

# Testosteron Tedavisinin Hipogonad Hastalardaki Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Üzerine Etkisinin Fibroscan ile Değerlendirilmesi

## Evaluation of the Effect of Testosterone Treatment on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Hypogonad Patients with Fibroscan

Murat İSPİROĞLU

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Hipogonadizm, metabolik sendrom ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ile yakın ilişki içindedir. Çalışmamızda hipogonad hastalara uygulanan testosteron tedavisi ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ilişkisini Fibroscan ve laboratuvar verileri ile incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 18-60 yaş arasında, yeni tanı veya son 6 aydır androjen replasman tedavisi almayan 40 hipogonad erkek (hasta grubu) ve yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) benzer 36 eugonad erkek (kontrol grubu) alındı. Tüm katılımcıların VKİ, bel çevresi ölçüldü. Laboratuvar parametrelerinden açlık plazma glukozu, açlık insülin değeri, karaciğer fonksiyon testleri, hormon ve lipid paneli ölçüldü. Ayrıca tüm katılımcıların Fibroscan® (Transient elastografi) işlemi yapılarak, hepatosteatoz düzeyi (CAP skoru) değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda hipogonad grupta kontrol grubuna göre ortalama (CAP skoru) hepatosteatoz düzeyi daha yüksek izlendi (sırasıyla,  $274.72 \pm 78.69$  dB/m ve  $207.41 \pm 52.82$  dB/m,  $p < 0.001$ ). Testosteron tedavisi sonrası hipogonad grup ortalama bel çevresi, hepatosteatoz düzeyi ve laboratuvar değerlerinde (Aspartate aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT) açlık plazma glukoz, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit, insülin) gerileme izlendi. Ancak bunlardan AST, ALT, LDL, trigliserit, total testosteron düzeyi, bel çevresi ve ek olarak vücut kitle indeksi direk ortalama hepatosteatoz düzeyi ile korelasyon gösterdi. Lojistik regresyon analizi yapıldığında hepatosteatozu predikte eden en anlamlı parametrenin total testosteron düzeyi olduğu saptandı (OR: 0.004, %95 C.I: 0.988-0.998).

**Sonuçlar:** Hipogonadizmli erkek hastalarda eugonad erkeklere göre NAYKH sıklığı artmıştır. Total testosteron düzeyi, VKİ, bel çevresi artışı NAYKH gelişiminde bağımsız risk faktörleridir. Bu nedenle testosteron replasman tedavisinin NAYKH ve eşlik eden metabolik sendrom parametrelerini iyileştirebileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Fibroscan, Hipogonadizm, Non-Alkolik yağlı karaciğer hastalığı, Testosteron

### Abstract

**Objectives:** It is closely associated with hypogonadism, metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In our study, we aimed to examine the relationship between testosterone treatment applied to hypogonad patients and non-alcoholic fatty liver disease using Fibroscan and laboratory data.

**Materials-methods:** Forty hypogonads and 36 eugonads aged 8-60 years without treatment were included in the study. Body mass index (BMI) waist circumference and laboratory measurements (glucose, liver function tests, hormone and lipid panel) of all participants were measured. In addition, hepatosteatoz level was evaluated with Fibroscan® (transient elastography) procedure.

**Results:** In our study, the mean (CAP score) hepatosteatoz level of the hypogonad group was higher than the control group ( $274.72 \pm 78.69$  dB/m and  $207.41 \pm 52.82$  dB/m,  $p < 0.001$ , respectively). After testosterone treatment, a decrease was observed in the mean waist circumference, hepatosteatoz level and laboratory values (aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), fasting plasma glucose, total cholesterol, low density lipoprotein (LDL) trigliserit, insulin) of the hypogonad group. However, of these, AST, ALT, LDL, trigliserit, total testosterone level, waist circumference and additionally body mass index were directly correlated with the mean hepatosteatoz level. When logistic regression analysis was performed, the most significant parameter predicting hepatosteatoz was found to be total testosterone level (OR: 0.004, 95% CI: 0.988-0.998).

**Conclusions:** The incidence of NAFLD is increased in male patients with hypogonadism compared to eugonad males. Total testosterone level, BMI, Waist Circumference are independent risk factors for the development of NAFLD. Therefore, we think that testosterone replacement therapy can improve NAFLD and accompanying metabolic syndrome parameters.

**Key words:** Fibroscan, Hypogonadism, Non-alcoholic fatty liver disease, Testosterone

**Yazışma Adresi:** Murat İSPİROĞLU, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** 05053461832, **Mail:** muratispiroglu@yahoo.com

**ORCID No (Sırasıyla) :** 0000-0002-0655-7235

**Geliş Tarihi:** 09.01.2022

**Kabul Tarihi:** 25.01.2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1055412

## GİRİŞ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), dünyada obezite sıklığı ile paralel olarak artan halk sağlığı sorunudur (1). NAYKH, hepatik steatozdan fibrozis ve siroza kadar uzanan bir süreç gösterebilmektedir (2). Obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi ciddi komorbiditeler ve artan mortalite ile ilişkilidir (3-6). Daha önemlisi, NAYKH dünya genelinde nüfusun hemen hemen dörtte birinde görülse de, şimdilik kesin bir tedavisi mevcut değildir (7).

