:

NASH'de kollajen depolanması perivenüler, perisinüzoidal alanlarda başlayıp hastalığın ilerlemesiyle portal fibrozis, santral-portal,portal-portal septumlar arası bağlantılar oluşur ve sonuçta siroz meydana gelir. Tipik olarak hastalık ileri evreye ulaştığında kollajen seçilemez duruma gelir. Siroz geliştiğinde ise karakteristik

olarak inflamasyon ve steatoz kaybolmuştur (54). Hastalığın histopatolojik değerlendirilmesinde Brunt ve arkadaşlarının önerdiği sistem en sık kullanılanıdır (17). (Tablo 3).

Tablo 3: NASH'te histolojik grade ve stage'leme

A. Grade	Steatozis	Hepatositlerde balonlaşma	İnflamasyonun derecesi
1	<33%	Minimal	Hafif
2	34% - 66%	Mevcut	İlımlı(orta)
3	>66%	belirgin	Portal ılımlı,lobüler ılımlı
B. Stage	Fibrozis		
1	Perisinüzoidal		
2	Perisinüzoidal ve portal/periportal		
3	Köprüleşen septalar		
4	Yaygın köprüleşme fibrozisi,siroz		

2.1.13. Prognoz:

Steatoz tek başına genellikle benign seyirliken, NASH progresif bir seyirle karaciğer yetmezliği, siroz ve hepatosellüler kansere ilerleyebilir (55).

2.1.14. Hastaların takibi:

Klinik ve radyolojik olarak NAYKH şüphesi taşıyan hastaların karaciğer enzimlerine bakılmalıdır. Karaciğer enzimleri normale 6 ayda bir enzim takibi önerilirken, yüksek saptanması durumunda, hastalar risk faktörleri açısından değerlendirilmeli ve bu risk faktörlerine yönelik non-farmakolojik ve farmakolojik tedaviler planlanmalıdır.

2.1.15. Tedavi:

NASH patogenezi iyi bilinmediğinden tedavi genellikle ampirik kalmakta ve obezite, tip 2 DM ve hiperlipidemi gibi NASH ile ilişkili durumların tedavisi ve hepatotoksik ajanlardan kaçınılması ile sınırlıdır. Tedavideki asıl hedef hastalığın

progresyonunun durdurulması ve siroz gelişiminin önlenmesine yöneliktir (13, 18, 56). (Tablo 4).

Tablo 4: NASH'te tedavi seçenekleri

Tedavi seçenekleri
İnsülin rezistans sendromunun tedavisi -Kilo kaybı -İnsülin duyarlılığının artırılması: Metformin, Thiazolidinedione -Hiperlipideminin azaltılması Oksidatif stresin tedavisi Urso deoksi kolik asit ile tedavi Demirin azaltılması Karaciğer transplantasyonu

2.2. HİPERTANSİYON, NAYKH VE GÜNLÜK TUZ ALIMI ARASINDAKİ İLİŞKİ

2.2.1. Hipertansiyon tanımı ve sınıflama

Sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olması, hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Gün içinde sağlıklı kişilerde de zaman zaman kan basıncının bu düzeyler üzerine çıkmasına ve hatta mortalitedeki artışın bu düzeylerin çok daha altında artmaya başladığı gösterilmesine rağmen, bu değerler sınır olarak benimsenmiştir (57). 2007 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) klavuzundaki kan basıncı değerlerine göre yapılan sınıflama 2013 yılında da değişmemiştir. (Tablo 5).

Bu klavuzlar, hekimin muayenehanede tekrarlayan sfingomanometrik ölçümlerdeki sistolik veya diyastolik kan basıncı değerinin $>140/90$ mmHg olmasını hipertansif durum olarak değerlendirmektedir. Klavuzlar ayrıca kan basıncındaki yükselmenin büyüklüğünü baz alarak farklı risk gruplarını tanımlamaktadır. Buna ilave olarak sistolik kan basıncının >140 mmHg ve beraberinde diyastolik kan basıncının <90 olduğu şekilde tanımlanan bir izole sistolik hipertansiyon sınıflaması da yapılmıştır (57).

Tablo 5: Kan basıncı düzeyleri tanımları ve sınıflandırması.

Kategori	Sistolik		Diyastolik
İdeal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	ve	<90

Not: İzole sistolik hipertansiyon, diyastolik kan basıncı değerlerinin <90 mmHg olması kaydıyla, belirtilen aralıktaki sistolik kan basıncı değerlerine göre derecelendirilmelidir (1, 2, 3). 1. ,2. ve 3. dereceler sırasıyla, hafif, orta şiddette ve şiddetli sınıflarına karşılık gelmektedir.

2.2.2. Etiyolojilerine Göre Kan Basıncı Sınıflaması

Hipertansif hastaların yaklaşık %90-95'inde kan basıncı yüksekliğinden sorumlu etiyolojik sebep bilinmemektedir. Bu hipertansiyon tipi bu nedenle esansiyel yada primer hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Sekonder hipertansiyon ise hipertansiyona sebep olan, tespit edilmiş bir sebebin bulunduğu hasta gruplarını ifade etmektedir. Sekonder hipertansiyon tipleri göreceli olarak sık görülmeyen hastalıklar olup, prevalansları toplam hipertansiyon vakalarının %5-10 kadarıdır.

Etiyolojisine Göre Sekonder Hipertansiyon Sebepleri:

A. Eksojen madde

- Oral kontraseptif ilaçlar
- Glukokortikoidler
- Glisirrizinik asit
- Eritropoietin
- Siklosporin
- Steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar
- Akut alkol alımı

B. Renal hastalık

- Renovasküler hipertansiyon
- Renal parankimal hipertansiyon

C. Endokrin hastalık

- Adrenokortikal hipertansiyon
- Hipertiroidizm ve hipotiroidizm
- Feokromositoma
- Akromegali

D. Aort koarktasyonu

E. Gebelik

- Gebelikle ilişkili hipertansiyon

F. Nörolojik hastalık

- Akut serebrovasküler iskemi
- Uyku-apne sendromu
- Guillain-Barre sendromu
- Kuadripleji
- Ailesel disotonomi

2.3. HİPERTANSİYON EPİDEMİYOLOJİSİ

Hipertansiyon, dünyadaki yetişkin ölümlerinin yaklaşık %6'sından sorumlu olup tüm popülasyonda bulunmaktadır. Tüm dünyada yaklaşık 1 milyar, ülkemizde ise yaklaşık 15 milyon civarında hipertansiyon hastası bulunduğu tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde prevalansı yaşla birlikte artmakta olup yedinci dekattan sonraki bireylerin %70'inde hipertansiyon görülmektedir. Kardiyovasküler hastalık riskinin hangi eşik değer üzerinde arttığı net olarak bilinmesede, hipertansiyonun derecesine bağlı olarak kardiyovasküler risk artmaktadır (58, 59).

Hipertansiyon prevalansı kadınlarda %36,1, erkeklerde %27,5 olarak bulunmuştur (60). Türkiye'de ki prevalansı %31,8 olarak saptanmıştır (60).

Hipertansiyon prevalansı yaşla birlikte artış göstermekte olup, 40-79 yaş arası kadınlarda erkeklerden anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (60).

Hipertansiyon, özellikle gelişmiş ülkelerde mortalite artışıyla seyreden ve hastaların yaşam kalitelerinde azalmaya neden olan toplumsal bir sorun oluşturmaktadır. Ayrıca gelişmekte olan ülkelerde de giderek büyüyen bir sağlık tehdidi olarak görülmektedir (61).

Kan basıncı değerleri cinsiyete göre farklılık göstermekte olup aynı yaştaki erkek ve kadınlarda ortalama kan basıncı, erkeklerde daha yüksek saptanmıştır.

Ayrıca kadınlar yükselmiş kan basıncını daha iyi tolere ederler ve bu durum koroner arter hastalığında düşük mortalite ile ilişkili bulunmuştur (62, 63).

2.4. TANI VE KLİNİK DEĞERLENDİRME

Hipertansif hastanın başlangıç değerlendirilmesi detaylı bir anamnez ve fizik muayeneyi içerir. Hipertansif hedef organ hasarını tespit etmek amacıyla, sekonder hipertansiyon düşündürebilecek klinik ipuçlarını yakalayabilmek için fazladan çaba sarfedilmelidir.

Hipertansiyon, bireyin iki kez doğru ölçülmüş kan basıncı değerlerinin sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ya da diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olmasıyla teşhis edilir.

2.5. Kan Basıncı Ölçüm Yöntemleri

2.5.1. Klinik Ölçümleri

Sağlık kuruluşlarında kan basıncı ölçümü için genel olarak sfigmomanometrik tansiyon aletleri kullanılır. Kan basıncı ölçümünden yaklaşık 30 dakika önce sigara, kafein ya da alkol kullanılmamalıdır. Kan basıncı ölçümü öncesinde hasta en az 5 dakika sessiz ve rahat bir şekilde istirahat ettikten sonra hastanın koluna uygun boyutlarda manşon kullanılarak ölçüm yapılmalıdır. Manşon bağlantı yeri brakial arter üzerine yerleştirilip ve alt kenarı antekübital fossanın 2,5 cm üzerinde olmalıdır. Steteskop, manşona değdirilmeden brakial arter üzerine yerleştirilerek ve radyal arter nabız palpe edilip, manşon radyal nabzın alınmadığı değerden 20mmHg üzerine çıkana kadar şişirilir. Manşonun havası yaklaşık saniyede 2-3 mmHg düşürülerek Korotkoff sesleri dinlenmelidir. Birinci ses sistolik kan basıncı, tüm seslerin kaybolduğu seviye ise diyastolik kan basıncı olarak kaydedilir. 4. ve 5. Korotkoff sesleri arasında 10 mmHg'dan fazla bir fark varsa diyastolik basınç olarak her iki değer de kaydedilmelidir. Ölçüm birkaç kere yapılarak tüm ölçümlerin ortalamaları alınmalıdır. Kan basıncı birkaç ekstremiteden ölçülmeli ve tüm sonuçlar not edilmelidir.

