

Hashimoto Tanılı Hastalarda Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Sıklığı ve Hematolojik Parametreler ile İlişkisi

The Frequency of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Hashimoto's Diagnosis and Its Relationship with Hematological Parameters

Ali Gökçe¹, Burcu Dikeç Gökçe¹, Mehmet Ali Eren², Çiğdem Cindoğlu¹, Hüseyin Karaaslan²

1 İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa/Türkiye

2 Endokrinoloji Bilim Dalı, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa/Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), en yaygın karaciğer hastalığıdır ve küresel prevalansının %25 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Hipotiroidizm ile NAYKH arasında potansiyel bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olsa da, toplum taramalarından çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Platelet/lenfosit oranı (PLO) kardiyovasküler olayların belirleyicisi ve nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ise sistemik inflamasyonun bir göstergesidir. Biz de Hashimoto tiroiditi tanısı olanlarda NAYKH sıklığı ve bunun PLO, NLO ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: En az 6 ay süredir Hashimoto tanısı olan, 18-65 yaş arası, beden kütle indeksi 30 kg/m²'den küçük olan, bilinen başka bir hastalığı olmayan ve TSH düzeyi 10 uIU/mL'nin altında olan toplam 97 birey çalışmaya alındı. Batın ultrasonografi ile NAYKH varlığı ve derecesi ölçüldü.

BULGULAR: Hashimoto tanısı olanlarda NAYKH sıklığı %42,3 olarak belirlendi. Grade 2-3 yağlanması olanlar hem grade 1 yağlanması olanlardan ($p<0.001$) hem de yağlanması olmayanlardan ($p=0.023$) anlamlı olarak daha yaşlıydı. Yine grade 1 yağlanması olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha yaşlıydı. Glukoz düzeyi grade 2-3 yağlanma olanlarda hem yağlanma olmayanlara ($p=0.006$) hem de grade 1 yağlanma olanlara göre ($p=0.028$) anlamlı yüksekti. ALT düzeyi grade 2-3 yağlanma olanlarda olmayanlara göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.013$). Beyaz küre sayısı ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi yağlanması olmayanlara göre grade 2-3 yağlanma olanlarda daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.011$ ve $p=0.003$). NLO ve PLO oranları ise 3 grup arasında da benzerdi.

SONUÇ: Hashimoto tiroiditi olanlarda NAYKH sıklığı daha önce yapılan çalışmalar ile benzer sıklıkta bulundu. Yağlanma derecesi yaş ile artmaktadır. Ayrıca yağlanma ile metabolik parametreler bozulmakta ve ALT düzeyi artmaktadır. Yağlanma ile beyaz küre ve CRP değerleri artarken, bu durum yeni hematolojik inflamatuvar belirteçlerde gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto tiroiditi, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, platelet/lenfosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı

ABSTRACT

OBJECTIVE: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease and its global prevalence is currently estimated to be 25%. Although there are studies showing a potential relationship between hypothyroidism and NAFLD, conflicting results have been obtained from population surveys. Platelet/lymphocyte ratio (PLO) is a predictor of cardiovascular events, and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) is an indicator of systemic inflammation. We aimed to investigate the frequency of NAFLD and its relationship with PLR, NLR in patients with Hashimoto's thyroiditis.

MATERIALS AND METHODS: A total of 97 individuals with a diagnosis of Hashimoto's for at least 6 months, aged 18-65, body mass index less than 30 kg/m², no other known disease, and TSH level below 10 uIU/mL were included in the study and the presence and degree of NAFLD were measured by ultrasonography.

RESULTS: The frequency of NAFLD in patients with Hashimoto diagnosis was 42.3%. Those with grade 2-3 adiposity were significantly older than both those with grade 1 adiposity ($p<0.001$) and those without adiposity ($p=0.023$). Again, those with grade 1 adiposity were significantly older than those without. Glucose levels were significantly higher in those with grade 2-3 adiposity than in those without ($p=0.006$) and those with grade 1 adiposity ($p=0.028$). ALT level was found to be significantly higher in patients with grade 2-3 adiposity compared to those without ($p=0.013$). The white blood cell count and CRP level were found to be higher in those with 2-3 adiposity compared to those without ($p=0.011$ and $p=0.003$, respectively). NLR and PLO rates were similar between the 3 groups.

