



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2019; 33 (1): 07 - 14
http://www.fusabil.org

Sümevra Tuba TIRYAKI^{1, a}
Selçuk AKIN^{2, b}
İhsan ÇETİN^{3, c}
Elif DEĞİRMEN^{2, d}
Umut DURAK^{4, e}

¹ Batman Üniversitesi,
Fen Bilimleri Enstitüsü,
Kimya Bölümü,
Batman, TÜRKİYE

² Batman Bölge Hastanesi,
Biyokimya Laboratuvarı,
Batman, TÜRKİYE

³ Hitit Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim
Dalı,
Çorum, TÜRKİYE

⁴ Sağlık Bilimleri
Üniversitesi,
Ümraniye Eğitim Araştırma
Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Bölümü,
İstanbul, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0003-0809-8156

^b ORCID: 0000-0001-9154-6030

^c ORCID: 0000-0002-0937-0054

^d ORCID: 0000-0002-7820-4180

^e ORCID: 0000-0002-1710-395X

Geliş Tarihi : 20.09.2018
Kabul Tarihi : 05.01.2019

Yazışma Adresi Correspondence

İhsan ÇETİN
Hitit Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim
Dalı
Çorum - TÜRKİYE

ihscetinilim@gmail.com

55–70 Yaş Aralığındaki Obez Kadınlarda Vücut Kompozisyon ve Karaciğer Enzim Düzeylerinin Retrospektif İncelenmesi *

Amaç: 55–70 yaş aralığı, kronik hastalıkların arttığı ve fiziksel aktivitenin azaldığı yaşam periyodu olarak kabul edilir. Fiziksel aktivitenin azalmasıyla ortaya çıkan obezitenin ise karaciğer fonksiyon bozukluklarına neden olduğu, kadınlarda ve ileriki yaşlarda prevalansının daha fazla olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada 55–70 yaş aralığındaki kadınlara ait vücut kompozisyon değerleri ile karaciğer enzim aktiviteleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2016 ve Aralık 2016 tarihleri arasında Batman Devlet Hastanesi Diyet Polikliniği'nde vücut kompozisyon ölçümleri yapılan ve aynı gün karaciğer enzim düzeyleri incelenen 55–70 yaş aralığındaki 33 kontrol, 31 aşırı kilolu ve 35 obez toplam 99 kadın retrospektif olarak incelendi. Olgulara ait vücut kompozisyon değerleri ile laktat dehidrogenaz (LDH) ve gama glutamil transferaz (GGT)'nin dahil olduğu kan parametre düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Obezlere ait LDH aktivite değerlerinin [20.0(10.0-64.0) U/L], kontrol değerlerine [10.0 (6.027.0) U/L] göre anlamlı düzeyde yüksek; aşırı kilolu [349.0 (328.0–440.5) U/L] ve obezlerin GGT aktivite değerlerinin [374.5 (313–445.0) U/L], kontrol değerlerine [310.0 (166.0-353.5) U/L] göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu. Vücut kütle indeksi (VKİ) ve yağ ağırlığı ile LDH aktiviteleri arasında (sırasıyla; $r=0.523$, $P=0.010$; $r=0.531$, $P=0.009$); VKİ ile GGT aktiviteleri arasında ($r=0.525$, $P=0.025$) anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulundu.

Sonuç: Karaciğer enzim aktivite değerlerinin vücut kompozisyonlarıyla ilişkisi ile obez ve aşırı kilolu kadınlarda enzim aktivitelerinin yüksek düzeyleri göz önüne alındığında, 55–70 yaş aralığındaki kadınlarda obezitenin karaciğer hastalıkları için risk oluşturabileceği ileri sürülebilir.

Anahtar Kelimeler: Yaşlı, obezite, vücut kompozisyonu, karaciğer, karaciğer enzimleri

Retrospective Examination of Body Composition and Liver Enzymes Levels in Obese Women Aged 55–70

Objective: The 55–70 age range is defined as a period of life in which chronic diseases increase and physical activities decrease. It is reported that obesity caused by decreased physical activity gives rise to liver dysfunction and that its prevalence is higher in women and later ages. In this study, it is aimed to investigate the relationship between body composition values and liver enzyme activities in women aged 55–70.

Materials and Methods: Between January 2016 and December 2016, 33 control, 31 overweight and 35 obese, in total, 99 women aged 55–70, whose body composition measurements and liver enzymes levels were measured on the same day at Batman State Hospital Diet Polyclinic, were examined retrospectively. Body composition values and blood parameter levels including lactate dehydrogenase (LDH) and gamma glutamyl transferase (GGT) of the subjects were evaluated.

Results: It was found that LDH activity values [20.0 (10.0–64.0) U/L] of the obese were significantly higher than those of control [10.0 (6.0–27.0) U/L]; GGT activity values of overweight [349.0 (328.0–440.5) U/L] and obese [374.5 (313–445.0) U/L] were found to be significantly higher than those of the control [310.0 (166.0–353.5) U/L]. A significant positive correlation was found between body mass index (BMI) fat weight LDH activity ($r=0.523$, $P=0.010$; $r=0.531$, $P=0.009$; respectively); BMI and GGT activity ($r=0.525$, $P=0.025$).

Conclusion: Considering the association of liver enzyme activity values with body composition and with the high levels of enzyme activities in obese and overweight women, it can be suggested that obesity may be a risk factor for liver diseases in women aged 55–70.

