

# Hepatik Steatoz Derecesinin Risk Faktörleri ile İlişkisi ve Kolelitiasis Birlikteliği

Serap DEMİR (\*), Aylin YÜCEL (\*\*)

## ÖZET

Hepatik steatoz için risk faktörleri ve derecesini artıran faktörler halen net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada, ultrasonografik olarak steatoz derecesi belirlenen hastalarda, steatoz derecesi ile yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet varlığı, diyabetin süresi ve kullanılan tedavi metodu, karaciğer fonksiyon testleri arasında bir ilişki olup olmadığı ve kolelitiasis birlikteliği araştırıldı.

Çalışmaya, Nisan 2000-Aralık 2001 tarihleri arasında hastanemizde ultrasonografik incelemede steatoz tanısı alan, alkol alım öyküsü olmayan ve HCV ve HBS Ag negatif olan 136 hasta alındı. Veriler retrospektif olarak incelendi. Hastaların 68'i erkek (% 50, yaş ortalaması:  $48.5 \pm 11.7$ ), 68'i kadındı (% 50, yaş ortalaması:  $56.6 \pm 9.2$ ). Diyabeti olan hastalar diyabet süresine göre gruplandırıldı. Hepatik steatoz ultrasonografik görünümüne göre evrelendirildi. Verilerin istatistiksel analizi ki-kare ve anova testleri ile yapılmıştır. Hastanın yaşı, cinsiyeti, diyabet süresi ve kullandığı tedavi yöntemi ve hipertansiyon varlığının steatoz derecesi ile ilişkili olmadığı, fakat artan VKİ ile steatoz evresinin de arttığı gösterilmiştir ( $p < 0.05$ ). Lipid düzeyleri, transaminaz, LDH, GGT düzeyleri ve kolelitiasis varlığı ile steatoz derecesi arasında bir ilişki bulunamadı. Sonuç olarak, steatoz için majör bir risk faktörü olduğu bilinen obesite, steatoz derecesini de etkileyen bir faktördür ve steatoz tedavisi için en etkili yöntem kilo vermektir. Steatoz olgularında kesin prognostik faktörler halen tam olarak açıklanamadığından, karaciğer biyopsisi hastaların değerlendirilmesi ve takibinde altın standard özelliğindedir.

**Anahtar kelimeler:** Nonalkolik steatohepatik, obesite, kolelitiasis, diabetes mellitus

Klinik hastalarının incelenmesi sırasında sıkça karşılaşılan hepatik steatoz, hepatosit sitoplazmasında yağ damlacıklarının birikmesi ile karakterizedir (1). Basit karaciğer yağlanması, steatohepatit, fibrozis ve

## SUMMARY

### The Relation of the Grade of Hepatic Steatosis with the Risk Factors and its Association with Cholelithiasis

The risk factors for hepatic steatosis and the factors which increases the grade of steatosis still remain unclear. In this study, the relationship between the grade of hepatic steatosis, which was detected by ultrasonographic examination, and age, sex, body mass index (BMI) of the patient, presence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, the duration and the treatment modality used for diabetes, the liver function tests and the presence of cholelithiasis were evaluated. 136 patients admitted to our hospital between April 2000-December 2001, who were diagnosed as having hepatosteatoz by ultrasonographic examination but without a history of alcohol intake and with negative HCV and HBSAg by serological test were included in the study. Data were evaluated retrospectively. 68 patients were male (50 %, mean age:  $48.5 \pm 11.7$  years), 68 were female (50 %, mean age:  $56.6 \pm 9.2$  years). The patients with diabetes were grouped according to the duration of diabetes. Hepatic steatosis was graded according to ultrasonographic appearance. Chi-square and anova tests were used for the statistical analysis of datas. There was no relationship between age and sex of the patient, the duration of and the treatment modality used for diabetes and the presence of hypertension, but it was shown that as the BMI increases, the grade of steatosis also increases ( $p < 0.05$ ). There was no relation between lipid, transaminase, LDH, GGT levels, presence of cholelithiasis and the grade of hepatic steatosis. It was concluded that, obesity, which is known as the major risk factor for hepatic steatosis, is also a factor that determines the grade of the steatosis and the best way for the therapy of steatosis is losing weight. As the exact prognostic factors for steatosis cases are still unclear, liver biopsy is the gold standard technique for the evaluation and follow-up of patients.