2.5.2 Ev Ölçümleri

Evde kan basıncı ölçümleri sağlık merkezi ölçümlerinden genellikle daha düşüktür (yaklaşık 5-12/5-7 mmHg). Birkaç günlük ev ölçümlerinin ortalamasının alınması özellikle beyaz önlük hipertansiyonunun dışlanması açısından önem taşır. Ev ölçümleri daha fazla tekrarlanabilir ve hedef organ hasarının varlığını, ilerlemesini ve kardiyovasküler olayların riskini klinik değerlerinden daha iyi öngörebilir (64, 65). Tedavi ilkelerine uyum ve daha iyi bir kan basıncı kontrolü sağlayarak sağlık kuruluşlarına yapılacak başvurularıda azaltarak maliyeti düşürebilir.

2.5.3. AKBM ve Dipper-Nondipper Hipertansiyon

AKBM kişinin kan basıncını gece uyku dahil günlük aktiviteleri esnasında 24 saat boyunca ölçen otomatik kaydeden aletler yardımı ile yapılır. Otomatik kan basıncı ölçümü için mevcut çeşitli cihazlar (çoğunlukla osilometrik) hastaların normal yaşamlarını sürdürürken kan basınçlarının takip edilebilmesini sağlamaktadırlar. Bu aletler, 24 saatlik ortalama kan basıncı ve daha sınırlı dönemlerdeki (örn; gündüz, gece) ortalama değerler hakkında bilgi vermektedir (57, 66, 67). AKBM, hipertansiyonla ilişkili organ hasarıyla ve kardiyovasküler olaylarla, klinik kan basıncı ölçümü ile gözlemlenenden daha anlamlı bir ilişki içindedir ve kardiyovasküler riski, tedavi edilen ve edilmeyen hipertansiflerde muayenehanede ölçülen kan basıncı değerlerinin öngördüğünden daha yüksek düzeyde öngörüye sahiptir (7). Gündüz ve gece kan basıncı değerleri birbiriyle ilişkilidir; ancak gece kan basıncı ölçümünün prognoz üzerine olan etkisinin gündüz kan basıncı ölçümünden daha fazla olduğu saptanmıştır (57, 68).

AKBM yapan çeşitli cihazlar vardır. Bu cihazlar pille çalışır ve kaydettiği verileri bir program aracılığı ile rapor haline dönüştürür.

AKBM yapan cihazlar rutin olarak gece uyku sırasındaki kan basıncını ölçer ve kalp ritmi ile kan basınçlarının sirkadiyan değişiklikleri hakkında bilgi verir. Normotansif ve hipertansif hastaların AKBM takiplerinde bu kişilerin kan basıncının %80 olguda uyku esnasında gün içindeki ortalama kan basıncı değerlerinden > %10 düşüş gösterdiği görülmektedir (43, 69).

Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda erişkinlerin kan basıncının nokturnal düşüş gösterdiği saptanmıştır. Gece kan basıncında olan düşme oranı kişiden kişiye değişkenlik gösterebilmekle beraber populasyonun büyük çoğunluğunda %10-20 arasında değişmektedir. Gece düşüşünün \geq %10 olan gruba "dipper", düşüşün $<$ %10 olduğu gruba ise "nondipper" denilmektedir. Diğer yandan gece kan basıncı gündüzden yüksek olan bir grup da mevcuttur ve bunlara "reverse dipper" denilmektedir. Gece kan basıncı düşüşünün normalden daha fazla olduğu kişiler ($>$ %20) ise ekstrem dipper olarak tanımlanmaktadır.

AKBM ile "dipper" ve "nondipper" hipertansiyon ifadeleri literatüre girmiştir. Ayaktan kan basıncı monitörizasyonu değerleri hipertansif hastalarda hedef organ hasarı derecesi ve prevalansı ile uyumludur. Nondipper hipertansif hastalar, gece kan basıncı değerleri en az %10 düşen dipper hipertansif hastalara göre kardiyovasküler olaylar açısından 3 kat daha fazla risk taşırlar (70, 71). AKBM ile hipertansiyon tanımı için farklı kan basıncı eşik değerleri tanımlanmıştır (57). (**Tablo 6**).

AKBM'nin kullanım alanları:

- Hedef organ hasarı olmayan hastalarda ofis ya da beyaz yaka hipertansiyonunun tespiti
- Hedef organ hasarı olmadan gözlenen "yüksek normal" kan basıncının tesbit edilmesi
- Gebelikte hipertansiyon takibi
- Refrakter ya da dirençli hipertansiyonun değerlendirilmesi
- Epizodik (en az günde bir) hipertansiyonun değerlendirilmesi
- Hipotansiyon ile ilgili semptomların değerlendirilmesi
- Yaşlı hastalarda ilaç endikasyonunun değerlendirilmesi
- Antihipertansif tedavinin 24 saatlik etkinliğinin değerlendirilmesi
- Otonom disfonksiyon ile seyreden hipertansiyonun değerlendirilmesi
- Nokturnal hipertansiyon tanısı
- Klinik araştırmalarda, antihipertansif ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesi

Tablo 6: Ofis ve ofis dışı kan basıncı seviyelerine göre 2013-ESC hipertansiyon tanımları

Kategori	Sistolik Kan Basıncı(mmHg)		Diyastolik Kan Basıncı(mmHg)
Ofis Kan Basıncı	≥140		≥90
Ambulatuvar Kan Basıncı			
Gündüz	≥135	Ve/veya	≥85
Gece	≥120	Ve/veya	≥70
24-Saatlik	≥130	Ve/veya	≥80
Evde Kan Basıncı	≥135	Ve/veya	≥85

2.6. HİPERTANSİYONUN SİSTEMİK ETKİLERİ

Hipertansiyon aterosklerotik damar hastalığı riskinde artışla ilişkilidir. Yüksek-normal kan basıncının kardiyovasküler olay riskini arttırdığı gösterilmiştir (72). Batı toplumunda geçen yıllarda kardiyovasküler hastalığı olan kişi sayısı azalmakla beraber kardiyovasküler komplikasyonlar hala ciddi bir risk oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde kardiyovasküler hastalıklar büyük bir grubu oluşturmaktadır.

2.6.1. Kardiyovasküler Risk

Hipertansiyon sıklıkla metabolik risk faktörleri ile beraberdir. Farklı toplumlarda gerçekleştirilen çalışmalar yüksek kan basıncı olan kişilerde normotansif kişilere oranla dislipidemi, insülin direnci ve diyabet sıklığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (73). Hipertansiyonun diğer risk faktörleri ile olan birlikteliği kardiyovasküler olay riskini önemli ölçüde artırır. Çünkü her bir risk faktörü aditif etkileşime sahiptir, öyle ki iki veya üç risk faktörü mevcut olduğunda, toplam risk her birinin katkısının toplamından çok daha yüksektir (74). Bunlardan en kapsamlı olanı, total risk profilidir (57). Sadece kan basıncı yüksekliği ile ilgili olan riski değil, aynı zamanda hipertansiyon ve diğer faktörler (hiperlipidemi, sigara kullanımı, obezite) arasındaki negatif ilişkiyi de kapsar.

2.6.2. İnme

İnme, yaşlı popülasyondaki tüm kardiyovasküler ölümlerin %20' sinden sorumludur. 55 yaşından sonraki her dekat için inme riski 2 kat artmaktadır ve inmelerin%85'ni serebral infarktlar oluşturmaktadır (75).

Kan basıncındaki düşüş inme riskini azaltmakla birlikte, inme riski için ideal kan basıncı değerleri bilinmemekte olup; sistolik kan basıncının <125 mmHg, diyastolik kan basıncı < 85 mmHg kabul edilebilir değerler olarak bildirilmiştir (76).

2.6.3. Sol ventrikül hipertrofisi ve kalp yetersizliği

Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) genel olarak uzun süreli kontrolsüz hipertansiyon ve volüm yüklenmesine bağlı olarak oluşur. SVH kalp yetersizliğinin önemli bir göstergesidir. Yaş ve diğer risk faktörleri ile beraber SVH' li olgularda kalp yetersizliği gelişme riski 2-3 kat artmaktadır (77). Yaş, sistolik ve diyastolik kan basıncı, sol ventrikül kitle indeksi kardiyovasküler morbiditenin önemli bileşenleridirler (78).

Framingham çalışmasına göre sol ventrikül kitlesinde her 39 gr/m² artış, majör kardiyovasküler olay gelişme riskini %40 arttırmaktadır (79, 80). Nabız basıncındaki 10 mmHg'lik artış, kalp yetersizliğinde %14'lük artış ile ilişkili bulunmuştur (81).

2.6.4. Böbrek yetmezliği gelişimi

Arteriyel hipertansiyon nedeniyle gelişen böbrek yetmezliğinin oluşumunu açıklayan iki farklı görüş mevcuttur. Geleneksel görüşe göre; hipertansiyon nedeniyle preglomeruler arteriyol ve arterlerde daralma ve glomerüler kan akımında düşmeye bağlı gelişen glomerüler iskemi sonucunda böbrek yetmezliği oluşmaktadır. Alternatif görüş ise glomerül üzerine sistemik basınç artışına bağlı direkt olarak hipertansif renal hasar gelişmesidir. Bu değişiklik nedeniyle glomerüler hiperperfüzyon oluşur ve glomerüler hasarlanma sonucunda ilerleyici renal fonksiyon kaybı meydana gelir (82).

2.6.5. Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter hastalığı insidansı ve prevalansı kadın ve erkeklerde yaşla birlikte artmaktadır (83, 84). Semptomatik ve asemptomatik periferik arter hastalığı koroner ve kardiyovasküler mortalitede artan risk ile ilişkilidir (84, 85). Hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı, periferik arter hastalığı oluşma riskini iki katından fazla artırmaktadır. Sigara içenlerde bu oran 2 kat daha yüksektir.

2.7. KAN BASINCI İLE ÜRİNER ALBÜMÜN ATILIMI VE TUZ ARASI İLİŞKİ

2.7.1. Tuz Tüketimi ve Kan Basıncı İlişkisi

Hipertansiyon ve böbrek hasarının kısır döngüsünde hipertansiyonun yönetimi önemli olup, tüm dünyada kardiyovasküler hastalık ve buna bağlı mortalitede hipertansiyon başı çeken majör risk faktörüdür (86- 88). Yüksek miktarda tuz alımı hipertansiyonla ilişkili olup, diyetle tuz kısıtlanması kan basıncını düşürmektedir (89). Tuz alımı kısıtlı olan az gelişmiş popülasyonlardaki KB'nın gelişmiş toplumlardan daha düşük olduğu bilinmektedir. Örneğin; Pasifik adalarında yaşayan iki topluluktan yiyeceklerinde deniz suyunu kullanan grubun ortalama KB deniz suyunu kullanmayan toplumdaki toplumdaki daha yüksek bulunmuştur (90).