Son zamanlarda, bazı kaynaklarda NAYKH terimi yerine metabolik disfonksiyon ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) teriminden bahsedilmektedir (8,9). Bu isimlendirmedeki değişikliğin NAYKH'nın çok faktörlü patogenezi daha iyi yansıtaacağı düşünülmektedir (10). Obezite ve Tip 2 DM dışında, NAYKH, erkeklerde hipogonadizm dahil olmak üzere endokrin ve metabolik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (11-13). Erkeklerde hipogonadizm, testislerin sperm yapımı ya da testosteron üretimi veya her ikisinde yetersizlik sonucu izlenebilen klinik durumdur (14). Erektile disfonksiyon, libido azalması, infertilite gibi seksüel patolojiler dışında metabolik ve kalp damar hastalıkları riskinde de artış izlenebilir. Çalışmalarda, erkeklerde düşük serum testosteron seviyelerinin artmış obezite, metabolik sendrom (metS) ve insülin direnci (IR) ile ilişkisi gösterilmiştir (15-17). Benzer şekilde, klinik çalışmalardaki sınırlı veriler, erkeklerde düşük testosteron ve NAYKH arasında bir ilişkiyi göstermektedir, çünkü serum testosteron konsantrasyonları yüksek olanlara kıyasla düşük olan erkeklerde NAYKH sıklığı daha yüksek izlenmiştir (18-20).

NAYKH tanısı yukarıda bahsedilen çalışmaların çoğunda abdominal ultrasonografiye (USG) dayandırılmıştır, bu nedenle steatozun ancak kalitatif bir tahmini yapılabilmektedir (21). Biyopsi, hepatik steatozun teşhisi ve kantitasyonu için altın standart olarak kabul edilmesine rağmen, özellikle aşırı karaciğer hastalığı olmayan asemptomatik bireylerde, invaziv olması ve olası örnekleme hatası nedeniyle klinik pratikte kullanımı son derece sınırlıdır. Bu nedenle, USG klinik uygulamalarda birinci yöntem önerilebilmektedir (22). Ancak FibroScan® düşük dereceli steatozun saptanması için daha yüksek hassasiyet ve steatoz sınıflaması ile iyi bir korelasyon gösterir. FibroScan® cihazında uygulanan kontrollü zayıflama parametresi (CAP-Controlled Attenuation Parameters) özelliği, ultrason dalgasının karaciğerden geçerken iletimdeki yavaşlamasını ölçer (23). Bu nedenle, CAP ölçümü karaciğer yağlanması için iyi bir non-invaziv biyobelirteç oluşturur ve subklinik aşamada NAYKH'nın erken ve non-invaziv saptanmasını sağlar (24-26).

Bu çalışmanın amacı, hipogonad yetişkin erkeklerde testosteron konsantrasyonları ile NAYKH arasındaki ilişkiyi, non-invaziv yöntem olan fibroscan ile değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma; Aralık 2020 ile Aralık 2021 tarihleri arasında, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Gastroenteroloji poliklini-

ğine kontrol için başvuran hipogonad tanısı almış hastalarda yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce KSÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındı (Tarih: 22.03.2021; Karar Numarası:02, Oturum:2021/11). Çalışmaya katılan gönüllülerin imzalı onamları alınmıştır.