Key words: Elderly, obesity, body composition, liver, liver enzymes

Giriş

Obezite küresel boyutta bir halk sağlığı sorunu olarak endokrin, metabolik ve davranışsal değişikliklerin eşlik ettiği multi-faktöriyel bir rahatsızlıktır. Obezitenin tıbbi açıdan önemi, başta koroner arter hastalığı olmak üzere çeşitli hastalıklarla olan yakın ilişkisinden kaynaklanmaktadır (1). Aşırı vücut ağırlığına bağlı olarak morbidite ve mortaliteye neden olan organlardan bir tanesi de karaciğerdir (2). Bu nedenle obez bireylerde gözlenen karaciğer fonksiyon bozukluklarının, vücutta meydana getirdiği

* Uluslararası Katılımlı 17. Klinik Biyokimya Kongresi, 4–7 Mayıs 2017, Girne / Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

etkiler ve diğer parametrelerle ilişkileri son yıllarda birçok araştırmanın konusu olmuştur (3). Serum karaciğer enzimlerinin artışı vücut yağ birikiminin neden olduğu problemlerin gözlenmesinde elde edilen önemli bulgulardandır ve klinik değeri giderek artmaktadır (4). Son zamanlarda, serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve gama glutamilttransferaz (GGT) çeşitli ekstrahepatik koşullarda prognostik parametreler olarak dikkat çekmektedir (4, 5). Prospektif ve kesitsel çalışmalarda, bu enzimlerin diyabet, metabolik sendrom ve genel mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Altmış yaş üstü hastalarda yapılan postmortem analizlerde binükleer hepatosit indeksinin ve hepatosit hacminin arttığı, mikrozomal enzimlerin aktivitelerinin ve hepatik endoplazmik retikülüm konsantrasyonunun azaldığı dile getirilmiştir (6). Ayrıca yaşlanmayla birlikte hepatositlerde mitokondrilerin hacimleri artarken, hepatosit başına düşen mitokondri sayısı azalır ve hepatik kan akımında azalma meydana gelir (6, 7).

Vücut kompozisyon analizleriyle bireylerin sağlık ve beslenme durumlarının takibi yapılarak klinik açıdan önemli bilgiler elde edilmektedir. Gelişen yöntemlerle birlikte, obezite ve vücut kompozisyonlarını konu alan çalışmalarda önemli bir artış olduğu görülmektedir (8). Vücut kompozisyonu genel olarak yağ, kemik, kas hücreleri, diğer organik maddeler ve hücre dışı sıvıların orantılı bir şekilde bir araya gelmesinden oluşur (9). Bununla birlikte düzenli olarak vücut kompozisyonu, yağ oranı ve ağırlık ölçümlerinin yapılması sağlık durumu ve değişimi hakkında sadece ağırlık ölçümü ile elde edilemeyecek kadar önemli bilgiler vermektedir. Ayrıca vücut kompozisyonunu tespit etmek için son yıllarda yaygın bir şekilde kullanılan biyoelektrik impedans analiz (BİA) yönteminin etkinliği, farklı çalışma gruplarında yapılan birçok araştırmayla kanıtlanmıştır (10-12).

Vücut yağ oranındaki bozulmayla ortaya çıkan obezitenin yaş ile birlikte arttığı ve prevelansının kadınlarda erkeklere oranla daha fazla olduğu görülmüştür (1, 2). Bununla beraber, yaş artışına paralel olarak, abdominal bölgenin beyaz yağ dokusu (13) ve iskelet kası yağ kütlesinde artış olduğu, bu durumun insülin duyarlılığını önemli ölçüde etkilediği ifade edilmektedir (14). Yaş artışına bağlı olarak yağ dokusu işlevindeki değişikliklerin sistemik bozukluklara da neden olabileceği de ifade edilmiştir (15). Yapılan çalışmalarda kadınlar için 55-70 yaş aralığının, sağlığın tipik olarak düşmeye başladığı ve kronik hastalıkların arttığı, yaşam dönemi olduğu ifade edilmiştir (16). Çünkü sakatlık ve morbidite prevalansında yaşa bağlı artışlar görüldüğu için, bu dönem fiziksel aktivitedeki değişikliklerle ilişkili çeşitli sağlık sorunlarının ve kronik hastalıkların ortaya çıktığı bir geçişe eşlik etmektedir. 55-70 yaş aralığındaki erişkinlerde fiziksel aktivitenin ve yaşam biçimindeki değişikliklerin araştırıldığı çalışmalar, son yıllarda araştırmacıların dikkatini çekmektedir (17, 18). Ancak, yapılan literatür taramasında 55-70 yaş arası kadınlarda obezite ile ilişkili faktörlerin, AST, ALT ve GGT düzeyleri üzerindeki bireysel ve kooperatif etkilerini inceleyen bir

Çalışmaya rastlanmamıştır. Diğer taraftan, bu yaş aralığında vücut bileşimi ve yağ dağılımındaki değişikliklerin bilinmesi; bu yaş grubundaki kadınların morbidite ve mortalite nedenlerinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabilir. Bu nedenlerden dolayı, yapılan çalışmada, Batman ilinde yaşayan 55-70 yaş arası kadınların vücut kompozisyonları ile karaciğer enzim düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma öncesi Batman Kamu Hastaneleri Genel Sekreterliğinden ve Batman Devlet Hastanesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan onay alındı (12.01.2017/68). Batman Devlet Hastanesi Diyet Polikliniği'nde, Ocak 2016 ve Aralık 2016 tarihleri arasında, BİA ile vücut kompozisyon değerleri belirlenen ve aynı gün içerisinde karaciğer enzim ve bilirubin düzeyleri ölçülen 55-70 yaş aralığındaki 99 kadın retrospektif olarak incelendi.