**Key words:** Nonalcoholic steatohepatitis, obesity, cholelithiasis, diabetes mellitus

siroza kadar ilerleyebildiği bilinmektedir (2). Karaciğer transplantasyonu yapılan olguların %1'ini alkolik olmayan hepatik steatoz (nonalcoholic steatohepatitis-NA SH) oluşturur (3). NASH'in etyolojisi, risk faktörleri ve

tedavisi ile ilgili halen yeni veriler elde edilmektedir. En çok suçlanan risk faktörleri obesite, diyabet ve hiperlipidemidir (4-9). Steatoz derecesini etkileyen faktörler konusunda ise kısıtlı sayıda yayın vardır.

Ultrasonografi, düşük dereceli steatozda yeterince duyarlı olmamakla birlikte, hepatik steatoz tesbitinde kullanılabilen güvenilir bir tekniktir (9,10). Hepatik steatozda karaciğer yağlanması derecesine göre ultrasonografi ile evreleme yapılabilir (10). Bu çalışmada, ultrasonografik olarak steatoz derecesi belirlenen hastalarda, steatoz derecesi ile yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, diyabet ve hipertansiyon varlığı, hiperlipidemi, karaciğer fonksiyon testleri arasında bir ilişki olup olmadığı ve kolelitiasis birlikteliği araştırıldı.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Nisan 2000-Aralık 2001 tarihleri arasında hastane-mizde ultrasonografik incelemede steatoz tanısı alan, alkol alım öyküsü olmayan ve HCV ve HBS Ag negatif olan 136 hasta alınarak veriler retrospektif olarak incelendi. Hastaların 68'i erkek (% 50, yaş ortalaması 48.5±11.7), 68'i kadındı (% 50, yaş ortalaması: 56.6±9.2). Diyabeti olan hastalar diyabet süresine göre 5 yılın altında olanlar, 5-10 yıl arası ve 10 yıldan fazla olarak gruplandırıldı. Hepatik steatoz ultrasonografik görünümüne göre evrelendirildi (Tablo 1). Tüm hastaların vücut kitle indeksi (vücut ağırlığı/boy<sup>2</sup>-kg/m<sup>2</sup>) hesaplanmış, serum lipid düzeyleri ve karaciğer fonksiyon testleri çalışıldı. Verilerin istatistiksel analizi ki-kare ve anova testleri ile yapıldı.

## BULGULAR

Steatoz evrelerine göre olguların verileri Tablo 2'de özetlenmiştir. Hastanın yaşı ve cinsiyetinin steatoz derecesi ile ilişkili olmadığı, fakat artan VKİ ile steatoz evresinin de arttığı gösterilmiştir (p<0.05). 66 olguda diyabet tesbit edildi (% 48.5). Diyabetik hastaların 24'ünün diyabeti diyetle regüleyken, 42'si oral antidiyabetik kullanmaktaydı. Diyabet süresi 5 yılın altında olan olgu sayısı 28, 5-10 yıl arası olan 18 ve 10 yılın üzerinde olan ise 20 idi. Diyabet süresinin ve kullanılan

**Tablo 1. Hepatik steatozun ultrasonografik evrelemesi.**

Evre 1 (hafif)	Portal ven duvarı ve diyafragmanın normal olduğu hepatik ekojenitede minimal artış.
Evre 2 (orta)	Portal ven duvarı ve diyafragmanın iyi görülmeyeceği hepatik ekojenitede orta derecede artış.
Evre 3 (şiddetli)	Sesin sağ lob posterior segmente penetre olmadığı, portal ven duvarı ve diyafragmanın izlenemediği ekojenitede belirgin artış.