### Protokol ve çalışmaya dahil edilme kriterleri

Gastroenteroloji polikliniğimize karaciğer incelenmesi için refere edilen 18-60 yaş arasında yeni tanı almış veya son 6 ay testosteron replasman tedavisi almayan 40 hipogonad erkek hasta çalışmaya alındı. Ayrıca gastroenteroloji polikliniğine başvuran, yaş ve VKİ benzer 36 ögonad erkekte kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Androjen seviyesini ve karaciğeri etkileyebilecek ek ilaç kullanımı olanlar (statin, steroid, metotreksat, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar vb.), diğer hipofizer hormon eksikliği olanlar, malignite öyküsü, etanol tüketimi >20 g/gün, ek karaciğer hastalığı öyküsü (viral hepatit, otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit, primer biliyer siroz, ilaca bağlı karaciğer hastalığı, hemokromatoz, Wilson hastalığı, alfa1- antitripsin eksikliği), Tip 1 diabetes mellitus, akut veya kronik pankreatit, kontrolsüz hipotiroidizm veya hipertiroidizm, adrenal yetmezlik, yakın tarihte parenteral beslenme (taramadan <1 ay önce), ileri derecede psikolojik sorunları ya da psikiyatrik hastalığı olan veya mental retardasyonu olanlar ve kadın hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların testosteron replasman tedavisi başlamadan ve başladıktan 12 ay sonraki laboratuvar ve fibroscan verileri değerlendirildi. Araştırmaya katılan her hipogonad ve ögonad erkeğin eğitim durumu, sigara kullanımı, komorbid durumu, yaş, boy, kilo, bel çevresi (BÇ) kaydedildi. Tüm bireylerden bir gecelik açlık sonrası açlık plazma glukozu (APG), Alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST) total bilirubin (T. Bil.), Alkalin Fosfat (ALP), Gama-glutamil transferaz (GGT), total kolesterol (Total-K), HDL kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG), LDL kolesterol (LDL-K) düzeyleri ölçüldü. Ayrıca hormon düzeyleri (FSH, LH, Total testosteron (TT) ve İnsülin) ölçüldü.

Tüm katılımcılara karaciğer fibroscan yapılarak karaciğer yağlanması (CAP skoru) değerlendirildi. Katılımcıların işlem öncesi en az 3 saatlik aç kalmaları istendi. Fibroscan işlemi, standart bir M probu ile FibroScan 530 compact (Echosens, Paris, Fransa) cihazı kullanılarak deneyimli tek bir operatör tarafından gerçekleştirildi. Karaciğer yağlanması ölçümü (CAP skoru) 10 başarılı ölçümün medyan değeri olarak elde edildi. 10 başarılı ölçüm uygulandığında CAP skoru güvenilir olarak kabul edildi. NAYKH hastaları; CAP < 233 dB/m (Steatoz yok, S0), CAP 234–269 dB/m (Hafif steatoz, S1), CAP 270–300 dB/m (Orta derece steatoz, S2) ve CAP ≥301 dB/m (Ciddi Steatoz, S3) şeklinde FibroScan'e göre steatoz sınıflaması (S0,S1,S2,S3) yapıldı (27,28).

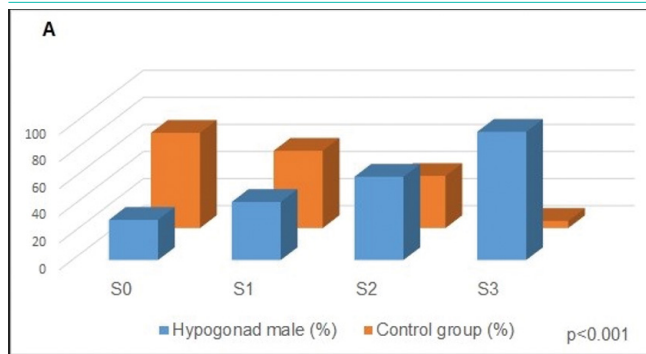
### İstatistiksel Yöntemler

Normal dağılan veriler ortalama±standart deviasyon (SD) olarak ifade edildi. Verilerin, IBM SPSS 25 (Statistical

Package for Social Sciences) paket programı ile analizi yapıldı. Parametrik testlerin uygulanması için, örneklerin normal dağılımı ve varyansların homojen olup olmadığını incelemek için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılımlı veriler de, 2 grup karşılaştırılmasında Independent Sample T-test, normal dağılım göstermeyen verilerde ise non-parametrik bir test olan Mann-Whitney U kullanıldı. Ayrıca ikiden fazla grup için One-Way Anova testi kullanıldı. Gruplar arasında farklılık gösteren veriler post-hoc analiz ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin frekans dağılımları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Ki-Kare testi kullanıldı. Varyasyonlar arasındaki doğrudan ilişki Pearson ve Spearman korelasyon testi ile incelendi. Demografik ve laboratuvar değişkenlerin, hepatosteatoz üzerine etkilerini incelemeye lojistik regresyon analizi yapıldı. Göreceli oranlar, odd oranı (OR) ve güven aralığı (CI) olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Kontrol grubu ile hipogonad grubun, demografik ve laboratuvar verilerini karşılaştırdığımızda, hipogonad hasta grubunda laboratuvar değerlerinden APG, ALT, GGT, Total-K, LDL-K, insülin düzeyleri anlamlı yüksek ( $p<0.1$ ), T.bil., LH ve TT ( $p<0.001$ ) düzeyleri anlamlı düşük izlendi (Tablo 1). Fibroscan incelemede CAP skoru ile uyumlu olarak steatoz gradelemesinde, hipogonad grupta karaciğer yağlanması kontrol grubundan anlamlı yüksek izlendi ( $p<0.001$ ) (Tablo 1, Şekil 1).



