

Tip 2 diabetes mellituslu olgularda hepatosteatoz sıklığı

Hepatosteatoz prevalence in patients with type 2 diabetes mellitus

Ayşe Deniz KAHRAMAN*, Ahmet Mesrur HALEFOĞLU*, Nuran YILMAZ*,
Ahmet Nedim KAHRAMAN**, Barış TÜRK*,
Abdullah Soydan MAHMUTOĞLU*, Muzaffer BAŞAK*

* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği

** Kartal Dr. Lütfü Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Görüntüleme Merkezi

ÖZET

Amaç: Tip 2 diyabette hepatosteatoz varlığı, bilinen fakat yeterince incelenmemiş bir konudur. Çalışmamızda, transabdominal ultrasonografi kullanarak tip 2 diyabetli olgularda hepatosteatoz varlığını araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, çeşitli kliniklerden başvuran, 50 diyabetik ve 50 non-diyabetik hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde kronik alkol kullanımını öyküsü yoktu. Çalışmada, hastaların beden-kitle indeksi (BKİ), transaminaz düzeyleri ve kan lipid profilleri göz önüne alındı. Tüm incelemeler Diasonics synergy multisync m500 ultrasonografi cihazı ile yapıldı.

Bulgular: Diyabetik grupta 30 hastada (% 60), kontrol grubunda ise 12 hastada (% 24) USG ile hepatosteatoz belirlendi ($p < 0.01$). Her iki grup karşılaştırıldığında transaminaz düzeyleri, lipid profilleri ve BKİ açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda, tip 2 DM 'lu hastalarda, hepatosteatoza neden olan diğer etkenlerden bağımsız olarak, kontrol grubu ile kıyaslandığında hepatosteatoz oranının arttığını saptadık.

Anahtar kelimeler: Hepatosteatoz, diabetes mellitus, ultrasonografi

SUMMARY

Purpose: The presence of hepatosteatoz in type 2 diabetics is a well-known but poorly investigated subject. In our study, we investigated hepatosteatoz prevalence in type 2 diabetics using ultrasonography.

Material and method: 50 diabetic and 50 non-diabetic patients who applying from various clinics were included in our study. None of the patients had chronic alcohol abuse history. Body mass index (BMI), serum transaminase and lipid levels are also evaluated. All patients were evaluated by Diasonics synergy multisync m500 ultrasonography.

Results: Hepatosteatoz was determined in 30 patients in diabetic group (% 60) and 12 patients in control group (% 24) by using ultrasonography ($p < 0.01$). There was no significant statistical difference between two groups in regard of body mass index (BMI), serum transaminase and serum lipid levels ($p > 0.05$).

Conclusion: In our study, we concluded that hepatosteatoz is increased in patients with type II diabetes mellitus independent of other hepatosteatoz risk factors, in comparison to control group.

Keywords: Hepatosteatoz, diabetes mellitus, ultrasonography

AMAÇ

Tip 2 diabetes mellitusta (DM) hepatosteatoz varlığı, bilinen fakat yeterince incelenmemiş bir konudur. Hepatosteatozu olan tip 2 DM'lu hastaların bir kısmında ve özellikle de

orta yaşlı obez kadınlarda ciddi histolojik lezyon olarak bildirilen non-alkolik steatohepatit (NASH) tanımlanmıştır (1). Çalışmamızda, transabdominal ultrasonografi (USG) kullanarak tip 2 diyabetli olgularda hepatosteatoz varlığını araştırdık.

Yazışma Adresi:

Dr. Ayşe Deniz Kahraman
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Radyoloji Kliniği
Tel: (0212) 231 22 09/1561
e-mail: doctordeniz@yahoo.com

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, çeşitli kliniklerden başvuran, 50 diyabetik (GRUP 1) ve 50 non-diyabetik hasta (GRUP 2) dahil edildi. Çalışmaya tip 1 diyabetik hastaları dahil etmedik. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde kronik alkol ve karaciğere toksik ajan kullanımını öyküsü yoktu. Çalışmada, hastaların beden-kitle indeksi

* Bu çalışma, 27-31 Ekim 2004 tarihlerinde Antalya'da yapılmış olan 25. Ulusal Türk Radyoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

si (BKİ), transaminaz düzeyleri ve kan lipid profilleri göz önüne alındı. Tüm incelemeler Diasonics synergy multisync m500 RDUS cihazı ile yapıldı.

