

Nonalkolik steatohepatitli olgularda tip II diabetes mellitus, hiperlipidemi ve obezite sıklığı

Ayşe KUBAT ÜZÜM (*), Şebnem İZMİR GÜNER (**)

ÖZET

NASH (nonalkolik steatohepatit), alkol almayan kişilerin karaciğerinde alkole bağlı yağlanmaya benzer histolojik bulguların varlığı ile tanımlanan ve sıklıkla asemptomatik seyreden klinikopatolojik bir durumdur.

Bu çalışmada AST, ALT değerleri 2-2.5 kat artmış olan hastalara karaciğer biyopsisi yapıldı. 27'si kadın, 6'sı erkek toplam 33 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmada steatohepatik saptanan hastalarda obezite, diabetes mellitus ve hiperlipidemi sıklığını araştırdık. Ortalama yaş 48.9 ± 2.1 , ortalama VKİ (vücut kitle indeksi) 32.47 ± 3.6 kg/m^2 , ortalama total kolesterol 227.14 ± 41.8 , trigliserid 164.59 ± 84.7 olarak saptandı. Hastalarda diabetes mellitus ve bozulmuş glukoz toleransını saptamak için oral glukoz tolerans testi uyguladık. 6 hastada (% 18) diabetes mellitus, 8 hastada (% 24) bozulmuş glukoz toleransı saptadık.

Anahtar kelimeler: Nonalkolik steatohepatit, diabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi

SUMMARY

Frequency of type II diabetes mellitus, hyperlipidemia and obesity at nonalcoholic steatohepatit

NASH (nonalcoholic steatohepatitis) is a frequently occurring asymptomatic clinicopathologic situation which is defined by the presence of histologic findings in the liver of patients who don't consume alcohol where these findings are similar to fatty degeneration caused by alcohol.

In this study, we performed liver biopsy to the patients whose AST and ALT levels are increased 2-2.5 times. 33 patients (27 women, 6 men) who had steatohepatitis are included to the study. We aimed to find the frequency of obesity, diabetes mellitus and hyperlipidemia going with the steatohepatitis were included to the study. Average age was 48.9 ± 2.1 , average BMI was 32.47 ± 3.6 kg/m^2 . The main value of total cholesterol was 227.14 ± 41.8 , triglyceride was 164.59 ± 84.7 . According to the oral glucose tolerance test we found diabetes mellitus in 6 patients (% 18), impaired glucose tolerance in 8 patients (% 24).

Key words: Nonalcoholic steatohepatit, diabetes mellitus, obesity, hyperlipidemia

NASH (nonalkolik steatohepatit), alkol almayan kişilerin karaciğerinde alkole bağlı yağlanmaya benzer histolojik bulguların varlığı ile tanımlanan ve sıklıkla asemptomatik seyreden klinikopatolojik bir durumdur (1,2). Nonalkolik yağlı karaciğer çok sık görülmele beraber klinik önemi azdır. Genelde ilrleyici olmayan ve iyi prognozudur. Karaciğer biyopsilerinde yağlı değişikliklere minimal inflamasyon eşlik edebilir veya inflamasyon ile fibrozis hiç yoktur (2).

NASH'e en sık eşlik eden faktörler obezite, diabetes mellitus ve hiperlipidemidir (1,2). Amacımız, steatohepatit saptanan hastalarda obezite, diabetes mellitus ve hiperlipidemi sıklığını araştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Kliniğimizde aminotransferaz değerlerinde 2-2.5 kat artış saptanan hastalarda etiyolojiye yönelik olarak serum karaciğer testleri [total protein, albumin, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), gama glutamil transpeptidaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), total serum bilirubini, hepatit B serolojisi (HBsAg, Anti HBs, AntiHBC), hepatit C virus antikor (Anti HCV)], Anti LKM- 1 (anti liver/kidney mikrozomal-1 antikor), anti SLA (solubl liver antijen), ANA (antinükleer antikor), AMA (antimitokondrial antikor), anti SMA (smooth muscle antikor) çalışıldı. Ayrıca açlık kan şekeri, tam kan sayımı, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerine de bakıldı.