Yapılan bir metaanalizde, tuz alımının kısa süreli olarak 1gr/gün azaltılmasının, sistolik kan basıncında yaklaşık 1 mmHg düşüş sağladığı görülmüştür (91). Hipertansiyonu diyetle önleme çalışmasında ‘‘Dietary Intervention Study of Hypertension’’, düşük sodyum ve yüksek potasyum içerikli diyetle kan basıncında düşme olduğu görülmüş olup bu durumun özellikle obez olmayan hastalar için doğru olduğu gözlenmiştir (92).

Diyetle alınan tuz miktarındaki artış, böbrek fonksiyon bozukluğu zemininde kan volümü ve kardiak debide artışa neden olmaktadır. İzleyen otonom regülasyon mekanizmaları, böbrek dışı periferik vasküler direnci artırarak hipertansiyona yol açar (93). Artmış damar içi basınç, büyüme faktörleri ve renin anjiyotensin sistemi üzerinden kompansatuar vasküler hipertrofiye neden olabilir. Platelet kaynaklı büyüme faktörü, anjiyotensin-II ve transforming growth faktör- β 'nin bu sürece katıldığına dair net kanıtlar vardır (94). İntrarenal anjiyotensin-II üretiminin artışı,

oksidatif stres ve renal inflamasyon gibi mekanizmalar da tuz alımına bağlı hipertansiyon gelişmesindeki sodyum atılımını azaltan renal hasardan sorumludur (93).

Mac Gregor ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, hipertansif bireylerde 3 farklı miktarda tuz alımı (12, 6 ve 3 gr/gün) sonrası, daha düşük tuz miktarı ile daha düşük kan basıncı değerleri yakalanmıştır (95).

Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki; gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde tuz tüketimindeki kısıtlama kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli oranda düşüşe neden olarak maliyet açısından etkin bulunmuştur (96- 98).

En az iki hafta süre ile tuz kısıtlaması yapılan 40 çalışmanın değerlendirildiği Geleijnse JM ve ark. (99) tarafından gerçekleştirilen bir metaanalizde, diyetle alınan sodyumun günlük 1,7 gr azaltılmasının, SKB/DKB değerlerini hipertansiflerde 5,2/3,7 mmHg sağlıklılarda 1,3/1,1 mmHg azalttığı saptanmıştır. Dört haftadan uzun süreli tuz kısıtlaması yapılan çalışmalarda kan basıncında daha anlamlı düşüşler saptanmıştır (11, 100) . Tuz kısıtlamasının dört haftadan daha uzun süre olduğu çalışmaların He FJ ve ark. (11) tarafından değerlendirildiği başka bir meta-analizde, diyetle günlük tuz alımının 100 mmol (2,3 gr) azaltılması ile hipertansif bireylerde kan basıncında 7,1/3,9 mmHg'lık, normotansif bireylerde ise 3,6/1,7 mmHg'lık bir düşüşün sağlandığı bildirilmiştir.

2.7.2. Üriner Albümün Atılımı

Günlük idrarla atılan albümin değerinin 30-300 mg arasında olması mikroalbuminüri olarak tanımlanmaktadır (101).ESH-ESC 2013 Kılavuzu'nda, mikroalbuminüri hem Tip-1 hemde Tip 2 diyabetik hastalarda, diyabetik nefropati gelişimini gösterir (102). Aşık proteinüri varlığı renal parankimal hastalığın göstergesidir (103), hatta diyabetik ve diyabetik olmayan hipertansif hastalarda mikroalbuminürinin, tanımlanan eşik değerlerin altında bile olsa kardiyovasküler olayları öngörmeyi sağladığı bildirilmiştir (104).

Son çalışmalara göre diyabet ve hipertansiyona bağlı sistemik arteriel endotelial hasar sonucu, glomeruler kapiller endotelial disfonksiyon ve glomeruler fonksiyon değişikliğine bağlı albüminüri olabilir (105- 107).

Hipertansiyonda mikroalbüminüri oluşumunda farklı mekanizmalar öne sürülmektedir. KB artışı ile oluşan renal hemodinamik değişiklikler, glomerül içi basınç ve glomerüler filtrasyon membran geçirgenliğinin artışı ve/veya albüminin tübüllerden reabsorbsiyonundaki yetersizliği ile mikroalbüminürinin başladığı ve glomerüler ve arteriollerdeki yapısal hasarla mikroalbüminürinin devam ettiği düşünülmektedir (108). Mikroalbüminürinin düzeyi ile hipertansiyonun derecesi ve süresi, hasta yaşı, dislipidemi, sigara kullanımı, obezite, insülin direnci, protrombotik eğilimler, RAS aktivitesinin artışı, endotelial disfonksiyon ve tuza duyarlılık arasında ilişki olduğu saptanmıştır (108, 109). Kardiyovasküler hastalık riski artmış bireylerde, sol ventrikül hipertrofisi, karotis arter intima media kalınlık artışı, subklinik kardiyovasküler hastalıklar, mikroalbüminüri ile ilişkilidirler (110- 112).

Üriner albümün ekskresyonu klinik olarak belirlenen düzeylerin altındaki seviyelerde bile kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite artışıyla ilişkili bulunmuştur (110, 113). Primer hipertansiyonlu hastalarda mikroalbüminüri varlığı erken intrarenal vasküler disfonksiyonun göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Hipertansiflerde üriner albümün atılımı, KB'deki düşüş ile orantılı olarak azalmaktadır. Albümin atılımı, diüretik, beta bloker ve kalsiyum kanal blokerleri ile % 10-35, intraglomerüler basıncı azaltan anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ile %50-60 oranında azalmaktadır (114, 115).

2.8. NAYKH VE HİPERTANSİYON ARASINDAKİ İLİŞKİ

Hipertansiyonda kan basıncı değişikliği durumu, hem daha yüksek insülin direnci, hem de daha yüksek NAYKH prevalansı ile ilişkilidir. Araştırmalar NAYKH ve değişen kan basıncı durumu ile insülin direnci arasında patojenik bir bağlantı olabileceği üzerinde duruyorlar (31).

NAYKH'da görülen KB yüksekliğinin, normal popülasyondaki esansiyel hipertansiyonda olduğu gibi diyetdeki tuz alımı ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı planladık. Dolayısıyla bu vakalardaki hipertansiyon gelişme riskini, normal popülasyondaki gibi tuz alımını manipule ederek azaltabiliriz.

NAYKH olanlarda kan basıncı ve günlük tuz alımıyla ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır. NAYKH'nın, metabolik sendromun bir komponenti olduğu düşünülmesi nedeniyle, NAYKH'lı bireylerde kan basıncında yükseklik beklenmektedir. Çalışmamızın amacı, NAYKH olanlarda, kan basıncında meydana gelen yükselmenin tuz ile ilişkisini ortaya koymaktır. Bu amaçla hastaların kan basınçlarını, 24 saatlik AKBM ile değerlendirmeyi, Günlük tuz alımlarını ise 24 saatlik idrardaki tuz miktarını ölçerek hesaplayıp, aralarındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 17.12.2012 Tarihinde 12/14-03 Karar Numarası ile yazılı onay alınmıştır.

3.2. Çalışma Grubunun Seçimi

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine 2012-2014 yılları arasında çeşitli şikayetlerle başvuran ve batin ultrasonografi tetkiklerinde farklı derecelerde yağlı karaciğer hastalığı tespit edilen kişilerden 52 (26 erkek, 26 kadın) tanesi hasta olarak belirlendi. Kontrol grubu olarak da aynı polikliniklere çeşitli şikayetlerle başvurup tetkiklerinde karaciğer yağlanması saptanmamış olan 52 birey alındı.

3.2.1. Çalışmaya alınması planlanan hastaların dışlanma kriterleri:

- Daha önceden saptanmış viral, otoimmün, alkolik karaciğer hastalığı olanlar ve tedavi alanlar.
- Kendi isteği ile çalışmaya katılmayanlar.
- 18 yaş altı, 70 yaş üstü bireyler.
- VKİ >30 kg/m² olanlar, diyabetik, metabolik sendrom bileşenleri bulunan hastalar.
- Herhangi bir nedenle anjiyotensin konverting enzim inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokörü, beta blokör, diüretik kullanan hastalar.

3.3. Antropometrik ölçümler, Kan ve idrar örneklerinin toplanması, Laboratuvar analiz yöntemleri, 24 saatlik kan basıncı ölçüm yöntemi.

Tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alındı; vakalar hipertansiyon, DM, kronik hastalık anamnezi açısından sorgulandı. Boy, kilo, bel çevresi ölçülerek ağırlık (kg) / boy² (m²) formülü ile vücut kitle indeksleri hesaplandı. VKİ 30 ve üstü olan olgular obez olarak değerlendirildi.

NAYKH tanısı için görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi kullanıldı. Ultrasonografi çalışmanın amacından ve laboratuvar verilerinden bilgisi olmayan bir radyolog tarafından yapıldı. Karaciğer yağlanması 1-3 arasında derecelendirildi.

- Grade 1: Hafif derecede steatoz,
- Grade 2: Orta derecede steatoz,
- Grade 3: İleri derecede steatoz olarak değerlendirildi.

Çalışmanın laboratuvar işlemleri, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında, ultrasonografik değerlendirmeye Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Hastaların bel çevreleri (cm), aç iken 12. kosta alt sınırı ile iliak krista arasında kalan mesafenin tam ortasından yere paralel olarak ölçüldü.