CONCLUSION: The frequency of NAFLD in patients with Hashimoto's thyroiditis was found to be similar to previous studies. The degree of lubrication increases with age. In addition, metabolic parameters deteriorate and ALT level increases with adiposity.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ali Gökçe, MD, İç Hastalıkları Bölümü, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Şanlıurfa/Türkiye

E-Posta/E-Mail: draligokce91@gmail.com || Tel: +90 553 493 48 77

Received/Geliş Tarihi: 15 04 2022 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 26 06 2022

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



While white blood cell and CRP values increased with adiposity of liver, this could not be demonstrated in new hematological inflammatory markers.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, non-alcoholic fatty liver disease, platelet/lymphocyte ratio, neutrophil/lymphocyte ratio

GİRİŞ

Kronik lenfositik tiroidit olarak da adlandırılan Hashimoto tiroiditi (HT) en yaygın organa özgü otoimmün bozukluktur ve tiroid hipofonksiyonunun en yaygın nedenidir (1,2). Bu otoimmün olayın tiroid antijenine özgü yardımcı T lenfositlerin aktivasyonu ile başlatıldığına inanılmaktadır ve hastalar çeşitli tiroid fonksiyon durumları ile başvurabilir, ancak çoğu sonunda hipotiroidizme dönüşür (3). Hipotiroidizmde metabolik sendrom prevalansında artış mevcuttur. Hipotiroidili bireylerde vücut metabolizma hızının ve termogenezin azaldığı ve azalan besin alımına rağmen vücut ağırlığının arttığı bilinmektedir (4). Azalan tiroid hormon düzeyi ve fonksiyonlarına bağlı olarak vücudun enerji harcaması da düşmekte ve ağırlık artışı görülmektedir (5). Yapılan kesitsel çalışmalarda da serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi ile beden kütle indeksi (BKİ) arasında pozitif ilişki bulunduğu; tiroid fonksiyonlarındaki azalmanın daha yüksek BKİ ve obezite prevalansındaki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6). TSH yüksekliği lipid ve karbonhidrat metabolizmasında bozulma ile ilişkili olup metabolik sendrom gelişimi açısından risk faktörüdür (7).

Alkol kullanımına bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), dünya çapında kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenidir (8). Hipotiroidizm ile NAYKH arasında ilişkiyi gösteren çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiş olsa da, geniş toplum taramalarında bu iki durumun birbiri ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (9). Kan sayım parametreleri kullanılarak hesap edilebilen nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit lenfosit oranı (TLO) ise son yıllarda ucuz ve kolay bir yöntem olarak çeşitli kardiyak ve kardiyak olmayan durumlarda kullanılmaya başlanan yeni inflamatuvar belirteçlerdir (10-13). Bu çalışmada HT tanılı hastalarda ultrasonografi ile NAYKH sıklığını ve bu hastalarda NLO ve TLO ile NAYKH arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya en az 6 ay süredir otoimmün belirteç yüksekliği veya ultrasonografi bulguları veya her ikisi ile HT tanısı konulmuş olan, 18-65 yaş arası, bilinen diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, kalp-damar hastalığı, organ yetmezliği ve romatolojik hastalık gibi başka bir hastalığı

olmayan ve tiroid hormon replasmanı alıp almadığına bakılmaksızın TSH düzeyi 10 uIU/mL'nin altında olan bireyler alındı. HT tanısı: Anti-TPO pozitifliği ve ultrasonografi ile desteklenen hastalar Hashimoto kabul edildi. Sonuç olarak çalışmaya 97 HT tanılı hasta dâhil edildi. NAYKH varlığı ve derecesi ultrasonografi ile saptandı. Rutin kan sayımı değerlerine bakılarak NLO, mutlak nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle; PLO, trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı. Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet bilgileri ile glukoz, kreatinin ve ALT değerleri kaydedildi. Çalışma protokolü için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından (Evrak tarihi ve sayısı: 18.01.2021-7643) onay alındı.