Anamnezde alkol kötüye kullanım öyküsü, soygeçmişinde özellik olmayan, viral hepatit testleri negatif saptanan hastala-

ra ultrasonografi eşliğinde karaciğer biyopsisi uygulandı. Alınan materyaller SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümü'nde değerlendirildi. Alınan materyaller % 10 formolde tespit edildi, parafine gömülü bloklar hazırlandı ve 6 µ kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler hematoxilen-eozin, PAS, mason-trikrom, retikülin ve Prusya mavisini ile boyandı. 33 hastanın sonucu steatohepatit olarak rapor edildi. Bu 33 hasta eşlik edebilecek obezite, diabetes mellitus ve hiperlipidemi açısından araştırıldı.

Vücut kitle indeksleri (VKİ); kilonun boyun karesine oranı ile hesaplandı (kg/m²). Obezitenin derecelendirilmesinde WHO'nun (Dünya Sağlık Örgütü) verileri kullanıldı. VKİ 19-24.9 kg/m² arası normal sınırlar, 25-29.9 arası kilolu, 30-34.9 kg/m² arası 1. derece şişman, 35-39.9 kg/m² arası 2. derece şişman ve 40 kg/m² üzeri ise ileri derecede şişman (morbid obezite) olarak değerlendirildi (3).

Hastaların total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid düzeyleri ölçüldü. Total kolesterol ≥200 mg/dl, LDL-kolesterol ≥130 mg/dl olması hiperkolesterolemi, trigliserid ≥150 mg/dl olması hipertrigliseridemi olarak değerlendirildi. HDL-kolesterol kadında 45 mg/dl, erkekte 35 mg/dl altında ise düşük olarak kabul edildi.

Hastalarda diabetes mellitus ve bozulmuş glukoz tolerans sıklığını araştırmak açısından açlık kan şekeri ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. OGTT için hastaların 3 gün süreyle en az 150 g karbonhidratla beslenmeleri ve normal fiziksel aktivitede bulunmaları sağlandı. Yaklaşık 10 saatlik açlık dönemi sonrasında hastalardan venöz olarak açlık kan şekeri alındı. Takibinde hastalara 75 g glukoz içirildi. Test süresi boyunca hastaların fiziksel aktiviteleri ve sigara içmeleri kısıtlandı. Hastalardan 1/2 saatlik periyotlarda venöz kan şekeri örnekleri alındı.

Ölçümlerden elde edilen değerlerin istatistiksel analizleri SPSS 10.0 programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Hastaların 27'si kadın, 6'sı erkekti ve ortalama yaş 48.9±2.1 idi. Olguların 22'si derece I, 11'i derece II (% 33,4) steatohepatit idi.

Ortalama VKİ 32.47±3.6 kg/m² olarak saptandı. 33 hastanın 8'i kilolu, 15'i 1. derece şişman, 6'sı 2. derece şişman, 4'ü de ileri derecede şişman olarak saptandı. Hastaların ortalama total kolesterol değerleri 227.14±41.8, trigliserid değerleri 164.59±84.7, HDL-kolesterol değerleri 49.58±9.0, LDL-kolesterol değerleri 136.48±37.8 olarak saptandı. Bu değerlere göre; 23 hastada hiperkolesterolemi, 18 hastada LDL-kolesterol yüksekliği, 7 kadın hastada HDL-kolesterol düşüklüğü ve 20 hastada hipertrigliseridemi saptandı.

American Diyabet Birliği (ADA) kriterlerine göre (Tablo 1) OGTT yapılan 33 hastanın 6'sında diabetes

Tablo 1. ADA'ya göre diabetes mellitus tanı kriterleri.