Hasta ve kontrol grubunun tüm bireylerine PlusMED pm-50 marka AKBM cihazı ile sol brakiyal arterden kan basıncı ölçecek şekilde sol kola takıldı. 24 saat süreyle kan basıncı ölçümü için cihaz programlandı. Gündüz saatlerinde 30 dakikada bir, gece saatlerinde 45 dakikada bir ölçüm yapılması için ayarlandı. Gece başlangıç saati, 22.30 olarak alındı. 24 saat sonra kayıt cihazı çıkarılarak kan basıncı verileri 'PM50_Patient_Monitor_V1.2' programında incelendi ve hastaların 24 saatlik AKBM profili elde edildi. Gece sistolik kan basıncı düşüşü \geq %10 olan hastalar 'dipper', gece sistolik kan basıncı düşüşü $<$ %10 olan hastalar 'nondipper' olarak kabul edildi.

On iki saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinde; açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), açlık serum insülini ve ürik asit düzeyleri değerlerine bakıldı. Olympus AU 600 oto analizör cihazında Olympus kitleri ile çalışıldı. LDL düzeyi ise Friedewald formülü [$LDL = \text{Total kolesterol} - (VLDL + HDL)$; $VLDL = TG/5$] ile hesaplandı. İnsülin direnci belirlemek için HOMA-IR formülü kullanıldı. Homeostasis model (HOMA) insülin direnci indeksi (HOMA-IR), şu formüle göre hesaplandı:

$$\text{Açlık kan şekeri (mmol/l)} \times \text{açlık insülini } (\mu\text{IU/L}) / 22,5 \text{ (116)}.$$

Hastaların 24 saatlik idrarda albümün, total protein, kreatinin, sodyum ve potasyum miktarı BECKMAN COULTER AU680 cihazında çalışıldı. Hastaların günlük tuz alım miktarı, 24 saatlik idrarda hesaplanan sodyum miktarına göre hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler için SPSS statistical software (SPSS for windows, versiyon 15.0, Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Analiz sonuçları; niteliksel değişkenler için yüzde ve frekans olarak, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma (Ort \pm SS) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri tek örneklem Kolmogorov-Smirnov Testi ile incelendi. Hasta grubu ile kontrol grubunun 24 saatlik ortalama sistolik, 24 saatlik ortalama diyastolik, uykudaki sistolik, uykudaki diyastolik ve uyanıklık sistolik basınçları, glukoz, hemoglobin, kreatinin, insülin direnci, HDL, LDL, yaş, bel çevresi, ölçüm değerlerinin karşılaştırmasında Student t testi kullanıldı. Uyanıklık ortalama diyastolik basıncı, üre, VKI, total kolesterol, trigliserid ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Vaka ve kontrol grubundaki erkek bireylerin, 24 saatlik ortalama sistolik ve diyastolik basınç ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında Student t testi, 24 saatlik idrar sodyum değerlerinin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Vaka ve kontrol grubundaki kadınların, 24 saatlik ortalama sistolik ve diyastolik basınçları ile 24 saatlik idrar sodyum ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında, Student t testi kullanıldı.

Vaka grubunda 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı ile yaş, VKI, HOMA-IR ve 24 saatlik ortalama diyastolik kan basıncı ile yaş, VKI, HOMA-IR arasında pearson korelasyon analizi yapıldı.

Vaka grubunda 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı ile günlük tuz alımı, proteinüri ve 24 saatlik ortalama diyastolik kan basıncı ile günlük tuz alımı, proteinüri arasında spearman korelasyon analizi yapıldı.

Niteliksel değişkenlerin (cinsiyet vs.) karşılaştırmasında Ki-kare testi kullanıldı.

Tüm analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya yağlı karaciğer hastalığı olan 52 hasta ve yağlı karaciğer hastalığı olmayan 52 kontrol vakası dahil edildi.

4.1. Grupların Demografik ve Biyokimyasal Verileri

NAYKH ve kontrol gruplarının Demografik ve Biyokimyasal Verileri tablo 7’de özetlenmiştir.

NAYKH grubunun yaş ortalaması $44,71 \pm 12,93$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $41,79 \pm 12,37$ yıl olup ($p=0,242$), her iki grup da 26 erkek ve 26 kadından oluşmakta idi. Yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Vücut kitle indeksi, NAYKH grubunda $26,55 \pm 1,42$ kg/m^2 ve kontrol grubunda $24,85 \pm 2,55$ kg/m^2 olup, VKİ açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). VKİ, NAYKH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla idi.

Bel çevresi, NAYKH grubunda $80,62 \pm 10,81$ cm, kontrol grubunda $73,92 \pm 8,54$ cm olup, NAYKH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,003$). (**Tablo 7**).

HOMA-IR, NAYKH grubunda $1,78 \pm 0,53$, kontrol grubunda $1,51 \pm 0,76$ olup, NAYKH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,043$) (**Tablo 7**).

Açlık kan şekeri, NAYKH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,004$). (**Tablo 7**).

NAYKH ve kontrol grubunda hemoglobin, serum üre ve kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (**Tablo 7**).

NAYKH ve kontrol grubunda total kolesterol, LDL ve HDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı, ancak trigliserid değerleri NAYKH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,010$). (**Tablo 7**).

Tablo 7: Grupların Demografik ve Biyokimyasal Verileri

		NAYKH	KONTROL	p
		Ort ± SD	Ort ± SD	
n		52	52	
Yaş (Yıl)		44,71 ± 12,93	41,79 ± 12,37	p=0,242**
Cinsiyet	Erkek	26 (%50)	26 (%50)	p=1***
	Kadın	26 (%50)	26 (%50)	
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)		26,55± 1,42	24,85± 2,55	p=0,001*
Bel çevresi (cm)		80,62 ± 10,81	73,92 ± 8,54	p=0,003*
Açlık kan şekeri (mg/dl)		90,88±5,29	87,37±6,78	p=0,004**
HOMA-IR		1,78±0,53	1,51±0,76	p=0,043**
Serum üre (mg/dl)		26,11 ± 6,91	28,60 ± 8,85	p=0,199*
Serum kreatinin (mg/dl)		0,74 ± 0,15	0,77 ± 0,19	p=0,450**
Hemoglobin (gr/dl)		14,43 ± 1,48	14,37 ± 1,78	p=0,853**
Trigliserid (mg/dl)		152,08 ± 77,86	118,13 ± 63,58	p=0,010*
HDL (mg/dl)		45,71 ± 9,60	47,21 ± 9,69	p=0,430**
LDL (mg/dl)		119,83 ± 33,41	115,02 ± 29,95	p=0,442**
Total Kolesterol (mg/dl)		196,27 ± 40,73	185,90 ± 34,63	p=0,250*

*:Mann-Whitney U Testi, **:Student t testi, ***: Ki-kare testi

Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, NAYKH: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, HOMA-IR: Homeostasis model insülin direnci indeksi.

4.2. Gruplar Arası 24 Saatlik İdrar Değerlendirmesi

Gruplar Arası 24 Saatlik İdrar Değerlendirmesi tablo 8’de özetlenmiştir.

NAYKH ve kontrol grubunda 24 saatlik idrarda sodyum, potasyum ve albümin değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 8).

NAYKH grubunda 24 saatlik idrarda protein 117,99 ± 64,77 mg/gün, kontrol grubunda ise 91,70 ± 70,32 mg/gün olarak saptanmış olup, her iki grup arasında 24

saatlik idrarda protein değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,006$). NAYKH grubunda proteinüri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. (**Tablo 8**).

NAYKH ve kontrol grubundaki erkek hastaların günlük tuz alımları sırasıyla $194,77 \pm 100,26$ mmol/gün ve $210,28 \pm 87,07$ mmol/gün olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,207$).

NAYKH ve kontrol grubundaki bayan hastalar karşılaştırıldığında günlük tuz alımı sırasıyla $161,81 \pm 64,67$ mmol/gün ve $164,73 \pm 77,99$ mmol/gün olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,884$).

Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarında 24 saatlik idrar analizi sonuçları

24/h İdrarda	NAYKH	Kontrol	p
Sodyum (mmol/gün)	$178,29 \pm 85,17$	$182,90 \pm 84,80$	$p=0,518^*$
Potasyum (mmol/gün)	$60,62 \pm 19,88$	$62,13 \pm 27,02$	$p=0,745^{**}$
Albümin (mg/gün)	$8,68 \pm 5,92$	$7,90 \pm 5,71$	$p=0,261^*$
Protein (mg/gün)	$117,99 \pm 64,77$	$91,70 \pm 70,32$	$p=0,006^*$

*:Mann-Whitney U Testi, **:Student t testi, NAYKH: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı.

4.3. Gruplar Arası Kan Basıncı Analizi

Gruplar Arası AKBM profili tablo 9’da özetlenmiştir.

4.3.1. Gruplar Arası Dipper Nondipper Patern Sıklığı:

NAYKH ve kontrol grubu karşılaştırıldığında dipper ve nondipper patern sıklığı açısından, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,843$). (**Tablo 9**).

4.3.2. Her İki Grubun 24 Saatlik Sistolik ve Diyastolik Kan Basınçlarının Analizi:

NAYKH ve kontrol grubu, 24 saatlik ortalama SKB ve DKB değerleri açısından karşılaştırıldığında, NAYKH grubundaki 24 saatlik ortalama SKB ve DKB değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (SKB için $p=0,002$, DKB için $p=0,013$). (**Tablo 9**).

NAYKH ve kontrol grubundaki erkekler 24 saatlik ortalama SKB ve DKB değerleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında 24 saatlik ortalama SKB ve

DKB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (SKB için $p=0,113$, DKB için $p=0,276$). (**Tablo 9**).

NAYKH ve kontrol grubundaki kadınlar 24 saatlik ortalama SKB ve DKB değerleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında hem SKB, hem de DKB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. NAYKH grubundaki kadın hastaların 24 saatlik ortalama SKB ve DKB değerleri, kontrol grubundaki kadın hastaların 24 saatlik ortalama SKB ve DKB değerlerinden anlamlı olarak daha yüksekti (SKB için $p=0,006$, DKB için $p=0,019$). (**Tablo 9**).

4.3.3. Uyku sırasındaki kan basıncı analizi

NAYKH ve kontrol grubu, uykudaki ortalama SKB ve DKB değerleri açısından karşılaştırıldığında, NAYKH grubunun uykudaki ortalama SKB ve DKB değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (SKB için $p=0,012$, DKB için $p=0,030$). (**Tablo 9**).