Şekil 1. Hipogonad ve kontrol grubunun CAP skoruna göre steatoz sıklığı

Hipogonad hastaların, tedavi başladıktan ortalama 12 ay sonraki kontrollerinde laboratuvar ve fibroscan verileri incelendiğinde laboratuvar değerlerinde (AST, ALT, APG, Total-K, LDL-K, TG, TT, insülin) anlamlı düzelmeye ( $p<0.05$ ) ve fibroscan CAP skoru ve steatoz grade düzeylerinde anlamlı gerileme olduğu gözlemlendi (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p=0.026$ ) (Tablo 2, Şekil 2).

Tablo 1. Hipogonad ve kontrol gruplarının demografik, laboratuvar ve fibroscan verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hipogonad erkekler n=40	Kontrol grubu n=36	p
Yaş (yıl) <sup>a</sup>	31.40±7.30	29.91±7.30	0.115
VKİ(kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	28.38±6.21	26.67±3.64	0.153
Bel Çevresi (cm) <sup>a</sup>	105.67±17.61	98.88±13.34	0.106
Komorbidite, n (%) <sup>b</sup>	10 (55.5)	8 (44.5)	0.522
Eğitim, n (%) <sup>b</sup>			0.813
İlkokul	32 (53.3)	28 (46.7)	
Yüksek Okul	8 (50)	8 (50)	
Sigara, n (%) <sup>b</sup>	8 (80.0)	2 (20.0)	0.062
APG (mg/dL) <sup>a</sup>	92.57±11.30	86.00±12.06	0.017
AST (U/L) <sup>c</sup>	23.05±11.72	21.50±9.67	0.530
ALT (U/L) <sup>c</sup>	28.35±15.93	20.75±7.71	0.009
T. bil (mg/dL) <sup>a</sup>	0.49±0.18	0.61±0.28	0.038
GGT (U/L) <sup>a</sup>	34.67±18.89	24.80±18.35	0.024
Total-K (mg/dL) <sup>a</sup>	185.95±34.63	164.50±30.01	0.005
LDL-K (mg/dl) <sup>a</sup>	136.07±26.56	115.22±32.48	0.003
HDL-K (mg/dl) <sup>a</sup>	43.20±6.96	44.19±9.52	0.602
TG (mg/dl) <sup>c</sup>	132.67±52.55	110.80±49.36	0.065
FSH (mIU/L) <sup>a</sup>	3.65±1.73	3.67±1.91	0.953
LH (mIU/L) <sup>a</sup>	3.74±1.47	5.58±2.37	0.000
TT(ng/dl) <sup>c</sup>	179.35±44.60	458.08±129.27	0.000
İnsülin (µU/mL) <sup>c</sup>	16.28±6.84	12.35±8.52	0.031
CAP (dB/m) <sup>a</sup>	274.72±78.69	207.41±52.82	0.000
Steatoz grade <sup>b</sup> (CAP değerine göre)			0.000
S0	11 (29.7)	26 (70.3)	
S1	3 (42.9)	4 (57.1)	
S2	8 (61.5)	5 (38.5)	
S3	18 (94.7)	1 (5.3)	

### Kontrol grup, ögonad erkekler

Sürekli değişkenler ortalama±SD olarak ifade edildi; kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak ifade edildi.

a:Independent Samples T-test, b:Chi-square  $\chi^2$  test, c:Mann-Whitney U test

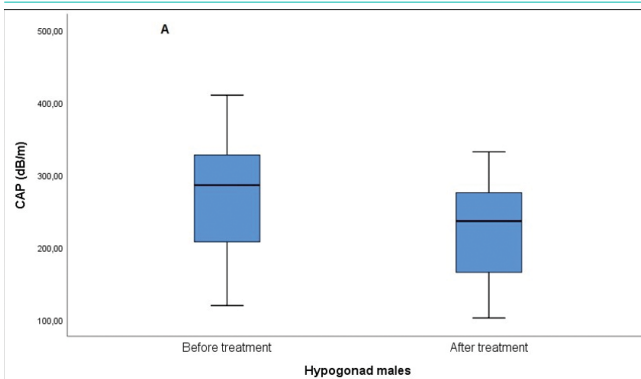
VKİ: Vücut kitle indeksi, APG: Açlık plazma glukozu, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT:Gamma glutamil transferaz, Total-K: kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli kolesterol, HDL-K:Yüksek dansiteli kolesterol, TG:Trigliserit, TT: Total testosteron CAP: Controlled Attenuation Parameter, FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon

**Tablo 2.** Hipogonad erkeklerin tedavi öncesi ve sonrası antropometrik, laboratuvar ve fibroscan verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
VKİ(kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	28.38±6.21	26.97±5.77	0.069
Bel Çevresi(cm) <sup>a</sup>	105.67±17.61	102.82±15.86	0.028
APG (mg/dL) <sup>a</sup>	92.57±11.30	89.57±10.01	0.041
AST (U/L) <sup>c</sup>	23.05±11.72	19.52±5.74	0.012
ALT (U/L) <sup>c</sup>	28.35±15.93	23.85±10.79	0.019
T. bil (mg/dL) <sup>a</sup>	0.49±0.18	0.48±0.24	0.602
GGT (U/L) <sup>a</sup>	34.67±18.89	28.70±14.63	0.063
Total-K (mg/dL) <sup>a</sup>	185.95±34.63	167.87±32.14	0.011
LDL-K (mg/dl) <sup>a</sup>	136.07±26.56	113.65±29.06	0.000
HDL-K (mg/dl) <sup>a</sup>	43.20±6.96	42.70±7.51	0.691
TG (mg/dl) <sup>c</sup>	132.67±52.55	112.37±41.95	0.003
TT(ng/dl) <sup>c</sup>	179.35±44.60	472.05±113.15	0.000
İnsulin (μU/mL) <sup>c</sup>	16.28±6.84	10.76±6.84	0.000
CAP (dB/m) <sup>a</sup>	274.72±78.69	225.40±60.14	0.000
Steatoz grade <sup>b</sup>			0.002
S0	11 (36.7)	19 (63.3)	0.026
S1	3 (37.5)	5 (62.5)	
S2	8 (38.1)	13 (61.9)	
S3	18 (85.7)	3 (14.3)	

Sürekli değişkenler ortalama±SD olarak ifade edildi; kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak ifade edildi.

a:Independent Samples T-test, b:Chi-square  $\chi^2$  test, c:Mann-Whitney U test.

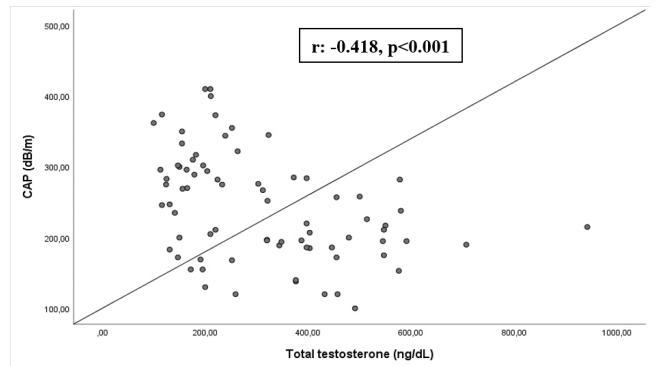
**Şekil 2.** Hipogonad erkeklerin tedavi öncesi ve sonrası CAP skoru incelemesi

Hipogonad hastalarda demografik ve laboratuvar verilerinin CAP skoru ile korelasyon analizi Tablo 3'te kıyaslanmıştır. VKİ (vücut kitle indeksi), BÇ, AST, ALT, LDL-K, TG düzeyleri CAP skoru ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdi ( $p<0.05$ ). TT düzeyi ise CAP düzeyi ile negatif korelasyon gösterdi ( $p<0.001$ ) (Tablo 3, Şekil 3).

**Tablo 3.** Hipogonad hastalarda CAP düzeyi ile laboratuvar ve demografik özelliklerin korelasyonu

Parametreler	CAP (r;p)
Yaş (yıl) <sup>a</sup>	0.094;0.417
VKİ(kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	0.376;0.001
Bel Çevresi(cm) <sup>a</sup>	0.379;0.001
APG (mg/dL) <sup>a</sup>	0.142;0.220
AST (U/L) <sup>b</sup>	0.272;0.017
ALT (U/L) <sup>b</sup>	0.309;0.007
T. bil (mg/dL) <sup>a</sup>	-0.125;0.282
GGT (U/L) <sup>a</sup>	0.107;0.356
Total-K (mg/dL) <sup>a</sup>	0.206;0.074
LDL-K (mg/dl) <sup>a</sup>	0.348;0.002
HDL-K (mg/dl) <sup>a</sup>	-0.118;0.312
TG (mg/dl) <sup>b</sup>	0.295;0.010
TT(ng/dl) <sup>b</sup>	-0.418;0.000
İnsulin (μU/mL) <sup>b</sup>	0.165;0.153
CAP (dB/m) <sup>a</sup>	-

a:Pearson correlation test; b:Sperman correlation test  
VKİ: Vücut kitle indeksi, APG: Açlık plazma glukozu, AST: Aspartate aminotransferase ALT: Alanine aminotransferase, Tbil: Total bilirubin, GGT: Gamma glutamyl transferase, Total-K: Total kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit, TT: Total testostereone, CAP: Controlled attenuue parameters