	Glukoz konsantrasyonu [mg/dl (mmol/L)]	
	Venöz	Kapiller
Diabetes mellitus		
Açlık	>126 (>7.0)	>126 (>7.0)
OGTT'nin 2. saati	>200 (11.1)	>200 (11.1)
Veya her ikisi		
Bozulmuş Glukoz toleransı		
Açlık	<126 (<7.0)	<126 (<7.0)
Ve OGTT'nin 2. saati	>140 (>7.8) - <200 (11.1)	>160 (>8.9) - <220 (12.2)

Tablo 2. Değişik hasta gruplarında eşlik eden metabolik bozukluklar.

Yazar	Olgu Sayısı	Yaş (ort.)	Kadın (%)	DM (%)	Obezite (%)	Hiperlipidemi (%)
Ludjig1	20	54	65	50	90	67
Diehl14	39	52	81	55	71	20
Itoh12	16	52	75	5	100	63
Lee10	49	53	78	51	69	?
Powell15	42	49	83	36	95	81
Bacon13	33	47	42	21	39	21
Matteoni16	132	53	53	33	70	92
Angulo17	144	51	67	28	60	27
Başaranoğlu18	46	43	20	28	53	62

mellitus, 8'inde bozulmuş glukoz toleransı saptandı.

TARTIŞMA

NASH tanısının konulabilmesi için hastanın alkol alması ya da haftada 30 g'dan daha az alkol alması gerekmektedir. Alkol kullanımı olan hastalarda beraberinde olan NASH'yi ayırt etmek zordur. Kadınlarda 20 g, erkeklerde 30 g/gün alkol alımı hepatik steatoza ve inflamasyona yol açabilir ve alkolik steatohepatit olarak adlandırılır (4).

NASH'in en belirgin histopatolojik özellikleri hepatosellüler steatoz, balonlaşma, mikst akut veya kronik lobüler inflamasyon ve zon 3 perisinüzoidal fibrozistir. Günümüzde nekroinflamatuvar aktiviteyi derecelendirmek veya fibrozisi evrelemek için diğer karaciğer hastalıklarında olduğu gibi belirgin bir sistem yoktur (5,6).

NASH'in patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bugün için bilinen; karaciğere gelen trigliserid miktarında artma, serbest yağ asitlerinin üretiminde artma ya da trigliseridlerin karaciğerden salınımında azal-

ma sonucunda gelişen steatoz, oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve endotoksin ile sitokin aracılığıyla gelişen steatonekroz ve fibrozis oluşmasıdır (7).

NASH'in kesin tanısı histopatolojik olarak konabilmektedir (5,6). Karaciğer biyopsisi NASH tanısında altın standarttır. Yaş>45 ise, aminotransferazlarda yükselme ve tip II diabetes mellitus var ise, VKİ >30 ise, US'de derece II- III steatoz var ise hastalığın evresi, tedavi ve prognoz tayini için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

Obezite ve tip II diabetes mellitus ile birlikte olan NASH'in hiperinsülinemi ve periferik insülin direncinden kaynaklandığına dair çalışmalar mevcuttur. Yüksek insülin düzeyi mitokondrial serbest yağ asidi β -oksidasyonunu inhibe ederek toksik etki gösteren serbest yağ asitlerinin karaciğerde birikimine neden olur (8). NASH kadınlarda (% 64-83) ve yaşamın 5. ve 6. dekadlarında daha sık görülmektedir (1,7,9-11).

Tablo 2'de değişik çalışma gruplarında NASH'e eşlik eden metabolik bozuklukların oranı gösterilmiştir. Genel popülasyonda yağlı karaciğer prevalansı % 15-39 iken NASH prevalansı % 1.2-4.8'dir. Yapılan çok sayıda çalışmada, NASH'li hastaların % 69-100'ünün obez olduğu gösterilmiştir (1,15). Obezite dışında diabetes mellitus ve hiperlipidemi NASH ile birlikte sık görülen hastalıklardır (15). Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların % 18'inde diabetes mellitus, % 24'ünde glukoz intoleransı saptandı. Wanless ve ark. yaptıkları çalışmada, tip II diabetes mellituslu hastaların üçte birinde hepatic steatoz saptamış ve bunun hiperglisemiden çok hepatositte yağ asidi beta oksidasyonunu önleyen kronik olarak yüksek insülin seviyelerine bağlı olduğu tespit edilmiştir (19).