BULGULAR

GRUP 1’de 50 hastadan 18’inde 1. derece, 10’ unda 2. derece, 2’sinde 3. derece olmak üzere toplam 30 hastada (%60) USG ile hepatosteatoz tespit edildi. GRUP 2’de ise 8 hastada 1. derece, 4 hastada 2. derece olmak üzere toplam 12 hastada USG ile hepatosteatoz tespit edildi (%24). İki grup arasında hepatosteatoz açısından anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p<0.01$). Her iki grup karşılaştırıldığında transaminaz düzeyleri, lipid profilleri ve BKİ açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Karaciğerde aşırı yağ depolanması sebepleri şu şekilde sınıflandırılabilir (1):

1- Beslenme bozuklukları: Obezite, total parenteral beslenme, hızlı kilo kaybı

2- Metabolik hastalıklar: Diabetes mellitus, hipertrigliseridemi, abetalipoproteinemi, hipobetalipoproteinemi, Weber-Christian hastalığı, lipodistrofi

3- İlaçlar: Sentetik östrojen, kortikosteroidler, amiodoron, metotreksat, perheksilin, diltiazem, nifedipin

4- Cerrahi: Jejunoileal bypass, gastropeksi, uzun segment ince bağırsak kaybı, biliopankreatik diversiyon

5- Çevresel faktörler: Çevresel toksinler, hidrokarbonlar

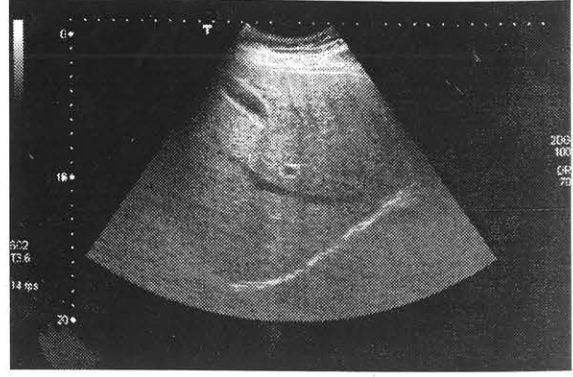
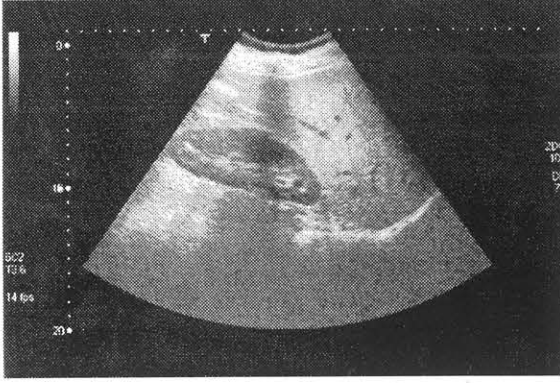
Non-alkolik yağlı karaciğer günlük 20 gr’ın altında alkol tüketimi olan kişilerde ortaya çıkan bir bozukluktur. Non-alkolik yağlı karaciğer, basit hepatosteatozdan nonalkolik steatohepatite kadar değişen geniş bir tabloyu içerir (1). Non-alkolik steatohepatit (NASH sendromu) 1980 yılında Ludwig ve arkadaşları tarafından, karaciğer biyopsisinde alkolik karaciğer hastalığına benzer bulgular izlenen (lobuler hepatite

beraber yağlı değişiklikler) ancak alkol tüketimi olmayan hastalarda tanımlanmıştır (2). Non-alkolik karaciğer yağlanması doğal seyri değişkenlik göstermektedir. Dişi cinsiyet, morbid obezite ve diyabet progresyon açısından risk faktörü olarak kabul edilmişlerdir (3, 4). Yakın zamanda, yüksek anjiyotensin ve TGF- β ’nın birlikteliğinin karaciğer fibrozisine öncülük ettiği öne sürülmüştür (5). Uzun yıllar takip edilen hastalarda histolojik progresyon göstermeyen basit hepatik steatozlu vakalarda iyi bir klinik gidiş vardır (6). NASH sendromu olan hastaların % 20’sinin siroza dönüştüğü gösterilmiştir (7).