4.3.4. Uyanıklık sırasındaki kan basıncı analizi

NAYKH ve kontrol grubu, uyanıklık ortalama SKB ve DKB değerleri açısından karşılaştırıldığında, uyanıklık ortalama DKB değerleri açısından anlamlı fark saptanmazken, uyanıklık ortalama SKB değerleri NAYKH grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (SKB için $p=0,005$, DKB için $P=0,112$). (**Tablo 9**).

Tablo 9: Gruplar Arası Kan Basıncı Profili.

	NAYKH	Kontrol	p
24/ ort. SKB (mmHg)	124,49 ± 10,87	117,90 ± 9,85	$p=0,002$ *
24/ ort. DKB (mmHg)	75,07 ± 8,68	70,94 ± 7,97	$p=0,013$ *
Erkek hastaların 24/ ort. SKB (mmHg)	124,01 ± 10,15	120,11 ± 6,96	$p=0,113$ *
Erkek hastaların 24/ ort. DKB (mmHg)	75,21 ± 9,37	72,78 ± 6,21	$p=0,276$ *
Kadın hastaların 24/ ort. SKB (mmHg)	124,97 ± 11,73	115,69 ± 11,81	$p=0,006$ *
Kadın hastaların 24/ ort. DKB (mmHg)	74,93 ± 8,12	69,10 ± 9,16	$p=0,019$ *
Uyanıklık ort. SKB (mmHg)	128,02 ± 10,91	121,99 ± 10,50	$p=0,005$ *
Uyanıklık ort. DKB (mmHg)	77,50 ± 9,18	74,26 ± 8,30	$p=0,112$ **
Uykuda ort. SKB (mmHg)	115,84 ± 13,47	109,57 ± 11,43	$p=0,012$ *
Uykuda ort. DKB (mmHg)	69,43 ± 10,60	64,80 ± 10,79	$p=0,030$ *
Dipper patern sıklığı	% 42,3 (n=22)	%44,2 (n=23)	$p=0,843$ ***
Nondipper patern sıklığı	%57,7 (n=30)	%55,8 (n=29)	

***: Ki-kare testi, **:Mann-Whitney U Testi, *:Student t testi

Ort: Ortalama, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, NAYKH: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı.

4.3.5. Kan Basıncı İle Yaş, VKİ, İnsülin Direnci, Tuz Alımı, Proteinüri Arasındaki İlişki:

NAYKH grubunda 24 saatlik ortalama SKB ve DKB ile yaş, VKİ, insülin direnci, tuz Alımı, proteinüri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. (Tablo 10).

Tablo 10 Kan Basıncı İle Yaş, VKİ, labaratuvar bulguları arasındaki ilişki

	24/h Sistolik Kan Basıncı		24/h Diyastolik Kan Basıncı	
	NAYKH GRUBU			
Günlük Tuz Alımı	r=0,043	p=0,764	r=-0,142	p=0,317
Yaş	r=0,088	p=0,533	r=-0,019	p=0,896
Vücut Kitle İndeksi	r=0,072	p=0,612	r=0,108	p=0,444
HOMA-IR	r=0,212	p=0,131	r=0,253	p=0,070
Proteinüri	r=0,123	p=0,384	r=0,109	p=0,441

HOMA-IR: Homeostasis model insülin direnci indeksi, NAYKH: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda kontrol grubunun, günlük tuz tüketimi ortalamasının daha fazla olmasına rağmen, NAYKH ve kontrol grubunun günlük tuz alımları arasında anlamlı fark saptanmamış olup, NAYKH grubunda 24 saatlik ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları daha yüksek bulunmuş ve bu farkın anlamlı olduğu saptanmıştır.

Obezite Amerika Birleşik Devletleri'nde major bir halk sağlığı problemi olup, 30 yaşın üzerindekilerde prevalansı önemli oranda artmıştır (117). 1999 ile 2002 yılları arasında toplanan verilere göre erişkin amerikan popülasyonunun üçte biri obez (%27.6 erkek,%33.2 kadın), çocukların ise altıda biri aşırı kilolu saptanmıştır (118). Daha önceki verilerde diğer yazarlar Obez çocuklarda NAYKH prevalansını %57-74, yetişkinlerde %22-58 olarak rapor etmişlerdir (119, 120). Bizim çalışmamızda da obezitenin göstergeleri olarak VKI ve bel çevresi NAYKH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Romanya'da Cluj-Napoca tanı ve Tedavi Merkezi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından 35 hipertansif hasta ile yapılan çalışmada hastaların %31,42 nondipper (ND), %11,43 reverse dipper (RD), %8,57 ekstrem dipper (ED) and %48,57 dipper bulunmuş. Evre-3 hipertansif ve çok yüksek kardiyovasküler ek risk faktörü olan hastaların %40'da NAYKH tesbit edilmiş.NAYKH prevalansı ND, RD ve ED grupta önemli ölçüde yüksek bulunmuş, dipper grupla kıyaslandığında. Demografik temel özellikleri açısından 4 hasta grubu arasında istatistiksel önemli farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). NAYKH prevalansı ND hipertansif hasta grubunda % 54,54 (n=6), RD hipertansif hasta grubunda % 50 (n=2) , ED hipertansif hasta grubunda % 33,33 (n=1) olup önemli ölçüde daha yüksek bulunmuş, dipper hipertansif hasta %29,41 (n=5)($p<0,05$) grubuyla karşılaştırıldığında (31). Popülasyon bazlı çalışmalar göstermiştir ki; ND, RD ve ED durumları ile hedef organ hasarı, kardiyovasküler mortalite ve morbidite (66, 121- 123), renal hastalığın ilerleyişi (124, 125) ve serebrovasküler hastalık arasında korelasyon vardır (126).

Hipertansiyonda kan basıncı değişikliği durumu hem daha yüksek insülin direnci, hemde daha yüksek NAYKH prevalansı ile ilişkilidir. Araştırmalar NAYKH ve değişen kan basıncı durumu ile insülin direnci arasında patojenik bir bağlantı olabileceği sonucunu getiriyor (31).

Bizim çalışmamızda ise NAYKH ile kontrol grubu dipper ve non dipper patern sıklığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup, yukarıdaki çalışmada hastaların evre 3 hipertansif hastalar olması iki çalışma arasındaki en önemli fark olabilir.

Karaciğer yağlanması hem hepatik ve adipoz dokuda insülin direnciyle hemde sistemik insülin duyarlılığındaki azalmayla ilişkilidir. İnsülin direnci, periferik yağ dokuda lipoliz oranını artırarak, karaciğer içerisine serbest yağ asidi akımında artma yaratır. Hiperinsülinemi ve hiperglisemi de novo lipogenezi uyatarak hepatositlerde lipit birikimine destek olur (127, 128).

Günümüzde NAYKH'nın, metabolik sendromun karaciğer komponenti olduğuna inanılıyor olup kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyle yakından ilişkilidir. Literatüre göre vakaların büyük çoğunluğunda NAYKH metabolik sendrom bileşenlerinden insülin rezistansı, DM, santral obezite, dislipidemi, hipertansiyon'dan biri yada daha fazlasıyla beraber olarak ortaya çıkar. Ayrıca son veriler NAYKH'nın diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinde artmaya katkıda bulunduğu hipotezini desteklemektedir (163- 165).

Yüksek metabolik riskli hastaların tanımlanmasında sağlıkçılar, rutin klinik vizitlerde metabolik risk açısından bireyleri tespit etmelidirler. Endokrin topluluğu klinik klavuzları bir yada daha fazla risk faktörü bulunanlarda 3 yıllık periyotlarla hastaların değerlendirilmesini önermektedir (129). Değerlendirmeler kan basıncı ölçümü, bel çevresi, açlık lipit profili ve açlık glukoz değerlerini içermelidir. Metabolik sendrom tesbit edilen hastalarda agresif yaşam tarzı değişiklikleri (kilo vermek, fiziksel aktivite) Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık risklerinde azalma sağlar. 10 yıllık kardiyovasküler hastalık değerlendirmesi için Framingham'ın risk skoru gibi bir risk değerlendirme algoritmi kullanarak, bireylerde medikal müdahale ile kolesterol ve kan basıncı düşürülmesinin hedeflenmesi faydalıdır. Prospektif gözlemsel çalışmalar metabolik sendrom ile tip 2 DM gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (130- 134).

Primer NAYKH insülin direncinin bir sonucu olarak, metabolik sendromun bir parçası olduğu düşünülmektedir (135- 138). Esansiyel hipertansiyon insülin

direnç mekanizmaları temelinde geçen bir insülin direnç durumu olarak düşünülmüş olup (139, 140), son çalışmalar NAYKH'nın aterosklerozun erken bir mediatörü (141, 142) ve KVVH riskinde artışa neden olduğunu düşündürmektedir (143).

İnsülin rezistansı, NAYKH'lı bireylerin %95'de metabolik sendromun bir işareti olarak gösterilmiştir. Metabolik sendrom ve NAYKH her ikisinde yüksek KVVH insidansı ile ilişkili olup NAYKH'lı bireyler metabolik sendromun çoğu özelliklerini taşırlar (144).

Bizim çalışmamızda karaciğer yağlanması olan grupta, insülin direnci kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ancak 24 saatlik SKB ve DKB ile insülin direnci arasında korelasyon saptanmadı.

Metabolik sendrom; obezite, Tip 2 DM, arteriel hipertansiyonla ilişkilidir. Daha yüksek VKI, hipertansiyon sıklığındaki artış gibi kanıtlar obezitenin hipertansiyon etiyojisinde nedensel bir rol oynadığını güçlü bir şekilde göstermekte olup, bu bağlantı en azından hiperinsülinemiyle açıklanabilir (145, 147). Bu hormonun klasik hedef organlarında ki (karaciğer, kas, yağ doku) insülin direnci, insülinin sirkülasyonda ki seviyelerinde artışa yol açarak özellikle vücudun en çok perfüze olan organı olan böbrekte duyarlılığa neden olur. İnsülinin böbrekte tuz reabsorbsiyonunu desteklediği, özellikle distal nefronda etkisini gösterdiği bilinir (147- 149).