**Şekil 3.** Total testostereon ve CAP skoru arasındaki ilişki

Hipogonad hastalarda NAYKH'ı etkileyebilecek demografik ve metabolik faktörler açısından değerlendirildi. CAP skoru ile anlamlı korelasyon saptanan laboratuvar ve demografik parametrelerin lojistik regresyon univaryant analizinde VKİ (OR:1.164,  $p=0.01$ ), BÇ (OR:1.058,  $p=0.002$ ), AST (OR:1.082,  $p=0.015$ ), ALT (OR:1.051,  $p=0.023$ ), LDL-K (OR=1.017,  $p=0.043$ ), TG (OR:1.010,  $p=0.032$ ), TT (OR:0.993,  $p<0.001$ ) düzeylerindeki değişim NAYKH için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Buna ek olarak multivaryant analizde TT (OR:0.993,  $p=0.004$ ) düzeyi anlamlılığı belirgin olarak devam etmekteydi (Tablo 4).



**Tablo 4. Hepatosteatozu predikte eden parametrelerin univaryant ve multiple lojistik regresyon analizleri**

Değişkenler	Univariate Analiz			Multivariable Analiz		
	p	OR	95% C.I.	p	OR	95% C.I.
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	0.010	1.164	1.037-1.305			
Bel Çevresi(cm)	0.002	1.058	1.022-1.096	0.070	1.110	0.992-1.241
AST (U/L)	0.015	1.082	1.016-1.153	0.071	1.087	0.993-1.190
ALT (U/L)	0.023	1.051	1.007-1.097			
LDL-K (mg/dL)	0.043	1.017	1.001-1.033			
TG (mg/dL)	0.032	1.010	1.001-1.020			
TT (ng/dL)	0.000	0.993	0.989-0.997	0.004	0.993	0.988-0.998

Steatoz (CAP skoru) ile ilgili tüm değişkenler incelendi ve tek değişkenli analizde sadece p<0.05 düzeyinde anlamlı olanlar kullanıldı. Enter metodu ile tek değişkenli analizdeki tüm değişkenler multiple lojistik regresyon analizinde kullanıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Multiple lojistik regresyon analizinde anlamlı olmayan değişkenler tabloda gösterilmemiştir.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda yeni tanı veya en az 6 ay tedaviyi bırakmış hipogonad erkekleri, benzer yaş ve VKİ sahip sağlıklı ögonad erkeklerle kıyasladığımızda daha yüksek NAYKH sıklığı saptadık. Hipogonad hastalardaki düşük total testosteron ile hepatosteatoz (CAP skoru) düzeyi arasında negatif ilişki bulduk. Buna ek olarak tedavisi altında hepatosteatoz ve metabolik parametrelerde belirgin düzelme olduğunu gözlemledik. Bunun sonucunda NAYKH gelişiminde düşük testosteron seviyesi ve VKİ, BÇ, AST, ALT, LDL-K, TG düzeyleri artışının bağımsız risk faktörü olduğunu gösterdik. Bulgularımız uygun hastalarda NAYKH tedavisinde testosteron preparatlarının denenebilmesi için yol gösterici olduğunu düşündük.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, yaygın görülen karaciğer patolojisidir (29). NAYKH ve metabolik sendromun diğer bileşenleri olan diyabet, aşırı kilo ve hipelipidemi arasında açık bir ilişki vardır (30). Aynı zamanda düşük testosteron seviyesi ile NAYKH arasında da ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Yapılan bir deneysel çalışmada infertil hale getirilmiş ratlarda diğer normal olanlara kıyasla belirgin hepatosteatoz olduğu gözlenmiş ve bunun nedeninin androjen eksikliğine bağlı olduğu saptanmıştır. Devamında testosteron replasmanı yapıldığında vücut yağ indeksinde azalmayla birlikte, NAYKH ve karaciğer hücre apoptozunun iyileştiği görülmüştür (31). Retrospektif bir çalışmada ise katılımcılarda testosteron düzeyleri düşük olanlardaki USG'de saptanan hepatosteatoz sıklığının daha fazla olduğu gözlenmiştir (19). Biz çalışmamızda karaciğer yağlanmasında kantitatif veri sağlayan non-invaziv ve daha hassas bir yöntem olarak fibroscan cihazını kullandık. Böylelikle USG'de saptanmayan veya USG'de kalitatif ölçümden kaynaklanan farklılıkları ortadan kaldırmış olduk (23).

Bir çalışmada ise düşük testosteron düzeyinin hepatosteatoz artışı ile bağımsız ilişkisinden bahsedilmiştir (32). Bizde çalışmamızda, Fibroscan CAP skor ortalamalarını incelediğimizde hipogonadlar da, hepatosteatoz sıklığını benzer yaş ve VKİ'ne sahip ögonad sağlıklı erkeklerle anlamlı düzeyde

yüksek saptadık (274.72±78.69 ve 207.41±52.82, p<0.001). Buna paralel olarak yaptığımız korelasyon testlerinde CAP skoru ile total testosteron arasında anlamlı negatif korelasyon, VKİ, BÇ, AST, ALT, TG, LDL-K düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyon olduğunu gözlemledik (Tablo 3, Şekil 3).