Araştırma Grupların Oluşturulması: Batman Devlet Hastanesi Diyet Polikliniği'nde, Ocak 2016 ve Aralık 2016 tarihleri arasında, BİA ile vücut kompozisyon değerleri belirlenen kadınların, vücut kütle indeksi (VKİ) değerleri 18.5–24.9 kg/m² arası olanlar kontrol; 25–29.9 kg/m² arası olanlar aşırı kilolu; ≥30 kg/m² olanlar obez olarak gruplandırıldı. Herhangi bir endokrin bozukluğu, kronik bir hastalığı, belirgin işlev kaybına yol açan fiziksel bir rahatsızlığı olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Vücut Kompozisyon Değerleri: Bu çalışmada, kadınlara ait vücut ağırlığı (kg), kas ağırlığı (kg), kemik ağırlığı (kg), yağ ağırlığı (kg), yağ oranı (%), mineral miktarı (kg), protein miktarı (kg), beden yoğunluğu, bazal metabolizma hızı (BMH), aktivite kalorisi (kkal/saat) ve toplam aktivite kalori değerleri Tanita-BC 418 MA marka ve model segmental BİA ile ölçülmüştür. Biyoelektriksel impedans analiz cihazı ile dokulardan geçirilen alternatif akım, dokuya özđü dirence bağlı olarak bir voltaj düşüşü gösterir. İmpedans genellikle 50 kHz'te ölçülür ve elektriksel yol uzunluğunu temsil eden boya göre düzeltilir. Reaktans, direnç birlikte impedansı belirler ve bazı sistemler, bu elektriksel doku özelliklerinin ayrı ayrı ölçülmesi için tasarlanmıştır (19). Kemik ve yağ dokusu gibi spesifik direnci yüksek olan bileşenler elektrik akımı geçişini zorlaştırırken iskelet kası ve viseral organlar gibi düşük dirençli bileşenler elektrik akımını kolayca geçirir. Ölçüm maliyetinin düşük olması, kullanım kolaylığı, güvenli ve pratik olması BİA'nın avantajlarına örnek verilebilir. Analiz prosedürlerinin tam olarak yerine getirilmesiyle yapılacak ölçümlerde, hassasiyet düzeyinin oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (9, 10).

Biyokimyasal Parametreler: Biyokimyasal parametreler kapsamında olgulara ait AST, ALT, alkalin fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), GGT, üre, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, kreatinin ve c-reaktif protein (CRP)'nin dâhil olduğu kan parametre düzeyleri değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analizler SPSS paket programı 15.0 ve sigma Stat 3.5 kullanılarak değerlendirildi (IBM Corp., New York, USA). Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Gruplar arası farklılıkların araştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler için tek yönlü ANOVA testi, normal dağılıma uymayan parametreler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Biyokimyasal parametreler ile kadınlara ait vücut kompozisyonları arasındaki ilişkinin incelenmesinde veri dağılımına uygun olarak, Pearson veya Spearman korelasyon testleri kullanıldı. Veriler ortalama±standart sapma ya da median (25–75 persantil) ile gösterildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlendi.

Bulgular

Çalışmaya 55-70 yaş aralığındaki 33 normal kilolu, 31 aşırı kilolu ve 35 obez olmak üzere 99 kadın dâhil edilmiştir. Çalışmaya katılan kontrol grubundaki kadınların yaş ortalaması (60.2±3.57), aşırı kilolu kadınların yaş ortalaması (58.9±4.46) ve obez kadınların yaş ortalaması (60.65±4.71) olarak hesaplandı. Gruplar yaş ortalamaları açısından karşılaştırıldıkları zaman kontrol, aşırı kilolu ve obez gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir

farklılık tespit edilmedi. Çalışmaya katılan kontrol grubundaki kadınların boy uzunluğu (166.0±6.72), aşırı kilolu kadınların boy uzunluğu (162.1±7.99) ve obez kadınların boy uzunluğu (157.91±5.46) olarak hesaplandı. Gruplar boy uzunluğu açısından karşılaştırıldığı zaman kontrol ve aşırı kilolu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık tespit edilmezken, obez gruba ait boy değerlerinin kontrol ve aşırı kilolu gruba göre anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu (Tablo 1).

Çalışma gruplarına ait yağ ağırlıkları ve yağ oranları incelendiğinde, obez grubun yağ ağırlıklarının ve yağ oranlarının (sırasıyla, 37.02±4.39; 41.88±2.88), kontrol grubu (sırasıyla, 16.14±5.26; 24.8±8.09) ve aşırı kilolu grubuna (sırasıyla, 24.75±4.52; 33.30±5.40) göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Benzer şekilde, aşırı kilolu gruba ait yağ ağırlıkları ve yağ oranları kontrol grubuna göre yüksekti. Bazal metabolizma hız değerleri; obezlerde (1576.4±104.5), kontrol grubuna (1392±313.2) göre anlamlı olarak yüksekti. Beden yoğunlukları obezlerde (1.00±0.006), kontrol grubu (1.04±0.18) ve aşırı kilolu gruba göre (1.02±0.012) anlamlı olarak düşüktü. Benzer şekilde, aşırı kilolu grubuna ait beden yoğunluğu değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma gruplarına ait yaş, boy, kilo ve vücut kompozisyon değerleri

Parametreler	Çalışma Grupları			Karşılaştırmalar		
	Kontrol (n=33)	Aşırı kilolu (n=31)	Obez (n=35)	Kontrol-Aşırı kilolu P	Kontrol-Obez P	Obez-Aşırı kilolu P
Yaş (yıl)	60.2±3.57	58.9±4.46	60.65±4.71	0.480	0.904	0.252
Boy (cm)	166.0±6.72	162.1±7.99	157.91±5.46	0.065	0.000	0.033
Kilo (kg)	64.3±7.05	74.5±8.0	88.2±6.46	0.000	0.000	0.000
VKİ (kg/m ²)	23.2±1.49	28.29±1.25	35.3±1.76	0.000	0.000	0.000
Kas Ağırlığı (kg)	45.85±7.22	47.33±7.26	48.57±3.46	0.605	0.170	0.695
Kemik Ağırlığı (kg)	2.34±0.27	2.49±0.33	2.58±0.214	0.095	0.001	0.343
Yağ Ağırlığı (kg)	16.14±5.26	24.75±4.52	37.02±4.39	0.000	0.000	0.000
Yağ Oranı (%)	24.8±8.09	33.30±5.40	41.88±2.88	0.000	0.000	0.000
BMH (kkal)	1392±313.2	1469±205.6	1576.4±104.5	0.143	0.003	0.339
Mineral Miktarı (kg)	3.48±0.58	3.57±0.55	3.67±0.35	0.757	0.266	0.694
Protein Miktarı (kg)	9.41±1.46	9.79±1.53	10.03±0.69	0.000	0.000	0.000
Beden Yoğunluğu	1.04±0.18	1.02±0.012	1.00±0.006	0.000	0.000	0.000
Metabolizma Yaşı	65.87±6.43	75.77±6.83	73.14±6.20	0.000	0.000	0.000
Aktivite Kalorisi (kkal/saat)	194.3±23.96	168.41±16.2	148.45±3.95	0.000	0.000	0.000
Toplam Aktivite Kalorisi (kkal/saat)	1636±213	1667.18±216.76	1724.9±105.0	0.776	0.119	0.412