NAYKH ile kardiyovasküler ve renal olayların insidansı arasındaki ilişkiyi araştıran, normale yakın böbrek fonksiyonu olan, aşikar proteinüri ve kardiyovasküler hastalığı olmayan 1150 hasta ile yapılan çalışmada 747 kişi çalışmayı tamamlamıştır. Bu çalışmada hastaların 268'i (%35,8), NAYKH'nın sonografik kriterlerini tam olarak karşılarken, hastalar ağırlıklı olarak sigara kullanıcısı ve daha yüksek VKI'ne sahiplermiş. Bu grup aynı zamanda en yüksek kan basıncına sahip olup antihipertansif ilaç alımı önemli ölçüde yüksek saptanmış.

İlginç bir şekilde NAYKH'nın, Koreli bireylerde kronik böbrek hastalığı gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (150). Artan kanıtlar NAYKH'nın özellikle Tip 2 DM'li populasyonda kronik böbrek hastalığı riskinde bir artışla ilişkili olduğunu öngörmektedir (151). NAYKH'lı hastalarda serum kolesterol, LDL, trigliserit seviyeleri önemli ölçüde yüksek, serum HDL seviyeleri ise daha düşük

düzeyde saptanmıştır (152). Bizim çalışmamızda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, NAYKH'lı grupta proteinüri düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu, ancak NAYKH ile 24 saatlik ortalama SKB ve DKB arasında korelasyon saptanmadı. NAYKH renal hasar gelişiminde öncü bir hastalık olarak düşünülebilir. Ayrıca NAYKH'lı grupta kan basıncı yüksekliği, insülin direnci varlığı, ileride gelişebilecek bir renal hastalığın habercileri olabileceğini bize düşündürmektedir. Çalışmamızda NAYKH'lı grupta total kolesterol, LDL, HDL yönünden anlamlı fark görülmezken, trigliserit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu.

NAYKH'lı hastaların yaklaşık %90'ı metabolik sendromun birden fazla komponentini taşımakta olup, %35–75'i metabolik sendrom tanı kriterlerini karşılamaktadır (153).

Tuz tüketimi, yüksek kan basıncı ve KVH arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (154, 155). Tuz tüketiminin azaltılması ile kan basıncında ki düşüş arasındaki bağlantılar hakkında kanıtlar artmakta olup, meyve ve sebze yönünden zengin, yağ oranı düşük süt ürünleri kullanılması (Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) –Sodium Study) (156), kilo kaybı (157) kan basıncında ki düşüş üzerine birbirlerinin etkilerini potansiyalize (additif etki) ederler.

Son zamanlarda Çin'in kuzeyindeki kırsal alanlarda yüksek ve düşük sodyum diyetli kontrollü prospektif bir çalışma yapılmıştır (158, 159). 1906 normotansif bireye bir hafta süre ile müdahale edilerek, günde 5-7 defa kan basınçları ölçülmüş ve sodyum dengesi bakımından bireylerin sodyum ekskresyonunun tüketime benzer olması beklenmiştir. Düşük sodyum diyetli haftadan önce direkt olarak yapılan bazal ölçümler, bu toplulukta ortalama tuz alımının çok yüksek olduğunu göstermiştir (243 mmol/gün=14.2 gram günlük sodyum klorid). Düşük sodyum diyet haftası boyunca ortalama tuz alımı <3 g/gün'den, SKB erkeklerde yaklaşık olarak 7 mmHg ve kadınlarda 8 mmHg azalmıştır. Benzer şekilde, ortalama tuz alımı 14.4 gr/gün'e arttığında, SKB yaklaşık olarak erkeklerde >5 mm Hg ve kadınlarda >6 mm Hg artmıştır. Aynı zamanda DKB düşük sodyum diyet haftasında kadınlarda erkeklerden daha fazla azalmıştır ve yüksek sodyum diyetli haftada ise kadınlarda erkeklerden daha fazla artmıştır. Bu popülasyonda kadınların tuza erkeklerden daha duyarlı olduğu görülmüş, ancak cinsiyet farkına dayalı diyet önerileri yeterince doğru bir şekilde netleşmemiştir. Aynı zamanda yazarlar metabolik risk faktörlerinin yüksek

tuz duyarlılığı ile ilişkili olup olmadığını analiz etmişlerdir. Tanımlanmış metabolik risk faktörlerinin sayısı ve yüksek tuz duyarlılığının insidansı arasında doğrusal bir ilişki olması şaşırtıcı değildir (158).

Esansiyel hipertansiyon öncelikli olarak ortalama sodyum alımı 100 meq/gün (2.3 gr sodyum)'den yüksek toplumlarda görülür, ancak nadiren sodyum alımı 50 meq/gün (1.2 gr sodyum)'den az alan toplumlarda da görülür (160, 161). Bu gözlemler hipertansiyon gelişmesi için sodyum alımının bir eşik değeri olması gerektiğini düşündürmektedir. Bu etki hipertansiyon için obezite gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız görünmektedir.

Tuz alımının normotansif erişkinlerde 170 meq'dan 100 meq/gün'e indirilmesi, ortalama kan basıncında yaklaşık olarak 2/1 mmHg, hipertansif erişkinlerde ise 5/3 mmHg'lik düşüş gösterdiği saptanmıştır (162). Bununla beraber 30 yılı aşan bir süreçte kan basıncındaki düşme daha büyük olabilir, çünkü yaşlanmayla ilişkili kan basıncındaki normal yükseliş tuz kısıtlanması ile en aza indirilir (161). Diyetle sodyum azaltılması normotansif, hipertansif, prehipertansif ve yaşlı bireylerde kan basıncını düşürebilir (163).

2013 yılında yapılan bir meta analizde, 23 hipertansif ve 14 normotansif hastada, 4 hafta ve üzerinde 75 meq/gün sodyum alımı azaltıldığında, hipertansif grupta 5/3 mmHg, normotansif grupta ise 2/1 mmHg lik kan basıncı düşüşü gözlenmiştir (164, 165).

Hipertansif hastaların kan basınçları tuz yüklemesine farklı yanıt verirler (166- 169), çevresel ve genetik faktörler kan basıncında tuz duyarlılığı ile ilgili olabilir. Son klinik çalışmalar metabolik sendromun önemli bir genetik dışı faktör olduğunu ve kan basıncındaki, tuz duyarlılığını arttırdığını göstermiştir (170, 171). Tuzun indüklediği kan basıncı yüksekliğinin kesin mekanizması bilinmemesine rağmen, bozulmuş renal sodyum ekskresyonu tüm hipertansiyonların primer nedeni olarak hipotez olarak sunulmuştur (172). Tuz duyarlı hipertansif hastalar üriner sodyum atılımı açısından anormal renal fonksiyon eğrisine sahiplermiş (166). Renal sodyum ekskresyon kapasitesini, ırk, yaş, psikolojik stres ve obezite etkilemektedir (172). Gerçekten de obez hipertansiflerin renal fonksiyon eğrisi, tuz duyarlı tip hipertansiflerin ki ile benzer (170) ve bu bulgularla tutarlı olup, obez hipertansif hastalar düşük tuzlu diyetle, obez olmayan hipertansif hastalara göre daha büyük bir

baskılama görülecek şekilde yanıt verirler (170). Kan basıncında tuz duyarlılığı varlığı, metabolik sendromda zorunlu olup, insülin direnciyle arasında ilişki mevcuttur (170, 171), çünkü tuz dirençli normotansiflerle karşılaştırıldığında tuz duyarlılarda insülin rezistansı görülmektedir. Tuz yüklemesinin genç siyahi erişkinlerde insülin rezistansı gelişimine neden olduğu saptanmıştır (173).

Hipertansiyon, özellikle sistolik hipertansiyon, NAYKH için bağımsız bir işarettir (174). Cotrim ve arkadaşları NAYKH ve steatohepatit'li hastalar arasındaki hipertansiyon prevalansını %64 olarak raporlamışlardır (175).

Bizim çalışmamızda da NAYKH grubu ile kontrol grubu arasında günlük tuz alımı yönünden anlamlı fark saptanmazken, NAYKH grubunda ortalama 24 saatlik sistolik ve diyastolik basınçlar, kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptandı. Bu fark NAYKH' daki insülin direnci varlığına bağlı olabileceği gibi artmış tuz duyarlılığının bir göstergesi de olabilir. Ancak NAYKH grubunda, 24 saatlik ortalama SKB ve DKB ile günlük tuz alımı arasında korelasyon saptanmadı.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Kan basıncı normal sınırlarda olan NAYKH'lı hastalarda kan basıncı ile günlük tuz alımı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Kan basıncı normal sınırlarda ki sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, benzer düzeydeki tuz alımına rağmen NAYKH grubunda kan basıncının daha yüksek olması, bir tuz duyarlılığına işaret edebilir. Hipertansif NAYKH'lı hastalarda günlük tuz alımı ile kan basıncı arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology* 2002;35(4):746-752.
2. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Seminars In Liver Disease* 2001;21(1):17-26 .
3. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ: Nonalcoholic fatty liver disease:a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413-9.
4. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30:1356–62.
5. Younossi ZM, Gramlich T, Liu YC, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: assessment of variability in pathologic interpretations. *Mod Pathol*. 1998;11(6):560–565.
6. Cassader M, Gambino R, Musso G, Depetris N, Mecca F, Cavallo-Perin P, Pacini G, Rizzetto M, Pagano G. Postprandial triglyceride-rich lipoprotein metabolism and insulin sensitivity in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Lipids* 2001; 36(10): 1117-24.
7. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM: Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998, 31(2):712-718.
8. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 h urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988;297:319-28.
9. Mishra P, Younossi ZM. Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 2716 – 2717.
10. Franco OH, Massaro JM, Civil J, Cobain MR, O'Malley B, D'Agostino RB Sr: Trajectories of entering the metabolic syndrome: the framingham heart study. *Circulation* 2009, 120(20):1943-1950.

11. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials: implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002;16:761–70.
12. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434-438 .
13. Arthur J, McCullough. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *Journal Of Clinical Gastroenterology* 2002;34(3):255-262.
14. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of non- alcoholic fatty liver disease: a population based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-21.
15. Harrison SA, Bisceglie AMD. Advanced in understanding and treatment of fatty liver disease. *Drugs* 2003;63(22):2379-2394.
16. Alba ML, Lindor K. Review article: non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology And Therapeutics* 2003;17:977-986.
17. Brunt EM, Elizabeth M. Nonalcoholic steatohepatit: Definition and pathology. *Seminars In Liver Disease* 2001;21:3-16.
18. AGA technical review on nonalcololic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-1725.
19. Bugianesi E, Manzini P, D’Antico S. The relative contribution of iron burden, HFE mutations and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39:179-187.
20. Amarapurkar D, Prafull K, Patel N, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Ann Hepatol* 2007; 6: 161-3.
21. Şentürk O. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH). *Folia* 2004; 4: 12-20.
22. Diehl AM, Goodman Z, Ihsak KG. Alcohol like liver disease in nonalcolics. A clinical and histological comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1998;95:1056-60.
23. Powell EE, Cooksley W.G.E, Hanseen R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis. A follow up study of forty two patients follwed for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11:74.

24. Barsic N, Lerotic I, Smircic-Duvnjak L, Tomasic V, Duvnjak M (2012) Overview and developments in noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 18: 3945–3954. doi: 10.3748/wjg.v18.i30.3945.
25. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in over weight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
26. Chitturi S, Farrel GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars In Liver Disease* 2001;21:27-41.
27. Wanles IR, Bargman JM, Oreopoulos DG et al. Subcapsular steatonecrosis in response to peritoneal insulin delivery: a clue to the pathogenesis of steatonecrosis in obesity, *Mod Pathol* 1989;2:69-77 .
28. Esteban Mezey. Clinical features and management of alcoholic liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. In: Zakim D, Boyer TD, Editors. *Hepatology. A textbook of Liver Disease*. Volume 1. 4. Ed. Philadelphia.Saunders 2003;923-938 62.
29. Knober H, Schattner A, Zhornicki T, et al. Fatty liver -an addictional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *Q JM* 1999;92:73-9.
30. Farrel GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006 Feb;43(2Suppl 1):99-112.
31. Latea L, Negrea S, Bolboaca S. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. *AMJ* 2013, 6, 6, 325-330.
32. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:524.
33. Heiner Wedemeyer, MD, Michael P. Manns, MD. Fatty liver disease-It's more alcohol and obesity. 38 th Annual Meeting of the European Association for the study of the liver, July 3-6, 2003, Geneva, Switzerland.
34. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183-92.
35. S.D.H. Malnick, M. Beergabel and H. Khobler. Nonalcoholic fatty liver: a common manifestation of a metabolic disorder. *Q J Med* 2003;96:699-709 .
36. Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Companser between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic steatohepatitis. *AM J Gastroenterol* 1987;82;650-4.

37. Carl M Oneta, Jean François Dujour. Nonalcoholic fatty liver disease: treatments options based on pathogenetic considerations. *Swiss med WKYL* 2002;132:493-505.
38. Guma C, Viola L, Thome M et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a prospective clinical controlled trial. *Hepatology* 1997;26:387A(No: 1036).
39. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (Steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-10.
40. Gulbahar O, Karasu ZA, Erson G, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine. *Gastroenterology* 2000;118:A1444.
41. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB et al. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991;12:224-229.
42. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, et al. Probucole in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A double blind randomized controlled study. *J Hepatol* 2003;38:414-8.
43. De Oliveira CP, de Mello ES, Alves VA, et al. Changes in histological criteria lead to different prevalences of nonalcoholic steatohepatitis in severe obesity. *Ann Hepatol* 2007; 6: 255-61.
44. Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson GP, Bourne AJ, Couper RTL. Nonalcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust* 2000;173:476-479.
45. Goren B, Fen T. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25:841-850.
46. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP. Nonalcoholic steatohepatitis: the effects of Roux-en-Y gastric by-pass surgery. *American Journal Of Gastroenterology* 2006;101:368-373.
47. Shaffer EA. Nonalcoholic steatohepatitis: More than just being fat. *The Canadian Journal of Gastroenterology* 2002; 16(5): 303-307.
48. Rao SM, Reddy JN. Peroxisomal β -oxidation and steatohepatitis. *Semin in liver dis* 2001; 1:43-45.
49. Peysare D, Berson A, Fromentry B. Mitochondria in steatohepatitis. *Seminars in liver disease* 2001; 21: 57-69.

50. Anna Mae Diehl. Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars In Liver Disease* 1999; 19(2): 221-229.
51. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars In Liver Disease* 2004;24: 3-20.
52. Lee JH, Rhee PL, Lee JK, et al. Role of hyperinsulinaemia and glucose intolerance in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver in patients with normal body weight. *Korean J Intern Med.* 1998;13:12–14.
53. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346(16):1221-1231.
54. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalance of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology.* 2000 Oct;32(4 Pt 1):689-92.
55. Tomiaga G, Kurata JH et al. Prevalance of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity; an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-9.
56. Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, Kawakami Y et al. Clinical characteristics of patients with cryptogenic liver cirrhosis in Okinawa, Japan. *Hepatogastroenterology.* 2003 Nov-Dec;50(54):2005-8.
57. 2007, Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European society of Hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC) *Eur heart J* 2007;28(12):1462-1536.
58. Vasan RS LM, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D.: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001, 345:1291-1297.
59. Thomas F, Bean K, Guize L, Quentzel S, Argyriadis P, Benetos A: Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55 years) men and women. *Eur Heart J* 2002,23(7):528-535.
60. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, Sindel S, Erbay B, Hasanoglu E, Caglar S: Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005,23(10):1817-1823.

61. Boersma E, Keil U, De Bacquer D, De Backer G, Pyorala K, Poldermans D, Leprotti C, Pilotto L, de Swart E, Deckers JW, Heidrich J, Sans S, Kotseva K, Wood D, Ambrosio GB: Blood pressure is insufficiently controlled in European patients with established coronary heart disease. *J Hypertens* 2003, 21(10):1831-1840.
62. Kannel WB, Verter J, McNamara PM: Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke. *JAMA* 1996, 276:1269-1278.
63. Leitschuh M, Cupples LA, Kannel W, Gagnon D, Chobanian A: High-normal blood pressure progression to hypertension in the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1991, 17(1):22-27.
64. Imai Y, Ohkubo T, Hozawa A, Tsuji I, Matsubara M, Araki T, Chonan K, Kikuya M, Satoh H, Hisamichi S, Nagai K: Usefulness of home blood pressure measurements in assessing the effect of treatment in a single-blind placebo-controlled open trial. *J Hypertens* 2001, 19(2):179-185.
65. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G: Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005, 111(14):1777-1783.
66. Mancia G, Omboni S, Parati G, Clement DL, Haley WE, Rahman SN, Hoogma RP: Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001, 19(10):1755-1763.
67. Mancia G, Parati G, Bilo G, Maronati A, Omboni S, Baurecht H, Hennig M, Zanchetti A: Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory blood pressure: data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 2007, 25(5):1087-1094.
68. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y: Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension* 2005, 45(2):240-245.
69. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J: Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996, 334(1):13-18.

70. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji II, Satoh H, Nagai K, Hisamichi S, Abe K: Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality:a prospective observation in a cohort from Ohasama, northern Japan. *Blood Press Monit* 1996, 1(3):251-254.
71. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens*. 2005 Oct;19(10):801-7.
72. Kannel WB: Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 2000, 85(2):251-255.
73. Reaven GM LH, Landsberg L: Hypertension and associated metabolic abnormalities. *New Engl J Med* 1996, 334:374-381.
74. Kannel W: Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *J Am Med Assoc* 1996, 275:1571-1576.
75. Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, Vasan RS, Wilson PW, Kase CS, Kelly-Hayes M, Kannel WB, D'Agostino RB: Elevated midlife blood pressure increases stroke risk in elderly persons: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2001,161(19):2343-2350.
76. Keli S, Bloemberg B, Kromhout D: Predictive value of repeated systolic blood pressure measurements for stroke risk. The Zutphen Study. *Stroke* 1992,23(3):347-351. .
77. Kannel WB: Vital epidemiologic clues in heart failure. *J Clin Epidemiol* 2000,53(3):229-235.
78. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlof B: Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004,292(19):2350-2356.
79. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D: Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999, 100(4):354-360.

80. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Ambrosio G, Pede S, Porcellati C: Prognostic value of midwall shortening fraction and its relation with left ventricular mass in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2001, 87(4):479-482, A477.
81. Vaccarino V, Holford TR, Krumholz HM: Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36(1):130-138.
82. Ruilope L M, Rodicio J L. Renal surrogates in essential hypertension. *Clin and Exper Hypertension* 1999; 21 (5&6):609-614.
83. Kannel WB, McGee DL: Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985, 33(1):13-18.
84. Smith GD, Shipley MJ, Rose G: Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. *Circulation* 1990, 82(6):1925-1931.
85. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D: Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992, 326(6):381-386.
86. Kannel, W. B. Hypertension as a risk factor for cardiac events: epidemiologic results of long-term studies. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 21, S27–S37 (1993).
87. Chobanian, A. V. et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42, 1206–1252 (2003)
88. Ogihara, T. et al. Japanese Society of Hypertension Committee. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH2009). *Hypertens. Res.* 32, 3–107 (2009).
89. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group: 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003, 21:1983-1992.
90. Page LB, Damon A, Moellering Jr RC. Antecedents of cardiovascular disease in six Solomon Islands societies. *Circulation* 1974; 49:1132-46.

91. He FJ, Li J, MacGregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346:f1325.
92. Blafox MD, Langford HG, Oberman A, Hawkins CM, Wassertheil-Smoller SW, Cutter GR. Effect of dietary change on the return of hypertension after withdrawal of prolonged antihypertensive therapy (DISH). *Dietary Intervention Study of Hypertension. J Hypertens Suppl* 1984;2:S179-81.
93. Krezinski JM, Cohen EP. Salt, the Kidney and Arterial Hypertension. *Acta Clinica Belgica* 2007;62-5:348-57.
94. Kanellis J, George LB, Kurokawa K, Johnson RJ. Pathogenesis and Clinical Course of Essential Hypertension. In: Johnson RJ, Feehally J (Eds.). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2 nd ed. Spain: Mosby; 2003. p.477-88.
95. MacGregor GA, Markandu ND, Sagnella GA, Singer DR, Cappuccio FB. Double-blind study of three sodium intakes and long term effects of sodium restriction in essential hypertension. *Lancet* 1989;2:1244-47.
96. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2010;362:590–9.
97. Palar K, Sturm R. Potential societal savings from reduced sodium consumption in the U.S. adult population. *Am J Health Promot*. 2009;24:49–57. .
98. Smith-Spangler CM, Juusola JL, Enns EA, Owens DK, Garber AM. Population strategies to decrease sodium intake and the burden of cardiovascular disease: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2010;152:481–7.
99. Geleijnse JM, Kok FJ and Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens* 2003;17:471–80.
100. Mohan S, Campbell NRC. Salt and high blood pressure. *Clinical Science* 2009;117:1–11.
101. Şen S, Çeçen Ş, Sevinir Ş, Çiftçi Ş, Çiftçi Ş. Esansiyel hipertansiyonda erken renal etkilenme göstergeleri. *Türk Nefrol Diyal Transplant* 1999;3:147-51.
102. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996;335:1682–1683.

103. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:962–967.
104. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002;20:353–355.
105. Pedrinelli, R. et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet*. 344, 14–18 (1994).
106. Malik, A. R., Sultan, S., Turner, S. T. & Kullo, I. J. Urinary albumin excretion is associated with impaired flow- and nitroglycerin-mediated brachial artery dilatation in hypertensive adults. *J. Hum. Hypertens*. 21, 231–238 (2007).
107. Silva, A. M. et al. Microalbuminuria is associated with impaired arterial and venous endothelium-dependent vasodilation in patients with Type 2 diabetes. *J. Endocrinol. Invest*. 33, 696–700 (2010).
108. Ruilope LM. Microalbuminuria as risk in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12 (Suppl 2):2-5.
109. Pontremoli R, Leoncini G, Ravera M, Viazzi F, Vettoretti S, Ratto E et al. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension. *J Am Nephrol* 2002;13:169-72.
110. Wachtell, K. et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann. Intern. Med*. 139, 901–906 (2003).
111. Yokoyama, H., Aoki, T., Imahori, M. & Kuramitsu, M. Subclinical atherosclerosis is increased in type 2 diabetic patients with microalbuminuria evaluated by intima-media thickness and pulse wave velocity. *Kidney Int*. 66, 448–454 (2004).
112. Chico, A., Tomas, A. & Novials, A. Silent myocardial ischemia is associated with autonomic neuropathy and other cardiovascular risk factors in type 1 and type 2 diabetic subjects, especially in those with microalbuminuria. *Endocrine* 27, 213–217 (2005).
113. Matsushita, K. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 375, 2073–2081 (2010).

114. Agrawal B, Wolf K, Berger A, Luft FC. Effect of antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria. *J Hum Hypertension* 1996;10:551-5.
115. Editorial: Should all patients with type 1 diabetes mellitus microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Ann Intern Med* 2001;134:370-9.
116. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985 ;28:412-419.
117. Chiang DJ, Pritchard MT, Nagy LE. Obesity, diabetes mellitus, and liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;300:G697-702.
118. Baskin ML, Ard J, Franklin F, Allison DB. Prevalence of obesity in the United States. *Obes Rev*. 2005;6:5-7.
119. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:48-53.
120. Tarantino G, Saldalamacchia G, Conca P, Arena A. Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:293-3.
121. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, Michev I, Salerno M, Magrini F, Zanchetti A. Target organ damage and non-dipping pattern. *J Hypertens*. 2001 Sep;19(9):1539-45.
122. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, Lonati L, Magrini F, Zanchetti A. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens*. 2004 Feb;22(2):273-80.
123. Routledge F, McFetridge-Durdle J. Nondipping blood pressure patterns among individuals with essential hypertension: A review of the literature. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2007 Mar;6(1):9-26.
124. Farmer CK, Goldsmith DJ, Quin JD, Dallyn P, Cox J, Kingswood JC, Sharpstone P.. Progression of diabetic nephropathy: is diurnal blood pressure rhythm as important as absolute blood pressure level? *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Mar;13(3):635-9.

125. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Battlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2002 Sep 12;347(11):797-805.
126. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):852-7.
127. Smith, B.W.; Adams, L.A. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: Pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2011, 7, 456–465.
128. Gaggini, M.; Morelli, M.; Buzzigoli, E.; DeFronzo, R. A.; Bugianesi, E.; Gastaldelli, A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013, 5, 1544–1560.
129. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3671.
130. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:3120.
131. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic american indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26:861.
132. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care* 2002; 25:1790.
133. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108:414.
134. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 2008; 371:1927.
135. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999; 107: 450-455.

136. Stranges S, Trevisan M, Dom JM, Dmochowski J, Donahue RP. Body fat distribution, liver enzymes, and risk of hypertension: evidence from the Western New York Study. *Hypertension*. 2005 Nov;46(5):1186-93.
137. Akbar DH, Kawther AH. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: what we know and what we don't know. *Med Sci Monit*. 2006 Jan;12(1):RA23-6.
138. Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: A manifestation of the metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med*. 2008 Oct;75(10):721-8.
139. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1987 Aug 6;317(6):350-7.
140. Lamounier-Zepter V, Ehrhart-Bornstein M, Bornstein S. Insulin resistance in hypertension and cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006 Sep;20(3):355-67.
141. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens. *Diabet Med*. 2007 Jan;24(1):1-6.
142. Abel T, Feher J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. [Article in Hungarian] *Orv Hetil*. 2008 Jul 13;149(28):1299-305.
143. Donati G, Stagni B, Piscaglia F, Venturoli N, Morselli-Labate AM, Rasciti L, Bolondi L. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut*. 2004 Jul;53(7):1020-3.
144. M.H. Ahmed and C. D. Byrne, "Metabolic syndrome, diabetes & CHD risk," in *The Year in Lipid Disorders*, C. J. Packard, Ed., pp. 3–26, Clinical Publishing, Oxford, UK, 2007.
145. Bogaert YE, Linas S. The role of obesity in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2009; 5:101–111. .
146. Davy KP, Hall JE. Obesity and hypertension: two epidemics or one? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 286:R803–R813. .
147. Tiwari S, Riazi S, Ecelbarger CA. Insulin's impact on renal sodium transport and blood pressure in health, obesity, and diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 293:F974–F984. .

148. DeFronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications. *Diabetologia*. 1981; 21:165–171. .
149. DeFronzo RA, Goldberg M, Agus ZS. The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest*. 1976; 58:83–90.
150. Y. Chang, S. Ryu, E. Sung et al., “Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men,” *Metabolism*, vol. 57, no. 4, pp.569–576, 2008.
151. Targher G, Chonchol M, Bertolini L, Rodella S, Zenari L, Lippi G, et al. Increased risk of CKD among type 2 diabetics with nonalcoholic fatty liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(8):1564–70.
152. El Azeem HA, Khalek el-SA, El-Akabawy H, Naeim H, Khalik HA, Alfifi AA. Cardiology Department, Faculty of Medicine, Al Azhar University, Egypt. *Journal of the Saudi Heart Association* [2013, 25(4):239-246].
153. C. H. Kim and Z. M. Younossi, “Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome,” *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, vol. 75, no. 10, pp. 721–728, 2008.
154. Strazzullo P, D’Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009;339:b4567.
155. He FJ, MacGregor GA. Reducing population salt intake worldwide: from evidence to implementation. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;52(5):363–82.
156. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH–Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3–10. .
157. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998;279(11):839–46.
158. Chen J, Gu D, Huang J, et al. Metabolic syndrome and salt sensitivity of blood pressure in non-diabetic people in China: a dietary intervention study. *Lancet* 2009;373(9666):829–35.

159. He J, Gu D, Chen J, et al. Gender difference in blood pressure responses to dietary sodium intervention in the GenSalt study. *J Hypertens* 2009;27:48–54.
160. Adroge HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med* 2007; 356:1966.
161. Elliott P, Stamler J, Nichols R, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1996; 312:1249.
162. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; 42:1093.
163. Appel LJ, Espeland MA, Easter L, et al. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Arch Intern Med* 2001; 161:685.
164. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, et al. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 1995; 155:701.
165. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334:885.
166. Fujita T, Henry WL, Bartter FC, Lake CR, Delea CS. Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. *Am J Med.*1980;69:334 –344.
167. Luft FC, Weinberger MH. Heterogenous responses to changes in dietary salt intake: the salt-sensitivity paradigm. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(suppl):612S– 617S.
168. Morimoto A, Uzu T, Fujii T, Nishimura M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet.* 1997;350:1734 –1737.
169. Nagase M, Yoshida S, Shibata S, Nagase T, Gotoda T, Ando K, Fujita T. Enhanced aldosterone signaling in the early nephropathy of rats with metabolic syndrome: possible contribution of fat-derived factors. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:3438 –3446.
170. Rocchini AP, Key J, Bondie D. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med.* 1989;321:580 –585.

171. Uzu T, Kimura G, Yamauchi A, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, Sugimoto T, Nishio Y, Maegawa H, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A. Enhanced sodium sensitivity and disturbed circadian rhythm of blood pressure in essential hypertension. *J Hypertens*. 2006;24:1627–1632.
172. Hall JE, Mizelle HL, Hildebrandt DA, Brands MW. Abnormal pressure natriuresis: a cause or a consequence of hypertension? *Hypertension*. 1990;15:547–559.
173. Falkner B, Hulman S, Kushner H. Hyperinsulinemia and blood pressure sensitivity to sodium in young blacks. *J Am Soc Nephrol*. 1992;3:940–946.
174. Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica I [Internet]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84:3-28.
175. Cotrim HP, Parise ER, Oliveira CP, Leite N, Martinelli A, Galizzi J, Silva R de C, Mattos A, Pereira L, Amorim W, Ivantes C, Souza F, Costa M, Maia L, L, Pessoa M, Oliveira F. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. *Ann Hepatol*. 2011;10:33-37.
176. J. K. Dowman, J. W. Tomlinson, and P. N. Newsome, “Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis,” *Alimentary pharmacology and Therapeutics*, vol. 33, no. 5, pp. 525–540, 2011.
177. S. Milic and D. Stimac, “Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment,” *Digestive Diseases*, vol. 30, no. 2, pp. 158–162, 2012.
178. G. Targher and G. Arcaro, “Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease,” *Atherosclerosis*, vol. 191, no. 2, pp. 235–240, 2007.