NASH'li hastaların % 20-81'inde hiperlipidemi saptanmıştır (1,10). Ancak, obezite ve diyet alışkanlığı gibi ek faktörlerden dolayı NASH'in gelişiminde tek başına hipertrigliserideminin rolünü açıklamak biraz zordur. Bizim çalışma grubunun % 69'unda hiperkolesterolemi, % 60'ında hipertrigliseridemi saptandı.

Erişkin yaşta gelişen diabetes mellitus'ta (Tip II), özellikle şişman ve kötü glukoz kontrolü olanlarda NASH sıklıkla görülür (2,19). Obezite, karaciğer yağ infiltrasyonu ile yakından ilişkilidir ve hastalar kilo verdikçe de azalır.

Sonuç olarak; klinik ve patolojik olarak NASH tanısı konulan hastalarda eşlik edebilecek hiperlipidemi, diabetes mellitus ve obezite göz ardı edilmemeli ve rutin olarak tetkik edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ludwig J, Viggiono TR, Mc Gill DB, et al: Non alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clinic Proc. 55:434-8, 1980.
2. Ludwig J, Mc Gill DB, Lindor KD, et al: Metabolic Liver Diseases: Review: Non alcoholic steatohepatitis: Journal of Gastroenterology and Hepatology 12:398-403, 1997.
3. Orhan Y: Şişmanlık. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları 2001: 717.
4. İliçin G, Ünal S: Alkolik hepatit ve karaciğer hastalıkları. Temel İç Hastalıkları, 1998: 1146-1147.
5. Mathieser UL, Franzen LE, Fryden A, Foberg U, Bodeman G: The Clinical Significance of Slightly to Moderately increased Liver Transaminase Values in Asymptomatic Patients. Scand. J. Gastroenterology 34:85-91, 1999.
6. Sorbi D, Baynton J, Lindor KD: The Ratio of Aspartate Aminotransferase to Alanine Aminotransferase: Potential Value in Differentiating Nonalcoholic Steatohepatitis from Alcoholic Liver Disease. The American Journal of Gastroenterology 94(4):1018-1022, 1999.
7. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, Mc Cullough AJ: Clinical Features and Natural History of Nonalcoholic steatohepatitis Syndromes. Seminars in Liver Disease, 21(1): 17-25, 2001.
8. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A: Mitochondria in steatohepatitis, Seminars in Liver Disease 21(1):57-69, 2001.
9. Day CP, James OFW: Steatohepatitis: a tale of Two Hit's? Gastroenterology, 114(4): 842-845, 1998.
10. Lee RG: Nonalcoholic steatohepatitis; study of 49 patients. Hum Pathol 20:594-98, 1989.
11. Neuschwander-Tetri BA and Bacon BR: Nonalcoholic steatohepatitis. Medical Clinics of North America. 80(5): 1147-1165, 1996.
12. Itoh S, Yougel T, Kawagoe K: Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. Am J Gastroenterol 82:650-4, 1987.
13. Bacon BR, Farahvash MJ, Jarney CG: Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis an expanded clinical entity. Gastroenterology, 107:1103-9, 1994.
14. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG: Alcoholic disease in non-alcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol induced liver injury. Gastroenterology. 1988: 1056-62.
15. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW: The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty two patients for up to 21 years. Hepatology. 11:74-80, 1990.
16. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al: Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum clinical and pathological severity. Gastroenterology 116:1413-19, 1999.
17. Angulo P, Lindor KD: Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver: Present and Emerging Therapies, Seminars in Liver Disease, 21(1):2001, 81-87, 2001.
18. Başaranoğlu M, Açıbay Ö, Sonsuz A: A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. J Hepatol 31:384, 1999.
19. Wanless IR, Lentz JS: Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analyses of risk factors. Hepatology, 12:1106-10, 1990.