Veriler, kategorik değişkenler için sayı olarak, sürekli değişkenler için ortalama±SD olarak ifade edildi. **VKİ:** Vücut kütle indeksi, **BMH:** Bazal metabolizma hızı

Çalışma grupları LDH düzeyleri açısından incelendiği zaman; kontrol grubu kadınlara ait LDH düzeyleri [10.0 (6.0–27.0) U/L], aşırı kilolu kadınlara ait LDH düzeyleri [16.0 (13.0–25.2) U/L] ve obez grubundaki kadınlara ait LDH düzeyleri [20.0 (10.0–64.0) U/L] olarak hesaplandı (Tablo 2). Çalışma gruplarına ait GGT düzeyleri incelendiği zaman; kontrol grubundaki kadınlara ait GGT düzeyleri [310.0 (166.0–353.5) U/L], aşırı kilolu kadınlara ait GGT düzeyleri [349.0 (328.0–440.5) U/L] ve obez kadınlara ait GGT düzeyleri [374.5 (313–445.0) U/L] olarak hesaplandı. Kadınlara ait AST düzeyleri incelendiği zaman; kontrol grubundaki kadınlara ait AST düzeyleri (17.4±4.38 U/L), aşırı kilolu kadınlara ait AST düzeyleri (19.90±8.21 U/L) ve obez kadınlara ait AST düzeyleri (17.50±4.55 U/L) olarak hesaplandı (Tablo 2). Çalışma grupları karaciğer enzim düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında, obez kadınlara ait serum LDH aktivitelerinin kontrol grubu kadınların serum LDH aktivitelerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu (P=0.040). Ayrıca, aşırı kilolu ve obez kadınların serum GGT aktivitelerinin kontrol grubundaki kadınların serum GGT aktivitelerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu

bulundu. Çalışma gruplarının AST, ALT ve ALP düzeyleri açısından anlamlı olarak bir farklılık göstermediği bulundu (Tablo 2).

Vücut kompozisyon değerleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar incelendiği zaman, GGT düzeylerinin VKİ ve metabolizma yaşı ile anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği bulundu (sırasıyla, $r=0.525$, $P=0.025$; $r=0.427$, $P=0.007$). Laktat dehidrojenaz düzeylerinin VKİ, yağ ağırlığı ve yağ oranı değerleri ile anlamlı düzeyde pozitif (sırasıyla; $r=0.523$, $P=0.010$; $r=0.531$, $P=0.009$; $r=0.562$, $P=0.003$); beden yoğunluğu değerleri ile anlamlı düzeyde negatif korelasyon gösterdi ($r=-0.592$, $P=0.003$). Serum ALT düzeylerinin mineral miktarı ile anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği bulundu ($r=0.331$, $P=0.002$). Üre düzeylerinin BMH değerleriyle anlamlı düzeyde negatif korelasyon gösterdiği tespit edildi ($r=-0.497$, $P<0.001$; Şekil 1, Tablo 3). Diğer taraftan, yapılan korelasyon analizinde, çalışma gruplarına ait vücut kompozisyon değerleri ile kreatinin, CRP ve bilirubin düzeyleri arasında anlamlı düzeyde bir korelasyon bulunmadı ($P>0.05$; Tablo 4).

Tablo 2. Çalışma gruplarına ait karaciğer enzim aktiviteleri ve kan parametre düzeyleri

Parametreler	Çalışma Grupları			Karşılaştırmalar		
	Kontrol (n=33)	Aşırı kilolu (n=31)	Obez (n=35)	Kontrol -Aşırı kilolu P	Kontrol -Obez P	Obez -Aşırı kilolu P
AST (U/L)	17.4±4.38	19.90±8.21	17.50±4.55	0.175	0.940	0.339
ALT (U/L)	16.32±7.86	21.0±10.93	16.86±7.49	0.126	0.971	0.190
ALP (U/L)	72.8±20.6	73.75±26.03	74.15±15.4	0.997	0.988	0.997
LDH (U/L)	10.0(6.0-27.0)	16.0(13.0-25.2)	20.0(10.0-64.0)	0.189	0.040	0.382
GGT(U/L)	310.0(166.0-353.5)	349.0(328.0-440.5)	374.5(313-445.0)	0.030	0.018	0.628
Üre (U/L)	22.52±11.32	24.75±10.62	23.9±7.26	0.821	0.911	0.972
Total Bilirubin (mg/dL)	0.38±0.12	0.465±0.359	0.44±0.247	0.850	0.902	0.992
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0.15±0.047	0.148±0.124	0.12±0.067	0.987	0.821	0.870
İndirekt Bilirubin(mg/dL)	0.31±0.06	0.418±0.289	0.272±0.117	0.772	0.950	0.505
Kreatinin (mg/dL)	0.60(0.50-0.70)	0.60(0.60-0.70)	0.50(0.50-0.80)	0.418	0.263	0.449
CRP (mg/dL)	3.06(0.92-3.56)	0.67(0.10-3.14)	2.84(0.56±3.34)	0.408	0.536	0.336

Veriler, kategorik değişkenler için sayı olarak, sürekli değişkenler için ortalama±SD veya medyan (25-75 persantil) olarak ifade edildi. **CRP:** C-reaktif protein, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **LDH:** Laktat dehidrojenaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **GGT:**Gama glutamil transferaz.