Hipogonadizmde, metabolik sendrom ve obezite riski artmıştır. TT ile VKİ arasında negatif korelasyon saptanan çalışmalarda obezite ve metabolik sendrom riskinde en fazla, testosteron düzeyinin en düşük olduğu grupta gözlenmişler. Başka bir çalışmada ise bu sonucun düşük testosteron düzeyinin periferde insülin direnci oluşturmaya bağlı olabileceği düşünülmüş (33-35). Elde ettiğimiz bulgular da, literatürle benzer şekilde düşük testosteron seviyesinin NAYKH riskinde artışa neden olduğunu ve testosteron tedavisi başlandığında hepatosteatoz (CAP skoru), BÇ ve laboratuvar değerlerinde (APG, AST, ALT, LDL-K, Total-K, TG, İnsülin) düzelmeye neden olduğunu gözledik (Tablo 2). Hepatosteatoz düzeyi (CAP skor) ile BÇ, AST, ALT, VKİ, LDL-K, TG arasında korelasyon var iken CAP skoru ile insülin, APG düzeyleri arasında korelasyon izlenmedi (Tablo 3). Bunun da katılımcı sayısı veya takip süresinin kısa olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

NAYKH hastalığı olanlarda yağ dokusu düzeyinde insülin direncine paralel olarak serbest yağ asitlerinin insülin ile baskılanmasında patoloji olduğu gözlenmiştir. Ve neticede karaciğere aşırı serbest yağ asit kümülasyonu ile hepatik steatoza neden olabileceği düşünülmüştür (36). Diğer bir çalışmada ise intra-abdominal yağlanmanın özellikle insülin direnciyle ilişkisi olduğunu ve serbest yağ asit kaynağı olarak NAYKH patogenezinde önemli rolü olduğunu göstermişlerdir (37). Bizde çalışmamızda, CAP skoruna göre NAYKH saptadığımız hipogonad grupta insülin seviyesini ve LDL-K, Total-K düzeylerini kontrol gruptan anlamlı yüksek saptadık (p<0.05) (Tablo 1).

NAYKH hastalarının belirlenmesi, ilerlemesinin tahmini ve erken müdahale için radyolojik (USG, MR, BT vb) veya klinik non-invaziv belirteçler (ALT, FIB-4 skor vb.) kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerde komorbid durumlar veya ek

ilaç kullanımı sonucu etkileyebilmektedir. Radyolojik yöntemlerde ise yüksek maliyet veya değerlendiren kişiye bağlı olarak sonuç farklılıkları nedeniyle kullanımı pratik bulunmamıştır. Çalışmamızdaki fibroscan ile değerlendirme non-invaziv bir yöntem olup standart bir veri olarak hepatosteatoz seviyesini kantitatif olarak ölçmemizi sağlayan bir yöntemdir (23). Bazı çalışmalarda hepatosteatoz incelemesinde karaciğer biyopsisine yakın veriler sunabildiği gözlenmiştir (38). Hepatosteatoz seyrini böylelikle daha hassas ve hızlı bir şekilde takibini yaptık.

Literatürde hipogonad hastalara uygulanan testosteron tedavisinin, hastalardaki NAYKH üzerine etkisinin Fibroscan®(transient elastografi) ile değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz çalışmamızda, hipogonad erkeklere uygulanan testosteron replasman tedavisinin NAYKH'na da belirgin faydası olduğunu Fibroscan inceleme sonuçları ile gözlemledik. Testosteron düzeyi ile hepatosteatoz arasında anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon olduğunu gördük.

Sonuç olarak, hipogonadizmli erkek hastalarda ögonad erkeklere göre NAYKH sıklığı artmıştır. TT düşüklüğü, NAYKH gelişiminde bağımsız risk faktörüdür. Bu veriler ışığında çalışmamızın, NAYKH ve eşlik eden metabolik sendrom tedavisinde, testosteron preparatlarında incelenebileceği yeni çalışmalara öncü olabileceği kanatındadır.