Mann-Whitney U test; p>0.05: AD (anlamli değil)

**Tablo 2. Steatoz evrelerine göre verilerin dağılımı.**

	Evre 1 steatoz	Evre 2 steatoz	Evre 3 steatoz
Ortalama yaş	53.16±9.2	52.45±13.7	52.94±8.3
Cinsiyet K/E	22/16	22/40	22/14
Diyabetik hasta sayısı	14	32	20
Diyetle tedavi olan diyabetik hasta sayısı	6	10	8
Oral antidiyabetik alan hasta sayısı	8	22	12
DM süresi <5 yıl olan hasta sayısı	6	12	10
DM süresi 5-10 yıl olan hasta sayısı	4	8	6
DM süresi >10 yıl olan hasta sayısı	4	12	4
Hipertansiyonu olan hasta sayısı	24	36	26
Ortalama total kolesterol düzeyi	218.2±10.4	217.67±12.6	216.7±11.5
Ortalama trigliserid düzeyi	224.94±28.5	250.23±46.5	191.41±32.1
ALT yüksek olan hasta sayısı	8	16	8
AST yüksek olan hasta sayısı	6	8	6
Kolelitiasisi olan hasta sayısı	8	14	8

Açıklama: Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. K/E: Kadın/Erkek

tedavinin steatoz derecesi üzerine etkisi olmadığı gösterildi. Hastaların 86'sında (% 63.2) hipertansiyon mevcuttu. Hipertansiyon varlığı ile steatoz derecesi arasında bir ilişki tesbit edilemedi. Ortalama kolesterol düzeyi 217.4±56 mg/dl (normal sınırlar: 60-240 mg/dl), trigliserid düzeyi 226.2±194 mg/dl (normal sınırlar: 0-200 mg/dl), VLDL 48.2±40.4 mg/dl, LDL 113.2±45.5 mg/dl, HDL 42.24±10.96 mg/dl olarak bulundu. Lipid düzeyleri, antilipidemik ilaç öyküsü, transaminaz, LDH ve GGT düzeyleri ile steatoz derecesi arasında bir ilişki bulunamadı. Evre 1 steatozu olan 38 hastanın 8'inde kolelitiasis mevcutken, Evre 2 steatozu olan 62 hastanın 14'ünde, Evre 3 steatozu olan 36 hastanın 8'inde kolelitiasis saptanmış olup, aralarında anlamlı bir ilişki tesbit edilmedi.

## TARTIŞMA

Bugün batı ülkelerinde en sık görülen karaciğer hastalığı olarak kabul edilen (11) NASH olgularının çoğu sessiz bir seyir izlemekle birlikte, bazı olgularda steatohepatitis, fibrosis ve siroz gelişebilmektedir (2). Bu nedenle, başvuran poliklinik hastalarının rutin incelemelerinde tesadüfen de olsa karşılaşılan hepatik steatoz

takibi gereken bir durumdur. Her ne kadar bazı risk faktörleri tanımlansa da (2) halen etyolojisi ve tedavisi konusunda kesin veriler yoktur. Klinikte hepatik steatozun derecesinin belirleyicisi olacak faktörlerin saptanması, hastaya yaklaşımda büyük kolaylık sağlayacaktır. Hepatik fibrozis veya siroz gelişiminin tesbiti için karaciğer biyopsisi yapılması gereken hastaların seçiminde yol gösterecektir. Ultrasonografi, steatoz evrelemede kullanılabilirlikle birlikte duyarlılığı yağlanmanın az olduğu steatoz olgularında oldukça düşük, özgülüğü ise azdır (9). Sirozda karaciğer dokusu daha kaba görünmekle birlikte, steatoza benzer görüntü elde edilebilir (12).

Bu çalışmada, steatoz derecesini artırabilecek risk faktörü ve steatoz derecesinin belirteci olabilecek rutin bir laboratuvar tetkikinin olup olmadığı sorgulandı ve obezite dışında bir faktör tesbit edilemedi. Ayrıca, obezitede sık karşılaşılan bir diğer morbidite olan kolelitiasisin steatoz derecesi ile ilişkisi olmadığı, ikisinin fizyopatolojisinde farklı mekanizmaların rol oynayabileceği ve bu konuda daha fazla sayıda olgu üzerinde ileri çalışmalar gerektiği sonucuna varıldı. Çalışma sonucunda görüldüğü gibi, VKİ arttıkça steatoz derecesinin de arttığı görülmektedir. Otopsi çalışmalarında, obez erişkinlerin % 19'unda NASH olduğu (13), obezlerin % 60-70'inde karaciğer biyopsisi ile steatoz olduğu ve bunların yaklaşık % 20'sinde aktif inflamasyon ve fibrozis bulunduğu öne sürülmüştür (14,15).