Veriler ortalama \pm standart deviasyon olarak belirtildi. Verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik verileri karşılaştırmak için ki-kare testi yapıldı. Normal dağılıma sahip sürekli değişkenler için, gruplar arasındaki verileri karşılaştırmak için Tek Yönlü ANOVA kullanıldı. Grupların anlamlılığını değerlendirmek için post-hoc test olarak LSD uygulandı. Normal olmayan veriler için Kruskal Wallis testi, gerekli durumlarda Mann Whitney U testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 sürümü kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların 56'sında (%57,7) NAYKH saptanmaz iken, 22'sinde (%22,7) grade 1, 19'sında (%19,6) ise grade 2-3 yağlanma saptandı; böylece Hashimoto tanısı olanlarda NAYKH sıklığı %42,3 olarak belirlendi. NAYKH olmayan 7 hasta tiroid hormon replasmanı almıyordu (%10,7), diğer tüm hastalar ise ortalama $85,5 \pm 42,0$ mcg/gün dozunda levotiroksin kullanmaktaydı. Ancak 3 grup arasında tedavi alanların oranı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.06$). Grade 2-3 yağlanması olanlar hem grade 1 yağlanması olanlardan ($p<0.001$) hem de yağlanması olmayanlardan ($p=0.023$) anlamlı olarak daha yaşlıydı. Yine grade 1 yağlanması olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha yaşlıydı. Glukoz düzeyi grade 2-3 yağlanma olanlarda hem yağlanma olmayanlara ($p=0.006$) hem de grade 1 yağlanma olanlara göre ($p=0.028$) anlamlı yüksekti. ALT düzeyi grade 2-3 yağlanma olanlarda olmayanlara göre anlamlı yüksek

bulundu ($p= 0.013$). Beyaz küre sayısı ve CRP düzeyi yağlanmasız olmayanlara göre grade 2-3 yağlanma olanlarda daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.011$ ve $p=0.003$). NLO ve PLO oranları ise 3 grup arasında da benzerdi.

Tablo 1. NAYKH şiddetine göre klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Parametre	NAYKH Yok	NAYKH Grade 1	NAYKH Grade 2-3	P
Yaş (yıl)	36.7±11.9 ^{a,b}	42.9±11.3 ^c	51.2±9.5	<0.001
Cinsiyet (K/E)	51/5	20/2	15/4	0.380
Glukoz (mg/dL)	92.5±11.7 ^d	93.7±14.9 ^e	103.6±15.3	0.019
Kreatinin (mg/dL)	0.7±0.1	0.7±0.1	0.7±0.1	0.777
ALT (U/L)	22.7±14.6 ^f	23.3±9.2	32.1±23.9	0.025
TSH (uIU/mL)	3.5±2.6	4.1±3.0	3.5±2.8	0.699
Beyaz küre ($\times 10^3$)	6.8±1.8 ^g	7.4±2.1	7.9±1.4	0.030
Nötrofil ($\times 10^3$)	3.9±1.2	4.2±1.4	4.6±0.9	0.051
Lenfosit ($\times 10^3$)	2.2±0.7	2.4±0.9	2.5±0.6	0.085
CRP (mg/dL)	0.3±0.6 ^h	0.5±1.0	0.9±1.2	0.011
NLO	1.9±0.5	1.8±0.6	1.9±0.5	0.855
PLO	147.3±53.4	140.2±42.1	122.1±25.7	0.133

a: NAYKH yok ile grade 1 arasında $p= 0.033$ **b:** NAYKH yok ile grade 2-3 arasında $p<0.001$ **c:** NAYKH grade 1 ile grade 2-3 arasında $p=0.023$ **d:** NAYKH yok ile grade 2-3 arasında $p=0.006$ **e:** NAYKH grade 1 ile grade 2-3 arasında $p=0.028$ **f:** NAYKH yok ile grade 1 arasında $p= 0.013$ **g:** NAYKH yok ile grade 2-3 arasında $p=0.011$ **h:** NAYKH yok ile grade 2-3 arasında $p=0.003$