NASH ve ilerlemiş fibrozise öncülük eden durumlar hakkında değişik yazarlar değişik fikirler öne sürmüşlerdir. Dixon ve arkadaşlarına göre hipertansiyon, ALT’nin 40 U/L’den yüksek olması ve insulin rezistans indeksinin 5’ten yüksek olması şartlarından 2 ya da 3’nün varlığı fibrozise gidişi gösterir (8). Ratziu ve arkadaşlarına göre ise vücut kitle indeksinin 28 kg/m²’den büyük olması, 50 yaşının üstünde olmak, ALT’nin normalin 2 katından yüksek olması ve trigliserid seviyesinin 1.7 mmol/L’den yüksek olması şartlarından hiçbirinin olmaması ya da sadece birinin olması septal fibrozis ya da sirozu dışlar (9).

Toplumda non-alkolik yağlı karaciğerin prevalansı %20 olarak kabul edilmektedir (10). NASH sıklığı erişkin obezlerde % 57.5-74 iken, obez çocuklarda bu oran % 22.5-52.8 bulunmuştur (1). Tip 2 DM NASH birlikteliği ise %34-75 arasında değişmektedir (3). Hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi veya ikisi birden vakaların % 20-81’inde görülür (6). NASH sendromunun patogenezi tam olarak anlaşılmış değildir; beslenme faktörleri ve hormonal faktörler patogeneze ileri sürülmüştür. İnsulin rezistansı ve oksidatif stres, obeziteye bağlı olarak yağ asidi sentezinin artıp serbest yağ asidi oksidasyonunun azalması patogeneze ileri sürülen faktörlerdir (3).

Rutin karaciğer testleri alkolik ve nonalkolik karaciğer yağlanması ayırımına yardımcı olmaz (3, 11, 12). Demir parametreleri hastala-



Resim I a-b: Hepatosteatozun diffüz ekojenite artışı ile karakterize USG görünümleri.

rın % 44-65'inde patolojiktir (3). Bazen otoimmün hepatitle beraber görülebilir (13). Karaciğer biyopsisi, NASH tanısında kesin tanı aracı kabul edilmesine rağmen, pratikte çoğunlukla sonografiden faydalanılır. Biyopsinin gerekliliği konusunda karşıt görüşler ileri sürülmüştür (14). Karaciğer biyopsisi yanlısı görüşlere göre biyopsi yapılması gerekçeleri; diğer karaciğer hastalığı nedenlerini dışlamak, NASH sendromunu steatozdan ayırtarak, fibrozis derecesini belirleyerek prognozu tahmin etmek ve fibrozisin ilerlemesini zaman içerisinde saptamaktır. Karaciğer biyopsisi karşıt görüşlere göre dezavantajlar; non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının prognozunun genellikle iyi olması, efektif tedavi yokluğu ve biyopsi ile ilişkili risk ve yüksek maliyet olarak sayılabilir. Ayrıca bazı çalışmalarda ultrasonografik bulgular histolojik sonuçlarla karşılaştırılmış ve USG'nin yağlı karaciğer tanısında duyarlılığı %80-95, özgüllüğü % 90-95 bulunmuştur (15). Biz de çalışmamızda Tip 2 DM'lu hastalarda ve kontrol grubunda yağlı karaciğer tanısı koyarken, USG kullandık. Çalışmaya tip 1 diyabetli olguları dahil etmedik, bunun sebebi Tip 1 diyabette eğer glisemi kontrolü iyi yapılıyorsa yağ depolanmamasıydı. Ancak tip 2 diyabette kan glikoz seviyesinden bağımsız olarak karaciğerde lipid depolanabilir (16). USG'de diffüz yağlanma, üniform bir şekilde ekojenite artışı şeklinde görülür (Resim I a-b). Bu görünüme parlak karaciğer adı verilir. Normalde portal venlerin ke-

narlarındaki Glisson kapsülüne ait ekojen görünümler kaybolur.