NASH görülmesinin nedenleri arasında leptin düzeylerinde artış (16) suçlanmakta, fakat steatoz derecesi ile leptin düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı ileri sürülmektedir (17). Obez NASH olgularında patogenezi sorumlu olabileceği ileri sürülen bir diğer olay, oksidatif stres ile uyarılmış intrahepatik inflamatuvar cevaptır (18).

Obesite ile NASH arasındaki ilişki, NASH'in insülin direnç sendromunun bir parçası olabileceği görüşünün ortaya atılmasına neden olmuştur (11). Çalışmamızda bu sendromun birer parçası olan hipertansiyon ve diyabetin süresi ile diyabette kullanılan tedavi şeklinin steatoz derecesi ile ilişkili olmadığı bulundu. Diyabetik hasta grubunda, hastalar diyabet sürelerine göre gruplandırıldığında, olgu sayısının az olması çalışmanın sınırlayıcı yönü olup, daha geniş popülasyonlu çalışmalar bu konuya daha net ışık tutacaktır.

Yapılan bir çalışmada (7) obezlerde ALT düzeyinde yüksekliğin normallere göre daha sık görüldüğü

bildirilirken, bazı çalışmalarda (13,18) obez hastaların çoğunda yüksek ALT düzeylerinin karaciğer biyopsisinde inflamatuvar veya fibrotik bir değişiklik olmaksızın steatozla birlikte görüldüğü, yaklaşık % 30'unda fibrosis ve siroz ve bunların da % 40'ında progresif karaciğer hastalığı görülebildiği ileri sürülmüştür. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak (19-22) steatoz derecesi ile aminotransferaz yüksekliği arasında bir ilişki tesbit edilemedi. Olguların % 41.2'sinde hipertrigliseridemi, % 35.3'ünde hiperkolesterolemi tesbit edildi, fakat her ne kadar bazı yayınlarda steatoz için bir risk faktörü olduğu belirtilse de, hiperlipideminin steatoz derecesini artıran bir faktör olmadığı sonucuna varıldı.

Görüldüğü üzere, obezite NASH derecesini etkileyen önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle, tedavisi için en uygun metodun kilo vermek olduğu açıktır. Halen NASH olgularında karaciğer yağlanmasının derecesini, karaciğer hasarının ne durumda olduğunu belirleyecek invaziv bir işlem olan karaciğer biyopsisi dışında bir klinik belirteç yoktur. Bu nedenle, rutin incelemelerde veya transaminaz yüksekliği nedeni ile yapılan ultrasonografide karaciğer steatozu saptanan olgular yakın takip edilerek, uygun olanlarda karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Steatoz olgularında kesin prognostik faktörler halen tam olarak açıklanamadığından, karaciğer biyopsisi hastaların değerlendirilmesi ve takibinde altın standard özelliğindedir.

## KAYNAKLAR

1. Tung BY, Carithers RL: Cholestasis and alcoholic liver disease. Clinics in Liver Disease vol 3(3):585-601, 1999.
2. Nonalcoholic steatohepatitis. Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 6th ed., W.B. Saunders Company, 1998.
3. Neuschwander-Tetri BA: Nonalcoholic steatohepatitis: an evolving diagnosis. Can J Gastroenterol 14(4):321-326, 2000.
4. Sabir N, Sermez Y, Kazil S, Zencir M: Correlation of abdominal fat accumulation and liver steatosis: importance of ultrasonographic and anthropometric measurements. Eur J Ultrasound 14 (2-3):121-128, 2001.
5. Schlottmann K, Baer A, Lock G, Scholmerich J, Pelitzsch KD: The sonographic picture of an achogenic liver is an indicator of pathologic glucose tolerance. Dtsch Med Wochenschr 125(17):517-522, 2000.
6. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C: Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. Ann Intern Med 132(2):112-117, 2000.
7. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH: Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. Journal of Pediatrics 136(6):727-33, 2000.
8. Shimomura I, Bashmakov Y, Horton JD: Increased levels of nuclear SREBP-1c associated with fatty livers in two mouse models of diabetes mellitus. J Biol Chem 274(42):30028-30032, 1999.
9. Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR: Nonalcoholic steatohepatitis. Medical Clinics of North America 80(5):1147-1166, 1996.
10. Ellergezen A, Savcı G, Ediz B, Tuncel E: Karaciğer yağlanması: Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve kimyasal şift manyetik rezonans incelemesinin karşılaştırılması. TRD 32(4):470-476, 1997.