TARTIŞMA

Alkol kullanımına bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), dünya çapında kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenidir (8). Aşırı alkol alımı veya otoimmün, ilaca bağlı veya viral hepatit gibi diğer karaciğer hastalığı nedenlerinin yokluğunda karaciğer hücrelerinde yağ birikimi (%5) olarak tanımlanır. NAYKH'de histolojik spektrumu basit steatozdan alkolik olmayan steatohepatite (NASH), karaciğer fibrozu ve siroza kadar uzanmaktadır (14). Bu hastalığın Batı ülkelerinde, özellikle metabolik sendrom hastalarında genel popülasyonun %30'unu etkilediği bildirilmektedir (15). Ultrasonografi, klinik uygulamada hepatik lipit birikimini teşhis etmek için önerilen ilk seçenek görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir (16). Yakın tarihli bir meta-analiz, histolojiye kıyasla orta ila şiddetli yağlı karaciğerin saptanması için ultrasonografinin genel duyarlılığı ve özgüllüğünün %84,8 ve %93,6 olduğunu göstermiştir (17).

Tiroid hormonları hepatik lipit metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Hipotiroidizm azalmış lipoliz ve

trigliseritlerden türetilen serbest yağ asitlerinin karaciğer tarafından alınmasında azalma ile ilişkilidir. Ayrıca tiroid hormonları hepatik yağ birikimini değiştirir, adiponektin regülasyonunu etkiler. Böylece tiroid hormonları, adiponektin modülasyonu yoluyla fibrozis gelişimini kontrol edebilir. Bozulmuş adiponektin düzeninin yanı sıra artan leptin ve FGF21 sekresyonu da bu patogeneze rol oynayabilir (18). Aşikâr hipotiroidizm ile ilişkili olarak NAYKH sıklığının arttığı bilinmektedir (19, 20). Bununla birlikte, ötiroid aralığında olup düşük normal tiroid fonksiyonuna sahip olanlarda bu konu açık değildir (21). Bildiğimiz kadarı ile aşikâr hipotiroidisi olmayan Hashimoto hastalarında NAYKH sıklığı literatürde daha önce hiç incelenmemiştir. Biz bu hastalarda NAYKH sıklığını %42,3 olarak bulduk. Bu da Türkiye'de genel toplumda NAYKH sıklığının %48,3 bulunduğu çalışma ile uyumluydu (22). Buna göre aşikâr hipotiroidisi olmayan Hashimoto hastalarında NAYKH sıklığının belirgin artmadığı söylenebilir.

Genel popülasyonda NAYKH prevalansının yaşla birlikte arttığı, 60 yaşına kadar erkeklerde kadınlara göre daha yaygın olduğu bilinmektedir (23). NAYKH metabolik sendromun komponentleri olan tip 2 diyabetes mellitus, dislipidemi veya obezite gibi hastalıklarla yakın ilişkilidir ve bu nedenle NAYKH'nin metabolik sendromun karaciğerde ortaya çıkan yansıması olduğu ileri sürülmektedir (24). ALT'nin ise NAYKH için hem bir tanı aracı hem de hastalığın gerilediğinin bir belirtici olabileceği bulunmuştur (25). Bizim çalışmamızda da Hashimoto tiroiditi olanlarda yağlanma derecesinin yaş ile birlikte arttığı, ayrıca ileri derece yağlanmasız olanlarda hem metabolik komponentin bir parçası olarak glukozun hem de ALT düzeyinin daha yüksek olduğu bulundu.