Tablo 3. Vücut kompozisyon değerleri ve karaciğer enzim aktiviteleri arasındaki korelasyonlar

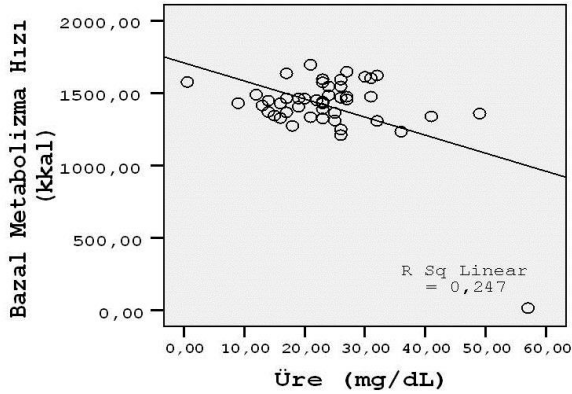
Parametreler		AST	ALT	ALP	LDH	GGT	ÜRE
Boy	r	0.130	0.014	-0.171	-0.336	-0.324	0.059
	P	0.287	0.900	0.472	0.117	0.190	0.696
Kilo	r	0.089	0.121	-0.017	0.390	0.396	0.120
	P	0.468	0.274	0.943	0.066	0.104	0.425
VKİ	r	0.015	0.093	0.068	0.523	0.525	0.075
	P	0.904	0.404	0.775	0.010	0.025	0.620
Kas Ağırlığı	r	0.155	-0.005	-0.163	-0.151	0.187	0.035
	P	0.203	0.935	0.493	0.490	0.458	0.815
Yağ Ağırlığı	r	0.009	0.152	0.092	0.531	0.431	0.135
	P	0.940	0.170	0.698	0.009	0.074	0.370
Yağ Oranı	r	-0.008	0.163	0.693	0.562	0.406	0.144
	P	0.949	0.141	0.791	0.003	0.095	0.338
BMH	r	0.157	0.016	-0.137	0.001	0.245	-0.497
	P	0.199	0.885	0.565	0.997	0.327	0.001
Mineral Miktarı	r	0.174	0.331	0.221	0.137	-0.003	-0.011
	P	0.154	0.002	0.349	0.534	0.991	0.944
Protein Miktarı	r	0.160	0.048	-0.133	-0.150	0.186	0.045
	P	0.188	0.669	0.575	0.494	0.461	0.766
Beden Yoğunluğu	r	0.020	-0.163	-0.051	-0.592	-0.410	-0.143
	P	0.872	0.142	0.831	0.003	0.091	0.342
Metabolizma Yaşı	r	0.022	0.191	0.070	0.391	0.427	0.148
	P	0.857	0.083	0.768	0.065	0.007	0.326
Aktivite Kalorisi	r	0.039	-0.139	0.079	-0.550	-0.437	-0.074
	P	0.751	0.210	0.742	0.007	0.070	0.624
Toplam Aktivite Kalorisi	r	0.155	-0.003	-0.123	-0.107	0.207	0.028
	P	0.203	0.975	0.605	0.628	0.410	0.855

CRP: C-reaktif protein, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **LDH:** Laktat dehidrojenaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **GGT:** Gamaglutamiltransferaz **VKİ:** Vücut kütle indeksi **BMH:** Bazal metabolizma hızı

Tablo 4. Vücut kompozisyonlarının bilirubin ve diğer parametrelerle korelasyonları

		Kreatinin	CRP	Total Bilurubin	Direkt Bilurubin	İndirekt Bilurubin
Boy	r	0.072	-0.302	-0.076	0.430	0.306
	P	0.530	0.143	0.737	0.125	0.309
Kilo	r	0.062	-0.183	0.089	-0.020	0.058
	P	0.587	0.381	0.694	0.947	0.850
VKİ	r	0.002	0.032	0.107	-0.221	-0.140
	P	0.989	0.878	0.636	0.448	0.647
Kas Ağırlığı	r	-0.062	-0.197	-0.053	0.354	0.140
	P	0.589	0.344	0.814	0.214	0.649
Yağ Ağırlığı	r	0.118	-0.074	0.142	-0.200	-0.026
	P	0.299	0.723	0.527	0.493	0.932
Yağ Oranı	r	0.145	-0.042	0.165	-0.277	-0.103
	P	0.203	0.840	0.463	0.337	0.739
BMH	r	0.046	0.151	-0.008	0.325	0.163
	P	0.683	0.471	0.972	0.257	0.594
Mineral Miktarı	r	-0.006	0.144	0.015	0.352	0.147
	P	0.959	0.493	0.946	0.217	0.631
Protein Miktarı	r	0.035	-0.212	-0.067	0.358	0.150
	P	0.754	0.309	0.766	0.258	0.625
Beden Yoğunluğu	r	-0.071	0.050	-0.167	0.272	0.106
	P	0.532	0.812	0.459	0.347	0.731
Metabolizma Yaşı	r	0.042	-0.197	0.032	-0.419	-0.287
	P	0.707	0.345	0.887	0.136	0.341
Aktivite Kalorisi	r	-0.062	0.072	-0.175	0.246	0.051
	P	0.583	0.733	0.435	0.396	0.870
Toplam Aktivite Kalorisi	r	0.050	-0.160	-0.036	0.378	0.168
	P	0.660	0.446	0.874	0.183	0.583

VKİ: Vücut kütle indeksi, **BMH:** Bazal metabolizma hızı



Şekil 1. Serum üre düzeyleri ve bazal metabolizma hızı arasındaki korelasyon ($r: -0.497$; $P: 0.000$).