Karaciğerin ekojenitesine komşu böbreğin korteksi ile karşılaştırma yapılarak karar verilir. Yağlı infiltrasyonun USG görünümü derecesine göre 3'e ayrılır: (17) 1- Hafif yağlanma (1. Derece): Hepatik ekojenitede minimal diffüz artış, intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma çok iyi görülemez. 2- Orta derecede yağlanma (2. Derece): Hepatik ekojenitede orta derecede artış; intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma çok iyi görülemez. 3- Şiddetli yağlanma (3. Derece): Ekojenitede belirgin artış, karaciğer sağ lobunun posterior segmentine sesin penetre olamaması veya hepatik damarların kenarları ve diyafragma görülemez.

NASH'ın kanıtlanmış efektif bir tedavisi yoktur. Risk faktörlerini ortadan kaldırmak ve karaciğer koruyucu ilaçlar faydalı olabilir (18). Günümüzdeki tedavi anlayışında kilo kaybettirmek, ekzersiz programı, diabetes mellitusun tedavisi ve lipid hastalıklarının tedavisi uygulanan metodlardır. Deneysel tedavi olarak da ursodeoksikolik asit, vitamin E, diğer karaciğer koruyucu ilaçlar ve flebotomi denenmektedir (19).

SONUÇ

Non-alkolik yağlı karaciğer, basit hepatosteatozdan nonalkolik steatohepatite kadar değişen geniş bir tabloyu içerir (1). Yapılan çalışmalara göre, Tip 2 DM NASH birlikteliği ise %34-75

arasında değişmektedir (3). Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak (20), tip 2 DM'lu hastalarda, hepatosteatoza neden olan diğer etkenlerden bağımsız olarak, kontrol grubu ile kıyaslandığında hepatosteatoz oranının arttığını saptadık.

Bize göre, yağlı karaciğerin ileri dönem riskleri gözönüne alındığında, tip 2 diabetes mellituslu hastalarda yağlı karaciğerin varlığı sonografik olarak saptanmalı, takibi ve endikese tedavisi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lee RG, Keefle EB. Non - alcoholic fatty liver: causes and complications. In: J Bircher, JP Benhamou, M McIntyre et al, eds. Oxford Textbook of Clinical Hepatology, 2nd ed. Oxford Textbook of Clinical Hepatology, 2nd ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 1999: 1251-1257
2. Ludwig J et al. Mayo Clin Proc. 1980; 55: 434-438
3. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al. (1994). Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. Gastroenterology 107:1103-9
4. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. (1990). The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology 11:74-80
5. Dixon JB, Bhathal PS, Jonsson RS et al. (2003). Profibrotic polymorphisms predictive of advanced liver fibrosis in severely obese. J Hepatol 39: 967-971
6. Teli MR, James OF, Burt AL, Benneth MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow up study. Hepatology 1995; 22: 1714-1719.
7. Caldwell SH, Oelsner DH, Lezzoni JC, et al. Criptogenic cirrhosis: clinical characterisation and risk factors for underlying disease. Hepatology 1999; 29: 664-9.
8. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology. 2001;121:91-10
9. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. Gastroenterology. 2000; 118:1117-1123
10. Angulo P. N Engl J Med. 2002; 346: 1221-1231
11. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. (1988). Alcohol-like liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. Gastroenterology 95: 1056-62.
12. Pinto HC; Baptista A, Camilo ME, et al. (1996). Nonalcoholic steatohepatitis-Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. Dig Dis Sci 41: 172-9
13. Tajiri K; Takenawa H, Yamaoka K, et al. (1997). Nonalcoholic steatohepatitis masquerading as autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol 25(3): 538-40
14. Sorbi D, Mc Gill DB, Thistle JL, et al. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. Hepatology. 1999; 30: 477A.
15. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. Clin Radiol 1991; 43: 26-31
16. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am J Med. 1999; 107: 450-455
17. Klinik Radyoloji, E.Tuncel. 2002.
18. Knobler H, Schattner A. Non-alcoholic steatohepatitis. Lancet. 1999;354: 1298
19. Guma C, Viola L, Thome M, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: results of prospective clinical controlled trial. Hepatology. 1997;26:387 A
20. Silverman JF, Pories WJ, Caro JF: Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological, and biochemical considerations. Pathol Annu 24: 275-302, 1989