NLO ve TLO ise son yıllarda ucuz ve kolay bir yöntem olarak çeşitli kardiyak ve kardiyak olmayan durumlarda kullanılmaya başlanan yeni inflamatuvar belirteçlerdir (14-17). Kara ve ark. yaptığı çalışmada NLO'nun karaciğerdeki inflamasyonun veya fibrozisin şiddeti ile ilişkili olmadığı ve bu nedenle NAYKH'li hastalarda karaciğer hasarının bir belirtici olarak kullanılmayacağını göstermişlerdir (26). Yi ve ark. ise NLO ile inflamatuvar aktivite ve önemli derecede fibrozis arasında negatif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (27). PLO ise bildiğimiz kadarı ile daha önce NAYKH'de çalışmamıştır. Çalıştığımız popülasyonda hem NLO hem de PLO NAYKH'nin varlığı ve derecesi ile ilişkili bulunmadı.

Çalışmamızın en önemli sınırlayıcı faktörü kan basıncı değerleri, antropometrik ölçümler ve lipit düzeylerine bakılmamış olması ve dolayısıyla metabolik sendromun bir karıştırıcı faktör olarak ortaya sunulmamış olmasıdır. Ayrıca geleneksel inflamasyon belirteci olarak sadece CRP düzeyi dikkate alınmış olup, hem diğer inflamatuvar belirteçler hem de Hashimoto sürecinde artan otoantikör seviyeleri çalışılmamıştır. Ancak bu popülasyonda ilk defa ortaya konulan bu verilerin literatüre katkı sağlayacağını ve sonraki çalışmalara yön vereceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, Hashimoto tiroiditi olanlarda NAYKH sıklığı daha önce genel popülasyonda yapılan çalışmalar ile benzer sıklıkta bulunmuştur. NAYKH şiddeti yaş ile artmakta, geleneksel inflamatuvar belirteç seviyeleri yükselmekte ve glukoz ile gösterilen metabolik parametreler bozulmaktadır. Kan sayımından elde edilen inflamatuvar belirteçler ile NAYKH şiddeti arasında ilişki bulunmamıştır. Tek başına Hashimoto tiroiditi varlığı karaciğer yağlanması için bir risk faktörü değildir.

Bu çalışma Anadolu Gastroenteroloji Günleri 2022'de sözel bildiri olarak sunulmuştur.

This study was presented as an oral presentation at Anatolian Gastroenterology Days 2022.

Etik: Bu çalışmanın etik kurulu alınmıştır. 18.01.2021-7643

Ethics committee approval had been taken. 18.01.2021-7643

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; AG, BDG, MAE, ÇÇ, HK, dizaynı; AG, BDG, MAE, ÇÇ, HK, Literatür taraması; AG, BDG, MAE, ÇÇ, HK, verilerin toplanması ve işlenmesi; AG, BDG, MAE, ÇÇ, HK, istatistik; AG, BDG, MAE, ÇÇ, HK, yazım aşaması; AG, BDG, MAE, ÇÇ, HK.

Author contribution status; The concept of the study; AG, BDG, MAE, ÇÇ, HK, design; AG, BDG, MAE, ÇÇ, HK, literature review; AG, BDG, MAE, ÇÇ, HK, collecting and processing data; AG, BDG, MAE, ÇÇ, HK, statistics; AG, BDG, MAE, ÇÇ, HK, writing phase; AG, BDG, MAE, ÇÇ, HK.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.1104109>

KAYNAKLAR

1. Merrill SJ, Minucci SB. Thyroid autoimmunity: an interplay of factors. *Vitam Horm.* 2018; 106: 129- 145.
2. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols,

therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev.* 2020; 19: 102649.

3. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 391-397.

4. López M, Alvarez CV, Nogueiras R, et al. Energy balance regulation by thyroid hormones at central level. *Trends Mol Med.* 2013; 19 (7): 418-427.

5. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Weight loss after therapy of hypothyroidism is mainly caused by excretion of excess body water associated with myxoedema. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (1): 99-103.

6. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB. et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(7): 4019-4024.

7. Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and non-alcoholic fatty liver disease. *AJKD.* 2014; 64: 638-652. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.05.019.

8. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34: 274-285. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.

9. Labenz C, Kostev K, Armandi A, Galle PR, Schattenberg JM. Impact of thyroid disorders on the incidence of non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *United European Gastroenterol J.* 2021; 9(7): 829-836. doi: 10.1002/ueg2.12124.

10. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, et al. Impact of diabetes on neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relationship to coronary artery disease. *Diabetes Metab.* 2015; 41(4): 304-11.

11. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med.* 2012; 5: 2.

12. Li W, Liu Q, Tang Y. Platelet to lymphocyte ratio in the prediction of adverse outcomes after acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017; 7: 40426.

13. Atak B, Aktas G, Duman TT, Erkus E, Kocak MZ, Savli H. Diabetes control could through platelet-to-lymphocyte ratio in hemograms. *Rev Assoc Med Bras.* 2019; 65(1): 38-42.

14. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012; 55: 2005-2023.

15. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10: 686-690. doi: 10.1038/nrgastro.2013; 171.

16. Korzeniowska, Katarzyna A, et al. "The association of thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (fT4) concentration levels with carbohydrate and lipid metabolism in obese and overweight teenagers." *Endokrynologia Polska* 70.2 (2019): 172-178.

17. 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: 1082-1090. doi: 10.1002/hep.24452.
18. Marino L, Jornayvaz FR. Endocrine causes of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(39): 11053-76. doi: 10.3748/wjg.v21.i39.11053. m
19. Ittermann T, Haring R, Wallaschofski H, Baumeister SE, Nauck M, Dörr M, Lerch MM, Meyer zu Schwabedissen HE, Rosskopf D, Völzke H. Inverse association between serum free thyroxine levels and hepatic steatosis: results from the Study of Health in Pomerania. *Thyroid* 2012; 22: 568-574.
20. Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol* 2012; 57: 150-156.
21. van Tienhoven-Wind LJ, Dullaart RP. Low-normal thyroid function and the pathogenesis of common cardio-metabolic disorders. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 494-503 [PMID: 25690560 DOI: 10.1111/eci.12423].
22. Değertekin B, Tozun N, Demir F, Söylemez G, Parkan Ş, Gürtay E, Mutlu D, Toraman M, Seymenoglu TH. The Changing Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Turkey in the Last Decade. *Turk J Gastroenterol*. 2021 Mar; 32(3): 302-312. doi: 10.5152/tjg.2021.20062. PMID: 34160360.
23. Gan L, Chitturi S, Farrell GC. Mechanisms and implications of age-related changes in the liver: nonalcoholic Fatty liver disease in the elderly. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2011; 2011: 831536. doi: 10.1155/2011/831536.
24. Asrih M, Jornayvaz FR. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? *Mol Cell Endocrinol*. 2015; 418: 55-65. doi: 10.1016/j.mce.2015.02.018.
25. Omagari K, Takamura R, Matsutake S, Ichimura M, Kato S, Morikawa S, Nagaoka S, Osabe M. Serum alanine aminotransferase concentration as a predictive factor for the development or regression of fatty liver. *J Clin Biochem Nutr*. 2011 Nov;49(3):200-6. doi: 10.3164/jcbn.11-27.
26. Kara M, Dogru T, Genc H, Sertoglu E, Celebi G, Gurel H, Kayadibi H, Cicek AF, Ercin CN, Sonmez A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is not a predictor of liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27(10): 1144-8. doi: 10.1097/MEG.0000000000000405. PMID: 26062078.
27. WenYi J, Ting Q, PiaoPiao Y, JinMing W. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio with inflammatory activity and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Turk J Gastroenterol*. 2022; 33(1): 53-61.