Tartışma

Bu çalışmada 55-70 yaş aralığındaki normal kilolu, aşırı kilolu ve obez kadınların vücut kompozisyon değerleri ile karaciğer enzim düzeyleri retrospektif olarak incelendi. Obez kadınların normal kilolu ve aşırı kilolu kadınlara göre vücut yağ ağırlığı ve beden yoğunluklarının anlamlı olarak farklı olduğu görüldü. Ayrıca, VKİ değerleri ile GGT ve LDH aktiviteleri arasında pozitif ilişki; BMH değerleriyle serum üre düzeyleri arasında anlamlı olarak negatif ilişki bulundu.

Yaş artışıyla birlikte vücudun harcadığı enerji miktarında, bazal metabolizma hızında ve fiziksel aktivite düzeyinde değişiklik olduğu bilinmektedir. Fiziksel aktivitedeki değişikliklerle birlikte sağlık ve yaşam kalitesi için önemli sonuçların gözlemlendiği bir geçiş dönemi olan 55-70 yaş aralığındaki bayanların obezite açısından incelenmesi önemlidir. Çünkü, daha önce yapılan çalışmalar 55-70 yaş aralığındaki kadınlar için vücut direncinin düşmeye başladığı ve kronik hastalıkların arttığı bir yaşam periyodu olduğunu göstermektedir (16). Yaş artışı ile birlikte, özellikle kadınlarda yağsız vücut kütlesi ve vücut yağ dağılımlarında önemli değişiklikler meydana gelmekte, kol ve bacak gibi uzuvlardaki derialtı yağ dokusunda azalma, intra-abdominal deri altı yağ dokusunun ise artma gözlenmektedir. Yaş artışıyla birlikte sarkopenik obezite (kas kitlesindeki azalma ile ilişkili vücut bileşiminde değişim) ve intra-abdominal yağ birikiminin meydana geldiği de yine rapor edilen bulgular arasındadır. Yaşlanmaya bağlı olarak vücut bileşimi ve yağ dağılımındaki değişikliklerin bilinmesi; morbidite ve mortalite nedenlerinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır (15). Bununla beraber, yağsız doku kütlesi ve yağ dokusu gibi vücut kompozisyon parametrelerinin ölçülmesinde geçerli ve güvenilir sonuçlar vermesinden dolayı BIA yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (9-12).

Bu çalışmada 55-70 yaş aralığındaki obez kadınların yağ ağırlığı ve oranlarının normal kilolu ve aşırı kilolu kadınlara göre anlamlı olarak yüksek, beden yoğunluklarının ise düşük olduğu bulundu. Ayrıca, obez

kadınlarda bazal metabolizma hız değerleri, normal kilolu kadınlara göre anlamlı olarak yüksekti.

Yaş, cinsiyet, vücut kütlesi, vücut bileşimi, fiziksel aktivite ve endokrin sistem bazal metabolizma için harcanan enerji miktarını etkilemektedir (20). Normal kilolu ve obez bireylerin bazal metabolizma hızlarının ve günlük enerji harcama düzeylerinin de farklılık gösterdiği daha önceki çalışmalarla belirtilmiştir (21-23). Yapılan bir çalışmada, vücut kütlesi fazla olan bireylerin günlük BMH değerlerinin fazla olduğu ifade edilmiş: normal kilolu, obez ve morbid obez bireylerin BMH değerleri sırasıyla 1.402, 1.773 ve 1.983 kkal/gün olarak bulunmuştur (21). Gemert ve ark. (22), obez bireylerin vücut ağırlık kaybetmeleriyle birlikte günlük enerji harcamalarındaki azalmaya ek olarak BMH değerlerinin de azaldığını bildirmişlerdir. Vücut ağırlık kaybı sırasında oluşan BMH'nin azalmasına etki eden iki temel unsur olduğu düşünülmektedir. Bunlar, vücut ağırlık kaybıyla birlikte enerji gereksinimindeki azalma ve yağ oksidasyonu için kapasitenin düşmesi olarak ifade edilmektedir (21). Obezite durumunda BMH'nin artışı, obezitenin metabolik enflamasyonu ve sitokin salınımını artırması bunun sonucunda da termojenez ve enerji dengesini modüle eden karmaşık sinyal ağlarını etkilenmesi şeklinde açıklanmaktadır (23).

Bu çalışmada 55-70 yaş aralığındaki obez kadınlara ait yağ ağırlığı ve yağ oranlarının normal kilolu bireylere göre anlamlı olarak yüksek bulunması ve literatür bulguları göz önüne alındığında, obez kadınların BMH değerlerinin normal kilolu kadınlara göre daha yüksek olmasıyla obez kadınlardaki yağ ağırlığı ve yağ oranlarıyla ilişkili olduğu ifade edilebilir. Bununla beraber, bundan sonra yapılacak klinik çalışmalarla, 55-70 yaş aralığındaki obez kadınlara ait BMH yüksekliği ile bu bireylerdeki enflamatuvar sitokin düzeyleri arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi literatüre önemli katkılar sağlayabilir.

Diğer taraftan, yapılan korelasyon analizinde, kadınlara ait BMH değerleriyle serum üre düzeyleri arasında anlamlı olarak negatif korelasyon bulundu.