**Finansal açıklama:** Bu çalışma herhangi bir kuruluş tarafından finansal olarak desteklenmemiştir.

**Etik onay:** Bu çalışma Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 22.03.2021; Karar Numarası:02, Oturum:2021/11). Çalışmaya katılan gönüllülerin imzalı onamları alınmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Loomba R. & Sanyal A. J. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Nov;10(11):686–690.
2. Fernando B, Kenneth C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The New Complication of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016 Dec;45(4):765–781.
3. Blachier M, Leleu H, Peck M, Valla D, Roudot F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013;58:593–608.
4. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1341–1350.
5. Stefan N, Kantartzis K, Haring HU. Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr Rev.* 2008 Dec;29(7):939–960.
6. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(6):330–344.
7. Polyzos SA, Kang ES, Boutari C, Rhee EC, Mantzoros CS. Current and emerging pharmacological options for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Metabolism* (2020), Article 154203, 10. 1016/j. metabol. 2020. 54203154203.
8. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Gomez MR et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202–209.
9. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease *Gastroenterology.* 2020;158 (7):1999– 2014.
10. Polyzos SA, Mantzoros CS. Making progress in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) as we are transitioning from the era of NAFLD to dys-metabolism associated fatty liver disease (DAFLD). *Metabolism* 2020, 154318, 10. 1016/j. metabol. 2020. 154318.
11. Polyzos SA: Endocrine and metabolic disorders interplaying with non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol.* 2017;42 (2):89–91.
12. Mintziori G, Poulakos P, Tsamatis C, Goulis DG. Hypogonadism and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol.* 2017;42(2):145–150.
13. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. NAFLD in some common endocrine diseases: prevalence, pathophysiology, and principles of diagnosis and management. *Int J Mol Sci.* 2019;20 (11):2841.
14. Snyder PJ, Causes of primary hypogonadism in males. 2020 UpToDate. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Date of Access: Dec 13, 2019.
15. Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, Schneider HJ, Tuomainen TP, Haring R et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: An individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014;9(7): doi: 10. 1371/journal.pone.0100409.
16. Derby CA, Zilber S, Brambilla D, Morales H, McKinlay JB. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: The Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(1):125–131.
17. Rao PM, Kelly DM, Jones TH. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(8):479–493.
18. Barbonetti A, Vassallo MRC, Cotugno M, Felzani G, Francavilla S, Francavilla F. Low testosterone and non-alcoholic fatty liver disease: evidence for their independent association in men with chronic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2016;39 (4):443–449.
19. Kim S, Kwon H, Park JH, Cho B, Kim D, Oh SW et al. A low level of serum total testosterone is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:69.
20. Yim JY, Kim J, Kim D, Ahmed A. Serum testosterone and non-alcoholic fatty liver disease in men and women in the US. *Liver Int.* 2018;38(11):2051–2059.

21. Polyzos A, Mantzoros CS. Necessity for timely noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease *Metabolism*,2014;63 (2):161-167.
22. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011;54(3):1082–1090.
23. Sasso M, Beaugrand M, Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R et al. “Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes,”*Ultrasound in Medicine & Biology*, 2010;36(11):1825–1835.
24. Myers RP, Pollett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int* 2012;32(6):902–910.
25. Kwak MS, Chung GE, Yang JI, Yim JY, Chung SJ, Jung SY et al. Clinical implications of controlled attenuation parameter in a health check-up cohort. *Liver Int* 2018;38(5):915–923.
26. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédighen V et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *Journal of hepatology*, 2017;66(5):1022–1030.
27. Wong VW, Vergniol J, Wong G, Foucher J, Chan H, Le Bail B et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(12):454–462.
28. Karlas T, Petroff D, Garnov N, Böhm S, Tenckhoff H, Wittekind C et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and H-MR spectroscopy. *PLoS ONE*. 2014;9:
29. Bellentani Stefano. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver international*. 2017;37:81–84.
30. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. 2012;55(6):2005-2023.
31. Nikolaenko L, Jia Y, Wang C, Arjonilla MD, Yee JK, French SW et al. Testosterone Replacement Ameliorates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Castrated Male Rats. *Endocrinology*. 2014;155(2):417–428.
32. Velde FV, Bekaert M, Hoorens A, Geerts A, T’Sjoen G, Fiers T et al. Histologically proven hepatic steatosis associates with lower testosterone levels in men with obesity. *Asian Journal of Andrology*. 2020;2(3):252– 257.
33. Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1558 Danish men. *Ferti Steril*. 2004;82(4):863–870.
34. Li C, Ford ES, Li B, Giles WH, Liu S. Association of testosterone and sex hormone-binding globulin with metabolic syndrome and insulin resistance in men. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1618-1624.
35. Osuna JA, Gómez-Pérez R, Arata-Bellabarba G, Villaruel V. Relationship between BMI, total testosterone, sex hormonebinding-globulin, leptin, insulin and insulin resistance in obese men. *Arch Androl*. 2006;52(5):355-361.
36. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50(8):1844-1850.
37. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowles NG, Carr DB, et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002;51(4):1005-1015.
38. Tavaglione F, De Vincentis A, Bruni V, Gallo IF, Carotti S, Tuccinardi D et al. Accuracy of controlled attenuation parameter for assessing liver steatosis in individuals with morbid obesity before bariatric surgery. *Liver Int*. 2022;42(2):374-383