Yapılan literatür taramasında 55-70 yaş aralığındaki bireylerde serum üre düzeyleri ile vücut kompozisyonlarının ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmadı. Diğer taraftan, sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, kafeterya diyetiyle beslenen sıçanların toplam vücut ağırlıklarında artış tespit edilmiş ve bu sıçanlarda kontrol grubuna göre azotun vücuttan atılımının anlamlı oranda azaldığı bulunmuştur (24). Kafeterya-diyetle beslenen sıçanlar tarafından tüketilen azot miktarının, kontrol grubunun tükettiği azot miktarı ile eşit olmasına rağmen azotun vücuttan atılımındaki bu azalmanın azotun idrarla atılımındaki azalmayla açıklanabileceği ileri sürülmüştür. Aynı çalışmada elde edilen çok daha önemli bir diğer bulgu ise; kafeterya diyetiyle beslenen sıçan hepatositlerinde üre prekürsörlerinin sentezlenme hızının kontrollerden düşük olmasıydı (24). Obezitedeki potansiyel karaciğer fonksiyon bozuklukları, etkileri ve diğer parametrelerle olan ilişkileri son yıllarda birçok araştırmanın konusu olmuştur. Bununla beraber, yaşın artışıyla ilişkili olarak

da karaciğer fonksiyonlarında değişikliklerin olduğu, hepatosit boyutları artarken sayılarının azaldığı, endoplazmik retikulum ve mitokondriyal değişiklikler gibi yapısal değişikliklerin tespit edildiği ifade edilmiştir (6). Ayrıca izole hidropik dejenerasyon, siderozis, nükleer vakualizasyon ve nukleolus sayısında artma gözlemlenmektedir. Karaciğerde lipofussin pigmenti ve portal alanda bağ dokusu yaşla birlikte daha da artmaktadır (6, 7).

Yapılan çalışmada gruplar karaciğer enzim düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında, obez kadınlara ait serum LDH ve GGT aktivitelerinin kontrol grubu aktivitelerine göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Ayrıca, aşırı kilolu kadınların serum GGT aktivitelerinin kontrol grubundaki kadınlara göre anlamlı olarak yüksekti. Vücut kompozisyon değerleri ile karaciğer enzim düzeyleri incelendiğinde ise: VKİ değerleri ile GGT ve LDH aktivitelerinin pozitif ilişkili olduğu bulundu.

Karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en çok kullanılan biyobelirteçler ALT, AST, ALP, LDH ve GGT olarak bilinmektedir. Karaciğerde ALT hepatositin sitozolik fraksiyonunda, AST mitokondriada sentezlenmektedir. GGT ve ALP enzimleri ise safra kanalı epitel hücrelerinde sentezlenmektedirler (25, 26). Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda serum aminotransferaz aktivitelerinin obezlerde yağlı karaciğer şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (27). Bununla birlikte, karaciğer enzim aktivitelerinin, yaşla birlikte yükseldiği, GGT ve ALT konsantrasyonlarının fiziksel aktivite ile azaldığı dile getirilmiştir (28). Salvaggio ve ark. (29) tarafından yapılan çalışmada karaciğer enzimlerinin serum aktivite oranlarının, vücut ağırlığı ve VKİ değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada (29), VKİ değerleri erkeklerde GGT, ALT ve AST'nin serum aktiviteleri ile ilişkili iken, kadınlarda VKİ değerlerinin, GGT ve ALT ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Robinson ve ark. (30) serum ALT, AST ve GGT enzimlerinin ortalama VKİ artışı ile arttığı buna karşılık, Mala ve ark. (31) ise VKİ değerlerinde azalmanın serum ALT, AST ve GGT enzimlerine hiçbir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Obezite polikliniğine aşırı kilo şikâyetiyle başvuran hastaların dahil edildiği bir çalışmada ise, obezite derecesi artarken GGT, globulin, ALT düzeylerinin yükseldiği, bilirubin seviyelerinde azalma olduğu ve albumin, AST ve LDH düzeylerinin değişmediği bulunmuştur (32).

Bu çalışmada, obez kadınlara ait serum LDH ve GGT aktivitelerinin kontrol grubuna göre yüksek olmasıyla birlikte VKİ değerlerinin, GGT ve LDH

aktiviteleri ile pozitif ilişkisinin, yetişkinler üzerinde yapılan önceki çalışma bulgularıyla uyumlu olduğu söylenebilir. Bu bulgulardan yola çıkarak yetişkin bireyler için öne sürüldüğü gibi (4, 33, 34), 55-70 yaş aralığındaki kadınlarda artan yağ dokusunun karaciğer hastalıkları açısından bir risk oluşturabileceği ifade edilebilir. Bununla birlikte bu çalışmanın bulguları göz önüne alındığı zaman, önceki çalışmalarda ifade edildiği gibi VKİ'nin ALT ve AST ile bir ilişkisi bulunmamıştır. Bu farklılığın oluşmasında, çalışma popülasyonları, yaş ve cinsiyet farklılıkları, ölçüm yöntemleri, çalışma grubuna dâhil edilen birey sayısındaki farklılıklar gibi faktörlerin etkili olabileceği öne sürülebilir.

Yapılan literatür taramasında, 55-70 yaş arası kadınlarda vücut kompozisyonlarının ve karaciğer enzimlerinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Dolayısıyla bu çalışmadan elde edilen bulguların, vücut direncinin düşmeye başladığı ve kronik hastalıkların arttığı bir yaşam periyodu olarak ifade edilen 55-70 yaş aralığındaki kadınlara ait vücut kompozisyon parametreleri ve karaciğer enzimleri arasındaki ilişkinin incelenmesi açısından literatüre önemli katkılar sağlayacağı söylenebilir. Diğer taraftan, dahil edilen katılımcı sayısının az olması, yaşam biçimlerinin ve beslenme alışkanlıklarının değerlendirilebileceği herhangi bir verinin olmaması, bu çalışmanın kısıtlılıkları olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte, katılımcılara ait adipokin ve enflamatuar sitokin düzeylerinin olmaması çalışmanın diğer kısıtlılıkları olarak ifade edilebilir.

Sonuç olarak, aşırı kilolu kadınların serum GGT aktivitelerinin kontrol grubundaki kadınlara göre anlamlı olarak yüksek, obez kadınlara ait hem serum LDH hem de GGT aktivitelerinin kontrol grubundaki kadınlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Bununla birlikte, VKİ, yağ ağırlığı ve yağ oranı ile serum LDH aktiviteleri arasında anlamlı düzeyde pozitif ilişki bulundu. Benzer şekilde, VKİ ile serum GGT aktiviteleri arasında anlamlı düzeyde pozitif ilişki bulundu. Bu bulgulardan yola çıkarak, 55-70 yaş aralığındaki kadınlarda yükselmiş yağ ağırlığı, yağ oranları ve VKİ'nin karaciğer hastalıkları açısından bir risk oluşturabileceği öne sürülebilir. Diğer taraftan, bu yaş aralığındaki kadınlara ait vücut kompozisyonu ile BMH değerlerinin adipokinler ve inflammatuar sitokinlerle ilişkisi konusunda yeterince veri yoktur. Bu sebeple 55-70 yaş aralığındaki kadınlara ait vücut kompozisyon ve bileşenlerinin karaciğer hastalıkları için bir risk faktörü olarak kullanılıp kullanılmayacağına geniş katımlı klinik çalışmalar ile ortaya çıkarılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract* 2017; 29: 3-14.
2. Patell R, Dosi R, Joshi H, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Obesity. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: 62-66.
3. Machado MV, Ferreira DM, Castro RE, et al. Liver and muscle in morbid obesity: The interplay of fatty liver and insulin resistance. *PLoS One* 2012; 7: e31738.
4. Chung GE, Kim D, Kwark MS, et al. Visceral adipose tissue area as an independent risk factor for elevated liver enzyme in nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e573.

5. Chiang DJ, Pritchard, MT, Nagy LE. Obesity, diabetes mellitus, and liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: 697-702.
6. Kim IH, Kisseleva T, Brenner DA. Aging and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 184-191.
7. Hohn A, Grune T. Lipofuscin: formation, effects and role of macroautophagy. *Redox Biol* 2013; 1: 140-144.
8. Bredella MA. Sex Differences in body composition. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1043: 9-27.
9. Ward LC. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: Reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation. *Eur J Clin Nutr* 2019; 73: 194-199.
10. Sergi G, De Rui M, Stubbs B, Veronese N, Manzato E. Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis: A consideration of the pros and cons. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29: 591-597.
11. Kaya H, Oğuz Ö. Vücut bileşimlerinin değerlendirilmesinde vücut kitle indeksi ve biyoelektrik impedans analiz metodlarının etkinliğinin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması. *FÜ Sağ Bil Tıp Derg* 2009; 23: 1-5.
12. Kaya H, Özçelik O. Tıp öğrencilerinde bir yılda vücut kompozisyonlarında meydana gelen değişimlerin belirlenmesi. *Fırat Tıp Dergisi* 2005; 10: 164-168.
13. Barzilai N, Huffman DM, Muzumdar RH, Bartke A. The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes* 2012; 61: 1315-1322.
14. Ahima RS. Connecting obesity, aging and diabetes. *Nat Med* 2009; 15: 996-997.
15. Jura M, Kozak LP. Obesity and related consequences to ageing. *Age (Dordr)* 2016; 38: 23.
16. Allaire SH, LaValley MP, Evans SR, et al. Evidence for decline in disability and improved health among persons aged 55 to 70 years: The Framingham Heart Study. *American Journal of Public Health* 1999; 89: 1678-1683.
17. Hobbs N, Godfrey A, Lara J, et al. Are behavioral interventions effective in increasing physical activity at 12 to 36 months in adults aged 55 to 70 years? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2013; 75: 1-12.
18. Skoradal MB, Helge EW, Jørgensen NR, et al. Osteogenic impact of football training in 55- to 70-year-old women and men with prediabetes. *Scand J Med Sci Sports* 2018; 28: 52-60.
19. Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors (Basel)* 2014; 14: 10895-10928.
20. Lazzer S, Bedogni G, Lafortuna CL, et al. Relationship between basal metabolic rate, gender, age, and body composition in 8,780 white obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 71-78.
21. Akbulut GC, Rakicioğlu N. The factors affecting basal metabolic rate/resting metabolic rate in the planning of dietary treatment of obesity: Review. *J Cardiovasc Sci* 2011; 23: 54-60.
22. Gemert WG, Westerterp KR, Acker BAC, et al. Energy, substrate and protein metabolism in morbid obesity before, during and after massive weight loss. *Int J Obes* 2000; 24: 711-718.
23. Wang H, Ye J. Regulation of energy balance by inflammation: Common theme in physiology and pathology. *Rev Endocr Metab Disord* 2015; 16: 47-54.
24. Barber T, Viña JR, Viña J, Cabo J. Decreased urea synthesis in cafeteria-diet-induced obesity in the rat. *Biochem J* 1985; 230: 675-681.
25. Poupon R. Liver alkaline phosphatase: A missing link between cholestasis and biliary inflammation. *Hepatology* 2015; 61: 2080-2090.
26. Hanigan MH. Gamma-glutamyl transpeptidase: Redox regulation and drug resistance. *Adv Cancer Res* 2014; 122: 103-141.
27. Shao N, Kuang HY, Hao M, et al. Benefits of exenatide on obesity and non-alcoholic fatty liver disease with elevated liver enzymes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 521-529.
28. Cieslak KP, Baur O, Verheij J, Bennink RJ, van Gulik TM. Liver function declines with increased age. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 691-696.
29. Salvaggio A, Periti M, Miano L, Tavanelli M, Marzorati D. Body mass index and liver enzyme activity in serum. *Clin Chem* 1991; 37: 720-723.
30. Robinson D, Whitehead TP. Effect of body mass and other factors on serum liver enzyme levels in men attending for well population screening. *Ann Clin Biochem* 1989; 26: 393-400.
31. Mala H, Zadak Z, Sobotka L, Maly J. Changes in selected biochemical parameters during a low-calorie reducing diet. *Sb Lek* 2000; 101: 105-108.
32. Uysal A. Obez Olgularda Obezite ile Karaciğer Fonksiyon Testleri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi. *Uzmanlık Tezi, İstanbul: Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, 2005.*
33. Lu FB, Hu ED, Xu LM, et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12: 491-502.
34. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: Biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010; 51: 679-689.